



DIABETES MELLITUS I DRUGA ENDOKRINOLOŠKA I METABOLIČKA STANJA

Prof.dr Aleksandar Lj. ĐUKIĆ

Fakultet medicinskih nauka

Klinički centar

KRAGUJEVAC



AGENDA

- DIABETES MELLITUS
 - Globalni pogled na dijabetes
 - Diabetes mellitus i savremeno društvo
 - Kako promeniti lice dijabetesa: značaj dobre glikoregulacije
- HIPERLIPIDEMIJE I AKUTNI KORONARNI SINDROM



AGENDA

- Globalni pogled na dijabetes
- Diabetes mellitus i savremeno društvo
- Kako promeniti lice dijabetesa: značaj dobre glikoregulacije
- Zaključak





Osnovne epidemiološke karakteristike dijabetesa danas

1. Dijabetes je veliki i rastući problem, troškovi društva su veliki i rastu.
2. Dijabetes je zapostavljeno pitanje vezano za razvoj zemlje, a pogađa sve države.
3. Postoji isplativo rešenje da se smanji globalna epidemija dijabetesa.
4. Dijabetes nije samo zdravstveno pitanje, njegovi uzroci su multi-sektorijalni i zahtevaju multi-sektorijalni odgovor.
5. Sastanak na visokom nivou u UN nije kraj međunarodne posvećenosti rešavanju njegovog pitanja; to je start za konkretnu i koordinisanu akciju



Globalni porast dijabetesa

- Globalna prevalenca 9% u populaciji 18+ godina (90% ima DM tip 2)
- 366 miliona ljudi je imalo dijabetesa u 2011; do 2030 njihov broj će narasti na 552 miliona
- Broj ljudi sa DM tip 2 je u porastu u svim zemljama
- 80% ljudi sa dijabetesom živi u nerazvijenim ili u zemljama u razvoju
- Najveći broj ljudi sa dijabetesom je između 40 i 59 godina starosti
- 183 miliona ljudi (50%) sa dijabetesom nije dijagnostikovano
- Dijabetes je izazvao 4.6 miliona smrtnih ishoda u 2011
- 78 000 dece dobije dijabetes tip 1 svake godine

(1) Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva, World Health Organization, 2012.

(2) World Health Organization. Global Health Estimates: Deaths by Cause, Age, Sex and Country, 2000-2012. Geneva, WHO, 2014.



Top 10 zemalja po broju stanovnika sa dijabetesom

Top 10: Countries/territories of number of people with diabetes (20-79 years), 2011 and 2030

COUNTRY /TERRITORY	2011 MILLIONS
1 China	90.0
2 India	61.3
3 United States of America	23.7
4 Russian Federation	12.6
5 Brazil	12.4
6 Japan	10.7
7 Mexico	10.3
8 Bangladesh	8.4
9 Egypt	7.3
10 Indonesia	7.3

COUNTRY /TERRITORY	2030 MILLIONS
1 China	129.7
2 India	101.2
3 United States of America	29.6
4 Brazil	19.6
5 Bangladesh	16.8
6 Mexico	16.4
7 Russian Federation	14.1
8 Egypt	12.4
9 Indonesia	11.8
10 Pakistan	11.4



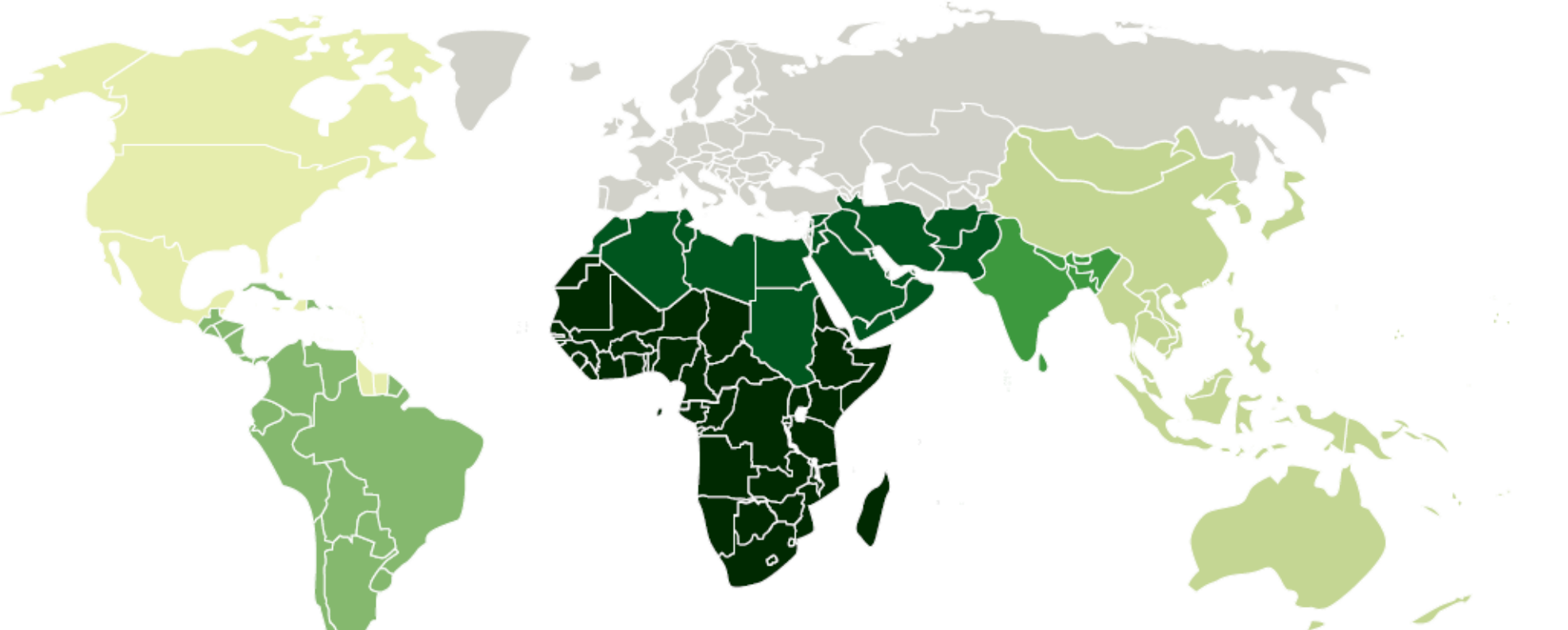
Top 10 zemalja po prevalenciji osoba sa dijabetesom

Table 2.1. Top 10 countries/territories for prevalence* (%) of diabetes (20-79 years), 2011 and 2030

COUNTRY /TERRITORY	2011 PREVALENCE (%)	COUNTRY /TERRITORY	2030 PREVALENCE (%)
1 Kiribati	25.7	1 Kiribati	26.3
2 Marshall Islands	22.2	2 Marshall Islands	23.0
3 Kuwait	21.1	3 Kuwait	21.2
4 Nauru	20.7	4 Tuvalu	20.8
5 Lebanon	20.2	5 Nauru	20.7
6 Qatar	20.2	6 Saudi Arabia	20.6
7 Saudi Arabia	20.0	7 Lebanon	20.4
8 Bahrain	19.9	8 Qatar	20.4
9 Tuvalu	19.5	9 Bahrain	20.2
10 United Arab Emirates	19.2	10 United Arab Emirates	19.8

*comparative prevalence

Map: IDF Regions and global projections of the number of people with diabetes (20-79 years), 2011 and 2030

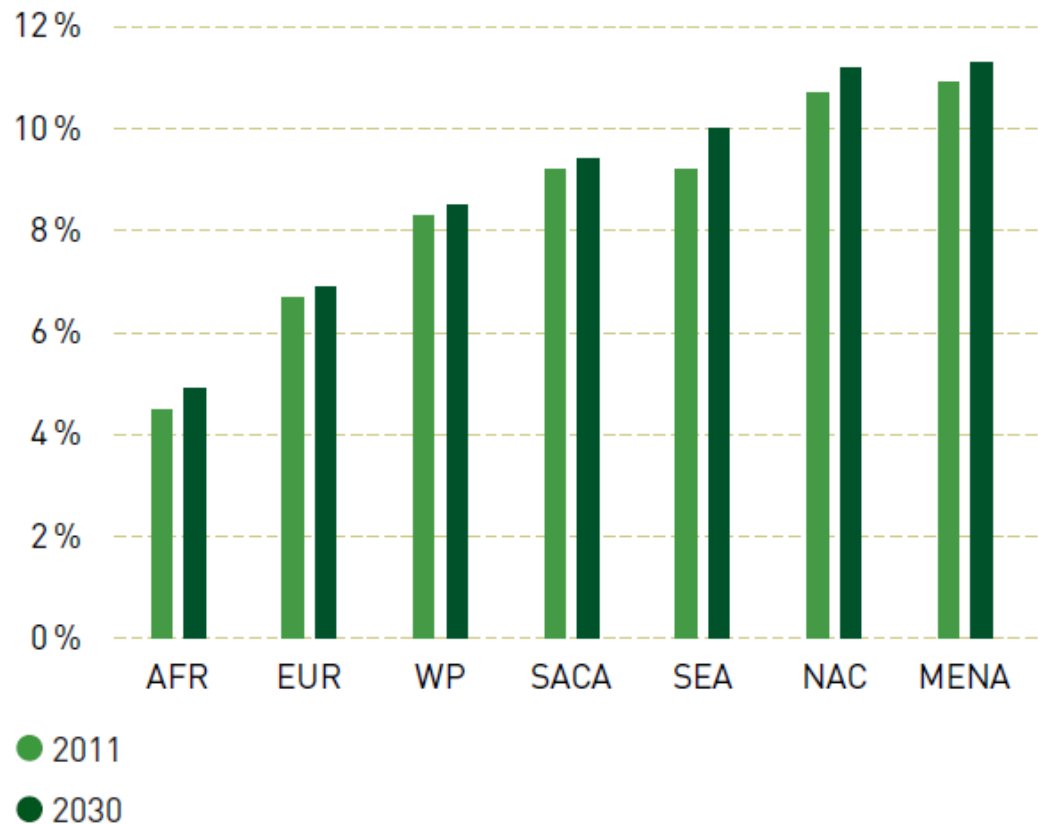


REGION	2011 MILLIONS	2030 MILLIONS	INCREASE %
● Africa	14.7	28.0	90%
● Middle East and North Africa	32.8	59.7	83%
● South-East Asia	71.4	120.9	69%
● South and Central America	25.1	39.9	59%
● Western Pacific	131.9	187.9	42%
● North America and Caribbean	37.7	51.2	36%
● Europe	52.6	64.0	22%
World	366.2	551.8	51%



Prevalencija dijabetesa (%) po regionima, polu i starosti

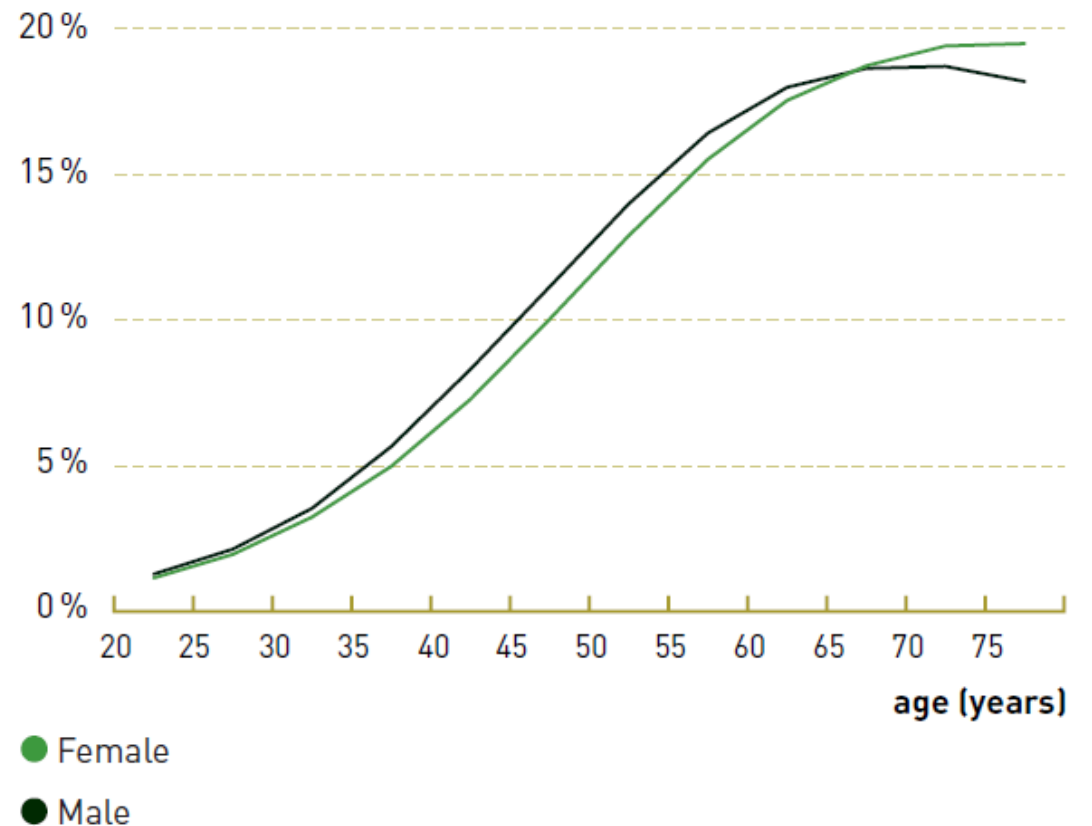
Figure 2.1. Prevalence*(%) of diabetes (20-79 years) by IDF region, 2011 and 2030



● 2011
● 2030

*comparative prevalence

Figure 2.2. Prevalence (%) of people with diabetes by age and sex, 2011



● Female
● Male



Projekcije porasta dijabetesa

- 1 od 3 dečaka rođenih u Americi u 2000.god će tokom života oboleti od dijabetesa
- 2 od 5 devojčica rođenih u Americi u 2000.god će tokom života obelotei od dijabetesa
- Svako drugo dete Latinoameričkog porekla koje je rođeno 2000.god u Americi će oboleti od dijabetesa



Epidemiološki faktori za DM tip 1

- Faktori okoline mogu da izazovu DM tip 1 kod eksperimentalnih životinja
- Geografske varijae
- Temporalne varijacije
- Migranti (rizik od novog okruženja)
- Faktori okoline mogu da izazovu DM tip 1 kod ljudi

DM tip 1 kod mladih osoba

AT A GLANCE

2011

Total child population (0-14 years, billions)	1.9
---	-----

TYPE 1 DIABETES IN CHILDREN (0-14 YEARS)

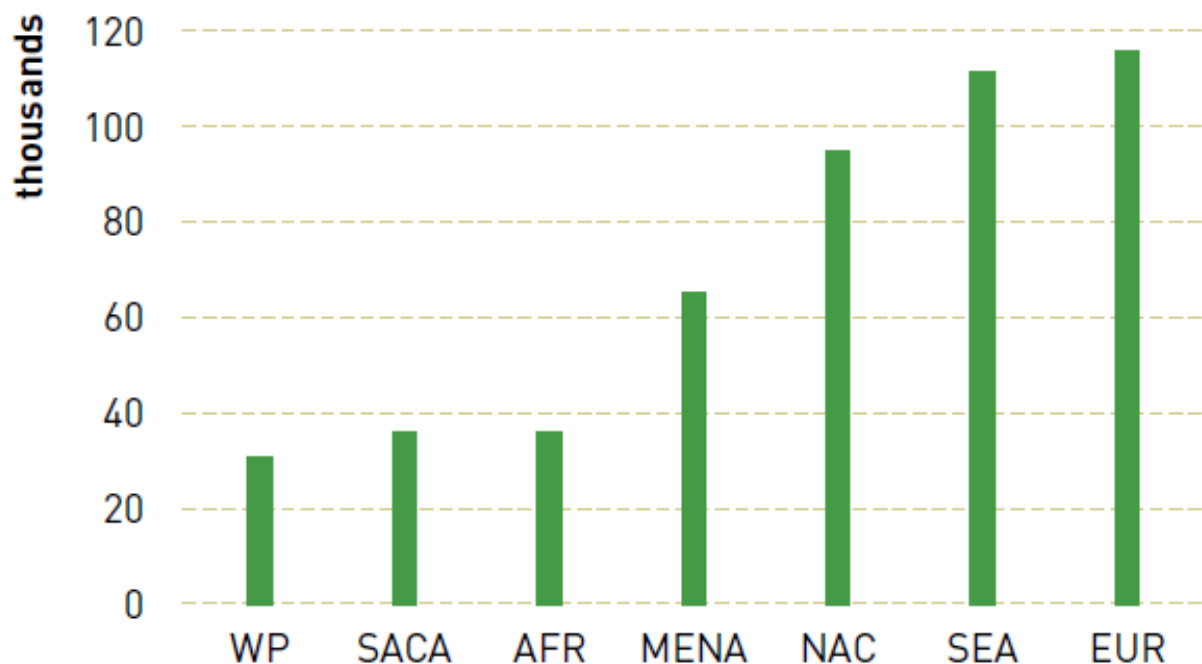
Number of children with type 1 diabetes (thousands)	490.1
---	-------

