



Diabetes mellitus, dijagnostika i terapija. Rana detekcija i prevencija hroničnih komplikacija dijabetesa

Prof.dr Aleksandar Lj. ĐUKIĆ

Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu
Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma
Univerzitetski klinički centar Kragujevac



Procena broja odraslih osoba sa dijabetesom (u milionima)

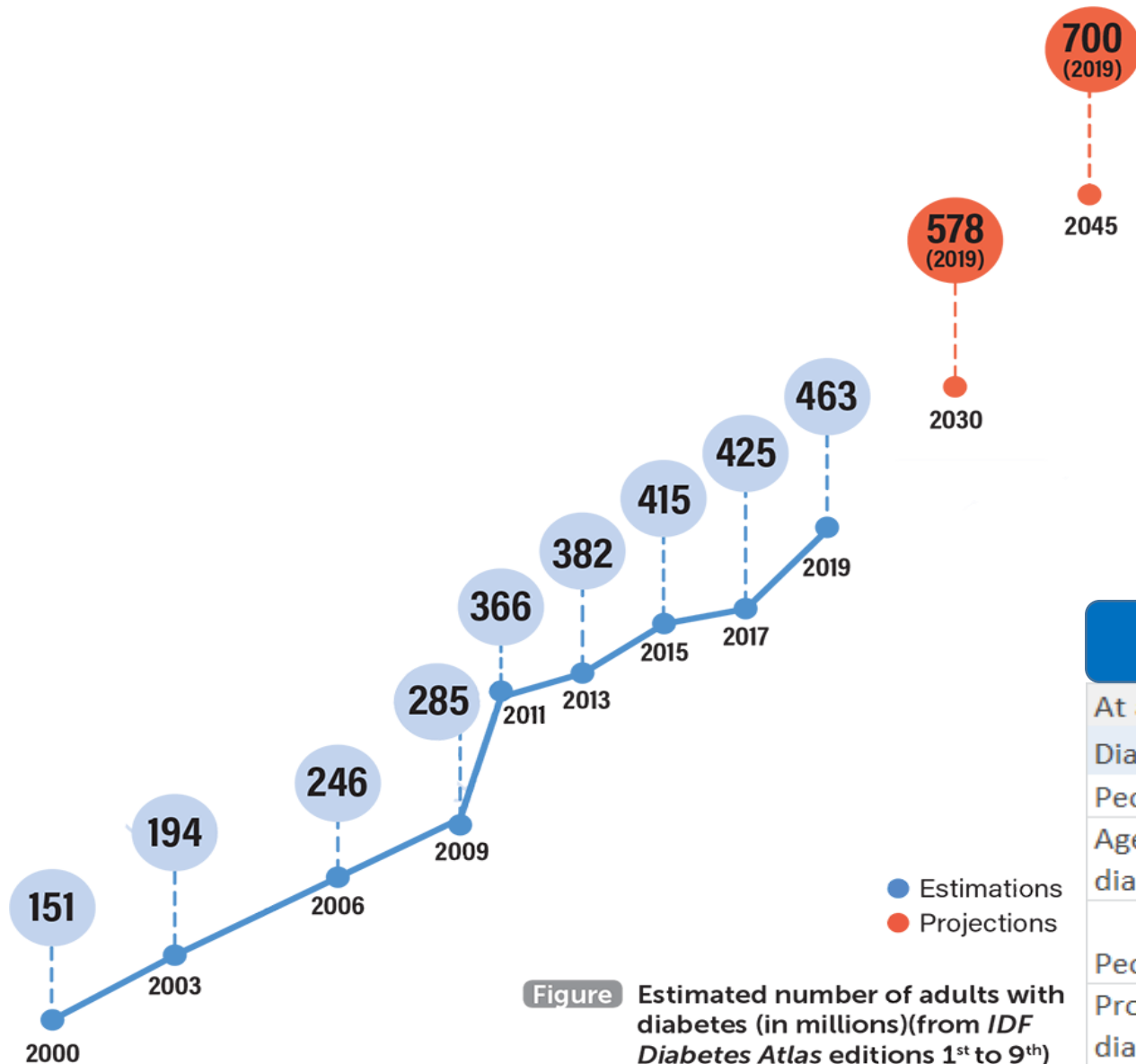


Figure Estimated number of adults with diabetes (in millions)(from *IDF Diabetes Atlas* editions 1st to 9th)

Među mladima sa novootkrivenim dijabetesom, danas je veliki udeo onih sa T2DM:

- 45% u USA
- 80% u Japanu

Cizza G et al. J Endocrinol Invest. 2012;

SRBIJA

At a glance	2010	2019	2030	2045
Diabetes estimates (20-79 y)				
People with diabetes, in 1,000s	613,4	773,7	778,9	739,6
Age-adjusted comparative prevalence of diabetes, %	6,9	9	10,2	10,9
People with undiagnosed diabetes, in 1,000s	-	332,7	-	-
Proportion of people with undiagnosed diabetes, %	-	43	-	-



