

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Mario Šekerija

**Uzroci smrti osoba sa šećernom bolešću
u Republici Hrvatskoj**

DISERTACIJA



Zagreb, 2013.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Mario Šekerija

**Uzroci smrti osoba sa šećernom bolešću
u Republici Hrvatskoj**

DISERTACIJA

Zagreb, 2013.

Ova doktorska disertacija izrađena je u Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo, Rockefellerova 7, Zagreb i Kliničkoj bolnici Merkur, Sveučilišnoj klinici za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Vuk Vrhovac, Zajčeva 19, Zagreb.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Željko Metelko

U planiranju ove disertacije i skupljanju podataka pomogli su mi razni prijatelji i kolege s Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo i Sveučilišne klinike Vuk Vrhovac. Svima im od srca zahvaljujem. Posebno bih se želio zahvaliti svom mentoru na razumijevanju i korisnim savjetima, Tamari Poljičanin na velikoj pomoći u dizajniranju ispitivanja, Tanji Ćorić na detaljnom razjašnjavanju pitanja vezanih uz mortalitetnu statistiku i Dei Ajduković na strpljivosti i brojnim metodološkim i statističkim savjetima.

Ovaj rad posvećujem svojoj obitelji, uz zahvalu za njihovu bezgraničnu ljubav i potporu.

Najveći trik koji je vrag ikad izveo bio je taj što je uvjerio svijet da ne postoji.

Charles Baudelaire, *Velikodušni kockar*, 1864. i

Verbal Kint, *Privedite osumnjičene*, 1995.

POPIS OZNAKA I KRATICA

ACCORD – „*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*“

ADVANCE – „*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation*“

BIS - *Basic Information Sheet*; osnovni podatkovni listić

CI – *confidence interval*; raspon pouzdanosti

CroDiab – hrvatski registar osoba sa šećernom bolešću

CroHORT – „*Croatian Adult Health Cohort Study*“

DCCT-EDIC – „*Diabetes Control and Complications Trial-Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*“

DM – *diabetes mellitus*; šećerna bolest

DPP-4 – dipeptidil peptidaza 4

GLP-1 – *Glucagone-like peptide 1*; glukagonu sličan peptid-1

GUK – glukoza u krvi

HZJZ – Hrvatski zavod za javno zdravstvo

HbA1c – glikirani hemoglobin

IDF – *International Diabetes Federation*; Međunarodna dijabetička federacija

MKB-10 – Međunarodna klasifikacija bolesti, deseta revizija

NHANES – „*The National Health and Nutrition Examination Survey*“

NN – Narodne novine

OHL – oralni hipoglikemizantni lijekovi

OR – *odds ratio*; omjer šansi

PHARE – „*Poland and Hungary: Assistance for Restructuring their Economies (PHARE)*“ – Program Europske komisije kasnije proširen i na zemlje središnje i istočne Europe

SAD – Sjedinjene Američke Države

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

TRIAD – „*Translating Research Into Action for Diabetes*“

UKPDS – „*United Kingdom Prospective Diabetes Survey*“

VADT – „*Veterans Affairs Diabetes Trial*“

V/O omjer – višestruki uzrok smrti/osnovni uzrok smrti

SADRŽAJ

1. UVOD	1
Definicija	1
Povijest	1
Podjela šećerne bolesti.....	2
Komplikacije šećerne bolesti i važnost regulacije glikemije	4
Epidemiologija šećerne bolesti u svijetu	7
Epidemiologija šećerne bolesti u Hrvatskoj	8
CroDiab registar	9
Mortalitetna statistika	16
Mortalitet u šećernoj bolesti	24
Uzroci smrti osoba sa šećernom bolešću – dosadašnje spoznaje.....	26
2. HIPOTEZA I CILJEVI.....	30
Hipoteza	30
Ciljevi rada	30
3. MATERIJALI I METODE.....	31
Izvori podataka	31
Statistička obrada podataka	32
4. REZULTATI	33
Umrle osobe u Hrvatskoj, 2010. godina.....	33
Pojavnost šećerne bolesti na potvrdama o smrti u općoj populaciji	34
Uzroci smrti u osoba s poznatom šećernom bolesti.....	42

Pojavnost šećerne bolesti na potvrdama o smrti umrlih osoba iz <i>CroDiab</i> registra	43
5. RASPRAVA	53
Prepoznatost šećerne bolesti kao uzroka smrti u općoj populaciji – usporedbe s drugim istraživanjima	54
Prepoznatost šećerne bolesti kao uzroka smrti u osoba sa šećernom bolešću iz <i>CroDiab</i> registra – usporedbe s drugim istraživanjima	58
Čimbenici povezani s prepoznavanjem šećerne bolesti kao uzroka smrti u osoba iz <i>CroDiab</i> registra	63
6. ZAKLJUČAK	66
7. SAŽETAK	68
8. SUMMARY	71
9. LITERATURA	74
10. ŽIVOTOPIS	88

1. UVOD

Definicija

Šećerna bolest (lat. *diabetes mellitus*; *DM*) je skupina poremećaja višestruke etiologije karakterizirana kroničnom hiperglikemijom s poremećajima u metabolizmu ugljikohidrata, proteina i masti koji nastaju zbog poremećaja u izlučivanju inzulina, djelovanju inzulina, ili oboje (1). Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) definira šećernu bolest kao vrijednost glukoze u plazmi ≥ 7 mmol/L natašte (bez kalorijskog unosa u prethodnih 8 sati) ili $\geq 11,1$ mmol/L 2 sata nakon oralnog testa tolerancije glukoze (1). Od 2011. godine, SZO u dijagnostiku DM uvodi i pokazatelj koji se do sada koristio za praćenje dugoročne (unatrag 2-3 mjeseca) kontrole glikemije, glikirani hemoglobin (HbA1c). Vrijednost HbA1c $\geq 6,5\%$ označava dijagnozu šećerne bolesti (2).

Povijest

Simptomi koji odgovaraju šećernoj bolesti prepoznati su od davnih vremena. Egipatski papirus iz 1550. godine prije Krista, koji je pronašao George Ebers, opisuje poliurična stanja koja odgovaraju dijabetesu. Areteus iz Kapadokije u 2. st. prvi upotrebljava izraz „diabetes“ (grč. *diabanein*, prolaziti kroz), u kojem „tekućina ne ostaje u tijelu čovjeka nego ga upotrebljava kao kanal kojim izlazi iz njega“, a pridjev „mellitus“ (lat. *mellitus*, sladak poput meda) prvi je upotrijebio John Rollo krajem 18. stoljeća (3).

U devetnaestom stoljeću provedena su prva detaljnija istraživanja vezana uz nastanak i ulogu glukoze u ljudskom organizmu, dok golemu prekretnicu čini 1921. godina, kad su Frederick Banting i Charles Best otkrili inzulin (4). To otkriće doprinosi

preživljenju osoba sa šećernom bolešću i mijenja prognozu šećerne bolesti u dugotrajnu bolest sklonu razvoju kroničnih komplikacija.

Podjela šećerne bolesti

Poremećaj u izlučivanju i/ili djelovanju inzulina koji obilježava šećernu bolest može nastati zbog različitih etioloških čimbenika i imati različit tijek, prema čemu se definiraju tipovi šećerne bolesti, kao što je prikazano u Tablici 1.

Tablica 1. Podjela šećerne bolesti, prema Stručnom povjerenstvu za dijagnozu i klasifikaciju šećerne bolesti (5)

Tip šećerne bolesti	Obilježja
Tip 1	Nastaje zbog uništenja β -stanica koje obično dovodi do potpunog nedostatka inzulina
Tip 2	Nastaje zbog progresivnog oštećenja u djelovanju inzulina udruženog s inzulinskom rezistencijom
Drugi tipovi nastali zbog drugih uzroka	Genetički nedostaci u funkciji β -stanica ili djelovanju inzulina, bolesti egzokrinog dijela gušterače (npr. cistična fibroza), inducirani lijekovima ili kemikalijama (npr. u liječenju HIV/AIDS-a)
Gestacijski	Prvi put dijagnosticiran tijekom trudnoće bez znakova poslije poroda

Zadatak liječenja šećerne bolesti je održavati razinu glikemije što bliže fiziološkoj, što se postiže na različite načine ovisno o tipu DM. S obzirom na apsolutni nedostatak inzulinske sekrecije koji je u podlozi tipa 1 šećerne bolesti, ona se mora liječiti inzulinom. Osnovni zadatak inzulinske terapije je oponašati fiziološko lučenje inzulina

uz što manji rizik od nastanka hipoglikemija. To se danas postiže inzulinskim preparatima s različitom duljinom djelovanja (od 3-24h), te takozvanom bazal-bolus terapijom u kojoj se uz jednu ili dvije doze dugodjelujućeg bazalnog inzulina (ujutro i navečer) prije svakog obroka daju brzodjelujući inzulini (6).

U tipu 2 šećerne bolesti postoje razne terapijske mogućnosti, koje odgovaraju različitim stadijima bolesti. U početku bolesti, smanjenje tjelesne težine uz promjenu prehrambenih navika i višu razinu tjelesne aktivnosti mogu značajno doprinijeti boljoj regulaciji glikemije. Ukoliko razina glikemije nije zadovoljavajuća, sljedeći korak su oralni hipoglikemizantni lijekovi (OHL), najčešće metformin. Druge vrste OHL uključuju npr. preparate sulfoniluree, meglitinide, tiazolidindione, inhibitore alfa-glukozidaze i inhibitore dipeptidil-peptidaze. Nova skupina lijekova (inkretini) uključuje sintetske analoge GLP-1 (engl. *glucagone-like peptide 1*) koji se primjenjuju parenteralno s ciljem poboljšanja lučenja inzulina (7), kao i inhibitore djelovanja DPP-4 (*dipeptidil peptidaza 4*; enzim koji inhibira razgradnju inkretina poput GLP-1) (8).

Komplikacije šećerne bolesti i važnost regulacije glikemije

Akutno povišena razina glukoze u krvi dovodi do ketoacidoze ili hiperosmolarnog hiperglikemijskog stanja koji dovode do poremećaja svijesti, vitalnih funkcija i, u odsustvu učinkovitog liječenja, smrti. Komplikacije koje mogu nastati zbog kronično povišene razine glukoze u krvi uključuju mikroangiopatiju (retinopatiju, nefropatiju), neuropatiju, kao i makroangiopatiju – oštećenja krvnih žila s posljedicama na kardiovaskularnom sustavu (3). U mnogim razvijenim zemljama, dijabetička retinopatija je najvažniji uzrok novonastale sljepoće u odraslih u dobi od 20-74 godine (9), a dijabetička nefropatija je najčešći uzrok terminalne bubrežne bolesti (10). Dijabetička neuropatija je najčešća kronična komplikacija šećerne bolesti koja se obično očituje kao pojava osjetnih senzacija (najčešće trnci u mirovanju) u stopalima i/ili gubitak osjeta, a ujedno je i rizični čimbenik razvoja dijabetičkog stopala i posljedičnih amputacija donjih udova (3).

Brojna istraživanja pokazala su da produžena izloženost visokim razinama glukoze u krvi dovodi do oštećenja malih krvnih žila koja su u podlozi nastanka komplikacija (3), kao i važnost dobre regulacije glikemije u sprječavanju nastanka takvih mikrovaskularnih komplikacija.

U DCCT-EDIC studiji, naprimjer, osobe s tipom 1 šećerne bolesti koje su liječene konvencionalnim načinom (dvije doze inzulina, bez prilagođavanja doza prema rezultatima samokontrole GUK) su imale HbA1c od 9,1% u usporedbi s 7,4% u intenziviranoj skupini (tri doze inzulina ili više uz prilagođavanje prema rezultatima samokontrole). Također, u skupini bolesnika koja nije imala retinopatiju na početku studije (primarna prevencija) opaženo je smanjenje rizika od nastanka retinopatije od

76%, a u skupini s blagom i umjerenom retinopatijom na početku opaženo je smanjenje rizika od progresije bolesti od 54% (11).

U velikom britanskom UKPDS istraživanju se 20 godina pratilo preko 5.000 osoba s novodijagnosticiranom šećernom bolešću tipa 2 koje su randomizirane u uobičajeno liječenje (dijeta, tablete ili inzulin se dodaju ako bolesnik razvije simptome ili glukozu natašte preko 15 mmol/L) i intenzivirano liječenje (sulfonilurea ili inzulin). Nakon 10-godišnjeg praćenja, medijan vrijednosti HbA1c bio je 7,9% u skupini bolesnika koji su konvencionalno liječeni i 7,0% među bolesnicima koji su liječeni intenziviranom terapijom (12). Rizik od nastanka mikrovaskularnih komplikacija (retinopatija definirana kao krvarenje u staklovini, laserska fotokoagulacija; zatajenje bubrega definirano kao serumski kreatinin >250 μ mol/L, ili smrt od bubrežnog zatajenja) se statistički značajno smanjio za 25% u skupini bolesnika podvrgnutih intenziviranoj terapiji nakon 10 godina. Nije bilo značajnog utjecaja intenzivirane glikemijske kontrole na makrovaskularne komplikacije šećerne bolesti, iako je postojalo smanjenje rizika od 16% za nastanak infarkta miokarda koje je bilo blizu razine statističke značajnosti ($p=0,052$). Međutim, u opservacijskom istraživanju istih bolesnika deset godina nakon objave ovih rezultata, kad oni više nisu trebali ostati pri dodijeljenoj terapiji, rizik od makrovaskularnih komplikacija je bio za 15% manji ($p=0,01$), a rizik od smrti od bilo kojeg uzroka za 13% manji u bolesnika koji su prvotno bili podvrgnuti intenzivnom liječenju, u usporedbi s onima koji su bili randomizirani u skupinu konvencionalnog liječenja (13). Ovi rezultati se pripisuju povoljnom učinku intenzivnog liječenja šećerne bolesti u ranijim fazama bolesti i smanjenju dugoročnog rizika za razvoj mikro- i makrovaskularnih komplikacija, tj. takozvanom „metaboličkom pamćenju“ (14).

Rezultati triju velikih nedavnih randomiziranih kontroliranih istraživanja, ACCORD (15), ADVANCE (16) i VADT (17), koja su zajedno uključivala preko 23.000 bolesnika, objavljeni su tijekom 2008. i 2009. godine. U istraživanjima su bolesnici podijeljeni u skupine intenzivnog i manje intenzivnog liječenja, a glavni promatrani ishod je bio nastanak makrovaskularne bolesti (fatalni i ne-fatalni infarkt miokarda i moždani udar). Ova istraživanja nisu pokazala značajne razlike između dvaju skupina bolesnika, štoviše, postojao je blagi porast mortaliteta od srčanih bolesti u skupini s intenzivnim liječenjem u ACCORD istraživanju.

Razlozi razlika rezultata istraživanja o utjecaju intenzivne regulacije glikemije na mikro- i makro-vaskularne komplikacije se vjerojatno nalaze u patogenezi samih komplikacija. Mikrovaskularne komplikacije (retinopatija, nefropatija i neuropatija) su visokospecifične za šećernu bolest te je produžena hiperglikemija glavni pokretač patofiziološkog mehanizma njihovog nastanka. Ateroskleroza, glavni pokretač nastanka makrovaskularnih komplikacija, je multifaktorski uzrokovana i, iako je regulacija glukoze bitan čimbenik, ona nije ni približno dovoljna za uspješnu prevenciju nastanka kardiovaskularnih bolesti (18).

Važan čimbenik u nastanku vaskularnih komplikacija šećerne bolesti je i genetska predispozicija koja je predmet ekstenzivnih istraživanja u zadnjih dvadesetak godina, s ciljem otkrivanja pojedinaca koji imaju povišen rizik nastanka komplikacija šećerne bolesti i time efikasnijeg raspolaganja budžetima zdravstvenih sustava. Mnogi genetski polimorfizmi koji su povezani s patogeneзом dijabetesa i kardiovaskularnih bolesti ispitani su kao mogući prediktori nastanka kardiovaskularnih bolesti u osoba sa šećernom bolešću (19). Navedeni polimorfizmi djeluju putem promjene aktivnosti

proteina, promjene njihove stabilnosti ili ekspresije i time mogućnosti održanja normalnog vaskularnog metabolizma, no samo za nekoliko je pokazano da imaju ulogu u predikciji nastanka kardiovaskularnih bolesti u osoba s dijabetesom.

Tako, naprimjer, C(-107)T polimorfizam gena PON1 iz skupine paraoksonaza pokazuje povišen rizik nastanka kardiovaskularnih bolesti u nositelja TT alela u odnosu na CT i CC alele (20), polimorfizam gena za enzim metilen-tetrahidrofolat reduktazu na mjestu 677 (promjena iz citozina u timin – nastaje termolabilan protein sa smanjenom enzimatskom aktivnošću koja dovodi do hiperhomocisteinemije) je povezan s većim rizikom nastanka dijabetičke retinopatije (21, 22) i nefropatije (23, 24), a polimorfizmi NOS3 gena iz skupine gena za enzim sintazu dušičnog oksida povezani su sa smanjenom produkcijom dušičnog oksida i promijenjenom endotelnom funkcijom uz povezanost s nastankom dijabetičke nefropatije (25).

Epidemiologija šećerne bolesti u svijetu

Prema procjenama Međunarodne dijabetičke federacije (*International Diabetes Federation; IDF*) za 2010. godinu, na koju se odnose podaci iz ovog istraživanja, prevalencija šećerne bolesti u svijetu iznosi 6,6%, a u Europi 8,5% u dobnoj skupini 20-79 godina. Predviđa se da će porast učestalosti šećerne bolesti u razdoblju od 2010. do 2030. godine iznositi 54% na svjetskoj razini, odnosno da će broj oboljelih s 284,6 milijuna porasti na 438,4 milijuna (26). Također, u 2010. godini 344 milijuna ljudi imaju poremećenu toleranciju glukoze (stanje u kojem vrijednosti glukoze u krvi nisu u fiziološkim granicama, ali još uvijek nisu postignuti kriteriji za dijagnozu šećerne bolesti), a procjenjuje se da će u 2030. godini taj broj porasti na 472 milijuna (27).

Šećerna je bolest također značajan uzrok preuranjene smrti, a procjene SZO za 2010. godinu upućuju na preko 634.000 smrti pripisivih dijabetesu u Europi (mortalitetni udio od 11% u sveukupnoj smrtnosti), uz znatno veće mortalitetne udjele u žena u starijim dobnim skupinama (28).

Epidemiologija šećerne bolesti u Hrvatskoj

Prema procjenama IDF-a je u 2010. godini ukupan broj osoba s dijagnosticiranom i nedijagnosticiranom šećernom bolešću u Hrvatskoj iznosio približno 316.000 (27). Prema skupnim izvješćima s primarne razine zdravstvene zaštite iz Hrvatskog zdravstveno-statističkog ljetopisa za 2010. godinu, oko 214.000 osoba u Hrvatskoj imalo je dijagnosticiranu šećernu bolest (29), što implicira da trećina bolesnika još uvijek nije znala da živi sa šećernom bolešću.

Prema istraživanju Metelka i suradnika (30), temeljenom na podacima iz Prvog hrvatskog zdravstvenog projekta, koji je proveden sredinom devedesetih godina 20. stoljeća (31), prevalencija šećerne bolesti (definirane kao potvrđan odgovor na pitanje „Imate li šećernu bolest?“ i/ili uzimanje oralnih hipoglikemijskih lijekova i/ili vrijednosti glukoze natašte ≥ 7 mmol/L) u dobnoj skupini 18-65 godina iznosila je 6,1%, s tim da 42% bolesnika još nije bilo dijagnosticirano. Među 35.643 osoba koje su 2010. godine prijavljene u Hrvatski registar osoba sa šećernom bolešću (*CroDiab*), njih 92% je imalo tip 2 bolesti, 6% tip 1 bolesti, 1% gestacijski dijabetes, a 1% neki od ostalih tipova bolesti (32).

U kohorti od 3.229 ispitanika iz Croatian Adult Health Cohort (CroHort) istraživanja praćenih između 2003. i 2008. godine, kumulativna petogodišnja incidencija šećerne bolesti dobivene samoiskazom u dobi od 20-79 godina iznosila je 5,6% (33). Dobno-

standardizirana incidencija (na svjetsku populaciju) tipa 1 šećerne bolesti u dobnoj skupini 0-14 godina u Hrvatskoj iznosila je 8,87/100.000 (8,47/100.000 u djevojčica i 9,26/100.000 u dječaka), uz prisutan porast incidencije od 9% godišnje u razdoblju 1995.-2003. godine (34).