Number of newly-diagnosed children per year (thousands)	77.8
---	------

Annual increase in incidence (%)	3.0
----------------------------------	-----

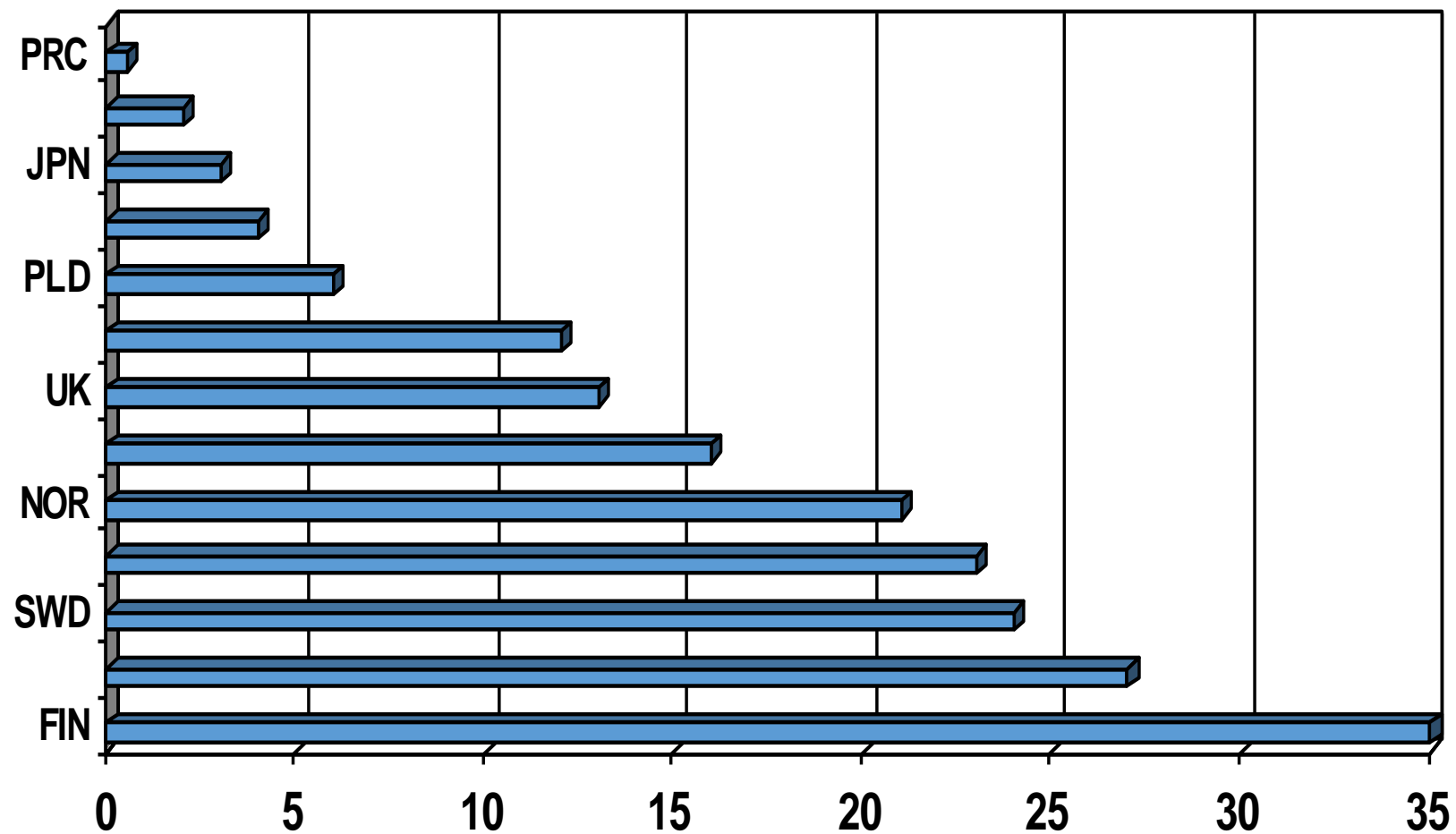


Figure 2.5. Estimated number of children (0-14 years) with type 1 diabetes by IDF region, 2011