AGENDA

- Homeostaza glukoze u organizmu
- Podela i etiopatogeneza hiperglikemija
- Dijagnoza i laboratorijske „zamke“ u postavljanju dijagnoze dijabetesa
- Zaključak

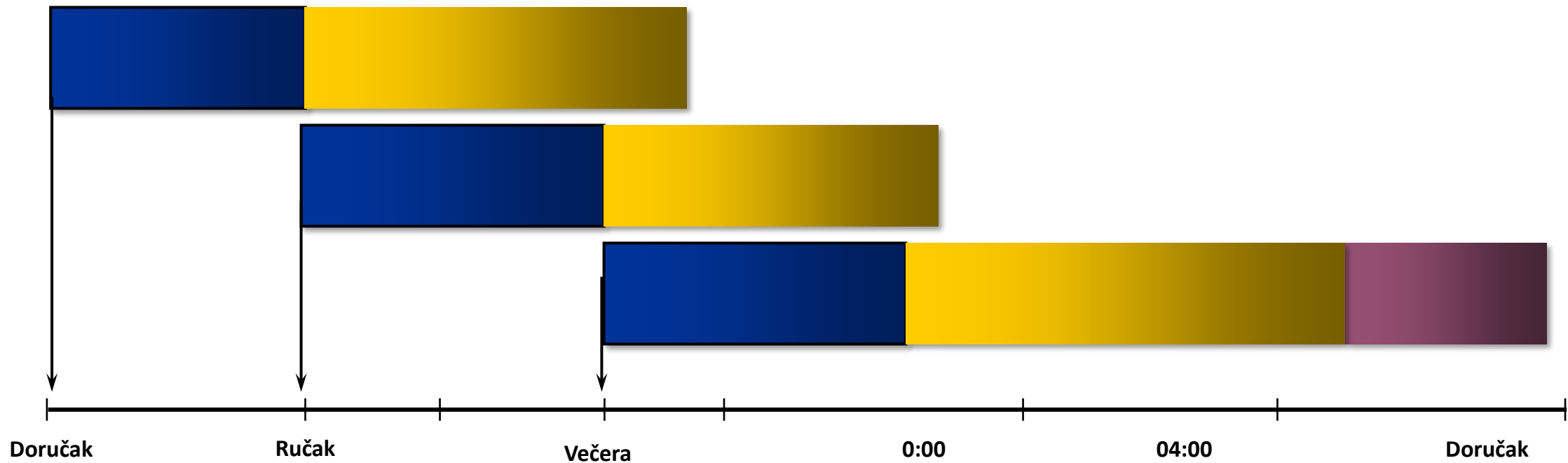


HOMEOSTAZA GLIKOZE U ORGANIZMU



Homeostaza glikoze

- Glikemija naštinu (postapsorptivno stanje):** statično stanje 12-16h nakon poslednjeg obroka
- Glikemija posle obroka (postprandijalno stanje):** dinamičko stanje od početka obroka do 4-6h nakon obroka
- Naštinu:** postapsorptivno statično stanje „pseudo-ekvilibrijuma“ 12-16h nakon poslednjeg obroka – obično je to prekononočno gladovanje





Podela i etiopatogeneza hiperglikemija



STATUS TOLERANCIJE GLUKOZE

- NORMALNA TOLERANCIJA GLUKOZE – „normoglikemija“
- POREMEĆEN METABOLIZAM GLUKOZE –“disglikemije“
 - PREDIJABETES –“Intermedijalna hiperglikemija“
 - DIABETES MELLITUS

ADA, Diabetes Care 2014

WHO, Definition and diagnosis of diabetes mellitus
and intermediate hyperglycemia, 2006



PODELA DIABETES MELLITUS-a NA OSNOVU FENOTIPSKE PREZENTACIJE

- ***Diabetes mellitus tip 1***
 - Tip A - posredovan imunskim mehanizmima
 - Tip B - idiopatski
- ***Diabetes mellitus tip 2***
 - Gojaznih pacijenata
 - Negojaznih pacijenata (LADA – latent autoimmune diabetes in adults)
- ***Drugi specifični tipovi dijabetesa***
 - Monogenetski diabetesni sindromi (neonatalni ili MODY),
 - Bolesti egzokrinog pankreasa (cistična fibroza ili pancreatitis) i
 - Lekovima ili hemijskim supstancama indukovani dijabetes (GK, lečenje HIV/AIDS-a, nakon transplantacije organa itd.)
- ***Diabetes mellitus gestationes***

PATOFIZIOLOŠKO-KLINIČKA KORELACIJA



MEHANIZMI

- Autoimunski insulitis
- Sindrom rezistencije na insulin-hiperinsulinemije
- Ostali mehanizmi:
 - smanjeno stvaranje insulina zbog razaranja endokrinog pankreasa
 - infekcije
 - endokrinopatije
 - lekovi i toksini
 - abnormalnosti sinteze i sekrecije insulina
 - abnormalnosti insulinskih receptora
 - genetski sindromi

