

Predijabetes: Identifikacija, Rizici i Prevencija

Prof.dr Milena Mitrović

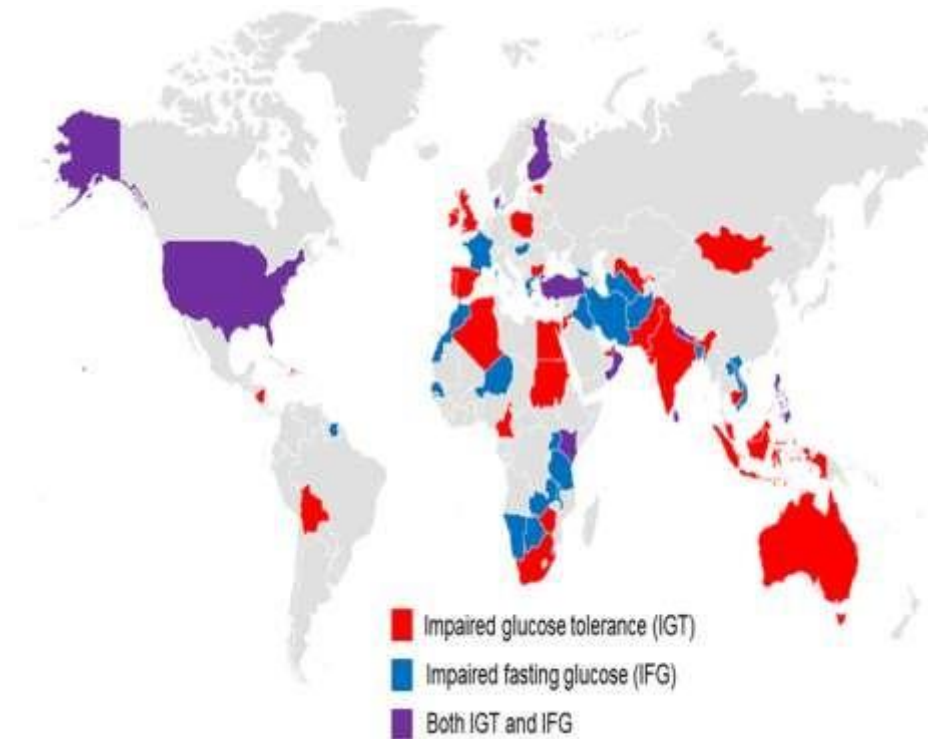
Medicinski fakultet Novi Sad

UKCV , Klinika za endokrinologiju dijabetes i
bolesti metabolizma

- Godine 2021., prevalencija **IGT-a** među odraslim osobama starosti 20–79 godina širom Sveta iznosila je **9,1% (464 miliona)**;

- Do 2045. predviđa se da će se ova cifra povećati na **10,0% (638 miliona)**

- Procenjeno je da 2021. godine **5,8% (298 miliona)** globalne odrasle populacije starosti 20–79 godina ima IFG, što će se povećati na procenjenih **6,5% (414 miliona) 2045. godine.**



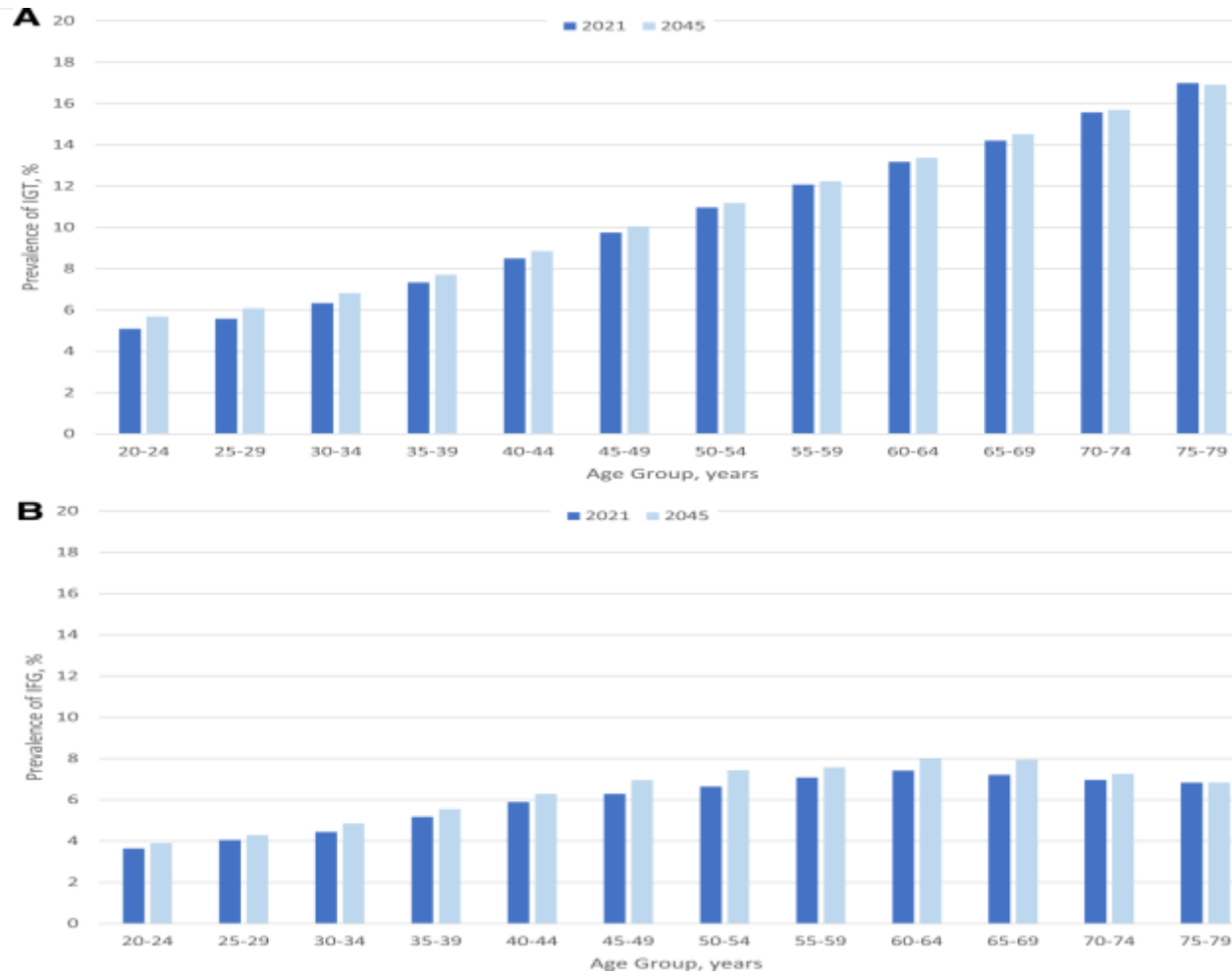


Figure Legend:

Prevalence of IGT (A) and IFG (B) in adults aged 20–79 years in 2021 and 2045 by age group. IGT was defined as 2-h postload glucose levels of 7.8–11.1 mmol/L (140–99 mg/dL). IFG was defined as fasting plasma glucose levels of 6.1–9 mmol/L (110–125 mg/dL).

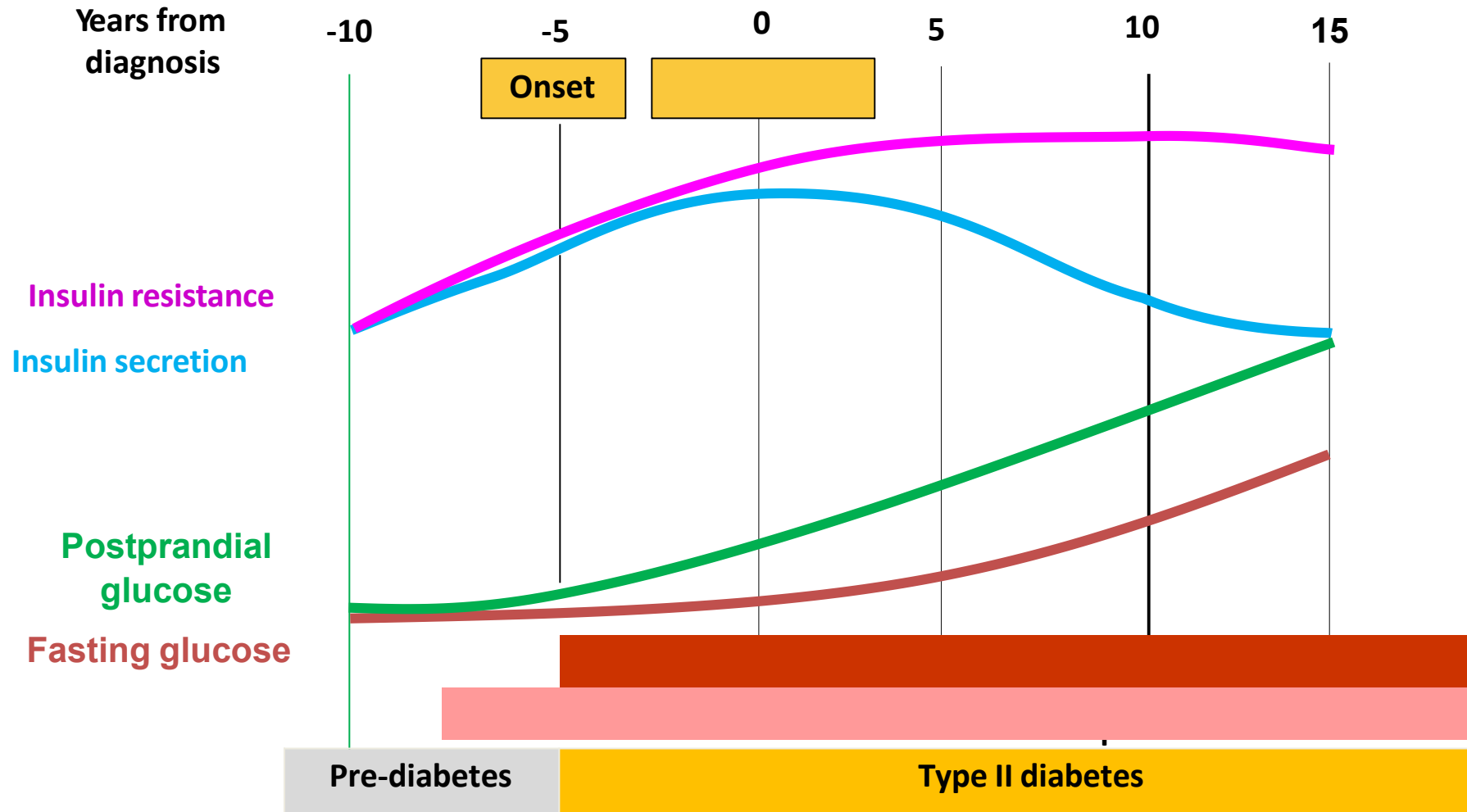
- Predijabetes je stanje poremećene homeostaze glukoze koje se manifestuje prisustvom ***IFG (povišena glikemija našte, IGT (s smanjene glukoze tolerancije) ili oba poremećaja***
- Ovo stanje poremećene homeostaze glukoze je povezano sa disfunkcijom β -ćelija pankreasa i insulinskom rezistencijom, verovatno zahvaljujući:
- Određenim poligenim nedostacima
- Faktorima okoline (fizički neaktivan način života i nepravilna ishrana)

	IFG	IGT
Demografske karakt.	MUŠKARCI > ŽENE	ŽENE > MUŠKARCI
	MLAĐI	STARIJI
Lipidi	POVIŠENI Tg	---
	Nizak HDL cholesterol	---
Mesto IR	jetra	Skeletni mišići
Tip beta ćelij disfunkc	1 ^v faza insulnske sekrecije	2 fazainsulinske sekrecije

Prediabetes

Leigh Perreault, MD, ENDOTEXT, 2022.

Natural History of Type II Diabetes Mellitus

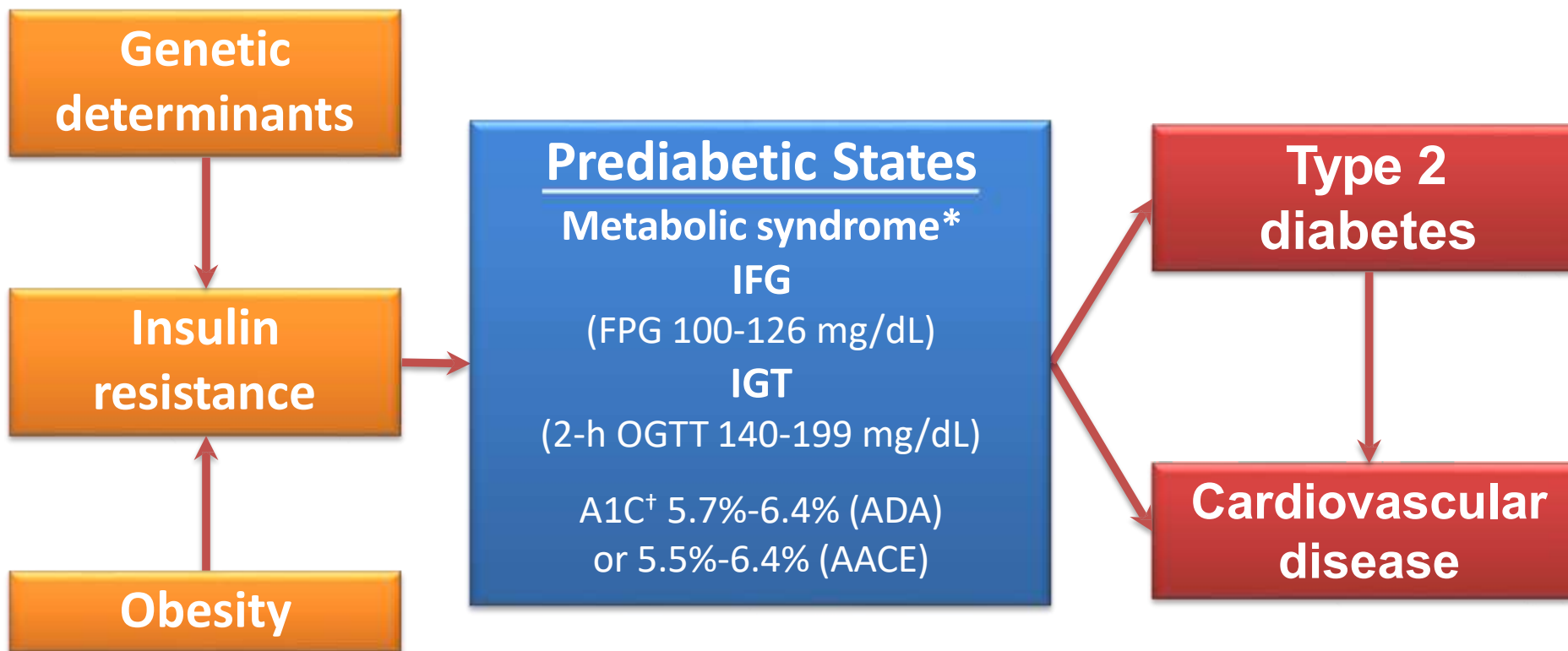


Sources:

Ramlo-Halsted BA et al. *Prim Care*. 1999;26:771-789

Nathan DM et al. *NEJM* 2002;347:1342-1349

Spektar kardiometaboličkih bolesti



*2005 NCEP criteria.

†Diagnosis of prediabetes after positive A1C screening requires confirmation with FPG or OGTT measurement.

FPG, fasting plasma glucose; IFG, impaired fasting glucose; IGT, impaired glucose tolerance; OGTT, oral glucose tolerance test.

Grundy SM, et al. *Circulation*. 2005;112:2735-2752. Handelsman YH, et al. *Endocr Pract*. 2015;21(suppl 1):1-87.

Najčešći komorbiditeti udruženi sa predijabetesom

- Metabolički sy:

Gojaznost

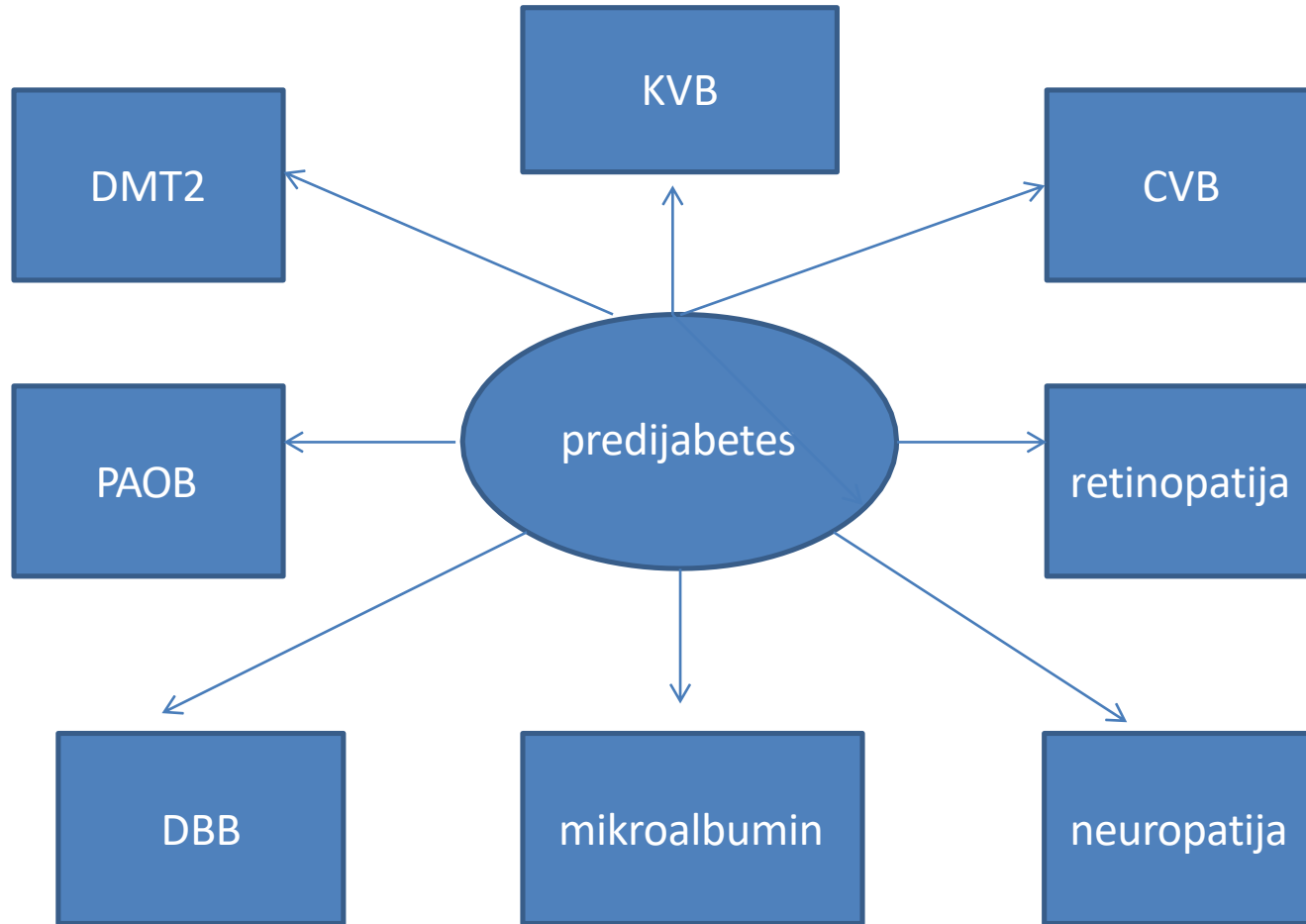
Dislipidemija

Hipertenzija

- Maligne bolesi
- Sleep apnea
- Kognitivna disfunkcija
- Nizak testosteron

- KVB
- Renalna insuficijencija
- Steatoza jetre

Rizik od nelečenog predijabetesa



PREDIJABETES PREDSTAVLJA STANJE VISOKOG RIZIKA ZA RAZVOJ DIJABETESA

Procena od strane ADA (Američka Asocijacija za Dijabetes) stručnog tima je da će **70%** pacijenata sa predijabetesom ako se ne dijagnostikuje i preduzmu merevremenom razviti dijabetes.⁵



7 od **10 OSOBA** sa
predijabetesom

VREMENOM RAZVIJU DIJABETES

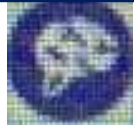
- Nedavna meta-analiza je pokazala da **je godišnja stopa napredovanja do dijabetesa kod osoba sa predijabetesom 3,5-7,0%** (nasuprot 2% godišnje kod osoba sa normoglikemijom)
- Sa **najvišim stopama kod onih sa kombinovanim IFG i IGT** i najnižim kod onih sa IFG
- Povećanje A1c je takođe povezano sa povećanim rizikom od dijabetesa sa godišnjom stopom incidencije od približno **5% za one sa A1c od 5,7-6,0%** i do **10 % za one sa A1c od 6,1-6,4%**
- Prisustvo neglikemijskih faktora rizika uz dijagnozu predijabetesa značajno povećava rizik od dijabetesa, približavajući se 30% godišnje
- Prediabetes, Leigh Perreault, Endotext, March 3, 2022.

Pacijenti sa predijabetesom pripadaju populaciji sa visokim rizikom za pojavu dijabetesa i makrovaskularnih komplikacija
Veći rizik i od pojave mikrovaskularnih komplikacija u predijabetesu!



Pacijenti sa koronarnom arterijskom bolesti

- **24%** ima predijabetes



Pacijenti sa preležanim moždanim udarom

- **32-34%** ima predijabetes



Pacijenti sa perifernom arterijskom bolesti

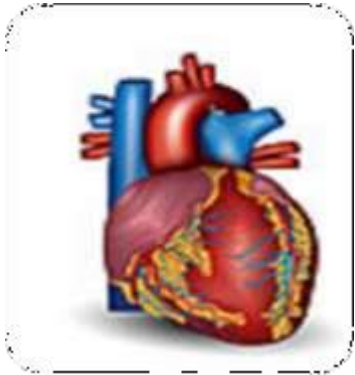
- **26-28%** ima predijabetes



Pacijenti sa hroničnom insuficijencijom srca

- **40%** ima predijabetes

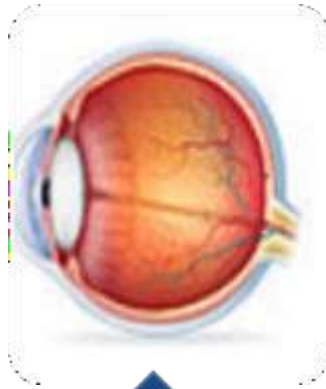
Mikrovaskularne komplikacije u predijabetesu



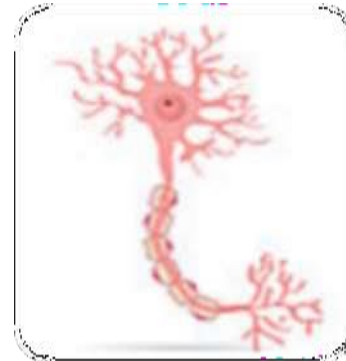
Skoro 2x
veći rizik
za KV
bolesti



Veća
prevalenca
hroničnih
bubrežnih
bolesti
(17.7% vs
10.6%)



Povećana
incidencija
retinopatija



Povećana
učestalost
neuropatija

- Skoro **10% učesnika** DPP je imalo **dijabetičku retinopatiju**, bez dijabetesa, podaci iz NHANES-a sugerišu da se najveći porast rizika od retinopatije javlja pri A1c od 5,5%, što bi se smatralo normoglikemijom prema trenutnim kriterijumima ADA i SZO.
- **Polineuropatija** je takođe prijavljena kao češća kod predijabetesa, pogađajući **13% ljudi sa IGT i 11,3% sa IFG** u poređenju sa 7,4% sa NGT .
- **Mikroalbuminurija** se udvostručuje u prevalenciji sa početkom IFG ili IGT. **Hronična bolest bubrega** (definisana kao brzina glomerularne filtracije (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) sada podjednako rasprostranjena kod ljudi sa predijabetesom i dijabetesom

Skrining na predijabetes / tip 2 DM

- Uraditi procenu faktora rizika anamnestički ili upotrebom validnog kalkulatora kod asimptomatskih odraslih osoba.
- Testiranje na predijabetes i/ili dijabetes tipa 2 kod asimptomatskih osoba **treba razmotriti kod odraslih bilo kog uzrasta sa prekomernom težinom ili gojaznošću (BMI ≥ 25 kg/m² ili ≥ 23 kg/m² kod azijskih Amerikanaca) koji imaju jedan ili više faktora rizika**
- Za sve ljude, **skrining treba da počne u dobi od 35 godina**

- Ako su testovi normalni, **ponovljeni skrining koji se preporučuje u intervalima od najmanje 3 godine je razuman**, ranije sa simptomima ili promenom rizika (tj. povećanje telesne težine).
- Za skrining na predijabetes i dijabetes tipa 2, **koristimo :glukoza u plazmi natašte, 2-časovna glukoza u plazmi tokom 75-g oralnog testa tolerancije glukoze i HbA1C**
- Kada se oralni test tolerancije na glukozu koristi kao test za dijabetes, treba obezbediti adekvatan unos ugljenih hidrata (najmanje 150 g/dan) 3 dana pre testiranja
- **Kod osoba sa predijabetesom i dijabetesom tipa 2, identifikovati i lečiti faktore rizika za kardiovaskularne bolesti.**

- Skrining zasnovan na riziku za predijabetes i/ili dijabetes tipa 2 treba **razmotriti nakon početka puberteta ili posle 10 godina kod dece i adolescenata sa prekomernom težinom (BMI \geq 85. percentil) ili gojaznošću (BMI \geq 95. percentil) i koji imaju jedan ili više faktora rizika za dijabetes+ deca majki sa GDM.**
- **Oso**be sa HIV-om treba da se testiraju na dijabetes i predijabetes testom glukoze natašte pre početka antiretrovirusne terapije, u vreme promene antiretrovirusne terapije i 3-6 meseci nakon početka ili promene antiretrovirusne terapije. Ako su početni rezultati skrininga normalni, glukozu natašte treba proveravati jednom godišnje

Faktori rizika za razvoj predijabetesa i tipa 2 dijabetesa

Promenljivi faktori rizika	Nepromenljivi faktori rizika
Prekomerna težina i gojaznost (centralna i ukupna)	Etnička pripadnost
Sedentarni način života (fizička neaktivnost)	Porodična opterećenost tipom 2 dijabetesa
Predhodna dijagnoza intolerancije glukoze (IGT i/ili IFG)	Godine
Metabolički sindrom Hipertenzija ($\geq 140 / 90$ mmHg ili na terapiji) Smanjen HDL holesterol (< 35 mg / dL) Povećani trigliceridi (> 250 mg / dL)	Pol
Dijetetski faktori- navike u ushrani	Istorija gestacionog dijabetesa
Intra-uterino okruženje	Sindrom policističnih ovarijuma
Inflamacija	Istorija o KV bolestima

Are you at risk for type 2 diabetes?

Diabetes Risk Test:

- How old are you?
 - Less than 40 years (0 points)
 - 40-49 years (1 point)
 - 50-59 years (2 points)
 - 60 years or older (3 points)
- Are you a man or a woman?
 - Men (1 point)
 - Woman (0 points)
- If you are a woman, have you ever been diagnosed with gestational diabetes?
 - Yes (1 point)
 - No (0 points)
- Do you have a mother, father, sister or brother with diabetes?
 - Yes (1 point)
 - No (0 points)
- Have you ever been diagnosed with high blood pressure?
 - Yes (1 point)
 - No (0 points)
- Are you physically active?
 - Yes (0 points)
 - No (1 point)
- What is your weight category?

See chart at right.

WHERE YOUR SCORE IS IN THE BOX

Height	Weight (lbs.)		
4' 10"	119-142	143-190	191+
4' 11"	124-147	148-197	198+
5' 0"	128-152	153-203	204+
5' 1"	132-157	158-210	211+
5' 2"	136-163	164-217	218+
5' 3"	141-168	169-224	225+
5' 4"	145-173	174-231	232+
5' 5"	150-179	180-238	240+
5' 6"	155-185	186-246	247+
5' 7"	158-190	191-254	255+
5' 8"	164-196	197-261	262+
5' 9"	169-202	203-269	270+
5' 10"	174-208	209-277	278+
5' 11"	179-214	215-285	286+
6' 0"	184-220	221-293	294+
6' 1"	189-226	227-301	302+
6' 2"	194-232	233-310	311+
6' 3"	200-239	240-318	319+
6' 4"	205-245	246-327	328+
	1 point	2 points	3 points

If you weigh less than the amount in the left column: 0 points

Adapted from Bang et al. Ann Intern Med 1977;90:203. Original algorithm was validated without gestational diabetes as part of the study.

If you scored 5 or higher:

You are at increased risk for having type 2 diabetes. However, only your doctor can tell for sure if you do have type 2 diabetes or prediabetes, a condition in which blood glucose levels are higher than normal but not yet high enough to be diagnosed as diabetes. Talk to your doctor to see if additional testing is needed.

Type 2 diabetes is more common in African Americans, Hispanics/Latinos, Native Americans, Asian Americans, and Native Hawaiians and Pacific Islanders.

Higher body weight increases diabetes risk for everyone. Asian Americans are at increased diabetes risk at lower body weight than the rest of the general public (about 15 pounds lower).

ADD UP YOUR SCORE

Lower Your Risk

The good news is you can manage your risk for type 2 diabetes. Small steps make a big difference in helping you live a longer, healthier life.

If you are at high risk, your first step is to visit your doctor to see if additional testing is needed.

Visit diabetes.org or call 1-800-DIABETES (800-342-2383) for information, tips on getting started, and ideas for simple, small steps you can take to help lower your risk.

Diabetes Risk Test | American Diabetes Association

1. Starost (god) <table border="1"> <thead> <tr><th>Bodovi</th><th>Odgovor</th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>< 45</td></tr> <tr><td>2</td><td>45 – 54</td></tr> <tr><td>3</td><td>55 – 64</td></tr> <tr><td>4</td><td>> 64</td></tr> </tbody> </table>	Bodovi	Odgovor	0	< 45	2	45 – 54	3	55 – 64	4	> 64	6. Da li ste ikada uzimali antihipertenzivne lekove? <table border="1"> <thead> <tr><th>Bodovi</th><th>Odgovor</th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>Ne</td></tr> <tr><td>2</td><td>Da</td></tr> </tbody> </table>	Bodovi	Odgovor	0	Ne	2	Da				
Bodovi	Odgovor																				
0	< 45																				
2	45 – 54																				
3	55 – 64																				
4	> 64																				
Bodovi	Odgovor																				
0	Ne																				
2	Da																				
2. Indeks telesne mase (telesna težina u kg/ telesna visina u m²) <table border="1"> <thead> <tr><th>Bodovi</th><th>Odgovor</th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>< 25</td></tr> <tr><td>1</td><td>25 – 30</td></tr> <tr><td>3</td><td>> 30</td></tr> </tbody> </table>	Bodovi	Odgovor	0	< 25	1	25 – 30	3	> 30	7. Da li vam je ikada izmerena povišena vrednost šećera u krvi (u rutinskom pregledu, tokom bolesti ili u trudnoći)? <table border="1"> <thead> <tr><th>Bodovi</th><th>Odgovor</th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>Ne</td></tr> <tr><td>5</td><td>Da</td></tr> </tbody> </table>	Bodovi	Odgovor	0	Ne	5	Da						
Bodovi	Odgovor																				
0	< 25																				
1	25 – 30																				
3	> 30																				
Bodovi	Odgovor																				
0	Ne																				
5	Da																				
3. Obim struka (cm) <table border="1"> <thead> <tr><th>Bodovi</th><th>Muškarci</th><th>Žene</th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>< 94</td><td>< 80</td></tr> <tr><td>3</td><td>94–102</td><td>80–88</td></tr> <tr><td>4</td><td>> 102</td><td>> 88</td></tr> </tbody> </table>	Bodovi	Muškarci	Žene	0	< 94	< 80	3	94–102	80–88	4	> 102	> 88	8. Da li je neko u vašoj porodici imao ili sada ima dijabetes? <table border="1"> <thead> <tr><th>Bodovi</th><th>Odgovor</th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>Ne</td></tr> <tr><td>3</td><td>Da (deda, baba, tetka, ujak, stric ili prvi rođaci, ali ne roditelji, braća, sestre ili deca)</td></tr> <tr><td>5</td><td>Da (roditelji, braća, sestre ili dete)</td></tr> </tbody> </table>	Bodovi	Odgovor	0	Ne	3	Da (deda, baba, tetka, ujak, stric ili prvi rođaci, ali ne roditelji, braća, sestre ili deca)	5	Da (roditelji, braća, sestre ili dete)
Bodovi	Muškarci	Žene																			
0	< 94	< 80																			
3	94–102	80–88																			
4	> 102	> 88																			
Bodovi	Odgovor																				
0	Ne																				
3	Da (deda, baba, tetka, ujak, stric ili prvi rođaci, ali ne roditelji, braća, sestre ili deca)																				
5	Da (roditelji, braća, sestre ili dete)																				
4. Da li uobičajeno tokom dana upražnjavate najmanje 30 min. fizičke aktivnosti na poslu i/ili tokom odmora (uključujući normalnu dnevnu aktivnost)? <table border="1"> <thead> <tr><th>Bodovi</th><th>Odgovor</th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>Da</td></tr> <tr><td>2</td><td>Ne</td></tr> </tbody> </table>	Bodovi	Odgovor	0	Da	2	Ne	Rizik za razvoj tipa 2 dijabetesa u narednih 10 godina je: <table border="1"> <thead> <tr><th>Zbir bodova</th><th>Stepen rizika</th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>< 7</td><td>Nizak (1 od 100 osoba će dobiti dijabetes)</td></tr> <tr><td>7 – 11</td><td>Lako povišen (1 od 25 osoba će dobiti dijabetes)</td></tr> <tr><td>12 – 14</td><td>Umeren (1 od 6 osoba će dobiti dijabetes)</td></tr> <tr><td>15 – 20</td><td>Visok (1 od 3 osobe će dobiti dijabetes)</td></tr> <tr><td>> 20</td><td>Vrlo visok (1 od 2 osobe će dobiti dijabetes)</td></tr> </tbody> </table>	Zbir bodova	Stepen rizika	< 7	Nizak (1 od 100 osoba će dobiti dijabetes)	7 – 11	Lako povišen (1 od 25 osoba će dobiti dijabetes)	12 – 14	Umeren (1 od 6 osoba će dobiti dijabetes)	15 – 20	Visok (1 od 3 osobe će dobiti dijabetes)	> 20	Vrlo visok (1 od 2 osobe će dobiti dijabetes)		
Bodovi	Odgovor																				
0	Da																				
2	Ne																				
Zbir bodova	Stepen rizika																				
< 7	Nizak (1 od 100 osoba će dobiti dijabetes)																				
7 – 11	Lako povišen (1 od 25 osoba će dobiti dijabetes)																				
12 – 14	Umeren (1 od 6 osoba će dobiti dijabetes)																				
15 – 20	Visok (1 od 3 osobe će dobiti dijabetes)																				
> 20	Vrlo visok (1 od 2 osobe će dobiti dijabetes)																				
5. Koliko često jedete povrće ili voće? <table border="1"> <thead> <tr><th>Bodovi</th><th>Odgovor</th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>Svaki dan</td></tr> <tr><td>1</td><td>Ne svaki dan</td></tr> </tbody> </table>	Bodovi	Odgovor	0	Svaki dan	1	Ne svaki dan															
Bodovi	Odgovor																				
0	Svaki dan																				
1	Ne svaki dan																				

Table 2.5—Criteria defining prediabetes*

FPG 100 mg/dL (5.6 mmol/L) to 125 mg/dL (6.9 mmol/L) (IFG)

6,1-6,9 mmol
WHO, NICE, Kanada

OR

2-h PG during 75-g OGTT 140 mg/dL (7.8 mmol/L) to 199 mg/dL (11.0 mmol/L) (IGT)

OR

A1C 5.7–6.4% (39–47 mmol/mol)

FPG, fasting plasma glucose; IFG, impaired fasting glucose; IGT, impaired glucose tolerance; OGTT, oral glucose tolerance test; 2-h PG, 2-h plasma glucose. *For all three tests, risk is continuous, extending below the lower limit of the range and becoming disproportionately greater at the higher end of the range.