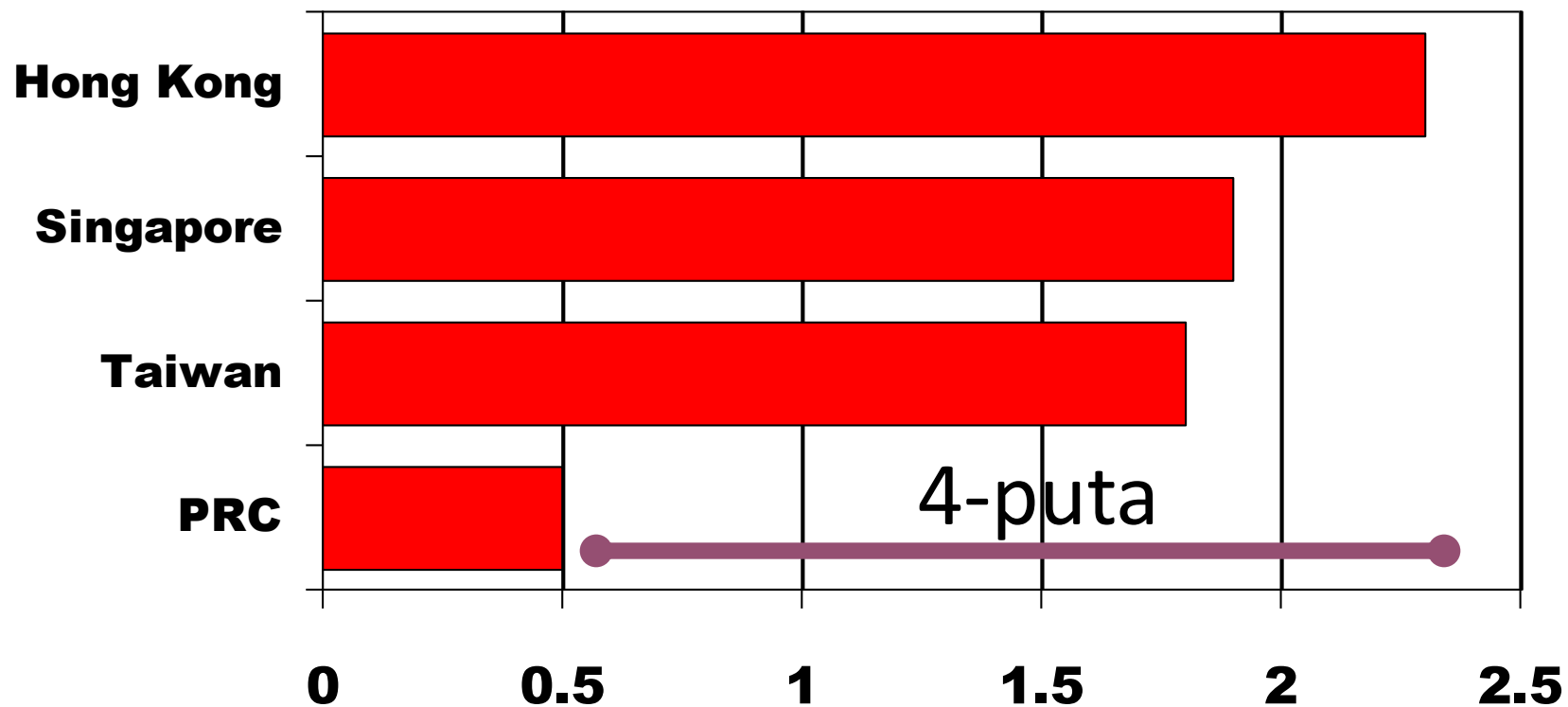




Incidencija DM tip 1

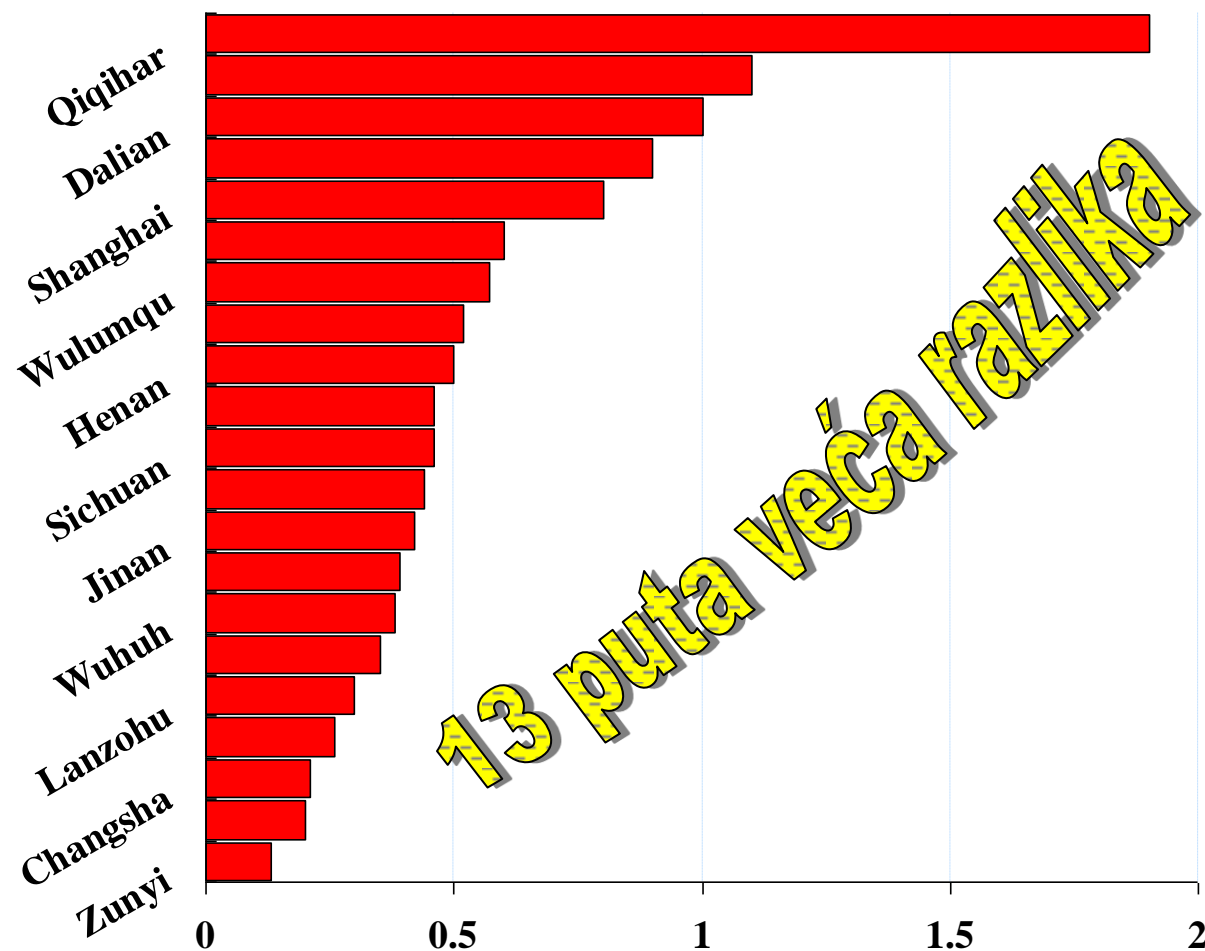


Migranti u Kini





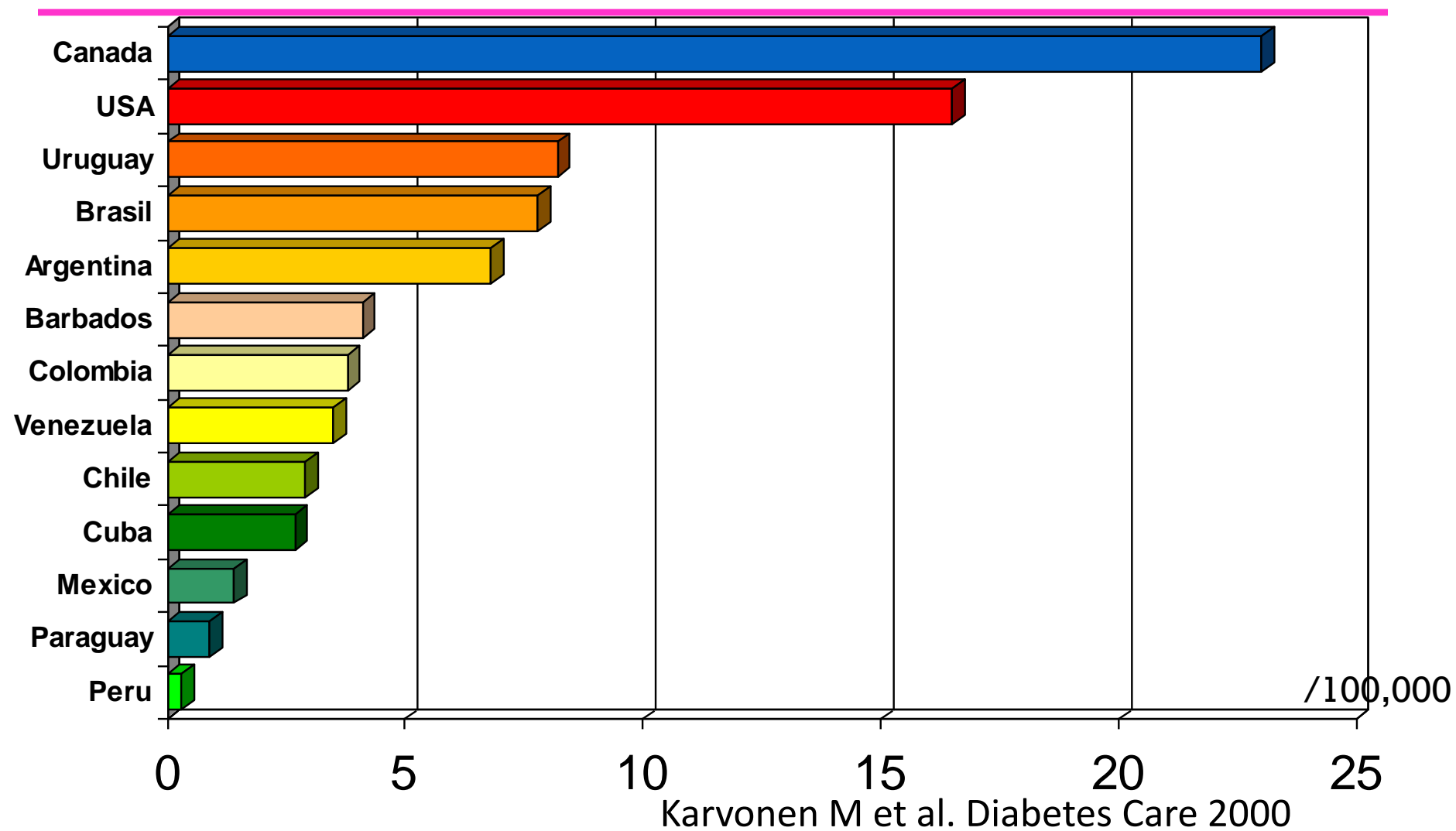
Geografske varijacije unutar Kine



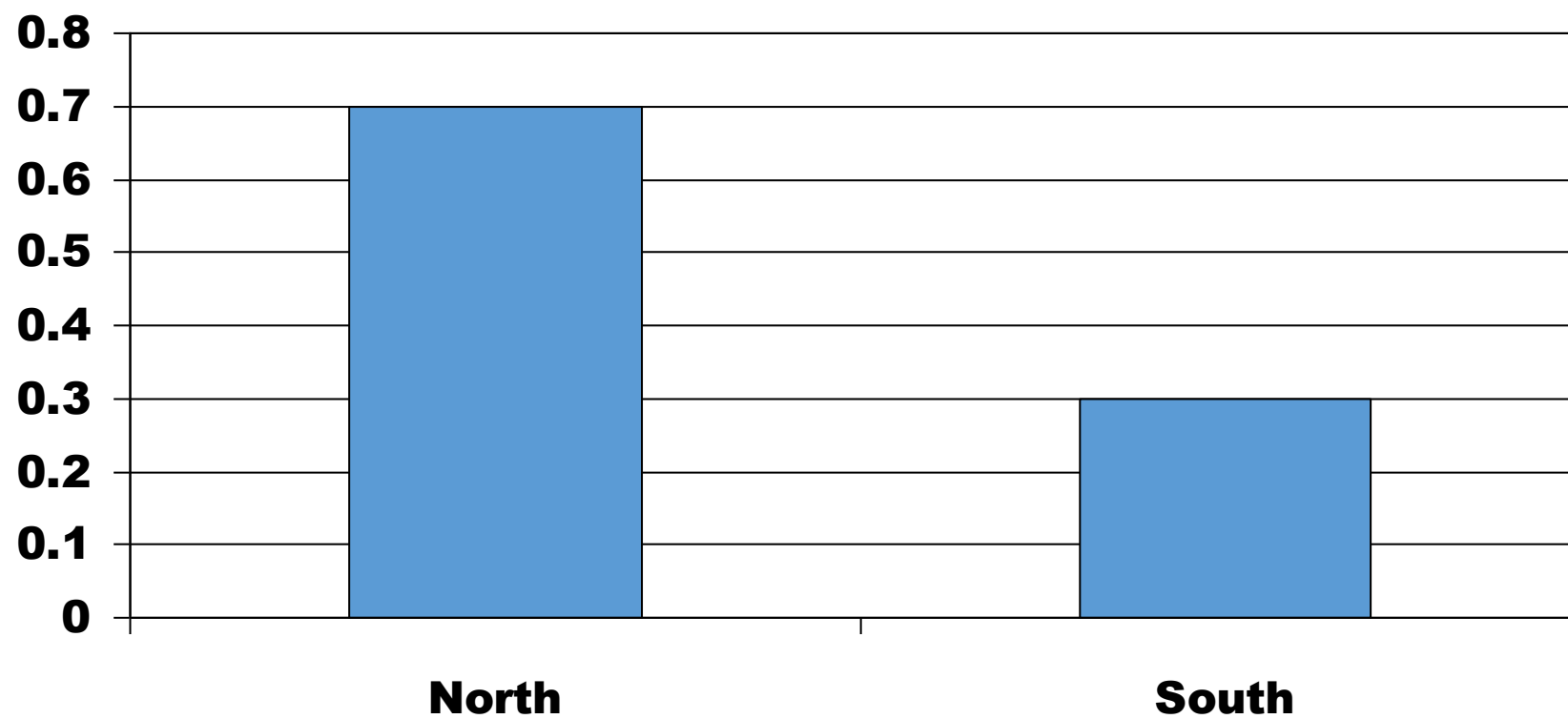


Incidencija DM tip1 u Americi

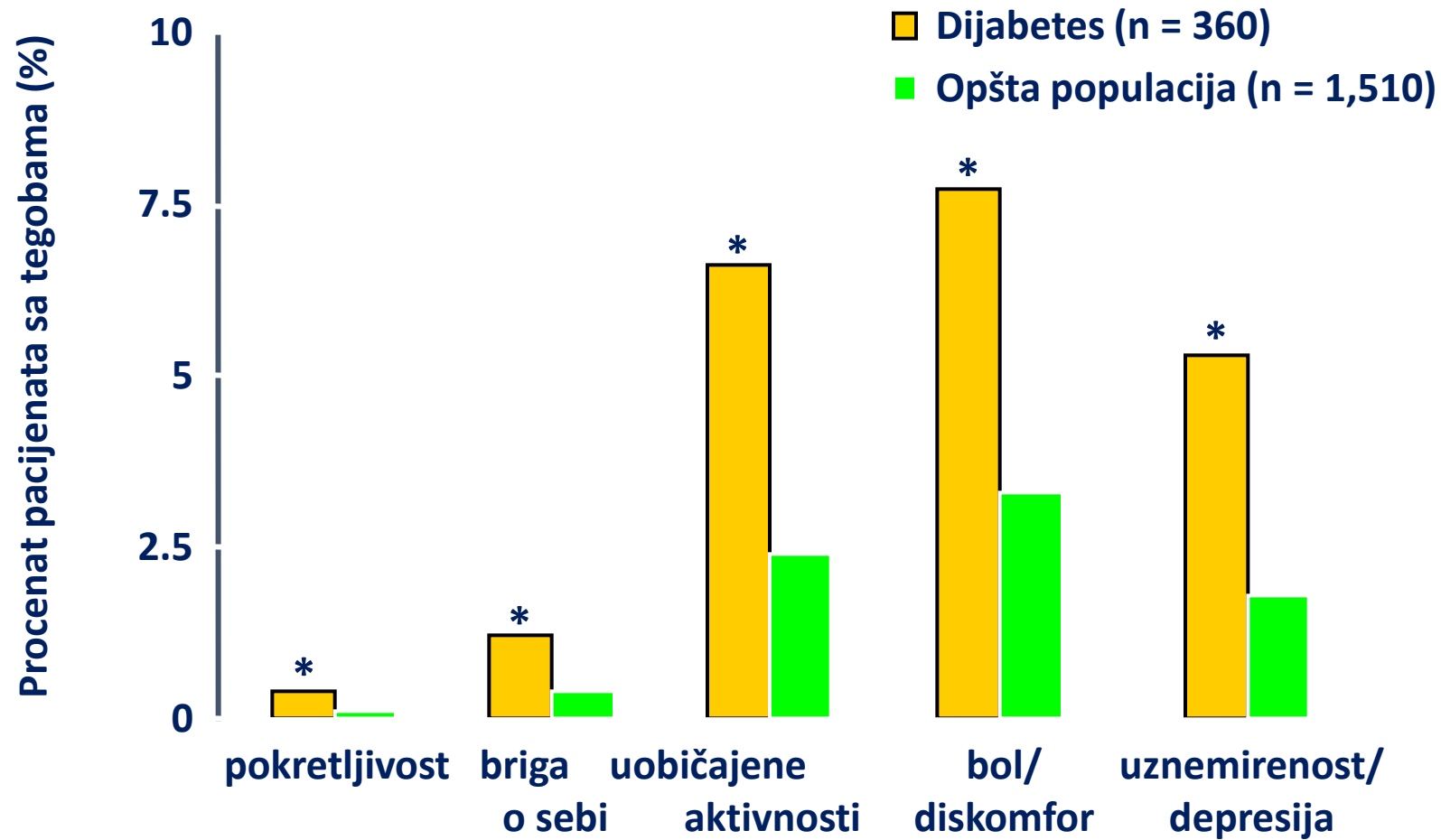
0 – god– DIAMOND Project



Varijacije “jug-sever”



Kvalitet života pacijenata

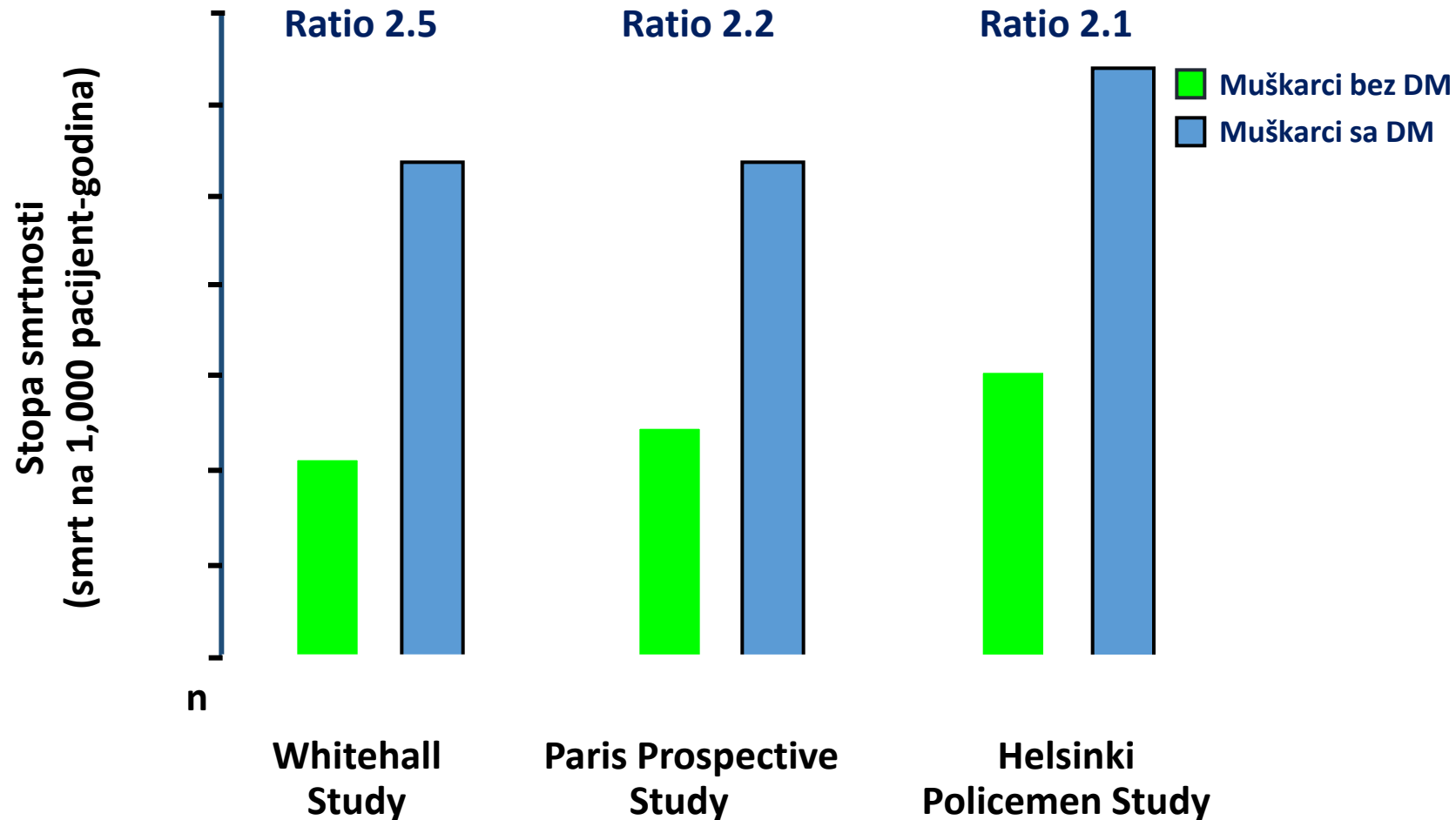


* $P < 0.01$

Adapted from Williams R, et al. *The True Costs of Type 2 Diabetes in the UK. Findings from T²ARDIS and CODE-2 UK*, GlaxoSmithKline, 2002.



Stopa smrtnosti* je dva puta veća u muškaraca sa DM



*za sve uzroke smrti muškaraca starosti 44–55 godina

Adapted from Balkau B, *et al. Lancet* 1997; 350:1680.



AGENDA

- Globalni pogled na dijabetes
- **Diabetes mellitus i savremeno društvo**
- Kako promeniti lice dijabetesa: značaj dobre glikoregulacije
- Zaključak



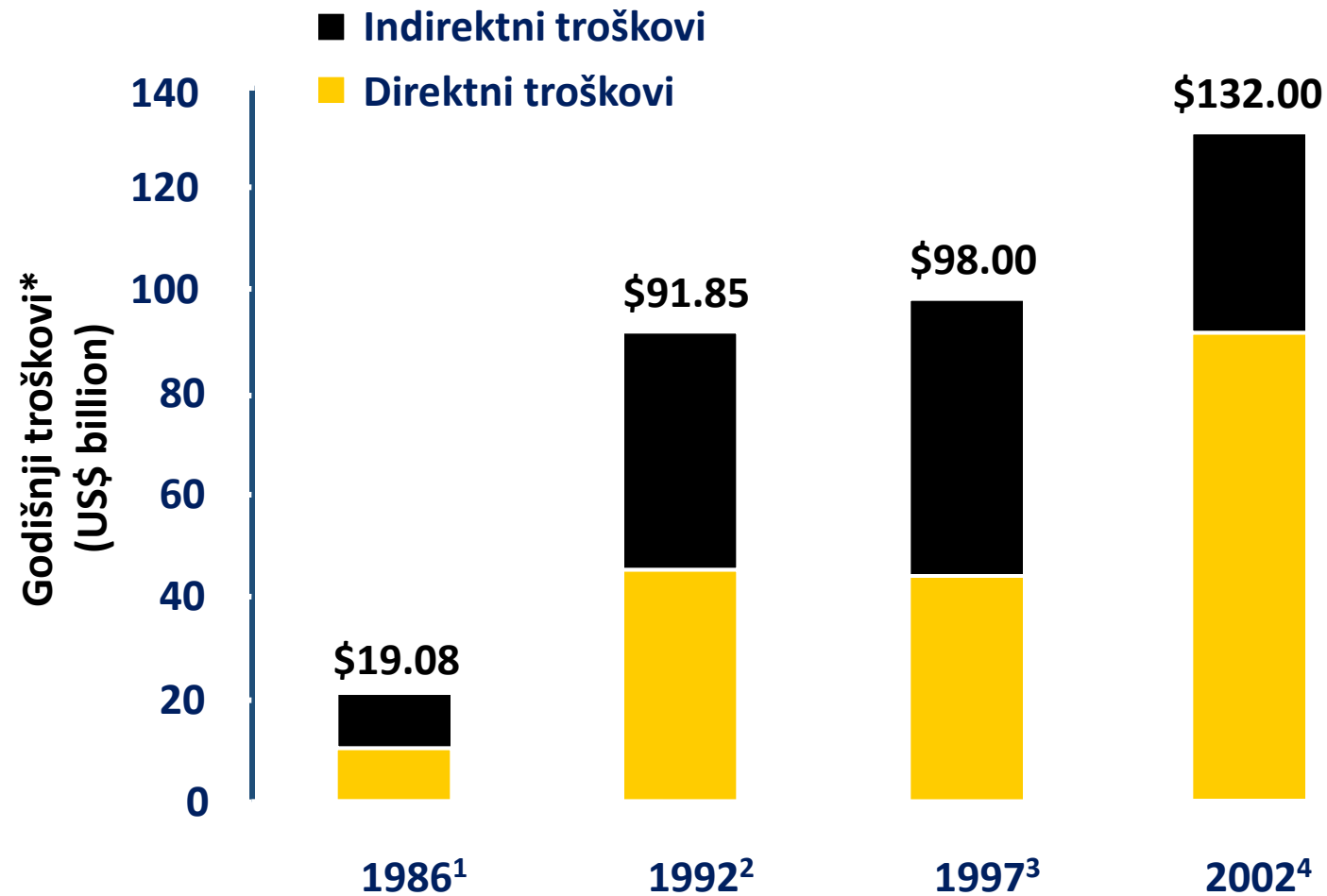
Troškovi vezani za dijabetes u USA, 2012

- \$245 milijardi: ukupni troškovi
- Direktni medicinski troškovi \$176 milijardi
- Smanjena produktivnost \$69 milijardi
- Oboleli od dijabetesa imaju 2,3 puta veće troškove u odnosu na populaciju bez dijabetesa

Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2012;