KLINIČKI OBLICI

- *Diabetes mellitus tip 1*
 - *Tip A - posredovan imunskim mehanizmima*
 - *Tip B - idiopatski*
- *Diabetes mellitus tip 2*
 - *Gojaznih pacijenata*
 - *Negojaznih pacijenata (LADA – latent autoimmune diabetes in adults)*
- *Drugi specifični tipovi dijabetesa*
- *Diabetes mellitus gestationes*



AUTOIMUNSKI INSULITIS: klinička prezentacija

- **Diabetes mellitus tip 1**
 - Mlađi od 35-40 god
 - Negativna porodična anamneza
 - Burno ispoljavanje (Dijabetesna ketoacidoza - DKA)
 - Doživotna zavisnost od insulina
 - Laboratorijski markeri:
 - Marker autoimunskog procesa: AntiGAD Ab, AntilA2 Ab
 - Deficit endogene sekrecije insulina: Glukagonski test
- **Diabetes mellitus tip 2 (negojaznih osoba, podtip LADA - Latent Autoimmune Diabetes in Adults):**
 - Stariji od 35-40 godina
 - Obično nisu gojazni
 - Negativna porodična anamneza
 - Rani neuspeh terapije OA i brz razvoj insulinske zavisnosti
 - 5-10% svih obolelih od DM2



SINDROM REZISTENCIJE NA INSULIN

- Diabetes mellitus tip 2 – “gojaznih” (Metabolički sindrom X)
 - 85-90% svih obolelih od dijabetesa
 - Ispoljava se obično posle 35 godine života
 - Počinje neprimetno (dug asimptomatski period)
 - Ne zahteva primenu insulina (bar ne na početku bolesti)
 - Obično pozitivna porodična anamneza
 - Centralni tip gojaznosti

International Diabetes Federation (IDF) 2005



Centralna gojaznost

Obim struka – etnička specifičnost (Evropljani):

Muškarci ≥ 94 cm; Žene >80 cm

plus bilo koja 2 od sledecih poremećaja:

**Povišeni
trigliceridi**

≥ 1.7 mmol/L

Ili pacijent se leči od hiperlipidemije

**Smanjen HDL
holesterol**

< 1.03 mmol/L kod muškaraca

< 1.29 mmol/L kod žena

Ili se pacijent leči od hiperlipidemije

**Povišen krvni
pritisak**

Sistolini : ≥ 130 mmHg ili

Dijastolni: ≥ 85 mmHg ili

Pacijent se leči zbog ranije dijagnostikovane hipertenzije

**Povišena
glikemija**

Glikemija naštinu ≥ 5.6 mmol/L ili

Ranije dijagnostikovani DM tip 2

Ako je iznad 5.6 mmol/L, preporučuje se da uradi OGTT, ali on nije neophodan za dijagnozu bolesti.



METABOLIC SYNDROME DIAGNOSTIC CRITERIA

BASIC DIAGNOSTIC CRITERIA

Abdominal obesity

Waist circumference:

- ≥ 88 cm in women
- ≥ 102 cm in men

YES

or

Body mass index (BMI)

≥ 30 kg/m²

YES

ADDITIONAL DIAGNOSTIC CRITERIA

1. Prediabetes or diabetes:

- fasting glucose $\geq 5,6$ mM or $\geq 7,8$ mM after 120. min in oral glucose tolerance test
- or
- HbA_{1c} $\geq 5.7\%$
- or
- on glucose-lowering drug treatment

2. Elevated non-HDL cholesterol level:

- non-HDL cholesterol level $\geq 3,4$ mM
- or
- on lipid-lowering drug treatment

3. High normal blood pressure or hypertension:

- systolic blood pressure ≥ 130 and/or diastolic blood pressure ≥ 85 mm Hg (in-office measurement)
- or
- systolic blood pressure ≥ 130 and/or diastolic blood pressure ≥ 80 mm Hg (home measurement)
- or
- on anti-hypertensive treatment

Metabolic syndrome can be diagnosed in patients with obesity who meet **2 of 3** additional criteria



Kontinuum Predijabetes-DM 2: mehanizmi

- Disfunkcija beta ćelije: apsolutan i/ili relativan deficit insulina i amilina
- Rezistencija na insulin: jetra, adipociti i mišićno tkivo
- Disfunkcija alfa ćelije: hiperglukagonemija
- Smanjen inkretinski efekat: nedostatak efekata GLP1
- Maladaptacija bubrega na hiperglikemiju
- Ostalo:
 - Povećana apsorpcija glikoze u GIT-u
 - CNS: povećan apetit, smanjen jutarnji dopamin i povećan tonus simpatikusa
 - disregulacija imunskog sistema, poremećaj mikrobiota u GIT-u (promovišu disfunkciju beta ćelije)



Diaagnoza hiperglikemija



PREDIJABETES – klinički oblici

- **Povišena glikemija naštinu – IFG**

(engl. Impaired Fasting Glucose – IFG) (rizik konverzije u DM je **4,7** puta veći)

- **Intolerancija glikoze - IGT**

(engl. Impaired Glucose Tolerance – IGT) (rizik konverzije u DM je **6** puta veći)