- Pogrešna klasifikacija je uobičajena s obzirom na svakodnevnu varijabilnost u koncentracijama glukoze natašte (15%) i 2-časovne (46%) , -**DIJAGNOZA MORA BITI POTVRĐENA NA OSNOVU DVE PATOLOŠKE VREDNOSTI**
- **Hb A1c može biti izmenjena brojnim komorbidnim stanjima** kao što su bubrežna bolest, anemija i hemoglobinopatije i moraju se uraditi korišćenjem metode sertifikovane od strane Nacionalnog programa za standardizaciju glikohemoglobina (NGSP).
- Takođe je predložena upotreba 1-časovne vrednosti glukoze (tj. 8,6 mmol nakon OGTT), fruktozamina, 5-androhidroglucitola, ali nijedna nije standardizovana pa se trenutno ne preporučuje

MEĐUNARODNI VODIČI PREPORUČUJU RANO PREPOZNAVANJE I TERAPIJU PREDIJABETESA



Kod gojaznih osoba sa smanjenom tolerancijom glukoze (IGT), **dijabetes se može odložiti ili prevenirati.**



Osobe sa HbA1c od 5,7-6,4% (39–47 mmol/mol) treba informisati o povećanom riziku za razvoj dijabetesa i kardiovaskularnih bolesti i savetovati ih kako da smanje taj rizik.

Treba razmotriti upotrebu metformina za prevenciju tipa 2 dijabetesa kod onih osoba sa predijabetesom koje nisu smanjile rizik uprkos promeni životnih navika.

MEĐUNARODNI VODIČI PREPORUČUJU RANO PREPOZNAVANJE I TERAPIJU PREDIJABETESA



Treba identifikovati osobe sa visokim rizikom za tip 2 dijabetesa i **predložiti intervencije** onima u visokom riziku.



U skladu sa međunarodnim vodičima, **metformin** se preporučuje kod pacijenata sa predijabetesom, kada hiperglikemija ne može biti dobro kontrolisana samo promenom životnih navika.



Algoritam skrininga, detekcije i terapije predijabetesa na osnovu ADA preporuka



PREDIABETES ALGORITHM

IFG (100-125 mg/dL) | IGT (140-199 mg/dL) | A1C (5.7%-6.4%) | METABOLIC SYNDROME¹

GOALS: Prevent Progression to Diabetes | Prevent Progression of NAFLD | Improve CVD Risk Factors | Prevent Excess Weight Gain and Promote Weight Loss | Improve Functionality and Quality of Life

LIFESTYLE INTERVENTION²
Nutrition | Physical Activity | Sleep Hygiene | Healthy Habits

CARDIOVASCULAR RISK REDUCTION (SIMILAR TARGETS TO T2D)
Excess Weight Reduction | Blood Pressure Control | Lipid Management

OVERWEIGHT OR OBESITY³

YES

GOAL: WEIGHT LOSS >7%-10%

GLP-1 RA⁴
PHENTERMINE / TOPIRAMATE ER

CONSIDER BARIATRIC SURGERY

NO

GOAL: TREAT DYSGLYCEMIA

METFORMIN
PIOGLITAZONE
ACARBOSE

PERSISTENT
HYPERGLYCEMIA
FPG >100 | 2-hour PG >140

OVERT
DIABETES

GO TO
GLYCEMIC CONTROL
ALGORITHMS

¹NCEP ATP III Criteria. ²See COMPLICATIONS-CENTRIC MODEL FOR THE CARE OF PERSONS WITH OVERWEIGHT/OBESITY. ³If no overweight or obesity, consider T1D antibody testing for LADA. ⁴Indications for weight-loss medications are obesity or overweight BMI >27 kg/m² with ABCD complication(s) including prediabetes. Choose GLP-1 RA for approved for weight loss. Also consider other approved weight-loss medications (phentermine [short term], orlistat, naltrexone-ER/bupropion-ER). See also PROFILES OF WEIGHT-LOSS MEDICATIONS table.

COPYRIGHT © 2023 AACE. May not be reproduced in any form without express written permission from Elsevier on behalf of AACE. Visit <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2023.02.001> to request copyright permission.

Algorithm Figure 3-Prediabetes

Preporuke vodiča za terapiju predijabetesa

Međunarodni vodiči, kao što su **WHO, ADA, ESC, EASD i NICE** savetuju intenzivnu promenu životnih navika u cilju smanjenja učestalosti razvoja dijabetesa tip 2.

Kod osoba sa predijabetesom promena životnih navika čini osnovu prevencije dijabetesa sa dokazanim smanjenjem relativnog rizika za razvoj dijabetesa za 40–70% u narednih nekoliko godina.

Većina vodiča preporučuje medikamentnu terapiju kada promena životnih navika nije dovoljna.

DIABETES UK
CARE. CONNECT. CAMPAIGN.

 **World Health Organization**



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY

NICE
National Institute for
Health and Care Excellence

 **American
Diabetes
Association.**

Promena životnih navika

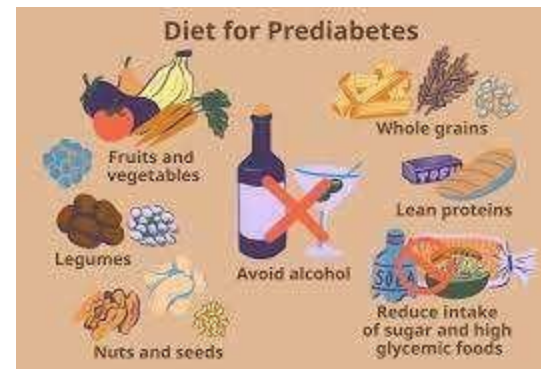
Preporučiti intenzivan program promene načina života:

- **zdravom ishranom sa smanjenim kalorijama**
- **≥150 min/nedeljno fizičke aktivnosti umerenog intenziteta Cilj**
smanjenje telesne težine od najmanje 7% od početne telesne težine.
- U DPP, gubitak težine je bio važan faktor u smanjenju rizika od progresije: sa svakim kilogramom gubitka težine za **16% smanjenje rizika od progresije tokom 3,2 godine**
- U postporođajnom periodu kod osoba sa GDM, rizik od dijabetesa tipa 2 se povećao za 18% za svaku 1 jedinicu BMI iznad osnovne linije pre začeća

Različiti načini ishrane mogu se uzeti u obzir za sprečavanje dijabetesa kod osoba sa predijabetesom

- **Mediterranska ishrana i low carb ishrana**
- Opservacijske studije su pokazale da su **vegetarijanski, biljni i dijetetski pristupi u prevenciji hipertenzije (DASH)** povezani sa manjim rizikom od razvoja dijabetesa tipa 2
- Smatra se da je **ukupan kvalitet konzumirane hrane** (meren indeksom zdrave ishrane, indeksom alternativne zdrave ishrane i DASH rezultatom), **sa naglaskom na integralne žitarice, mahunarke, orašaste plodove, voće i povrće i minimalno rafinisanu i prerađenu hranu, je takođe povezan sa manjim rizikom od dijabetesa tipa 2**

- Diabetes Care. 2023 Jan; 46(Suppl 1): S41–S48



FIZIČKA AKTIVNOST U PREDIJABETESU

**30 minuta
blage fizičke
aktivnosti**



**20 minuta
umerene
fizičke
aktivnosti**



**10 minuta
intenzivne
fizičke
aktivnosti**



**5 minuta
vrlo
intenzivne
fizičke
aktivnosti**



*Sprovedena nedeljno tokom 1 meseca, mesečno tokom 3 meseca i svaka 3 meseca tokom ostatka studije

Lifestyle and DM Prevention

Clinical Trials: DM Was the Primary Outcome

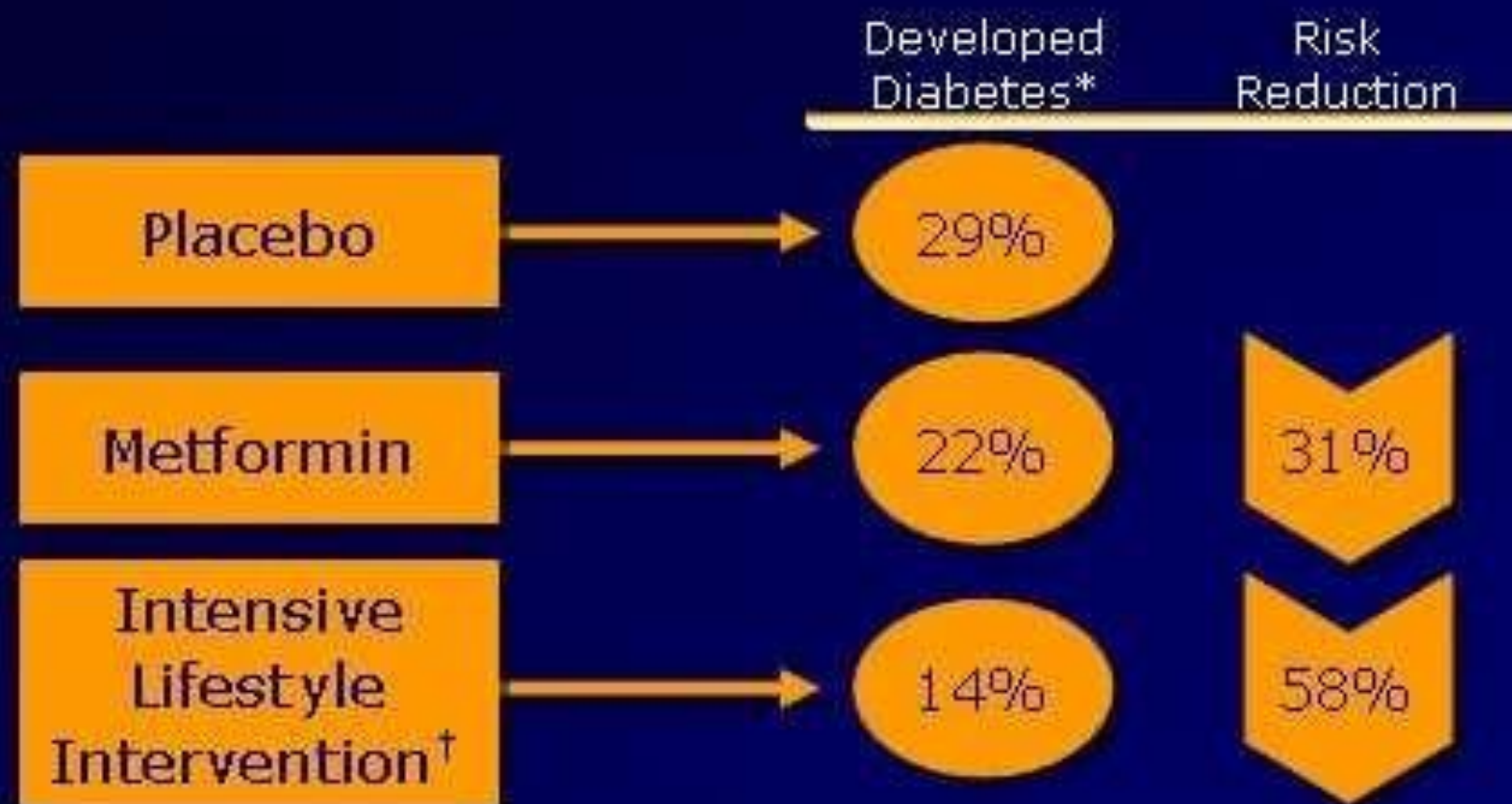
Study	N	Pts	Age	F/U yrs	F/U (%)	Ctrl %/yr	RRR (%)
DPS (Fin)	522	IGT; BMI ≥ 25	55	3.2	92	6	58
DPP (US)	3234	IGT; BMI ≥ 24 FPG ≥ 5.3	51	3	92.5	10	58
Da Qing	577	IGT (Group Rand)	45	6	92	15.7	38
Kosaka (Japan)	458	IGT (Men); BMI = 24	~55	4	91.5	9.3	67
Indian (DPP)	531	IGT	46	2.5	94.8	22	29

DM=diabetes mellitus; FPG=fasting plasma glucose

Intensive Lifestyle Interventions for Diabetes Prevention



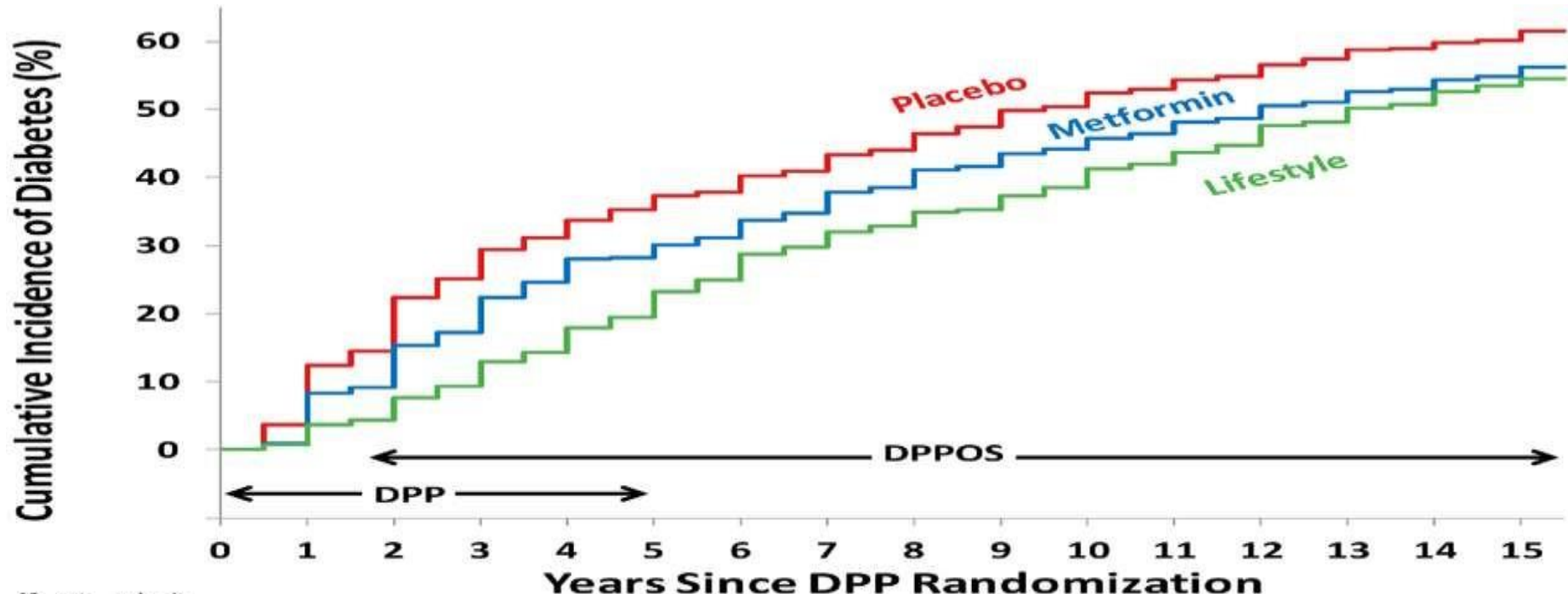
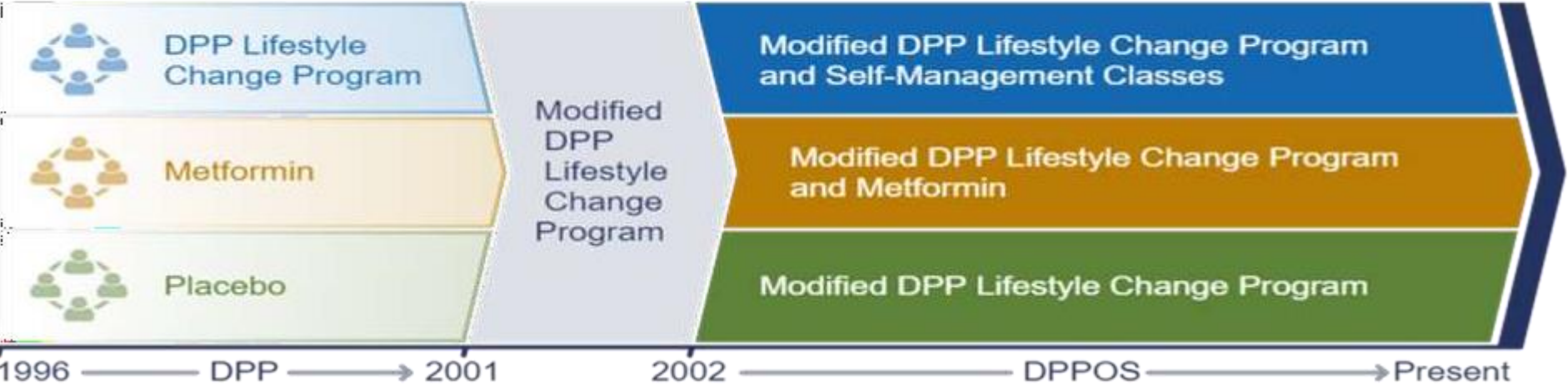
Diabetes Prevention Program: Preliminary Results



*Percentages show cumulative incidence at 3 y. †Exercising 150 minutes per week.

DPP Research Group. *N Engl J Med*. 2002;346:393-403.

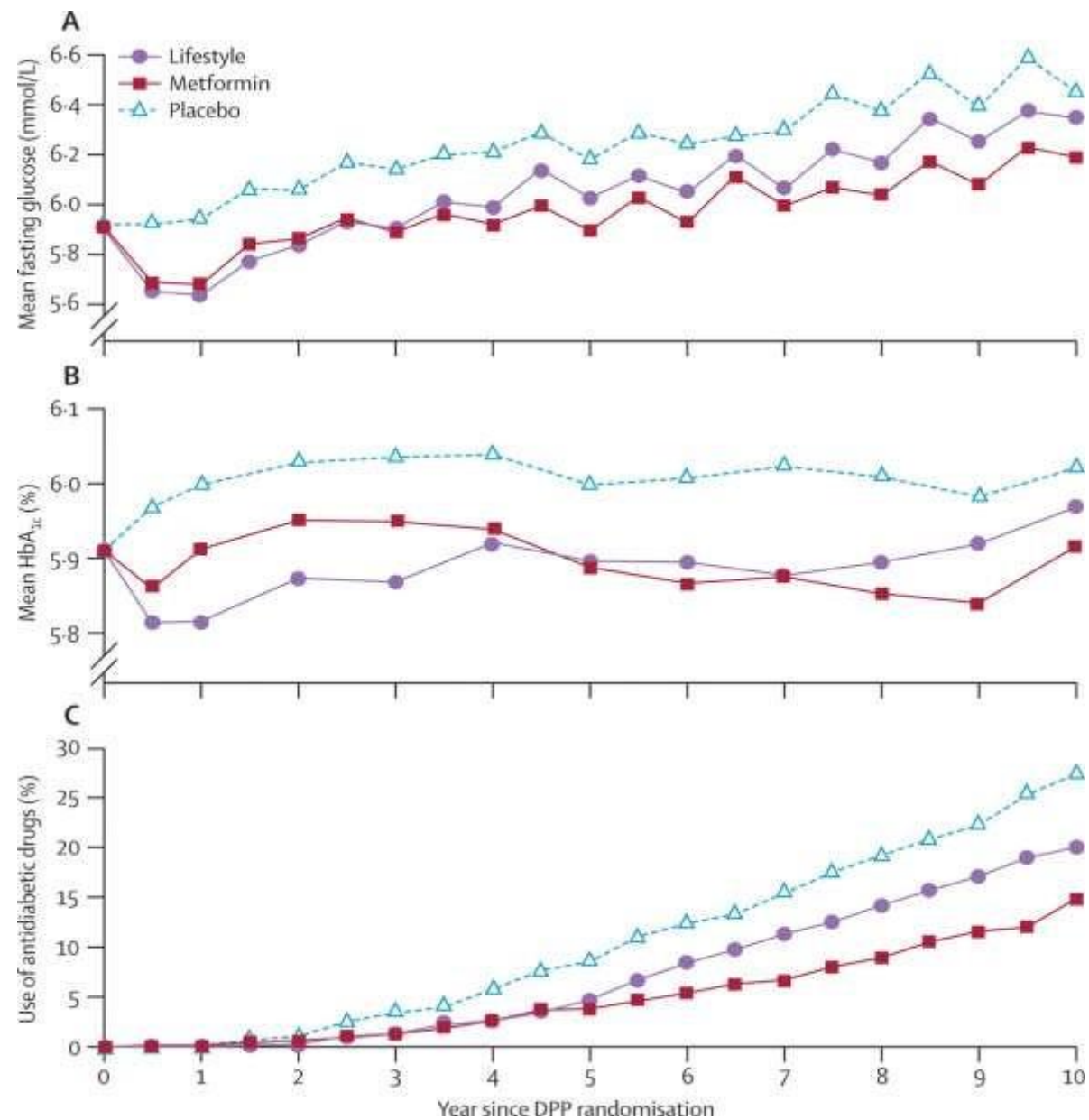
DPP & DPPOS Timeline

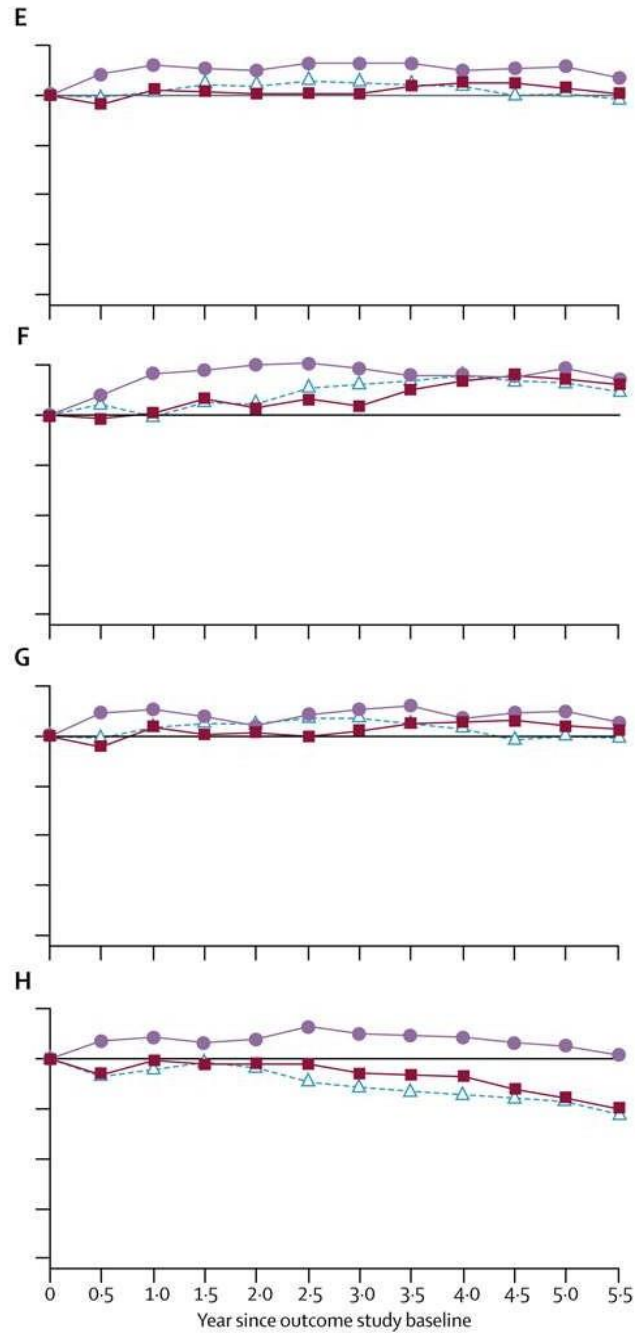
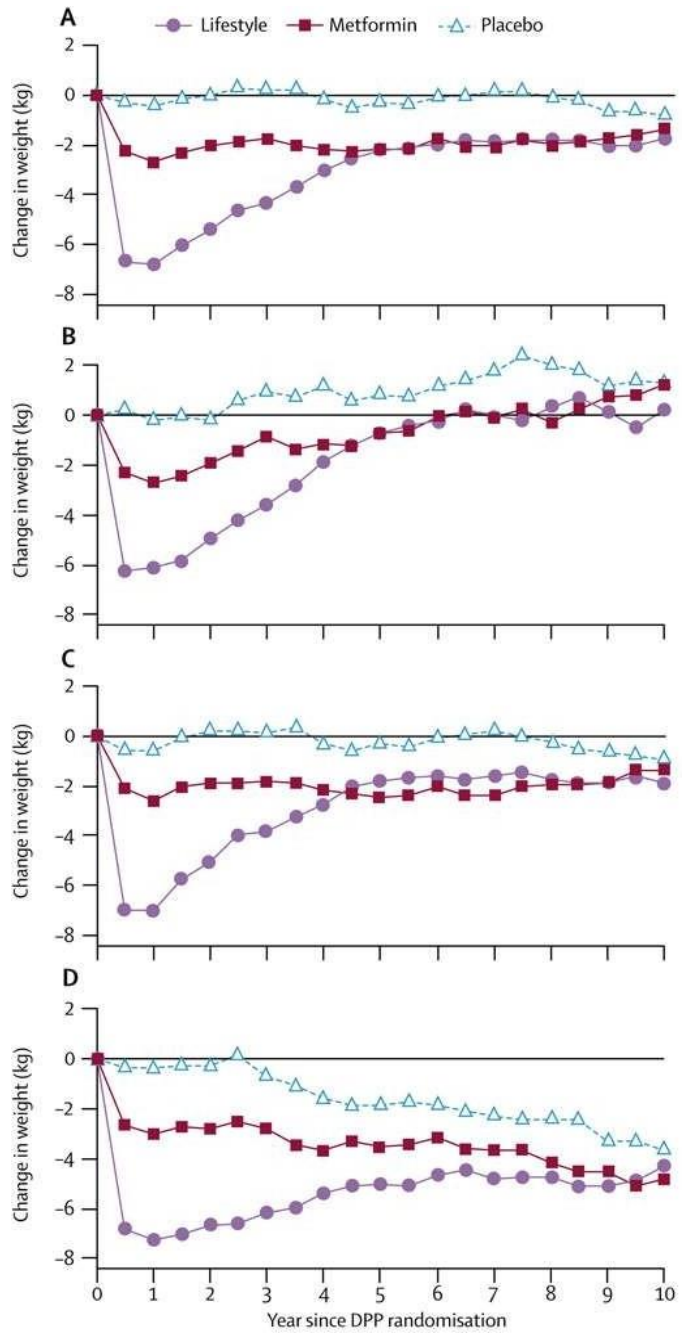


N at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Placebo	935	900	799	699	640	595	562	522	485	445	416	387	364	339	317	255
Metformin	926	918	841	766	692	647	611	575	529	499	465	441	420	393	370	289
Lifestyle	915	908	876	829	782	730	671	617	582	550	509	475	443	400	372	285

	DPP (n=3150)²⁶		DPPOS (n=2766)²⁶		DPPOS (n=2776)²⁵
Grupa	Incidencija dijabetesa nakon 2,8 godina (DPP)	Redukcija incidencije dijabetesa nakon 2,8 godina	Incidencija dijabetesa nakon 10 godina	Redukcija incidencije dijabetesa nakon 10 godina	Redukcija incidencije dijabetesa nakon 15 godina
Intenzivna promena životnih navika	4,8 slučaja na 100 pacijent-godina (95% CI 4,1-5,7)	↓ 58% vs. placebo	5,9 na 100 pacijent-godina (5,1-6,8)	↓ 34% vs. placebo	↓ 27% vs. placebo
Metformin	7,8 (6,8-8,8)	↓ 31% vs. placebo	4,9 (4,2-5,7)	↓ 18% vs. placebo	↓ 18% vs. placebo
Placebo	11,0 (9,8-12,3)		5,6 (4,8-6,5)		

10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study
Diabetes Prevention Program Research Group, VOLUME 374, ISSUE 9702, P1677-1686, NOVEMBER 14, 2009,
The Lancet





MEDIKAMENTNE TERAPIJE ZA SMANJENJE RIZIKA ILI ODLAGANJE RAZVOJA DM TIP 2 KOD ODRASLIH, GOJAZNIH PACIJENATA SA PREDIJABETESOM

Lek	Mehanizam delovanja
Metformin	Mehanizam dejstva kojim ostvaruje smanjenje incidencije DM tip 2 je aktivacija adenozin monofosfat-aktivirane protein kinaze (AMPK).
Inhibitori alfa glukozidaze	Smanjuju incidenciju DM tip 2 usporavanjem intestinalne apsorpcije ugljenih hidrata.
DPP-4 inhibitori	Povećavaju nivo GLP-1 i poboljšavaju kontrolu glikemije.
Inhibitori lipaze	Smanjuju incidenciju DM tip 2 i telesnu težinu usporavanjem intestinalne apsorpcije masti.
Agonisti GLP-1 receptora	Aktivacijom GLP-1 receptora smanjuju HbA1c i telesnu težinu.
Tiazolidindioni	Aktivacijom PPAR- γ receptora poboljšavaju insulinsku senzitivnost i preveniraju progresiju u DM tip 2.
Simpatomimetski amini	Glavni mehanizam dejstva je smanjenje apetita koje dovodi do smanjenja telesne težine.

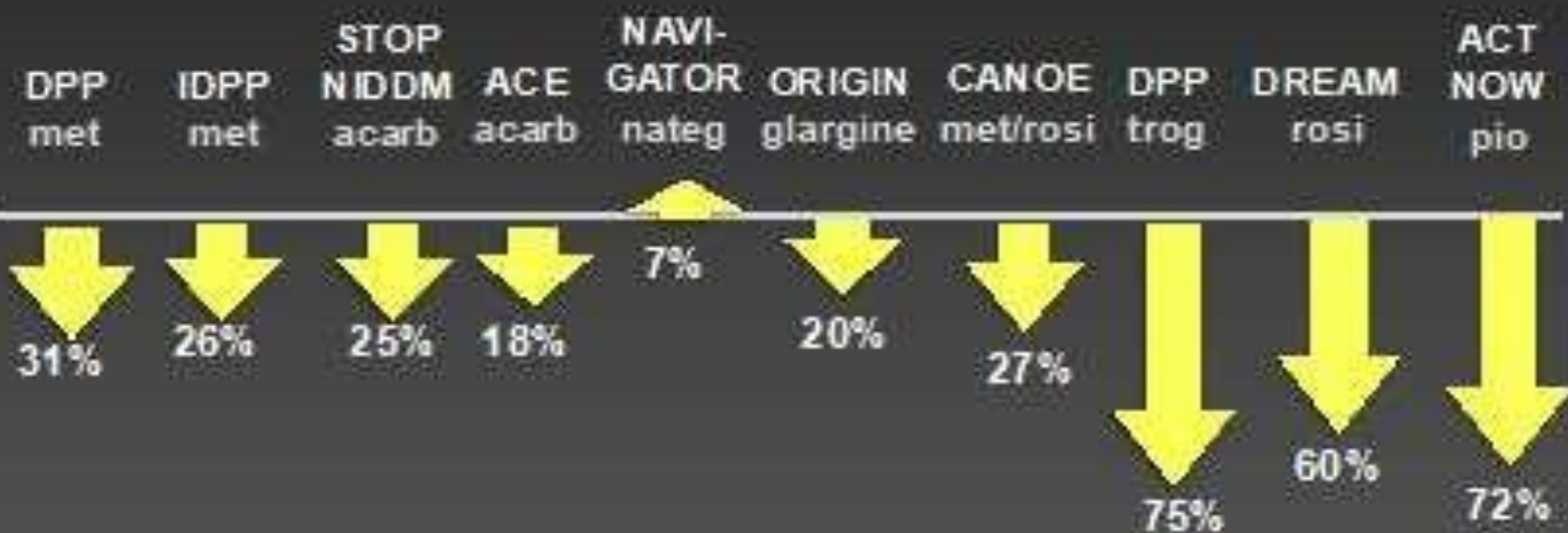
Drugs and DM Prevention

Clinical Trials: DM was the Primary Outcome

Study	N	Pts	Age	F/U yrs	F/U %	Rx	RRR (%)
US DPP	2155	IGT; BMI ≥ 24 ; FPG ≥ 5.3	51	2.8	93	Metformin 1700 mg	31
Indian DPP	531	IGT	46	2.5	95	Metformin 500 mg	26
STOP	1419	IGT	54	3.2	96	Acarbose 300 mg	25
XENDOS	3277	FPG ≥ 5.6	43	4	43	Orlistat 360 mg	37
DPP	1067	IGT; BMI ≥ 24 ; FPG ≥ 5.3	51	0.9	93	Troglitazone 400 mg	75
TRIPOD	266	Prev GDM BMI ≥ 30	35	2.5	67	Troglitazone 400 mg	55

DPP=Diabetes Prevention Program; GDM=gestational diabetes mellitus

Glucose-lowering Medications for Diabetes Prevention



Interventions shown to restore normoglycemia in people with prediabetes



Reducing Macrovascular Disease in Prediabetes



Reducing Microvascular Disease in Prediabetes

DPPOS
Lifestyle
Women only

21%
Composite
MVD

SOS
Bariatric
surgery

82%
Composite
MVD

Da Qing
Lifestyle

47%
Retinopathy

Anti-obesity Medications for Diabetes Prevention

XENDOS
orlistat



45%

BLOSSOM
BLOOM
lorcaserin



36%

SEQUEL
top/phent



89%

SCALE
liraglutide



79%

METFORMIN IMA KLINIČKI DOKAZANU EFIKASNOST I PROFIL BEZBEDNOSTI U PREDIJABETESU

- **Metformin kao farmakološka terapija ima najviše kliničkih dokaza i pokazuje pouzdan profil bezbednosti kod dugoročne primene u prevenciji dijabetesa**
- Za primenu ostalih lekova treba razmotriti cenu, neželjene efekte i efikasnost tokom dužeg vremenskog perioda.
- **Za prevenciju DM tip 2 terapiju metforminom treba razmotriti kod osoba sa predijabetesom, a naročito kod:**
- **osoba sa BMI ≥ 35 kg/m²**
- **osoba mlađih od 60 godina**
- **žena sa istorijom gestacijskog dijabetesa**
- **i/ili kod osoba sa povišenim vrednostima HbA1C uprkos promeni životnih navika**

Uvođenje metformina treba razmotriti samo kada intenzivna promena životnog stila u trajanju od 3 do 6 meseci nije dala adekvatne rezultate u kontroli glikemije.

Kod upotrebe duže od 4 godine, obavezna je provera vit B12 !

	Dostupne doze	optimalna doza za predijabetes	Učestalost doziranja	Preporučeno vreme uzimanja leka
Glucophage® XR	500 mg, 750 mg, 1000 mg	1500 mg	1 dnevno	Uz večeru

Korist od primene metformina u prevenciji predijabetesa

- **40% smanjenje incidence za razvoj dijabetesa**
- **Smanjenje telesne težine kod gojaznih pacijenata**
BMI: -5.3% vs. Placebo
- **Uticaj na lipidski status:**
Nivo triglicerida:
-5.3% vs. placebo
LDL cholesterol:
-5.6% vs. placebo
HDL cholesterol:
+5.0% vs. placebo

GLP-1RA u prevenciji dijabetesa

- SCALE study- Nakon 160 nedelja primene liraglutida u dozi od 3,0 mg , kod 2 % pojedinaca u grupi koja je primala liraglutid dijagnostikovao dijabetes tokom terapije u poređenju sa 6 % u placebo grupi.
- Grupa koja je primala liraglutid je takođe pokazala veći gubitak težine i bolju kontrolu glikemije i kardiometaboličkih faktora rizika od placebo grupe.
- Liraglutid 3,0 mg može da pruži zdravstvene koristi u smislu smanjenja rizika od dijabetesa kod osoba sa gojaznošću i predijabetesom
- Using a GLP-1 Agonist to Prevent Type 2, Lancet Volume 389, No. 10077, p1399–1409, 8 April 2017

GLP-1RA / GIP

- Efekti ove klase lekova na gubitak težine su veoma impresivni , uz efekat na odlaganje i eventualno sprečavanje razvoja dijabetesa kod ljudi sa predijabetesom.
- Dodatna klinička korist je njihov efekat na smanjenje morbiditeta: hipertenzije, KVB, hronične bolesti bubrega, osteoartritisa, nealkoholnog steatohepatitisa i mortaliteta od nekoliko karcinoma povezanih sa gojaznošću .
- Ograničavajući faktori: stalna potreba za održavanjem gubitka težine, nuz efektima terapije i visokim troškovima lečenja

- Predijabetes je povezan sa povećanim kardiovaskularnim rizikom; Stoga se predlaže ***skrining i lečenje modifikujućih faktora rizika za kardiovaskularne bolesti (HTA, HLP, pušenje)***
- ***Ne preporučuje se ukidanje statina,*** iako terapija statinima može povećati rizik od dijabetesa tipa 2 kod osoba sa visokim rizikom od razvoja dijabetesa tipa 2. Kod takvih osoba, status glukoze treba redovno pratiti i pojačati pristupe prevenciji dijabetesa.