<http://www.diabetes.org/diabetes-basics/statistics/#sthash.Mvc4mr4t.dpuf>

Porast troškova zbog DM

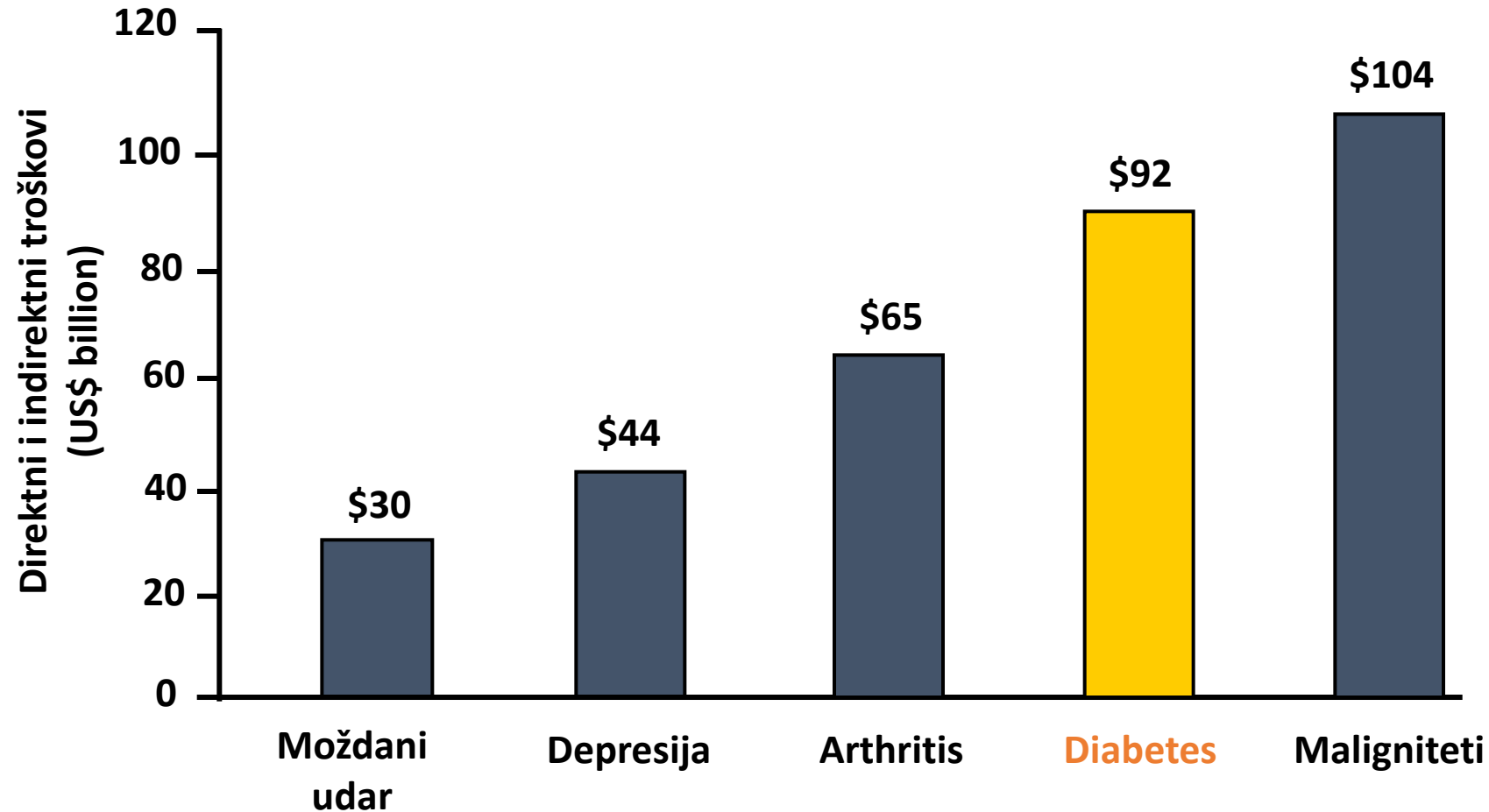


*Procenjeno za US

¹Huse DM, et al. *JAMA* 1989; 262:2708–2713. ²Javitt JC & Chiang Y-P. In: *Diabetes In America*. 1995; 601–611. NIH Publication No. 95-1468. ³ADA. *Diabetes Care* 1998; 21:296–309. ⁴Report from the ADA. *Diabetes Care* 2003; 26:917–932.



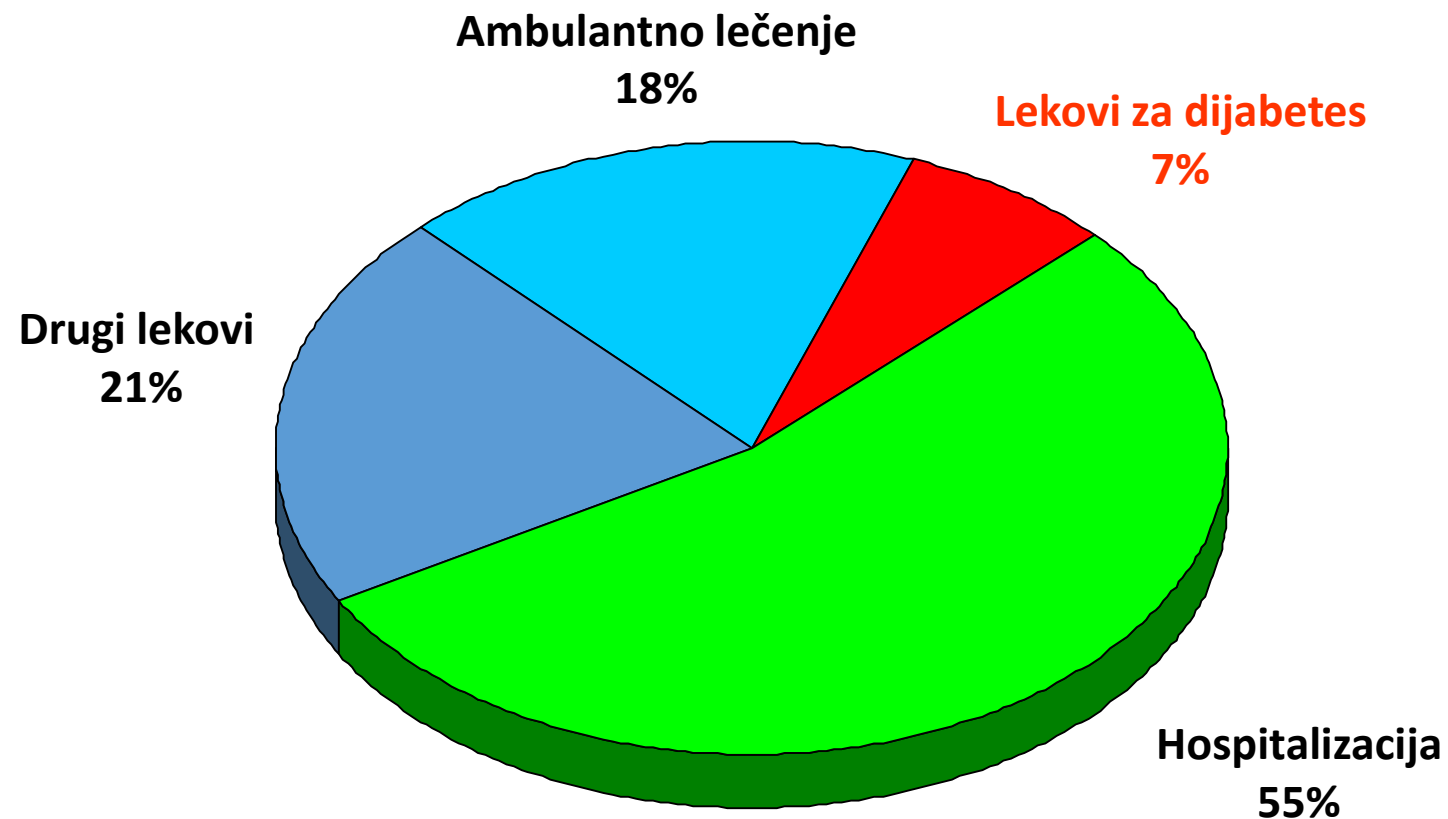
Relativni troškovi zbog DM



US podaci 1990–1993

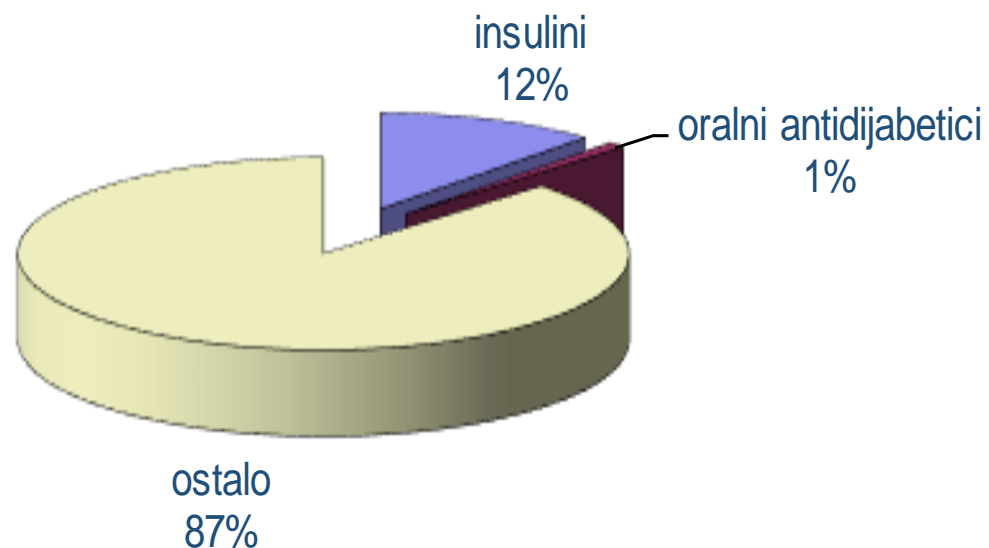
Adapted from www.cdc.gov/diabetes/pubs/costs/index.htm. Accessed 1 April 2007.

Troškovi lečenja DM u Evropi



= € 29 milijardi godišnje

UČEŠĆE TROŠKOVA LEČENJA PACIJENATA OBOLELIH OD DIABETES MELLITUS-A KOJI SU HOSPITALIZOVANI U KC KG U PERIODU 01.01.-30.09.2007.



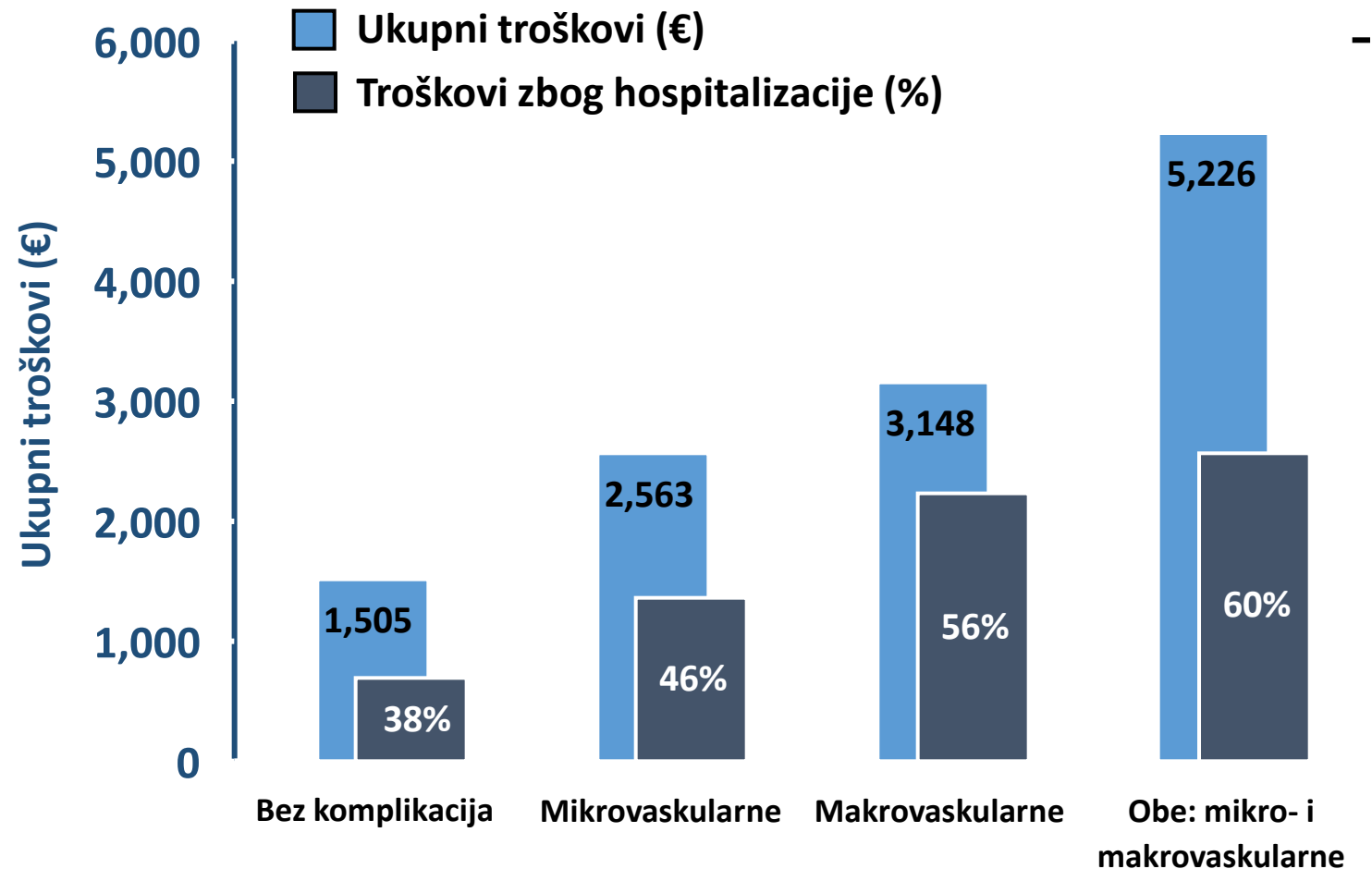
■ insulini

■ oralni antidiijabetici

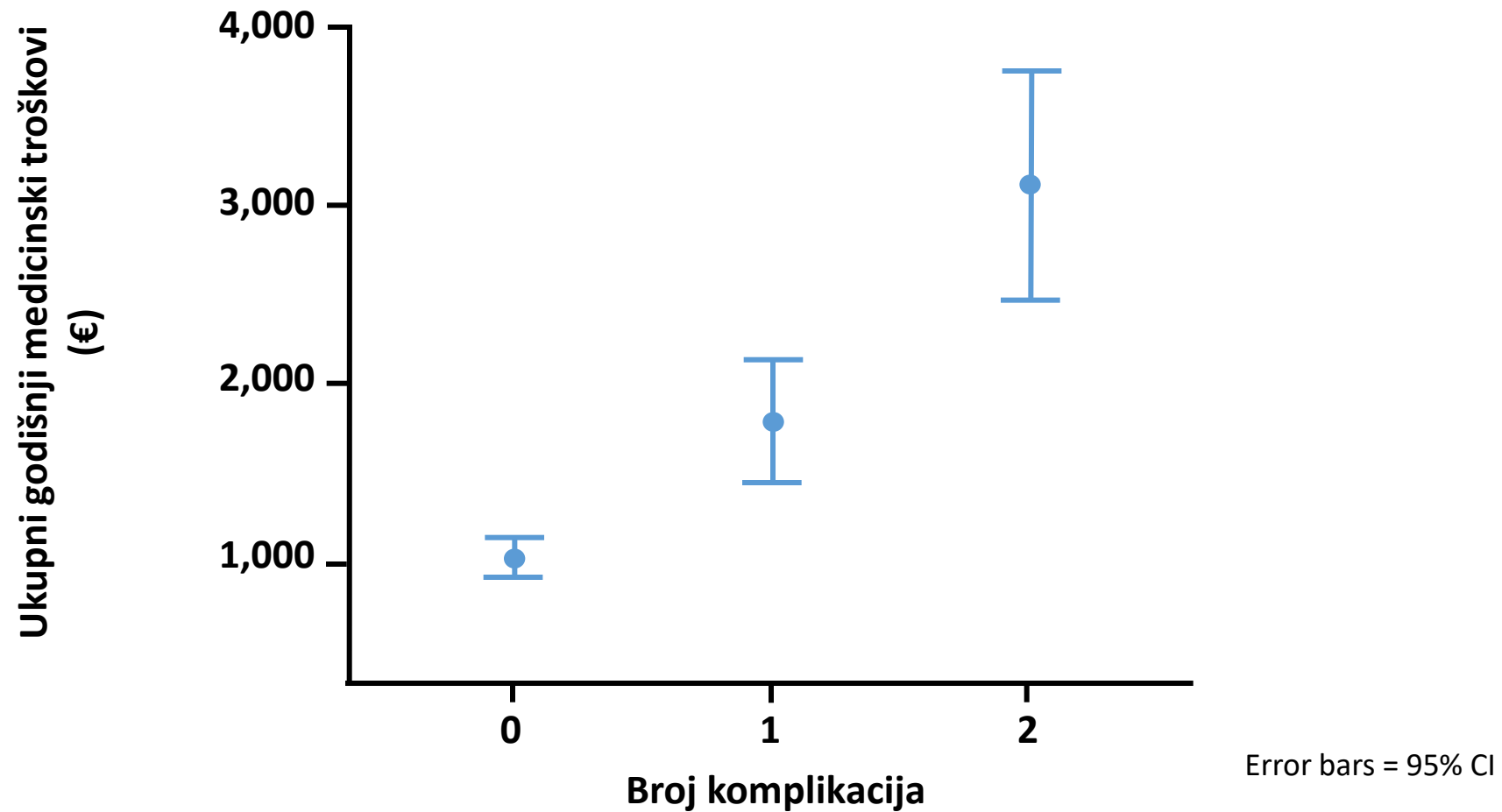
■ ostalo



CODE-2: uticaj komplikacija na troškove lečenja u 8 Evropskih zemalja



Ukupni godišnji medicinski troškovi rastu sa brojem komplikacija



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

ИПБ: ПРЕВЕНТИВНА МЕДИЦИНА

МОДУЛ 2

ПРЕВЕНЦИЈА ХРОНИЧНИХ КОМПЛИКАЦИЈА ШЕЋЕРНЕ БОЛЕСТИ

Оливера Ђуровић, 28/2017

Крагујевац, 2018.