CroDiab registar

Epidemiologija prati pojavu i rasprostranjenost bolesti ili događaja povezanih sa zdravljem u pojedinim populacijama, uključujući proučavanje čimbenika koji na to utječu, a dobivena saznanja koriste se u kontroli zdravstvenih problema (35). Registar je, pak, posebni statističko-epidemiološki instrument za poimenično višegodišnje praćenje osoba s određenim oštećenjem zdravlja. Praćenje mjera učestalosti bolesti (incidencije, prevalencije, mortaliteta) u različitim populacijama može ukazati na određene genetske ili okolišne rizične čimbenike. Postojanje kvalitetnih i međusobno usporedivih registara je neophodno kako bi se mogle donositi dobro utemeljene strateške odluke i određivati prioritete u zdravstvenoj politici. Registri za šećernu bolest su dobar primjer učinkovitog praćenja važnog javnozdravstvenog problema, i odavno su prepoznati kao važna oruđa u borbi za poboljšanje kvalitete zdravstvene zaštite i zdravlja ciljane populacije, kao i ukazivanja na moguće neočekivane popratne pojave liječenja (36-38).

Potreba postojanja kvalitetnog registra osoba sa šećernom bolešću je već dugo prepoznata unutar hrvatske dijabetološke zajednice. Sedamdesetih godina 20. stoljeća je pri Sveučilišnoj klinici Vuk Vrhovac osnovan republički registar osoba sa šećernom bolešću, čiji je cilj bio praćenje različitih pokazatelja šećerne bolesti koji su smatrani značajnima s epidemiološkog stajališta, s evoluiranjem pokazatelja koji su praćeni unutar registra i načinom obrade pristiglih podataka (Slika 2).

PRIJAVA
REGISTAR ZA DIJABETES SR HRVATSKE

CENTAR ZA DIJABETES

BROJ KARTONA

IDENTIFIKACIJSKI BROJ

PREZIME I IME

ADRESA STALNOG BORAVKA
(ulica, broj, mjesto, općina)

DATUM ROĐENJA DAN MJESEC GODINA

SPOL M Ž ZANIMANJE

STRUČNA SPREMA

1 - VSS 2 - VSS 3 - SSS 4 - VKV 5 - KV 6 - NSS 7 - NKV 8 - BEZ STR. SPR.

KATEGORIJA OSIGURANJA

1 ZMIO 2 SIZ akt 3 SIZ ostali 4 OSTALE KATEGORIJE

DIJAGNOZA DIJABETESA UTVRĐENA GODINE

RIZIKO FAKTORI U MOMENTU DIJAGNOZE DIJABETESA (0 - NE, 1 - DA)

DM U OBITELJI DEBLJINA TEŠKA INFEKCIJA

PANKREATITIS OSTALO

REGULACIJA DIJABETESA 1 REG 2 NEDOV. REG. 3 NEREGULIRAN

TIP DIJABETESA (PREMA SZO)

KOMPLIKACIJA DIJABETESA (0-NE, 1-DA, 2-SUSPEKTAN)	PREGLEDAN	PRISUTNA OD GODINE KOMPLIKACIJA
RETINOPATIJA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NEFROPATIJA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NEUROPATIJA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CEREBROVASKULARNA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PERIFERNE KRVNE ŽILE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
KARDIOVASKULARNE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HIPERTENZIJA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

VOZAČ 0 NE 1 DA

TERAPIJA DIJABETESA 1 - DIJETA 2 - TABLETE 3 - INSULIN

4 - TABL. + INS.

VISINA cm:

TEŽINA kg:

DATUM PRIJAVE

POTPIS LJEEČNIKA KOJI ISPUNJAVA PRIJAVU

Slika 2. Obrazac za prijavu osoba sa šećernom bolešću
Registar za dijabetes SR Hrvatske, sredina osamdesetih godina 20. stoljeća

Jedan od prijelomnih trenutaka javnozdravstvenih aktivnosti na području šećerne bolesti svakako je bilo usvajanje St. Vincentske deklaracije 1989. godine u Italiji (39, 40). Deklaracija je naglasila da odgovornost za smanjenje opterećenja šećernom bolešću leži na vladama i zdravstvenim politikama europskih zemalja i definirala osnovni podatkovni listić (engl. *Basic Information Sheet*, BIS) koji se preporuča za prijavljivanje i praćenje bolesnika sa šećernom bolešću, temeljen na iskustvima i obrascima za skupljanje podataka iz hrvatskog registra za šećernu bolest. Uz osnovne podatke o bolesniku, BIS listić sadrži i podatke o trajanju i tipu dijabetesa, komplikacijama, liječenju i laboratorijskim pokazateljima, kao što je prikazano na

Slikama 3a i 3b, današnjem službenom obrascu za skupljanje podataka unutar *CroDiab* registra.

Registar osoba sa šećernom bolešću Liječnik: _____

(Ime i prezime, šifra)

Cro Diab 

Centar: _____

Datum prijave: _____

JMBG* <input type="text"/>	Prezime* <input type="text"/>	Spol <input type="radio"/> M <input type="radio"/> Ž	Datum rođenja <input type="text"/>
OIB <input type="text"/>	Ime* <input type="text"/>	Mjesto i adresa stanovanja <input type="text"/>	
<input type="radio"/> Aktivan <input type="radio"/> Premješten <input type="radio"/> Preminuo	<input type="radio"/> Neodređen <input type="radio"/> Tip 1 <input type="radio"/> Tip 2 <input type="radio"/> Drugi <input type="radio"/> Gestacijski	Dijabetes od <input type="text"/>	OHL od <input type="text"/>
		Inzulin od <input type="text"/>	Intenzivirana th od <input type="text"/>
Razlog dolaska	Pregled <input type="radio"/> Hospitalizacija <input type="radio"/>	Redovna kontrola <input type="checkbox"/>	Regulacija <input type="checkbox"/>
		Komplikacije <input type="checkbox"/>	God. preg. <input type="checkbox"/>
		Novo dijagnost. <input type="checkbox"/>	Trudnoća <input type="checkbox"/>
		Hitno stanje <input type="checkbox"/>	Drugo <input type="checkbox"/>
Trudnoća	Okončanih u zadnjih 12 mjeseci <input type="radio"/> <input type="checkbox"/>	Normalnih <input type="checkbox"/>	Pobačaja <input type="checkbox"/>
		Većih malform <input type="checkbox"/>	Perinat.smrtni <input type="checkbox"/>
Faktori rizika trenutno stanje	Pušač <input type="radio"/> <input type="checkbox"/>	AKO DA: cig./dan <input type="text"/>	Alkohol <input type="radio"/> <input type="checkbox"/>
		AKO DA: g/tj. <input type="text"/>	
Samokontrola	Samokontrola <input type="radio"/> <input type="checkbox"/>	Broj mjerenja GUK/ tjedan <input type="text"/>	Broj mjerenja GUM/ tjedan <input type="text"/>



Edukacija/ Udruga dijabetičara	Zdrava prehrana <input type="radio"/> <input type="checkbox"/>	Skrb o stopalima <input type="radio"/> <input type="checkbox"/>	Komplikacije <input type="radio"/> <input type="checkbox"/>	Samonadzor <input type="radio"/> <input type="checkbox"/>
	Hipoglikemija. <input type="radio"/> <input type="checkbox"/>	Samost.izmjena th. <input type="radio"/> <input type="checkbox"/>	Član udruge dijabetičara <input type="radio"/> <input type="checkbox"/>	
Mjerenja najnovije vrijednosti u proteklih 12 mjeseci	Težina <input type="text"/> kg Visina <input type="text"/> cm BMI <input type="text"/> kg/m ²	Krvni tlak <input type="text"/> / <input type="text"/> mmHg	Uk.kol <input type="text"/> mmol/l	HDL kol. <input type="text"/> mmol/l
	Guk-nt <input type="text"/> mmol/l Guk-pp <input type="text"/> mmol/l HbA1c <input type="text"/> %	Kreatinin <input type="text"/> μmol/l Albumin. <input type="text"/> mg/24h Proteinur <input type="text"/> g/24h	LDL kol. <input type="text"/> mmol/l	Triglic. <input type="text"/> mmol/l
Praćenje po Deklaraciji St.Vincent	Sljepoća <input type="radio"/> <input type="checkbox"/> zadnjih 12mj <input type="radio"/> <input type="checkbox"/>	MI/CABG/Angiopl. <input type="radio"/> <input type="checkbox"/> zadnjih 12mj <input type="radio"/> <input type="checkbox"/>	Term.faza bubr.bol. <input type="radio"/> <input type="checkbox"/> zadnjih 12mj <input type="radio"/> <input type="checkbox"/>	Amp.noge izn.gležnja <input type="radio"/> <input type="checkbox"/> zadnjih 12mj <input type="radio"/> <input type="checkbox"/>
	Moždani udar <input type="radio"/> <input type="checkbox"/> zadnjih 12mj <input type="radio"/> <input type="checkbox"/>	Amp.noge isp.gležnja <input type="radio"/> <input type="checkbox"/> zadnjih 12mj <input type="radio"/> <input type="checkbox"/>		
Simptomi u zadnjih 12 mjeseci	Posturalna hipotenzija <input type="radio"/> <input type="checkbox"/>	Periferna neuropatija <input type="radio"/> <input type="checkbox"/>	Klaudikacije <input type="radio"/> <input type="checkbox"/>	
	Anginozni bolovi <input type="radio"/> <input type="checkbox"/>			

*Obavezna polja (umjesto JMBG-a može se upisati OIB ili kombinacija datum rođenja + mjesto + spol)

Slika 3a. BIS – obrazac za prijavljivanje i praćenje bolesnika sa šećernom bolešću

Registar osoba sa šećernom bolešću

Cro Diab

Pregledi oči i nogu	 OČI Datum <input type="text"/> Pregledane u zadnjih 12 mj. <input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	 STOPALA Datum <input type="text"/> Pregledana u zadnjih 12 mj. <input type="radio"/> D <input type="radio"/> N																																																					
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>D</th> <th>L</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Fotokoagulacija</td> <td><input type="radio"/> D <input type="radio"/> N</td> <td><input type="radio"/> D <input type="radio"/> N</td> </tr> <tr> <td>Katarakta</td> <td><input type="radio"/> D <input type="radio"/> N</td> <td><input type="radio"/> D <input type="radio"/> N</td> </tr> <tr> <td>Retina vidljiva</td> <td><input type="radio"/> D <input type="radio"/> N</td> <td><input type="radio"/> D <input type="radio"/> N</td> </tr> <tr> <td>AKO DA: Makulopatija</td> <td><input type="radio"/> D <input type="radio"/> N</td> <td><input type="radio"/> D <input type="radio"/> N</td> </tr> <tr> <td>Retinopatija</td> <td><input type="radio"/> D <input type="radio"/> N</td> <td><input type="radio"/> D <input type="radio"/> N</td> </tr> <tr> <td>Ako Rp: Neproliferativna</td> <td><input type="radio"/> D <input type="radio"/> N</td> <td><input type="radio"/> D <input type="radio"/> N</td> </tr> <tr> <td>Preproliferativna</td> <td><input type="radio"/> D <input type="radio"/> N</td> <td><input type="radio"/> D <input type="radio"/> N</td> </tr> <tr> <td>Proliferativna</td> <td><input type="radio"/> D <input type="radio"/> N</td> <td><input type="radio"/> D <input type="radio"/> N</td> </tr> <tr> <td>Uznapredovalo dijabetičko oštećenje oka</td> <td><input type="radio"/> D <input type="radio"/> N</td> <td><input type="radio"/> D <input type="radio"/> N</td> </tr> <tr> <td>Oštrina vida:</td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> </tr> </tbody> </table>		D	L	Fotokoagulacija	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	Katarakta	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	Retina vidljiva	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	AKO DA: Makulopatija	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	Retinopatija	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	Ako Rp: Neproliferativna	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	Preproliferativna	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	Proliferativna	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	Uznapredovalo dijabetičko oštećenje oka	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	Oštrina vida:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>D</th> <th>L</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Normalan vibracijski osjet</td> <td><input type="radio"/> D <input type="radio"/> N</td> <td><input type="radio"/> D <input type="radio"/> N</td> </tr> <tr> <td>Normalna osjetljivost na iglu</td> <td><input type="radio"/> D <input type="radio"/> N</td> <td><input type="radio"/> D <input type="radio"/> N</td> </tr> <tr> <td>Puls prisutan</td> <td><input type="radio"/> D <input type="radio"/> N</td> <td><input type="radio"/> D <input type="radio"/> N</td> </tr> <tr> <td>Zacijeljeni ulkus</td> <td><input type="radio"/> D <input type="radio"/> N</td> <td><input type="radio"/> D <input type="radio"/> N</td> </tr> <tr> <td>Akutni ulkus/ gangrena</td> <td><input type="radio"/> D <input type="radio"/> N</td> <td><input type="radio"/> D <input type="radio"/> N</td> </tr> <tr> <td>Bypass/ angioplastika</td> <td><input type="radio"/> D <input type="radio"/> N</td> <td><input type="radio"/> D <input type="radio"/> N</td> </tr> </tbody> </table>		D	L	Normalan vibracijski osjet	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	Normalna osjetljivost na iglu	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	Puls prisutan	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	Zacijeljeni ulkus	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	Akutni ulkus/ gangrena	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	Bypass/ angioplastika	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N
	D	L																																																					
Fotokoagulacija	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N																																																					
Katarakta	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N																																																					
Retina vidljiva	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N																																																					
AKO DA: Makulopatija	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N																																																					
Retinopatija	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N																																																					
Ako Rp: Neproliferativna	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N																																																					
Preproliferativna	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N																																																					
Proliferativna	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N																																																					
Uznapredovalo dijabetičko oštećenje oka	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N																																																					
Oštrina vida:	<input type="text"/>	<input type="text"/>																																																					
	D	L																																																					
Normalan vibracijski osjet	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N																																																					
Normalna osjetljivost na iglu	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N																																																					
Puls prisutan	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N																																																					
Zacijeljeni ulkus	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N																																																					
Akutni ulkus/ gangrena	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N																																																					
Bypass/ angioplastika	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	<input type="radio"/> D <input type="radio"/> N																																																					
Kvaliteta života hitna stanja	Hipoglikemija <input type="text"/> broj/god.	Hiperglikemija <input type="text"/> broj/god.	Bolovanje <input type="text"/> dana/god.	Hospitalizacija <input type="text"/> dana /god.																																																			
Liječenje šećerne bolesti	Samo dijeta <input type="radio"/> D <input type="radio"/> N Bigvanidi <input type="radio"/> D <input type="radio"/> N Sulfonilureja <input type="radio"/> D <input type="radio"/> N Inhibitori glukozidaze <input type="radio"/> D <input type="radio"/> N Derivati benzoične kiseline <input type="radio"/> D <input type="radio"/> N Tiazolidindioni <input type="radio"/> D <input type="radio"/> N Inkretini <input type="radio"/> D <input type="radio"/> N		Broj inzulinskih injekcija po danu <input type="text"/> Inzulinska pumpa <input type="radio"/> D <input type="radio"/> N Drugo liječenje <input type="radio"/> D <input type="radio"/> N																																																				
Razlog dodatnog liječenja	Hipertenzija <input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	Slabost srca <input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	Ishemijska bolest srca <input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	Dislipidemija <input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	Nefropatija <input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	Neuropatija <input type="radio"/> D <input type="radio"/> N	Drugo <input type="radio"/> D <input type="radio"/> N																																																

Potpis, pečat liječnika: _____

Slika 3b. BIS – obrazac za prijavljivanje i praćenje bolesnika sa šećernom bolešću

Ideja o nacionalnoj implementaciji BIS-a u medicinskim ustanovama koje u svojoj skrbi imaju osobe sa šećernom bolešću dovodi 1996. godine do razvoja programa CroDiab NET, okosnice današnjeg CroDiab registra (41, 42). Osnovnom BIS modulu priključeni su moduli potrebni za klinički rad s bolesnicima, kao što su registar lijekova, popis dijagnoza prema desetom izdanju Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-10) (43) i polja za bilježenje liječničkog mišljenja. Nakon zakonskog propisivanja obveze prijavljivanja bolesnika u registar (44, 45), 2006. godine započinje razvoj CroDiab WEB-a, sustava prijavljivanja podataka u registar putem interneta, u koji su uključeni pokazatelji s BIS listića. Budući da ovaj sustav obuhvaća i dio bolesnika koji se ne kontroliraju kod dijabetologa, on omogućuje bolju reprezentativnost podataka.

Zakonska obveza prijave podataka u registar odnosi se na sve liječnike primarne, sekundarne i tercijarne zdravstvene zaštite koji skrbe o osobama sa šećernom bolešću. Oni su dužni najmanje jednom godišnje prijaviti skup podataka BIS-a za svakog bolesnika na jedan od sljedećih načina:

- liječnici u centrima sekundarne i tercijarne zdravstvene zaštite koji u sklopu svojih djelatnosti provode zaštitu i liječenje osoba sa šećernom bolešću popunjavaju BIS korištenjem sustava *CroDiab NET*
- liječnici u ostalim centrima sekundarne/tercijarne i svim centrima primarne zdravstvene zaštite popunjavaju BIS korištenjem sustava *CroDiab WEB*
- liječnici kojima je nedostupno korištenje informacijske tehnologije popunjavaju papirnate obrasce BIS i dostavljaju ih poštom na adresu *CroDiab* registra

Izvor podataka za registar je i baza podataka o umrlim osobama Državnog zavoda za statistiku odnosno Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, s kojom se svake godine uspoređuju podaci *CroDiab* registra kako bi se dobio uvid u promjene mortaliteta i osigurala ažurnost podataka o osobama sa šećernom bolešću unutar registra.

Od 2007. godine *CroDiab* je obuhvaćen i Nacionalnim programom zdravstvene zaštite osoba sa šećernom bolešću (46, 47), u kojem se dodatno prepoznaje kao metoda prevencije razvoja komplikacija šećerne bolesti.

U *CroDiab* registru 2010. godine postoje zapisi o 110.804 bolesnika, a te godine su pristigle prijave za 35.643 osobe sa šećernom bolešću iz 232 centra primarne, 15 centara sekundarne i 4 centra tercijarne zdravstvene zaštite. Godišnji izvještaji su od 2006. godine dostupni na mrežnim stranicama Sveučilišne klinike Vuk Vrhovac (www.idb.hr) i Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (www.hzjz.hr), a uz podatke o broju pristiglih prijava i epidemiološke podatke sadržavaju i najvažnije obuhvaćene kliničke parametre u obliku tablica i/ili grafova. Izvještaji su i sastavni dio Hrvatskog zdravstveno-statističkog ljetopisa (29), u kojem se svake godine publiciraju najznačajniji podaci vezani uz zdravlje populacije.

Mortalitetna statistika

Istraživanje o umrlim osobama je kontinuirano i sustavno prikupljanje informacija povezanih s evidencijom događaja smrti koje je regulirano odgovarajućim zakonima svake države (48). Počeci registracije uzroka smrti sežu u 15. stoljeće u Italiji, gdje su medicinska izobrazba i društvena administracija bili znatno razvijeniji od ostatka Europe. Prisjećajući se velike epidemije kuge koja je stoljeće ranije ubila više od trećine stanovništva, lokalne zdravstvene vlasti su donijele skup administrativnih propisa o postupcima prilikom smrti. Ti postupci su zahtijevali izdavanje potvrde o smrti koja je sadržavala ime i dob umrlog, kao i uzrok smrti određen od strane liječnika, prije nego što se mogla izdati dozvola za ukop (49). Kako bi se osigurala usporedivost podataka, bilo je neophodno standardizirati uzroke smrti koji mogu biti navedeni na potvrdi. Nakon brojnih pokušaja koji nisu doživjeli značajniji odjek, francuski liječnik Jacques Bertillon, voditelj zdravstvene statistike grada Pariza, je 1893. predstavio svoju klasifikaciju uzroka smrti koju su prihvatile brojne zemlje. Američka javnozdravstvena udruga je prihvatila i preporučila njegovu klasifikaciju te donijela odluku o održavanju sastanaka svakih deset godina na kojima će se ona po potrebi revidirati. Tako je 1900. godine donešena prva Međunarodna klasifikacija bolesti, koja je kasnije nadopunjavana do današnjeg desetog izdanja (43).

Usvajanje standardizirane klasifikacije bolesti znatno je doprinijelo mogućnosti usporedbe zdravstvenog stanja različitih populacija. Svjetska zdravstvena organizacija redovito publicira mortalitetne podatke za države koje imaju dostupne podatke, što je omogućilo mjerenje opterećenja bolešću (engl. *burden of disease*) u raznim populacijama, prije nego što su bila moguća detaljnija praćenja samog morbiditeta (50).

Mortalitetna statistika u Hrvatskoj

Hrvatska ima višestoljetnu evidenciju vitalnih događaja koja je do 1945. godine praćena kroz crkvene knjige (51), a današnji sustav prikupljanja podataka o umrlim osobama postoji od 1950. godine. Podaci se prikupljaju na temelju individualnih statističkih obrazaca za svaki upisani vitalni događaj u državnu maticu. Sustav prikupljanja podataka o umrlim osobama reguliran je zakonima koji povezuju različite društvene sektore: zdravstvo, pravosuđe i državnu upravu.