- Kod osoba sa CVI i insulinskom rezistencijom i predijabetesom, pioglitazon može smanjiti rizik od moždanog udara ili infarkta miokarda. Međutim, ovu korist treba proceniti u odnosu na rizike terapije : povećanja telesne težine, edema i preloma. Niža doza može ublažiti rizik od neželjenih efekata.
- Ako je indikovano, evaluacija ***upotrebe duvana i upućivanje na prestanak pušenja treba da budu deo rutinske nege za one koji su u riziku od dijabetesa.*** Treba napomenuti da godine neposredno nakon prestanka pušenja mogu predstavljati vreme povećanog rizika od dijabetesa , zbog promena u navikama u ishrani

Kako prevesti preporuke u praksu?

- Razgovor sa pacijentom sa predijabetesom ima za cilj da ih edukujemo o tome šta dijagnoza znači!!
- Da HbA1c od 5,7-6,0% nosi do 25%/5-godišnji rizik, dok A1c 6,0-6,4% nosi do 50%/5-godišnji rizik, a period predijabetesa nosi do 70% životnog rizika od dijabetesa.
- Da predijabetes može dovesti do komplikacija dijabetesa čak i ako nikada ne progredira ka dijabetesu.
- Rana intervencija promenom pre svega životnog stila može sprečiti dijabetes za više od 50% .

- Pokazalo se da su intenzivna modifikacija životnog stila i lekovi za snižavanje glukoze i gojznosti sposobni da to postignu.
- Metformin se preporučuje mlađim, gojznim osobama sa predijabetesom, iako možda neće tako lako postići normoglikemiju.
- Modifikacija mikro- i makrovaskularnih faktora rizika je neophodna
- Koncentracije glukoze u plazmi treba pratiti i ponavljati skrining za dijabetes svake godine.

Predijabetes web sajt

Domaćoj javnosti dostupna je i verzija web sajta na srpskom jeziku koja se bavi stanjem predijabetesa.

<https://www.yourprediabetes.info/rs-sr>

Pored opštih informacija i saveta na samom sajtu nalazi se i interaktivni test putem kog možete proveriti vaš rizik od predijabetesa

Ostaje sa predijabetesom ili u većem riziku da razvije dijabetes, u poređenju sa osobama koje nemaju predijabetes. Dobro veste je da ako ste osoba sa predijabetesom, možete izbeći pojavu dijabetesa. Promene u životnim navikama mogu odložiti, a kod nekih i potpuno izbeći razvoj dijabetesa. Takođe, sa pripremi da ste osoba sa predijabetesom, možete pokušati da učinite na proučavanje ili više ljudi, što je neophodno u cilju izbegavanja pojave dijabetesa.

Predijabetes i odnos na Dijabetes

Predijabetes	Dijabetes
U predijabetesu, nivo šećera u krvi je malo viši nego što treba biti, ali još nije dovoljno visok da se može reći da je osoba sa dijabetesom.	Postoji veći rizik da će osoba koja ima predijabetes razviti dijabetes. Međutim, promene u životnim navikama mogu odložiti, a kod nekih i potpuno izbeći razvoj dijabetesa.
Osoba sa predijabetesom može biti u većem riziku da razvije dijabetes, u poređenju sa osobama koje nemaju predijabetes.	Osoba sa predijabetesom može biti u većem riziku da razvije dijabetes, u poređenju sa osobama koje nemaju predijabetes.
Osoba sa predijabetesom može biti u većem riziku da razvije dijabetes, u poređenju sa osobama koje nemaju predijabetes.	Osoba sa predijabetesom može biti u većem riziku da razvije dijabetes, u poređenju sa osobama koje nemaju predijabetes.

- Ispravna ishrana**: Ispravna ishrana može pomoći da se nivo šećera u krvi smanji i da se rizik od razvoja dijabetesa smanji.
- Redovna fizička aktivnost**: Redovna fizička aktivnost može pomoći da se nivo šećera u krvi smanji i da se rizik od razvoja dijabetesa smanji.
- Predijabetes test**: Redovni testovi mogu pomoći da se otkrije predijabetes i da se rizik od razvoja dijabetesa smanji.
- Ispravno održavanje krvnog pritiska**: Ispravno održavanje krvnog pritiska može pomoći da se rizik od razvoja dijabetesa smanji.

Predijabetes: Vaša šansa za promenu

Ukoliko predijabetes

Ko je to u riziku?

Globalna zastupljenost predijabetesa

Rizik za razvoj dijabetesa

- 1. Da li ste u većem riziku od razvoja dijabetesa?
- 2. Da li ste u većem riziku od razvoja dijabetesa?
- 3. Da li ste u većem riziku od razvoja dijabetesa?
- 4. Da li ste u većem riziku od razvoja dijabetesa?

Positivna promena može da Vam pomogne da izbegnete razvoj dijabetesa

- 1. **Ispravna ishrana**: Ispravna ishrana može pomoći da se nivo šećera u krvi smanji i da se rizik od razvoja dijabetesa smanji.
- 2. **Redovna fizička aktivnost**: Redovna fizička aktivnost može pomoći da se nivo šećera u krvi smanji i da se rizik od razvoja dijabetesa smanji.
- 3. **Redovni testovi**: Redovni testovi mogu pomoći da se otkrije predijabetes i da se rizik od razvoja dijabetesa smanji.

Možete učiniti mnogo da smanjite rizik od dijabetesa

Da li ste u riziku od predijabetesa?



Insulinska terapija u tipu 2 dijabetesa: nove preporuke

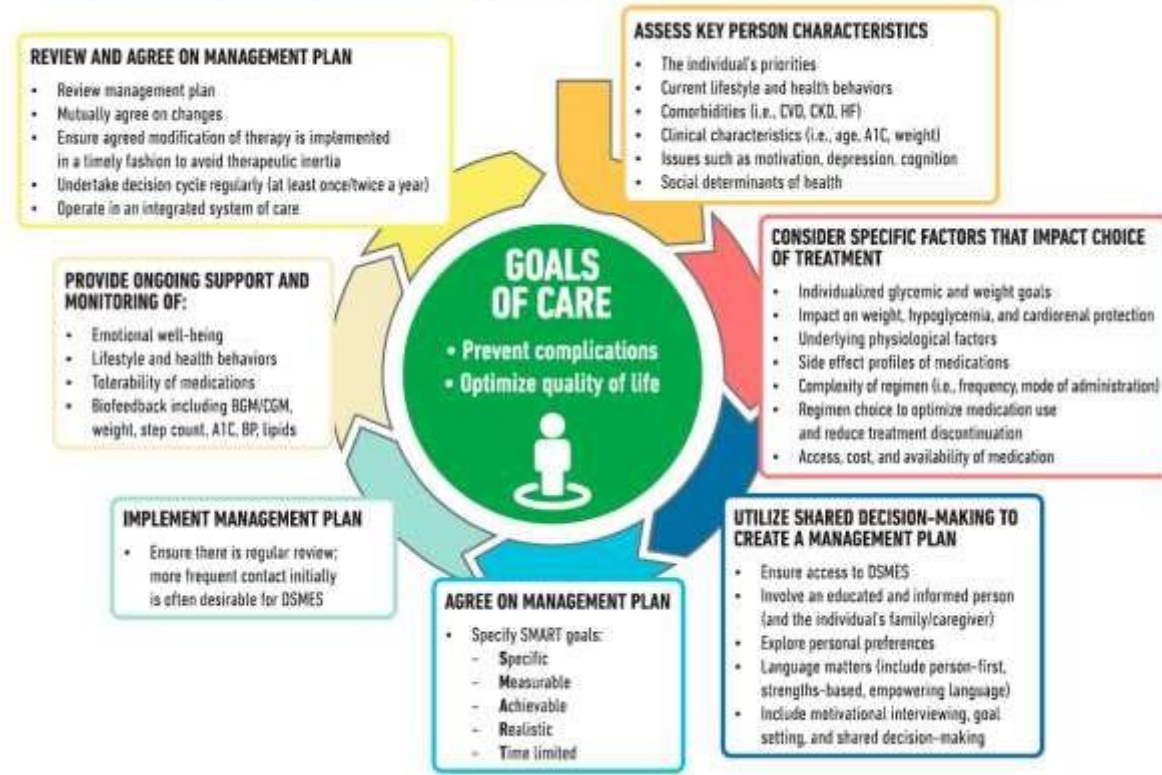
Doc.dr Marija Maćešić

Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, UKCS

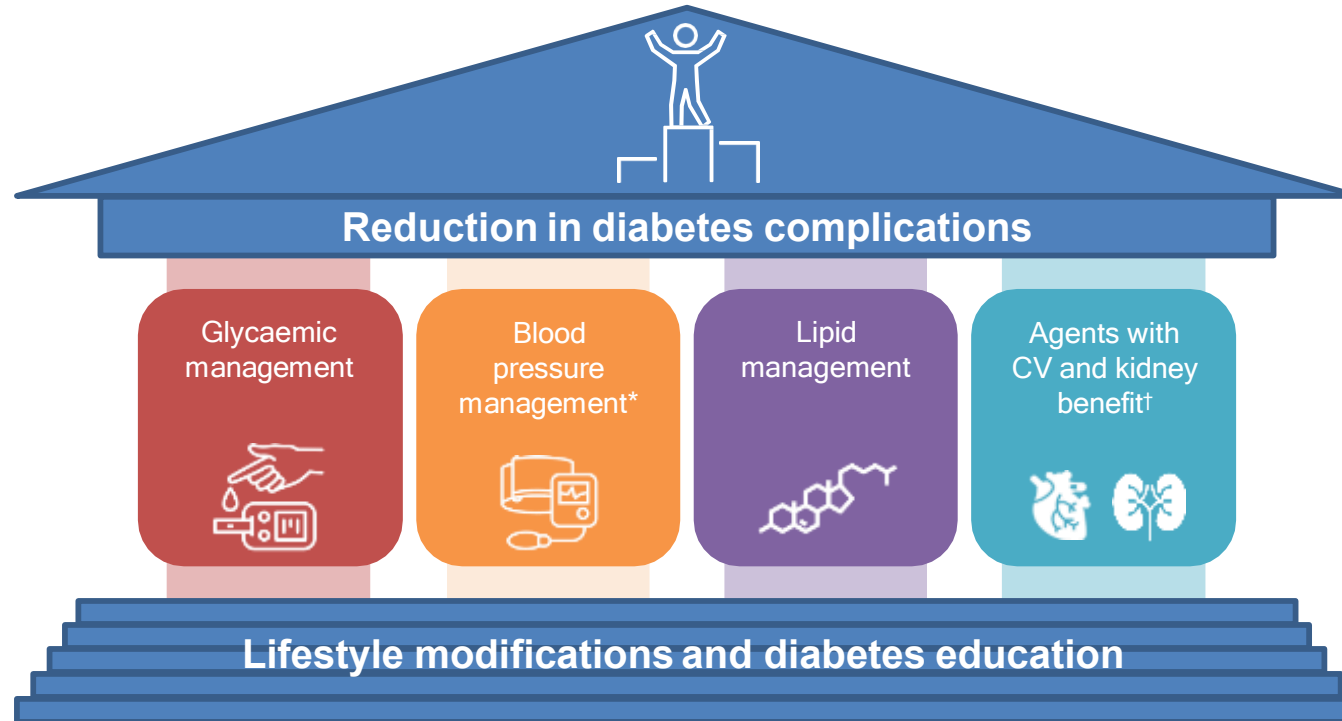
Medicinski Fakultet Univerziteta u Beogradu

COMPREHENSIVE MEDICAL EVALUATION AND ASSESSMENT OF COMORBIDITIES

DECISION CYCLE FOR PERSON-CENTERED GLYCEMIC MANAGEMENT IN TYPE 2 DIABETES

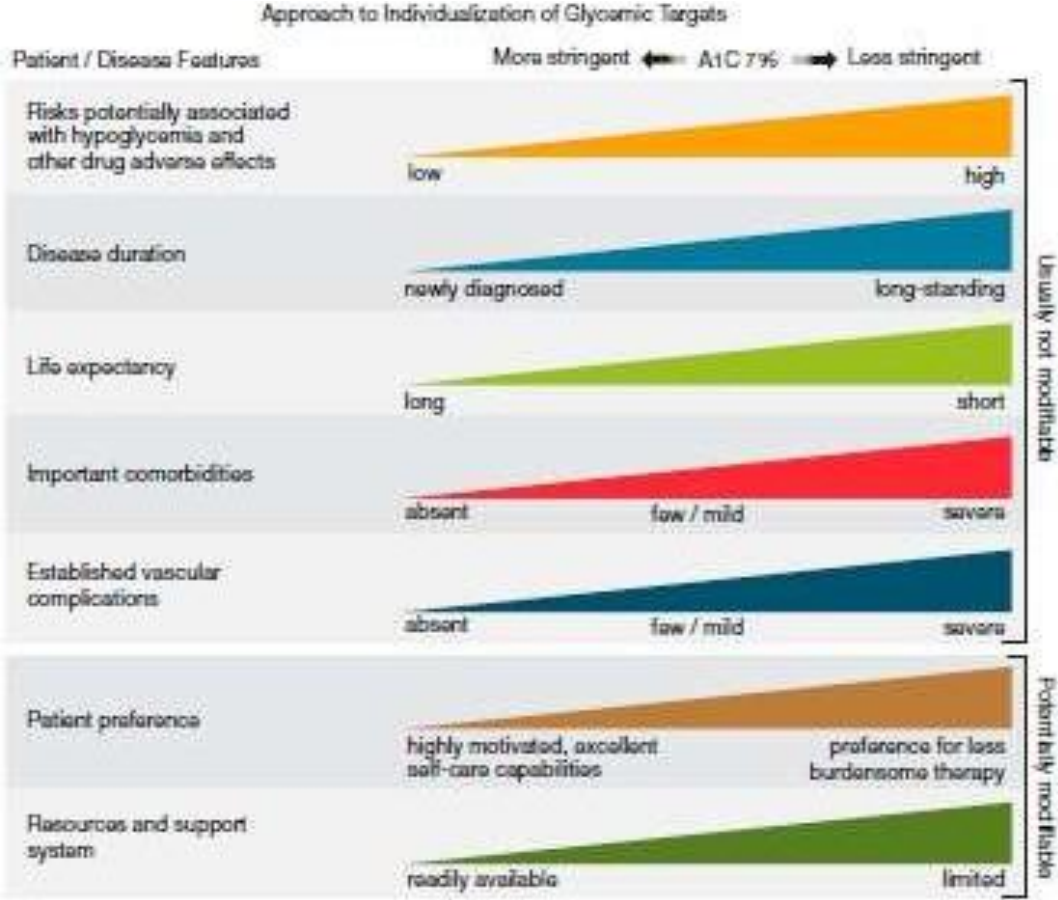


ADA 2023 Standards of Medical multifaktorijalni pristup za redukciju razvoja komplikacija dijabetesa



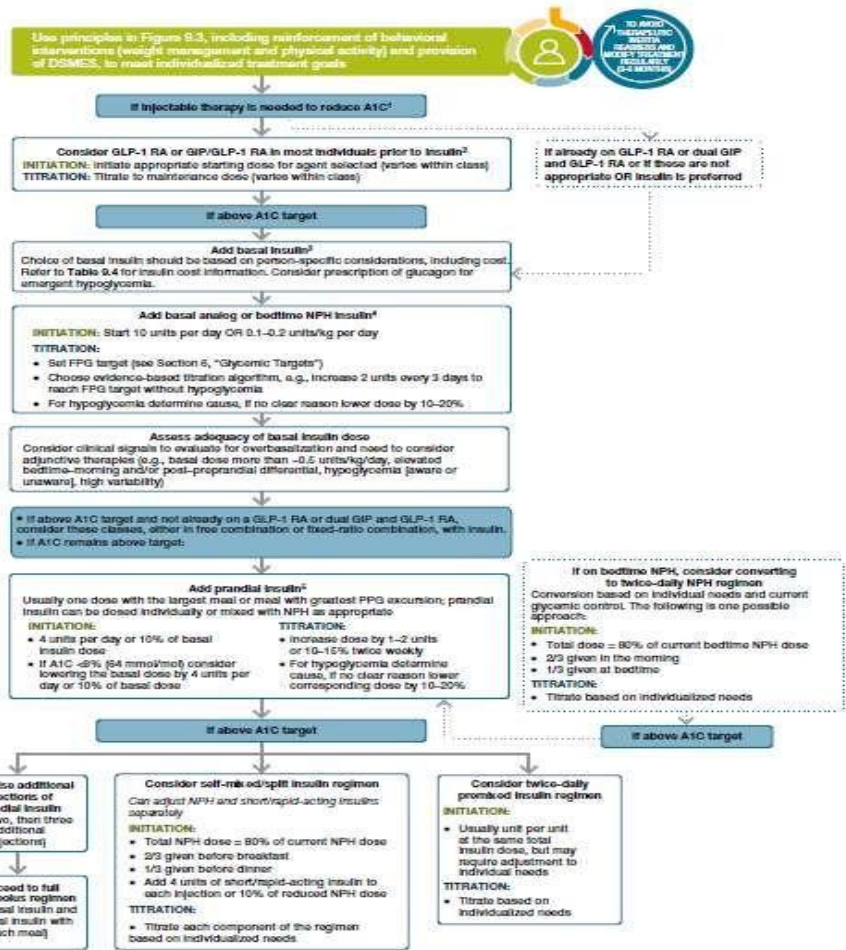
*Blood pressure should be measured at every routine clinical visit. When possible, individuals found to have elevated blood pressure (120-129/<80 mmHg) should have blood pressure confirmed using multiple readings, including measurements on a separate day, to diagnose hypertension. Hypertension is defined as $\geq 130/\geq 80$ mmHg based on ≥ 2 measurements obtained on ≥ 2 occasions. Individuals with blood pressure $\geq 180/110$ mmHg and CV disease could be diagnosed with hypertension at a single visit. All hypertensive people with diabetes should monitor their blood pressure at home, targets should be individualised through a shared decision-making process that addresses CV risk, potential adverse effects of antihypertensive medications and person preferences; †Risk reduction interventions to be applied as individually appropriate
American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2023;46:S1

GLYCEMIC TARGETS



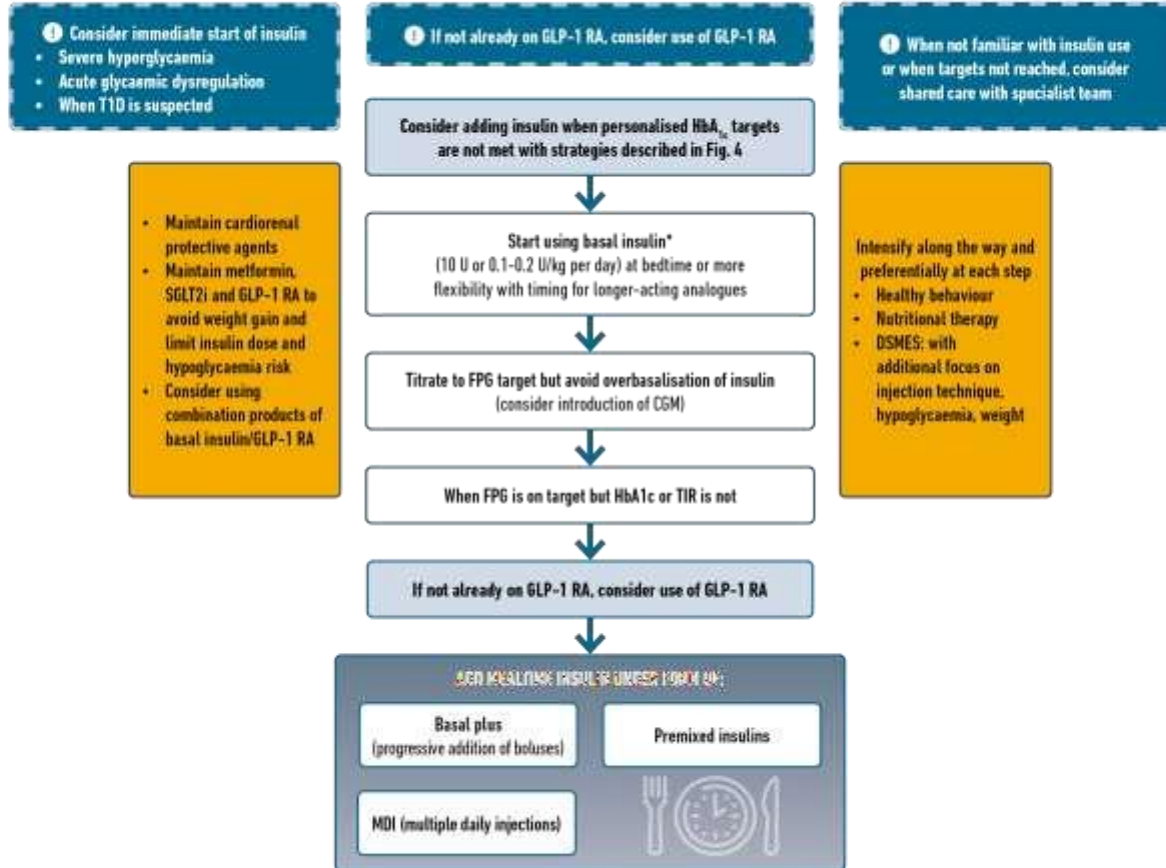
Glycemic Targets:
Standards of Care in Diabetes - 2023. Diabetes Care 2023;46(Suppl. 1):S97-S110

PHARMACOLOGIC APPROACHES TO GLYCEMIC TREATMENT



Pharmacologic Approaches to Glycemic Management: *Standards of Care in Diabetes - 2023. Diabetes Care 2023;46(Suppl. 1):S140-S157*

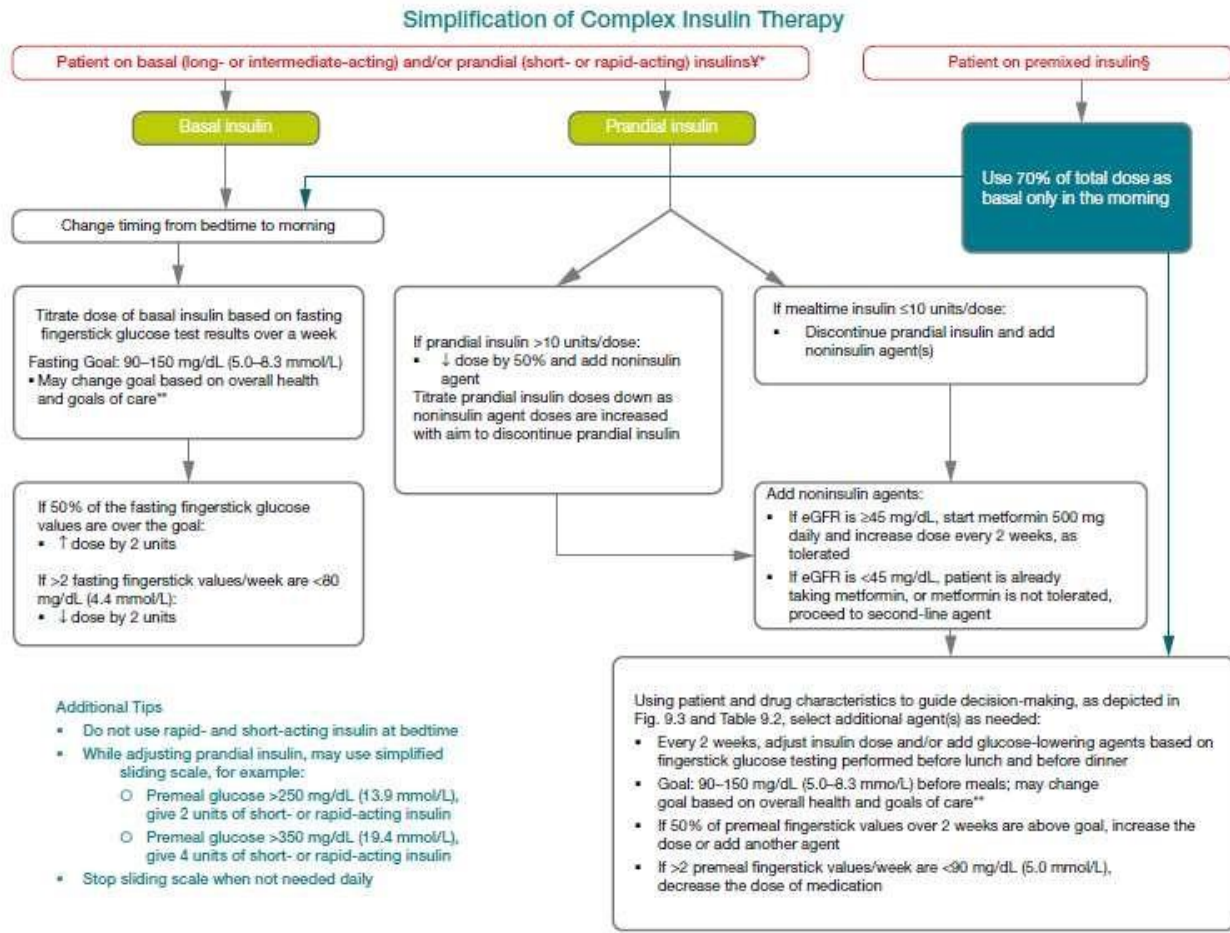
PLACE OF INSULIN



*NPH Insulin or preferably analogue to reduce nocturnal hypoglycaemia risk

CGM, Continuous Glucose Monitoring; DSMES, Diabetes Self-Management Education and Support; FPG, Fasting Plasma Glucose; GLP-1 RA, Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist; SGLT2i, Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor; T1D, Type 1 Diabetes; TIR, Time in Range.

1. More details can be found in Davies M, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of Hyperglycaemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2018 61(12):2461-2498, and American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care. 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S125-43.



**Figure 13.1—
Algorithm to simplify
insulin regimen for
older patients with
type 2 diabetes.**

Older Adults:
*Standards of Care
in Diabetes - 2023.
Diabetes Care
2023;46(Suppl.
1):S216-S229*

Uvođenje i titracija bazalnog insulina

- Započinje se sa 10j ili 0.1-0.2j/kgtt/dan
- Titracija se vrši kroz svaki korak algoritma i integralni je deo terapije
- Samokontrola jutarnje glikemije svakodnevno (alternativno jednom do dva puta nedeljno)
- Korekcija za 2-4ij (povećanje 10-15%)
- U slučaju hipoglikemijske epizode, analizirati razloge, smanjiti dozu za 10-20%
- Poželjan kontakt sa lekarom ili sestrom (telefon, e-mail, SMS i dr.)
- Pisanje ciljnih jutarnjih vrednosti i opsega doza

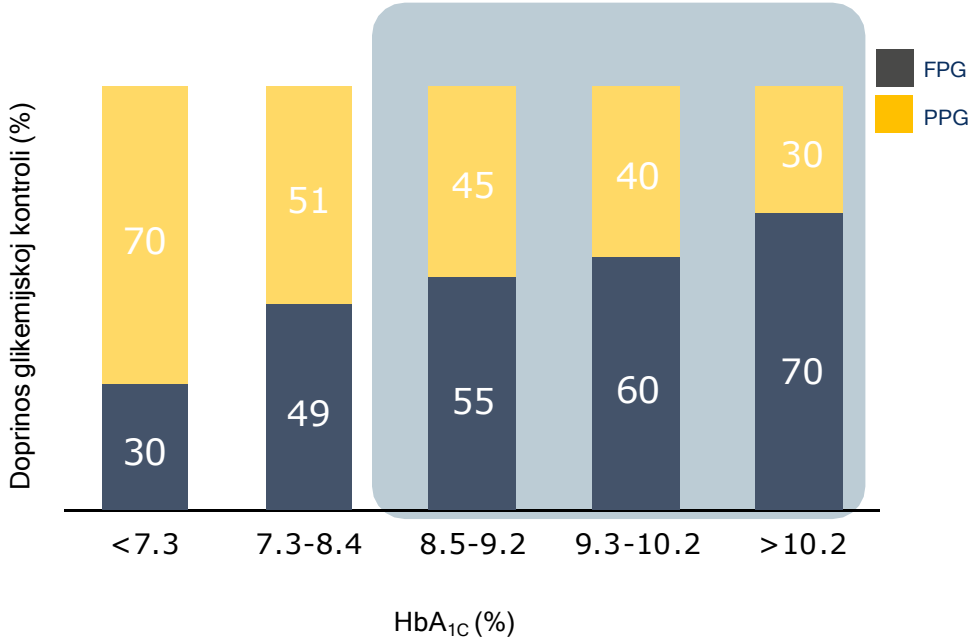
**TITRACIJA JE OBAVEZA,
A NE INDIVIDUALNA ODLUKA !**



**Zašto su pravovremena
inicijacija, efektivna
titracija i rano postizanje
optimalne glikemijske
kontrole važni?**

Ilustrativni pacijent

Pri izrazito lošoj glikoregulaciji visok je doprinos glikemije naše vrednosti HbA_{1c} i treba je prvo regulisati



Uticaj FPG na vrednost HbA_{1c} i izbor terapije

Pri vrednostima HbA_{1c} >8.4% veći je uticaj glikemije naše na vrednost HbA_{1c} i treba tretirati **bazalnu glikemiju**.

FPG - glikemija naše (fasting plasma glucose), PPG - postprandijalna glikemija
Monnier et al. Diabetes Care. 2003;26(3):881-885

Titracija do ciljnih vrednosti – 4.4-7.2mmol/l
Svaki mmol/L glikemije je važan!

Porast prosečne
dnevne glikemije za
samo
1 mmol/L



Povećava
kardiovaskularni rizik
za
11%

Loša glikemijska kontrola može da odvede pacijenta u „začarani krug“¹⁻⁴



... uprkos hroničnim komplikacijama povezanim sa lošom glikemijskom kontrolom¹

42%

pacijenata sa DMT2 imalo je **HbA_{1c} >9%** prilikom započinjanja terapije bazalnim insulinom^{*5}

*Opservaciona, retrospektivna analiza kojom je obuhvaćeno 40,627 pacijenata sa dijabetesom tip 2 iz 5 evropskih zemalja i SAD koji započinju terapiju bazalnim insulinom, a prethodno su bili "insulin naivni".⁵

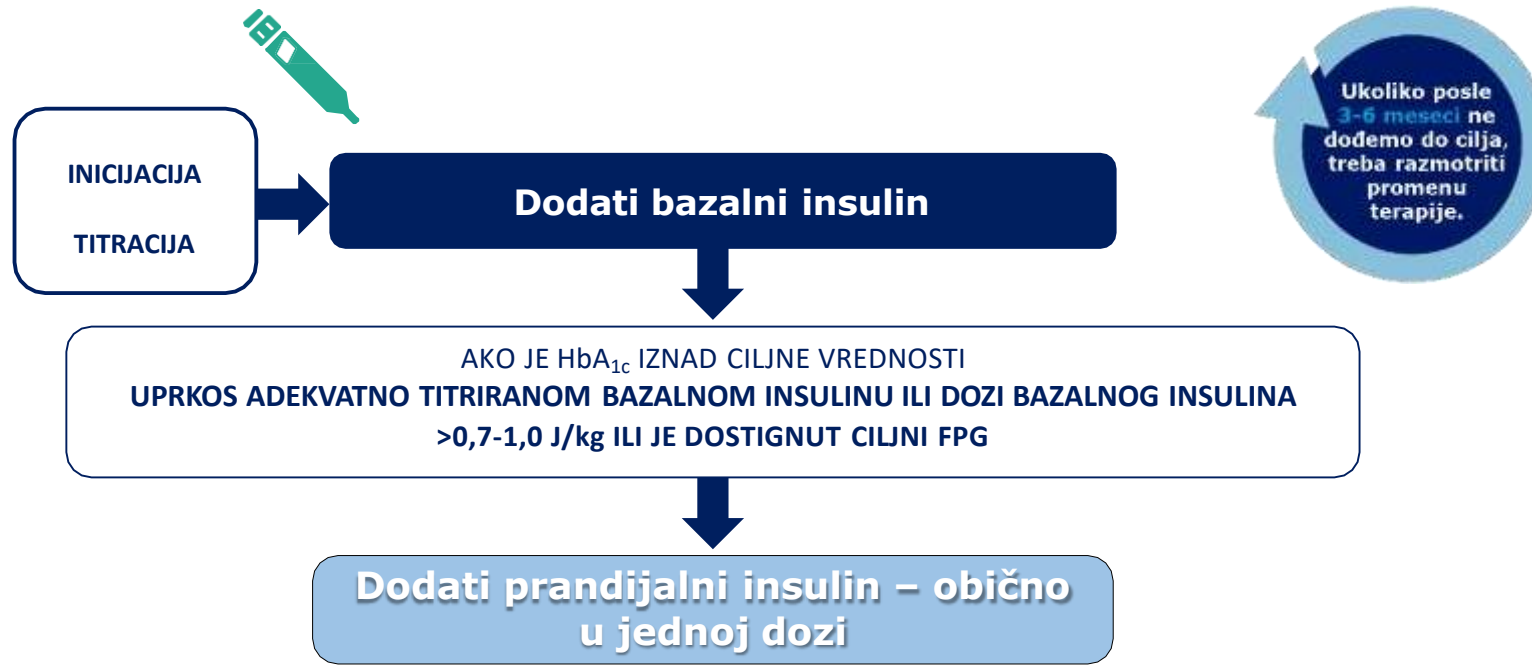
HRQoL (health-related quality of life), kvalitet života povezan sa zdravljem; QoL (quality of life), kvalitet života; DMT2, dijabetes melitus tip 2

Prilagođeno iz: 1. Berard L, et al. Diabetes Obes Metab. 2018;20:301-308; 2. Khan H, et al. Prim Care Diabetes. 2011;5:251-255; 3. Hayes A, et al. Value Health. 2016;19:36-41; 4. Cannon A, et al. J Manag Care Spec Pharm. 2018;24(9a Suppl):S5-S13; 5. Mauricio D, et al. Diabetes Obes Metab. 2017;19:1155-1164.