- **Poremećena homeostaza glikoze – IGH**

(engl. Impaired Glucose Homeostasis – IGH; IFG+IGT) (rizik konverzije u DM je **12** puta veći)



Kriterijumi za dijagnozu predijabetesa

- **GLUKOZA U PLAZMI NAŠTINU: $5,6\text{mM} \leq \text{FPG} \leq 6,9\text{mM}$**
ili
- **GLUKOZA U PLAZMI U 120min OGTT-a: $7,8\text{mM} \leq 2\text{hPG} \leq 11,0\text{mM}$**
ili
- **HbA1c: $5.7\% \leq \text{HbA1c} \leq 6,4\%$**



Kriterijumi za dijagnozu dijabetesa

- **GLUKOZA U PLAZMI NAŠTINU (FPG) $\geq 7,0\text{mM}$**
ili
- **GLUKOZA U PLAZMI U 120min OGTT-a (2hPG) $\geq 11,1\text{mM}$**
ili
- **NASUMIČNA GLUKOZA U PLAZMI U BILO KOJE DOBA DANA $\geq 11,1\text{mM}$**
ili
 - **HbA1c $\geq 6,5\%$**



Definicija diabetes mellitus-a

Diabetes mellitus je stanje hronične hiperglikemije (ali i poremećja metabolizma drugih ugljenih hidrata, masti i proteina), koje nastaje kao posledica apsolutnog i/ili relativnog nedostatka insulina ili nedostatka dejstva insulina.

U kasnijem toku bolesti mogu se pojaviti komplikacije na malim krvnim sudovima (mikroangiopatije) i velikim krvnim sudovima (makroangiopatije).

WHO, Definition an diagnosis of
diabetes mellitus and intermediate
hyperglycemia, 2006



DEFINICIJA DIJABETESA

BIOLOŠKA
DEFINICIJA
DIJABETESA

=

BIOHEMIJSKA
DEFINICIJA
DIJABETESA
(hronična
hiperglikemija)

Leč enje obolelih od T1DM



Principi terapije

- Holistički pristup usmeren ka pacijentu
- Edukacija i pomoć za samostalno praćenje DM
 - Medicinsko-nutritivna dijeta
 - Fizička aktivnost
 - Psihološka podrška
 - Normalizacija TM
 - Korekcija nezdravih navika (duvan, alkohol, psihoaktivne supstance)

Cilj lečenja dijabetesa



- Održanje dobrog kvaliteta života i sprečavanje pojave komplikacija.
- Primarni ciljevi:
 - Redukcija kardioresnalnog rizika u visokorizičnoj populaciji
 - Postizanje i održavanje glikoregulacije i regulacije TM

2022: Holistički pristup u lečenju T2DM





OSNOVNE KARAKTERISTIKE DM tip 1

- **Patofiziološka osnova DM tip 1:** autoimunskim mehanizmima posredovana destrukcija beta ćelija ostrvaca pankreasa (autoimunski insulitis)
- **Posledica:** nedostatak endogene sekrecije insulina
- **Strategija lečenja:**
 - nadoknadana insulina na način što sličniji prirodnoj sekreciji insulina i
 - dugotrajno i u toku celog dana postizanje glikemija bliskih normalnim (“skoro” normalna glikoregulacija)



Terapijski modeli za DM tip 1

- ISKLJUČIVO PRIMENA HUMANOG INSULINA ILI ANALOGA INSULINA u koncentraciji 100 ij/ml (PEN pribor)
- MODELI INSULINSKE TERAPIJE:
 - Intezivirana insulinska terapija (clIT), obično sa četiri dnevne doze insulina ili
 - Kontinuirana subkutana infuzija insulina (CSII) uz pomoć spoljašnje portabilne insulinske pumpe
- konvencionalni model sa dve doze insulina bilo kao fiksna ili fleksibilna kombinacija samo u slučaju ako se njime postiže zadovoljavajuća glikoregulacija ili pacijent nije motivisan