Prema Zakonu o službenoj statistici (NN 103/03) Državni zavod za statistiku (DZS) je glavni nositelj istraživanja o umrlim osobama. Zakon o državnim maticama (NN 96/93) propisuje način na koji se činjenica smrti upisuje u maticu umrlih na temelju Prijave i Potvrde o smrti (PS) koju je ispunio liječnik, druga osoba ovlaštena za utvrđivanje smrti ili zdravstvena ustanova (51). Zakon o zdravstvenoj zaštiti (NN 150/08) i Pravilnik o načinu pregleda umrlih te o utvrđivanju vremena i uzroka smrti (NN 121/99, 133/99 i 112/00) propisuju izgled i sadržaj Prijave i Potvrde o smrti te rad imenovanih liječnika i drugih zdravstvenih djelatnika koji utvrđuju vrijeme i uzrok smrti.

Nakon provođenja istraživanja na kojem se temelje podaci iz ove disertacije, 2011. godine donesen je novi Pravilnik o obrascu potvrde o smrti (NN 46/11) koji je dodatno usklađen s pravilnikom Europske unije, bez bitnijih promjena koje bi utjecale na usporedivost dobivenih podataka prije i poslije tog pravilnika (Slike 4a i 4b).

Zdravstvena ustanova/mrtvozornik

POTVRDA O SMRTI

I. dio

Evidencijski broj Broj osigurane osobe OIB

1. IME I PREZIME UMRLE OSOBE I PREZIME PRIJE SKLAPANJA BRAKA		2. SPOL	
		M	Ž
3. DATUM SMRTI	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <small>(dan) (mjesec) (godina) (sat) (min)</small> <small>(za dojenčad do 7 dana)</small>	4. MJESTO SMRTI	
		- naselje <input type="text"/>	
		- grad / općina <input type="text"/>	
		- županija <input type="text"/>	
5. DATUM ROĐENJA	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <small>(dan) (mjesec) (godina) (sat) (min)</small>	7. NARODNOST	
6. MJESTO I DRŽAVA ROĐENJA		8. DRŽAVLJANSTVO	
9. PREBIVALIŠTE			
- naselje <input type="text"/>		- ulica i kućni broj <input type="text"/>	
- grad / općina (strana država) <input type="text"/>		- županija <input type="text"/>	
10. BRAČNO STANJE: 1 - Neoženjen / Neudata 2 - Oženjen / Udata 3 - Razveden / Razvedena 4 - Udovac / Udovica 5 - Nepoznato <input type="checkbox"/>			
11. IME I PREZIME BRAČNOG DRUGA I PREZIME PRIJE SKLAPANJA BRAKA			
12. IME I PREZIME RODITELJA UMRLOG		Oca <input type="text"/>	
		Majke <input type="text"/>	
13. IME I PREZIME, ODNOSNO NAZIV PRAVNE OSOBE KOJA JE PRIJAVILA SMRT			
14. MJESTO GDJE JE SMRT NASTUPILA		NAZIV	
15. ZAVRŠENA ŠKOLA			
1 Bez škole ili 1-3 razreda osnovne škole		6 Viša škola i I (VI.) stupanj fakulteta i stručni studij <input type="checkbox"/>	
2 Nepotpuna osnovna škola		7 Fakultet, umjetnička akademija i sveučilišni studij <input type="checkbox"/>	
3 Osnovna škola		8 Magisterij	
4 Srednja škola za zanimanje u trajanju 1 do 3 godine i škola za KV i VKV		9 Doktorat	
5 Srednja škola za zanimanje u trajanju 4 godine i gimnazija		10 Nepoznato	
16. ZANIMANJE (koje je pokojnik obavljao tijekom života - ne upisivati umirovljenik)			
17. AKTIVNOST			
1 Obavljao/la zanimanje u radnom odnosu ili samostalno		4 Osoba s ostalim primanjima	
2 Nezaposlen (traži prvo ili ponovno zaposlenje)		5 Kućanica	
3 Umirovljenik (starosni, invalidski, obiteljski)		6 Dijete, učenik ili student	
		7 Ostale uzdržavane osobe	
		8 Osoba na radu ili boravku u inozemstvu	
		9 Nepoznato	
18. ISPUNITI SAMO ZA DJECU DO 30 DANA STAROSTI 1. Porodna težina <input type="text"/> grama 2. Gestacijska dob <input type="text"/> navršenih tjedana			
19. ISPUNITI SAMO ZA DJECU DO 1 GODINE STAROSTI 19.4 Koliko je do sada majka rodila djece (ne uključujući ovo umrlo dojenče) <input type="text"/>			
19.1 Datum rođenja majke <input type="text"/>		od toga: a) živorođenih <input type="text"/> b) mrtvorođenih <input type="text"/>	
19.2 Zanimanje majke: <input type="text"/>			
19.3 Školska sprema majke: <input type="text"/>		19.5 Je li dijete rođeno u braku: 1 - DA 2 - NE 9 - NEPOZNATO <input type="checkbox"/>	

Slika 4a. Potvrda o smrti, I. dio (NN 46/11)

OIB

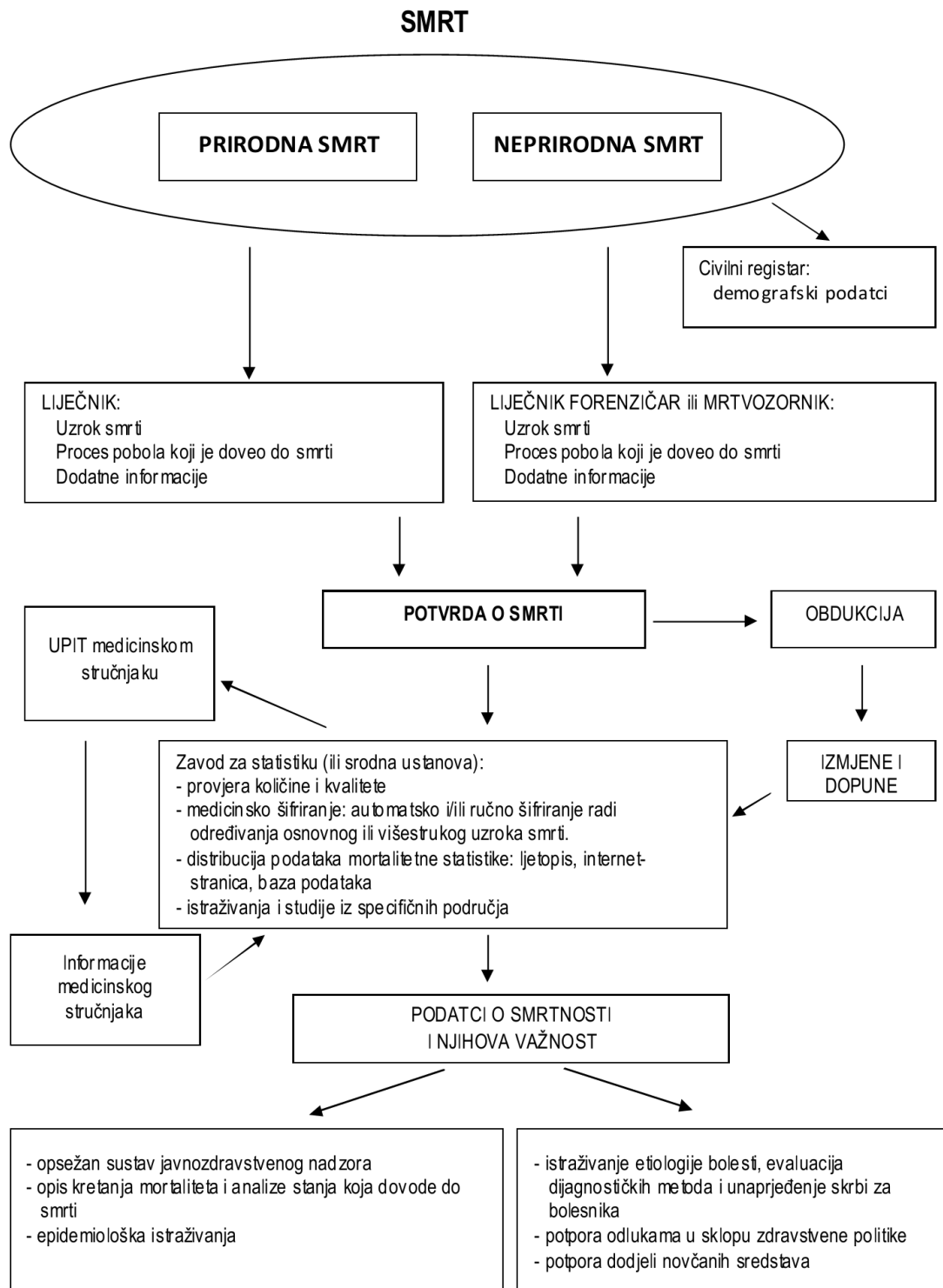
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

II. dio IZVJEŠĆE O UZROKU SMRTI

20. JE LI OSOBA LIJEČENA OD BOLESTI (STANJA, OZLJEDE) KOJA JE UZROK SMRTI		1 – DA	2 – NE	9 – NEPOZNATO	<input type="checkbox"/>
21. ZA UMRLE IZVAN ZDRAVSTVENE USTANOVE: Ime i prezime doktora medicine koji ga je liječio:					
22. JE LI TIJELO UMRLE OSOBE UPUĆENO NA OBDUKCIJU:		1 – DA	2 – NE	<input type="checkbox"/>	
23. UZROK SMRTI - BOLESTI				VRIJEME PROTEKLO OD POJAVE STANJA DO SMRTI	
1. dio:					
a)	
Bolest ili stanje koje je neposredno prouzročilo smrt*					
Prethodni uzroci: Ako je bilo još nekih bolesti ili stanja koja su dovela do gore navedenog uzroka, neka se navedu tako da osnovno stanje bude posljednje.					
b)	
(nastalo zbog ili kao posljedica)					
c)	
(nastalo zbog ili kao posljedica)					
d)	
(osnovni uzrok smrti je bolest ili ozljeda s kojom je započeo gore navedeni niz uzroka smrti)					
2. dio: Druga značajna stanja koja su pridonijela smrti, ali nisu s njom u uzročnoj vezi					
.....					
* Ovdje ne upisivati mehanizam smrti (npr. zatajenje srca i zastoj disanja) već bolest, ozljedu ili komplikaciju koja je prouzročila smrt.					
24. UZROK SMRTI UTVRĐEN OBDUKCIJOM:		1 – DA	2 – NE	<input type="checkbox"/>	
25. VRSTA SMRTI:		1 - Prirodna	2 - Nasilna	3 - Nepoznato	
a) nezarazna bolest		a) nesretni slučaj	c) ubojstvo		
b) zarazna bolest		b) samoubojstvo	d) nerazjašnjeno	<input type="checkbox"/>	
26. PODACI O NASILNOJ SMRTI					
26.1. PODACI O VANJSKOM UZROKU NASILNE SMRTI: Okolnosti nesreće ili nasilja koje su rezultirale smrtnim ishodom:					
.....					
26.2. Datum i vrijeme događaja koji je doveo do nasilne smrti:					
26.3. OZLJEDA NA RADU: 1 – DA 2 – NE					
26.4. MJESTO GDJE SE DOGODILA OZLJEDA:					
1 - Kuća, stan		5 - Prometnice: ozljeda se dogodila:		6 - Športski objekti	
2 - Proizvodni pogon, gradilište		a) U slobodno vrijeme		7 - Polje, šuma, planina	
3 - Ustanova za smještaj, bolnica		b) Pri obavljanju posla		8 - More, rijeka, jezero	
4 - Škola		c) Pri dolasku/odlasku na posao		9 - Javna ustanova	
		d) Pri dolasku/odlasku u školu		10 - Drugo mjesto (navesti)	
				11 - Nepoznato	
27. TKO JE UTVRDIO UZROK SMRTI:		1 - Mrtvozornik – doktor medicine	2 - Mrtvozornik – drugi zdravstveni radnik	3 - Doktor medicine koji je obavio obdukciju	4 - Doktor medicine koji je liječio
				<input type="checkbox"/>	
28. PODACI O UZROKU SMRTI UPISANI NA TEMELJU:		1 - Zdravstvenog kartona	2 - Povijesti bolesti	3 - Obdukcijuskog nalaza	4 - Ostali podaci (navesti)
				<input type="checkbox"/>	
29. ISPUNITI SAMO ZA OSOBE ŽENSKOG SPOLA, AKO SE SMRT DOGODILA:					
1 - U tjeku trudnoće 2 - Unutar 42 dana nakon trudnoće 3 - 43 dana do 1 godine nakon trudnoće					
Napomena: Osobni podaci za umrlu osobu upisani su na temelju:					
a) identifikacijskih isprava					
b) drugih javnih isprava					
c) usmene izjave					
(ime i prezime osobe koja je dala podatke i srodstvo u odnosu na umrlu osobu)					

Slika 4b. Potvrda o smrti, II. dio (NN 46/11)

Osnovni uzrok smrti određuje se na temelju podataka koji se nalaze na Potvrdi o smrti. Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ) od 1995. godine uvodi šifriranje i obradu podataka o uzrocima smrti u svoja rutinska zdravstveno-statistička istraživanja (52), a od 2003. godine je nositelj javnozdravstvenog istraživanja o umrlima prema mjestu smrti (51). Poslove određivanja i šifriranja osnovnog uzroka smrti obavljaju liječnici specijalisti javnozdravstvenih djelatnosti. Pojednostavljeni tijek podataka o uzroku smrti u Hrvatskoj prikazuje Slika 5.



Slika 5. Tijek podataka o uzroku smrti, prema *Priručniku o popunjavanju potvrde o smrti* (53)

U Hrvatskoj je od 1995. godine u primjeni MKB-10 klasifikacija (54) koja svojim drugim sveskom (nije službeno preveden na hrvatski jezik) (55) propisuje sadržaj Potvrde o smrti i način određivanja i šifriranja osnovnog uzroka smrti. Potvrdu o smrti ispunjavaju mrtvozornici koji na temelju dostupnih podataka o umrlome upisuju slijed događaja koji je doveo do smrti i višestruke uzroke smrti.

Temeljem Potvrde o smrti Hrvatski zavod za javno zdravstvo određuje i šifrira osnovni uzrok smrti primjenjujući propisanu metodologiju i pravila. Nakon analize podaci se razvrstavaju prema različitim značajkama važnim za detaljnije analize: dobi, spolu, mjestu smrti, mjestu prebivališta, itd. U cilju postizanja što veće kvalitete podataka surađuje se sa svim županijskim zavodima za javno zdravstvo, zavodima za sudsku medicinu i toksikološkim laboratorijima.

Mrtvozornik ispunjava potvrdu o smrti tako što procjenjuje koje su bolesti bile povezane sa smrtnim ishodom, bilo da su se nalazile na uzročno-posljedičnom putu koji je doveo do smrti, bilo da su mogle doprinijeti smrtnom ishodu. Za bolje razumijevanje samog procesa šifriranja uzroka smrti potrebno je razjasniti neke osnovne pojmove (Tablica 2).

Tablica 2. Definicije uzroka smrti, prema Priručniku o popunjavanju potvrde o smrti, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, 2011. (53)

Pojam	Definicija
Neposredni uzrok	Bolest ili stanje koje je izravno uzrokovalo smrt
Prethodni uzroci	Sva stanja koja su prouzročila neposredni uzrok smrti
Osnovni uzrok	(a) bolest ili ozljeda koja je pokrenula slijed patoloških događaja koji su izravno doveli do smrti b) okolnosti nesretnog slučaja ili nasilja koje je prouzročilo smrtonosnu ozljedu
Pridonoseći uzroci	Bolesti ili stanja koji nisu dio slijeda događaja koji su doveli do smrti, ali koji su pridonijeli smrtnom ishodu, prema mišljenju liječnika koji popunjava potvrdu o smrti,
Višestruki uzroci	Sve bolesti ili stanja navedeni u potvrdi o smrti

Kao što je prikazano na Slici 4b, dio Potvrde o smrti koji se odnosi na određivanje uzroka smrti se sastoji od dva dijela. U prvom dijelu se trebaju unositi podaci o bolestima koje su dio uzročno-posljedičnog slijeda koji dovodi do neposrednog uzroka smrti (osnovni - prethodni - neposredni uzrok), dok se u drugom dijelu potvrde trebaju unositi pridonoseći uzroci smrti.

Važnost liječničkog mišljenja u određivanju uzroka smrti u kompleksnim slučajevima dobro je vidljiva u primjeru iz *Priručnika o popunjavanju potvrde o smrti* (53), u kojem pedesetsedmogodišnji muškarac koji 30 godina boluje od šećerne bolesti tipa 1 i zadnjih 8 godina od ishemijske bolesti srca je 7 dana prije smrti obolio od pneumonije kojoj je za 3 dana prethodila gripa.

Jedan mogući način određivanja uzročno-posljedičnog slijeda u tom slučaju je da su u prvom dijelu potvrde o smrti (odozdo prema gore) upisani dijabetes tip 1 i pneumonija, a u drugom dijelu kronična ishemijska bolest srca i infekcija virusom gripe. Drugi način je da su u prvom dijelu upisani kronična ishemijska bolest srca i pneumonija, a u drugom dijelu dijabetes tip 1 i gripa, a treći način je da su u prvom dijelu upisani infekcija virusom gripe i pneumonija, a u drugom dijelu dijabetes tip 1 i kronična ishemijska bolest srca. Važno je primijetiti da, iako se radi o istim dijagnozama i iako je u sva tri primjera neposredni uzrok smrti bila pneumonija, da će o načinu na koji liječnik/mrtvozornik procijeni doprinos svakog od bolesti/stanja smrtnom ishodu ovisiti kojoj će skupini bolesti smrt biti pripisana. Tako, u prvom primjeru će smrt bolesnika biti pripisana dijabetesu, u drugom primjeru kroničnoj ishemijskoj bolesti srca, a u trećem primjeru zaraznim bolestima, tj. infekciji virusom gripe, poštujući propisanu metodologiju Svjetske zdravstvene organizacije (55).

Mortalitet u šećernoj bolesti

Procjene Svjetske zdravstvene organizacije za 2004. godinu (56) određuju šećernu bolest na 12. mjesto vodećih uzroka smrti na svijetu s mortalitetnim udjelom od 2,3% u žena i 1,6% u muškaraca. S obzirom da se u većini zemalja u službene statistike unosi samo osnovni uzrok smrti, znatan udio smrti u osoba sa šećernom bolešću je pripisan kardiovaskularnim uzrocima smrti (57). Međutim, procjene koje uzimaju u obzir rezultate istraživanja u kojima se pratio mortalitet u skupini osoba sa šećernom bolešću, kao i očekivanu podregistraciju šećerne bolesti kao osnovnog uzroka na potvrdama o smrti, navode šećernu bolest kao peti vodeći uzrok smrti (nakon zaraznih bolesti, kardiovaskularnih bolesti, maligniteta i ozljeda) s postotnim udjelom od 5,2% (58). Unatoč značajnom napretku u zbrinjavanju i liječenju šećerne bolesti

koji je postignut u proteklim desetljećima, stope mortaliteta u dijabetičkoj populaciji su još značajno više u odnosu na opću populaciju (59).

Geiss i koautori (59) su sumarno prikazali nalaze kohortnih studija objavljenih između 1970. i 1993. godine i zaključili da postoji dvostruko povišen mortalitetni rizik za osobe s tipom 2 dijabetesa u odnosu na opću populaciju, čak i nakon usklađivanja za stariju dob osoba s dijabetesom. Kasnija istraživanja potvrdila su ovakav zaključak (60-62), uz napomenu da je u pretežno azijskim populacijama ovaj rizik tri puta veći u odnosu na opću populaciju (63).

Povišeni mortalitetni rizik pripisiv šećernoj bolesti varira prema određenim sociodemografskim karakteristikama. Većina istraživanja (61, 62, 64) je opisala da je dodatni mortalitetni rizik povezan s šećernom bolešću viši u žena nego u muškaraca, no bilo je i istraživanja koja to nisu potvrdila (65). Također, u mlađim dobnim skupinama dijabetes je povezan s izraženije povišenim mortalitetnim rizikom u odnosu na opću populaciju (65). Nekoliko studija je također opisalo povezanost mortalitetnog rizika s mlađom dobi pri dijagnozi (65, 66), kao i dužeg trajanja bolesti (66, 67). Pripisivi rizik (razlika u stopama mortaliteta između osoba sa šećernom bolešću i osoba bez šećerne bolesti), međutim, je ipak viši u starijoj nego u mlađoj dobi, zbog znatno viših stopa mortaliteta u starijoj dobi.