Barijere za pravovremenu inicijaciju insulinske terapije

LEKAR	PACIJENT
Nedovoljno vremena za edukaciju	Osećaj ličnog neuspeha
Strah od hipoglikemije	Strah od hipoglikemije
Pretpostavka da pacijent neće biti motivisan	Strah od dobijanja u TM
Pretpostavka da pacijent neće biti komplijantan	Strah od igle
Nedovoljno poznavanje različitih insulinskih režima	Strah od progresije bolesti
	Zavisnost od insulina

ADA/EASD preporuke za uvođenje insulinske terapije



ADA/EASD preporuke za bazalne insuline

Hipoglikemije

Razmotriti bazalni insulin sa najmanjim rizikom od hipoglikemija



Apsolutna razlika incidenci od 1.7% tokom 2 godine (odnos stopa 0.60; $p < 0.001$ za superiornost; OR 0.73; $p < 0.001$ za superiornost)

ADA/EASD konsenzus, M Davies, 2018

Povezanost teških hipoglikemijskih epizoda i KV događaja



VADT (1.791)
ACCORD (10.251)
ADVANCE (11.140)
EXAMINE (5.380)
ORIGIN (12.537)
LEADER (9.340)
DEVOTE (7637)

Od ranije je poznato da su **teške hipoglikemijske epizode** povezane sa teškim kardiovaskularnim neželjenim događajima i povišenom sveukupnom smrtnošću u CVOT studijama

> **58.000** pacijenata

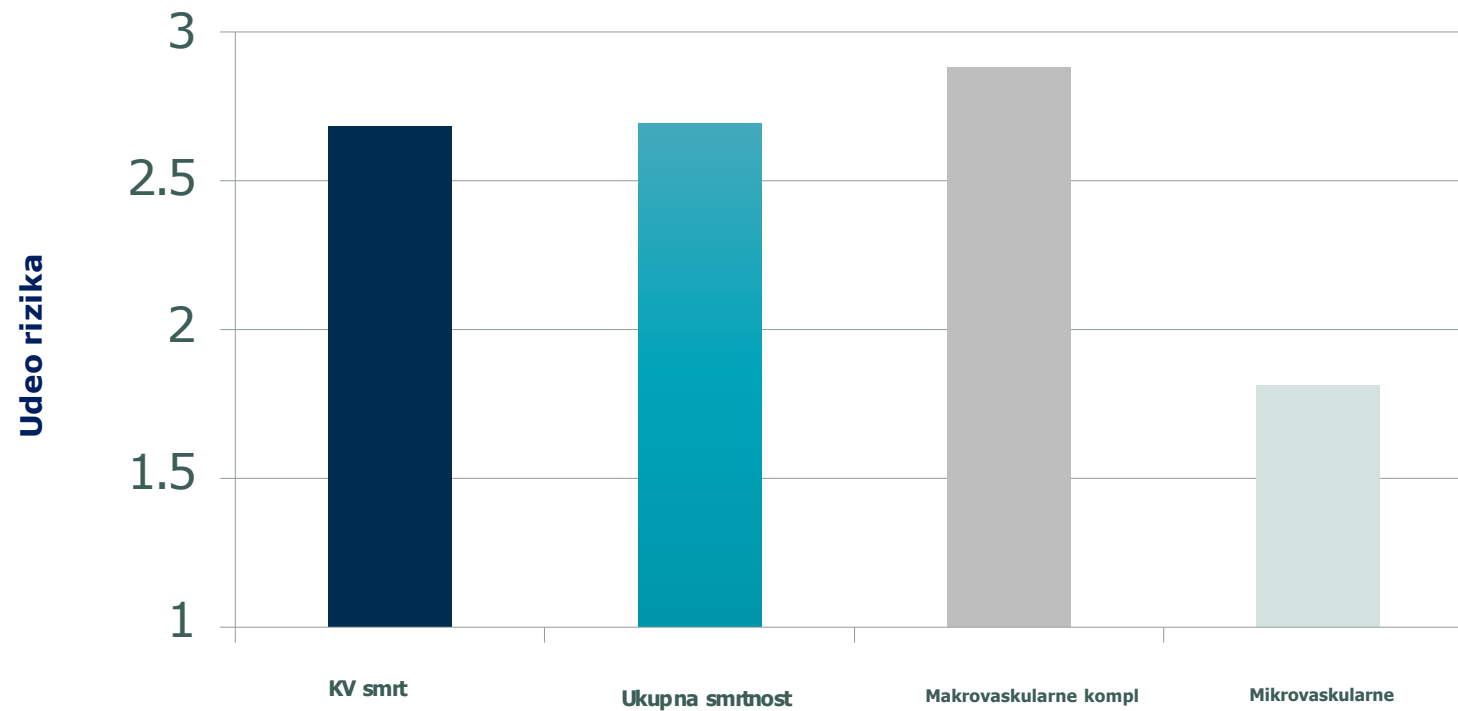
CVOT, studije sa kardiovaskularnim ishodom ; MACE, major adverse cardiovascular event.

1. ACCORD Study Group. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59; 2. Zinman B et al. *Diabetes*. 2017;66(Suppl. 1):A95;

3. Duckworth WC et al. *J Diabetes Complications* 2011;25:355-61; 4. Duckworth W et al. *N Engl J Med* 2009;360:129-39;

5. Goto A et al. *BMJ* 2013;347:f4533; 6. Bonds DE et al. *BMJ* 2010;340:b4909; 7. Zoungas S et al. *N Engl J Med* 2010;363:1410-8, for the ADVANCE Collaborative Group; 8. Mellbin LG et al. *Eur Heart J* 2013;34:3137-44 for the ORIGIN Trial Investigators.

Teške hipoglikemije su povezane sa $\sim 2-3x$ češćim komplikacijama ili rizikom od KV smrti



Zoungas S et al. *N Engl J Med* 2010;363:1410-1418

Rana hipoglikemijska epizoda povećava rizik od prekidanja tretmana¹

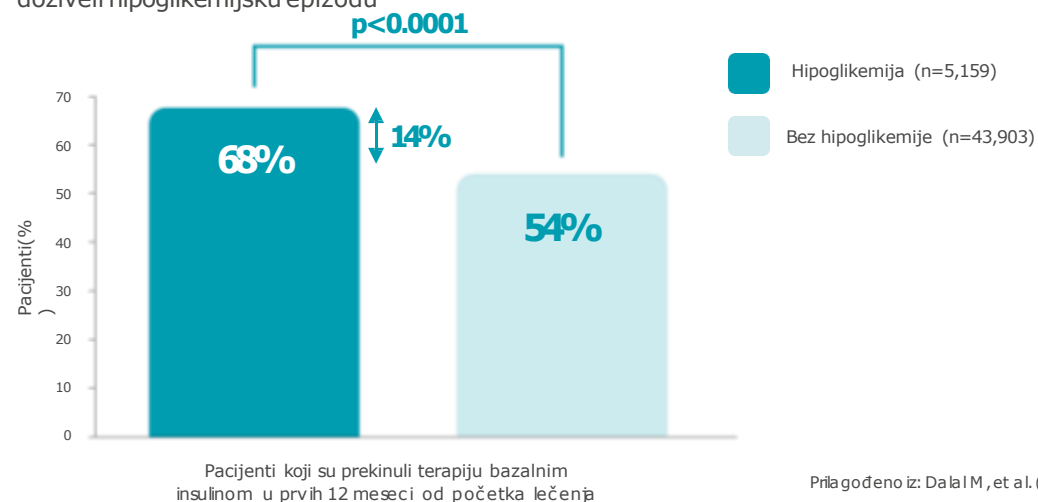


Retrospektivna kohortna studija¹

49,062 pacijenata sa DM T2 koji započinju terapiju bazalnim insulinom¹

Podaci iz elektronskih medicinskih kartona¹

Značajno veći broj pacijenata koji su doživeli hipoglikemijsku epizodu prekinulo je svoju terapiju insulinom u poređenju sa pacijentima koji nisu doživeli hipoglikemijsku epizodu¹



U prvih 12 meseci terapije

14%

više pacijenata koji su doživeli hipoglikemijsku epizodu prekinulo je terapiju insulinom u poređenju sa pacijentima koji nisu doživeli hipoglikemijsku epizodu (relativna razlika)¹

Retrospektivna kohortna studija u kojoj su podaci o pacijentima prikupljeni iz elektronskih medicinskih kartona. Obuhvaćeno je 49,062 pacijenata sa DM T2 koji su započeli terapiju bazalnim insulinskim analogima glargin i detemir ili NPH insulinom između januara 2008. i marta 2014.¹ T2DM, dijabetes melitus tip 2

1. Dalal M, et al. Curr Med Res Opin. 2017;33:209-214.

Hipoglikemijski događaj tokom perioda titracije udvostručuje rizik od hipoglikemije u budućnosti^{1,2}

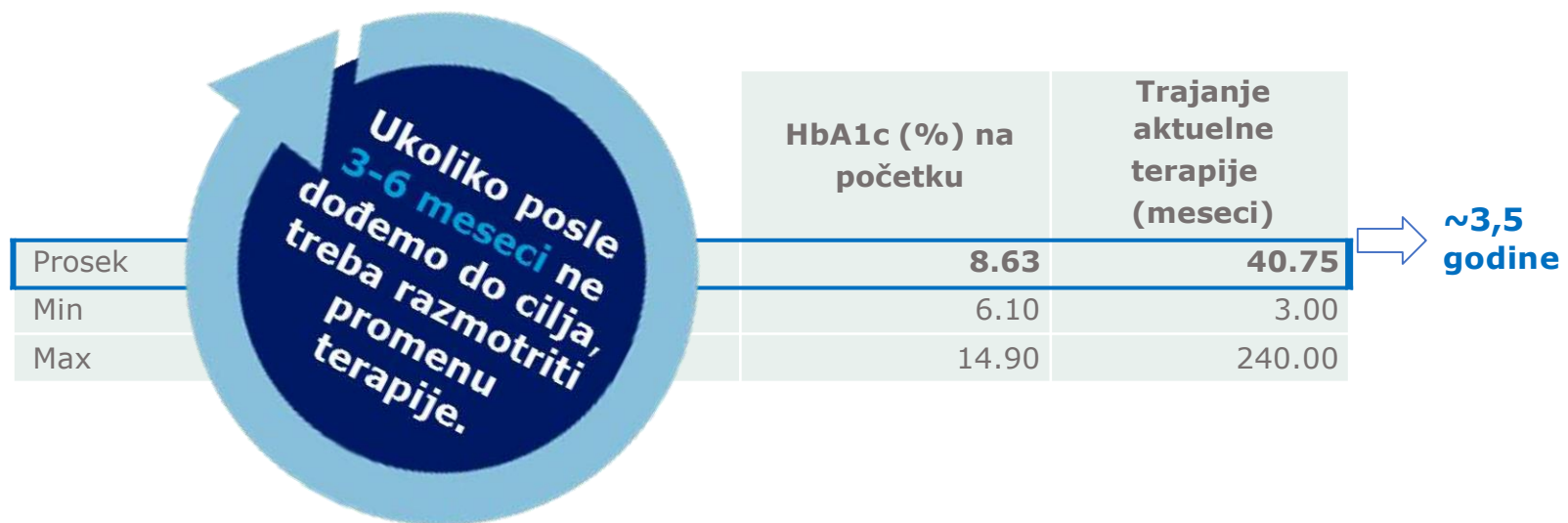


Post hoc analiza podataka iz BRIGHT studije.¹

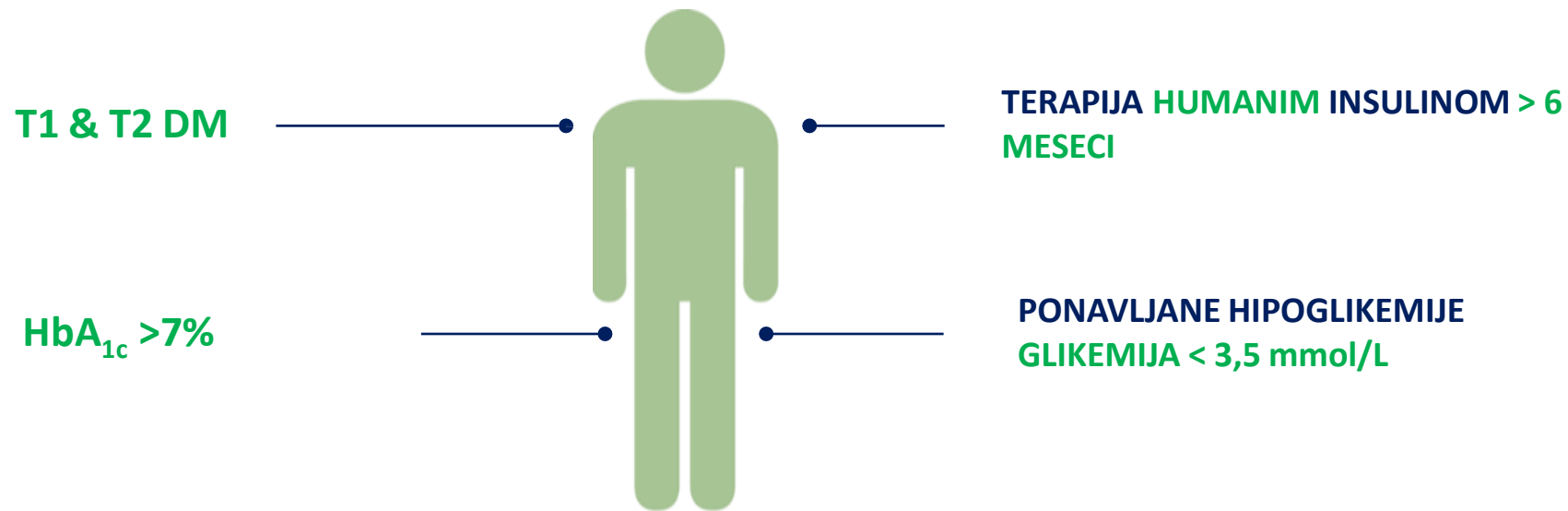
*Ispitanici sa ≥ 1 potvrđenom ($\leq 3,9$ mmol/L) hipoglikemijskom epizodom tokom perioda održavanja: bez rane hipoglikemije, 35.7%; sa ranom hipoglikemijom, 73.3%. Ispitanici su koristili insulin Toujeo® I insulin degludek 100jed./mL.¹ Degludek 100jed./mL, insulin degludek 100jed./mL

1. Harris S, et al. Presented at the 79th Scientific Sessions of the American Diabetes Association 2019; June 7–11; San Francisco, CA, US. 1095-P; 2. Mauricio D, et al. Diabetes Obes Metab. 2017;19:1155–1164.

Koliko se čeka na prevođenje sa humanih na savremene insuline? (podaci iz Srbije)



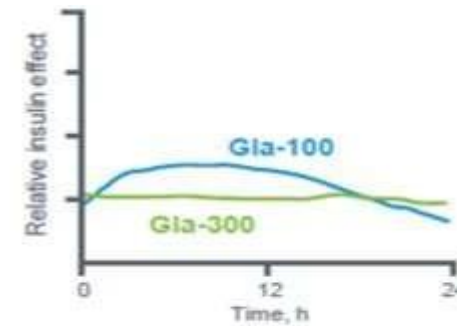
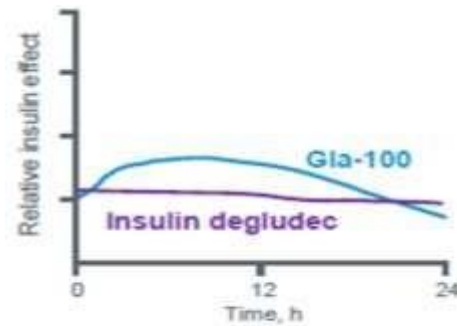
Kada je pravo vreme za uvođenje bazalnog insulinskog analoga u terapiju?



Razvoj bazalnih insulina: odgovor na potrebe savremenog lečenja šećerne bolesti

Nova generacija dugodelujućeg bazalnog insulina je razvijena s ciljem postizanja manje varijabilnosti, produženog delovanja (>24 h) i manje hipoglikemija

Insulin glargin 300 i insulin degludek predstavnici nove generacije bazalnih insulina poseduju manju glukovarijabilnost i produženi profil delovanja(>24h)^{1,2}



1. Eliaschewitz FG, Barreto T. Diabetol Metab Syndr. 2016;8:2; 2. Pettus J et al, Diabetes Metab Res. Rev. 2016;32:478-96

Titracija bazalnog insulina

4.4-7.2 mmol/L

Ciljne vrednosti glikemija

Ciljna FPG treba da bude individualna



Ukoliko je iznad cilja, + 2 jedinice



Ukoliko je na cilju, održavati dozu



Ukoliko je ispod cilja, - 2 jedinice

Prevođenje sa humanih prandijalnih insulina na brzodelujući insulinski analog



Prevođenje kod pacijenata koji su već na terapiji prandijalnim insulinom

Prevođenje kod pacijenata koji su već na terapiji drugim prandijalnim insulinom se vrši po principu ***jedan-za-jedan***

ADA/EASD preporuke za prandijalne insuline

- Obično se daje jedna doza brzodelujućeg insulina uz najveći obrok sa najizraženijim postprandijalnim skokovima
- Započinje se sa **4 jedinice**

Prilagođavanje doze	
PPG (mmol/L)	Doza (j.)
<4,0	-1
4,0-6,0	Bez promene
>6,0	+1

Zaključak



>80% redukcije vrednosti HbA_{1c} dešava se u prvih 12 nedelja terapije; rani odgovor prediktor je dugoročne regulacije glikemije

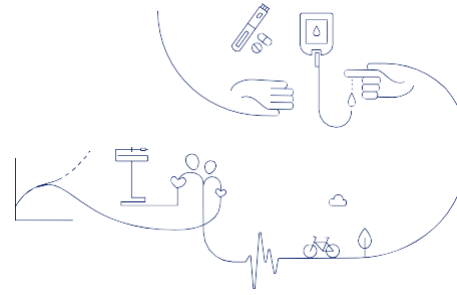


Rana hipoglikemijska epizoda udvostručuje rizik od hipoglikemije u budućnosti i povećava rizik od **prekidanja terapije za 14%**



Prilikom izbora bazalnog insulina treba razmotriti onaj sa **najmanjim rizikom od hipoglikemija** – ADA/EASD konsenzus 2023.

TRENUTAK je za (re) AKCIJU !



Prepoznamo trenutak za uvođenje insulina



Započnimo terapiju na vreme sa bazalnim insulinom



Prepoznamo trenutak za korak dalje

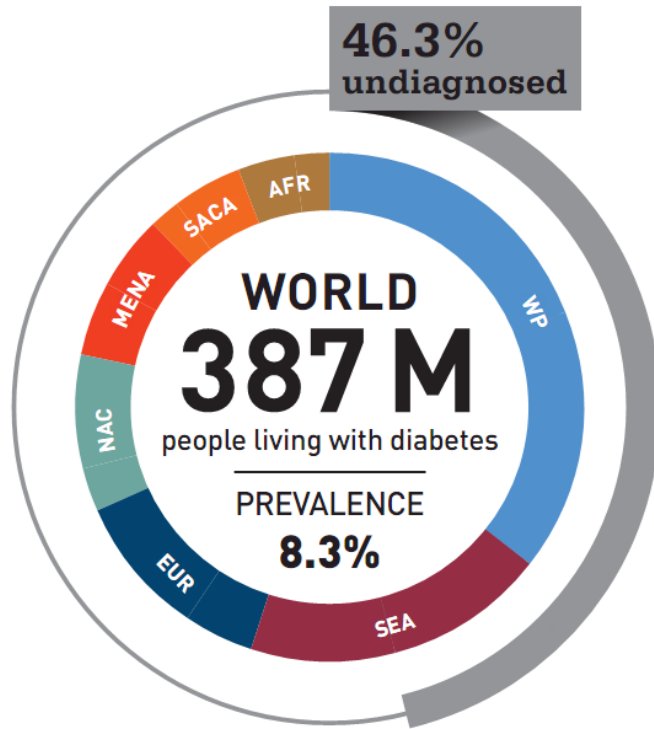
Novi pristupi u lečenju pacijenata sa DM tip 2

Prim dr Mira Kiš Veljković, spec OM
DZ Slavija, Acibadem Bel Medic

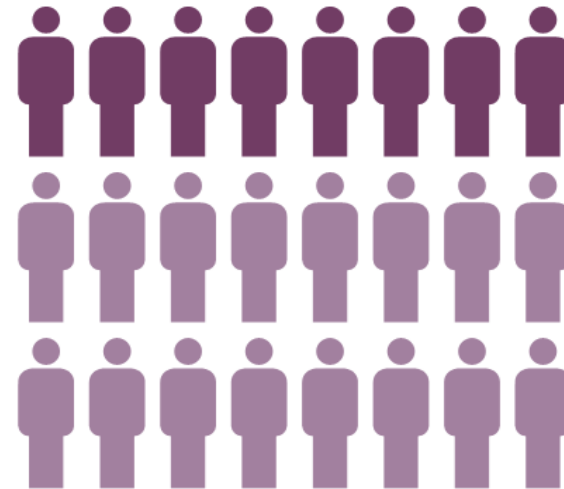
Dijabetes je globalni i rastući problem...

2014

2035



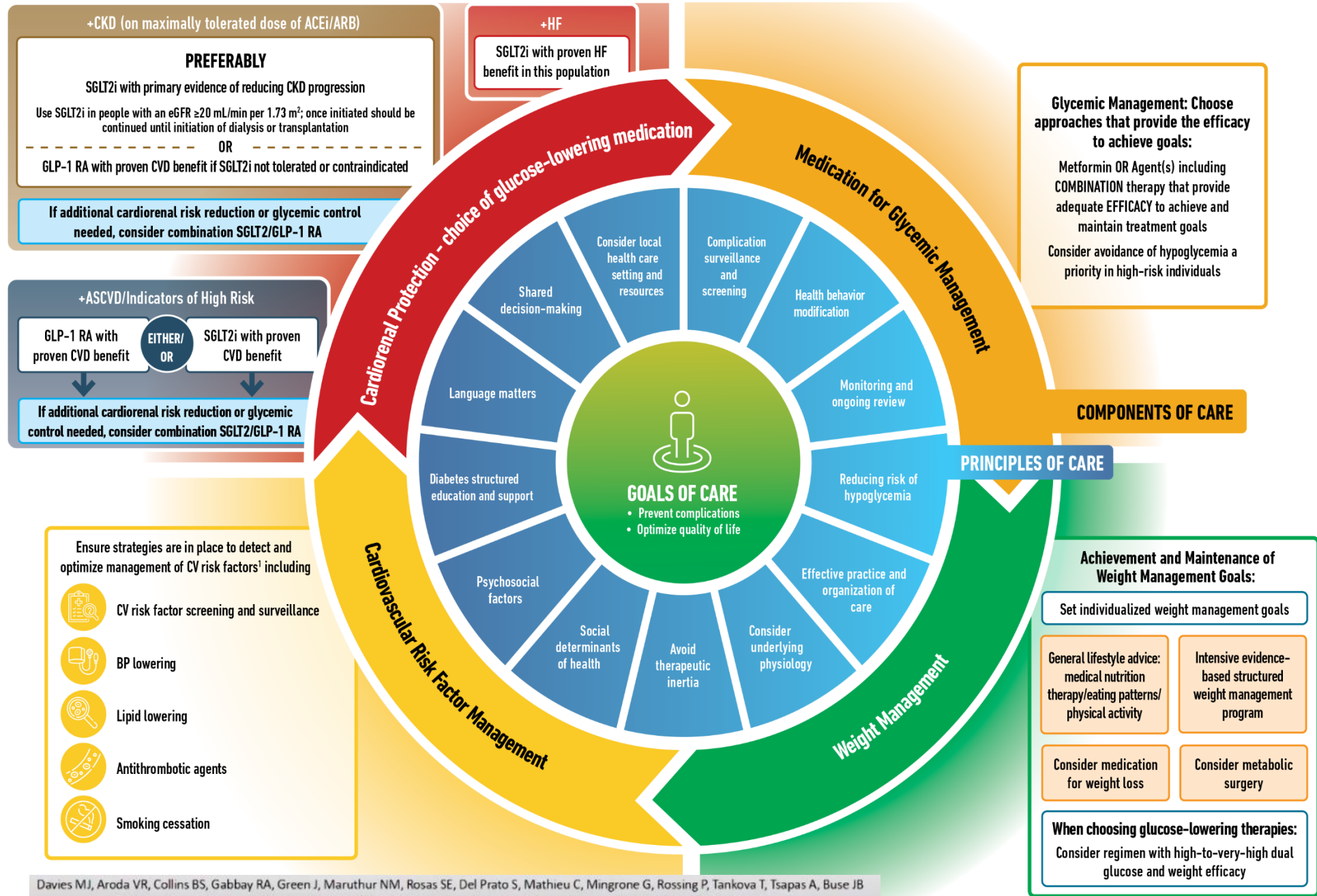
+205
MILLION



Šta je novo u ADA/EASD preporukama

Naglasak na **personalizovanom** pristupu terapiji DM tip 2
Optimalna glikoregulacija koja se zasniva na individualnim
karakteristikama i komorbiditetima svakog pacijenta
Izbor adekvatne terapije prema proceni kardiovaskularnog rizika i
oštećenja bubrega
Isticanje važnosti zdravih životnih stilova, pre svega redukcija
telesne mase

HOLISTIC PERSON-CENTERED APPROACH TO T2DM MANAGEMENT



Ciljevi lečenja DM tip2

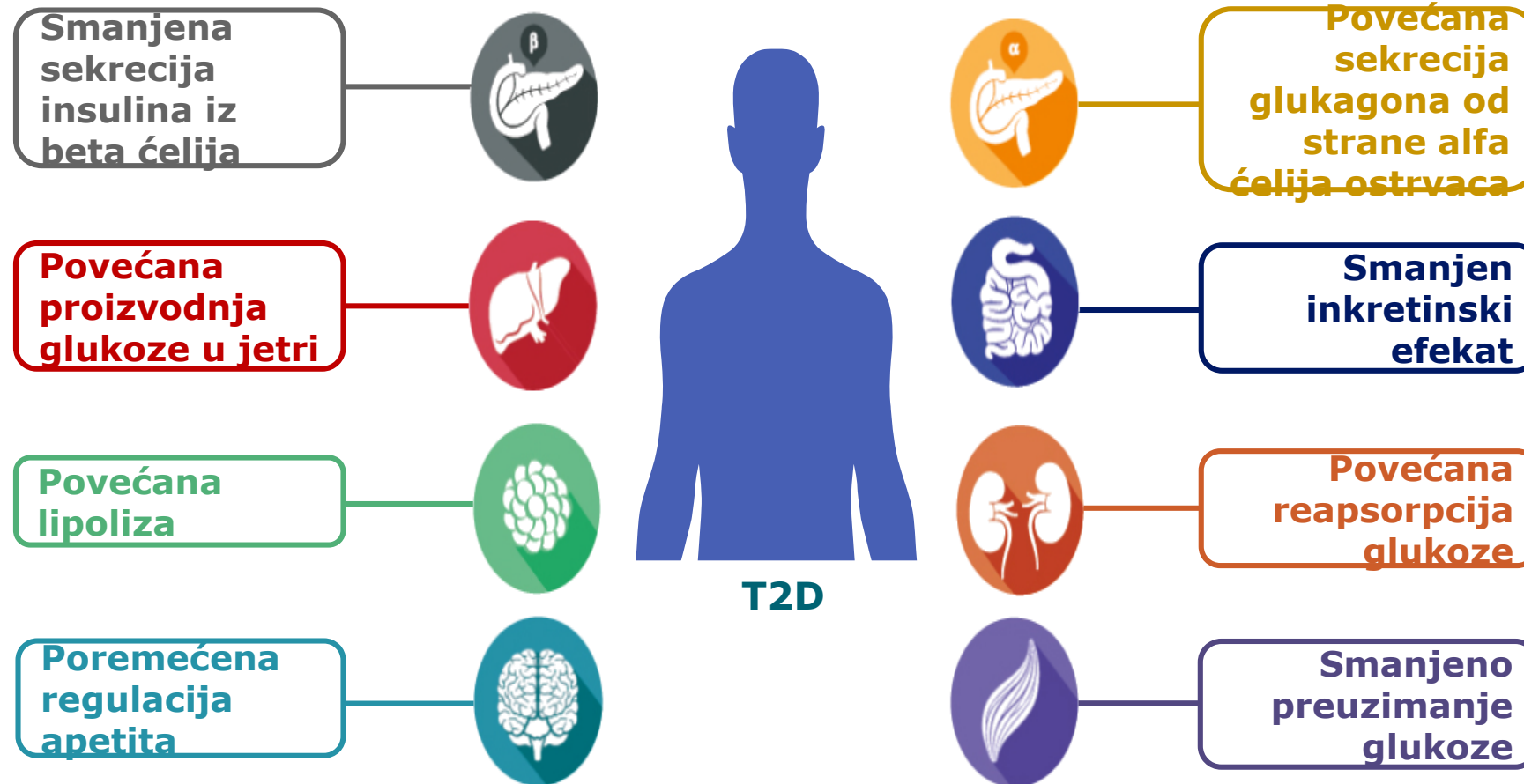
Prevenција komplikacija

- adekvatna (optimalna) glikoregulacija HgbA1c, samokontrola)
- identifikacija i modifikovanje KV faktora rizika
- koristiti terapiju koja ima dokazano kardio-reno protektivno dejstvo
- lekovi koji mogu redukovati telesnu masu

Poboljšanje kvaliteta života

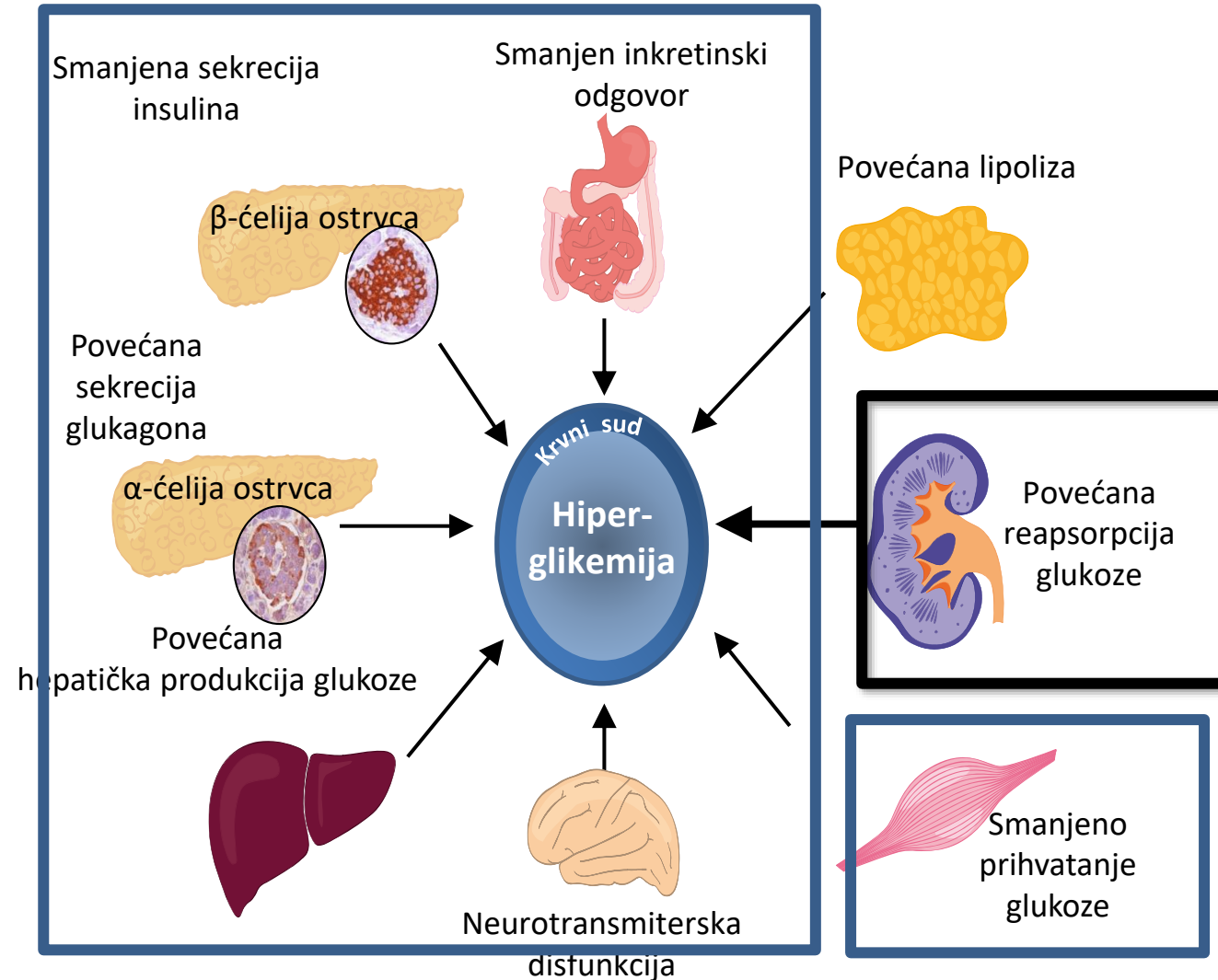


Na patofiziologiju T2D utiču različiti parametri



Poznati patogenetski mehanizmi u T2DM:

The 'Ominous Octet'



Dijabetes i bolesti srca

Oboljenje srca je česta komplikacija dijabetesa¹

Metabolički poremećaji su najvažniji uzrok razvoja srčanih oboljenja kod bolesnika sa dijabetesom²

Dijabetes je povezan sa lošom prognozom kod bolesnika sa srčanom slabošću³

1. Leyden E. Asthma and diabetes mellitus. Zeitschr Klin Med **1881**;
2. Mayer J. Ueber den zusammenhang des diabetes mellitus miter krankungen des herzens. Zeitschr Klin Med **1888**.
3. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. J Am Med Assoc 1979.

Florizin – preteča gliflozina

Florizin (preteča gliflozina) je izolovan iz kore stabala jabuke 1835. go, to je prva prirodna supstanca sa SGLT inhibicijom

De Koninck-a, Stas i baron fon Mering , otkrili su njegove sposobnosti da izazove glukozuriju i smanji hiperglikemiju

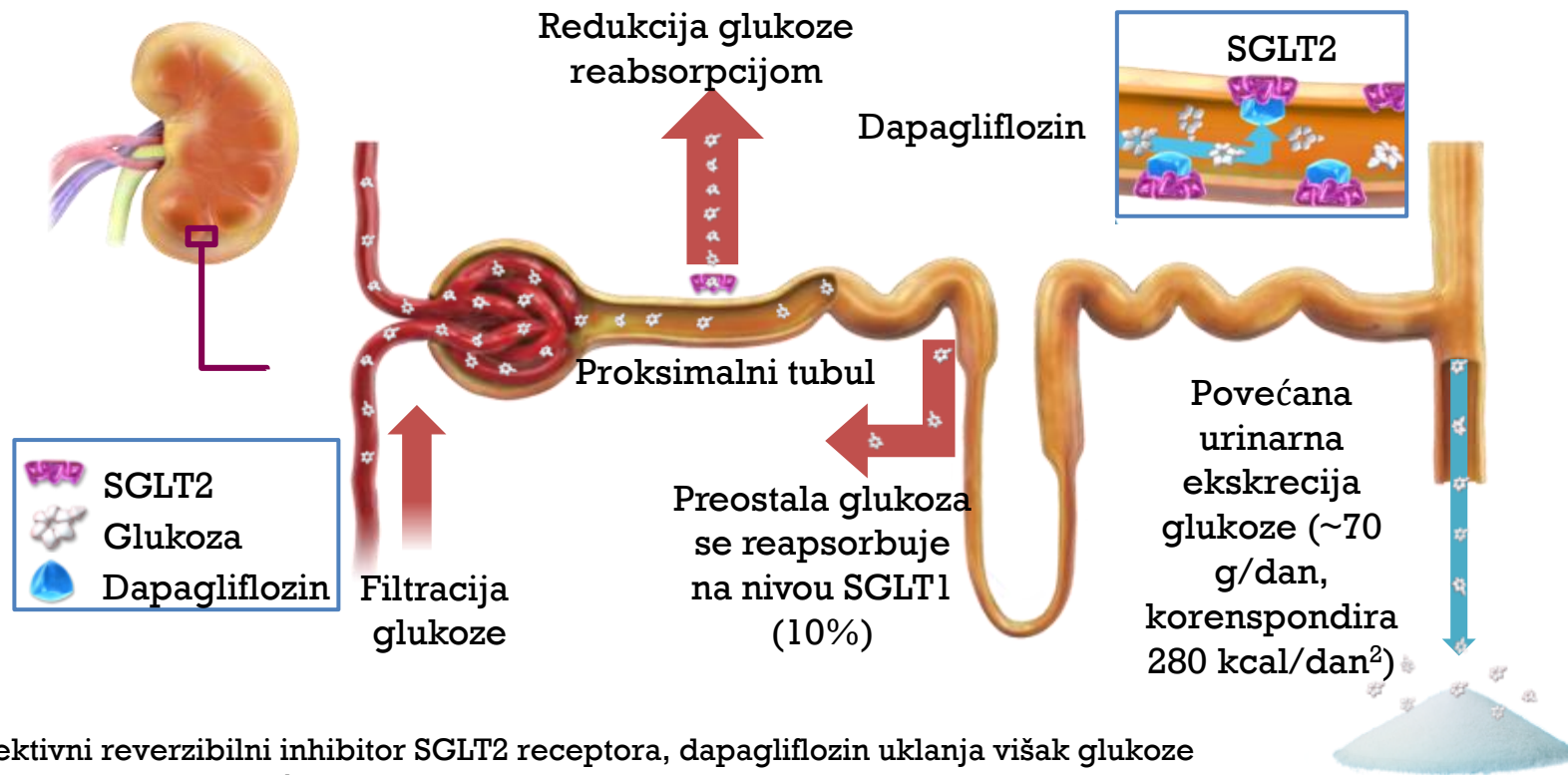
Gliflozini imaju šire terapijskih indikacija, ne samo kod dijabetesa tipa 2, već i u kardiologiji i nefrologiji među ne-dijabetičkim pacijentima sa insuficijencijom srca ili bubrega

1 De Koninck LG: Über das Phloridzin (Phlorrhizin) Annalen der Pharmacie. Heidelberg, **1835**, vol 15, pp 75–77

2 Von Mering J: Über künstlichen Diabetes. Centralbl Med Wiss **1886**;22:31–35.

3 Von Mering J: Über experimentellen Diabetes; Verhandlungen des V Congresses für Innere Medizin 1886 in Wiesbaden. Wiesbaden, J.F. Bergmann, **1886**, pp 185–189.