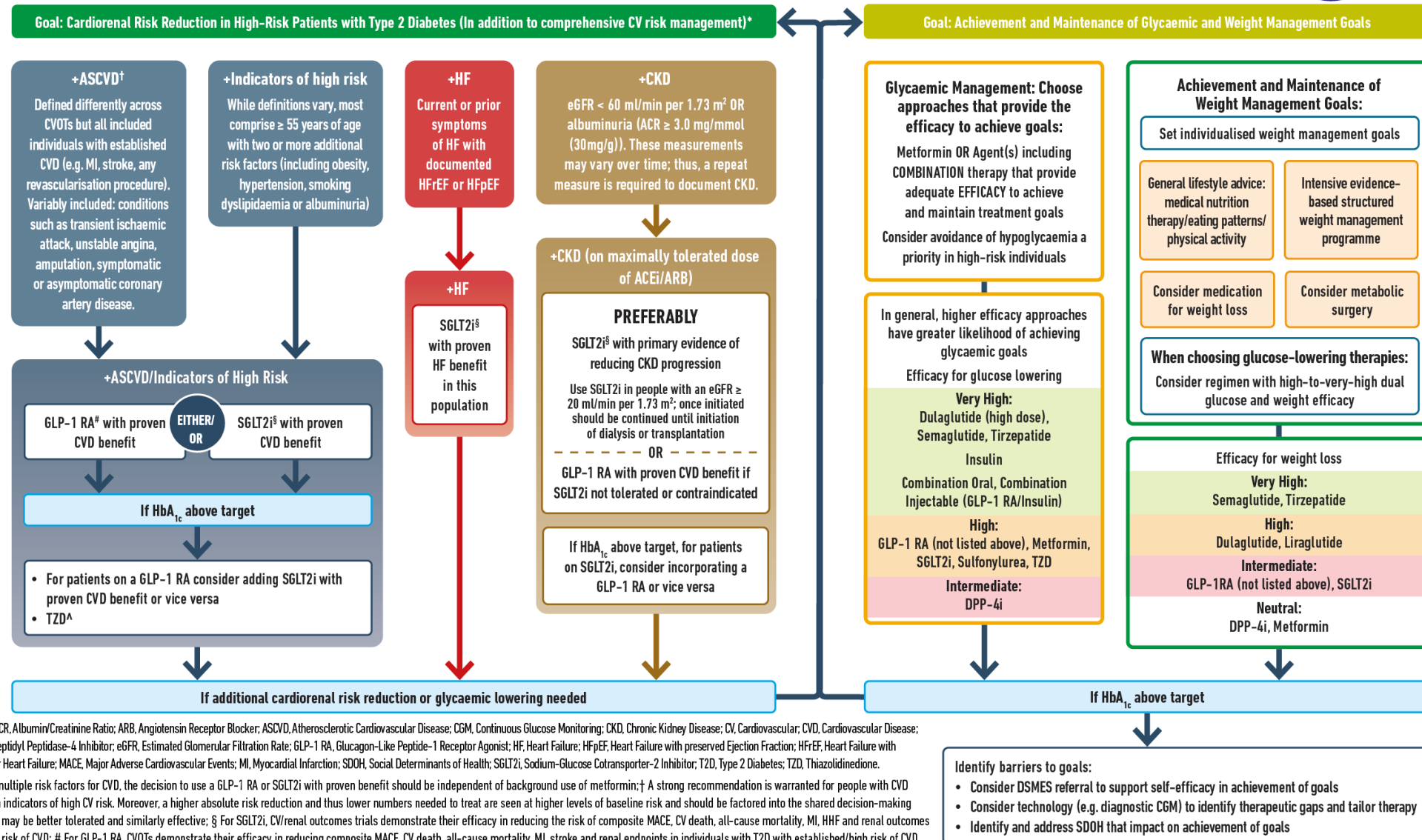
Konvencionalna intezivirana insulinska terapija

- Nacionalni vodič ga preporučuje kao osnovni oblik insulinske terapije u DM tip 1
- Pred glavne obroke primenjuje se insulin brzog i kratkog dejstva (bolusi), a pred spavanje dugodelujući insulin (bazal)
- Ukupna dnevna doza je strogo individualna (prosečno 0,5-1,0 U/kg)
- Bolusi čine 50-60%, a bazal 40-50% ukupne dnevne doze insulina
- Od ukupne doze koja odlazi na boluse 40% se daje pred doručak, 30% pred ručak i 30% pred večeru

Leč enje obolelih od T2DM

FIGURE 3: USE OF GLUCOSE-LOWERING MEDICATIONS IN THE MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES

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



ACEi, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor; ACR, Albumin/Creatinine Ratio; ARB, Angiotensin Receptor Blocker; ASCVD, Atherosclerotic Cardiovascular Disease; CGM, Continuous Glucose Monitoring; CKD, Chronic Kidney Disease; CV, Cardiovascular; CVD, Cardiovascular Disease; CVOT, Cardiovascular Outcomes Trial; DPP-4i, Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor; eGFR, Estimated Glomerular Filtration Rate; GLP-1 RA, Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist; HF, Heart Failure; HFpEF, Heart Failure with preserved Ejection Fraction; HFrEF, Heart Failure with reduced Ejection Fraction; HHF, Hospitalisation for Heart Failure; MACE, Major Adverse Cardiovascular Events; MI, Myocardial Infarction; SDOH, Social Determinants of Health; SGLT2i, Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor; TZD, Type 2 Diabetes; TZD, Thiazolidinedione.

* In people with HF, CKD, established CVD or multiple risk factors for CVD, the decision to use a GLP-1 RA or SGLT2i with proven benefit should be independent of background use of metformin;† A strong recommendation is warranted for people with CVD and a weaker recommendation for those with indicators of high CV risk. Moreover, a higher absolute risk reduction and thus lower numbers needed to treat are seen at higher levels of baseline risk and should be factored into the shared decision-making process. See text for details; ^ Low-dose TZD may be better tolerated and similarly effective; § For SGLT2i, CV/renal outcomes trials demonstrate their efficacy in reducing the risk of composite MACE, CV death, all-cause mortality, MI, HFrEF and renal outcomes in individuals with T2D with established/high risk of CVD; # For GLP-1 RA, CVOTs demonstrate their efficacy in reducing composite MACE, CV death, all-cause mortality, MI, stroke and renal endpoints in individuals with T2D with established/high risk of CVD.

Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, Rosas SE, Del Prato S, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tankova T, Tsapas A, Buse JB

Diabetes Care 2022; <https://doi.org/10.2337/dci22-0034>. Diabetologia 2022; <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2>.

Savremena strategija lečenja T2DM: postupak sa pacijentom



Prvi kontakt

- Određivanje ciljnih vrednosti glikoregulacije
- Definisanje kliničkih karakteristika pacijenta

Korak 1

- Inicijalna terapija
- Monoterapija ili Dvojna terapija ili Urgentna (insulinska terapija)

Korak 2

- Kombinovana terapija







Korak 3

- Injektabilna terapija

Korak 4

- Intenzifikacija insulinske terapije

Antidiabetesni lekovi: izbor u skladu sa karakteristikama pacijenta

	 HbA _{1c} reduction	 Effect on weight	 Risk of hypoglycaemia	 CV benefits		 Renal benefits	 Other adverse effects	Cost	Administration
				ASCVD	HF				
Metformin	↓↓↓↓	Neutral	Low	Potential benefit	Neutral	Neutral	GI events Lactic acidosis	\$	Oral
Other Sulphonylureas	↓↓↓↓	↑	Moderate	Neutral	Neutral	Moderate		\$	Oral
Gliclazide MR	↓↓↓↓	Neutral	Low	CV safety	Neutral	Benefit		\$	Oral
SGLT-2 inhibitors	↓↓	Low	Low	Benefit	Benefit	Benefit	GMI/UTIs, DKA, volume depletion	\$\$\$	Oral
DPP-4 inhibitors	↓	Neutral	Low	Neutral	Neutral**	Neutral		\$\$\$	Oral
GLP-1 receptor agonists	↓↓↓↓	↑	Low	Benefit***	Neutral	Moderate	Gastrointestinal events	\$\$\$\$\$	Oral SC injection
Insulin	↓↓↓↓		High	Neutral	Neutral	Neutral		\$\$	SC injection

Adapted from American Diabetes Association's standards of medical care in diabetes 2022 (Draznin B et al. Diabetes Care. 2022;45(Suppl 1):S125-S143)

*Newer generation, especially gliclazide, demonstrated lower risk of hypoglycemia and no increased risk of cardiovascular events compared to older generation; ** Potential risk of heart failure with saxagliptin; *** CV benefit demonstrated with liraglutide, dulaglutide and semaglutide (lixisenatide and exenatide: neutral)

Abbreviations. ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CV, cardiovascular; DKA, diabetic ketoacidosis; GI, gastrointestinal; GMI, genital mycotic infection; HF, heart failure; SC, subcutaneous; UTI, urinary tract infection

Korak 3

- Injektabilna terapija



- GLP1-RA su prva injektabilna terapija i uvode se kod najvećeg broja pacijenata pre insulina.
- Uvođenje insulina putem modela Bazal-oral terapije (antidiijabetici i bazalni insulin)
- U terapiji ostaju kardioarenoprotektivni lekovi (GLP1-RA i SGLT2i) i metformin.

MESTO INSULINA U T2DM



GLP1-RA treba
primeniti pre
insulina



Terapija insulinom započinje
primenom bazalnog insulina i doza se
vremenom titrira dok se ne postigne
ciljna jutarnja glikemija.



Kada se započne sa
insulinom nastavlja se
terapija kardioresno
protektivnim lekovima
(GLP1-RA i SGLT2i i
metformin).



Nastaviti edukativne
programe za T2DM

Korak 4

- Intenzifikacija insulinske terapije



- Intenzifikacija injektabilne terapije – uvođenje prandijalnog insulina (bolus insulina brzog i kratkog dejstva pred obrok).

BOT (bazalni insulin obično sa metforminom +/- drugi neinsulinski lekovi)

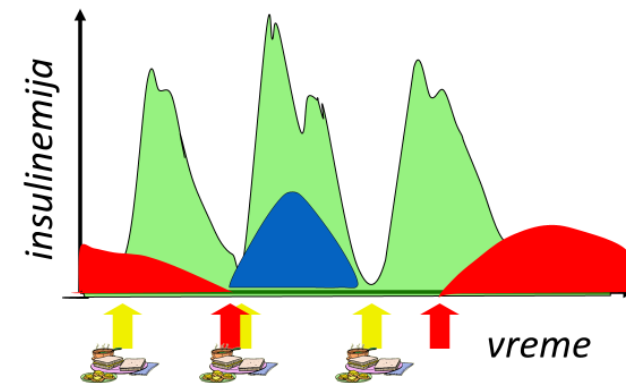
Ako HbA1c nije pod kontrolom, **razmotriti Bazal 1+ terapiju**
Intenziviranje terapije prema profilu pacijenta

