



## Kvartarna prevencija. Predijabetes: rizik, bolest ili suvišna dijagnoza?

*Bolesti koje ne donose veliku opasnost ne treba dražiti ljekarijama.*

(Platon, 5. st. pr. n. e. U: Timej; Matica hrvatska 2017., str. 27., prijevod Damira Barbarića)

### Quaternary prevention. Prediabetes: risk, disease or overdiagnosis?

*The diseases which are not of great danger should not be teased by medicines*

(Plato, 5<sup>th</sup> century BC)

Marija Vrca Botica<sup>1,2</sup> , Ivana Pavlič-Renar<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

<sup>2</sup> Dom zdravlja Zagrebačke županije

#### Deskriptori

SUVIŠNI ZDRAVSTVENI POSTUPCI;  
PREVENTIVNE ZDRAVSTVENE SLUŽBE – metode;  
PREDIJABETES – dijagnoza;  
DIJABETES TIP 2 – prevencija i kontrola;  
PROBIR – metode

#### Descriptors

MEDICAL OVERUSE;  
PREVENTIVE HEALTH SERVICES – methods;  
PREDIABETIC STATE – diagnosis;  
DIABETES MELLITUS, TYPE 2 – prevention and control;  
MASS SCREENING – methods

**SAŽETAK.** Kvartarna prevencija suvremen je, kritički pristup moderne medicine. Usmjerena je na zaštitu pacijenta od medicinskih intervencija koje su suvišne pri zdravstvenoj zaštiti i mogu nanijeti više štete nego koriste. Kvartarna prevencija sastavni je dio svih triju prevencija: primarne, sekundarne i tercijarne. Cilj je zaštita pacijenta od mogućega suvišnog probira, suvišne dijagnoze bolesti, što pacijenta može uvesti u suvišnu medikalizaciju i postupke. Dijabetes je kronična, doživotna bolest s dijagnozom na temelju dogovorene točke razgraničenja kontinuirane varijable i pod visokim je rizikom od suvišnih postupaka. S druge strane, prepoznavanjem i intervencijom u graničnim području (u predbolesti) može se dogoditi nastanak bolesti. Izazov je prepoznati rizike i uvesti intervenciju samo ondje gdje su oni visoki, gdje je nastanak bolesti siguran, a odgovarajuća intervencija može ga odgoditi. Čini li se to za osobe niskog rizika od nastanka bolesti i komplikacija, pacijentu se ne mijenja prognoza, ali mu se dodaju suvišna dijagnoza i dodatni postupci te izaziva dodatni stres. O ovom treba voditi računa na svim razinama zdravstvene zaštite, no poglavito u obiteljskoj medicini, što je prepoznala i Svjetska udruga obiteljskih liječnika (WONCA).

**SUMMARY.** Quaternary prevention is a contemporary critical approach to modern medicine. Its goal is the protection of patients from unnecessary medical intervention which can do more harm than good. Quaternary prevention is a part of all three preventions: primary, secondary and tertiary. Its aim is to protect a patient from overscreening and overdiagnosis which can lead to overmedicalization. As a life-long disease with diagnosis based on the agreed cutoff point of a continuous variable, diabetes is in a great risk of over-intervention. However, with a right intervention in pre-disease it is possible to postpone the disease. The challenge is to recognize the risks and intervene if they are high, the risk of disease progression is substantial, and appropriate intervention can diminish it. If the same is done for low risk it is a waste of energy and means, and the patient gains nothing but additional stress due to overdiagnosis. It has to be considered at all levels of health care, but mostly in primary care, which has been recognized by the international association of family physicians (WONCA).

Znanja i mogućnosti liječenja kroničnih bolesti, kao i sve veći pritisci da se „liječi“ rizik i kada to nije potrebno nalažu dublje razumijevanje i provedbu racionalne kvartarne prevencije (P4).