SGLT2 inhibitori: novi način uklanjanja viška glukoze, u potpunosti nezavistan od dejstva insulina^{1,3}

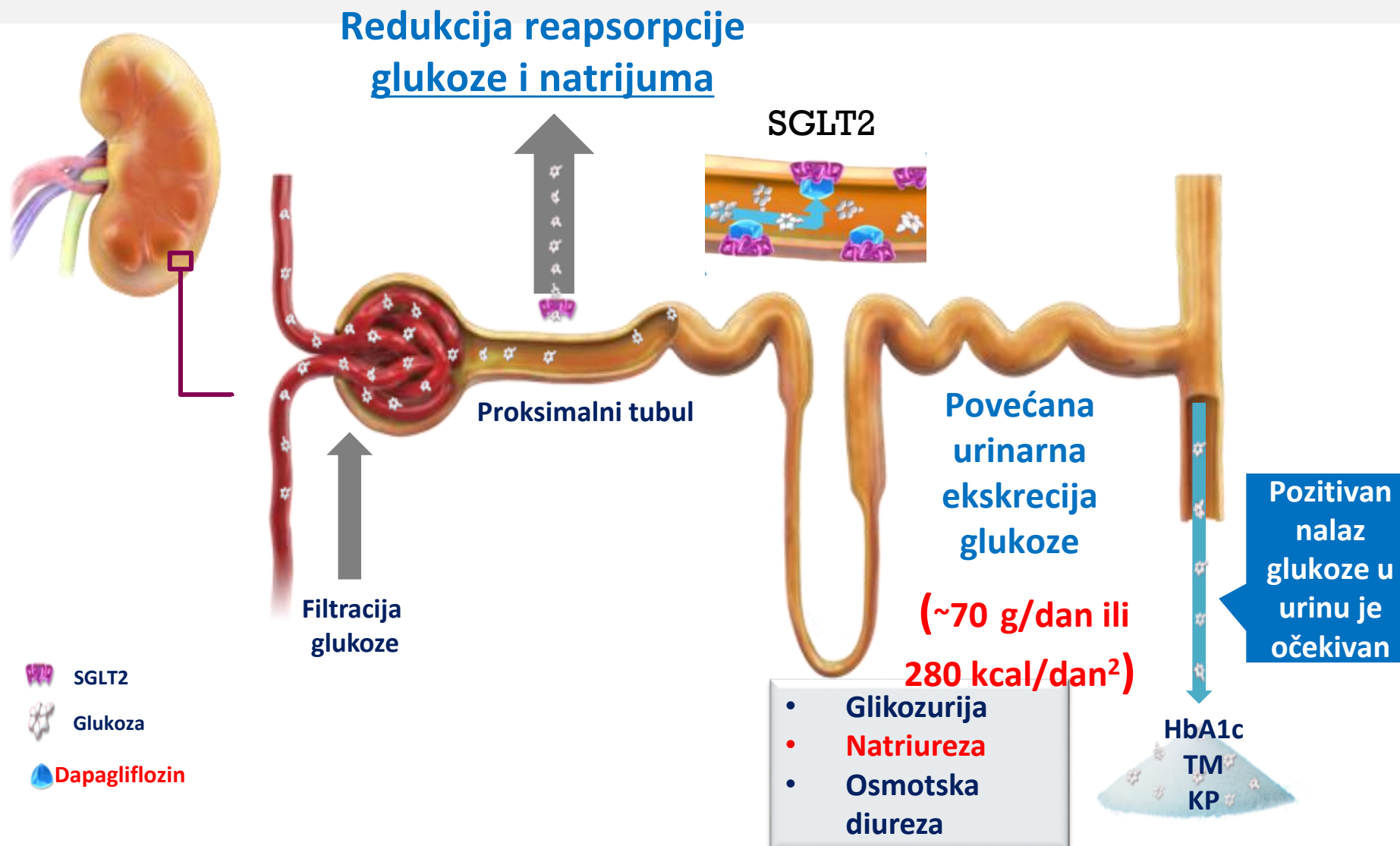


- Selektivni reverzibilni inhibitor SGLT2 receptora, dapagliflozin uklanja višak glukoze urinom i snižava HbA_{1c}¹
- Dapagliflozin ima > 1400 puta veći afinitet za SGLT2 u odnosu na SGLT1¹

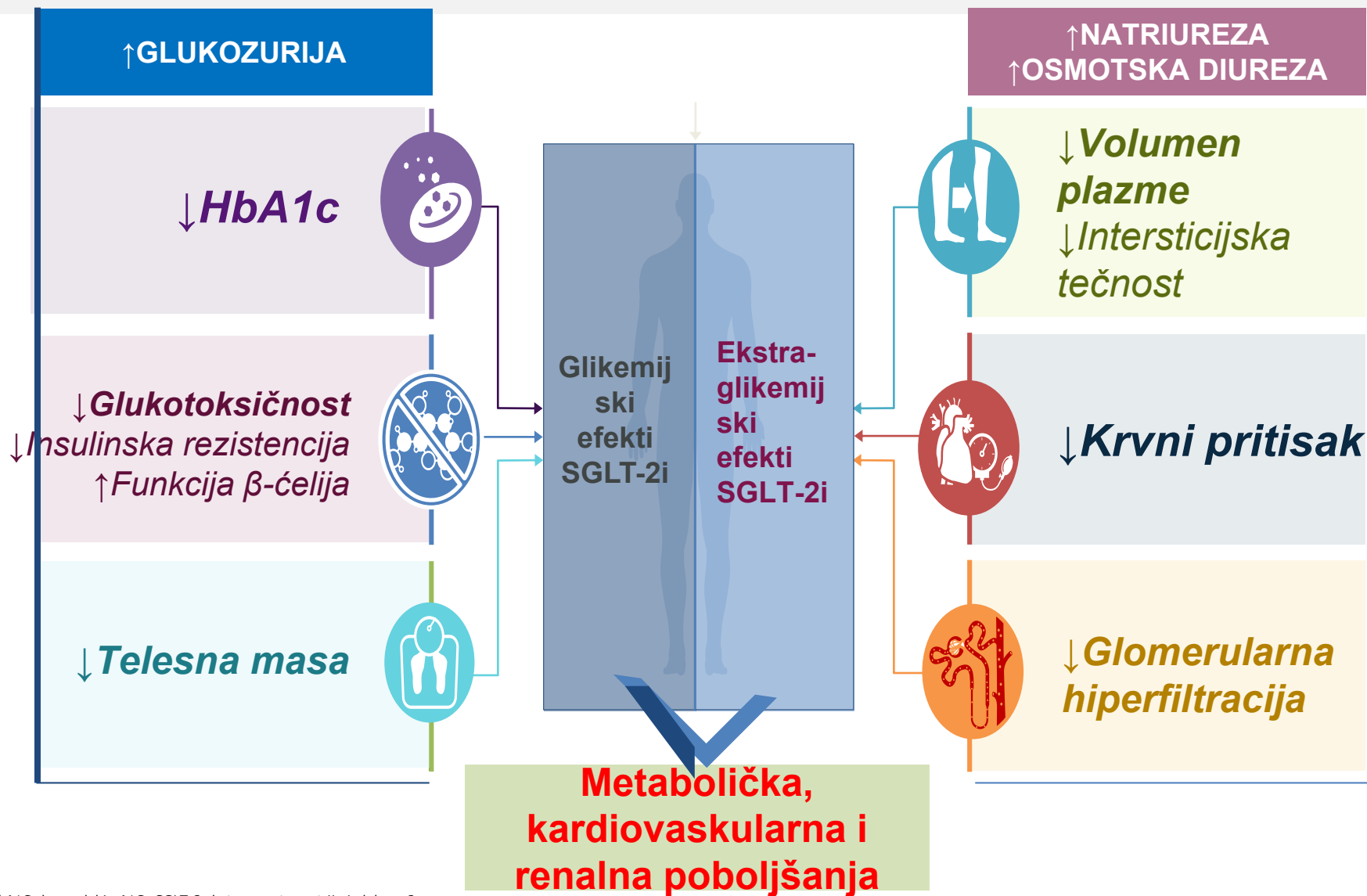
Dapagliflozin may be used without dosing reduction in patients with mild renal impairment, but is not recommended for use in patients with moderate-to-severe renal impairment (eGFR <60 mL/min/1.73 m² or CrCl <60 mL/min).¹ Increases urinary volume by only ~1 additional void/day (~375 mL/day) in a 12-week study of healthy subjects and patients with Type 2 diabetes.¹ CrCl, creatinine clearance; eGFR, estimated glomerular filtration rate; SGLT, sodium-glucose co-transporter.

1. Wright EM. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:F10–18; 2. Lee YJ, et al. *Kidney Int Suppl* 2007;106:S27–35; 3. Hummel CS, et al. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011;300:C14–21; 4. Dapagliflozin. Summary of product characteristics. Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, 2012.

SGLT2 inhibicija na nivou bubrega



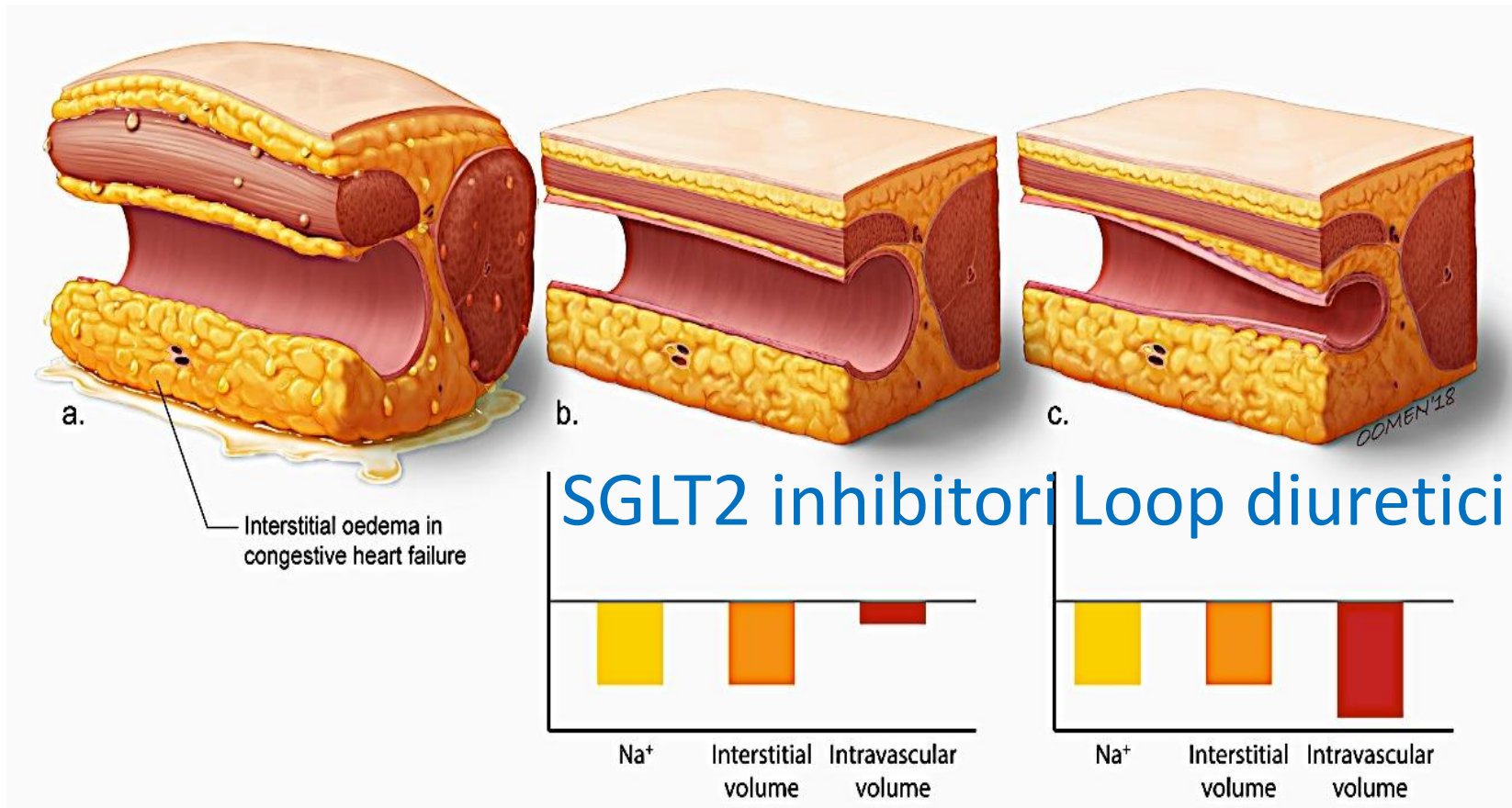
Ključni fiziološki efekti SGLT2 inhibicije



HbA1C=hemoglobin A1C; SGLT-2=kotransporter natrija i glukoze 2.

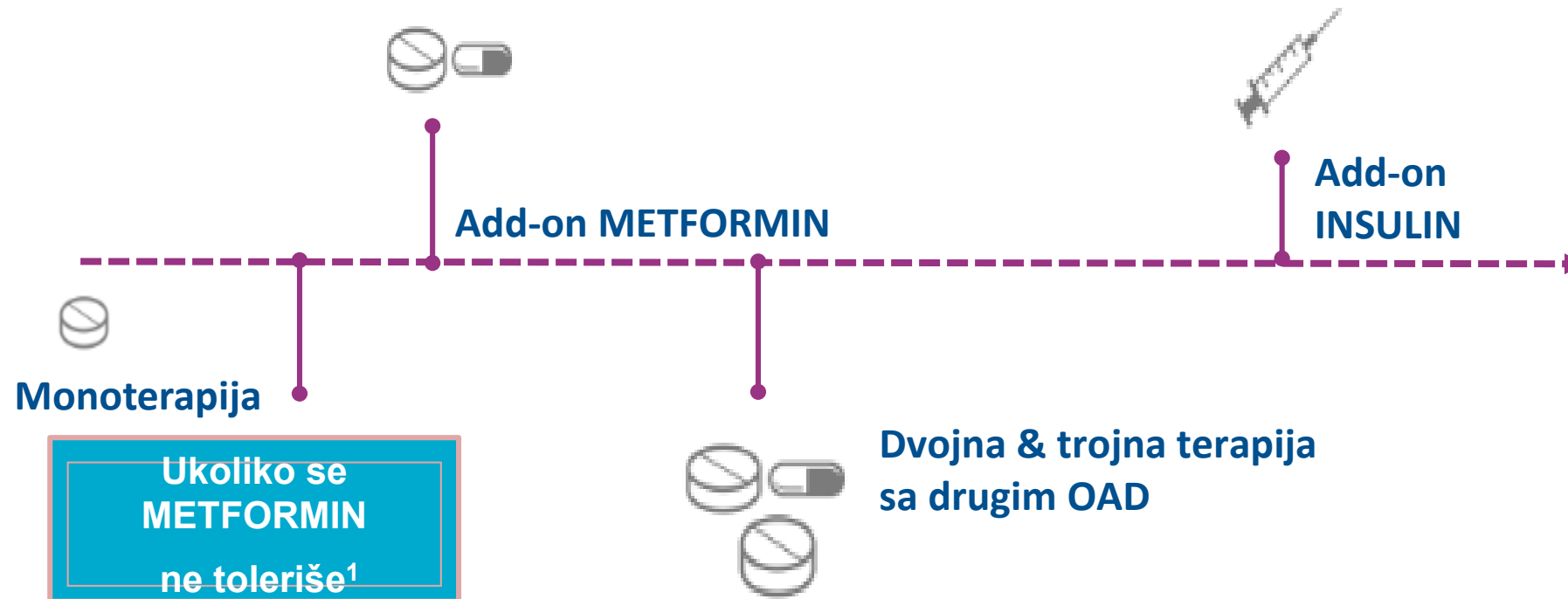
1. Heerspink HJL, et al. *Kidney Int.* 2018;94(1):26-39. 2. Van Baar MJB, et al. *Diabetes Care.* 2018;41(8):1543-1556. 3. Tamargo J. *Eur Cardiol.* 2019;14(1):23-32.

Da li su SGLT2 inhib. diuretici ?



Redukcija Intersticijskog volumena

Zbog insulin nezavisnog mehanizma dejstva SGLT2 se mogu uključiti u bilo kojoj fazi dijabetesa



SGLT2 su komplementarni sa ostalom T2D terapijom*1

SGLT2 inhibitori obezbedjuju održivu metaboličku efikasnost u svim terapijskim režimima

Metabolička efikasnost

**Sniženje
HbA1c do
1%**

u različitim terapijskim režimima od početnih vrednosti **HbA1c ~8–9%**¹⁻⁷

**Gubitak TM
do 3kg**

u različitim terapijskim režimima od početne vrednosti TM ~ 80-95kg¹⁻⁷

**Sniženje SKP
do 5
mmHg**

u kombinaciji sa metforminom³

**10x niži rizik
od
hipoglikemija**

u poredjenju sa SU⁸

Clinical trials are conducted under varying conditions and results from individual trials cannot be directly compared

*** $P < 0.001$; † $P < 0.0001$

DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; HbA_{1c}, glycated hemoglobin; OAD, oral antidiabetes drug; RCT, randomized controlled trial; RWE, real-world evidence; SU, sulfonylurea

1. Wilding J, et al. *Diabetes Ther* 2016;7:695–711; 2. Ferrannini E, et al. *Diabetes Care* 2010;33:2217–2224; 3. Bailey CJ, et al. *Lancet* 2010;375:2223–2233; 4. Strojek K, et al. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:928–938; 5. Matthaehi S, et al. *Diabetes Care* 2015;38:365–372; 6. Jabbour SA, et al. *Diabetes Care* 2014;37:740–750; 7. Wilding JPH, et al. *Ann Intern Med* 2012;156:405–415; 8. Del Prato S, et al. Presented at the 73rd American Diabetes Association Scientific Sessions, Chicago, USA. 21–25 June 2013. Abstract 62-LB.

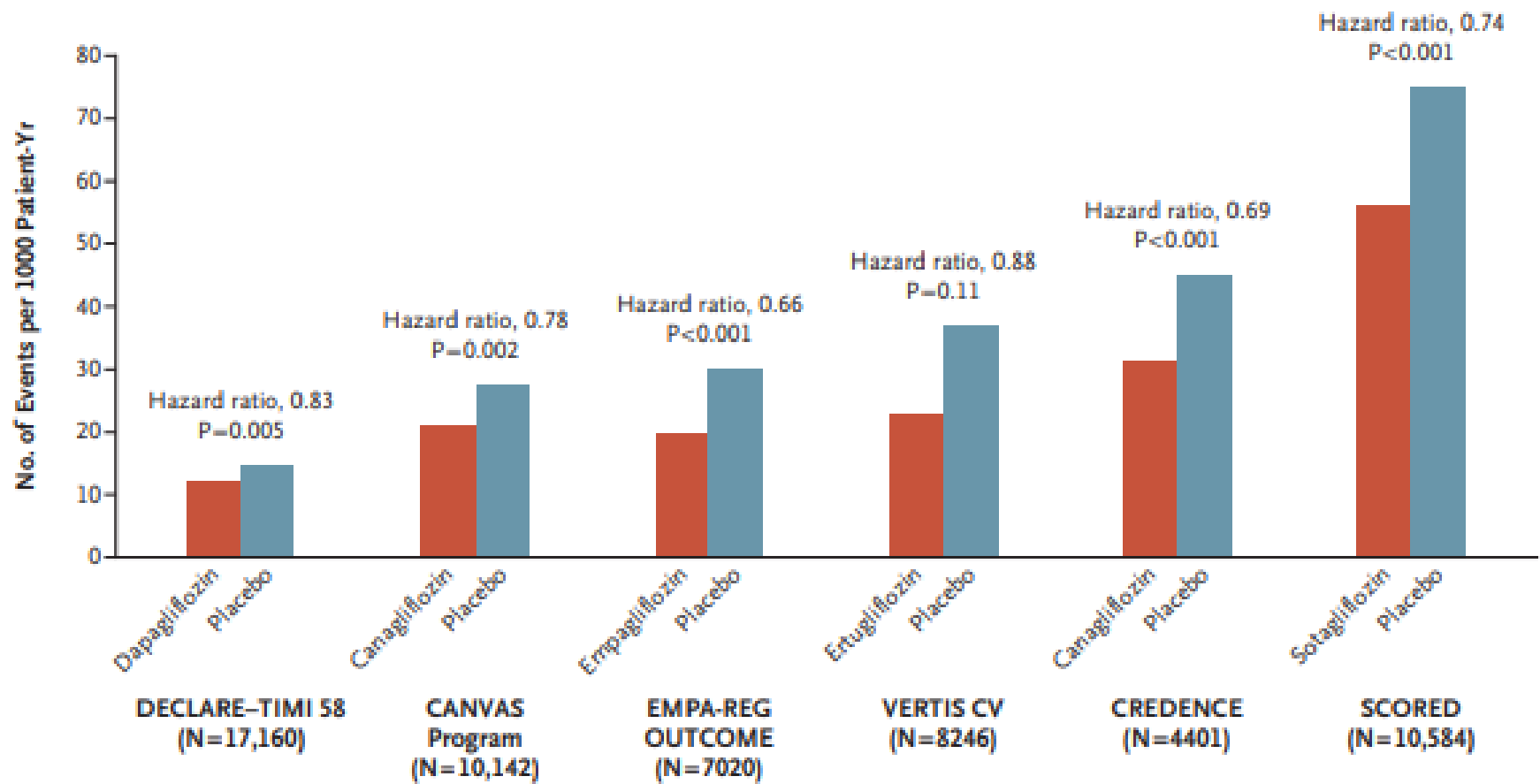
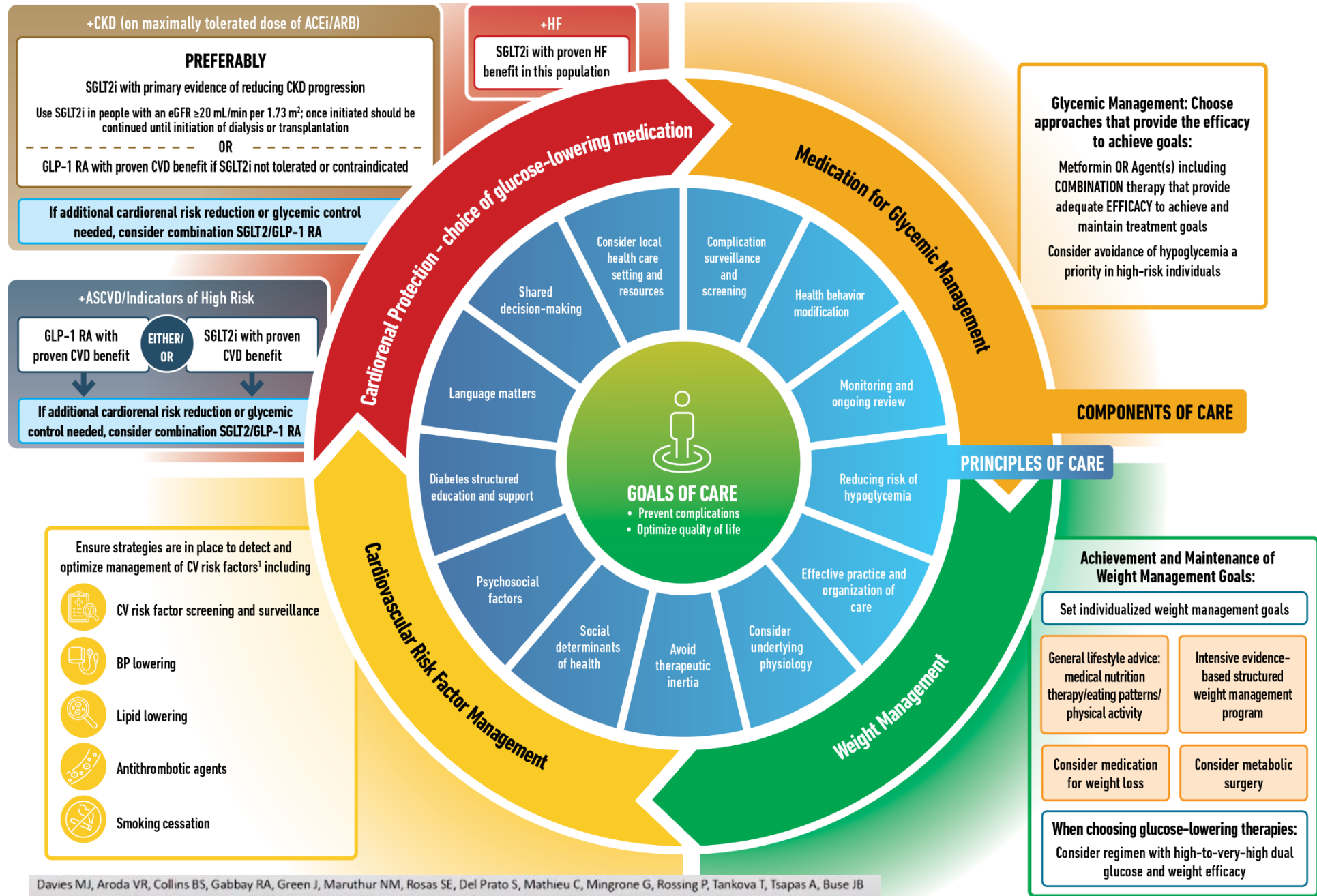


Figure 1. Cardiovascular Death or Hospitalization for Heart Failure among Patients with Type 2 Diabetes Enrolled in Six Treatment Trials. Outcomes are shown in ascending order of frequency from left to right. Data sources for the six trials are as follows: DECLARE-TIMI 58, Wiviott et al.¹⁷; CANVAS Program, Young et al.²¹; EMPA-REG OUTCOME, Zinman et al.¹⁴; VERTIS CV, Cannon et al.¹⁸; CREDENCE, Perkovic et al.¹⁶; and SCORED, Bhatt et al.¹⁹

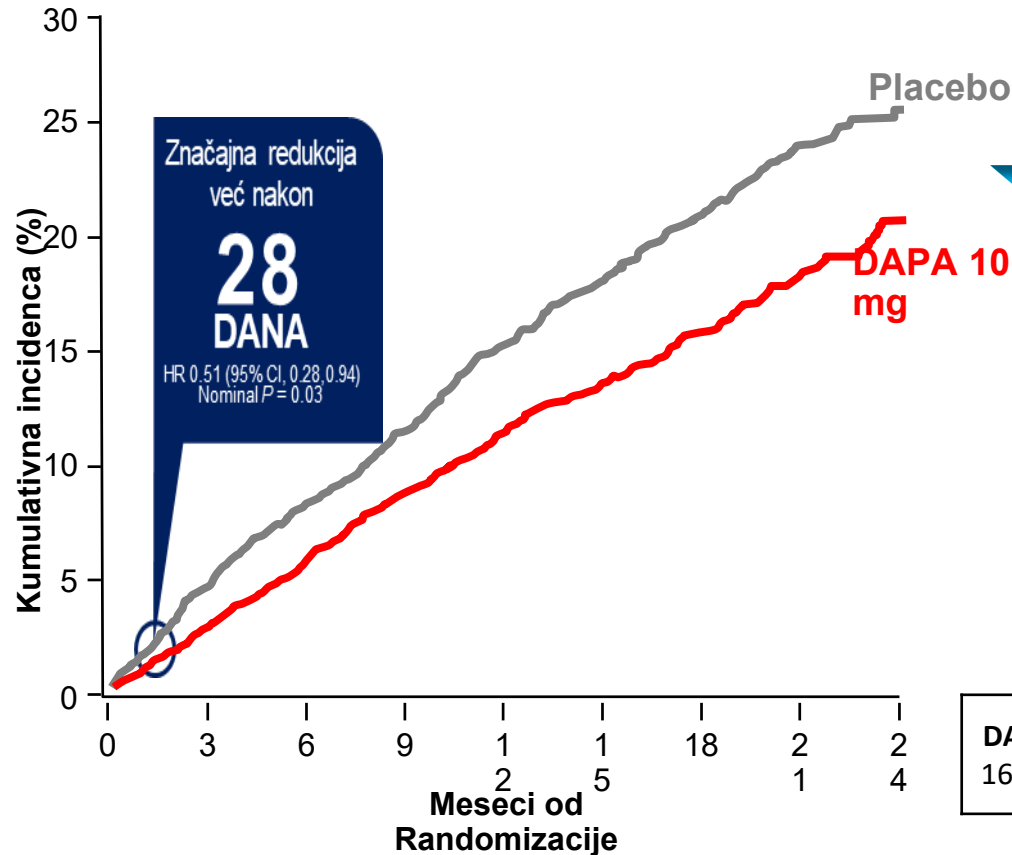
HOLISTIC PERSON-CENTERED APPROACH TO T2DM MANAGEMENT



DAPA HF: dokazana efikasnost koja produžava život u HFrEF



Primarni cilj: **KV smrt/ pogoršanje HF***



26 % RRR

ARR: 4.9%

NNT=21

	DAPA	Placebo	HR (95% CI)	p-value
	16.3%	21.2%	0.74 (0.65–0.85)	<0.001

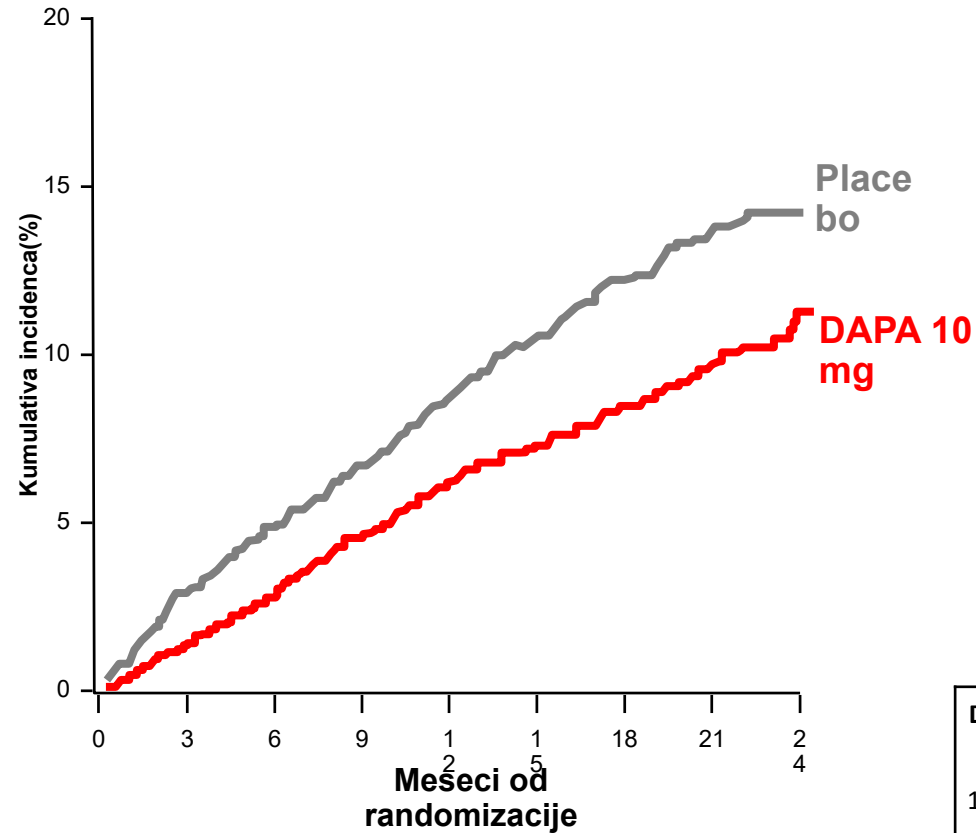
1. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, et al. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008.
 2. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, et al. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008 (Protocol).



DAPA HF : značajno redukuje pogoršanje srčane slabosti



Pogoršanje HF*



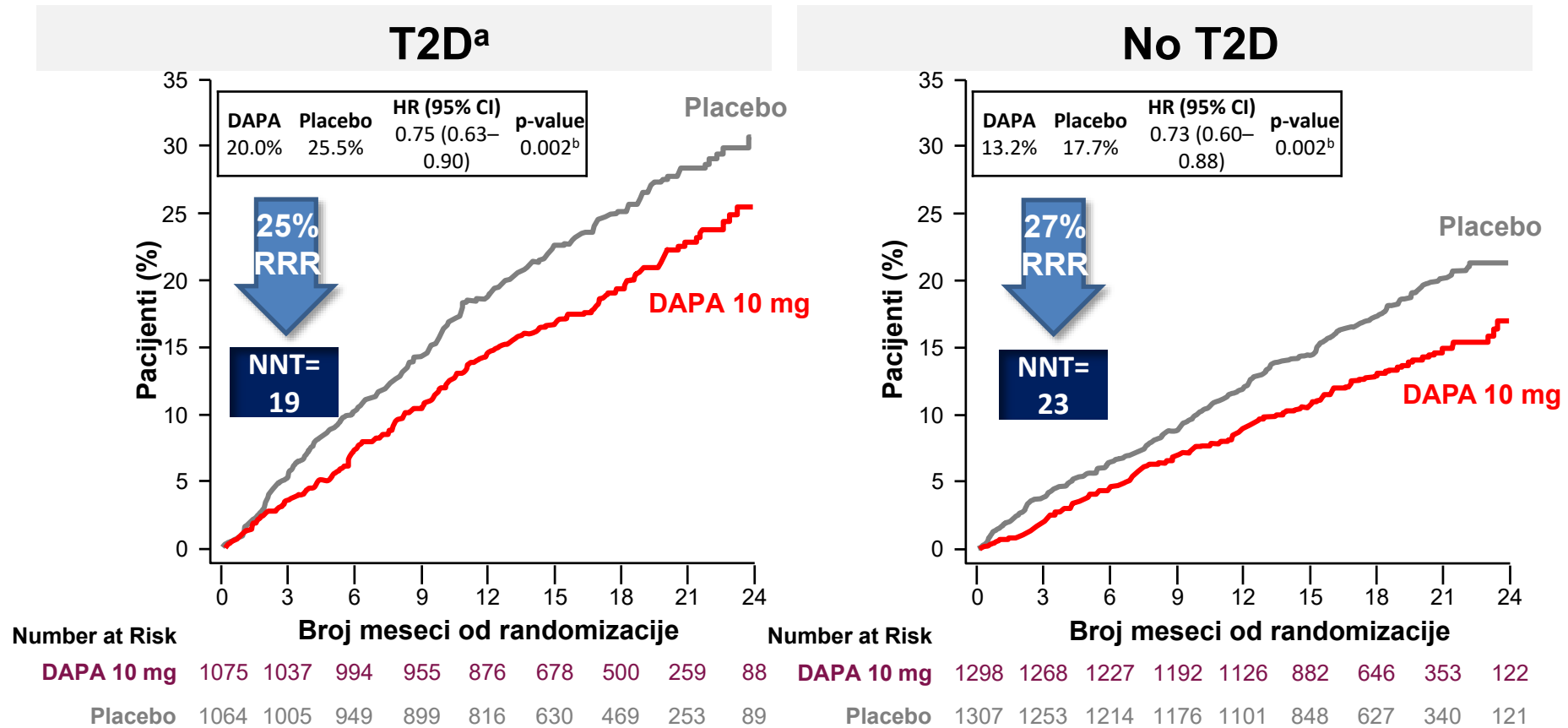
30%
RRR

DAPA	PBO	HR (95% CI)	p-value ²
10.0%	13.7%	0.70 (0.59-0.83)	0.00003

1. McMurray JJV et al. N Engl J Med. 2019;381:1995-2008; *hospitalizacija HF i poseta urgentnom centru zbog HF

Da li dapagliflozin ima istu efikasnost kod pacijenata sa HFrEF nezavisno od prisustva T2D?