Više stopa mortaliteta u oboljelih od šećerne bolesti dovode do smanjenja očekivanog trajanja života: ono je u osoba srednje dobi koje imaju šećernu bolest 8 godina manje u usporedbi s općom populacijom (68). Procjenjuje se također da, ukoliko se trend porasta prevalencije šećerne bolesti nastavi, u SAD će 25% svih smrti u dobi iznad 45 godina biti povezano sa šećernom bolešću, što bi moglo dovesti i do promjene povoljnih trendova općeg mortaliteta (69). Nedavno istraživanje

pokazalo je da, u usporedbi s općom populacijom, osobe sa šećernom bolešću imaju 1,8 puta veći rizik smrti od bilo kojeg uzroka, 2,3 puta veći rizik smrti od kardiovaskularnih uzroka, ali i 1,25 puta veći rizik od smrti zbog malignih bolesti (70).

Uzroci smrti osoba sa šećernom bolešću – dosadašnje spoznaje

Uzroci smrti u osoba sa šećernom bolešću se razlikuju u usporedbi s ostalom populacijom. Istraživanja upućuju da su dijabetičari izloženi 2-4 puta višem riziku od smrti povezane s bolestima srca i ishemijskom srčanom bolešću (71-73), pri čemu je rizik izraženiji u žena (74). U nekim od prethodnih istraživanja je utvrđeno da su kardiovaskularne bolesti odgovorne za 75% uzroka smrti dijabetičke populacije (57), ali samo oko 40-45% potvrda o smrti dijabetičara s ishemijskom bolesti srca kao osnovnim uzrokom smrti imaju spomenutu šećernu bolest (75, 76).

Velika multinacionalna studija, provedena i u Zagrebu, je pokazala da je 44% bolesnika s tipom 1 šećerne bolesti i 52% bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti umrlo zbog kardiovaskularnih uzroka, ali je dijabetes bio naveden kao osnovni uzrok smrti u samo 3,3% slučajeva (77). Drugi podaci o kardiovaskularnim uzrocima smrti u dijabetesu govore o udjelu od 55% u Ujedinjenom Kraljevstvu (78), 63% u bivšoj Demokratskoj Republici Njemačkoj (79), 62% u Australiji (80) te 70% u Edinburgu (81). U najpotpunijem osvrtu na podatke iz Sjedinjenih Američkih Država iz osamdesetih i devedesetih godina 20. stoljeća, Linda Geiss (59) je također utvrdila da su najčešći uzrok smrti u osoba sa šećernom bolešću bile kardiovaskularne bolesti (65% svih smrti), a šećerna bolest bila je uzrok smrti u 13% slučajeva. U nedavnom američkom istraživanju koje je pratilo veliku kohortu bolesnika sa šećernom bolešću, 45% smrti u dijabetičara bilo je pripisano kardiovaskularnim bolestima, a 10% šećernoj bolesti (82). Talijansko istraživanje, pak, upućuje da je

40% smrti u osoba sa šećernom bolešću pripisano kardiovaskularnim bolestima, a 14% smrti dijabetesu kao osnovnom uzroku smrti (83). Ukupno, postoje značajne razlike u uzrocima smrti osoba sa šećernom bolešću, ovisno o vremenu kad je provedeno istraživanje, odabranom uzorku i državi u kojoj je provedeno istraživanje.

Pojavnost dijabetesa kao uzroka smrti na potvrdama o smrti

Mnoga istraživanja (76, 82, 84-88) su opisala da se šećerna bolest često ne nalazi na potvrdi o smrti u osoba s DM, niti kao osnovni niti doprinoseći uzrok smrti. Posljedica toga jest da nacionalne statistike koje se oslanjaju na mortalitetnu statistiku značajno podcjenjuju udio šećerne bolesti u mortalitetu populacije (89). Razlozi zbog kojih se šećerna bolest ne pojavljuje na potvrdi o smrti su višestruki i uključuju mogućnost da dijabetes nije bio dijagnosticiran, pogrešnu klasifikaciju uzroka smrti od strane mrtvozornika i postojanje više kroničnih stanja koja mogu biti protumačena kao uzrok smrti (90). Također, podaci ukazuju da se šećerna bolest nalazi u znatno većem broju potvrda o smrti kao jedan od razloga smrti nego kao osnovni razlog (57), što u zemljama poput Hrvatske u kojima se rutinski prate samo osnovni uzroci smrti može dovesti do daljnjeg podcjenjivanja značaja šećerne bolesti na javnozdravstvenoj razini.

Postoje znatne razlike između pojedinih zemalja u načinima na koji se ispunjavaju potvrde o smrti (91). McEwen i koautori (82) su pokazali da što je manji broj komorbiditetnih stanja, veća je šansa da se šećerna bolest pojavi na potvrdi o smrti. Istraživanje koje je usporedilo Australiju, Švedsku i Tajvan opisuje da su stope mortaliteta od šećerne bolesti (uzevši u obzir samo osnovni uzrok smrti) značajno različite među ovim zemljama, dok razlike nisu tako značajne ako se promatraju višestruki uzroci smrti (92).

Drugi način prikupljanja podataka o smrtnosti pripisivoj šećernoj bolesti su kohortne studije koje imaju nekoliko prednosti u odnosu na klasičnu mortalitetnu statistiku. Najočitiya prednost je činjenica da one mogu pratiti mortalitet svih osoba sa šećernom bolešću (u uzorku čiji se rezultati generaliziraju na populaciju), a ne samo onih kojima je dijabetes naveden na potvrdi o smrti. Njima se također mogu istraživati povezanost između rizičnih čimbenika i ishoda te mortalitetni rizik dijabetičke u odnosu na ne-dijabetičku populaciju u povezanosti s rizičnim čimbenicima. Naravno, od iznimne je važnosti da je izabrani uzorak reprezentativan za populaciju koja se promatra i da je što manji gubitak ispitanika kako bi se rezultati mogli generalizirati (90).

Osobe u kojih je dijabetes prepoznat kao uzrok smrti mogu se sustavno razlikovati od opće populacije osoba sa šećernom bolešću. Na primjer, u američkom istraživanju je dijabetes bio naveden kao uzrok smrti u 21% žena i samo 7% muškaraca s prethodno poznatom šećernom bolešću (71), a hispansko porijeklo je bilo također povezano s češćom pojavom dijabetesa na potvrdama o smrti (59). S obzirom da su u istraživanjima koja su analizirala samo potvrde o smrti detaljni podaci o osobama sa šećernom bolešću nedostupni, relativno je malo spoznaja o tome koje su karakteristike umrlih osoba sa šećernom bolešću povezane s prepoznavanjem šećerne bolesti na potvrdi o smrti. Novije američko istraživanje temeljeno na podacima iz TRIAD studije (82) upućuje da su duže trajanje dijabetesa, inzulinska terapija i manji broj komorbiditetnih stanja značajni prediktori pojave dijabetesa na potvrdi o smrti, i kao osnovnog i kao višestrukog uzroka. Britansko istraživanje temeljeno na podacima iz UKPDS istraživanja kao značajne prediktore pojave dijabetesa na potvrdi o smrti navodi stariju dob, niži društveni položaj i kardiovaskularni uzrok smrti (93), dok američki podaci navode mlađu dob, duže

trajanje dijabetesa i ispunjavanje potvrde o smrti od liječnika obiteljske medicine kao pozitivne prediktore, a smrt u zdravstvenoj ustanovi i provedenu obdukciju kao negativne prediktore (94).

Dosadašnja istraživanja opisuju da se u osoba s poznatom šećernom bolešću dijabetes nalazi na potvrdi o smrti u 38-53% slučajeva (75, 76, 82, 86, 88, 93, 95-97), tj. prepoznat je kao jedan od višestrukih uzroka smrti. Postotak osoba s dijagnosticiranim dijabetesom kojima je on naveden kao osnovni uzrok smrti (onaj koji se unosi u službene statistike) varira od 3-14% (77, 83, 98-101), s tendencijom porasta u nedavnom američkom istraživanju do 17% (101).

Epidemiološka situacija povezana sa šećernom bolešću u Hrvatskoj je relativno dobro opisana u usporedbi sa susjednim zemljama. Postoje reprezentativne studije o prevalenciji (30), incidenciji (33, 34), metaboličkoj kontroli (102) i životnim navikama u osoba sa šećernom bolešću (103). Podaci koji nedostaju su povezani s mortalitetom osoba sa šećernom bolešću, zastupljenosti dijabetesa na potvrdama o smrti kao jednog od višestrukih uzroka smrti, te određivanjem čimbenika koji utječu na prepoznavanje važnosti dijabetesa u uzročno-posljedičnom slijedu događaja koji dovodi do smrti.

2. HIPOTEZA I CILJEVI

Hipoteza

Šećerna bolest je nedovoljno prepoznata kao uzrok smrti: navedena je kao jedan od uzroka smrti 3 puta češće nego kao osnovni uzrok smrti i prepoznaje se u manje od polovice umrlih osoba s poznatom šećernom bolešću

Ciljevi rada

Kako bi se odredila pojavnost šećerne bolesti kao uzroka smrti u Hrvatskoj, određeni su sljedeći ciljevi istraživanja:

- Utvrditi broj potvrda o smrti u općoj populaciji RH u kojima se šećerna bolest navodi kao dodatni razlog koji je mogao doprinijeti smrtnom ishodu i usporediti ga sa brojem smrtnih ishoda koji su pripisani šećernoj bolesti kao osnovnom uzroku smrti u 2010. godini
- Utvrditi u kojem se postotku umrlih osoba s prethodno dijagnosticiranom šećernom bolešću u Hrvatskoj (iz *CroDiab* registra) ista nalazi na potvrdi o smrti, bilo kao osnovni razlog ili dodatna bolest/stanje koja je mogla dovesti do smrti u 2010. godini
- Utvrditi uzroke smrti u uzorku osoba s dijagnosticiranom šećernom bolešću u Hrvatskoj (iz *CroDiab* registra) te ih usporediti s uzrocima smrti u općoj populaciji u 2010. godini

3. MATERIJALI I METODE

Izvori podataka

Istraživanje je provedeno u suradnji između *CroDiab* registra pri Sveučilišnoj klinici Vuk Vrhovac i Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. Za provođenje istraživanja dobivene su suglasnosti Etičkih povjerenstava Sveučilišne klinike Vuk Vrhovac, Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. U prvom razdoblju istraživanja su pregledane sve potvrde o smrti koje su šifrirali nozolozi s HZJZ-a u 2010. godini (52.096 potvrda) te su označene potvrde o smrti na kojima je dijabetes naveden kao osnovni uzrok (1.424 osobe) i one na kojima se dijabetes pojavljuje kao jedan od višestrukih uzroka smrti (5.958 osoba, uključuje i dijabetes kao osnovni uzrok i zapis o DM uz smrt pripisanu drugom uzroku), uz podatke za jednoznačnu identifikaciju umrlih osoba i dodatne podatke o smrti (dob pri smrti, spol, županija prebivališta, smrt u zdravstvenoj ustanovi ili izvan nje, je li provedena obdukcija, tko je utvrdio uzrok smrti). Za osobe s DM kao osnovnim uzrokom smrti dodatno su zabilježene sve ostale dijagnoze s potvrde o smrti (višestruki uzroci), i sve je zabilježeno u Microsoft Excel tablicu. Uzroci smrti označeni su i grupirani prema MKB-10 klasifikaciji (43). Uzorak na kojem su provedene ove analize čine sve umrle osobe u Hrvatskoj u 2010. godini, bez prethodno poznatih podataka o šećernoj bolesti osim onih spomenutih na potvrdi o smrti.

U drugom razdoblju istraživanja, za sve osobe iz *CroDiab* registra (N=66.329) koje su imale dijagnozu šećerne bolesti i bile žive na dan 31.12.2009. dobiveni su podaci o

tipu i trajanju šećerne bolesti, terapiji, posljednjim vrijednostima laboratorijskih pokazatelja (HbA1c, krvni tlak, lipidi, kreatinin, itd.) i indeksu tjelesne mase.

Baza podataka o umrlim osobama je uz pomoć Microsoft Access-a spojena s bazom osoba sa šećernom bolešću *CroDiab* registra prema jedinstvenom identifikatoru. Iz navedene baze podataka zatim je konstruirana depersonalizirana datoteka (bez identifikatora kojima je moguće pojedinačno identificirati bolesnika) na kojoj su učinjene daljnje statističke obrade.

Statistička obrada podataka

U statističkoj obradi metodama deskriptivne statistike prikazani su osnovni pokazatelji za umrle osobe u 2010. godini koje su kao osnovni uzrok ili jedan od višestrukih uzroka smrti imale šećernu bolest. Izračunati su omjeri frekvencija potvrda o smrti u kojima je dijabetes prisutan, ali nije osnovni uzrok smrti i onih u kojima je kodiran kao osnovni uzrok smrti. Usporedbe distribucije kvalitativnih varijabli između više skupina provedene su χ^2 testom ili McNemarovim testom, ovisno o dobivenim frekvencijama.

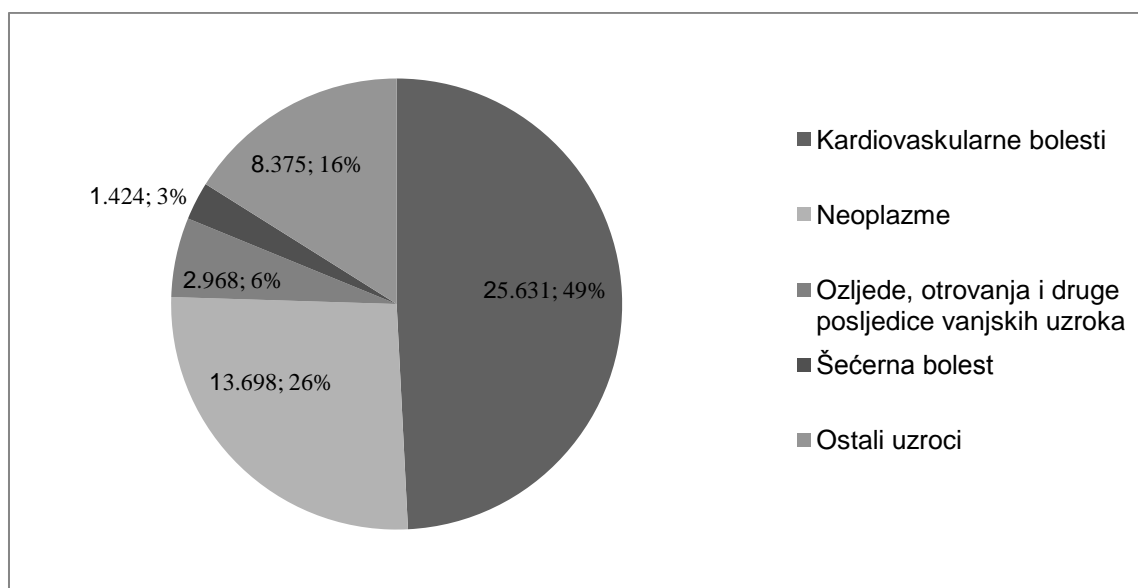
Za predikciju pojave dijabetesa na potvrdi o smrti su konstruirani različiti modeli pomoću logističke regresije. Mogući prediktori ispitani su bivarijatnim i multivarijatnim analizama, a varijable s $p < 0,1$ u bivarijatnima su unešene u multivarijatne analize. Od varijabli koje visoko koreliraju međusobno (Pearson ili Spearman $r > 0,5$) odabrane su one koje u bivarijatnoj analizi pokazuju najveću povezanost s ishodom. Razina značajnosti u svim analizama postavljena je na $p < 0,05$.

Statistička obrada provedena je uz pomoć SPSS programa, verzija 17.0 (104).

4. REZULTATI

Umrle osobe u Hrvatskoj, 2010. godina

U Hrvatskoj je, prema službenim podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo koji su korišteni u ovom istraživanju, 2010. godine umrlo 52.096 osobaⁱ. Glavni uzrok smrti 2010. godine bile su kardiovaskularne bolesti s proporcionalnim mortalitetnim udjelom od 49,2%, dok su neoplazme bile odgovorne za 26,3% smrti, kao što je prikazano u Slici 6. Šećerna bolest navedena je kao osnovni uzrok smrti u 2,7% umrlih osoba u Hrvatskoj 2010. godine.



Slika 6. Uzroci smrti u Hrvatskoj, frekvencije i mortalitetni udjeli, 2010. godina, prema Hrvatskom zdravstveno-statističkom ljetopisu, 2011. (29)

ⁱ U Službi za javno zdravstvo HZJZ-a pregledano je preko 57.000 potvrda, s obzirom da u službenu statistiku ne ulaze stranci preminuli u RH i hrvatski državljani preminuli izvan granica RH.

Pojavnost šećerne bolesti na potvrdama o smrti u općoj populaciji

Ukupna, gruba stopa mortaliteta iznosila je 1,179/100.000 stanovnika (izračunata na procjene hrvatske populacije sredinom 2010. godine), dok je gruba stopa mortaliteta od šećerne bolesti iznosila 32,2/100.000. Veći broj žena nego muškaraca je umro od šećerne bolesti, prema osnovnom i prema višestrukim uzrocima smrti, uz grube stope mortaliteta od 29,6/100.000 u muškaraca i 34,7/100.000 u žena (Tablica 3).

Tablica 3. Pojavnost dijabetesa na potvrdama o smrti, po spolu, Hrvatska, 2010.

	Dijabetes kao osnovni uzrok smrti	Dijabetes kao jedan od višestrukih uzroka smrti	Omjer višestruki/ (V/O omjer)
Muškarci (N=25.683)	631 (2,5%)	2.718 (10,6%)	4,3
Žene (N=26.413)	793 (3,0%)	3.240 (12,3%)	4,1
Ukupno (N=52.096)	1.424 (2,7%)	5.958 (11,4%)	4,2

Razlike po spolu bile su statistički značajne za dijabetes kao osnovni (χ^2 14,57; $p < 0,001$) i za dijabetes kao višestruki uzrok smrti (χ^2 36,45; $p < 0,001$). Također, skoro 6.000 ljudi, ili 11,4% svih umrlih u RH je imalo navedenu šećernu bolest na potvrdama o smrti, tj. bila je jedan od višestrukih uzroka smrti. Taj udio varira od 7,8% u Požeško-slavonskoj županiji do 21,7% u Međimurskoj županiji, kao što je prikazano u Tablici 4.

Omjer između dijabetesa spomenutog na potvrdama o smrti i dijabetesa kao osnovnog uzroka smrti kretao se od 2,9 u Splitsko-dalmatinskoj županiji do 9,4 u Istarskoj i Dubrovačko-neretvanskoj županiji.

Tablica 4. Pojavnost dijabetesa na potvrdama o smrti, Hrvatska po županijama, 2010.

	Broj umrlih	Dijabetes kao osnovni uzrok smrti	Dijabetes kao jedan od višestrukih uzroka smrti	Omjer višestruki/osnovni uzrok smrti (V/O omjer)
Zagrebačka	1.999	48 (2,4%)	262 (13,1%)	5,5
Krapinsko-zagorska	1.567	38 (2,4%)	204 (13,0%)	5,4
Sisačko-moslavačka	2.370	47 (2,0%)	198 (8,4%)	4,2
Karlovačka	2.354	75 (3,2%)	276 (11,7%)	3,7
Varaždinska	3.544	93 (2,6%)	371 (10,5%)	4
Koprivničko-križevačka	1.641	30 (1,8%)	157 (9,6%)	5,2
Bjelovarsko-bilogorska	1.704	53 (3,1%)	207 (12,1%)	3,9
Primorsko-goranska	3.614	111 (3,1%)	391 (10,8%)	3,5
Ličko-senjska	648	13 (2,0%)	67 (10,3%)	5,2
Virovitičko-podravska	1.161	33 (2,8%)	112 (9,6%)	3,4
Požeško-slavonska	1.216	28 (2,3%)	95 (7,8%)	3,4
Brodsko-posavska	2.060	55 (2,7%)	207 (10,0%)	3,8
Zadarska	1.731	52 (3,0%)	206 (11,9%)	4
Osječko-baranjska	4.161	114 (2,7%)	616 (14,8%)	5,4
Šibensko-kninska	1.443	38 (2,6%)	235 (16,3%)	6,2
Vukovarsko srijemska	2.158	99 (4,6%)	375 (17,4%)	3,8
Splitsko-dalmatinska	4.630	158 (3,4%)	452 (9,8%)	2,9
Istarska	2.177	34 (1,6%)	319 (14,7%)	9,4
Dubrovačko-neretvanska	1.206	17 (1,4%)	159 (13,2%)	9,4
Međimurska	1.173	51 (4,3%)	255 (21,7%)	5
Grad Zagreb	9.539	237 (2,5%)	794 (8,3%)	3,4
Ukupno	52.096	1.424 (2,7%)	5.958 (11,4%)	4,2

Postojale su statistički značajne razlike u pojavnosti dijabetesa kao osnovnog uzroka smrti prema dobnim skupinama (χ^2 49,64; $p < 0,001$), mjestu smrti (χ^2 69,88; $p < 0,001$) i osobi koja je utvrdila uzrok smrti (χ^2 74,46; $p < 0,001$), kao što je vidljivo iz Tablice 5.