САДРЖАЈ

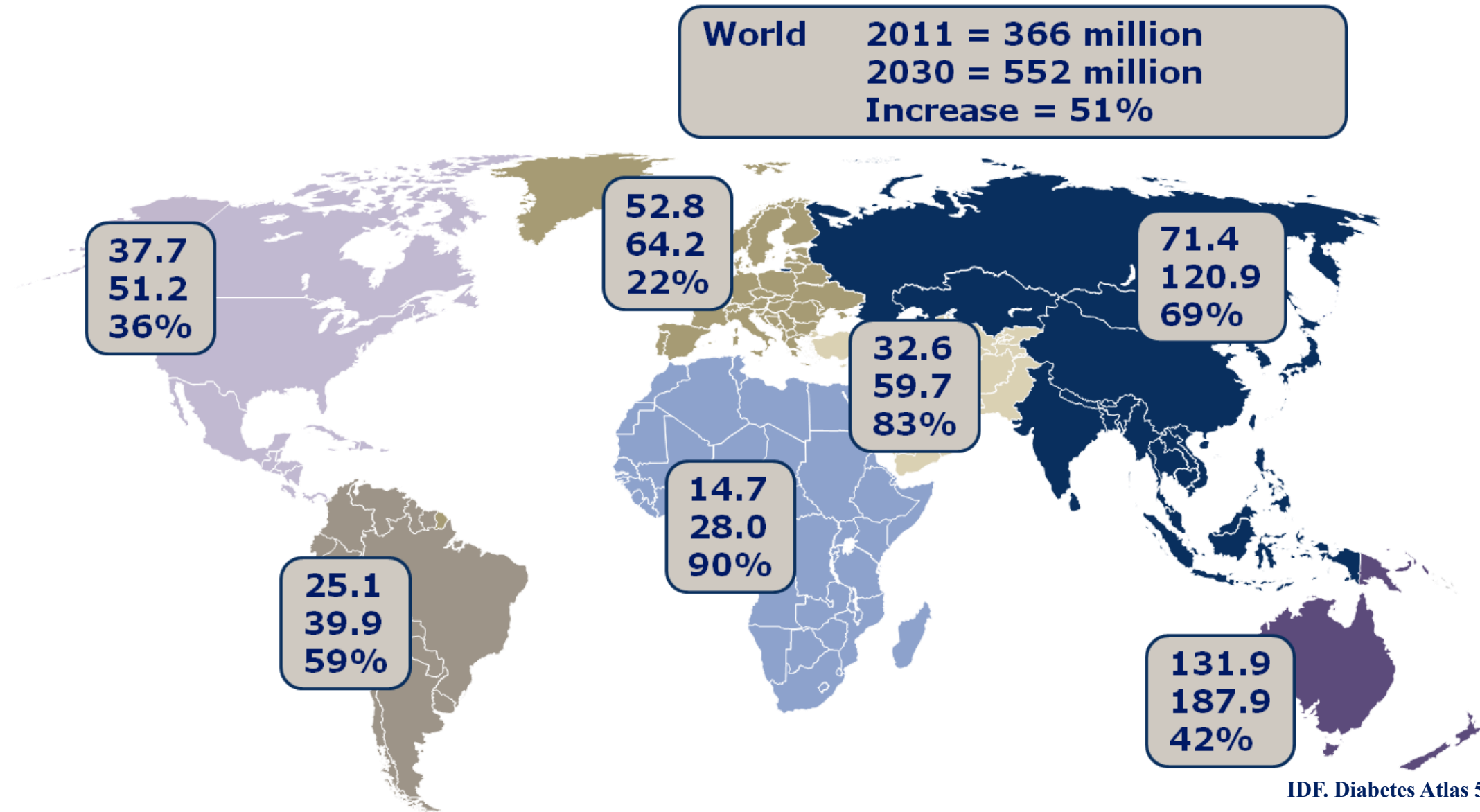
1. УВОД	3
1.1. Компликације шећерне болести	5
1.1.1. Позне компликације дијабес мелитуса-теоријски приступ	5
2. ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ И ПРЕВЕНЦИЈА КОМПЛИКАЦИЈА ШЕЋЕРНЕ БОЛЕСТИ	7
3. ЗАКЉУЧАК	13
ЛИТЕРАТУРА	15



AGENDA

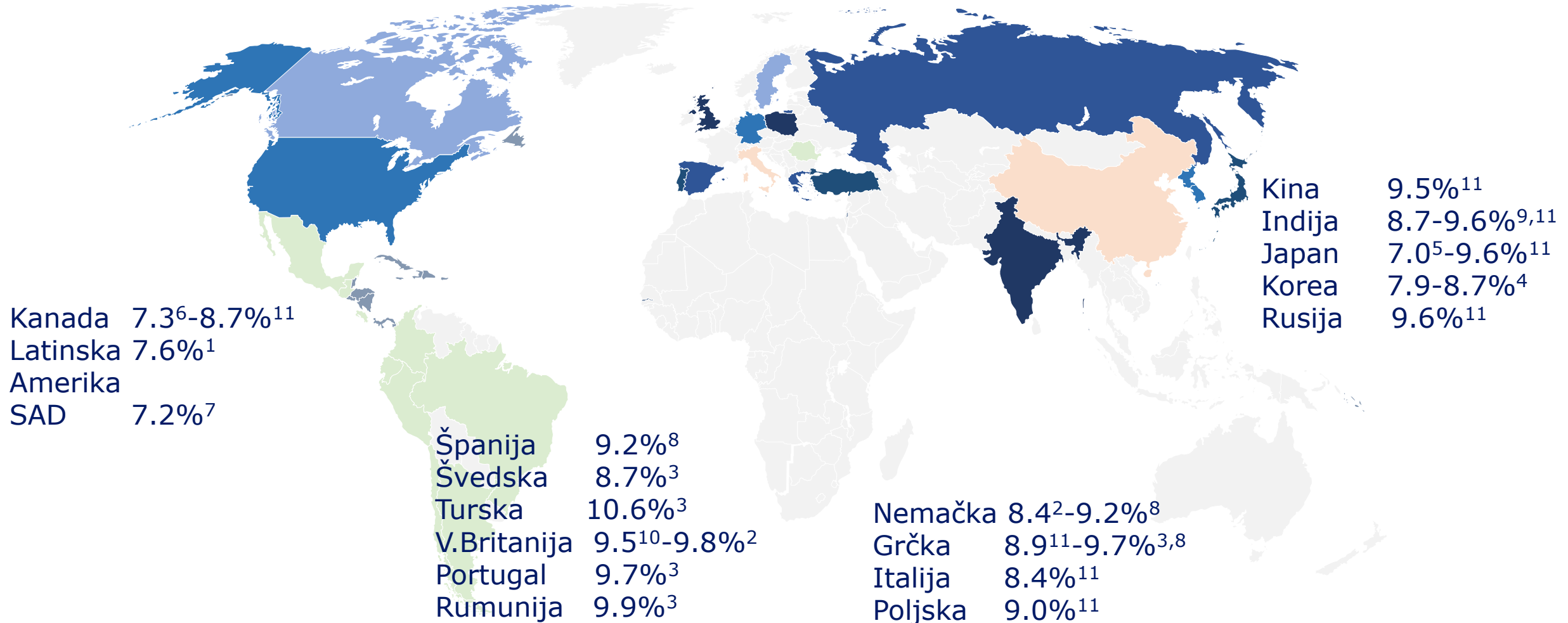
- Globalni pogled na dijabetes
- Diabetes mellitus i savremeno društvo
- Kako promeniti lice dijabetesa: značaj dobre glikoregulacije
- Zaključak

The Diabetes Epidemic: Global Projections, 2010–2030





Uprkos savremenoj terapiji, veliki broj pacijenata sa dijabetesom tip 2 ima lošu glikoregulaciju



¹Lopez Stewart et al, 2007; ²Kostev & Rathmann, 2013; ³Oguz et al, 2013; ⁴Ko et al, 2007; ⁵Arai et al, 2008 – Type 1 & 2 Diabetes; ⁶Harris et al, 2005; ⁷Hoerger et al, 2007 – Type 1 & 2 Diabetes; ⁸Liebl et al, 2012; ⁹Shah et al, 2009; ¹⁰Blak et al. 2012; ¹¹Valensi et al, 2008

Evolucija ciljeva terapije dijabetesa

- Eliminisanje **simptoma** dijabetesa
- Smanjenje rizika od razvoja **mikrovaskularnih** komplikacija
- Smanjenje rizika od razvoja **makrovaskularnih** komplikacija



Nove ADA/EASD preporuke za lečenje DM tip 2 - 2015

140

Diabetes Care Volume 38, January 2015



Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach

Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes

Diabetes Care 2015;38:140–149 | DOI: 10.2337/dc14-2441

Silvio E. Inzucchi,¹ Richard M. Bergenstal,²
John B. Buse,³ Michaela Diamant,⁴
Ele Ferrannini,⁵ Michael Nauck,⁶
Anne L. Peters,⁷ Apostolos Tsapas,⁸
Richard Wender,^{9,10} and
David R. Matthews^{11,12,13}

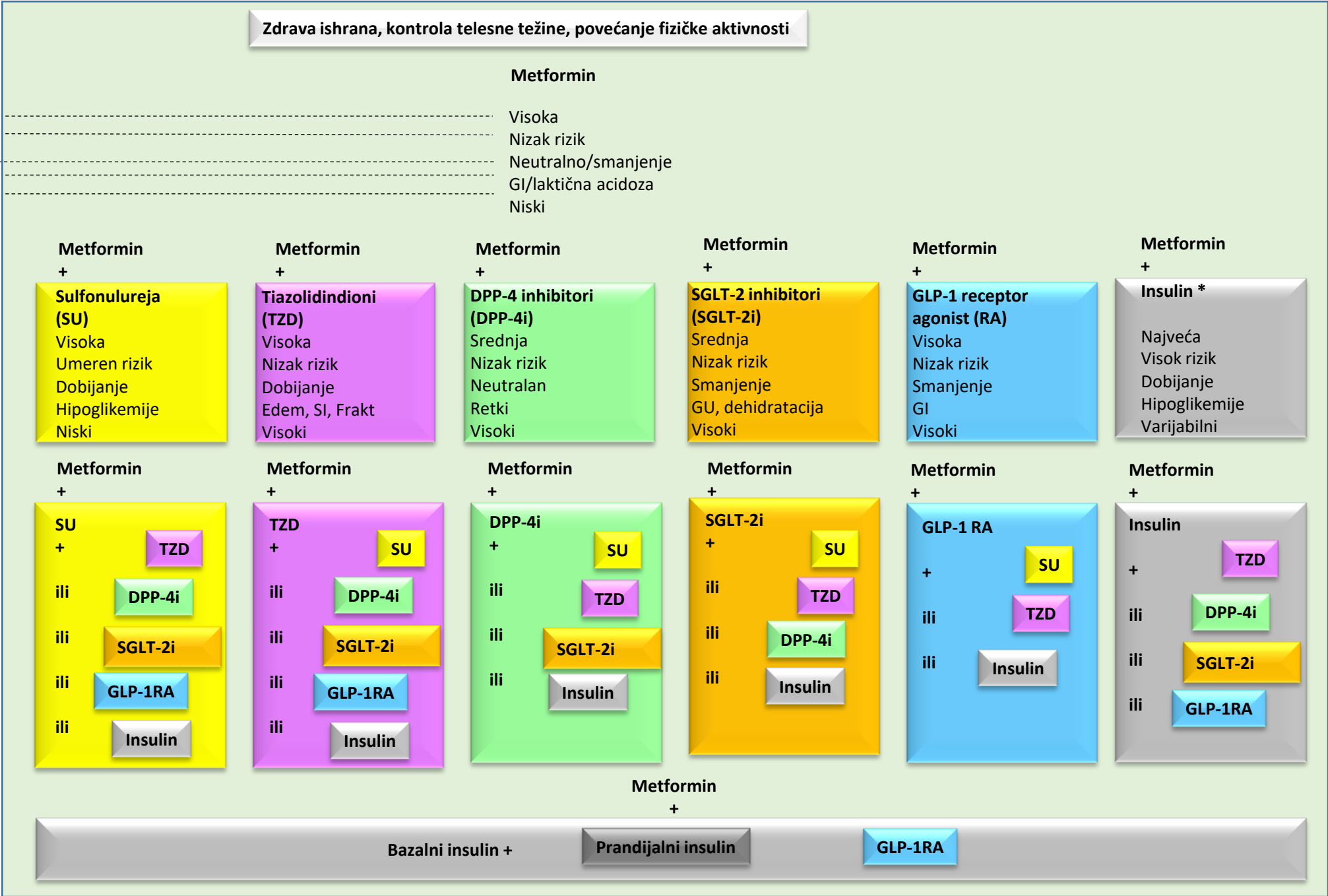
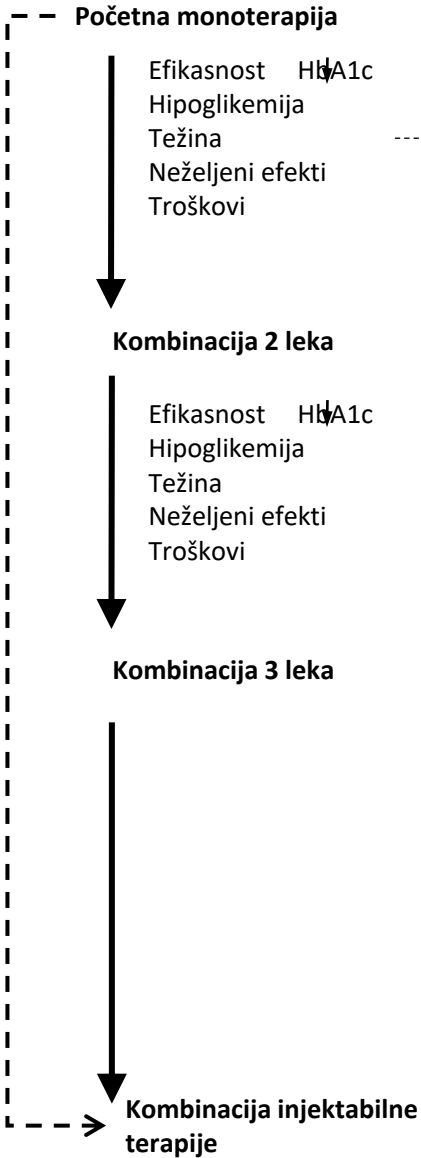
¹Section of Endocrinology, Yale University School of Medicine, Yale-New Haven Hospital, New Haven, CT