P4 teži prevenciji ovih postupaka:<sup>1–5</sup>

– suvišna dijagnoza (engl. *Overdiagnosis*) nepotrebno je dodjeljivanje dijagnoze predijagnozi (engl. *Pre-disease*), stanju ili rizicima koji se tek mogu razviti u bolest, mogu doživotno ostati nepromijenjeni, imati malu vjerojatnost razvoja u bolest, polako se mijenjati ili završiti samoregularajućim ishodom

– suvišni probir (engl. *Overredetection, Overscreening*) jest probir bez indikacije: određivanje abnormalnosti koje vjerojatno nikad neće štetiti, koje su minimalno progresivne ili to nisu, koje su samoregularajuće

i ako je eventualno otkrivena bolest nemoguće liječiti. Suvišan je i ponavljani probir na rizike od bolesti za koje je prethodno dokazano da ne postoje ili je malena vjerojatnost da će nastati

– suvišni zdravstveni postupci (engl. *Overuse*) nepotrebna su uporaba zdravstvenih servisa od pacijenta i liječnika

– suvišna medikalizacija (engl. *Over-medicalisation*) jest dodavanje lijekova nemedicinskom problemu

#### ✉ Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Marija Vrca Botica, <https://orcid.org/0000-0002-6353-4646>  
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Dom zdravlja Zagrebačke županije,  
10000 Zagreb; e-pošta: [vrcabotica@yahoo.com](mailto:vrcabotica@yahoo.com)

Primljeno 10. siječnja 2020., prihvaćeno 3. veljače 2020.

– suvišna informacija (engl. *Overinformation*) opterećenje je populacije suvišnim informacijama, onima koje nemaju posljedične korisne postupke ili potiču nepotrebne postupke, a pacijent ih često ne razumije pa izazivaju stres

– suvišni marketing farmaceutike (engl. *Overselling*) neprimjerena je propaganda suvišne dijagnoze ili liječenja.

P4 sastavni je dio primarne, sekundarne i tercijarne prevencije.<sup>1,2,6,7</sup> Njegov je cilj etički prihvatljiv i koristan postupak (etički prihvatljiva zamjena umjesto nepotrebne intervencije).<sup>2,6–8</sup> On je temelj susreta pacijenta i liječnika obiteljske medicine, ali treba biti sastavnica svih razina zdravstvene zaštite.<sup>6,8,9</sup>

U odnosima između liječnika i pacijenta P4 je više usmjeren liječniku, potiče strukturirani (zatvoreni) nadzor, raspravu prema određenim aktivnostima temeljenima na dokazima prema principu „najprije ne šteti“.

Kvantificirani postupci kvartarne prevencije nisu razrađeni niti su mjerljivi njezini ishodi i učinci. Smjеровi razvoja P4 jesu utvrđivanje situacija koje vode u suvišnu dijagnozu, intervenciju i medikalizaciju, razvijanje komunikacijskih vještina i kritičko stajalište prema smjernicama i sukobu interesa, nalaženje zamjena za nepotrebnu medicinsku intervenciju i razvoj alata za identifikaciju P4 u zaštiti te za mjerne instrumente ishoda P4.<sup>2,9</sup>

Problemi s dijagnozama temeljenima na kontinuiranoj varijabli jesu kako odrediti prijelomnu točku i što učiniti s graničnim vrijednostima. Granične su vrijednosti temelj pojma predbolesti pa se tako govori i o stanju koje prethodi dijabetesu, tj. predijabetesu. Dobrobit probira jest mogućnost prevencije bolesti i razvoja njezinih komplikacija.

Donedavno je jedini kriterij predijabetesa bila oštećena tolerancija glukoze (engl. *Impaired glucose tolerance* – IGT), mjerena dvosatnim oralnim testom opterećenja glukozom (engl. *2 hour Oral Glucose Tolerance Test* – 2-h OGTT): 7,8 – 11,1 mmol/L. Posljednjih se godina, prema preporuci ADA-e (engl. *American Diabetes Association*), upotrebljavaju povišena vrijednost glikemije natašte (engl. *Impaired fasting glucose* – IFG), 5,6 – 6,9 mmol/L, ali i glikirani hemoglobin ( $HbA_{1c}$ ). Različite međunarodne organizacije predlažu različite kriterije (tablica 1.).<sup>10,11,14</sup> Novi biomarkeri imaju smisla ako objašnjavaju klinički status i simptome i ako tretman čine klinički i prognostički boljim. Međutim, rizik od suvišne dijagnoze viši je s brojem biomarkera (ovdje  $HbA_{1c}$ ), a biomedicinski parametri odvajaju se od pacijenta i ukupnoga kliničkog statusa.<sup>2,3</sup>