Tablica 5. Pojavnost dijabetesa na povrdi o smrti, prema dobi umrlih, mjestu smrti i osobi koja je utvrdila smrt, Hrvatska, 2010.

	Dijabetes kao osnovni uzrok smrti	Dijabetes kao jedan od višestrukih uzroka smrti	Omjer višestruki/osnovni uzrok smrti (V/O omjer)
Dob umrlih			
0-44 godine (N=1.688)	11 (0,7%)	30 (1,8%)	2,7
45-64 godine (N=8.733)	181 (2,1%)	772 (8,8%)	4,3
65 i više godina (N=41.675)	1.232 (3,0%)	5.156 (12,4%)	4,2
Mjesto smrti			
U bolnici ili u drugoj zdravstvenoj ustanovi (N=25.030)	792 (3,2%)	3.052 (12,2%)	3,9
U ustanovi za smještaj (N=5.507)	179 (3,3%)	677 (12,3%)	3,8
U stanu (N=20.232)	447 (2,2%)	2.185 (10,8%)	4,9
Na drugome mjestu (N=1.327)	6 (0,5%)	44 (3,3%)	7,3
Tko je utvrdio uzrok smrti?			
Mrtvozornik – doktor medicine (N=16.679)	561 (3,4%)	2.069 (12,4%)	3,7
Mrtvozornik – drugi zdravstveni djelatnik (N=898)	27 (3,0%)	100 (11,1%)	3,7
Obducent (N=4.738)	52 (1,1%)	240 (5,1%)	4,6
Doktor medicine koji je liječio (N=29.763)	784 (2,6%)	3.549 (11,9%)	4,5

U bivarijatnim regresijskim modelima sa šećernom bolešću kao osnovnim uzrokom na potvrdu o smrti kao kriterijskom varijablom značajni prediktori bili su dob, ženski spol, smrt u zdravstvenoj ustanovi i neprovođenje obdukcije, a slični rezultati, uz drukčije omjere šansi dobiveni su i modelima koji su predviđali dijabetes kao jedan od višestrukih uzroka smrti (Tablica 6).

Tablica 6. Prediktori šećerne bolesti kao osnovnog uzroka smrti i kao jednog od višestrukih uzroka smrti, Hrvatska, 2010., bivarijatna logistička regresija

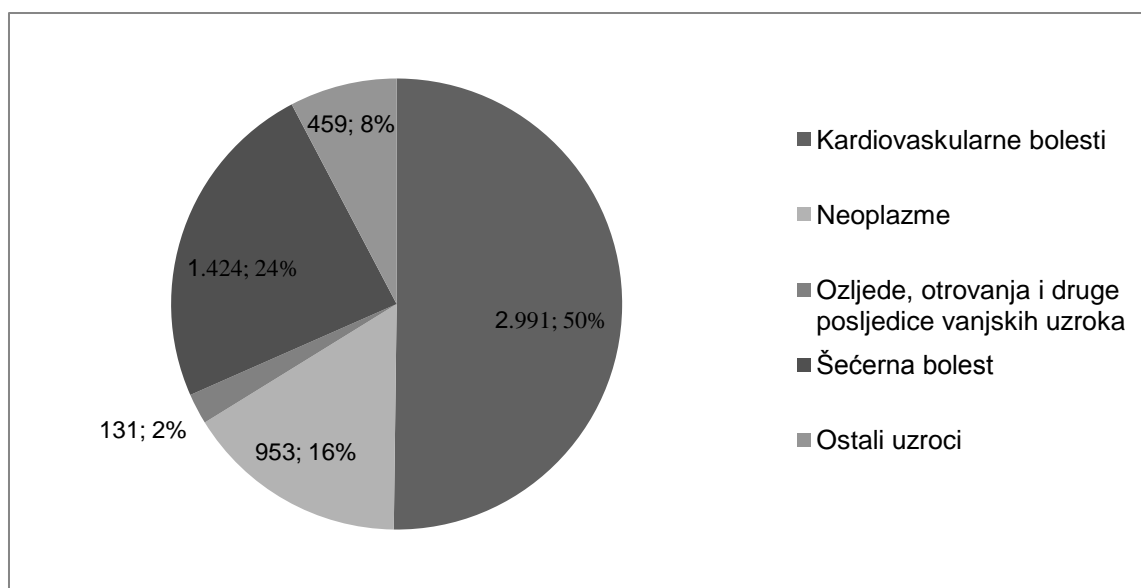
	Dijabetes kao osnovni uzrok smrti; OR (95% CI)	Dijabetes kao jedan od višestrukih uzroka smrti; OR (95% CI)
Dob		
0-44 godine	1	1
45-64 godine	3,23 (1,75-5,94)	6,38 (4,03-10,10)
65+ godina	4,64 (2,56-8,43)	9,13 (5,80-14,37)
Spol		
Muški	1	1
Ženski	1,23 (1,11-1,37)	1,18 (1,12-1,25)
Mjesto smrti		
Izvan zdravstvene ustanove	1	1
U zdravstvenoj ustanovi	1,37 (1,23-1,52)	1,16 (1,09-1,22)
Utvrdio uzrok smrti		
Mrtvozornik ili doktor medicine koji je liječio	1	1
Obducent	0,37 (0,28-0,49)	0,39 (0,34-0,44)

U multivarijatnim regresijskim modelima s dijabetesom kao osnovnim ili višestrukim uzrokom smrti vidljivo je da su prediktori i dalje ostali statistički značajni, kao što pokazuje Tablica 7.

Tablica 7. Prediktori šećerne bolesti kao osnovnog uzroka smrti i kao jednog od višestrukih uzroka smrti, Hrvatska, 2010., multivarijatna logistička regresija

	Dijabetes kao osnovni uzrok smrti; OR (95% CI)	Dijabetes kao jedan od višestrukih uzroka smrti; OR (95% CI)
Dob		
0-44 godine	1	1
45-64 godine	2,56 (1,39-4,73)	5,22 (3,29-8,28)
65+ godina	3,44 (1,89-6,27)	7,04 (4,46-11,10)
Spol		
Muški	1	1
Ženski	1,16 (1,04-1,29)	1,07 (1,01-1,14)
Mjesto smrti		
Izvan zdravstvene ustanove	1	1
U zdravstvenoj ustanovi	1,44 (1,30-1,60)	1,13 (1,07-1,21)
Utvrдио uzrok smrti		
Mrtvozornik ili doktor medicine koji je liječio	1	1
Obducent	0,42 (0,32-0,56)	0,49 (0,42-0,57)

U uzorku osoba koje imaju šećernu bolest spomenutu na potvrđi o smrti (N=5.958; 11,4% svih umrlih osoba u 2010. godini), vidljivo je da kardiovaskularne bolesti čine glavni uzrok smrti, a da je šećerna bolest šifrirana kao osnovni uzrok smrti u približno četvrtini slučajeva (Slika 7).



Slika 7. Osnovni uzroci smrti (broj i postotak) u osoba koje imaju šećernu bolest kao jedan od višestrukih uzroka smrti, Hrvatska, 2010. (N=5.958)

Ukoliko promatramo samo one osobe koje imaju šećernu bolest navedenu na potvrdi o smrti u bivarijantnom modelu sa šećernom bolešću navedenom kao osnovni uzrok smrti kao kriterijskom varijablom vidimo da je smrt u zdravstvenoj ustanovi bila povezana s 26% češćim šifriranjem dijabetesa kao osnovnog uzroka smrti, dok povezanost dobi, spola i provođenja obdukcije nije dosegla statistički značajnu razinu (Tablica 8).

Tablica 8. Prediktori dijabetesa kao osnovnog uzroka smrti, ako je dijabetes naveden na potvrdi o smrti, Hrvatska, 2010., bivarijatna logistička regresija (N=5.958)

	Dijabetes kao osnovni uzrok smrti; OR (95% CI)
Dob	
0-44 godine	1
45-64 godine	0,53 (0,25-1,13)
65+ godina	0,54 (0,26-1,14)
Spol	
Muški	1
Ženski	1,07 (0,95-1,21)
Mjesto smrti	
Izvan zdravstvene ustanove	1
U zdravstvenoj ustanovi	1,26 (1,12-1,42)
Utvrдио uzrok smrti	
Mrtvozornik ili doktor medicine koji je liječio	1
Obducent	
Obducent	0,88 (0,64-1,20)

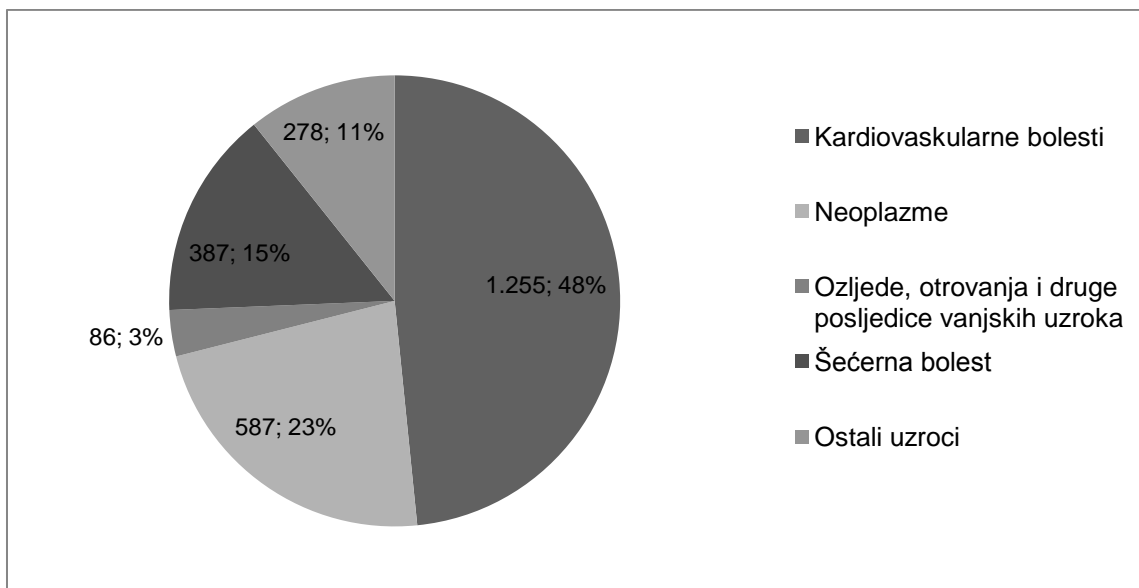
U multivarijatnom modelu, s dobi i mjestom smrti kao prediktorima (koji su zadovoljavali uključni kriterij) dob nije bila statistički povezana sa šifriranjem dijabetesa kao osnovnog uzroka smrti, dok je smrt u zdravstvenoj ustanovi i dalje bila povezana s 26% većom, statistički značajnom, šansom da se smrt pripíše dijabetesu kao osnovnom uzroku smrti (Tablica 9).

Tablica 9. Prediktori dijabetesa kao osnovnog uzroka smrti, ako je dijabetes naveden na potvrdi o smrti, Hrvatska, 2010., multivarijatna logistička regresija (N=5.958)

	Dijabetes kao osnovni uzrok smrti; OR (95% CI)
Dob	
0-44 godine	1
45-64 godine	0,54 (0,25-1,15)
65+ godina	0,56 (0,26-1,18)
Mjesto smrti	
Izvan zdravstvene ustanove	1
U zdravstvenoj ustanovi	1,26 (1,12-1,42)

Uzroci smrti u osoba s poznatom šećernom bolešću

U drugoj fazi istraživanja, podaci iz *CroDiab* registra uspoređeni su s podacima o umrlim osobama u 2010. godini. Od ukupno 66.329 osoba s prethodno dijagnosticiranom šećernom bolešću iz *CroDiab* registra, u 2010. godini umrlo je njih 2.593 (3,9%; gruba stopa mortaliteta 3.909/100.000). Distribucija uzroka smrti za umrle osobe sa šećernom bolešću iz *CroDiab* registra prikazana je u Slici 8.



Slika 8. Uzroci smrti osoba sa šećernom bolešću iz *CroDiab* registra, 2010., (N=2.593)

Pojavnost šećerne bolesti na potvrdama o smrti umrlih osoba iz

CroDiab registra

Šećerna bolest navedena je u 51,8% svih potvrda o smrti u osoba iz *CroDiab* registra, bez statistički značajnih razlika po spolu (χ^2 1,43; $p=0,232$) (Tablica 10). Razlike po spolu nisu postojale niti u pojavnosti dijabetesa kao osnovnog uzroka smrti (χ^2 0,40; $p=0,528$), niti u pojavnosti dijabetesa kao osnovnog uzroka smrti u uzorku onih umrlih osoba kojima je isti naveden kao jedan od višestrukih uzroka smrti (χ^2 0,02; $p=0,885$)

Tablica 10. Pojavnost dijabetesa na potvrdama o smrti, po spolu, u umrlih osoba sa šećernom bolešću iz *CroDiab* registra, 2010. (N=2.593)

	Dijabetes kao osnovni uzrok smrti	Dijabetes kao jedan od višestrukih uzroka smrti	Omjer višestruki/ osnovni uzrok smrti (V/O omjer)
Muškarci (N=1.375)	199 (14,5%)	697 (50,7%)	3,5
Žene (N=1.218)	188 (15,4%)	647 (53,1%)	3,4
Ukupno (N=2.593)	387 (14,9%)	1.344 (51,8%)	3,5

Regionalne razlike u bilježenju dijabetesa kao jednog od uzroka smrti u uzorku osoba iz *CroDiab* registra prikazane su u Tablici 11. Omjer između dijabetesa spomenutog na potvrdama o smrti i dijabetesa kao osnovnog uzroka u dijagnosticiranih dijabetičara kretao se od 1,5 u Vukovarsko-srijemskoj županiji do 7 u Istarskoj županiji.

Tablica 11. Pojavnost dijabetesa na potvrdama o smrti, po županijama, u osoba sa šećernom bolešću iz *CroDiab* registra, 2010. (N=2.593)

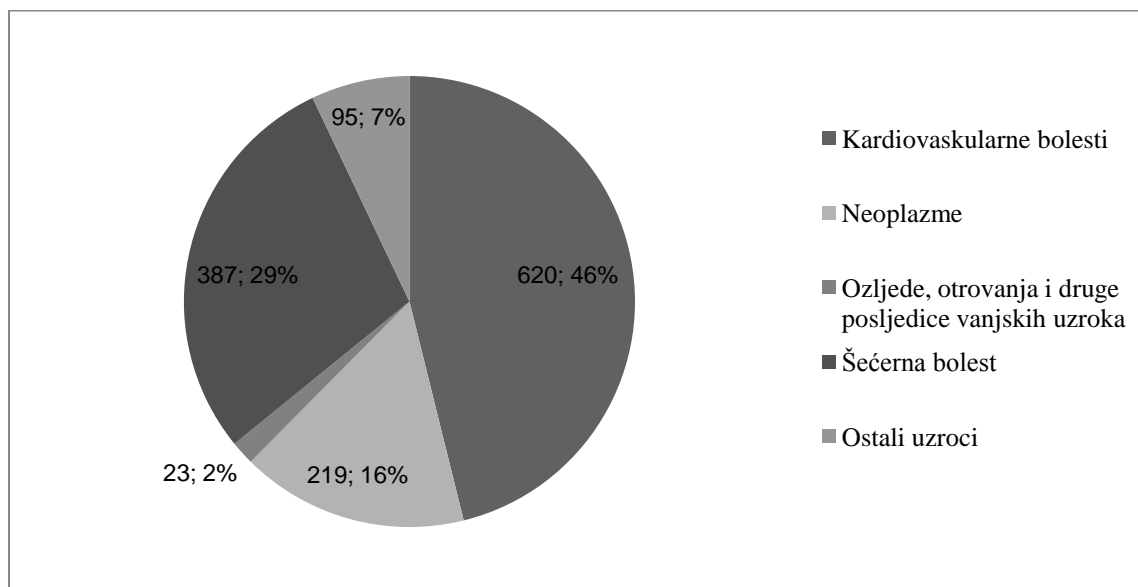
	Broj umrlih	Dijabetes kao osnovni uzrok smrti	Dijabetes kao jedan od višestrukih uzroka smrti	Omjer višestruki/osnovni uzrok smrti (V/O omjer)
Zagrebačka	129	21 (16,3%)	95 (73,6%)	4,5
Krapinsko-zagorska	96	13 (13,5%)	57 (59,4%)	4,4
Sisačko-moslavačka	135	13 (9,6%)	62 (45,9%)	4,8
Karlovačka	109	18 (16,5%)	65 (59,6%)	3,6
Varaždinska	219	33 (15,1%)	126 (57,5%)	3,8
Koprivničko-križevačka	88	18 (20,5%)	49 (55,7%)	2,7
Bjelovarsko-bilogorska	95	18 (18,9%)	55 (57,9%)	3,1
Primorsko-goranska	165	26 (15,8%)	84 (50,9%)	3,2
Ličko-senjska	22	4 (18,2%)	15 (68,2%)	3,8
Virovitičko-podravska	87	8 (9,2%)	32 (36,8%)	4
Požeško-slavonska	32	3 (9,4%)	16 (50,0%)	5,3
Brodsko-posavska	66	12 (18,2%)	34 (51,5%)	2,8
Zadarska	38	7 (18,4%)	19 (50,0%)	2,7
Osječko-baranjska	144	21 (14,6%)	107 (74,3%)	5,1
Šibensko-kninska	71	11 (15,5%)	47 (66,2%)	4,3
Vukovarsko srijemska	19	8 (42,1%)	12 (63,2%)	1,5
Splitsko-dalmatinska	139	16 (11,5%)	53 (38,1%)	3,3
Istarska	8	1 (12,5%)	7 (87,5%)	7
Dubrovačko-neretvanska	19	2 (10,5%)	10 (52,6%)	5
Međimurska	51	14 (27,5%)	41 (80,4%)	2,9
Grad Zagreb	861	120 (13,9%)	358 (41,6%)	3
Ukupno	2.593	387 (14,9%)	1.344 (51,8%)	3,5

Distribucija bilježenja dijabetesa na potvrdama o smrti osoba s poznatom šećernom bolešću prema značajkama umrle osobe i okolnosti smrti prikazana je u Tablici 12.

Tablica 12. Pojavnost dijabetesa na povrdi o smrti, prema dobi umrlih, mjestu smrti i osobi koja je utvrdila smrt, u osoba sa šećernom bolešću iz *CroDiab* registra, 2010. (N=2.593)

	Dijabetes kao osnovni uzrok smrti	Dijabetes kao jedan od višestrukih uzroka smrti	Omjer višestruki/osnovni uzrok smrti (V/O omjer)
Dob umrlih			
0-44 godine (N=21)	4 (19,0%)	11 (52,4%)	2,8
45-64 godine (N=463)	58 (12,5%)	220 (47,5%)	3,8
65 i više godina (N=2.109)	325 (15,4%)	1.113 (52,8%)	3,4
Mjesto smrti			
U bolnici (N=1.462)	221 (15,1%)	712 (48,7%)	3,2
U drugoj zdravstvenoj ustanovi (N=11)	0 (0%)	2 (18,2%)	N/A
U ustanovi za smještaj (N=243)	44 (18,1%)	141 (58,0%)	3,2
U stanu (N=819)	120 (14,7%)	474 (57,9%)	4
Na drugome mjestu (N=58)	2 (3,4%)	15 (25,9%)	7,5
Tko je utvrdio uzrok smrti?			
Mrtvozornik – doktor medicine (N=703)	144 (20,5%)	448 (63,7%)	3,1
Mrtvozornik – drugi zdravstveni radnik (N=29)	8 (27,6%)	19 (65,5%)	2,4
Obducent (N=243)	13 (5,3%)	69 (28,4%)	5,3
Doktor medicine koji je liječio (N=1.618)	222 (13,7%)	808 (49,9%)	3,6

Najčešći uzroci smrti u osoba iz *CroDiab* registra koje su imale navedenu šećernu bolest na potvrdi o smrti bile su kardiovaskularne bolesti (46%), a za 29% njih je dijabetes kodiran kao osnovni uzrok smrti (Slika 9.).



Slika 9. Osnovni uzroci smrti (broj i postotak) u osoba koje imaju šećernu bolest kao jedan od višestrukih uzroka smrti, u osoba sa šećernom bolešću iz *CroDiab* registra, 2010.