²International Diabetes Center at Park Nicollet, Minneapolis, MN

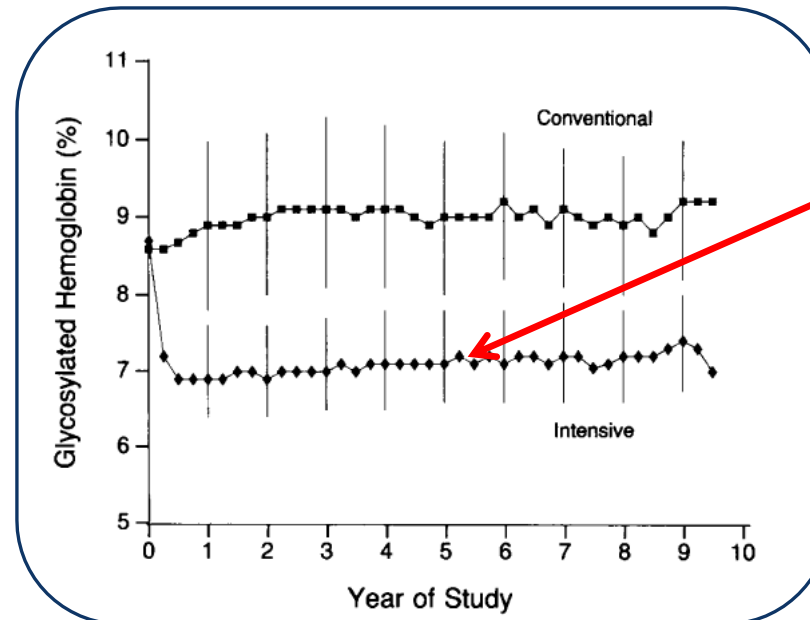
³Division of Endocrinology, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, NC

⁴Diabetes Center/Department of Internal Medi-

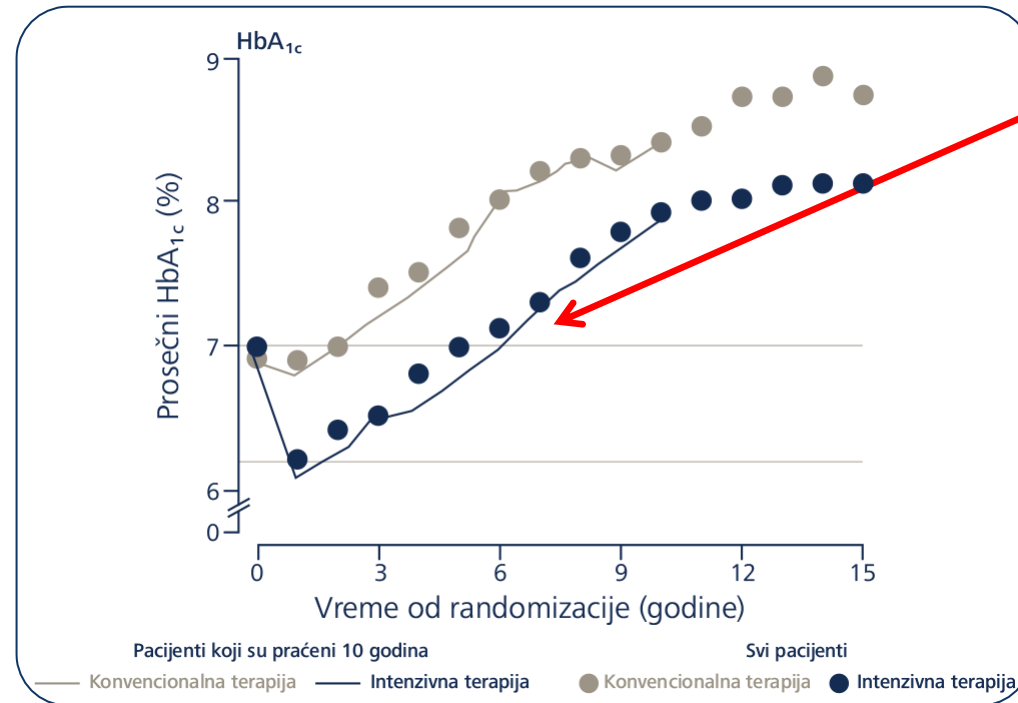
ADA/EASD konsenzus
2015.



U grupi pacijenata koji su lečeni intenzivnim pristupom, postignut je prosečan HbA1c od 7%, u poređenju sa 9.4% u konvencionalno lečenoj grupi



U grupi pacijenata koji su lečeni intenzivnim pristupom, postignut je prosečan HbA_{1c} od 7%, u poređenju sa 7.9% u konvencionalno lečenoj grupi



Faktori koji utiču na odabir ciljne vrednosti HbA1c



Motivisanost pacijenta i spremnost da se uključi u svoju terapiju

Rizik od hipoglikemija

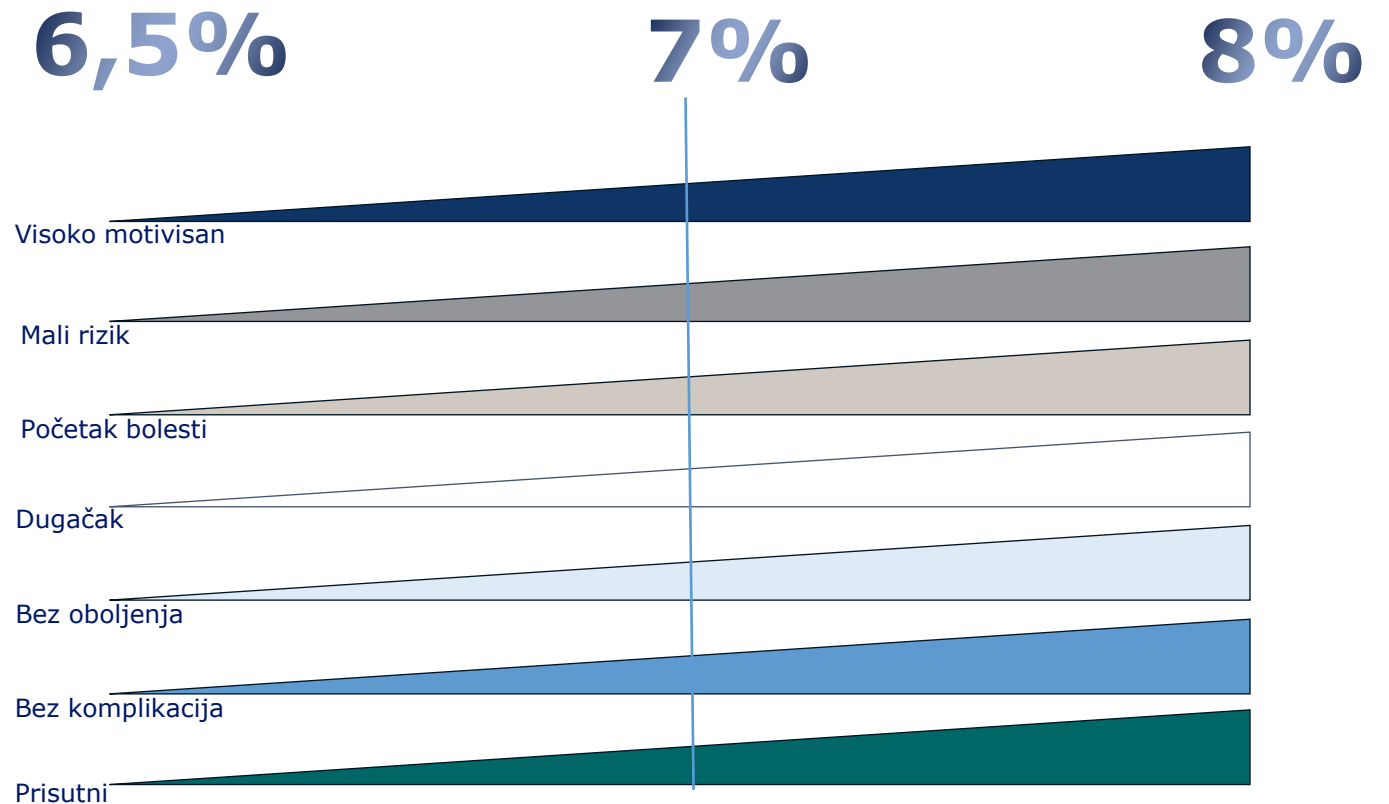
Dužina bolesti

Očekivani životni vek

Prateća oboljenja

Postojeće vaskularne komplikacije

Uslovi lečenja i podrška obolelom





ADA/EASD preporuke za odabir ciljnog HbA1c

<6.5%

Posebne kategorije pacijenata

- kratko trajanje bolesti
- samo na metforminu
- dugi očekivani životni vek
- bez značajnih kardiovaskularnih bolesti

<7%

Svi pacijenti

<8%

Posebne kategorije pacijenata

- ograničen očekivani životni vek
- epizode teške hipoglikemije
- uznapredovale komplikacije
- teški komorbiditeti
- dugo trajanje bolesti, teška regulacija glikemije uprkos adekvatnoj edukaciji, odgovarajućem monitoringu, multiplom terapijom koja uključuje insulin

>8% nije adekvatan ni za jednu kategoriju pacijenata!



Metabolička memorija

- Od trenutnog odnosa prema metaboličkoj kontroli pacijenta, zavise i bliska i daleka budućnost u pogledu zdravstvenog stanja
- **Svaka epizoda hiperglikemije je važna**
- Čak i kratko trajanje hiperglikemije pokreće ireverzibilne procese koji uzrokuju nastanak komplikacija



DCCT/EDIC – 30 godina praćenja

DCCT originalna studija:
Intenzivirana vs.
konvencionalna terapija
1441 pacijent

1983

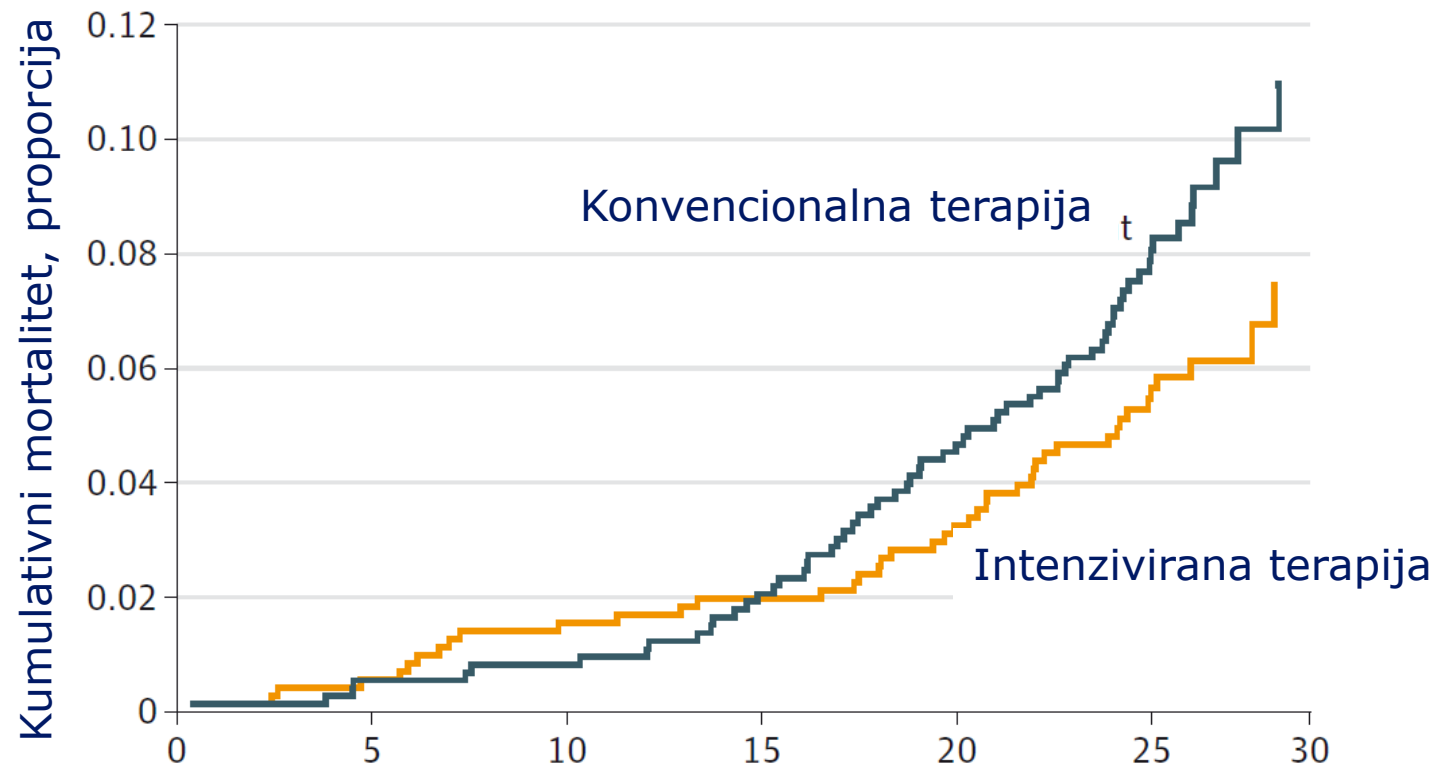
1993

EDIC - 20-godišnje praćenje nakon
završetka studije
(neintervencijsko)
1394 pacijenata

2013

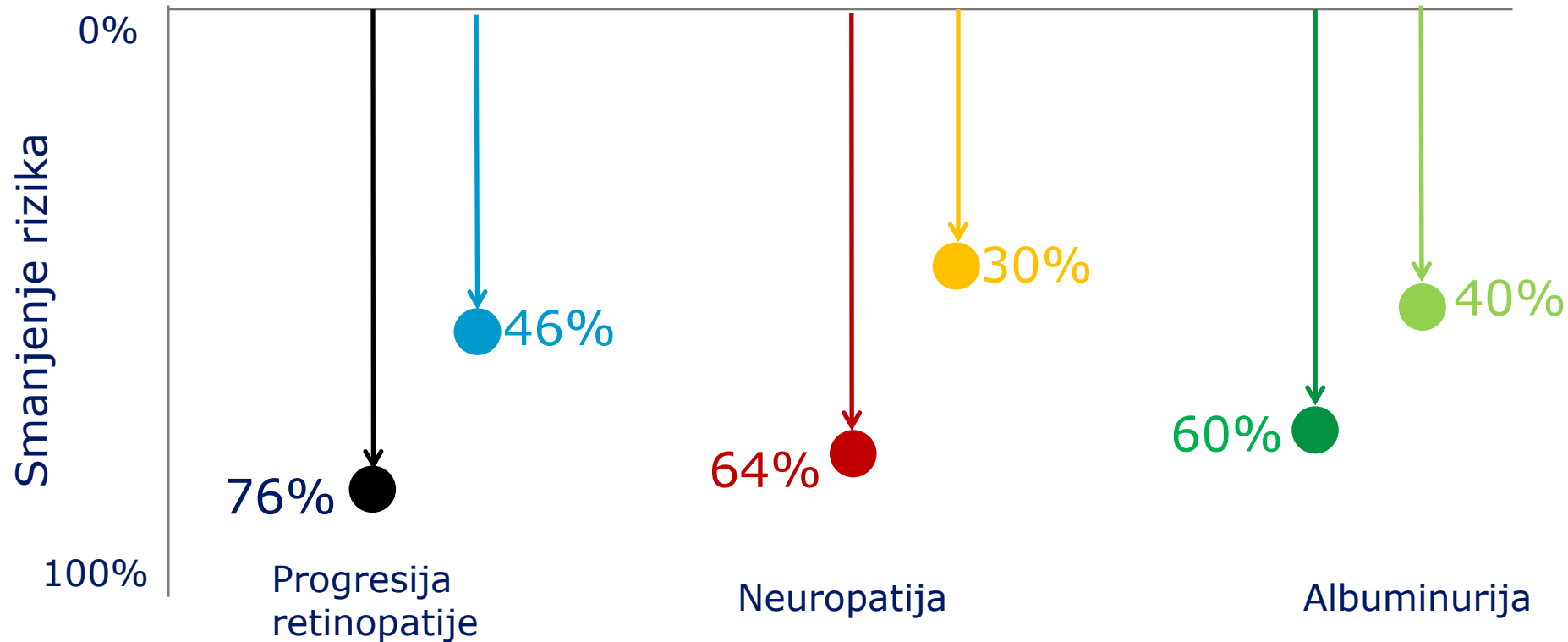
U tipu 1 dijabetesa poboljšanje
glikemijske kontrole
dugoročno smanjuje rizik od
komplikacija