**Dodati 1 dozu brzodelujućeg
insulina pre najvećeg obroka
(Bazal 1+)**

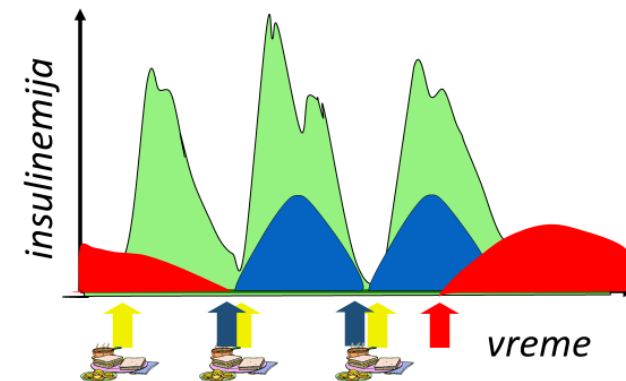
Ako HbA1c nije pod kontrolom, **bazal 2+ ili
bazal bolus**

**Dodati ≥ 2 injekcije
brzodelujućeg insulina pre
obroka ('bazal-bolus')**

Bazal 1+ (doza Regular HM insulina pred ručak utiče na
glikemije posle ručka i pred večeru)



Bazal 2+



Hronične komplikacije dijabetesa

HRONIČNE KOMPLIKACIJE DIABETES MELLITUS



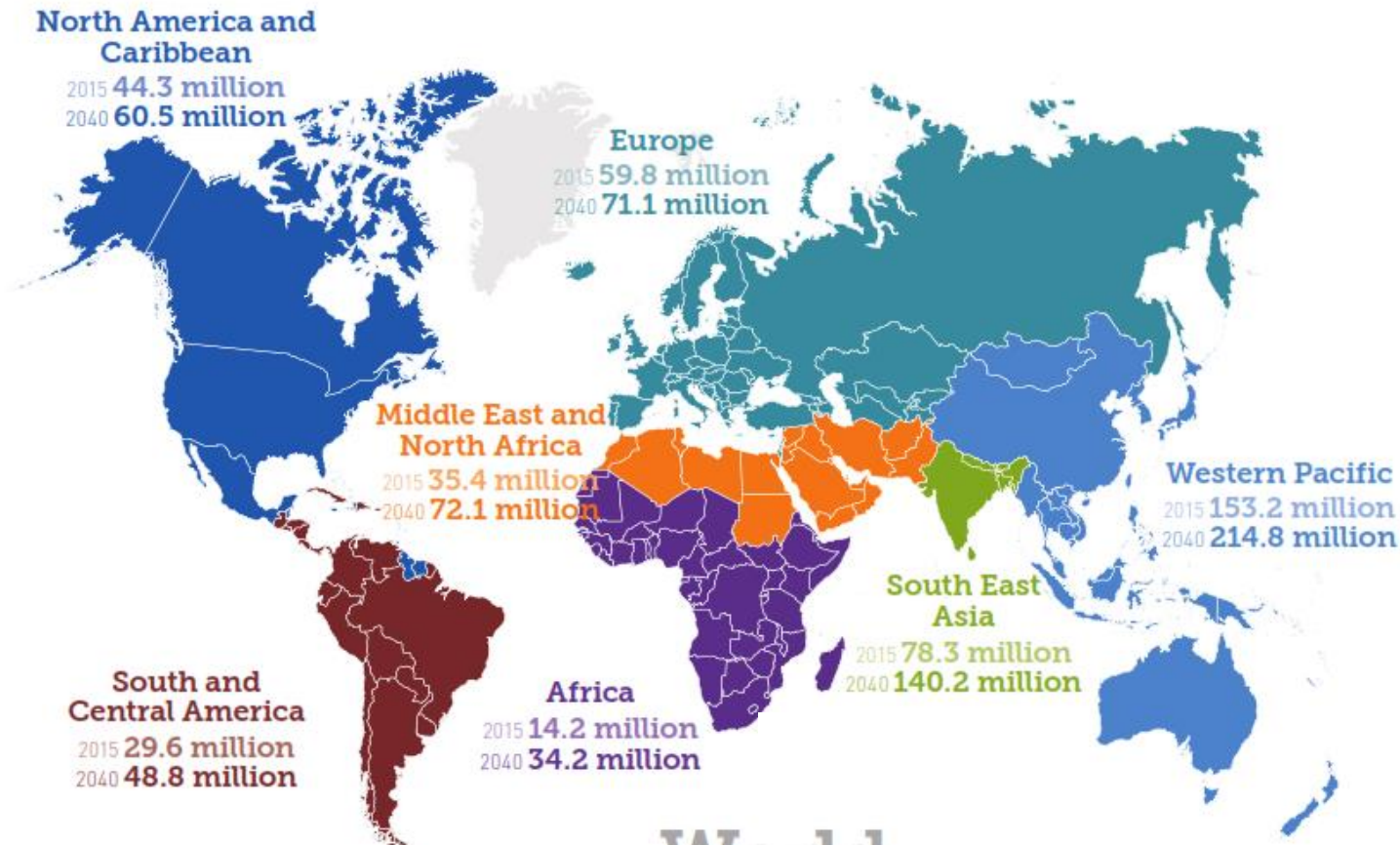
- **MAKROVASKULARNE:** rana, difuzna, ubrzana ateroskleroza (koronarna bolest, cerebrovaskularna bolest i periferna vaskularna bolest)
- **MIKROVASKULARNE:** strukturne promene (zadebljanje bazalne membrane kapilara, suženje arterija, dilatacija i izvijuganost vena itd.) i funkcionalne promene (poremećaj intrakapilarnog pritiska, protoka i permeabilnosti kapilara) u brojnim organima:
 - oko (katarakta, dijabetesna retinopatija),
 - bubreg (dijabetesna nefropatija),
 - periferni nervi (dijabetesna neuropatija).