Kardioprotektivno dejstvo SGLT2 inhibitora je nezavisno od sniženja nivoa glukoze kod pacijenata sa SFrEF



Interaction p-value=0.80^d

Mogući mehanizmi putem kojih dapagliflozin povoljno utiče na HF

- First level

- **Smanjenje preload/afterload-a**
- **Redukcija volumena cirkulišuće tečnosti**



POTENCIJALNI KLINIČKI EFEKTI



Popravlja simptome HF

- **Super gorivo**

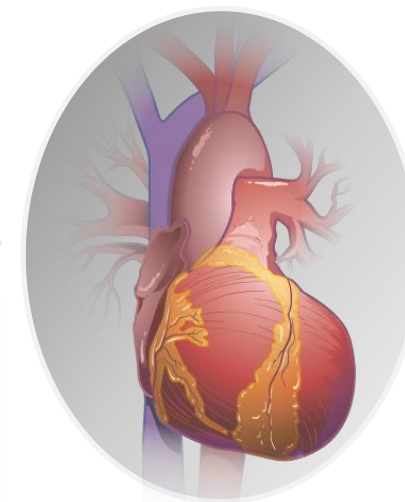


Popravlja kontraktilnost miokarda

- **Povoljan efekat na remodelovanje miokarda**



Zaštita od lezije miokarda i progresije HF



Dapagliflozin

Recommendations for the treatment of diabetes in heart failure

Recommendation	Class ^a	Level ^b
SGLT2 inhibitors (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, sotagliflozin) are recommended in patients with T2DM at risk of CV events to reduce hospitalizations for HF, major CV events, end-stage renal dysfunction, and CV death. ^{293–297}	I	A
SGLT2 inhibitors (dapagliflozin, empagliflozin, and sotagliflozin) are recommended in patients with T2DM and HFrEF to reduce hospitalizations for HF and CV death. ^{108,109,136}	I	A

CV = cardiovascular; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; SGLT2 = sodium-glucose co-transporter 2; T2DM = type 2 diabetes mellitus.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

Nove preporuke u lečenju diabetes mellitusa sa srčanom insuficijencijom

Preporuka	Klasa	Nivo dokaza
SGLT2 inhibitori (kanagliflozin, dapagliflozin , empagliflozin, ertugliflozin, sotagliflozin) se preporučuje kod bolesnika sa <u>diabetes melilitus tip 2 i rizikom od kardiovaskularnih događaja</u> za umanjeње rizika od hospitalizacije zbog srčane slabosti, umanjeње rizika od značajnih kardiovaskularnih događaja, odmakle bubrežne slabosti i kardiovaskularne smrti	I	A
SGLT2 inhibitori (dapagliflozin , empagliflozin i sotagliflozin) se preporučuje kod bolesnika sa <u>diabetes melilitus tip 2 i srčanom slabošću sa umanjenom ejectionom frakcijom</u> za umanjeње rizika od hospitalizacije zbog srčane slabosti ili smrti	I	A

Algoritam lečenja HFrEF

SGLT2i su pozicionirani kao prva linija terapije



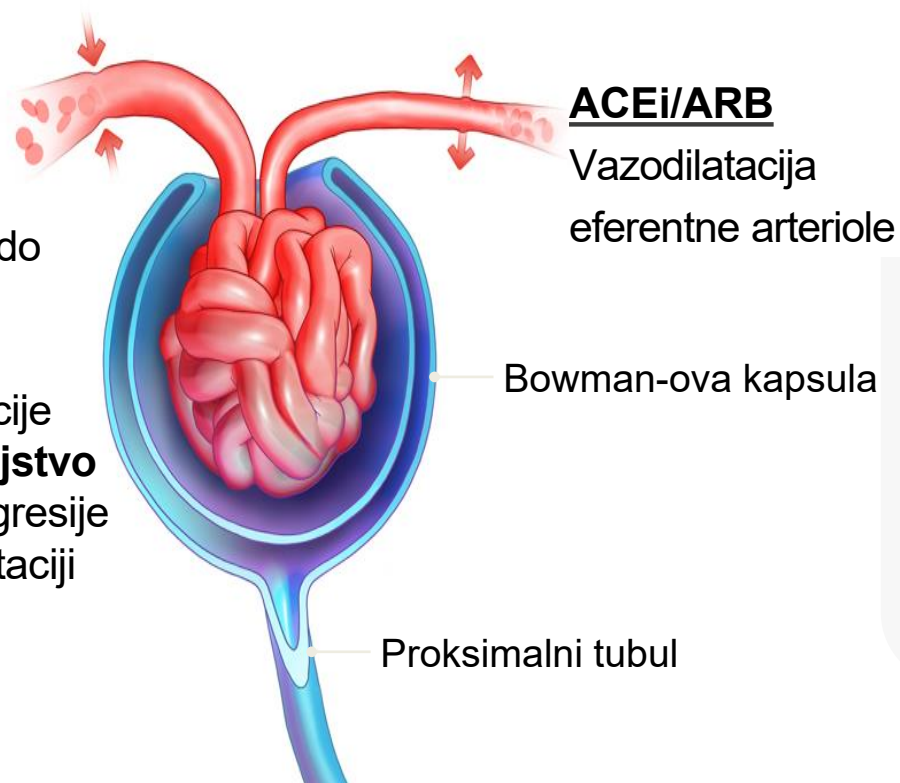


KOMPLEMENTARNI MEHANIZAM DEJSTVA SA RAAS inhibitorima smanjuje intraglomerulski pritisak i štiti bubrege^{1,2,a}

SGLT2 inhib mehanizam delovanja u CKD¹⁻³

SGLT2 inhibitori

Pokreću tubulo glomerularni feedback koji dovodi do vazokonstrikcije aferentne arteriole i smanjenja hiperfiltracije
Renoprotektivno dejstvo
smanjuje rizik od progresije ka dijalizi ili transplantaciji



ACEi/ARB

Vazodilatacija eferentne arteriole

Mehanizam dejstva SGLT 2 inhib NE zavisi od koncentracije glukoze u krvi i nije ogranicen samo na pacijente sa T2D^{3,4}

^aACE inhibitors and ARBs are the two major RAAS inhibitors commonly used in clinical practice⁴

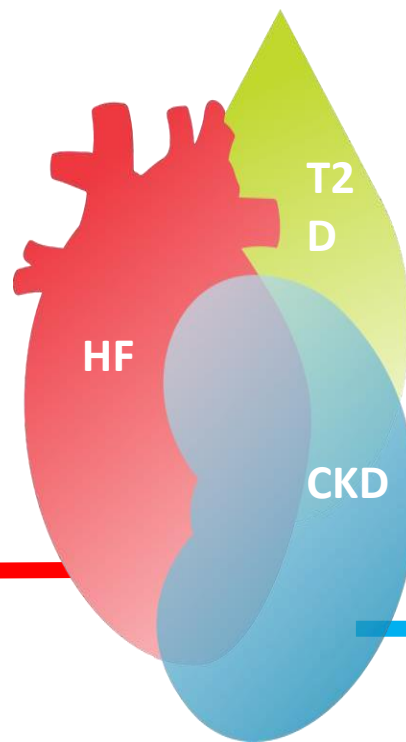
ACE(i), angiotensin-converting enzyme (inhibitor); ARB, angiotensin receptor blocker; CKD, chronic kidney disease; MOA, mechanism of action; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system; T2D, Type 2 diabetes

1. Heerspink HJL, et al. *Circulation* 2016;134:752-772; 2. Cherney DZI, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:582-593; 3. FORXIGA. Sažetak karakteristika leka, decembar 2021; 4. Taliercio JJ, et al. *Cleve Clin J Med* 2020;88:59-63



Dapagliflozin[®] 10 mg je prvi SGLT2 inhibitor odobren za lečenje tri različita oboljenja nezavisno od prisustva dijabetesa¹:

Dapagliflozin je indikovano kod odraslih osoba za terapiju simptomatske hronične srčane insuficijencije sa smanjenom ejakcionom frakcijom¹



Dapagliflozin je indikovano kod odraslih osoba za terapiju nedovoljno dobro kontrolisanog dijabetesa melitusa tipa 2¹

Dapagliflozin je indikovano kod odraslih osoba za terapiju hronične bolesti bubrega¹



IN-CRET-IN

INtestine seCRETion INsulin

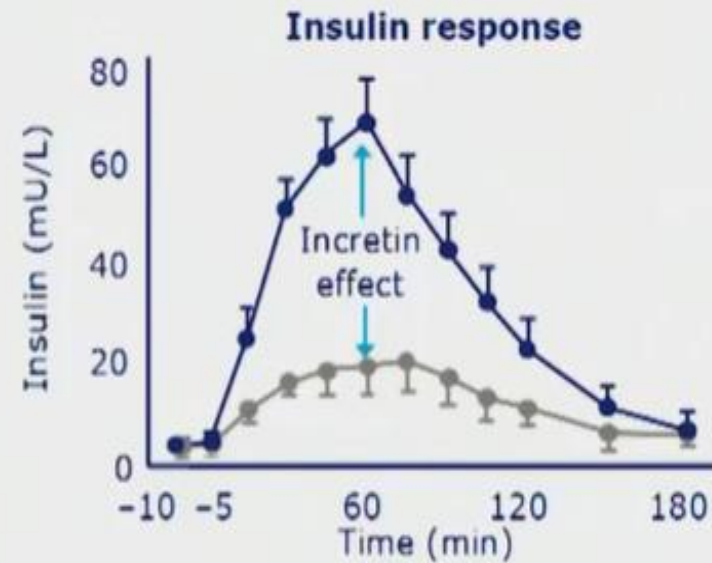
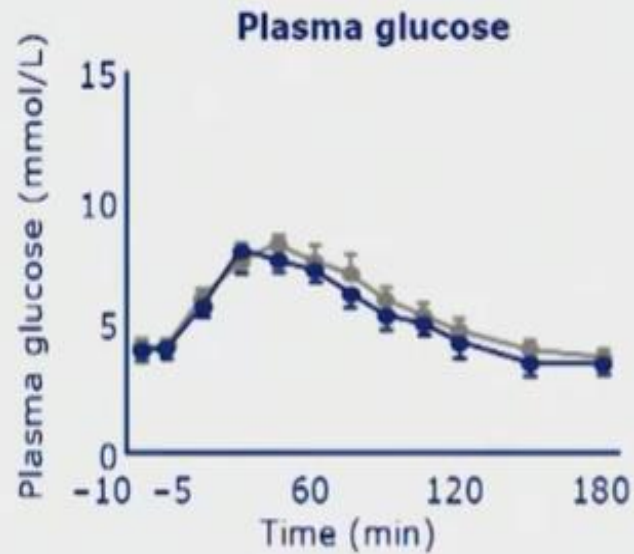
Definicija¹:

- supstance poreklom iz digestivnog trakta koje pojačavaju glukozno zavisnu sekreciju insulina : **glucagon-like peptide-1 (GLP-1) i glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)¹⁻⁴**

Terapija zasnovana na inkretinima :

- DPP4 inhibitori
- Analози GLP1 (GLP 1 RA)

Inkretinski efekat kod zdravih osoba



● Oral glucose load (50 g) ● IV glucose infusion

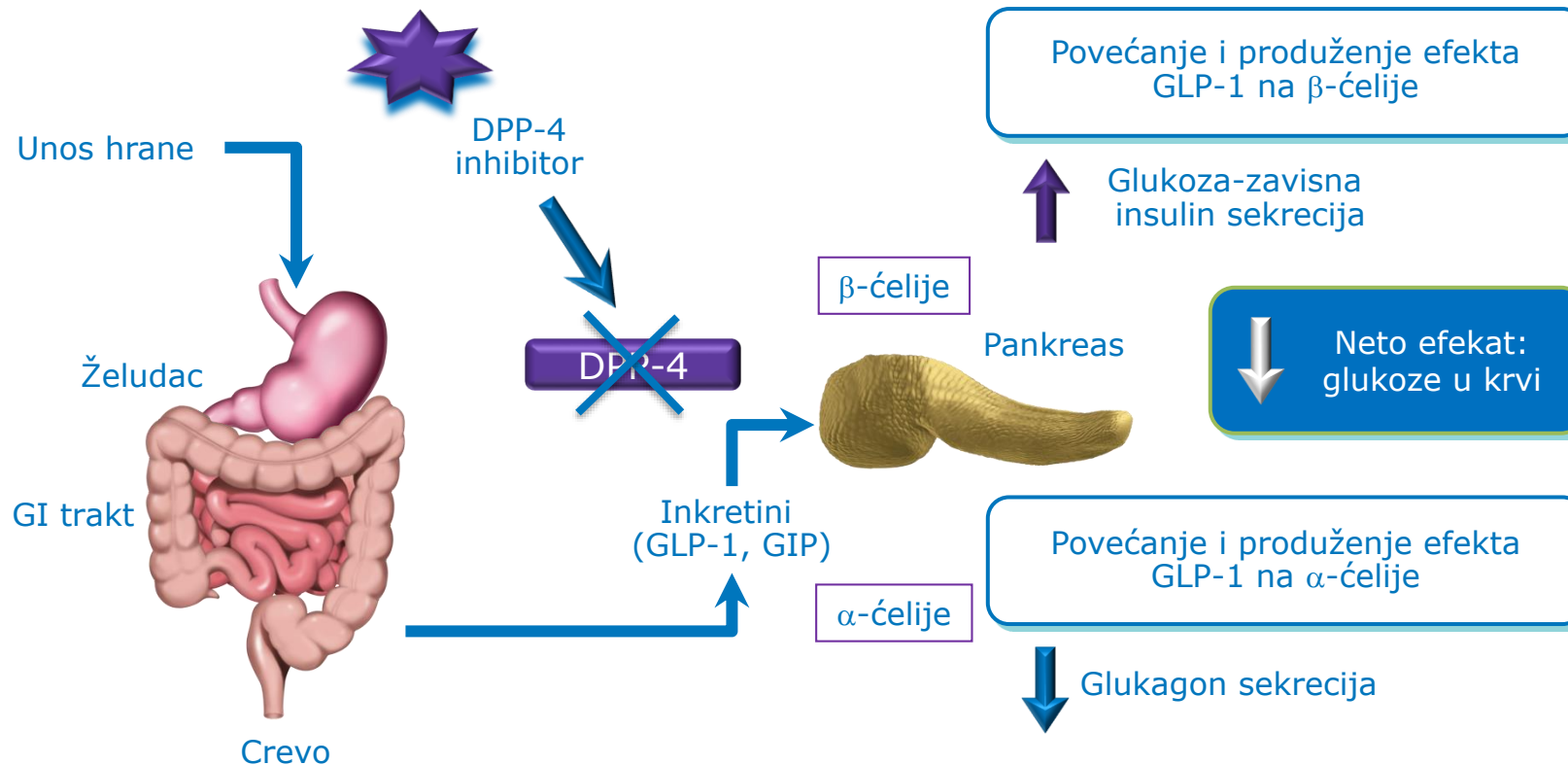
- Insulin response is greater following oral glucose than IV glucose, despite similar plasma glucose concentration

DPP-4 inhibitori povećavaju aktivnost inkretina

- U fiziološkim uslovima, GLP-1 i GIP se brzo inaktiviraju od strane DPP-4
- DPP-4 inhibitori produžavaju efekat GLP-1 i GIP na α - i β -ćelije koje dovode do povećanja sekrecije insulina i smanjenja sekrecije glukagona¹⁻⁴

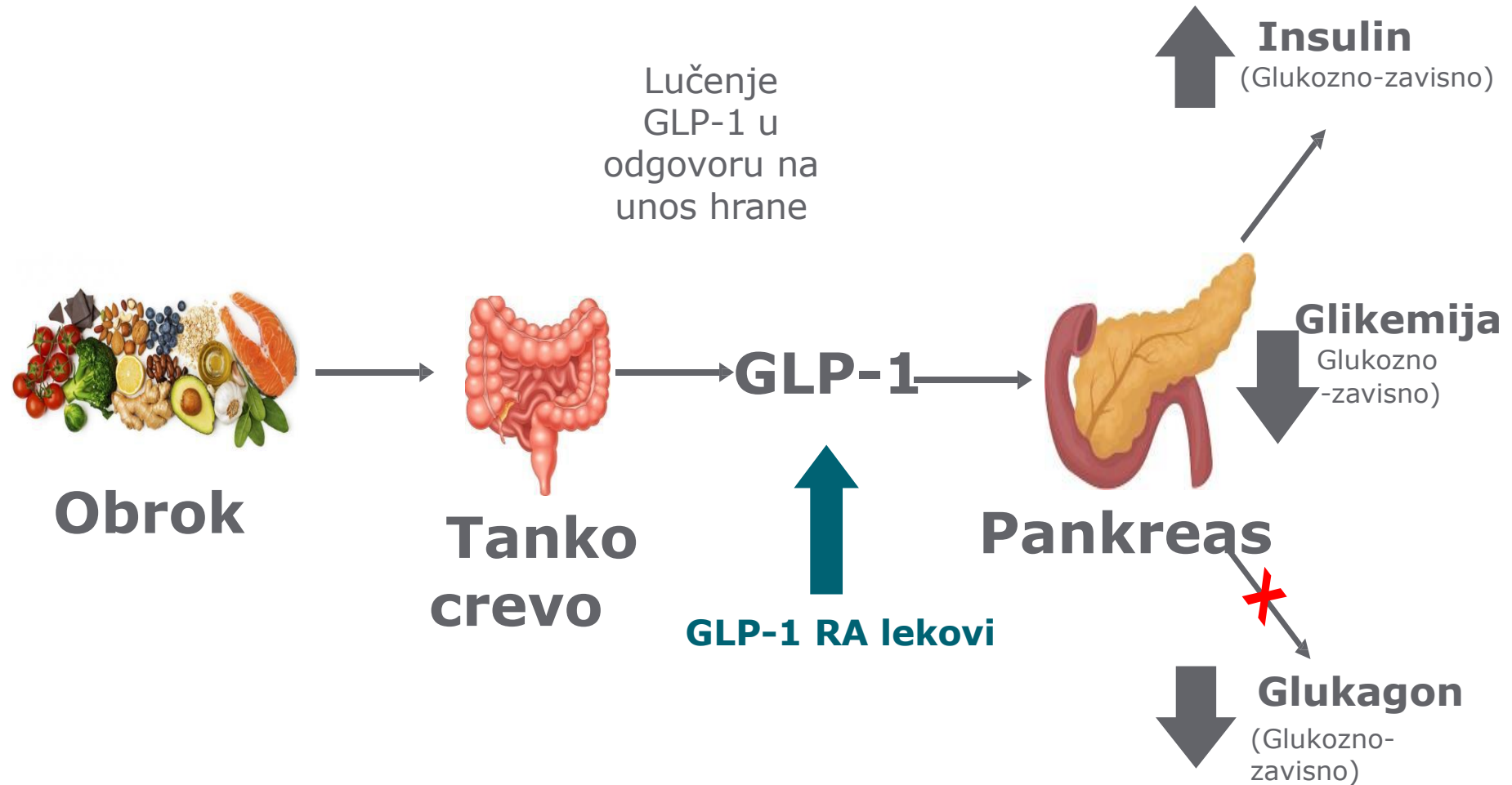
Sitagliptin

-Saksagliptin



*GLP-1-glucagon-like peptide-1 i GIP-glocose-dependent insulinotropic polypeptide

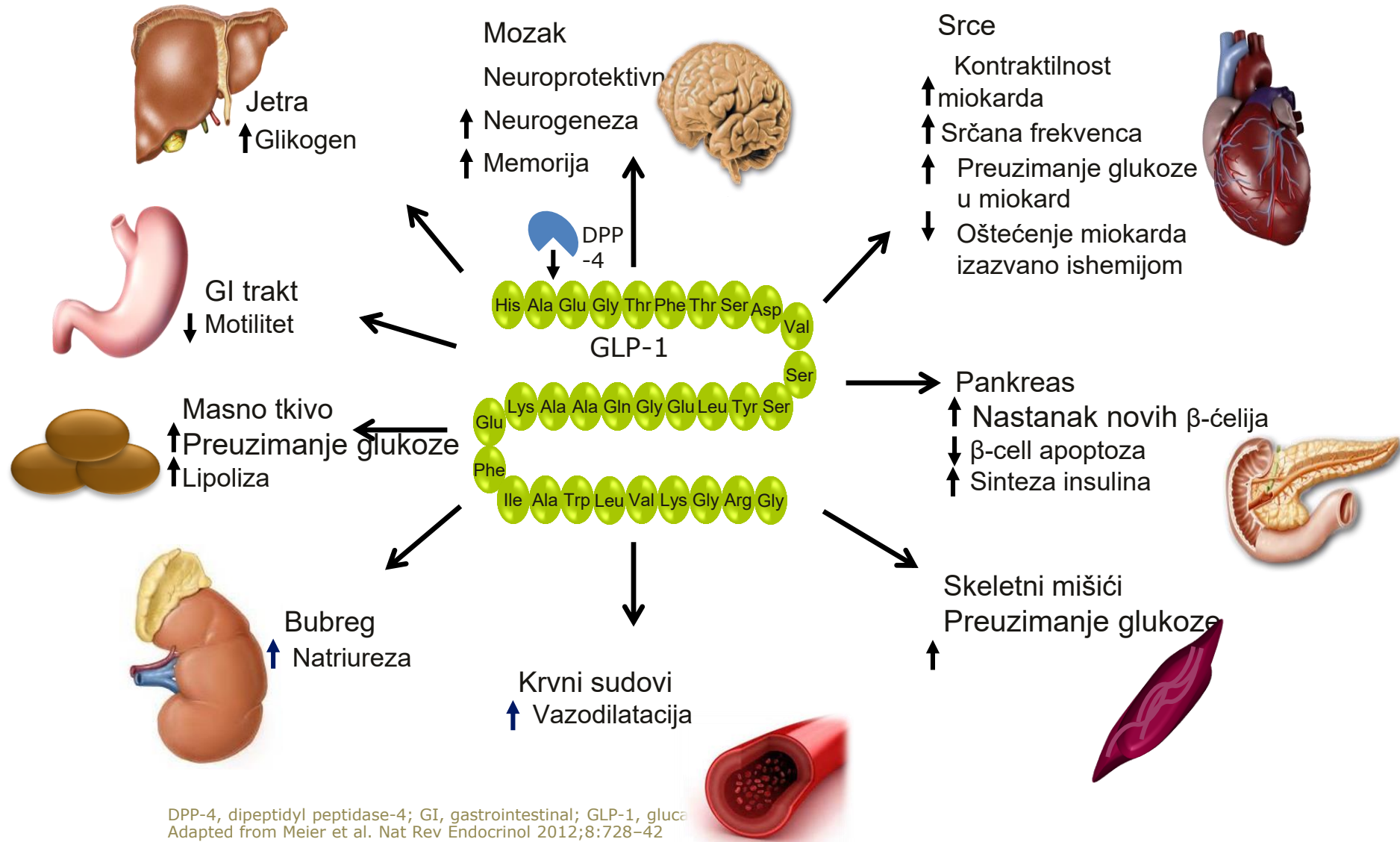
Kako GLP-1RA utiču na nivo glukoze u krvi?



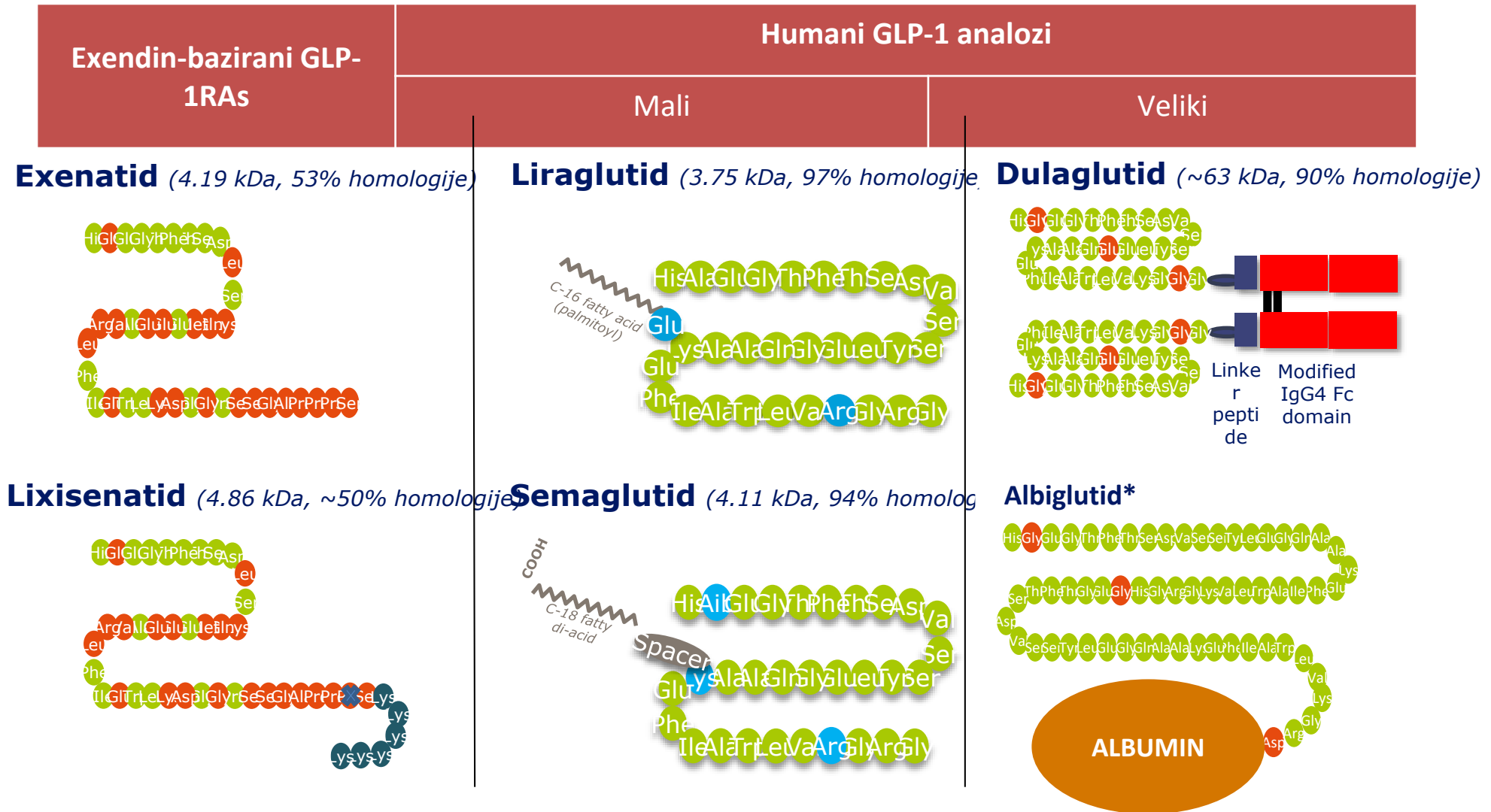
GLP-1, glucagon-like peptide-1; GLP-1 RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist.

1. Ozempic® Product Information, August 2019.

GLP-1: više od metabolizma glukoze



GLP-1RA se razlikuju u molekularnoj strukturi i veličini

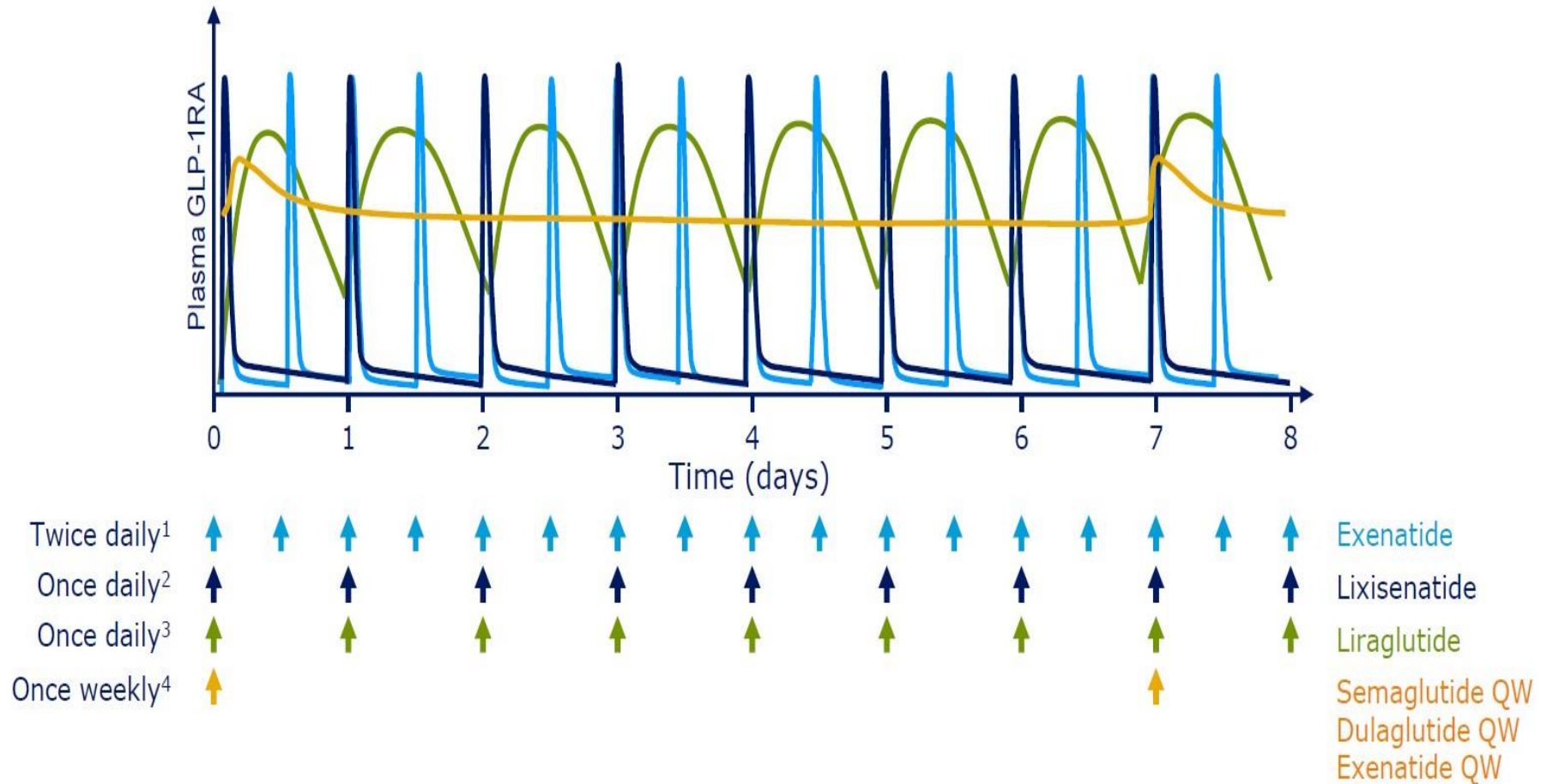


*Povučen sa tržišta

GLP-1, glukagonu sličan peptid-1; GLP-1RA, glukagonu sličan peptid 1 receptor agonist; IgG4 Fc, imunoglobulin-G4 fragment crystallisable; kDa, kilodalton.

Lund A et al. Eur J Intern Med 2014;25:407–14. Wick A, Newlin K. J Am Acad Nurse Pract 2009;21(*Suppl 1):623–30; White J. J Am Pharm Assoc

Pharmacokinetics of GLP1 RA at Steady State



GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; QW, once weekly

1. Reddy S et al. *AAPS J* 2005;7:M1285; 2. Christensen M et al. *IDrugs* 2009;12:503-513; 3. Elbrønd B et al. *Diabetes Care* 2002;25:1398-1404;

4. Fineman M et al. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:65-74; 5. Bush MA et al. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:498-505; 6. Kuritzky L et al. *Postgrad Med* 2014;126:60-72

GLP-1 RA – mehanizam dejstva



Savremeni antihyperglikemijski agensi targetiraju različite organe

DPP4i



SGLT2i



GLP-1 RA



GLP1 RA ispravljaju jedan od najvažnijih patofizioloških defekata u T2DM- smanjen efekat inkretina

Metabolički efekti GLP-1 i efekat na telesnu masu

Apetit¹

- ↑ Sitost
- ↑ Osećaj punoće
- ↓ Glad
- ↓ Konzumacija hrane
- ↓ Unos energije



Regulacija glikemije² (glukozno-zavisna)

- ↑ Sekretija insulina
- ↓ Sekretija glukagona

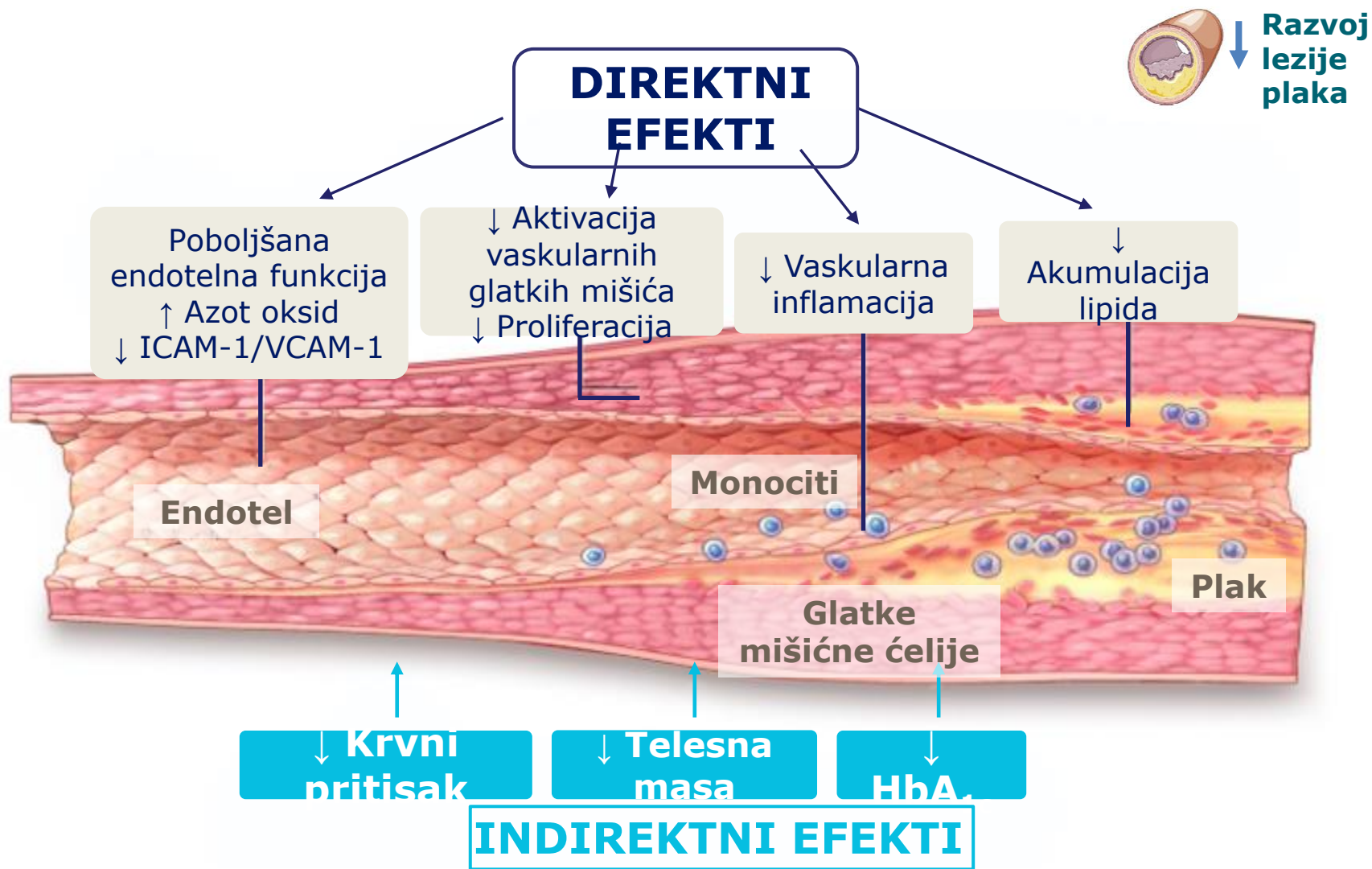
Gastrični efekti^{3,4}

- ↓ Gastrična kiselosti
- ↓ Gastrično pražnjenje

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

1. Flint et al. *J Clin Invest* 1998;101:515-20; 2. Nauck et al. *Diabetologia* 1993;36:741-4; 3. O'Halloran et al. *J Endocrinol* 1990;126:169-73; 4. Nauck et al. *Am J Physiol* 1997;273:E981-8

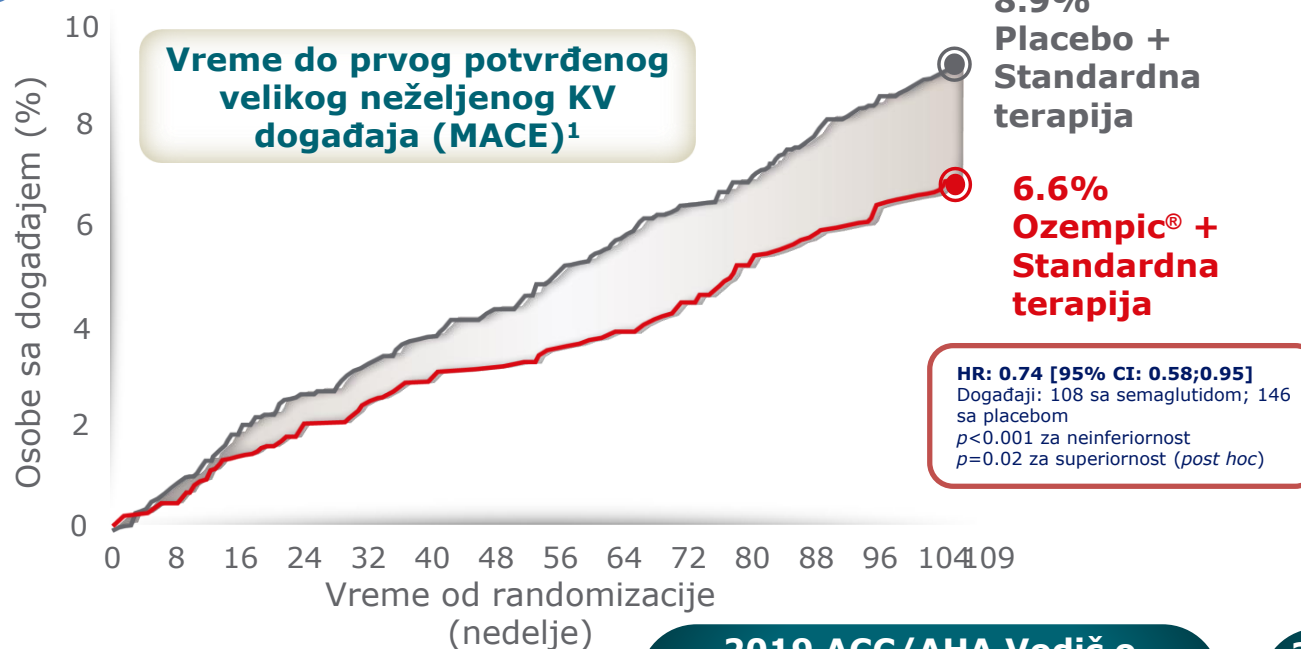
Antiaterosklerotski efekti GLP-1RA



GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; ICAM-1, eng. intercellular adhesion molecule-1; VCAM-1, eng. vascular cell adhesion protein 1.