DCCT/EDIC – dugoročno praćenje mortaliteta



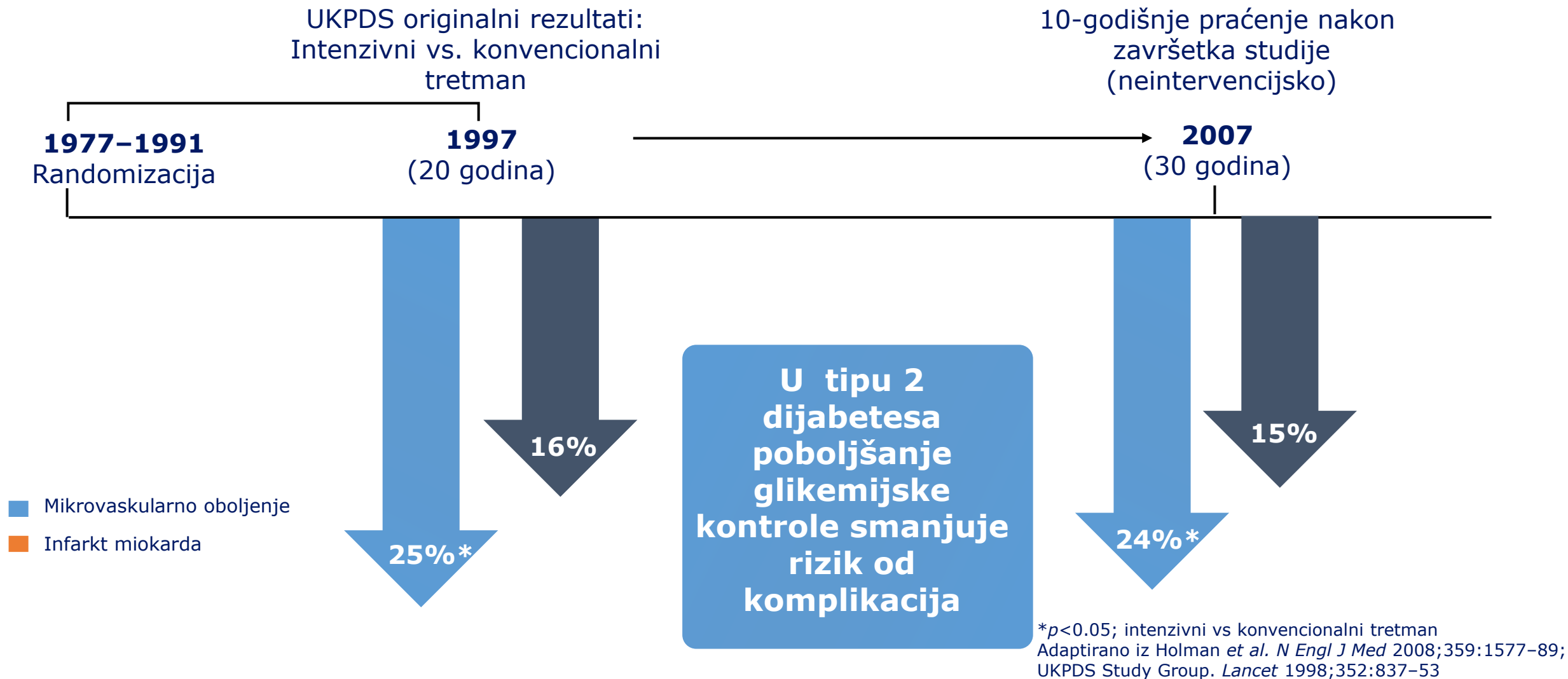
Efekat dobre glikoregulacije
na dugoročni mortalitet ostaje
značajan
i nakon
30 godina praćenja

DCCT/EDIC – mikrovaskularne komplikacije



Efekat dobre glikoregulacije na pojavu mikrovaskularnih komplikacija neposredno nakon završetka studije (●●●) i nakon dugoročnog praćenja (●●●)

UKPDS 20 i 30 godina kasnije



HbA1c $\geq 7\%$ u trajanju od 1 godine bez promene terapije povećava rizik od....



Moždani udar
za **51%**

Bilo koji KV
događaj
za **62%**

Srčana
slabost
za **64%**

Infarkt
miokarda
za **67%**

U odnosu na pacijente koji imaju HbA1c $< 7\%$!

$p < 0.01$



ZAKLJUČAK

- Šećerna bolest je sveprisutan problem, problem koji ima tendenciju ekspanzije.
- Materijalno i nematerijalno opterećenje društva i porodice obolelog je ogromno.
- Strukturisan prilaz lečenju obolelog u značajnoj meri utiče na tok bolesti.
- **Adekvatna glikoregulacija, individualno „skrojena“, pravovremeno uspostavljena i istrajno sprovedena, je i dalje ključ uspeha u lečenju.**



DEFINICIJA, DIJAGNOZA I PODELA DIABETES MELLITUS-a



AGENDA

- Definicija dijabetesa
- Podela dijabetesa
- Dijagnostički kriterijumi za status tolerancije glikoze
 - Opšte napomene
 - Dijagnostički kriterijumi za predijabetes
 - Dijagnostički kriterijumi za Diabetes mellitus
- Zaključak



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



PODELA DIABETES MELLITUS-a

- *Diabetes mellitus tip 1*
- *Diabetes mellitus tip 2*
- *Drugi specifični tipovi dijabetesa*
- *Diabetes mellitus gestationes*



PODELA DIABETES MELLITUS-a

- ***Diabetes mellitus tip 1***
 - ***Uzrokovan destrukcijom β -ćelija, obično dovodi do apsolutnog deficita insulina***
- ***Diabetes mellitus tip 2***
 - ***Uzrokovan rezistencijom na insulin koja je praćena progresivnim sekretornim defektom β -ćelija***
- ***Drugi specifični tipovi dijabetesa***
 - *Genetski defekti u funkciji β -ćelija i dejstvu insulina*
 - *Bolesti egzokrinog pankreasa*
 - *Lekovima i hemijski indukovani dijabetes*
- ***Diabetes mellitus gestationes***
 - *Predstaje u nastanku Diabetes mellitus-a tip 2*
 - *Predstaje u nastanku Diabetes mellitus-a tip 1*
 - *Koincidentalna pojava Diabetes mellitus-a tip 1*
 - *Od ranije neprepoznati Diabetes mellitus tip 2*



PODELA DIABETES MELLITUS-a

- *Diabetes mellitus tip 1*
 - *Uzrokovan destrukcijom β -ćelija, obično dovodi do apsolutnog deficita insulina*
- **Diabetes mellitus tip 2**
 - **Uzrokovan rezistencijom na insulin koja je praćena progresivnim sekretornim defektom β -ćelija**
- *Drugi specifični tipovi dijabetesa*
 - *Genetski defekti u funkciji β -ćelija i dejstvu insulina*
 - *Bolesti egzokrinog pankreasa*
 - *Lekovima i hemijski indukovani dijabetes*
- *Diabetes mellitus gestationes*
 - *Predstaje u nastanku Diabetes mellitus-a tip 2*
 - *Predstaje u nastanku Diabetes mellitus-a tip 1*
 - *Koincidentalna pojava Diabetes mellitus-a tip 1*
 - *Od ranije neprepoznati Diabetes mellitus tip 2*



PODELA DIABETES MELLITUS-a

- *Diabetes mellitus tip 1*
 - *Uzrokovan destrukcijom β -ćelija, obično dovodi do apsolutnog deficita insulina*
- *Diabetes mellitus tip 2*
 - *Uzrokovan rezistencijom na insulin koja je praćena progresivnim sekretornim defektom β -ćelija*
- **Drugi specifični tipovi dijabetesa**
 - **Genetski defekti u funkciji β -ćelija i dejstvu insulina**
 - **Bolesti egzokrinog pankreasa**
 - **Lekovima i hemijski indukovani dijabetes**
- *Diabetes mellitus gestationes*
 - *Predstaje u nastanku Diabetes mellitus-a tip 2*
 - *Predstaje u nastanku Diabetes mellitus-a tip 1*
 - *Koincidentalna pojava Diabetes mellitus-a tip 1*
 - *Od ranije neprepoznati Diabetes mellitus tip 2*



PODELA DIABETES MELLITUS-a

- *Diabetes mellitus tip 1*
 - *Uzrokovan destrukcijom β -ćelija, obično dovodi do apsolutnog deficita insulina*
- *Diabetes mellitus tip 2*
 - *Uzrokovan rezistencijom na insulin koja je praćena progresivnim sekretornim defektom β -ćelija*
- *Drugi specifični tipovi dijabetesa*
 - *Genetski defekti u funkciji β -ćelija i dejstvu insulina*
 - *Bolesti egzokrinog pankreasa*
 - *Lekovima i hemijski indukovani dijabetes*
- **Diabetes mellitus gestationes**
 - **Predstaje u nastanku Diabetes mellitus-a tip 2**
 - **Predstaje u nastanku Diabetes mellitus-a tip 1**
 - **Koincidentalna pojava Diabetes mellitus-a tip 1**
 - **Od ranije neprepoznati Diabetes mellitus tip 2**



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



Definicija „normoglikemije“

- Metode definisanja:

1. **Statistički prilaz:** srednja vrednost+2SD (označava da 2,5% populacije ima abnormane vrednosti, što nije u skladu sa prevalencom dijabetesa).

2. **Klinički prilaz** – rizik od neželjenih ishoda: rizik od kardiovaskularnog mortaliteta (DECODE Study) i ukupnog mortaliteta (Baltimor Longitudinal Study) raste iznad glikemije našte od 6,1mM i glikemije u 120min iznad 7,8mM.

3. **Fiziološki prilaz:** registruje se veliki broj metaboličkih abnormalnosti kod osoba sa nedijabetesnim vrednostima glikemija (manji 7,0mM):

- 4,9-5,3mM: smanjena sekrecija insulina i povećana rezistencija na insulin (u odnosu na one sa nižom glikemijom)
- 5,0-5,4mM: smanjenje I faze sekrecije insulina
- 5,4-6,1mM: izraženija rezistencija na insulin, veći odgovor insulina i C-peptida tokom OGTT-a, smanjenje II faze sekrecije insulina.

ADA, Diabetes Care 2014

DECODE Study Group. Diabetes Care 2003

Sorkin JD et al. Diabetes Care 2005

Godsland IF et al. Diabetologia 2004

Piche MV et al. Diabetes Care 2004



Definicija „normoglikemije“

- Nema dovoljno podataka da se tačno definišu normalne vrednosti glikemije, pa se termin „normoglikemija“ koristi za vrednosti glikemije koje su povezane sa niskim rizikom od razvoja dijabetesa ili kardiovaskularnih bolesti.