U bivarijantnim logističkim regresijskim modelima s DM kao osnovnim uzrokom smrti kao kriterijskom varijablom, utvrđivanje uzroka smrti od strane obducenta bilo je povezano sa 70% manjom šansom da će smrt biti pripisana dijabetesu ($p < 0,001$), inzulinska terapija (samostalna ili u kombinaciji s OHL) s 54% većom šansom ($p = 0,005$) u odnosu na dijetu ili terapiju s OHL, dok je u odnosu na trajanje bolesti do 5 godina, trajanje DM od 5-14 godina bilo povezano s 72% većom šansom ($p = 0,022$), a trajanje DM od 15 godina ili duže s 2,71 puta većom šansom pripisivanja uzroka smrti dijabetesu ($p < 0,001$) (Tablica 14).

Tablica 14. Rezultati bivarijatne logističke regresije za dijabetes kao osnovni uzrok smrti, u umrlih osoba sa šećernom bolešću iz *CroDiab* registra, 2010.

	Dijabetes kao osnovni uzrok smrti; OR (95% CI)
Dob	
0-64 godine	1
65+ godina	1,24 (0,93-1,66)
Spol	
Muški	1
Ženski	1,08 (0,87-1,34)
Mjesto smrti	
Izvan zdravstvene ustanove	1
U zdravstvenoj ustanovi	1,01 (0,82-1,26)
Utvrдио uzrok smrti	
Mrtvozornik ili doktor medicine koji je liječio	1
Obducent	0,30 (0,17-0,53)
Indeks tjelesne mase (BMI)	
< 30 kg/m ²	1
≥ 30 kg/m ²	1,01 (0,78-1,30)
HbA1c	
< 7%	1
≥ 7%	1,22 (0,92-1,60)
LDL-kolesterol	
< 3 mmol/L	1
≥ 3mmol/L	0,98 (0,72-1,33)
Terapija šećerne bolesti	
Dijeta ili OHL	1
Inzulin ili inzulin+OHL	1,54 (1,14-2,07)
Trajanje šećerne bolesti	
Manje od 5 godina	1
5-14 godina	1,72 (1,08-2,74)
15 i više godina	2,71 (1,71-4,31)

U multivarijatom regresijskom modelu, s prediktorima čija je značajnost u bivarijatom modelu bila ispod $p < 0,1$, značajni prediktori su ostali provođenje obdukcije (65% manja šansa, $p = 0,002$) i trajanje DM (5-14 god. 64% veća šansa, $p = 0,039$; 15 i više god. 2,49 puta veća šansa, $p < 0,001$). Inzulinska terapija u multivarijatom modelu nije bila značajno povezana s dijabetesom kao osnovnim uzrokom smrti ($p = 0,123$) (Tablica 15).

Tablica 15. Rezultati multivarijatne logističke regresije za dijabetes kao osnovni uzrok smrti, u osoba sa šećernom bolešću iz *CroDiab* registra, 2010.

	Dijabetes kao osnovni uzrok smrti; OR (95% CI)
Utvrдио uzrok smrti	
Mrtvozornik ili doktor medicine koji je liječio	1
Obducent	0,35 (0,18-0,67)
Terapija šećerne bolesti	
Dijeta ili OHL	1
Inzulin ili inzulin+OHL	1,31 (0,93-1,85)
Trajanje šećerne bolesti	
Manje od 5 godina	1
5-14 godina	1,64 (1,03-2,62)
15 i više godina	2,49 (1,56-3,97)

U bivarijantnim regresijskim modelima s dijabetesom navedenim bilo gdje na potvrdi o smrti (jedan od višestrukih uzroka smrti) kao kriterijskom varijablom, značajni prediktori bili su dob veća od 65 godina (22% veća šansa, $p=0,045$), smrt u zdravstvenoj ustanovi (27% manja šansa, $p<0,001$), obdukcija (67% manja šansa, $p<0,001$), HbA1c veći od 7% (24% veća šansa, $p=0,029$), inzulinska terapija (40% veća šansa, $p=0,001$) i trajanje DM duže od 15 god (71% veća šansa, $p<0,001$) (Tablica 16). Dodatno je u kasnijem multivarijantnom modelu uključena i varijabla čija je povezanost s ishodom bila granično statistički značajna u bivarijantnoj analizi (LDL-kolesterol veći od 3/mmol/L (22% veća šansa, $p=0,068$)).

Tablica 16. Rezultati bivarijatne logističke regresije za dijabetes kao jedan od višestrukih uzroka smrti, u osoba sa šećernom bolešću iz *CroDiab* registra, 2010.

	Dijabetes kao jedan od višestrukih uzroka smrti; OR (95% CI)
Dob	
0-64 godine	1
65+ godina	1,22 (1,00-1,49)
Spol	
Muški	1
Ženski	1,10 (0,95-1,20)
Mjesto smrti	
Izvan zdravstvene ustanove	1
U zdravstvenoj ustanovi	0,73 (0,63-0,86)
Utvrдио uzrok smrti	
Mrtvozornik ili doktor medicine koji je liječio	1
Obducent	0,33 (0,25-0,45)
Indeks tjelesne mase (BMI)	
< 30 kg/m ²	1
≥ 30 kg/m ²	1,08 (0,91-1,29)
HbA1c	
< 7%	1
≥ 7%	1,24 (1,02-1,50)
LDL-kolesterol	
< 3 mmol/L	1
≥ 3mmol/L	1,22 (0,99-1,52)
Terapija šećerne bolesti	
Dijeta ili OHL	1
Inzulin ili inzulin+OHL	1,40 (1,15-1,69)
Trajanje šećerne bolesti	
Manje od 5 godina	1
5-14 godina	1,22 (0,94-1,59)
15 i više godina	1,71 (1,30-2,25)

U multivarijantnom regresijskom modelu, s prediktorima koji su bili značajni u bivarijantnim analizama, kao značajni prediktori pokazali su se određivanje uzroka smrti od strane obducenta (60% manja šansa, $p < 0,001$) i trajanje DM duže od 15 godina (89% veća šansa, $p = 0,006$), dok dob ($p = 0,798$), mjesto smrti ($p = 0,331$), HbA1c ($p = 0,449$), LDL-kolesterol ($p = 0,829$) i terapija šećerne bolesti ($p = 0,375$) nisu dosegli razine statističke značajnosti (Tablica 17).

Tablica 17. Rezultati multivarijatne logističke regresije za dijabetes kao jedan od višestrukih uzroka smrti, u osoba sa šećernom bolešću iz *CroDiab* registra, 2010.

	Dijabetes kao jedan od višestrukih uzroka smrti; OR (95% CI)
Dob	
0-64 godine	1
65+ godina	0,96 (0,69-1,33)
Mjesto smrti	
Izvan zdravstvene ustanove	1
U zdravstvenoj ustanovi	0,88 (0,69-1,14)
Utvrдио uzrok smrti	
Mrtvozornik ili doktor medicine koji je liječio	1
Obducent	0,40 (0,25-0,63)
HbA1c	
< 7%	1
≥ 7%	1,11 (0,85-1,44)
LDL-kolesterol	
< 3 mmol/L	1
≥ 3mmol/L	1,03 (0,79-1,33)
Terapija šećerne bolesti	
Dijeta ili OHL	1
Inzulin ili inzulin+OHL	1,17 (0,83-1,67)
Trajanje šećerne bolesti	
Manje od 5 godina	1
5-14 godina	1,33 (0,85-2,09)
15 i više godina	1,89 (1,20-2,99)

5. RASPRAVA

Rezultati ovog istraživanja potvrđuju dio hipoteze da se šećerna bolest nalazi na potvrdi o smrti kao jedan od razloga povezanih sa smrću više od 3 puta (4,2 puta) češće nego što je šifrirana kao osnovni uzrok smrti, dok dio hipoteze da se šećerna bolest nalazi na potvrdama o smrti u manje od polovice umrlih osoba s prethodno dijagnosticiranom šećernom bolešću nije potvrđen (navedeni udio iznosio je 51,8%).

Vodeći uzroci smrti u osoba sa poznatom šećernom bolešću, kao i u općoj populaciji, bile su kardiovaskularne bolesti, na drugom mjestu su bile maligne bolesti, dok je u uzorku osoba iz *CroDiab* registra šećerna bolest znatno češće navedena kao osnovni uzrok smrti u odnosu na opću populaciju (14,9% u odnosu na 2,7%)

Dok je proporcionalni mortalitetni udio (temeljen samo na dijabetesu kao osnovnom uzroku smrti) u 2010. godini iznosio 2,7%, ukupno se dijabetes nalazio na čak 11,4% potvrda o smrti uz omjer višestruki/osnovni uzrok smrti od 4,2, što znači da je u svake devete osobe u Hrvatskoj on prepoznat kao jedan od uzroka koji su doprinijeli smrtnom ishodu.

Prepoznatost šećerne bolesti kao uzroka smrti u općoj populaciji – usporedbe s drugim istraživanjima

Udjeli navođenja dijabetesa na potvrdama o smrti su viši u Hrvatskoj nego u drugim zemljama: prema podacima za 2007. godinu u Sjedinjenim Američkim Državama je šećerna bolest bila navedena na 9,5% potvrda o smrti, uz V/O omjer od 3,2 (105); u Francuskoj su podaci za 2002. godinu pokazali da se dijabetes nalazio na 5,5% potvrda o smrti, uz V/O omjer od 2,6 (57); u podacima za Brazil od 1999.-2003. godine je dijabetes bio naveden na 8,8% potvrda o smrti, uz V/O omjer od 2,1 (106).

Jedan od mogućih razloga višeg V/O omjera u našem istraživanju u usporedbi s istraživanjima iz drugih zemalja mogla bi biti viša svjesnost hrvatskih mrtvozornika koji ispunjavaju potvrde o smrti o važnosti dijabetesa kao jednog od patofizioloških mehanizama koji dovode do smrti, kao i edukacije održane u sklopu PHARE programa (51). Drugi razlog mogle bi biti drukčiji postupci u kodiranju postojećih dijagnoza navedenih na potvrdama o smrti nozologa u navedenim zemljama, kao što je pokazano u prethodnim studijama (107, 108). Također, razlike u V/O omjeru po županijama su izrazito velike (od 2,9 u Splitsko-dalmatinskoj do 9,4 u Istarskoj i Dubrovačko-neretvanskoj županiji). Prema rezultatima TRIAD studije, ukoliko mrtvozornici upisuju manji broj dijagnoza na potvrdama o smrti, veće su šanse da će dijabetes, ukoliko je naveden, biti šifriran kao osnovni uzrok (82). Detaljnija objašnjenja postojećih razlika mogu se utvrditi u budućim istraživanjima s drukčijim nacrtom.

Što se tiče prepoznatosti dijabetesa kao jednog od višestrukih uzroka smrti, skoro tri puta više umrlih osoba je imalo šećernu bolest navedenu na povrdi o smrti u

Međimurskoj županiji nego u Požeško-slavonskoj županiji. S obzirom da ne postoje pouzdani podaci o prevalenciji šećerne bolesti po županijama, možemo samo nagađati o mogućim razlozima za ovakve razlike. Metelko i suradnici (30) su pokazali da se prevalencija šećerne bolesti u Hrvatskoj razlikuje prema regijama. Podaci iz godišnjih izvješća CroDiab registra (32) pokazuju da se propisana terapija u osoba sa šećernom bolešću razlikuje po županijama, a može se pretpostaviti i da se dio ovih razlika može objasniti navikama mrtvozornika u bilježenju pojedinih dijagnoza koje se razlikuju među županijama.

Na potvrdama o smrti umrlih osoba u Hrvatskoj 2010. godine postojale su značajne razlike u pojavnosti dijabetesa po spolu, uz znatno višu zastupljenost u žena. Taj nalaz potvrđuje ranija istraživanja (109), te se smatra da dijabetes u žena predstavlja veći rizični čimbenik za smrtni ishod nego u muškaraca (110), odnosno da eliminira zaštitno djelovanje ženskog spola na nastanak kardiovaskularnih bolesti (111). Huxley i suradnici (112) su u meta-analizi istraživanja objavljenih između 1966. i 2005. godine ustanovili da je relativni rizik za fatalnu koronarnu bolest povezanu sa šećernom bolešću 50% viši u žena nego u muškaraca, što bi moglo biti objašnjivo lošijim kardiovaskularnim profilima žena s dijabetesom i mogućim nejednakostima u liječenju koje idu nauštrb žena sa šećernom bolešću.

Ranije istraživanje provedeno na 8.775 bolesnika utvrdilo je da su žene sa šećernom bolešću imale lošiju kontrolu kardiovaskularnih rizičnih čimbenika (HbA1c, LDL-kolesterol, sistolički krvni tlak), dok su muškarci imali više razine triglicerida (102). Drugo moguće objašnjenje je da su, budući da je kardiovaskularna smrt ipak rjeđa u žena nego u muškaraca, mrtvozornici u većoj mjeri senzibilizirani za traženje

dodatnih uzroka koji su mogli doprinijeti kardiovaskularnom uzroku smrti te tako češće bilježe šećernu bolest (113).

Što se tiče razlika po dobi vidimo da je, očekivano, najveći udio potvrda o smrti na kojima je spomenuta šećerna bolest u srednjoj i, posebice, starijoj dobi. Međutim, niži V/O omjer u dobnoj skupini 0-44 godine nego u starijim skupinama ukazuje da je, ukoliko je dijabetes naveden na potvrdi o smrti u ovoj dobnoj skupini, znatno veća šansa da će i biti šifriran kao osnovni uzrok. Dijelom je to zbog niže prevalencije dijabetesa u ovoj dobnoj skupini, a dijelom jer se u većini takvih slučajeva radi o smrti zbog dijabetesa tipa 1 povezanoj s jasnim mikro- ili makrovaskularnim komplikacijama bolesti ili s nekom od akutnih komplikacija koje su češće u tipu 1, poput dijabetičke ketoacidoze (57).

U bivarijatnim, kao i u multivarijatnim, regresijskim modelima vidljivo je da je starija dob povezana s većom pojavnošću dijabetesa na potvrdama o smrti, što je očekivano s obzirom na znatno višu prevalenciju u ovim dobnim skupinama. Za umrle osobe u Hrvatskoj starije od 64 godine u trenutku smrti, u multivarijatnom regresijskom modelu je postojala 3,4 puta veća šansa da će smrt biti pripisana dijabetesu kao osnovnom uzroku smrti i 7 puta veća šansa da će dijabetes biti spomenut na potvrdi o smrti u odnosu na osobe mlađe od 45 godina. Ženski spol je također povezan s 16% većom šansom pojave dijabetesa kao osnovnog i 7% većom šansom za višestruki uzrok smrti u multivarijatnom modelu. Ovaj nalaz je potvrđen u nekim od dosadašnjih istraživanja (98, 113), dok druge nisu pokazala razlike po spolu (76, 82), a jedna studija je čak pokazala veću šansu za pojavu dijabetesa na potvrdi o smrti u muškaraca (88). Ukoliko su osobe umrle u zdravstvenoj ustanovi,

postojala je 44% veća šansa da će dijabetes biti osnovni uzrok smrti i 13% veća šansa da će biti naveden na potvrdi, dok je šansa bila 58% manja za dijabetes kao osnovni i 51% manja za dijabetes kao dodatni uzrok smrti ukoliko je bila provedena obdukcija. Također, ako promatramo samo one osobe koje su imale dijabetes na potvrdi o smrti, jedini značajan prediktor kodiranja dijabetesa kao osnovnog uzroka je bila smrt u zdravstvenoj ustanovi, koja je bila povezana s 26% većom šansom u multivarijatnom modelu.

U 23,9% osoba koje imaju šećernu bolest navedenu na potvrdi o smrti je ona kodirana kao osnovni uzrok smrti (V/O omjer 4,2). Vodeći uzrok smrti u njih bile su kardiovaskularne bolesti (50,2%), od kojih polovicu čine ishemijske bolesti srca. Kad navedenu distribuciju uzroka smrti usporedimo s uzrocima smrti u općoj populaciji, vidljivo je da je udjel kardiovaskularnih bolesti sličan, no ostali uzroci su proporcionalno smanjeni jer šećerna bolest čini gotovo četvrtinu svih uzroka smrti. Tako, na primjer, ukoliko je dijabetes naveden na potvrdi o smrti, maligne neoplazme su osnovni uzrok smrti u 16% slučajeva, za razliku od 26,3% slučajeva u općoj populaciji. Ovaj rezultat je zanimljiv, jer iako je dokazano da je šećerna bolest rizični čimbenik za nastanak pojedinih karcinoma, često se ne nalazi na potvrdama o smrti u osoba koje umru zbog maligniteta (85).

Prepoznatost šećerne bolesti kao uzroka smrti u osoba sa šećernom bolešću iz *CroDiab* registra – usporedbe s drugim istraživanjima

U prvoj fazi ovog istraživanja provedena je presječna analiza koja je uključila sve osobe umrle u Hrvatskoj 2010. godine, bez prethodno poznatih podataka o drugim komorbiditetima. U drugoj fazi korišten je nacrt retrospektivnog kohortnog istraživanja, u kojem su analizirani podaci o umrlim osobama iz *CroDiab* registra. Od 66.329 osoba čiji podaci su bili u *CroDiab* registru i koje su bile žive na dan 31.12.2009. godine, tijekom 2010. godine preminulo je njih 2.593 što čini grubu stopu mortaliteta od 3.909/100.000.

Uzroci smrti osoba s poznatom šećernom bolešću

Prethodna istraživanja provedena u različitim vremenskim razdobljima i na različitim populacijama pokazuju da su kardiovaskularne bolesti najčešći uzrok smrti u osoba sa šećernom bolešću. U velikom preglednom istraživanju objavljenom 1995. godine navedeno je da su kardiovaskularne smrti uzrok 65% smrti u osoba sa šećernom bolešću (59), ali u nedavnijim istraživanjima je taj udio nešto niži. Tako je američko istraživanje iz 1998. godine pokazalo da su kardiovaskularne bolesti osnovni uzrok smrti u 49,4% osoba sa šećernom bolešću (99), a istraživanje iz 2006. godine da je taj udio 45% (82); istraživanje iz Velike Britanije navelo je da je taj postotak 49,1% (95); talijanski podaci govore o udjelu od 40% (83). Podaci za Hrvatsku govore o udjelu od 48,4%, što upućuje da nema značajnijih razlika u glavnim uzrocima smrti u odnosu na suvremena svjetska istraživanja.

Šećerna bolest kao osnovni uzrok smrti

Šećerna bolest je u ovom istraživanju bila osnovni uzrok smrti u 14,9% preminulih osoba s DM. Rezultati iz drugih istraživanja jako variraju, ovisno o proučavanoj populaciji i metodološkim pristupima, od 3,3% pa sve do 28,8%. U ranije navedenom velikom američkom preglednom istraživanju iz 1995. (59) taj udio bio je 13%. Veliko multinacionalno istraživanje koje je provedeno u deset međunarodnih centara, uključujući i Zagreb, pokazalo je da je u samo 3,3% osoba sa šećernom bolešću ona bila osnovni uzrok smrti (77), ali je u ovim podacima bila isključena dijagnoza 250.3 (MKB-9; dijabetička nefropatija), koja je pripisana bubrežnim bolestima kao uzrocima smrti. U istraživanju koje je uključilo osobe s dijabetesom i akutnom ishemijskom bolešću srca udio onih kojima je DM naveden kao osnovni uzrok smrti bio je 4,9% (75), ali taj relativno niski postotak može se objasniti time što su svi ispitanici imali ishemijsku bolest srca koja često ima prednost pred dijabetesom u određivanju osnovnog uzroka smrti. U istraživanju iz kalifornijske *Rancho Bernardo* kohorte koje je uključivalo odrasle osobe srednje klase udio DM kao osnovnog uzroka smrti u osoba s poznatom šećernom bolešću je bio 6% (114). Bolesnici s dijagnozom bolesti nakon 30. godine života imali su udio DM kao osnovnog uzroka smrti od 15,3% po podacima iz Wisconsina u SAD-u (115), a američki podaci temeljeni na reprezentativnim NHANES istraživanjima govore o udjelu od 10,7% (99). Najnoviji podaci iz TRIAD studije u SAD-u govore o prosječnom udjelu od 13%, koji se u posljednjim godinama istraživanja penje do 17% (101).

Što se tiče europskih podataka za osobe s poznatom šećernom bolesti, u velškom istraživanju udio DM kao osnovnog uzroka smrti je bio 7,1% (95), u istraživanju u ruralnoj švedskoj populaciji 7,7% (113), u Škotskoj 6,4% (98), u talijanskoj Veroni

14% (83), u Finskoj 9% među osobama s propisanim lijekovima za DM (116), u Engleskoj 11% (68) te 15% u populaciji liječnoj inzulinom (117). Podaci temeljeni na velikoj UKPDS studiji koja je označila prekretnicu u liječenju dijabetesa tipa 2 pokazuju udio DM kao osnovnog uzroka smrti od 9% (93). S druge strane, novozelandska studija navodi udio od 17,3% (88), a tajvanska studija od čak 28,8% (118). Ukupno, europski podaci pokazuju nižu zastupljenost dijabetesa kao osnovnog uzroka smrti o odnosu na podatke s drugih kontinenata. Hrvatski podaci su, međutim, među višima u Europi. Jedan od mogućih razloga za takav nalaz je da su podaci noviji, a da je zbog intenzivnije edukacije liječnika i opće javnosti o problemu šećerne bolesti svjesnost o važnosti dijabetesa kao bolesti koja pokreće slijed događaja koji dovodi do smrti viša. Drugi mogući razlog, kao što je ranije navedeno, mogla bi biti viša svjesnost hrvatskih nozologa o važnosti dijabetesa u procesu kodiranja osnovnog uzroka smrti. Treće objašnjenje koje ne možemo u potpunosti isključiti je da su osobe iz *CroDiab* registra po nečemu drukčije od osoba u navedenim istraživanjima, iako distribucija dobi, terapije i trajanja DM ne govori u prilog tomu.