Godine 2017. Međunarodna dijabetička federacija (engl. *International Diabetes Federation* – IDF) procijenila je prevalenciju predijabetesa (IGT na populaciji

TABLICA 1. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI PREDIJABETESA PREMA SMJERNICAMA ADA-E I SZO-A

TABLE 1. DIAGNOSTIC CRITERIA OF PREDIABETES ACCORDING ADA AND WHO GUIDELINES

Dijagnostički kriterij / Diagnostic criteria	ADA*	SZO
Naziv / Name	Predijabetes / Prediabetes	Nedijabetička hiperglikemija / Non-diabetic hyperglycemia
Oštećena tolerancija glukoze nakon 120 min / 75 g glukoze natašte / Impaired glucose tolerance (120 min after 75 g oral glucose load)	7,8 – 11,0 mmol/L	7,8 – 11,0 mmol/L
Oštećena glukoza natašte / Impaired fasting glucose	5,6 – 6,9 mmol/L*	6,1 – 6,9 mmol/L
$HbA_{1c}$ / A1c**	5,7 – 6,4%	

\* Prema smjernicama ADA-e za potvrdu je dovoljan samo jedan od tri kriterija u dva neovisna uzorka. / According to ADA, diagnosis requires two abnormal test results from the same sample or in two separate test samples.

\*\* Za dijagnozu predijabetesa posebno je dvojbena upotreba  $HbA_{1c}$ . Kao samostalni test ne rabi se pri izvođenju probira za predijabetes i šećernu bolest. Ulazi u procjenu predijabetesa, jer  $HbA_{1c} \geq 6,0\%$  i više znači viši rizik od kardiovaskularnih bolesti. / There are concerns about the use of A1C in screening for prediabetes and diabetes. It is a part of assessment of prediabetes since  $A1C \geq 6.0\%$  is associated with an increased cardiovascular risk.

od 20 do 79 godina) na 7,3% ili 352 milijuna ljudi.<sup>11</sup> Procjena prevalencije ovisi o dijagnostičkim kriterijima i populaciji na kojoj se procjenjuje.<sup>12,13</sup> Studija Cro-Diab GP, provedena 2010. u Hrvatskoj (2 neovisne vrijednosti IFG-a; populacija od 45 do 70 godina) pokazala je prevalenciju predijabetesa od 23% uz IFG 6,1 – 6,9 mmol/L i od 30,2% uz IFG 5,6 – 6,9 mmol/L. Računa se da progresija predijabetesa u šećernu bolest, prema novim kriterijima, iznosi 2% na godinu.<sup>10–13</sup>

Dijabetes zadovoljava preduvjete za probir: ima epidemiološko i javnozdravstveno značenje, otkriva se standardiziranim postupcima, otkrivena bolest može se liječiti. Prijašnji se probir radio određivanjem glukoze natašte svima starijima od 40 godina (populistički ili univerzalni probir). Nakon nekoliko provedenih studija sugeriran je drugi pristup, usredotočen samo na osobe povišenog rizika.<sup>13</sup>

Program prevencije dijabetesa (engl. *Diabetes Prevention Program* – DPP) dokazao je da promjene životnih navika u predijabetesu mogu odgoditi dijabetes. Poslije intenzivne intervencije progresija predijabetesa u dijabetes smanjena je za 36% (uz metformin) i za 54% (uz promjenu životnih navika) tijekom 2,8 godina u odnosu prema standardnom tretmanu.<sup>15</sup> Pa-

cijenti su probrani prema 2-h OGTT-u, a ne prema vrijednostima glikiranog hemoglobina (HbA<sub>1c</sub>) ili glukoze u krvi natašte (engl. *Fasting plasma glucose* – FPG). Prema tomu, broj osoba s 3 godine intervencije za sprječavanje jednog dijabetesa jest 13,9 uz metformin, a 6,9 uz intenzivnu promjenu životnih navika. I druge su studije to potvrdile. Na temelju tih rezultata pokrenuti su programi prevencije dijabetesa u raznim sredinama.<sup>16,17</sup>