Sharma A and Verma S. *Can J Diabetes* 2020;44:93-102.

Semaglutid redukuje KV događaje unutar 2 godine



Kod osoba sa T2D i visokim KV rizikom*

26%

Redukcija KV rizika (primarni MACE cilj)[†]

Udeo rizika: 0.74 (95% CI: 0.58 ; 0.95)^{‡1}

ADA/EASD konsenzus preporučuje razmatranje **GLP-1RA** ili SGLT-2i sa dokazanim benefitom za redukciju KV rizika²

2019 ACC/AHA Vodič o primarnoj prevenciji KVB preporučuje razmatranje **GLP-1RA** ili SGLT-2i kao drugu liniju terapije kod osoba sa T2D i ASCVD faktorima rizika za redukciju rizika za KVB³

2019 ESC Vodič za Dijabetes, predijabetes i KVB preporučuje razmatranje **GLP-1RA** ili SGLT-2i kao prvu liniju terapije kod osoba sa T2D i KVB ili visokom/veoma visokom riziku od KVB⁴

N=3297

*Ozempic® redukuje rizik od KV događaja za 26%

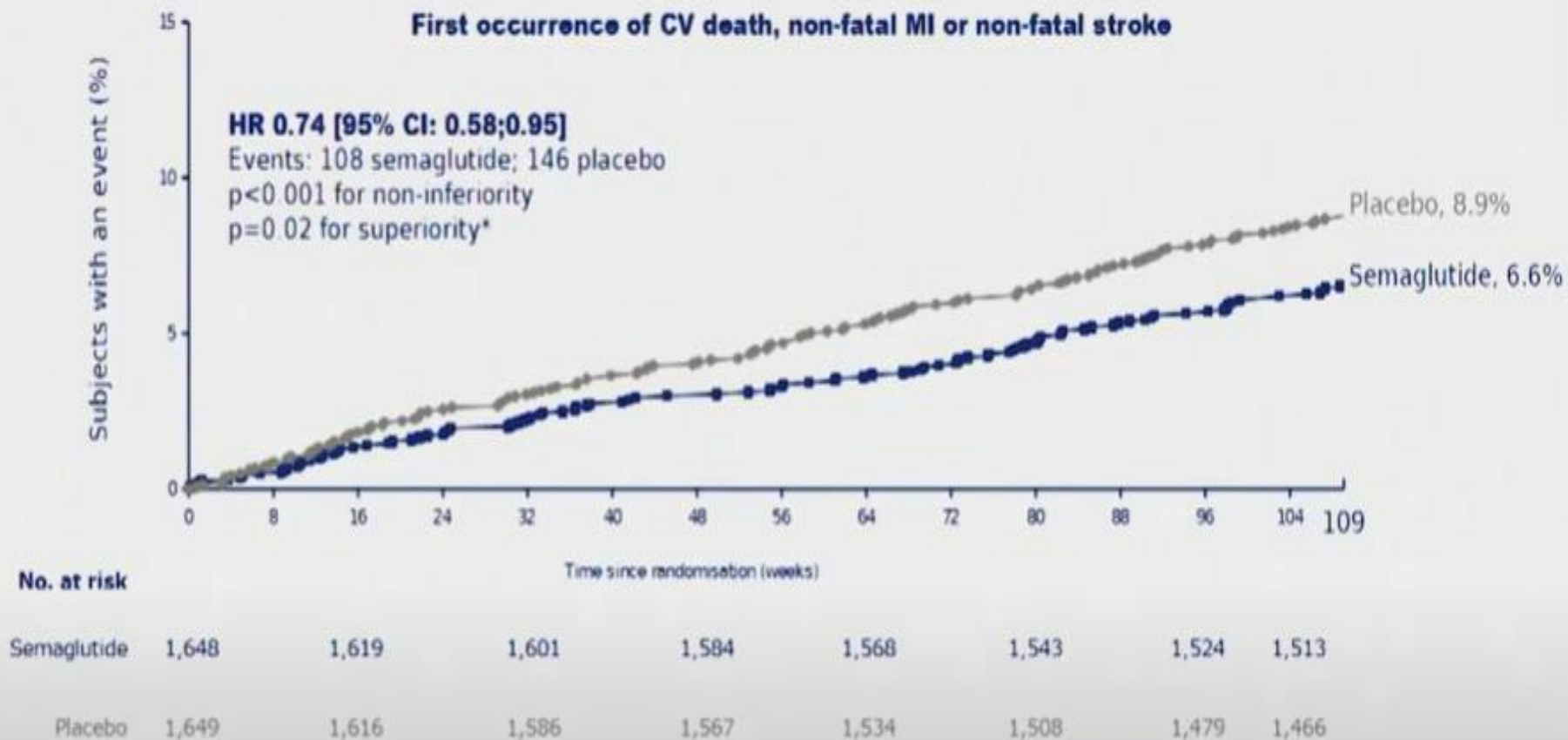
[†]MACE: Kompozitni cilj koji se sastoji od KV smrti, nefatalnog IM i nefatalnog šloga

ADA, Američka asocijacija za dijabetes; CI, interval poverenja; KVB, kardiovaskularna bolest; EAC, komisija za odlučivanje o događajima; EASD, Evropska asocijacija za studije o dijabetesu; MACE, glavni neželjeni KV događaji; T2D, tip 2 dijabetesa

1. Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016;375:1834-1844; 2. Buse JB et al. *Diabetologia* 2020;63:221-228; 3. Arnett DK et al. *Circulation* 2019. Epub ahead of print. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000678; 4. Cosentino F et al. *Eur Heart J* 2019;00:1-69

SUSTAIN 6: Primarni cilj

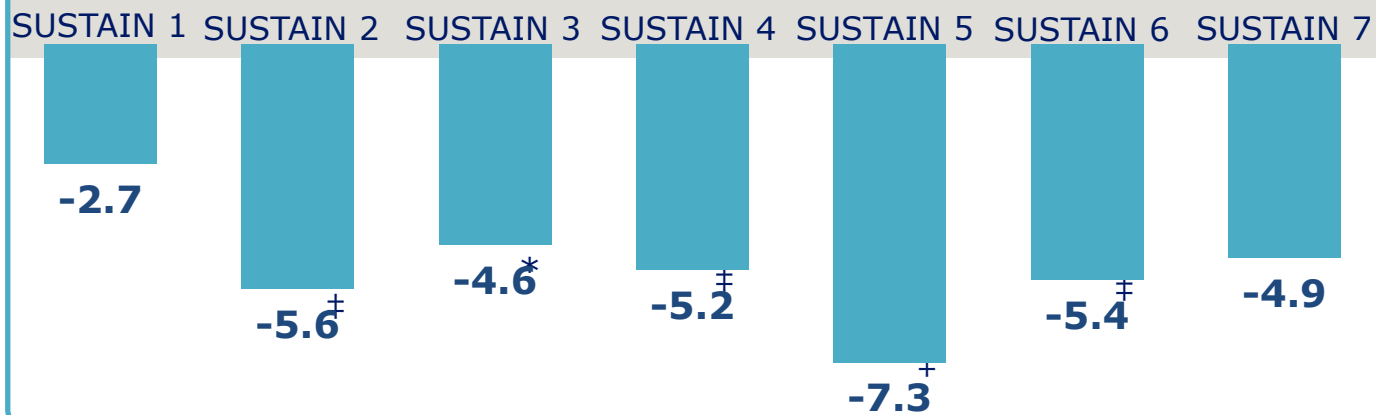
Semaglutid snižava rizik od MACE za 26% u odnosu na placebo



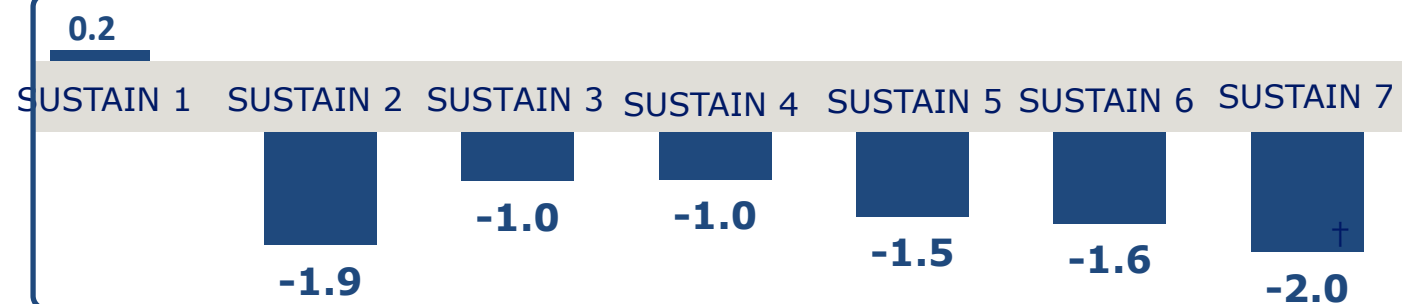
*Kaplan-Meier plot for first event adjudicated as cardiovascular CV death, non-fatal MI and non-fatal stroke using 'intention to treat' data from subjects in the full analysis set. *Risk pre-specified. CI, confidence interval; CV, cardiovascular; HR, hazard ratio; MI, myocardial infarction. Merz SP et al. N Engl J Med 2016; 375: 1834-44.*

Semaglutid snižava krvni pritisak

Srednja vrednost promene vrednosti sistolnog krvnog



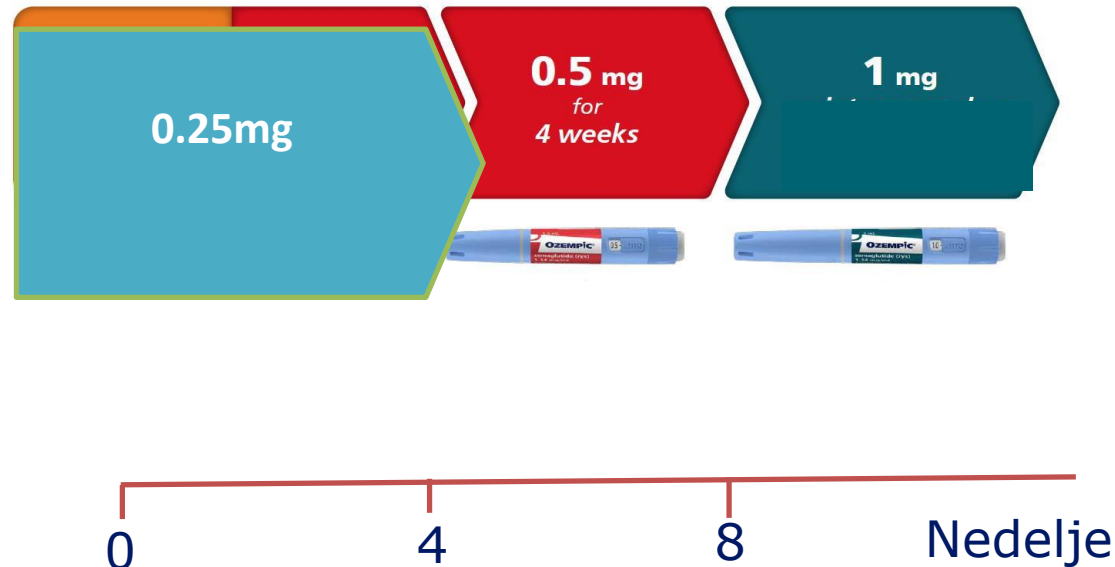
Srednja vrednost promene vrednosti dijastolnog krvnog



Prkazani podaci su promena od početka terapije semaglutidom 1.0 mg.*p<0.05 vs komparator; †p<0.01 vs komparator; ‡p<0.001 vs komparator. Sorli C et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5:251-60; Ahrén B et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5:341-54; Ahmann AJ et al. Diabetes Care 2018;41:258-66; Aroda V et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5:355-66; Rodbard HW et al. J Clin Endocrinol Metab 2018;103:2291-301; Pratley et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2018;6:275-86; Marso et al. N Engl J Med 2016;375:1834-44; Blundell J et al. Diabetes Obes Metab 2017;19:1242-51; Hjerpsted JB et al. Diabetes Obes Metab 2018;20:610-9.

Semaglutid - Ozempic- 1x nedeljno: jedan pen 4 iste pojedinačne doze, mesečna terapija

Postupno uvođenje i titracija doze



**Započeti terapiju sa 0,25 mg jednom nedeljno, tokom prve 4 nedelje,
a zatim 0,5 mg jednom nedeljno, tokom najmanje 4 nedelje,
potom nastaviti sa 1mg jednom nedeljno**

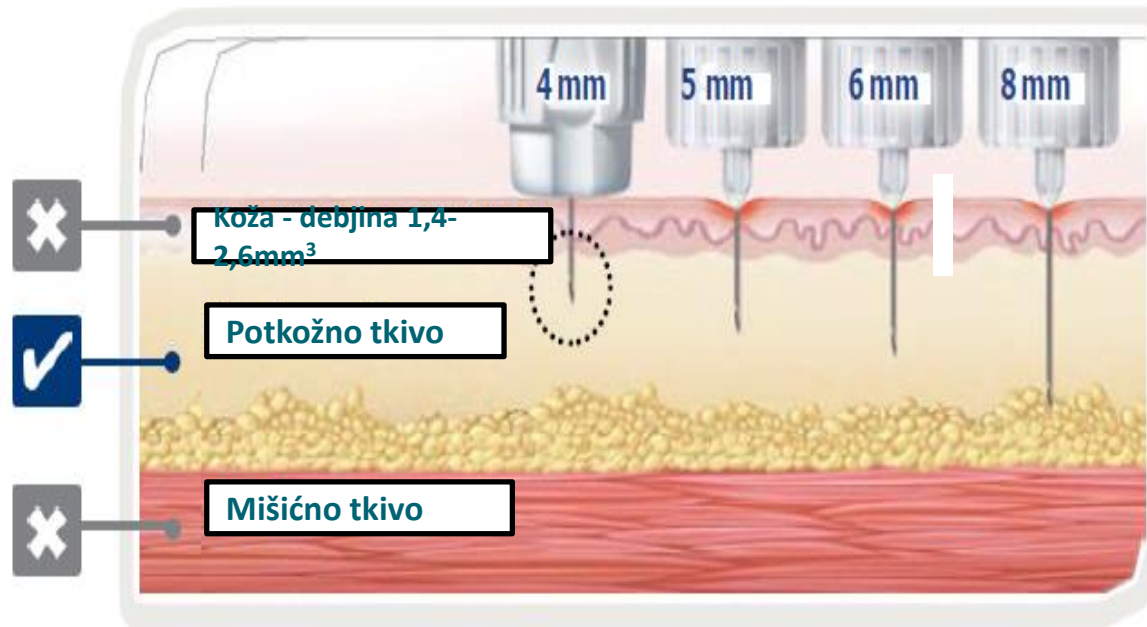
Eskalacija doze dozvoljava fleksibilnost pacijentima i može smanjiti rizik za nastanak GI neželjenih efekata^{1,2}

GI, gastrointestinalni; SC, subkutano.

1. Ozempic® Sažetak karakteristika leka Dec 2019. 2. Nauck MA et al. *Diabetes Care* 2016;39:231–41.

Iglice (4mm) koje koriste za primenu

Trenutni vodiči preporučuju upotrebu igala dužine od 4mm kod osoba sa svim BMI , kako bi se izbeglo ubrizgavanje u mišić⁴

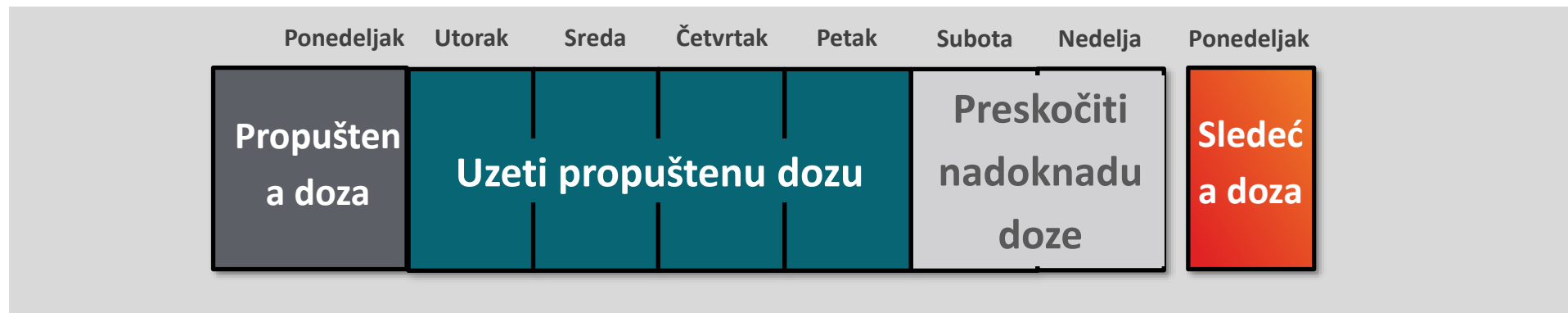


Debljina iglice je kao debljina dve ljudske dlake²

pakovanje za mesečnu terapiju: 1 pen i 4 iglice

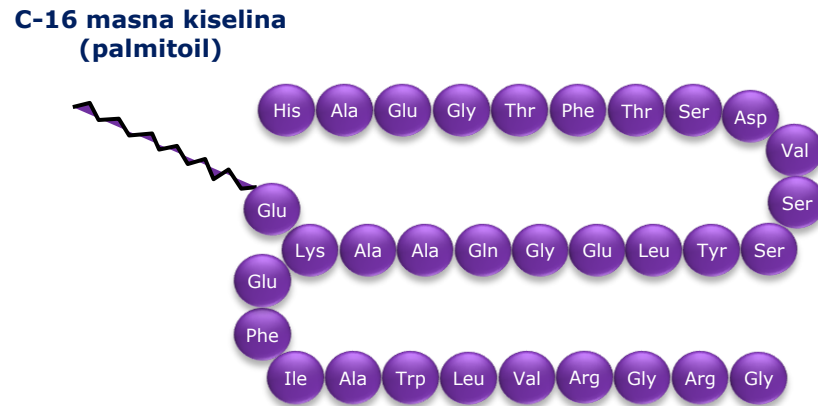
1. GLP-1 agonist medications chart. Diabetes in control website. http://diabetesincontrol.com/wp-content/uploads/pdf/dic_glp-1_chart_2014-11-06 2. Ley B. Diameter of a human hair. In: Elert G, ed. The Physics Factbook™. <http://hypertextbook.com/facts/1999/BrianLey.shtml>. Published 1999. Accessed May 17, 2017. ; 3. FIT Forum for Injection Technique Canada. Recommendations for Best Practice in Injection Technique (3rd Edition). 2017.

Ako je doza propuštena...



... dan primene leka semaglutid se može promeniti po potrebi sve dok je razmak između dve doze najmanje 3 dana (>72 sata)

Liraglutid: jednom dnevno analog humanog GLP-1



Analog humanom GLP-1,

97% homologije sa humanim GLP-1

Otporan na razgradnju enzima DPP-4

Dug poluživot u plazmi

($T_{1/2}$ =13 h)

Primenjuje se jednom dnevno

LEADER rezultati

**Primary outcome:
CV death, non-fatal MI
or non-fatal stroke**



**13%
risk
reduction**

vs placebo

CV death



**22%
risk
reduction**

vs placebo

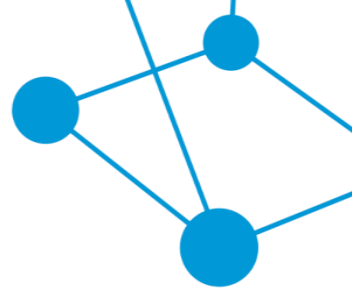
All-cause mortality



**15%
risk
reduction**

vs placebo

LEADER - Rezime



Kod pacijenata sa tipom 2 dijabetesa na standardnoj terapiji koji su u visokom riziku od kardiovaskularnih događaja, primena liraglutidaje dovela do smanjenja pojave kardiovaskularnih događaja, naročito kardiovaskularne smrtnosti.

Liraglutid: jednom dnevno analog humanog GLP-1

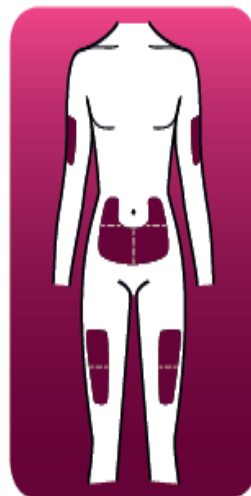
- Sniženje vrednosti HbA_{1C}¹⁻⁴
- Mali rizik od pojave hipoglikemija¹⁻⁴
- Gubitak telesne težine¹⁻⁴
- Sniženje sistolnog krvnog pritiska¹⁻⁴
- Sniženje holesterola i triglicerida⁵
- 24h dejstvo glukozne pokrivenosti⁶
- Mali rizik od neželjenih dejstava⁷⁻⁸
- Indikovano za lečenje dijabetesa tip 2 već nakon monoterapije metforminom⁹

GLP-1 – Glukagon like peptid 1

1. Marre *et al.* *Diabet Med* 2009;26:268–78 (LEAD-1); 2. Nauck *et al.* *Diabetes Care* 2009;32:84–90 (LEAD-2); 3. Garber *et al.* *Lancet* 2009;373:473–81 (LEAD-3); 4. Pratley *et al.* *Lancet* 2010;375:1447–56 (lira vs. sita); 5. Plutzky *et al.* *Diabetologia* 2009;52(Suppl.1):S299; 6. Agersø *et al.* *Diabetologia* 2002;45:195–202; 7. Vilsbøll *et al.* *Diab Care* 2007;30:1608–10; 8. Vilsbøll *et al.* *Diabetes* 56(Suppl 1):A539;2128-P0; 9. Victoza®, Sažetak karakteristika leka, datum poslednje revizije Decembar 2014

Uvođenje leka- Liraglutid –u terapiju DM tip 2

Jednostavan početak i postepena titracija



Mesta davanja

Reference:

1. Sažetak karakteristika leka Victoza® 6 mg/ml rastvor za injekciju u penu sa uloškom, mart 2021.
2. Uputstvo za lek Victoza 6 mg/ml rastvor za injekciju u penu sa uloškom, mart 2021.

Dulaglutid - 1,5mg/0,5ml

1 pen 1 x nedeljno



ČETIRI PENA U PAKOVANJU

Saveti za pacijente: kako smanjiti tegobe usled neželjenih efekata ili ih prevenirati pri primeni GLP-1

RA



MUČNINA

GLP-1 receptor agonisti mogu povećati osećaj sitosti i smanjiti glad^{1,2}

- Ne jesti ako niste gladni³
- Jestiti manje porcije i sporije³
- Smanjiti masne obroke³
- Piti dosta tečnosti⁴

DIJAREJA



- Piti dosta tečnosti⁵
- Sniziti unos masne hrane⁵
- Smanjiti unos mlečnih proizvoda⁵

OPSTIPACIJA



- Piti dosta tečnosti⁶
- Povećati unos vlakana⁶
- Redovno vežbanje⁶

Mučnina je prolazna i nestaje tokom vremena

Mogućnost postepenog povećavanje doze umanjuje pojavu neželjenih efekta⁷

1. Poslednje odobren Sažetak karkarakteristike leka Ozempic®, dec 2019; 2. Blundell J et al. Diabetes Obes Metab 2017;19:1242–51. 3. Shomali M. Clin Diabetes 2014;32:32–43. 4. Cleveland Clinic. Nausea & Vomiting: Care and Treatment. Available from: <https://my.clevelandclinic.org/health/symptoms/8106-nausea--vomiting/care-and-treatment>. 5. Health Direct. Diarrhoea. Available from: <https://www.healthdirect.gov.au/diarrhoea#treated>. 6. Cleveland Clinic. Constipation: Management and Treatment. Dostupno na: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/4059-constipation/management-and-treatment>. 7. Nauck MA et al. Diabetes Care 2016;39:231–41.

Weight Reduction as a Targeted Intervention

- Weight reduction has mostly been seen as a strategy to improve glycaemic management and reduce the risk for weight-related complications.
- It was recently suggested that weight loss of 5-15% should be a primary target in management for many people living with type 2 diabetes.
- A higher magnitude of weight loss confers better outcomes, and a 5-10% loss confers metabolic improvement, and a loss of 10-15% or more of body weight can have a disease-modifying effect, and lead to remission of diabetes.
- Weight loss may exert benefits that extend beyond glycaemic management to improve risk factors for cardiometabolic disease and quality of life.

Liraglutid 3.0 mg je jedini GLP – 1 RA registrovan za terapiju gojaznosti u Srbiji

Odrasli:

Kao dodatak režimu ishrane sa smanjenim unosom kalorija i povećanom fizičkom aktivnošću za regulaciju telesne mase:

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (gojaznost), ili
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ do $< 30 \text{ kg/m}^2$ (prekomerna telesna masa) **uz prisustvo bar jednog komorbiditeta** povezanog sa telesnom masom

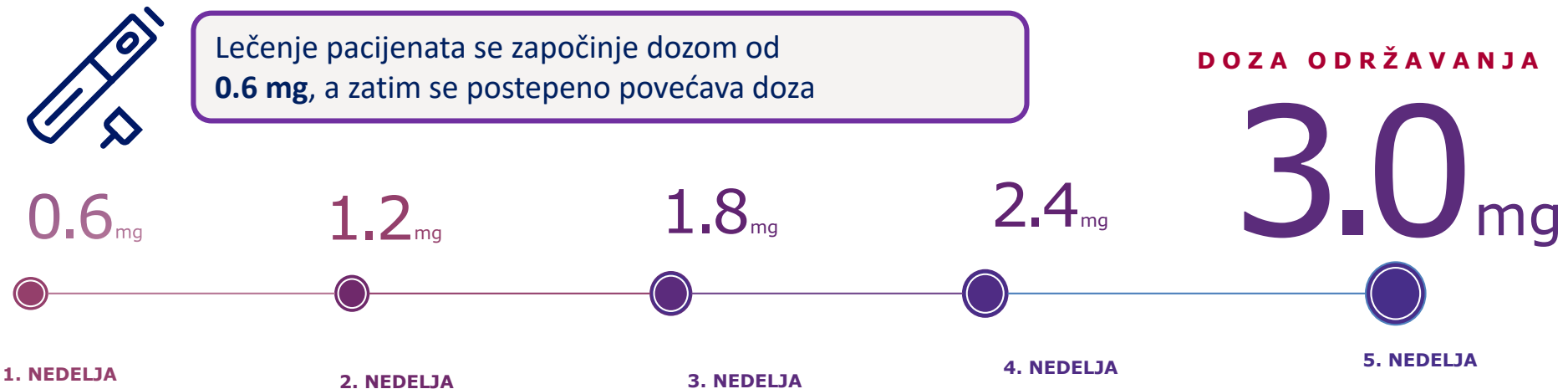
Adolescenti (uzrasta ≥ 12 godina):

Kao dodatak zdravoj ishrani i povećanom nivou fizičke aktivnosti u cilju kontrolisanja telesne mase:

- gojaznost (ITM koji odgovara vrednosti $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ za odrasle prema međunarodnim graničnim vrednostima) i
- telesnu masu **preko 60 kg**

Uvođenje i titracija leka liraglutid 3.0 mg

Liraglutid 3.0 mg se primenjuje jednom dnevno



Odložite povećanje doze

Ukoliko pacijent ne podnosi povećanje doze na sledeću dozu, nastavite sa primenom niže doze još jednu nedelju

Procena efikasnosti leka

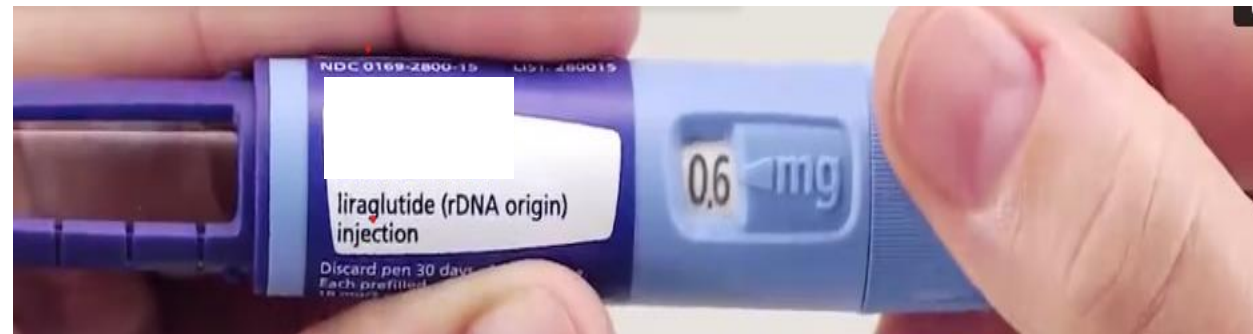
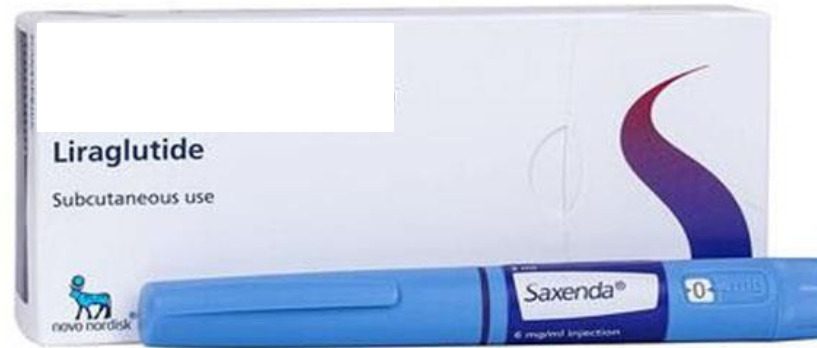
Nakon 4 meseca od početka terapije neophodna je procena gubitka telesne mase

Liraglutid 3.0 mg pakovanje

- Svako pakovanje leka Liraglutid 3.0 mg sadrži **3 napunjena injekciona pena (3 x 3ml)**
- Jedan napunjen injekcioni pen sadrži 3 ml rastvora i može otpustiti doze od 0.6 mg, 1.2 mg, 1.8 mg, 2.4 mg i 3.0 mg.
- **Napunjeni injekcioni pen je namenjen za upotrebu sa iglama za jednokratnu upotrebu, dužine od 4mm (30G) do 8 mm (32G).**
- Igle nisu priložene u originalnom pakovanju leka.
- **Liraglutid- 1x dnevno se može uzimati u bilo koje doba dana, nezavisno od obroka.**

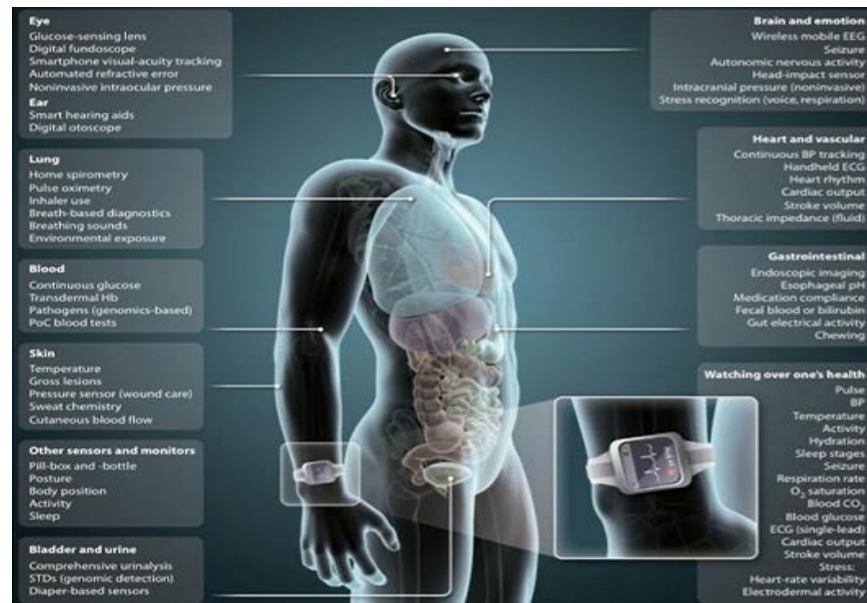
Liraglutid registrovan za lečenje gojaznosti

Početna doza 0,6 mg, povečava se nedeljno za 0,6 mg do doze od 3 mg (5 nedelja)
Za 12 nedelja očekivani gubitak TT za 5%



Budućnost...