Šećerna bolest kao jedan od višestrukih uzroka smrti

Drugi bitan čimbenik u procjenama koliko je šećerna bolest prepoznata na potvrdama o smrti je udio osoba u kojih se ona spominje na potvrdi o smrti, neovisno o tome je li navedena kao neposredni, prethodni, osnovni ili pridonoseći uzrok smrti (119). Važnost ovih podataka je u tome što većina zemalja, uključujući i Hrvatsku, u službenim statistikama navodi samo osnovne uzroke smrti, iz čega nije moguće procijeniti koliki je stvarni udio umrlih osoba u kojih je dijabetes mogao pridonijeti smrti (89).

U većini dosadašnjih istraživanja je udio potvrda o smrti koje su sadržavale dijabetes kao jedan od uzroka smrti (višestruki uzrok) u osoba s poznatom šećernom bolešću bio između 35% i 48%. U kalifornijskoj *Rancho Bernardo* kohorti praćenoj od 1974. do 2003. godine taj udio je bio 35% (114); u analizi američkog nacionalnog istraživanja o mortalitetu iz 1986. godine udio je bio 38% (76); u analizi iz NHANES studije, za kohortu praćenu od 1975. do 1993. godine 42,8% (99); u analizi najnovijih podataka iz TRIAD studije 41% (101). U analizi potvrda o smrti u bolesnika s akutnom ishemijskom bolešću srca i dijabetesom taj postotak je bio 41,5% (75).

Za razliku od podataka o dijabetesu kao osnovnom uzroku smrti, prepoznatost DM kao jednog od višestrukih uzroka smrti ne varira toliko između europskih i američkih istraživanja. Tako škotski podaci iz Taysidea govore o udjelu od 42,8% (98), talijanski podaci iz Verone navode 40,4% (83), velški podaci 39,8% (95), a podaci iz South Teesa u Engleskoj o udjelu od 48% (68). Istraživanje temeljeno na podacima iz UKPDS studije, pokazalo je, pak, udio dijabetesa kao jednog od višestrukih uzroka smrti od 42% (93).

Udio od 51,8% opažen u Hrvatskoj, viši je od rezultata gotovo svih ovih istraživanja. Jedina istraživanja koja su pokazala veću zastupljenost DM na potvrdama o smrti bila su englesko istraživanje iz Leicestershirea koja navodi udio od 58% (117), ali se u ovoj kohorti radi o bolesnicima koji uzimaju inzulin u liječenju šećerne bolesti te manje novozelandsko istraživanje koje je pokazalo udio od 55,1% (97).

Postoji nekoliko mogućih objašnjenja za navedene razlike, slično kao i za dijabetes kao osnovni uzrok smrti. Prvo, populacije u navedenim istraživanjima su različite, i

moguće je da su razlike u težini kliničke slike šećerne bolesti utjecale na pojavnost dijabetesa na potvrdama o smrti, kao što se vidi po visokom udjelu spominjanja dijabetesa u istraživanju u kojem su praćeni bolesnici na inzulinskom liječenju (117). Međutim, u populaciji iz *CroDiab* registra zastupljeni su bolesnici sa svih razina zdravstvene zaštite, s raznim vrstama terapije i različitog trajanja bolesti, tako da vjerojatnost sustavne pogreške u tom smislu je mala. Drugo, kroz zadnjih nekoliko desetljeća su se mijenjali dijagnostički kriteriji za šećernu bolest, kao i međunarodne klasifikacije bolesti, tako da je potreban oprez u uspoređivanja rezultata istraživanja koja su provedena u različito vrijeme. Treće, svjesnost mrtvozornika o važnosti dijabetesa kao jednog od mogućih uzroka smrti se mijenjala kroz vrijeme. Tako se, na primjer, tek relativno nedavno pojavljuju dokazi o povezanosti dijabetesa i malignih bolesti. Objavljene su meta-analize o povezanosti šećerne bolesti i većeg rizika za nastanak kolorektalnog karcinoma (120), karcinoma dojke (121), karcinoma gušterače (122) i karcinoma endometrija (123) po čemu bi se šećerna bolest mogla nalaziti na potvrdama o smrti u osoba čiji je osnovni uzrok smrti bila neka maligna bolest, a bolovale su i od šećerne bolesti. Također, s obzirom da šećerna bolest dovodi do skraćenja očekivanog životnog vijeka (124), kao i da lošija regulacija šećerne bolesti pojačava taj učinak (125), bilo bi očekivano da se u osoba s malignom bolešću i dijabetesom dijabetes prepozna, ako ne u prvom dijelu (kao dio uzročno-posljedičnog slijeda koji dovodi do smrti), onda u drugom dijelu potvrde o smrti (kao jedna od bolesti ili stanja koja je mogla doprinijeti smrti, makar nije dio tog uzročno-posljedičnog slijeda).

Čimbenici povezani s prepoznavanjem šećerne bolesti kao uzroka smrti u osoba iz *CroDiab* registra

Ovo istraživanje je pokazalo da je čimbenik koji je najsnažnije povezan s pojavnošću dijabetesa na potvrdama o smrti u osoba s poznatom šećernom bolešću, bilo kao osnovnog bilo kao jednog od višestrukih uzroka smrti, bio određivanje smrti od strane obducenta. Povezanost je bila obrnuta, uz omjer šansi za pojavu dijabetesa kao osnovnog uzroka smrti $OR=0,35$ (95% CI 0,18-0,67) u multivarijatnom modelu za osnovni uzrok i $OR=0,40$ (95% CI 0,25-0,63) u multivarijatnom modelu za višestruki uzrok smrti. Navedeni nalaz potvrđen je i u ranijim istraživanjima (75, 100, 113). Razlozi za navedeno mogli bi biti dijelom u tome što obducentima nisu dostupne sve informacije o kliničkim dijagnozama bolesnika, dijelom i u njihovom drukčijem poimanju uzročno-posljedičnog slijeda koji je doveo do smrti, ali i nejednakoj kvaliteti ispunjavanja samih potvrda o smrti.

Povezanost trajanja šećerne bolesti s pojavom dijabetesa na potvrdi o smrti je također očekivana, i potvrđena u istraživanjima u drugim populacijama (82, 98). Duže trajanje bolesti može, iako ne mora, značiti i teži oblik bolesti, s češćim komplikacijama, te time čini šećernu bolest prepoznatljivijom mrtvozorniku. S obzirom da podaci o komplikacijama šećerne bolesti nisu bili dio ovog istraživanja, ovu hipotezu, nažalost, ne možemo provjeriti, no može se pretpostaviti da je trajanje DM značajka koja, uz terapiju šećerne bolesti, posredno opisuje ozbiljnost same bolesti.

Povezanost inzulinske terapije s prepoznavanjem dijabetesa kao jednog od uzroka smrti je nađena u prethodnim istraživanjima (80, 82, 88, 97, 113), no povezanost zadnjeg mjerenja HbA1c, kao parametra glikemijske regulacije šećerne bolesti, i

pojavnosti dijabetesa na potvrdama o smrti ranije nije bila istraživana. U ovom istraživanju je pokazano da je za osobe koje su imale zadnji nalaz HbA1c veći ili jednak 7% (pokazatelj lošije regulacije šećerne bolesti) postojala 24% veća šansa da će dijabetes biti naveden na potvrdi o smrti u bivarijantnoj analizi, no povezanost nije bila statistički značajna u multivarijantnom modelu. Iako zadnji nalaz HbA1c ne govori ništa o tome kako je šećerna bolest bila regulirana tijekom cijelog trajanja bolesti, ipak je zanimljiv podatak za tumačenje načina na koji mrtvozornici, ukoliko znaju za taj podatak, zaključuju o povezanosti dijabetesa sa smrtnim ishodom. U budućim istraživanjima, s više uzastopnih mjerenja HbA1c i detaljnijim podacima o komplikacijama šećerne bolesti, trebalo bi detaljnije istražiti povezanost pokazatelja glikemijske regulacije i prepoznavanja dijabetesa kao jednog od uzroka smrti.

Dosadašnja istraživanja dala su proturječne rezultate o povezanosti spola umrle osobe i prepoznavanja dijabetesa kao uzroka smrti u osoba s poznatom šećernom bolešću. U novozelandskom istraživanju je muški spol bio povezan s boljim prepoznavanjem dijabetesa kao uzroka smrti (88), dok su švedski podaci pokazali da je ženski spol bio povezan s većom učestalošću (113). Podaci iz TRIAD studije nisu pokazali razlike po spolu (82), kao niti podaci za bolesnike s dijabetesom i akutnom ishemijskom bolešću srca (75) niti podaci iz Škotske (98). Naše istraživanje također nije pokazalo statistički značajnu povezanost spola s pojavnošću DM na potvrdama o smrti. Prethodno istraživanje o regulaciji rizičnih čimbenika na velikom uzorku bolesnika s DM iz Sveučilišne klinike Vuk Vrhovac pokazalo je da žene imaju lošiju glikemijsku regulaciju unatoč većem udjelu inzulinske terapije te da u prosjeku imaju duže trajanje bolesti (102), što su parametri koji su pokazali značajnu povezanost s prepoznavanjem dijabetesa kao jednog od uzroka smrti.

Dob umrle osobe je bila granično statistički značajno povezana s dijabetesom kao jednim od uzroka smrti u našem istraživanju u bivarijatnim analizama. Rezultati temeljeni na UKPDS studiji također nalaze ovu povezanost (93), kao i podaci iz škotske studije (98), dok podaci za bolesnike s akutnom ishemijskom bolešću navode da je mlađa dob bila povezana s većom pojavnošću dijabetesa na potvrdama o smrti (75). Razlozi za ovakve proturječne nalaze mogu se tumačiti time što dob osobe sa šećernom bolešću, bez podatka o tome koliko sama bolest traje, ne daje dovoljno podataka o samoj težini bolesti, a time i potrebi navođenja dijabetesa kao jednog od mogućih uzroka smrti.

Ukupno, u ovom istraživanju željeli smo odrediti prepoznatost šećerne bolesti kao jednog od uzroka smrti u Hrvatskoj 2010. godine, odrediti uzroke smrti u uzorku bolesnika s poznatom šećernom bolešću iz *CroDiab* registra i odrediti čimbenike povezane s boljim prepoznavanjem dijabetesa kao uzroka smrti. Dodana vrijednost ovog istraživanja je u uzorku koji je značajno veći od većine istraživanja objavljenih u ovom području u svijetu. Također, nakon što za Hrvatsku imamo publicirane epidemiološke podatke o prevalenciji i incidenciji šećerne bolesti, kao i o metaboličkoj kontroli i životnim navikama osoba sa šećernom bolešću, ovo je prvo istraživanje koje detaljno, na velikom uzorku, proučava mortalitet i uzroke smrti osoba sa šećernom bolešću u Hrvatskoj.

6. ZAKLJUČAK

- Šećerna bolest je navedena kao jedan od uzroka smrti 4,2 puta češće (5.958 u odnosu na 1.424; 11,4% u odnosu na 2,7%) nego kao osnovni uzrok smrti u svih umrlih osoba u Hrvatskoj 2010. godine
- Šećerna bolest je navedena kao jedan od uzroka smrti 3,5 puta češće (1.344 u odnosu na 387; 51,8% u odnosu na 14,9%) nego kao osnovni uzrok smrti u umrlih osoba kojima je prethodno bila dijagnosticirana šećerna bolest (iz *CroDiab* registra)
- Svaka deveta preminula osoba u Hrvatskoj ima naveden dijabetes kao jedan od uzroka koji je uzrokovao ili doprinijeo smrti (11,4%)
- Prepoznatost dijabetesa kao jednog od uzroka smrti u Hrvatskoj znatno varira po županijama, od 7,8% u Požeško-slavonskoj županiji do čak 21,7% u Međimurskoj županiji
- Dijabetes je češće naveden na povrdama o smrti u starijih osoba, u žena i onih umrlih u zdravstvenoj ustanovi, dok je rjeđe naveden ukoliko je potvrdu o smrti ispunjavao obducent
- Najčešći uzrok smrti u osoba s prethodno poznatom šećernom bolešću (iz *CroDiab* registra) su kardiovaskularne bolesti s udjelom od 48,4%

- Čimbenici koji su statistički značajno povezani s pojavnošću dijabetesa na potvrdama o smrti su određivanje uzroka smrti od strane obducenta (negativna povezanost) i duže trajanje bolesti (pozitivna povezanost)
- Sumarno, šećerna bolest je još uvijek nedovoljno prepoznata kao jedan od uzroka smrti, međutim ovo istraživanje ukazuje na veću prepoznatost šećerne bolesti kao jednog od uzroka smrti u odnosu na istraživanja provedena u drugim državama
- Razlozi veće prepoznatosti šećerne bolesti kao jednog od uzroka smrti u Hrvatskoj u odnosu na svijet bi trebali biti predmet budućih istraživanja

7. SAŽETAK

Hipoteza ove disertacije bila je da je šećerna bolest slabo prepoznata kao uzrok smrti te se spominje kao jedan od višestrukih uzroka smrti u tri puta više umrlih osoba nego što je navedeno u službenim statistikama koje se zasnivaju samo na osnovnom uzroku smrti. Također, hipoteza je bila da se u umrlih osoba s prethodno dijagnosticiranom šećernom bolešću ona rijetko navodi kao uzrok smrti te je prepoznata kao jedan od višestrukih uzroka smrti u manje od polovice umrlih osoba s dijabetesom u Hrvatskoj.

Ciljevi disertacije su bili odrediti prepoznatost dijabetesa na potvrdama o smrti u općoj populaciji kao osnovnog uzroka smrti i jednog od višestrukih uzroka smrti; istražiti uzroke smrti i prepoznatost šećerne bolesti kao uzroka smrti u osoba s prethodno poznatom šećernom bolešću (iz *CroDiab* registra) u Hrvatskoj; te odrediti čimbenike koji su povezani s češćim navođenjem dijabetesa kao jednog od uzroka smrti u općoj populaciji i u populaciji osoba sa šećernom bolešću zabilježenih u *CroDiab* registru.

U prvom dijelu istraživanja pregledane su potvrde o smrti za sve preminule osobe u Hrvatskoj 2010. godine (N=52.096). Na temelju tih podataka su određeni mortalitetni udjeli šećerne bolesti kao osnovnog uzroka smrti i kao jednog od višestrukih uzroka smrti. U drugom dijelu istraživanja su ovi podaci upareni s podacima o kohorti osoba sa šećernom bolešću iz *CroDiab* registra (N=66.329). Tako su utvrđeni uzroci smrti u osoba sa šećernom bolešću preminulih 2010. godine (N=2.593, gruba stopa mortaliteta 3.909/100.000), udjeli prepoznatog dijabetesa na potvrdama o smrti u ovih bolesnika te čimbenici povezani s navođenjem dijabetesa na potvrdama o smrti

u bolesnika s poznatom šećernom bolešću. Podaci o zastupljenosti dijabetesa na potvrdama o smrti i uzroci smrti prikazani su metodama deskriptivne statistike, dok su za predikciju pojavnosti dijabetesa na potvrdama o smrti i određivanje čimbenika rizika korišteni bivarijatni i multivarijatni modeli logističke regresije.

U općoj populaciji je šećerna bolest bila osnovni uzrok smrti u 3% umrlih žena i 2,5% umrlih muškaraca ($p < 0,001$), a bila je jedan od višestrukih uzroka smrti u 12,3% umrlih žena i 10,6% umrlih muškaraca ($p < 0,001$). Šansa za pojavu dijabetesa na potvrdi o smrti je bila 7% veća kod žena, 13% veća ukoliko je smrt nastupila u zdravstvenoj ustanovi, te 51% manja ukoliko je uzrok smrti odredio obducent.

Dijabetes je bio osnovni uzrok smrti u 14,9% preminulih osoba sa šećernom bolešću (bez razlika po spolu), a najčešći uzrok smrti u ovoj skupini bolesnika su bile kardiovaskularne bolesti (48,4%). Među svim preminulim osobama iz *CroDiab* registra, šećerna bolest je bila navedena u 51,8% potvrda o smrti (bez razlika po spolu). U multivarijatnom modelu značajni prediktori su bili određivanje uzroka smrti od strane obducenta (60% manja šansa) i trajanje dijabetesa duže od 15 godina (89% veća šansa).

Zaključno, šećerna bolest je prepoznata kao osnovni uzrok smrti svake sedme oboljele osobe te je prepoznata kao jedan od višestrukih uzroka tek u nešto više od polovice svih smrtnih ishoda u osoba sa šećernom bolešću. U skladu s time, oslanjanje na podatke službene mortalitetne statistike značajno podcjenjuje opterećenje bolešću uzrokovano dijabetesom u Hrvatskoj, što je potrebno uzeti u obzir pri planiranju intervencija na razini populacije.

Službena mortalitetna statistika u Hrvatskoj se još uvijek zasniva samo na osnovnim uzrocima smrti, što podcjenjuje javnozdravstveni značaj bolesti koje su često navedene kao jedan od uzroka smrti, poput šećerne bolesti. Zbog ovoga bi se trebalo razmisliti o uvođenju sustava mortalitetne statistike koji bilježi više uzroka smrti. Takav sustav, koji je u funkciji u velikom broju europskih država, omogućuje bolji uvid u javnozdravstveni značaj i mortalitetni udio pripisiv pojedinim bolestima, uključujući i šećernu bolest.

8. SUMMARY

Title: **Causes of death in persons with diabetes mellitus in Croatia**

The hypothesis of this dissertation was that diabetes mellitus is insufficiently recognized as a cause of death and that, in deceased persons in Croatia, it is mentioned on death certificates three times more often than it is coded as an underlying cause of death. It was also hypothesized that, in deceased persons with previously diagnosed diabetes mellitus, diabetes is rarely mentioned as an underlying cause of death and that it is mentioned on less than a half of those death certificates.

The aims of this dissertation were to establish the recognition of diabetes on death certificates in the general population both as the underlying cause of death and one of the multiple causes of death; to explore the causes of death in persons with diagnosed diabetes mellitus (from the *CroDiab* registry) in Croatia; and to establish the factors that are associated with more frequent citing of diabetes as one of the causes of death, both in the general population and in the population of persons with diabetes from the *CroDiab* registry.

In the first part of the study, death certificates for all deceased persons in Croatia for the year 2010 were examined (N=52,096). Based on this data, mortality fractions for diabetes as underlying cause of death and as one of multiple causes of death were established. In the second part of the study, these data were combined with data on the cohort of persons with diabetes from the *CroDiab* registry (N=66,329). The causes of death for persons with diabetes who had deceased in 2010 were established (N=2,593, crude mortality rate 3,909/100,000), as were the proportion of death certificates mentioning diabetes in these patients, and the factors associated

with citing diabetes on these death certificates. The data on the frequency of reporting of diabetes on death certificates and the causes of death were presented by descriptive statistics. The prediction of citing of diabetes on death certificates and the factors of risk were determined by bivariate and multivariate logistic regression models.

In the general population, diabetes was recognized as the underlying cause of death in 3% of deceased women and 2.5% of deceased men ($p < 0.001$), and as one of multiple causes of death in 12.3% of deceased women and 10.6% of deceased men ($p < 0.001$). The odds of diabetes appearing on the death certificate were 7% higher in women, 13% higher if death had occurred in a health institution, and 51% lower if the cause of death was determined by a pathologist.

Diabetes was the underlying cause of death in 14.9% of deceased persons with diabetes mellitus (without sex differences), and the most common cause of death in these persons were cardiovascular diseases (48.4%). Among all deceased persons with diabetes from the *CroDiab* registry, diabetes was cited on 51.8% of death certificates (without sex differences). In the multivariate model, significant predictors were the cause of death assigned by a pathologist (60% lesser odds) and diabetes duration longer than 15 years (89% greater odds).

In conclusion, diabetes is recognized as the underlying cause of death in one in seven persons with diabetes, and it is recognized as one of multiple causes of death in just above one half of all deaths in persons with diabetes. Therefore, the reliance on official mortality statistics significantly underestimates the burden of diabetes in Croatia, which should be taken into consideration when planning population-based public health interventions.