Najbolji učinak postiže se promjenom životnog stila. Programi prevencije složene su, multidisciplinarni i skupe aktivnosti (ne uključuju samo uobičajeno savjetovanje), a adherencija pacijenata varijabilna je. U stvarnom životu strukturirani dugoročni programi promjene životnih navika uglavnom su nedostupni. Institucionalnu tjelesnu aktivnost osiguravajuća društva ne plaćaju.<sup>17</sup> Stoga metformin ulazi u smjernice: razmatra se u mlađih od 60 godina, s ITM-om od najmanje 35 kg/m<sup>2</sup> i uz prethodni gestacijski dijabetes (prateći vitamin B<sub>12</sub>, prema potrebi uz supstituciju). Međutim, ako se metformin preporučuje osobama niskog i srednjeg rizika, uzimali bi ga milijuni ljudi: dodatnih 50% odraslih Kineza i 37% odraslih Amerikanaca.<sup>18</sup> Parametar praćenja intervencije nije jasan. Tjelesna težina? Razine glikemije? Krajnji je cilj odgođa nastanka šećerne bolesti i kardiovaskularnih događaja u dugoročnom praćenju.

Prema englesko-njemačko-nizozemskoj studiji ADDITION, optimalno mjesto za probir jest ordinacija obiteljske medicine, i to zbog prigodnog (oportunističkog) probira.<sup>19</sup>

Prigodni probir ima dvije faze: prijekonzultacijsku i konzultacijsku. U prijekonzultacijskoj fazi pacijenti s rizikom od dijabetesa „obilježavaju“ se na temelju dokumentacije. Pri njihovu sljedećem posjetu (bez obzira na razlog) nastupa konzultacijska faza. Naime, tada treba uvjetno zdravog pacijenta uvjeriti u dobrobit dugoročne intervencije u odnosu prema „čekanju“ bolesti i naknadnom liječenju. Dvojbe imaju i pacijent i liječnik. Suradnja je bolja ako liječnik ne postupa agresivno i autoritativno, ako rizik ne pretvara u bolest. Objasniti će pojam rizika i dogovoriti testiranje glukoze natašte u dva neovisna mjerenja ili OGTT-om. Tri su ishoda i, ovisno o njima, intervencije:

1. Uredan nalaz glukoze natašte do 5,6 mmol/L. Kontrola za 3 godine, uklanjanje prethodno prepoznatih promjenjivih rizika. Razvoj komplikacija malo je vjerojatan, čak i ako se bolest pojavi u tom razdoblju.
2. Povišena razina glukoze natašte: 5,6 – 6,9 mol/L. Provodi se oralni test opterećenja glukozom (OGTT). Tu dolazimo do granične dijagnoze – predijabetesa. Preporučuju se promjena životnih navika i kontrola za godinu dana.
3. Dijabetes: 7,0 i više mmol/L. Provodi se liječenje prema algoritmu liječenja.

Ovakvim pristupom smanjuju se broj pozvanih pacijenata (engl. *Number needed to invite* – NNI) i broj testiranih (engl. *Number needed to screen* – NNS) za jedan novootkriveni dijabetes. Godišnja progresija predijabetesa u šećernu bolest iznosi 5 – 10%.<sup>12,16,17</sup>

Populacijski, treba provesti primarnu prevenciju – poticati zdrav način života, što je multisektorska akcija, koja uključuje ne samo primarnu prevenciju dijabetesa nego i spektra kardiovaskularnih bolesti što su glavni uzrok mortaliteta.

Pacijentima s nepotpunim kriterijima predijabetesa nadzor se čini nepotrebnim. Zbog suviše dijagnoze raste broj konzultacija primarne i sekundarne zaštite do 78%.<sup>12</sup> Pacijente s predijabetesom treba prigodno nadzirati, što znači provjeravati provođenje preporuka dobivenih savjetovanjem, stanje tjelesne težine, navika itd., i to pri svakom posjetu, bez obzira na razlog.