Diabetes: globalna epidemija u ekspanziji

2015: oko 415 miliona ljudi širom sveta je imalo dijabetes

2040: oko 642 će imati dijabetes



~5.0 miliona ljudi je umrlo od dijabetesa i njegovih komplikacija u 2015

~12% od ukupnih izdataka za zdravstvo potrošeno je na dijabetes i njegove komplikacije

Dobrom kontrolom dijabetesa hronične komplikacije mogu biti prevenirane

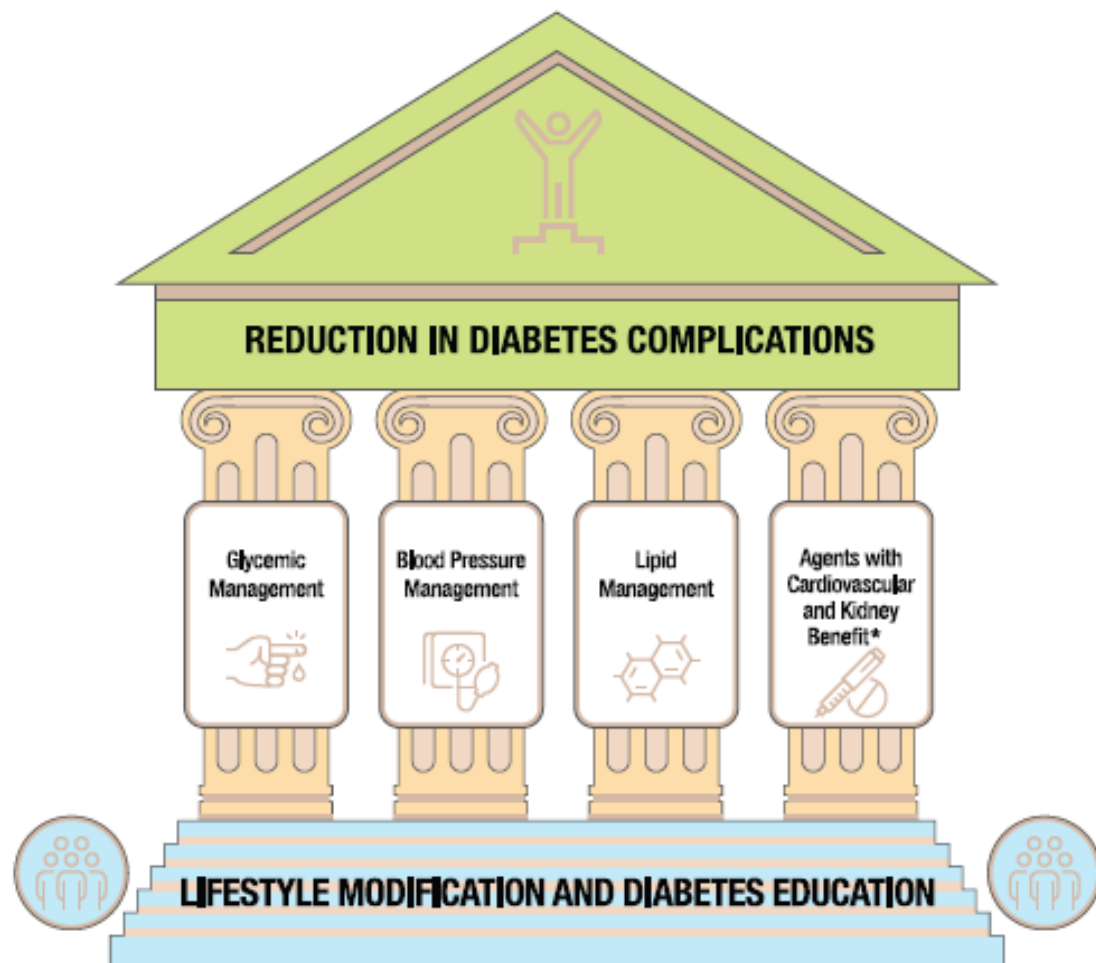


Figure 10.1—Multifactorial approach to reduction in risk of diabetes complications. *Risk reduction interventions to be applied as individually appropriate.