The official mortality statistics in Croatia is still based on the underlying causes of death only, which significantly underestimates the burden of disease associated with certain diseases that are often mentioned as one of the multiple causes of death, such as diabetes. Therefore, the implementation of mortality statistics coding system which codes multiple causes of death should be considered. This system, operating in many European countries, provides a better insight in the public health importance and mortality fractions attributable to various diseases, including diabetes.

9. LITERATURA

1. World Health Organization (WHO). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: WHO, 1999.
2. World Health Organization (WHO). Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Abbreviated Report of a WHO Consultation. Geneva: WHO, 2011.
3. Holt RIG, Cockram C, Flyvbjerg A, Goldstein B, ur. Textbook of Diabetes, 4. izd. West Sussex: John Wiley & Sons; 2010, str. 4-6
4. Rosenfeld L. Insulin: Discovery and controversy. Clin Chem 2002;48(12):2270-88.
5. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (committee report). Diabetes Care 1997;20(7):1183-97.
6. Hermansen K, Fontaine P, Kukolja KK, Peterkova V, Leth G, Gall MA. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. Diabetologia 2004;47(4):622-9.
7. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet 2006;368(9548):1696-705.
8. Barnett A. DPP-4 inhibitors and their potential role in the management of type 2 diabetes. Int J Clin Pract 2006;60(11):1454-70.
9. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, i sur. Retinopathy in diabetes. Diabetes Care 2004;27Suppl 1:84-7.

10. US Renal Data System. USRDS 2007 annual data report. Bethesda, Maryland: US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2007 [datum pristupa: 15.10.2011.]. Dostupno na: <http://www.usrds.org>.
11. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329(14):977-86.
12. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352(9131):837-53.
13. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359(15):1577-89.
14. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, i sur. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353(25):2643-53.
15. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, i sur. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2545-59.
16. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, i sur. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2560-72.
17. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, i sur. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360(2):129-39.

18. Bilous R, Donnelly R. Handbook of Diabetes, 4. izd. West Sussex: John Wiley & Sons; 2010, str. 152-60
19. Farbstein D, Levy AP. The genetics of vascular complications in diabetes mellitus. *Cardiology clinics* 2010;28(3):477.
20. James RW, Leviev I, Ruiz J, Passa P, Froguel P, Garin MC. Promoter polymorphism T(-107)C of the paraoxonase PON1 gene is a risk factor for coronary heart disease in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2000;49(8):1390-3.
21. Sun J, Xu Y, Zhu Y, i sur. The relationship between MTHFR gene polymorphisms, plasma homocysteine levels and diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus. *Chin Med J (Engl)* 2003;116(1):145-7.
22. Maeda M, Yamamoto I, Fukuda M, i sur. MTHFR gene polymorphism as a risk factor for diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients without serum creatinine elevation. *Diabetes Care* 2003;26(2):547-8.
23. Ukinc K, Ersoz HO, Karahan C, i sur. Methyltetrahydrofolate reductase C677T gene mutation and hyperhomocysteinemia as a novel risk factor for diabetic nephropathy. *Endocrine* 2009;36(2):255-61.
24. Sun J, Xu Y, Zhu Y, Lu H. Genetic polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for diabetic nephropathy in Chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;64(3):185-90.
25. Zintzaras E, Papatheanasiou AA, Stefanidis I. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and diabetic nephropathy: a HuGE review and meta-analysis. *Genet Med* 2009;11(10):695-706.
26. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87(1):4-14.

27. IDF Atlas. 4th ed. Morbidity and mortality [Internet]. Brussels: International Diabetes Federation; 2009 [datum pristupa 10.2.2013]. Dostupno na: <http://www.http://archive.diabetesatlas.org/content/diabetes-and-impaired-glucose-tolerance>
28. Roglic G, Unwin N. Mortality attributable to diabetes: estimates for the year 2010. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87(1):15-9.
29. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2010. godinu. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2011.
30. Metelko Ž, Pavlić-Renar I, Poljičanin T, Szivovitz L, Turek S. Prevalence of diabetes mellitus in Croatia. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;81(2):263-7.
31. Turek S, Rudan I, Smolej-Narančić N, i sur. A large cross-sectional study of health attitudes, knowledge, behaviour and risks in the post-war Croatian population (the First Croatian Health Project). *Coll Antropol* 2001;25(1):77-96.
32. CroDiab izvještaj za 2010. godinu [Internet]. Zagreb: CroDiab registar osoba sa šećernom bolešću; 2011 [datum pristupa 14.2.2012]. Dostupno na http://www.idb.hr/CDN_2010_ukupni_20110510x.pdf
33. Poljičanin T, Šekerija M, Boras J, Kolarić B, Vuletić S, Metelko Ž. Cumulative incidence of self-reported diabetes in Croatian adult population in relation to socioeconomic status and lifestyle habits. *Coll Antropol* 2012;36Suppl 1:41-6.
34. Stipancic G, La Grasta Sabolic L, Malenica M, Radica A, Skrabic V, Tiljak MK. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes in Croatia from 1995 to 2003. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;80(1):122-7.
35. Porta M, ur. *Dictionary of Epidemiology*. New York: Oxford University Press; 2008, str. 81.

36. Gudbjornsdottir S, Cederholm J, Nilsson PM, Eliasson B. The National Diabetes Register in Sweden: an implementation of the St. Vincent Declaration for Quality Improvement in Diabetes Care. *Diabetes Care* 2003;26(4):1270-6.
37. Carstensen B, Kristensen JK, Marcussen MM, Borch-Johnsen K. The National Diabetes Register. *Scand J Public Health* 2011;39Suppl 7:58-61.
38. Yang X, Ko GT, So WY, i sur. Associations of hyperglycemia and insulin usage with the risk of cancer in type 2 diabetes: the Hong Kong diabetes registry. *Diabetes* 2010;59(5):1254-60.
39. World Health Organization (Europe), International Diabetes Federation (Europe): Diabetes care and reasearch in Europe: The Saint Vincent Declaration. *Diabet Med* 1990;7(4):360.
40. Metelko Z, Babic Z, Car N, i sur. The Croatian model of diabetes care and the St. Vincent Declaration. *Diabetes Nutr Metab* 2000;13(3):178-80.
41. Metelko Z, Badanjak A, Bozиков V, i sur. CroDiab NET - A golden tool for diabetes service. *Diabetes* 2002;51:A534-A.
42. Poljičanin T. Uloga praćenja dijabetičkih bolesnika pomoću registra CroDiab u prevenciji komplikacija (disertacija). Zagreb, Hrvatska: Sveučilište u Zagrebu; 2010.
43. World Health Organization (WHO). International statistical classification of diseases and related health problems. Geneva: WHO, 1992.
44. Godišnji provedbeni plan statističkih aktivnosti Republike Hrvatske 2004. godine. *Narodne novine* NN 28/05 (2005).
45. Plan i program mjera zdravstvene zaštite iz obveznog zdravstvenog osiguranja. *Narodne novine* NN 126/06 (2006).

46. Nacionalni program zdravstvene zaštite osoba sa šećernom bolešću s posebnim ciljem prevencije bolesti. Zagreb: Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi RH; 2008.
47. Metelko Ž, Poljičanin T. Nacionalni program zdravstvene zaštite osoba sa šećernom bolešću. Medix 2009;15:164-9.
48. Wertheimer-Baletić A. Demografija, 2. izd.. Zagreb: Informator; 1982.
49. Moriyama IM, Loy RM, Robb-Smith AHT, Rosenberg HM, Hoyert DL, National Center for Health Statistics. History of the statistical classification of diseases and causes of death. Hyattsville, Md.: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics; 2011.
50. Curiel D. Trends in the study of morbidity and mortality. Geneva: World Health Organization; 1965.
51. Ćorić T. Mortalitetna statistika. Hrvatski časopis za javno zdravstvo 2008;4(15).
52. Zakon o državnoj statistici. Narodne novine NN 52/94 (1994).
53. Milinović D, Baklaić Ž, ur. Priručnik o popunjavanju potvrde o smrti. Zagreb: Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi RH i Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2011.
54. Svjetska zdravstvena organizacija. Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema. Deseta revizija, Svezak 2. Priručnik za uporabu. Zagreb: Medicinska naklada; 1994.
55. World Health Organization. The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. Geneva: World Health Organization; 2009.
56. Mathers C, Fat DM, Boerma JT, ur. The global burden of disease: 2004 update. Geneva: World Health Organization; 2008.

57. Romon I, Jouglu E, Balkau B, Fagot-Campagna A. The burden of diabetes-related mortality in France in 2002: an analysis using both underlying and multiple causes of death. *Eur J Epidemiol* 2008;23(5):327-34.
58. Roglic G, Unwin N, Bennett PH, i sur. The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care* 2005;28(9):2130-5.
59. Geiss LS, Herman WH, Smith PJ. Mortality in non-insulin-dependent diabetes. U: National Diabetes Data Group, ur. *Diabetes in America*, 2. izd. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 1995, str. 233–257.
60. Khaw KT, Wareham N, Luben R, i sur. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of european prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ* 2001;322(7277):15-8.
61. Saydah SH, Eberhardt MS, Loria CM, Brancati FL. Age and the burden of death attributable to diabetes in the United States. *Am J Epidemiol* 2002;156(8):714-9.
62. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1998;21(7):1167-72.
63. Nakagami T. Hyperglycaemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin. *Diabetologia* 2004;47(3):385-94.
64. Bertoni AG, Krop JS, Anderson GF, Brancati FL. Diabetes-related morbidity and mortality in a national sample of U.S. elders. *Diabetes Care* 2002;25(3):471-5.

65. Muggeo M, Verlato G, Bonora E, i sur. The Verona diabetes study: a population-based survey on known diabetes mellitus prevalence and 5-year all-cause mortality. *Diabetologia* 1995;38(3):318-25.
66. Berger B, Stenstrom G, Sundkvist G. Incidence, prevalence, and mortality at diabetes in a large population - A report from the Skaraborg Diabetes Registry. *Diabetes Care* 1999;22(5):773-8.
67. Spijkerman AM, Dekker JM, Nijpels G, i sur. Impact of diabetes duration and cardiovascular risk factors on mortality in type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Eur J Clin Invest* 2002;32(12):924-30.
68. Roper NA, Bilous RW, Kelly WF, Unwin NC, Connolly VM. Excess mortality in a population with diabetes and the impact of material deprivation: longitudinal, population based study. *BMJ* 2001;322(7299):1389-93.
69. Thomas RJ, Palumbo PJ, Melton LJ, 3rd, i sur. Trends in the mortality burden associated with diabetes mellitus: a population-based study in Rochester, Minn, 1970-1994. *Arch Intern Med* 2003;163(4):445-51.
70. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, i sur. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011;364(9):829-41.
71. Kleinman JC, Donahue RP, Harris MI, Finucane FF, Madans JH, Brock DB. Mortality among diabetics in a national sample. *Am J Epidemiol* 1988;128(2):389-401.
72. Sievers ML, Nelson RG, Knowler WC, Bennett PH. Impact of NIDDM on mortality and causes of death in Pima Indians. *Diabetes Care* 1992;15(11):1541-9.
73. Waugh NR, Dallas JH, Jung RT, Newton RW. Mortality in a cohort of diabetic patients. Causes and relative risks. *Diabetologia* 1989;32(2):103-4.

74. Barrett-Connor EL, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. *JAMA* 1991;265(5):627-31.
75. Andresen EM, Lee JA, Pecoraro RE, Koepsell TD, Hallstrom AP, Siscovick DS. Underreporting of diabetes on death certificates, King County, Washington. *Am J Public Health* 1993;83(7):1021-4.
76. Bild DE, Stevenson JM. Frequency of Recording of Diabetes on United-States Death Certificates - Analysis of the 1986 National Mortality Followback Survey. *J Clin Epidemiol* 1992;45(3):275-81.
77. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H, Grp WMS. Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia* 2001;44:S14-S21.
78. Walters DP, Gatling W, Houston AC, Mullee MA, Julious SA, Hill RD. Mortality in diabetic subjects: an eleven-year follow-up of a community-based population. *Diabet Med* 1994;11(10):968-73.
79. Panzram G, Zabel-Langhennig R. Prognosis of diabetes mellitus in a geographically defined population. *Diabetologia* 1981;20(6):587-91.
80. Whittall DE, Glatthaar C, Knuiman MW, Welborn TA. Deaths from diabetes are under-reported in national mortality statistics. *Med J Aust* 1990;152(11):598-600.
81. Shenfield GM, Elton RA, Bhalla IP, Duncan LJ. Diabetic mortality in Edinburgh. *Diabete Metab* 1979;5(2):149-58.
82. McEwen LN, Kim C, Haan M, i sur. Diabetes reporting as a cause of death: results from the Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD) study. *Diabetes Care* 2006;29(2):247-53.

83. de Marco R, Locatelli F, Zoppini G, Verlato G, Bonora E, Muggeo M. Cause-specific mortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999;22(5):756-61.
84. Penman A. Excess mortality due to diabetes in Mississippi and the estimated extent of underreporting on death certificates. *J Miss State Med Assoc* 2003;44(10):319-25.
85. Fuller JH, Elford J, Goldblatt P, Adelstein AM. Diabetes Mortality - New Light on an Underestimated Public-Health Problem. *Diabetologia* 1983;24(5):336-41.
86. Will JC, Vinicor F, Stevenson J. Recording of diabetes on death certificates. Has it improved? *J Clin Epidemiol* 2001;54(3):239-44.
87. Vauzelle-Kervroedan F, Delcourt C, Forhan A, Jouglu E, Hatton F, Papoz L. Analysis of mortality in French diabetic patients from death certificates: a comparative study. *Diabetes Metab* 1999;25(5):404-11.
88. Chen F, Florkowski CM, Dever M, Beaven DW. Death Certification and New Zealand Health Information Service (NZHIS) statistics for diabetes mellitus: an under-recognised health problem. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;63(2):113-8.
89. Balkau B, Papoz L. Certification of cause of death in French diabetic patients. *J Epidemiol Community Health* 1992;46(1):63-5.
90. Eko'e JM, Rewers M, Williams R, Zimmet P, ur. *Epidemiology of Diabetes Mellitus*, 2. izd. West Sussex: John Wiley & Sons; 2008.
91. Jouglu E, Papoz L, Balkau B, Maguin P, Hatton F. Death certificate coding practices related to diabetes in European countries--the 'EURODIAB Subarea C' Study. *Int J Epidemiol* 1992;21(2):343-51.

92. Lu TH, Walker S, Johansson LA, Huang CN. An international comparison study indicated physicians' habits in reporting diabetes in part I of death certificate affected reported national diabetes mortality. *J Clin Epidemiol* 2005;58(11):1150-7.
93. Thomason MJ, Biddulph JP, Cull CA, Holman RR. Reporting of diabetes on death certificates using data from the UK Prospective Diabetes Study. *Diabet Med* 2005;22(8):1031-6.
94. McEwen LN, Pomeroy NE, Onyemere K, Herman WH. Are primary care physicians more likely to record diabetes on death certificates? *Diabetes Care* 2008;31(3):508-10.
95. Morgan CL, Currie CJ, Peters JR. Relationship between diabetes and mortality: a population study using record linkage. *Diabetes Care* 2000;23(8):1103-7.
96. Tierney EF, Geiss LS, Engelgau MM, et al. Population-based estimates of mortality associated with diabetes: use of a death certificate check box in North Dakota. *Am J Public Health* 2001;91(1):84-92.
97. Coppell K, McBride K, Williams S. Under-reporting of diabetes on death certificates among a population with diabetes in Otago Province, New Zealand. *N Z Med J* 2004;117(1207):U1217.
98. Evans JM, Barnett KN, McMurdo ME, Morris AD. Reporting of diabetes on death certificates of 1872 people with type 2 diabetes in Tayside, Scotland. *Eur J Public Health* 2008;18(2):201-3.
99. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993. *Diabetes Care* 1998;21(7):1138-45.
100. Jarrett RJ, Colwell L. Pathologists not told about diabetes. *Lancet* 1982;1(8276):863-4.

101. McEwen LN, Karter AJ, Curb JD, Marrero DG, Crosson JC, Herman WH. Temporal trends in recording of diabetes on death certificates: results from Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD). *Diabetes Care* 2011;34(7):1529-33.
102. Šekerija M, Poljičanin T, Erjavec K, Liberati-Čizmek AM, Prašek M, Metelko Ž. Gender differences in the control of cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes -a cross-sectional study. *Intern Med* 2012;51(2):161-6.
103. Šekerija M, Poljičanin T, Metelko Ž. Lifestyle habits of people with self-reported diabetes: changes during a five-year period. *Coll Antropol* 2012;36Suppl 1:171-6.
104. SPSS Inc. Released 2008. *SPSS Statistics for Windows, Version 17.0*. Chicago: SPSS Inc.
105. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention Atlanta; 2011 [datum pristupa 26.9.2012]. Dostupno na http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2011.pdf
106. Barreto SM, Passos VM, Almeida SK, Assis TD. The increase of diabetes mortality burden among Brazilian adults. *Rev Panam Salud Publica* 2007;22(4):239-45.
107. Balkau B, Jouglu E, Papoz L. European study of the certification and coding of causes of death of six clinical case histories of diabetic patients. EURODIAB Subarea C Study Group. *Int J Epidemiol* 1993;22(1):116-26.

108. Lu TH, Hsu PY, Bjorkenstam C, Anderson RN. Certifying diabetes-related cause-of-death: a comparison of inappropriate certification statements in Sweden, Taiwan and the USA. *Diabetologia* 2006;49(12):2878-81.
109. Panzram G. Mortality and survival in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1987;30(3):123-31.
110. Gregg EW, Gu Q, Cheng YJ, Narayan KM, Cowie CC. Mortality trends in men and women with diabetes, 1971 to 2000. *Ann Intern Med* 2007;147(3):149-55.
111. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979;241(19):2035-8.
112. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006;332(7533):73-8.
113. Andersson DK, Svardsudd K. The value of death certification statistics in measuring mortality in persons with diabetes. *Scand J Prim Health Care* 1994;12(2):114-20.
114. Cheng WS, Wingard DL, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Sensitivity and specificity of death certificates for diabetes: as good as it gets? *Diabetes Care* 2008;31(2):279-84.
115. Moss SE, Klein R, Klein BE. Cause-specific mortality in a population-based study of diabetes. *Am J Public Health* 1991;81(9):1158-62.
116. Koskinen SV, Reunanen AR, Martelin TP, Valkonen T. Mortality in a large population-based cohort of patients with drug-treated diabetes mellitus. *Am J Public Health* 1998;88(5):765-70.
117. Raymond NT, Langley JD, Goyder E, Botha JL, Burden AC, Hearnshaw JR. Insulin treated diabetes mellitus: causes of death determined from record linkage of

population based registers in Leicestershire, UK. *J Epidemiol Community Health* 1995;49(6):570-4.

118. Tseng C-H. Mortality and Causes of Death in a National Sample of Diabetic Patients in Taiwan. *Diabetes Care* 2004;27(7):1605-9.

119. Fuller JH. Mortality trends and causes of death in diabetic patients. *Diabetes Metab* 1993;19(1 Pt 2):96-9.

120. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(22):1679-87.

121. Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2007;121(4):856-62.

122. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de Gonzalez A, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 2005;92(11):2076-83.

123. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2007;50(7):1365-74.

124. Franco OH, Steyerberg EW, Hu FB, Mackenbach J, Nusselder W. Associations of diabetes mellitus with total life expectancy and life expectancy with and without cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2007;167(11):1145-51.

125. Juutilainen A, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Similarity of the impact of type 1 and type 2 diabetes on cardiovascular mortality in middle-aged subjects. *Diabetes Care* 2008;31(4):714-9.

10. ŽIVOTOPIS

Mario Šekerija je rođen 1983. u Travniku, Bosna i Hercegovina. Maturirao je u VII. gimnaziji u Zagrebu 2000. godine. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu završio je 2006. godine s prosječnom ocjenom 4,63, a tijekom studija dobio je Dekanovu nagradu. Od 2007.-2011. radio je kao znanstveni novak na Sveučilišnoj klinici Vuk Vrhovac (od 2010. dijelom Kliničke bolnice Merkur). U ožujku 2011. započeo je specijalizaciju iz epidemiologije u Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo. Znanstveni poslijediplomski studij „Biomedicina i zdravstvo“ upisao je 2008. godine.

Završio je poslijediplomski tečaj prve kategorije „Dijabetologija“ (2010.) na Medicinskom fakultetu u Zagrebu, a usavršavao se na Erasmus Sveučilištu u Rotterdamu (Erasmus Summer Programme Fellowships; 2011.) i Sveučilištu u Freiburgu (Regression Models as a Tool in Medical Research - A Web-based Course; 2011.).

Objavio je 19 znanstvenih i stručnih radova, od kojih je 10 citirano u Current Contentsu.