Svjetska udruga obiteljskih liječnika (WONCA) donijela je 2018. godine deklaraciju u kojoj je naglašena važnost suviše dijagnoze i njezinih posljedica.<sup>20</sup>

## LITERATURA

1. Brodersen J, Schwartz LM, Heneghan C i sur. Overdiagnosis: what it is and what it isn't. *BMJ Evid Based Med* 2018;23:1–3.
2. Martins C, Godycki-Cwirko M, Heleno B, Brodersen J. Quaternary prevention: reviewing the concept. *Eur J Gen Pract* 2018;24:106–11.
3. Bae J-M, Jamouille M. Primary care physicians' action plans for responding to results of screening tests based on the concept of quaternary prevention. *J Prev Med Public Health* 2016;49:343–8.
4. Jamouille M. Quaternary prevention, an answer of family doctors to overmedicalization. *Int J Health Policy Manag* 2015; 4:61–4.
5. Kaul S, Kirchhoff AC, Morden NE i sur. Physician response to patient request for unnecessary care. *Am J Manag Care* 2015; 21:823–32.
6. Zelić Baričević I, Vrca Botica M, Pavlič Renar I. Kvartarna prevencija kao temelj racionalnog pristupa pacijentu u obiteljskoj medicini. *Liječ Vjesn* 2014;136:152–5.
7. Jamouille M. Quaternary prevention: first, do not harm. *Rev Bras Med Fam E Comunidade* 2015;10:1.
8. Widmer D, Herzig L, Jamouille M. Quaternary prevention: is acting always justified in family medicine? *Rev Med Suisse* 2014;10(430):1052–6.
9. Depallens MA, de Medeiros Guimarães JM, Filho NA. Quaternary prevention: Is this concept relevant to public health? A bibliometric and descriptive content analysis. *BMJ Yale Med Rxiv* 2019; 19007526. doi: <https://doi.org/10.1101/19007526>.
10. Warren B, Pankow JS, Matsushita K i sur. Comparative prognostic performance of definitions of prediabetes: a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:34–42.
11. *International Diabetes Federation*. IDF Diabetes Atlas 2019. 9. izd. Dostupno na: [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org). Pristupljeno: 28. 10. 2019.
12. Hostalek U. Global epidemiology of prediabetes - present and future perspectives. *Clin Diabetes Endocrinol* 2019;5:5.

13. Vrca Botica M, Carkaxhiu L, Kern J *i sur.* How to improve opportunistic screening by using EMRs and other data. The prevalence of undetected diabetes mellitus in target population in Croatia. *Public Health* 2017;145:30–8.
14. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl. 1):S13–28.
15. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE *i sur.*; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393–403.
16. Oldenburg B, Absetz P, Dunbar JA, Reddy P, O'Neil A. The spread and uptake of diabetes prevention programs around the world: a case study from Finland and Australia. *Transl Behav Med* 2011;1:270–82.
17. Aziz Z, Absetz P, Oldroyd J, Pronk NP, Oldenburg B. A systematic review of real-world diabetes prevention programs: learnings from the last 15 years. *Implement Sci* 2015;10:172.
18. Dall TM, Yang W, Halder P *i sur.* The economic burden of elevated blood glucose levels in 2012: diagnosed and undiagnosed diabetes, gestational diabetes mellitus, and prediabetes. *Diabetes Care* 2014;37:3172–9.
19. Simmons RK, Borch-Johnsen K, Lauritzen T *i sur.* A randomised trial of the effect and cost-effectiveness of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with screen-detected type 2 diabetes: the Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in people with screen-detected diabetes in primary care (ADDITION-Europe) study. *Health Technol Assess* 2016;20:1–86.
20. Wonca Europe. Overdiagnosis And Action to Be Taken – Position Paper 2018. Dostupno na: <https://www.woncaeurope.org/content/overdiagnosis-and-action-to-be-taken-%E2%80%9393-position-paper-2018>. Pristupljeno: 29. studeni 2019.