- Pomeranje od kurativne ka preventivnoj, **personalizovanoj** medicini, ranom otkrivanju bolesti, lečenju i praćenju multimorbiditeta i hroničnih stanja
- Otkrivanje novih mehanizama koji učestvuju u oboljevanju vode otkriću novih terapijskih pristupa (npr. rasterećenje, a ne stimulacija obolelog organa) i tako sve do genetskog inženjeringa i verovatne zamene organa
- A do tada...





NE ZABORAVITI



Designed by @freemk

**LIFE
LONG
LEARNING**

&

**LIVE
LAUGH
LOVE**

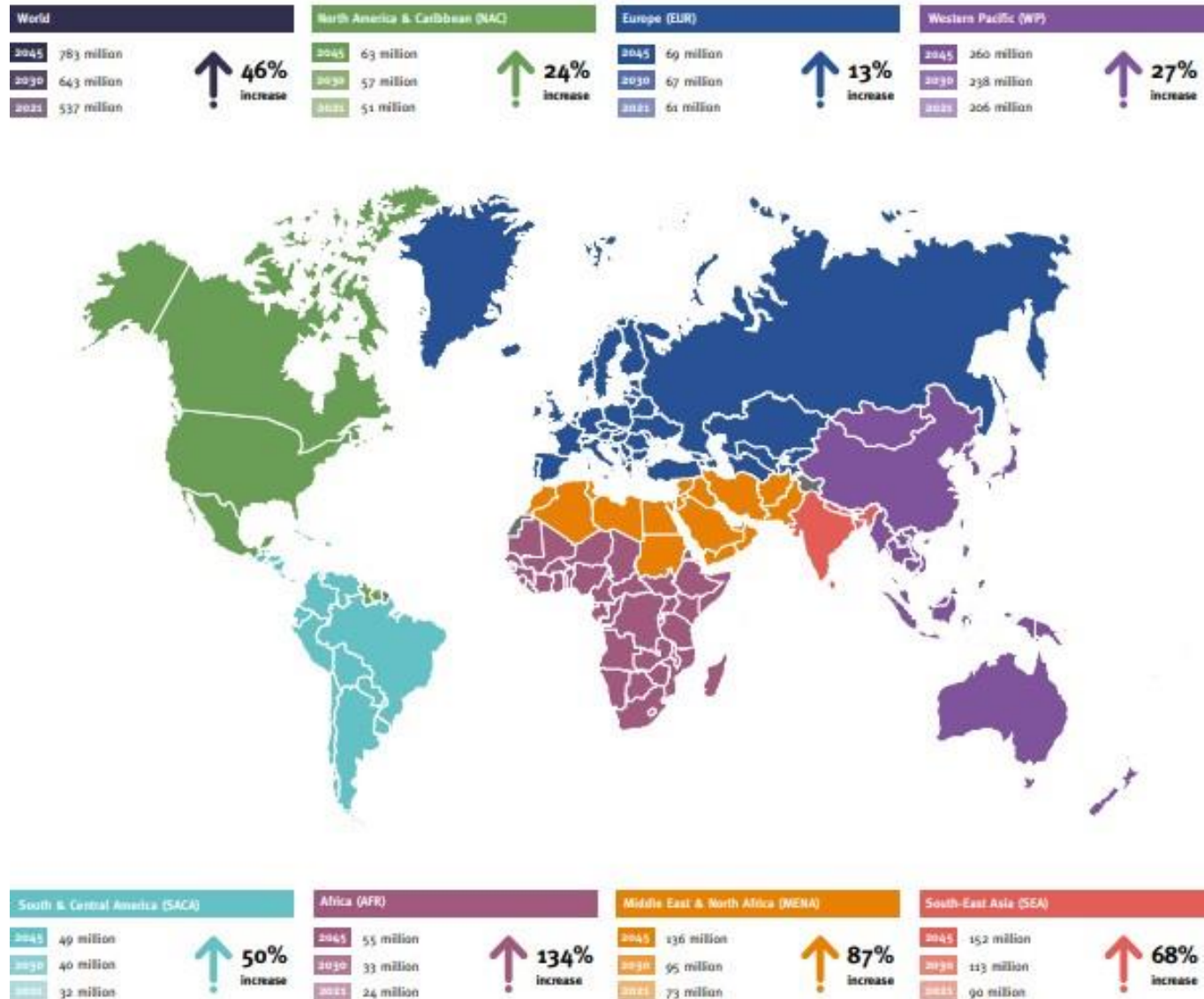


Nadzor i praćenje osobe obolele od dijabetesa tip 2 od strane lekara opšte medicine

Marija Glavinić Mijić

Dom Zdravlja Zemun

Map 1 Number of people with diabetes worldwide and per IDF Region in 2021–2045 (20–79 years)



IDF Diabetes Atlas 2021 – 10th edition

Srbija

- Oko 700000 obolelih- prevalenca preko 12% - svaki deseti stanovnik Srbije boluje od dijabetesa!!!!
 - Oko 35000 obolelih imaju dijabetes tip 1!!!
- Ostatak - skoro 670000 osoba boluje od dijabetesa tip 2!!!

Izvor:



Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батућ“
Institute of Public Health of Serbia "Dr Milan Jovanovic Batut"



Инциденција и морталитет од дијабетеса у Србији

Incidence and mortality of diabetes in Serbia

2021

Dijagnoza dijabetesa

- Glikemija natašte $\geq 7,0$ mmol/l

ili

- Hba1c $\geq 6,5\%$

ili

- Glikemija $\geq 11,1$ mmol/l u drugom sati OGTT sa 75 g glukoze

ili

- Glikemija $\geq 11,1$ mmol/l izmerena u bilo kom trenutku, uz prisustvo klasičnih tegoba karakterističnih za hiperglikemiju (polidipsija, poliurija, polifagija, gubitak u TM)

- U slučaju odsustva klasičnih simptoma hiperglikemije za potvrdu dijagnoze potrebna su dva patološka nalaza.

Komplikacije dijabetesa:

Akutne:

- Hipoglikemija
- Hiperosmolarna hiperglikemijska koma
- Laktična acidoza
- Ketoacidoza

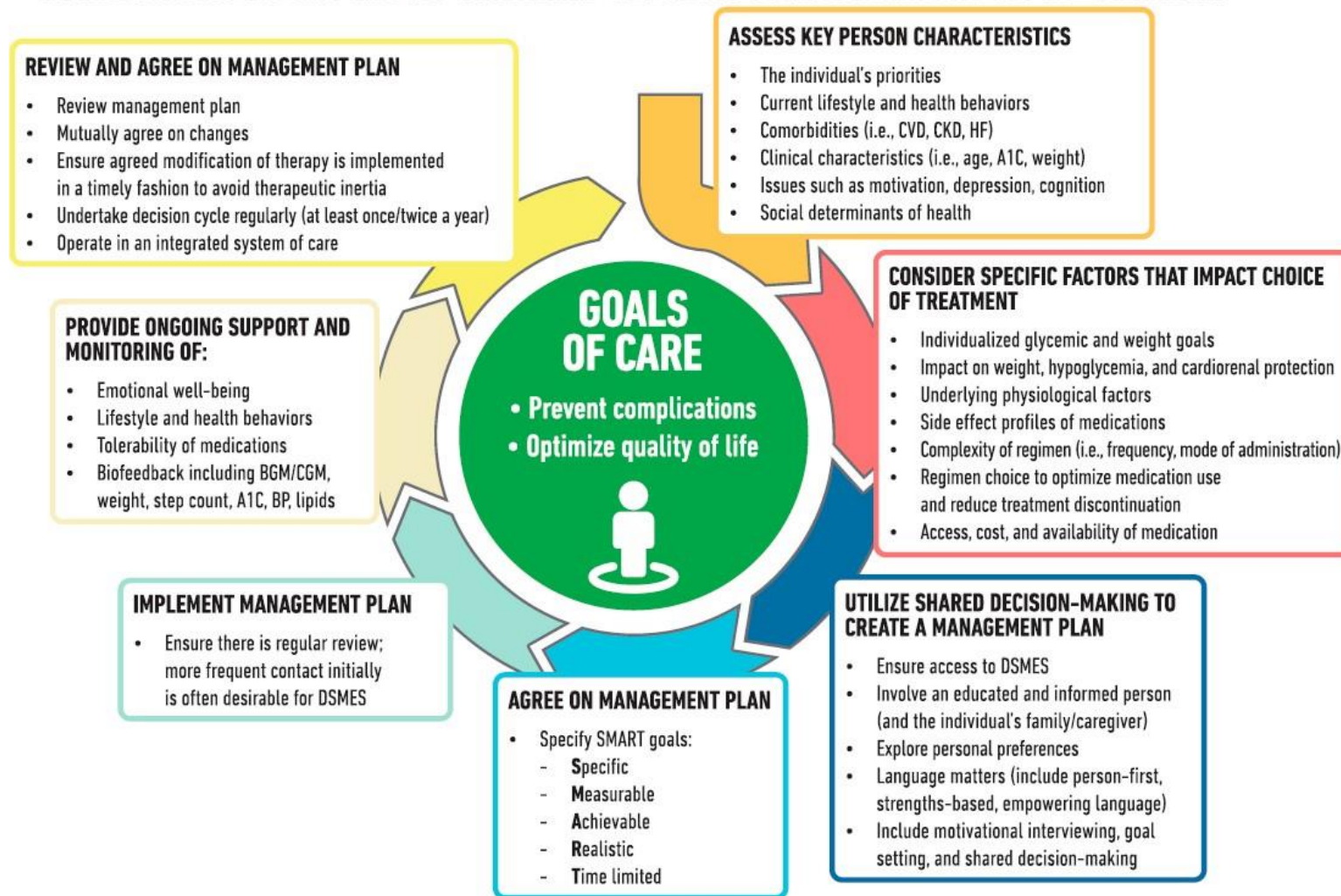
Hronične:

- Makrovaskularne- KVB, CVB, PAB

- Mikrovaskularne - dijabetesna retinopatija, nefropatija, neuropatija

Terapijski pristup u cilju postizanja dobre glikoregulacije

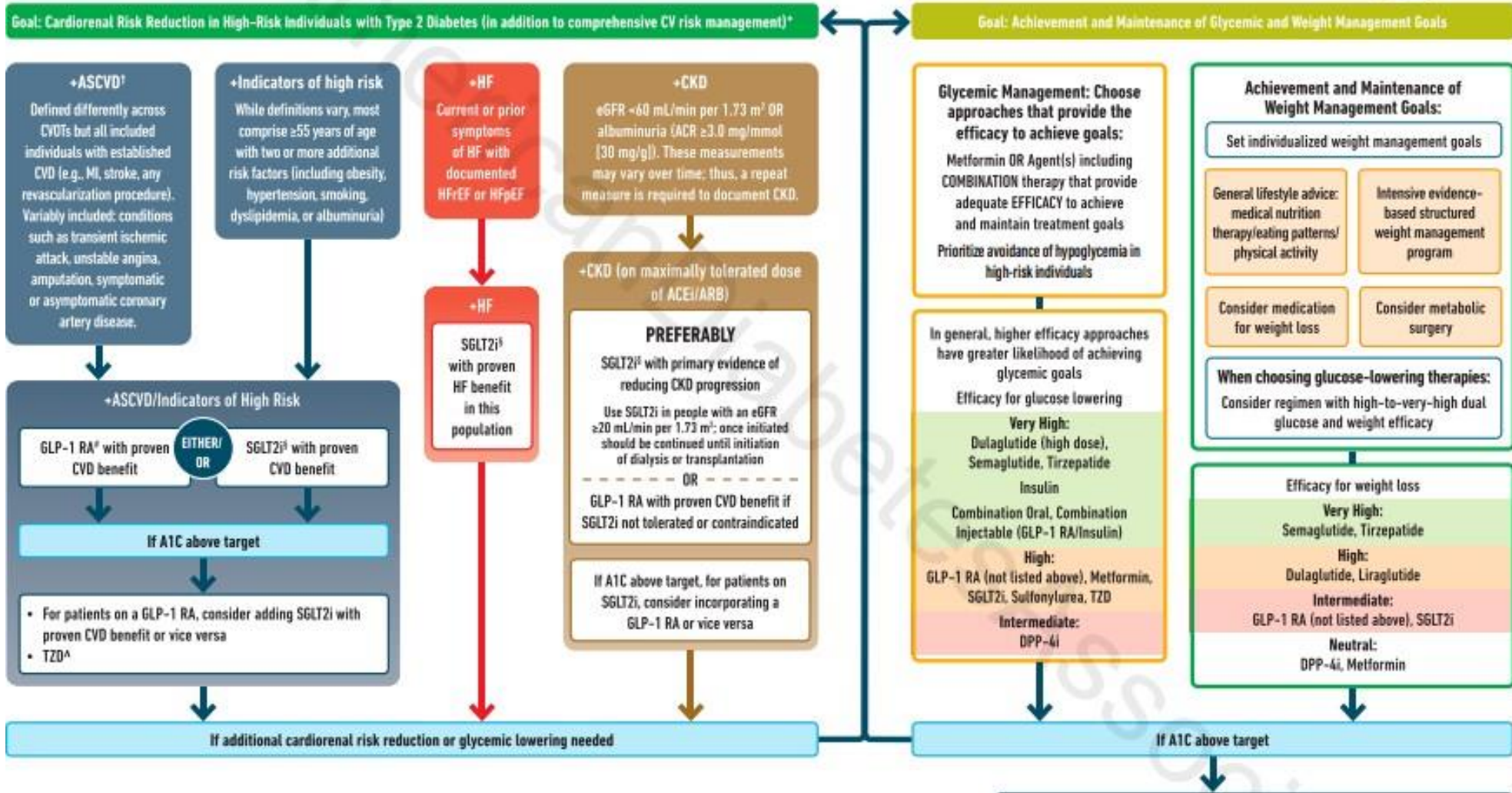
DECISION CYCLE FOR PERSON-CENTERED GLYCEMIC MANAGEMENT IN TYPE 2 DIABETES



USE OF GLUCOSE-LOWERING MEDICATIONS IN THE MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES



HEALTHY LIFESTYLE BEHAVIORS; DIABETES SELF-MANAGEMENT EDUCATION AND SUPPORT (DSMES); SOCIAL DETERMINANTS OF HEALTH (SDOH)



Terapijski pristup u cilju sprečavanja i lečenja hroničnih
komplikacija dijabetesa tip 2

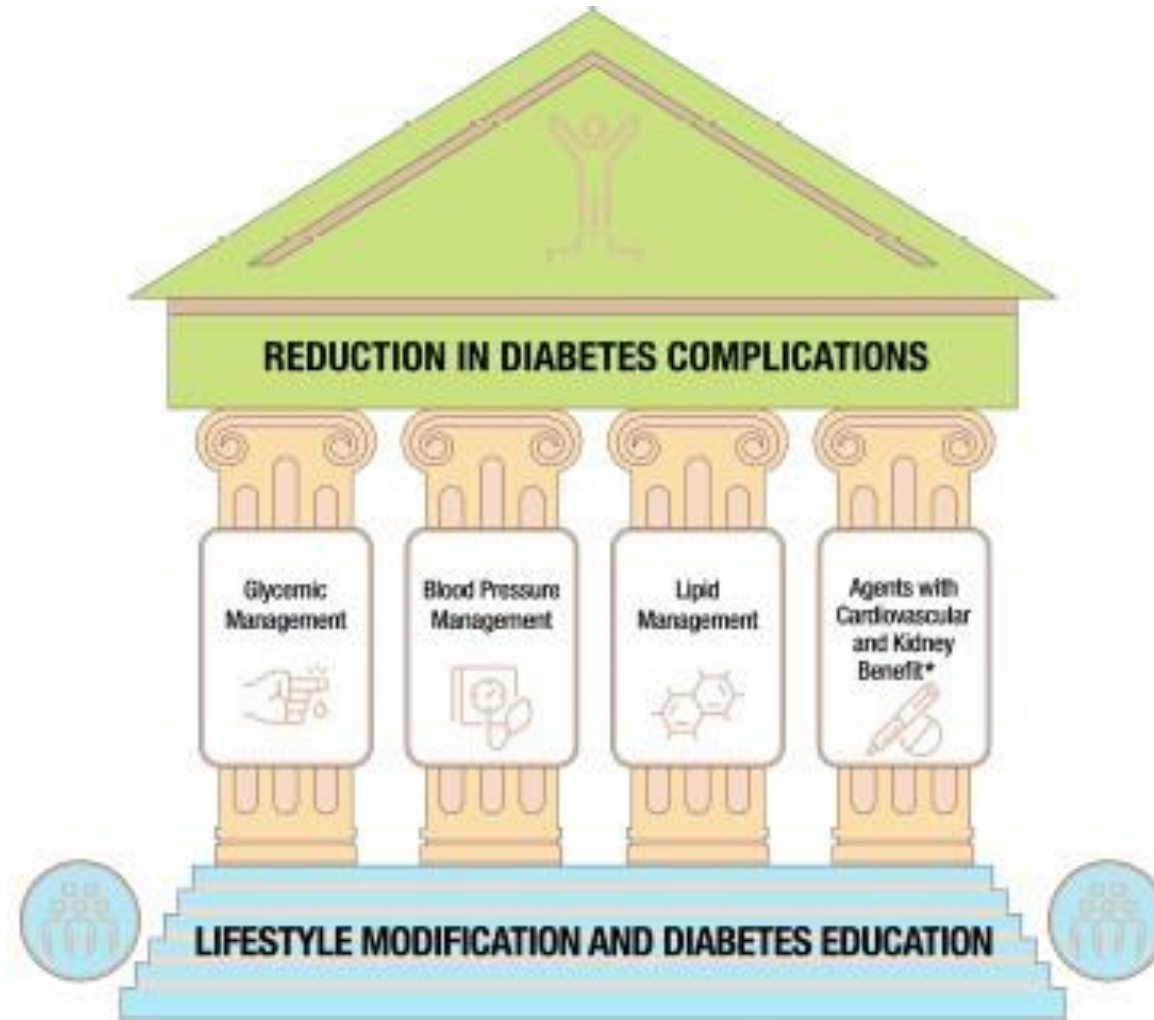


Figure 10.1—Multifactorial approach to reduction in risk of diabetes complications. *Risk reduction interventions to be applied as individually appropriate.

Makrovaskularne komplikacije

Osobe obolele od tip 2 dijabetesa u izuzetno su visokom kardiovaskularnom riziku!!!



Hipertenzija:

- Ciljne vrednosti krvnog pritiska određuju se individualno, u skladu sa procenjenim kardiovaskularnim rizikom, potencijalnim neželjenim dejstvima antihipertenziva i individualnih preferenci pacijenta
- Treba težiti vrednostima nižim od 130/80 mm Hg
- Oprez kod osoba sa autonomnom neuropatijom i ortostatskom hipotenzijom!!!

Hypertension in Nonpregnant People With Diabetes

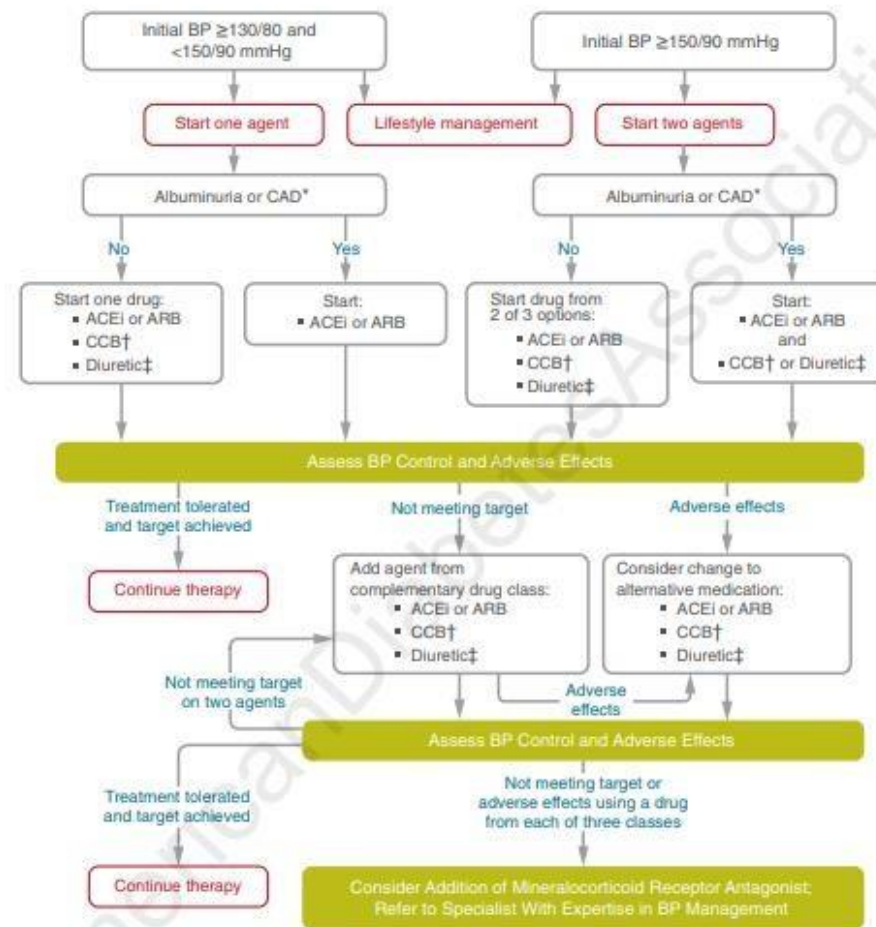


Figure 10.2—Recommendations for the treatment of confirmed hypertension in nonpregnant people with diabetes. *An ACE inhibitor (ACEi) or an angiotensin receptor blocker (ARB) is suggested to treat hypertension for people with coronary artery disease (CAD) or urine albumin-to-creatinine ratio 30–299 mg/g creatinine and strongly recommended for individuals with urine albumin-to-creatinine ratio ≥ 300 mg/g creatinine †Dihydropyridine calcium channel blocker (CCB). ‡Thiazide-like diuretic; long-acting agents shown to reduce cardiovascular events, such as chlorthalidone and indapamide, are preferred. BP, blood pressure. Adapted from de Boer et al. (18).

Hiperlipidemija:

Primarna prevencija:

- Vrednosti ldl-a ispod 1,8 mmol/l ili 50% sniženja od početne vrednosti, za većinu osoba sa dijabetesom tipa 2 koji imaju pridružen bar još jedan faktor rizika za KVB i stariji su od 40 godina.
- Koristiti statine visokog intenziteta (rosuvastatin, atorvastatin)

Sekundarna prevencija:

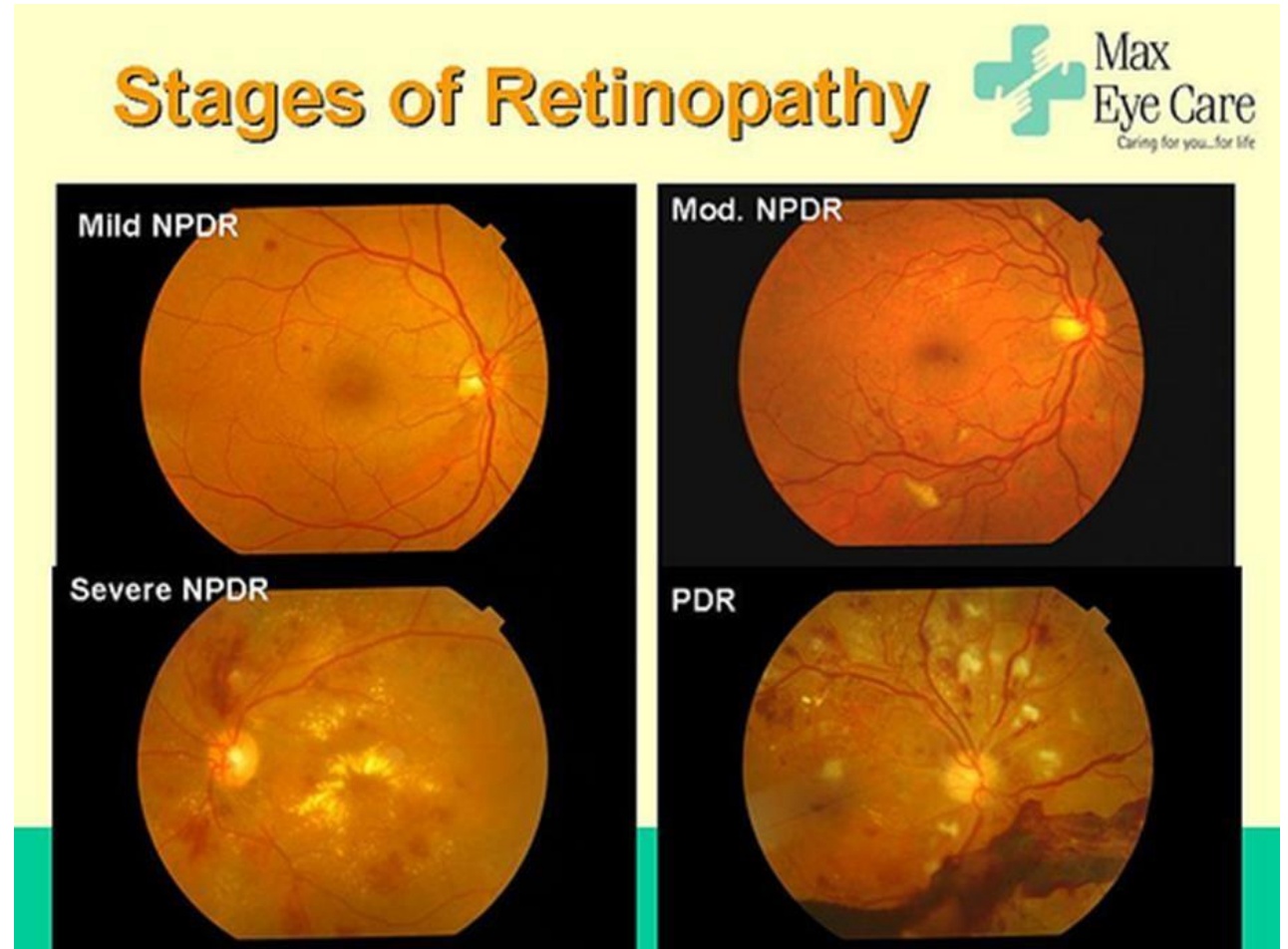
- Vrednosti ldl-a ispod 1,4 mmol/l, ili 50% od početne vrednosti
- Statini visokog intenziteta (rosuvastatin, atorvastatin)

Mikrovaskularne komplikacije



Dijabetesna retinopatija - jednom godišnje kod osoba koje nemaju dg dijabetesne retinopatije

- Neproliferativna-blaga, umerena, teška
- Proliferativna
- Makularni edem



Dijabetesna nefropatija - skrining jednom godišnje

Interpretacija nalaza:

- UACR < 3 mg/mmol (30 mg/g), JGF preko 60 ml/min – normalan do blago povišen rizik od progresije
- UACR 3-29,9 mg/mol (30-299 mg/g)- umeren rizik
- UACR $\geq 30,0$ mg/mol (300 mg/g)

consensus report

IH de Boer et al.: Diabetes management in CKD: consensus report by ADA and KDIGO

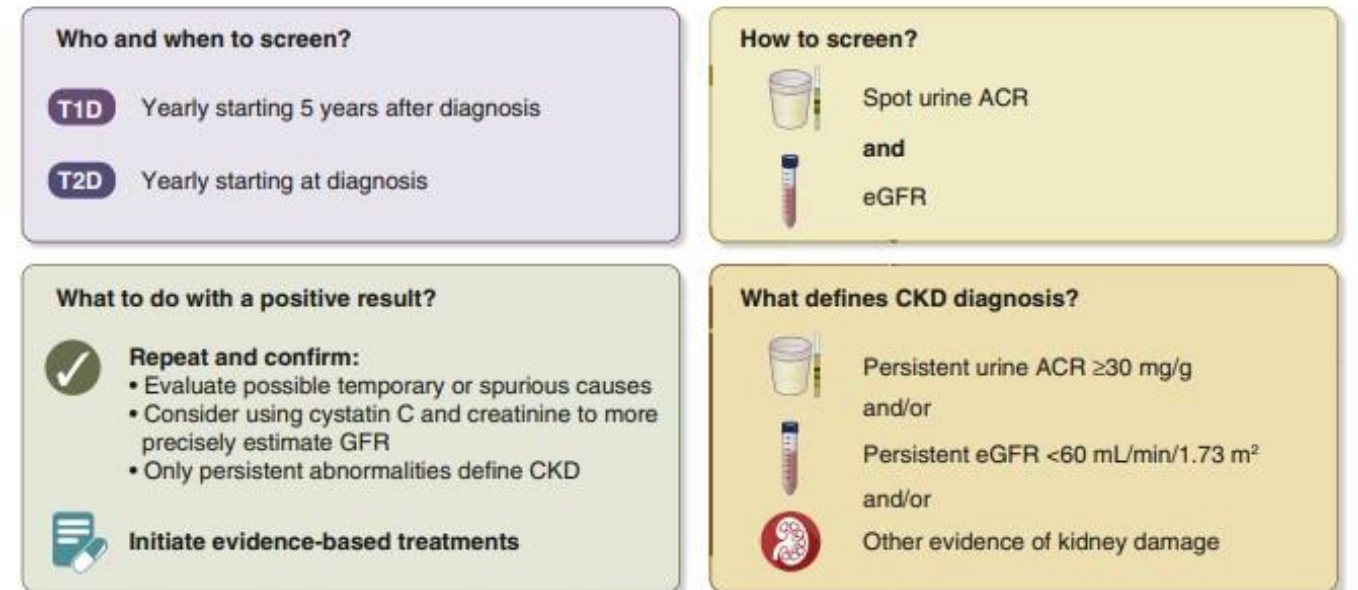


Figure 1 | Chronic kidney disease (CKD) screening and diagnosis for people living with diabetes. Screening includes measurement of both urine albumin and estimated glomerular filtration rate (eGFR). Abnormalities should be confirmed. Persistent abnormalities in either urine albumin-to-creatinine ratio (ACR) or eGFR (or both) diagnose CKD and should lead to immediate initiation of evidence-based treatments. T1D, type 1 diabetes; T2D, type 2 diabetes.

Dijabetesna nefropatija- skrining jednom godišnje

CKD is classified based on:

- Cause (C)
- GFR (G)
- Albuminuria (A)

				Albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–299 mg/g 3–29 mg/mmol	≥300 mg/g ≥30 mg/mmol
GFR categories (mL/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90	Screen 1	Treat 1	Treat and refer 3
	G2	Mildly decreased	60–89	Screen 1	Treat 1	Treat and refer 3
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59	Treat 1	Treat 2	Treat and refer 3
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44	Treat 2	Treat and refer 3	Treat and refer 3
	G4	Severely decreased	15–29	Treat and refer* 3	Treat and refer* 3	Treat and refer 4+
	G5	Kidney failure	<15	Treat and refer 4+	Treat and refer 4+	Treat and refer 4+

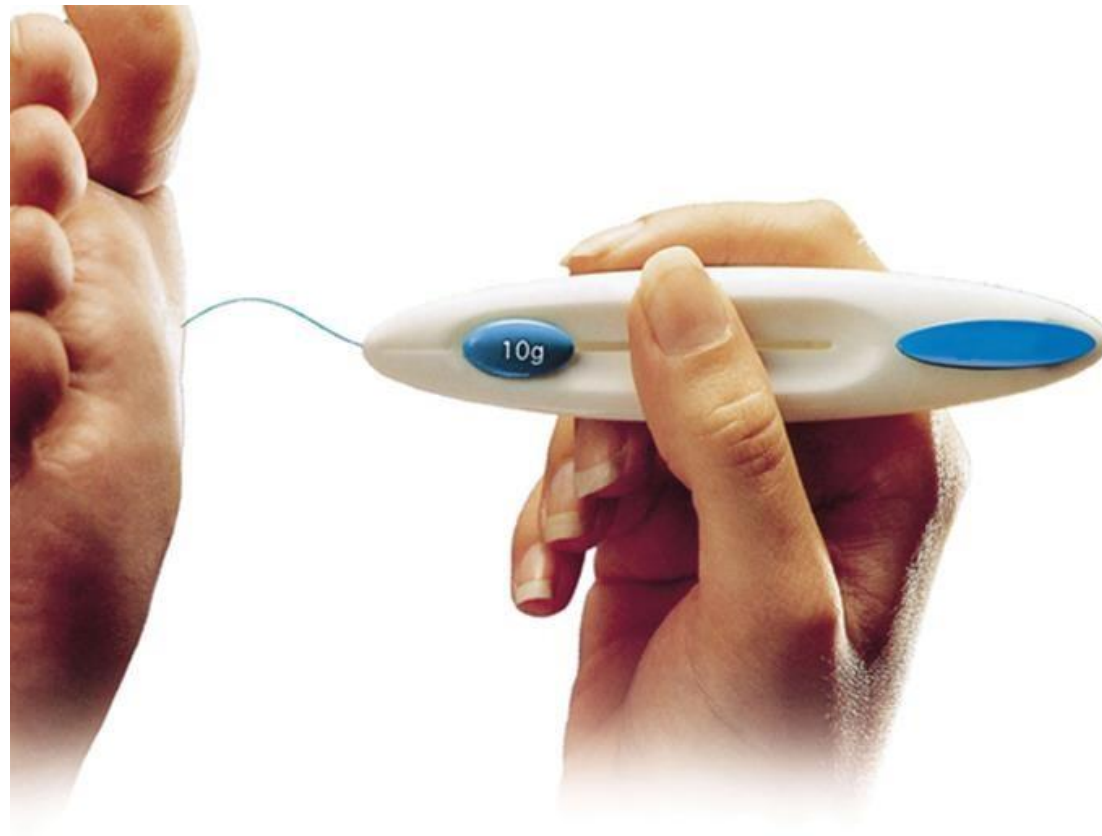
■ Low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD) ■ High risk
■ Moderately increased risk ■ Very high risk

Figure 2 | Risk of chronic kidney disease (CKD) progression, frequency of visits, and referral to nephrology according to glomerular filtration rate (GFR) and albuminuria. The numbers in the boxes are a guide to the frequency of screening or monitoring (number of times per year). Green reflects no evidence of CKD by eGFR or albuminuria, with screening indicated once per year. For monitoring of prevalent CKD, suggested monitoring varies from once per year (yellow) to 4 times or more per year (i.e., every 1–3 months, [deep red]) according to risks of CKD progression and CKD complications. These are general parameters only, based on expert opinion, and underlying comorbid conditions and disease state must be taken into account, as well as the likelihood of impacting a change in management for any individual patient.

Dijabetesno stopalo - jednom godišnje kod svih obolelih od dijabetesa

Pregled stopala

- Monofilament test
- Traganje za simptomima i znacima autonomne neuropatije
- Palpacija pedalnih pulseva
- ABI ukoliko postoje uslovi



Osobama kod kojih je identifikovan neuropatski ili vaskularni, ili oba poremećaja koja sugerišu da je stopalo u visokom riziku za amputaciju treba pregledati ista u svakoj poseti!!!

Vakcinacija osoba obolelih od dijabetesa:

- Vakcinacija proti Kovida 19 - svi!
- Vakcinacija protiv gripa - svi!
- Vakcinacija protiv pneumokoka-svi!
- Vakcinacija protiv hepatitisa B-dijabetičari na insulinskoj terapiji, i dijabetičari sa hroničnom teškom bolešću bubrega i/ili jetre

Na kraju, ali ne najmanje važno:

Ciljne vrednosti za adekvatnu glikoeregulaciju:

- **HbA1c < 7.0%**
- Pre-prandijalna PG **4.4- 7.2** mmol/l
- Post-prandijalna PG < **10.0** mmol/l
- **Individualizacija je ključna:**
- Strožiji ciljevi (**6.0 - 6.5%**) – mlađi, zdraviji, mlad diabetes
- Manje strogi ciljevi (**7.5 - 8.0%**) - stariji, komorbiditeti, skloni hipoglikemijama, itd.

Imate li hipoglikemije?



Hvala na pažnji!