ADA, Diabetes Care 2014

DECODE Study Group. Diabetes Care 2003

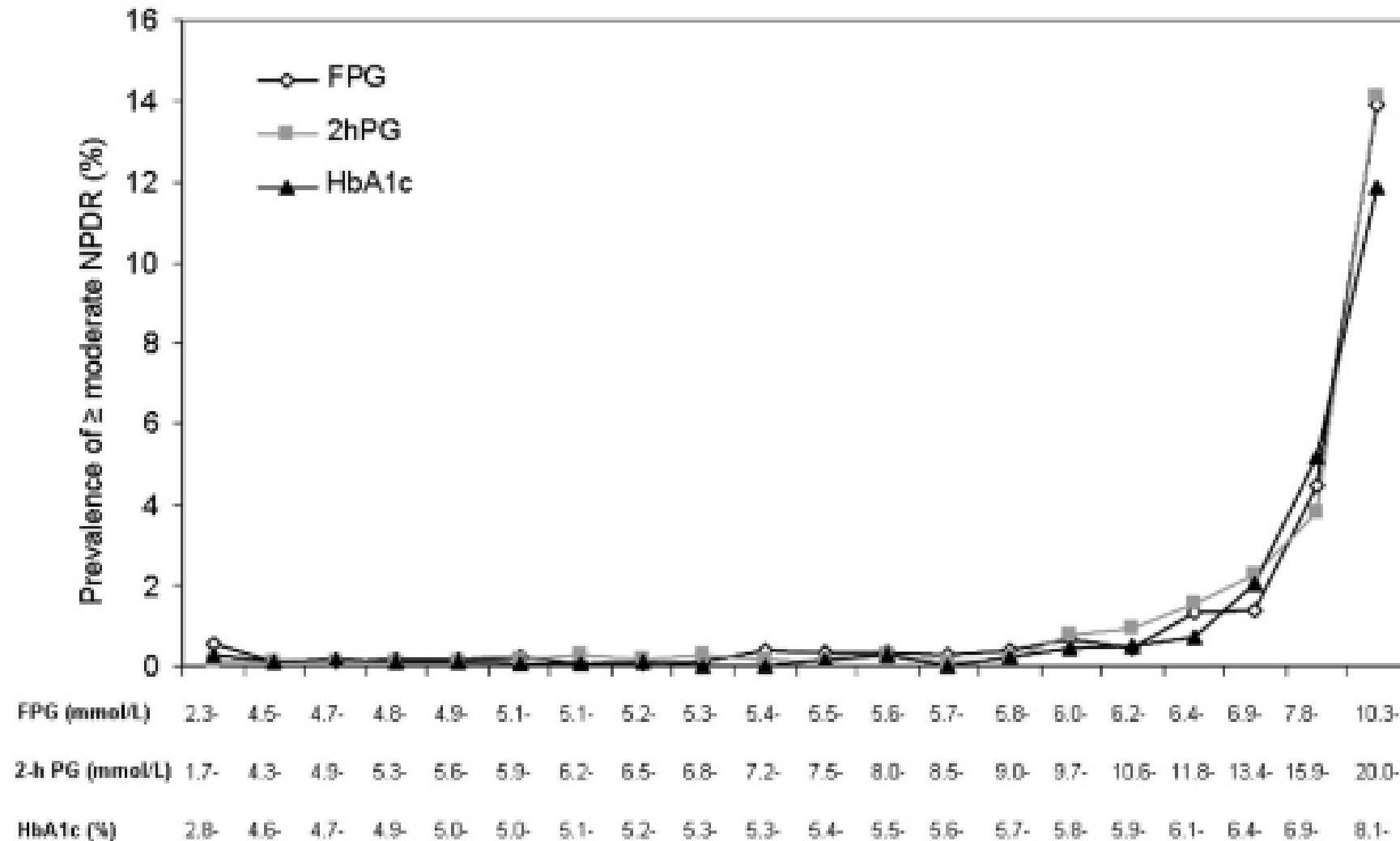
Sorkin JD et al. Diabetes Care 2005

Godsland IF et al. Diabetologia 2004

Piche MV et al. Diabetes Care 2004



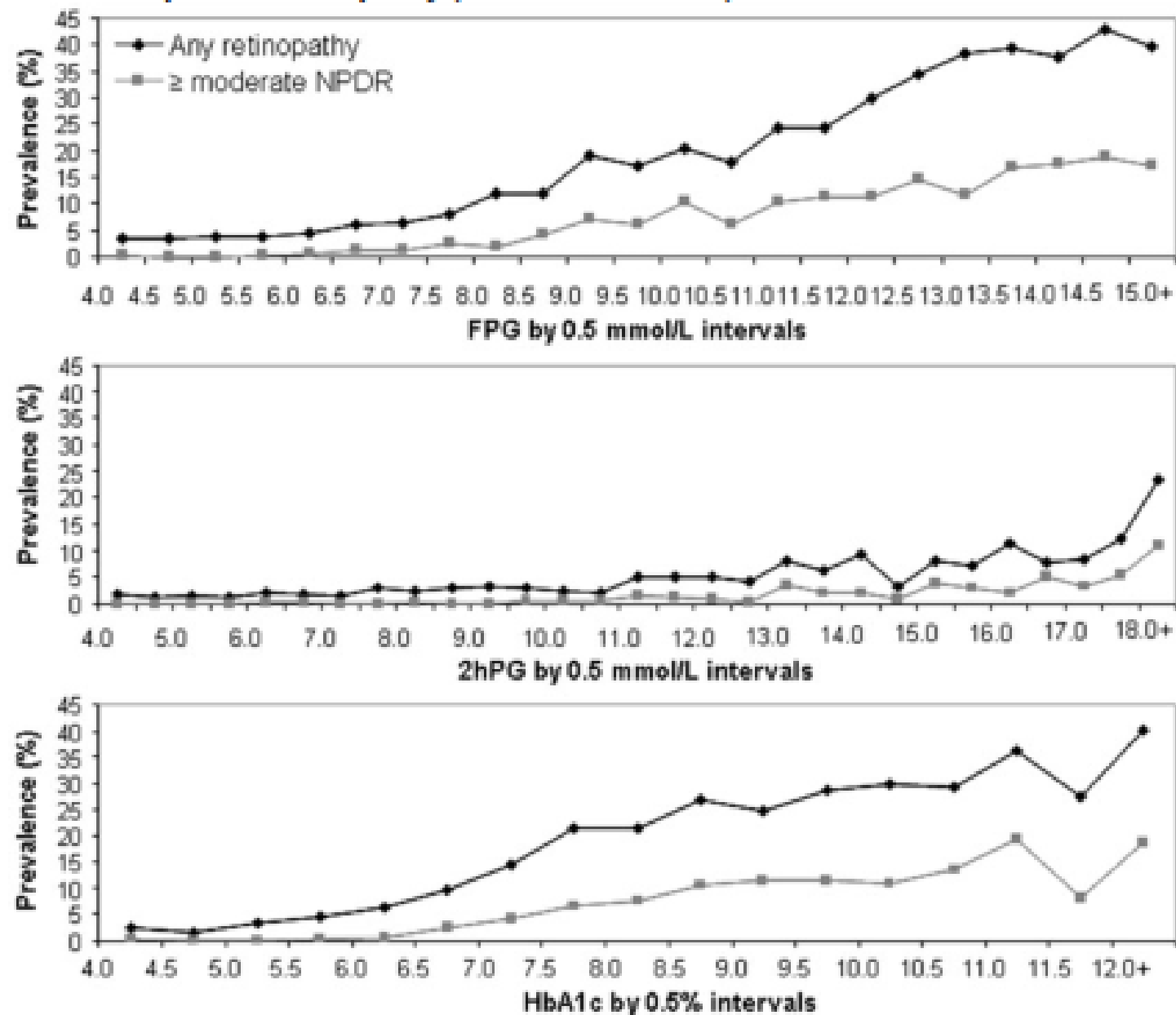
Figure 1. Prevalence of diabetes-specific retinopathy (\geq moderate non proliferative retinopathy) by vigintiles* of distribution of FPG, 2-h PG and HbA1c from DETECT-2.



***20 equally-sized groups.**

WHO, Use of HbA1c in the diagnosis of Diabetes mellitus 2011

Figure 2. Prevalence of retinopathy by 0.5 mmol/L intervals for FPG and 2-h PG and by 0.5% intervals for HbA1c for any retinopathy and diabetes-specific retinopathy (\geq moderate NPDR) from DETECT-2





Definicija „normoglikemije“

- ADA 2003: glikemija našte manja od 5,6mM, glikemija u 120min OGTT-a manja od 7,8mM.
- WHO 1999: glikemija našte manja od 6,1mM, glikemija u 120min OGTT-a manja od 7,8mM.

ADA, Diabetes Care 2014

DECODE Study Group. Diabetes Care 2003

Sorkin JD et al. Diabetes Care 2005

Godsland IF et al. Diabetologia 2004

Piche MV et al. Diabetes Care 2004



POREMEĆAJI METABOLIZMA GLIKOZE

- **PREDIJABETES** –“Intermedijalna hiperglikemija“
 - **Povišena glikemija naštinu** (engl. Impaired Fasting Glucose – IFG) (rizik konverzije u DM je **4,7** puta veći)
 - **Intolerancija glikoze** (Impaired Glucose Tolerance – IGT) (rizik konverzije u DM je **6** puta veći)
 - **Poremećena homeostaza glikoze** (Impaired Glucose Homeostasis – IGH) (rizik konverzije u DM je **12** puta veći)
- **DIABETES MELLITUS**

ADA, Diabetes Care 2014

DECODE Study Group. Diabetes Care 2003

Soderberg S et al. Journal of Internal Medicine 2004

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



Dijagnostički testovi za definisanje statusa tolerancije glikoze

- Glavni test je određivanje koncentracije glukoze u krvi.
- Preporučeni biološki uzorak je plazma dobijena iz venske krvi.
- Venski uzorak iz pune krvi daje prosečno za 11% više vrednosti u odnosu na plazmu dobijenu iz venske krvi.
- Venski i kapilarni uzorci krvi daju iste vrednosti u statusu naše, ali u postprandijalnim uslovima kapilarna krv daje više vrednosti.
- Obrada uzorka krvi:
 - Izdvajanje plazme nekoliko minuta po dobijanju uzorka krvi ili
 - Korišćenje epruveta sa inhibitorima glikolize (NaF) i
 - Stavljanje uzoraka u ledenu vodu, izdvajanje plazme unutar 30min.

ADA, Diabetes Care 2014

D Orazio P et al. Clinical Chemistry 2005

Burrin JM et al. Diabetic Medicine 1990





Table 4 Cut-points for diagnosing DM, impaired glucose tolerance, and impaired fasting glucose based on other blood specimens than the recommended standard, venous plasma

Diagnosis	Venous plasma ^a mmol/L (mg/dL)	Venous blood mmol/L (mg/dL)	Capillary blood mmol/L (mg/dL)
IFG–FG	6.1 (110)	5.0 (90)	5.6 (101)
IGT–2hG	7.8 (140)	6.5 (117)	7.2 (130)
Diabetes–FG	7.0 (126)	5.8 (104)	6.5 (117)
Diabetes–2hG	11.1 (200)	9.4 (169)	10.3 (185)

FPG = fasting plasma glucose; FG = Fasting Glucose; IFG = impaired fasting glucose; IGT = impaired glucose tolerance; 2hG = 2-h post-load glucose; 2hPG = 2-h post-load plasma glucose.

^aStandard.



Kriterijumi za dijagnozu predijabetesa

- **GLUKOZA U PLAZMI NAŠTINU: $6,1\text{mM} \leq \text{FPG} \leq 6,9\text{mM}$**
ili
- **GLUKOZA U PLAZMI U 120min OGTT-a: $7,8\text{mM} \leq 2\text{hPG} \leq 11,0\text{mM}$**
ili
- **HbA1c: $5.7\% \leq \text{HbA1c} \leq 6,4\%$**



Kriterijum za dijagnozu predijabetesa glikemija naštinu

Povišena glikemija naštinu (Impaired glucose tolerance)

- Glukoza u plazmi naštinu (FBG): $6,1\text{mM} \leq \text{FPG} \leq 6,9\text{mM}$
- Ukupna prevalenca oko 5%
- Češća je kod muškaraca
- U Evropskoj populaciji:
 - Izolovan IFG 64,8%
 - Kombinacija IFG+IGT (IGH) 28,6%
 - Diabetes mellitus 6,6%
- Reproducibilnost testiranja unutar 6 nedelja 51%-64% (oko 10% reklasifikovano kao DM)
- Konverzija unutar 11god:
 - Reverzija u NTG 40%
 - Ostaje u IFG 15%
 - Promena u IGT 20%
 - Progresija u DM 25%

ADA, Diabetes Care 2014

DECODE Study Group. Diabetes Care 2003

Soderberg S et al. Journal of Internal Medicine 2004



Kriterijum za dijagnozu predijabetesa glikemija u 120 min OGTT-a

Intolerancija glikoze (IGT)

- Glukoza u plazmi u 120min OGTT-a: **$7,8\text{mM} \leq 2\text{hPG} \leq 11,0\text{mM}$**
- Ukupna prevalenca oko 10%
- Češća je kod žena i raste sa starošću
- Reproducibilnost testiranja je umerena: unutar 6 nedelja 33%-48% (oko 6-13% reklasifikovano kao DM)
- Konverzija unutar 11god:
 - Reverzija u NTG 30%
 - Ostaje u IGT 35%
 - Promena u IFG 5%
 - Progresija u DM 30%

ADA, Diabetes Care 2014

DECODE Study Group. Diabetes Care 2003

Soderberg S et al. Journal of Internal Medicine 2004



Kriterijumi za dijagnozu dijabetesa

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



Kriterijum za dijagnozu dijabetesa glikemija naštinu

- **Glukoza u plazmi naštinu (FBG) $\geq 7,0\text{mM}$**
- „naštinu“ se definiše period od minimalno 8h bez kalorijskog unosa.
- treba je ponoviti u dva neuzastopna dana.
- Slaganje u dijagnozi između FPG i glikemije u 2h OGTT-a, kao i FPG i HbA1c je $<100\%$ (HbA1c otkriva za 1/3 manje pacijenata).

ADA, Diabetes Care 2014

Cowie CC et al. Diabetes Care 2010

Picon MI et al. Diabetes Care 2012



Kriterijum za dijagnozu dijabetesa glikemija u 120 min OGTT-a

- **Glukoza u plazmi u 120min OGTT-a (2hBG) $\geq 11,0$ mM.**
- OGTT se izvodi sa 75g anhidrida glukoze rastvorenog u 200ml vode, glikemija se određuje u 120 ± 5 min.
- OGTT uspeva da detektuje 30% slučajeva DM koje nije moguće otkriti merenjem glikemije našte.
- OGTT je jedini način da se dijagnostikuju pacijenti sa IGT.
- OGTT je često neophodan da bi se potvrdila ili isključila abnormalnost tolerancije glukoze (posebno kod pacijenata sa IFG).



Kriterijum za dijagnozu dijabetesa nasumična glikemija u toku dana

- **Glukoza u plazmi u bilo koje doba dana $\geq 11,0\text{mM}$**
- Kod pacijenata sa klasičnim simptomima hiperglikemije ili hiperglikemijske krize
- Ako klinička dijagnoza nije jasna, potrebno je ponoviti dijagnostički test



Kriterijum za dijagnozu dijabetesa

korelacija rezultata testova

- Ako su rezultati dva testa saglasni, dijagnoza je potvrđena, npr.
 - Isti test: HbA1c 7,0%, ponovljeni test HbA1c 6,8%
 - Različiti testovi: HbA1c $\geq 6,5\%$, a FPG $\geq 7,0\text{mM}$
- Ako rezultati dva različita testa nisu saglasni, onda treba da se ponovi test čija je vrednost bila povišena, npr. HbA1c $\geq 6,5\%$, ali FPG $< 7,0\text{mM}$, onda treba ponoviti HbA1c i ako je vrednost iznad 6,5% dijagnoza dijabetesa je potvrđena



Kriterijum za dijagnozu dijabetesa

HbA1c

- **HbA1c \geq 6,5%**
- Test se mora obaviti u laboratoriji koristeći metode koje su sertifikovane od strane NGSP i standardizovane prema DCCT eseju
- Prednosti HbA1c: ne mora se raditi naštinu, veća preanalitička stabilnost, male varijacije od dana do dana, kao i tokom perioda stresa i bolesti
- Nedostaci HbA1c: veći troškovi, manja dostupnost, nedovoljna korelacija sa srednjom vrednošću glikemije kod nekih osoba (anemije, hemoglobinopatije, teške bolesti jetre i bubrega itd.).

International Expert Committee. Diabetes Care 2009

Ziener DC et al. Ann Intern Med 2010

ADA, Diabetes Care 2014

Kumar PR et al. J Clin Endocrinol Metab 2010

Definicija **Diabetes mellitus gestationes**



- GDM predstavlja heterogeni sindrom smanjene tolerancije glikoze različitog stepena, koji se razvija ili se prvi put dijagnostikuje, tokom trudnoće i koji se povlači posle porođaja.
- Ukoliko poremećaj glikoregulacije perzistira nakon porođaja, ondamora biti reklasifikovan.



Detekcija faktora rizika za razvoj GDM

- godine starosti (> 35 god),
- gojaznost,
- podaci o dijabetesu u porodici,
- tok i ishod ranijih trudnoća,
- ranije rađanje krupnih beba (>4 kg),
- preterano gojenje u trudnoći (>10 kg),
- plod krupniji u odnosu na gestacijsku dob,
- glikozurija pre 16 nedelje gestacije,
- preko 5 porođaja



Kriterijumi za dijagnozu Diabetes mellitus gestationes

- Kriterijumi ADA 2012. godine (usaglašeni kriterijumi ADA i International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG))
- Preporuke:
 1. Sve žene bez ranije postavljene dijagnoze dijabetesa je potrebno testirati između 24. i 28. nedelje gestacije. (B, IIa)
 2. Novi dijagnostički kriterijumi za dijagnozu GD, zasnivaju se na vrednostima glikemija našte, nakon 1h i 2h u toku oralnog testa tolerancije na glukozu (OGTT) sa 75 g glukoze. (B, IIa)
 3. Retestirati žene sa dijagnozom GD, 6 -12 nedelja nakon porođaja. (C, IIa)
 4. Kod žena koje su imale GD postoji opravdani rizik za razvoj dijabetesa u toku života, i u tom smislu ih treba testirati svake 3 godine. (B, IIa)
 5. Ukoliko se ženama sa istorijom GD otkrije predijabetes, savetuje se promena životnog stila ili metformin kao prevencija dijabetesa. (A, IIa)



Dijagnoza Diabetes mellitus gestationes

Ako je glikemija našte $> 7,0$ mmol/l ili u slučajnom uzorku $> 11,1$ mmol/l, a takav se nalaz potvrdi u još jednom merenju, dijagnoza GDM se postavlja odmah i nije potrebno neko drugo testiranje, već se primenjuje lečenje i kontrola.

One- and Two-Step Strategies for Diagnosing Gestational Diabetes

One-step diagnosis strategy	Two-step diagnosis strategy
Perform 75-g OGTT with plasma glucose measurement when patient is fasting and at 1 and 2 hr at 24-48 weeks in women not previously diagnosed with overt diabetes	Step 1: Perform a 50-g nonfasting GLT with plasma measurement at 1 hr at 24-48 weeks in women not previously diagnosed with overt diabetes If PG measured 1 hr after the load is ≥ 140 mg/dL (7.8 mmol/L), proceed to 100-g OGTT
Perform OGTT in the morning after an overnight fast of ≥ 8 hrs	Step 2: Perform 100-g OGTT while patient is fasting Diagnosis when ≥ 2 PG levels meet or exceed: <ul style="list-style-type: none"> • Fasting: 95 mg/dL or 105 mg/dL (5.3/5.8) • 1 hr: 180 mg/dL or 190 mg/dL (10.0/10.6) • 2 hr: 155 mg/dL or 165 mg/dL (8.6/9.2) • 3 hr: 140 mg/dL or 145 mg/dL (7.8/8.0)
Diagnosis when PG levels meet or exceed: <ul style="list-style-type: none"> • Fasting 92 mg/dL (5.1 mmol/L) • 1 hr: 180 mg/dL (10.0 mmol/L) • 2 hr: 153 mg/dL 	

GDM=gestational diabetes mellitus; OGTT=oral glucose tolerance test

American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015;38(suppl 1):S1-S93.



Terapija i nadzor gestacijskog dijabetes melitusa

- GDM je **ASIMPTOMATSKI** poremećaj i mora biti aktivno dijagnostikovano
- I najmanji stepen poremećene tolerancije glikoze u toku trudnoće **MORA** biti lečen
- Kontrola mora biti rigorozna tokom cele trudnoće, vođenje je interdisciplinarno



ZAKLJUČAK

- Kriterijumi za dijagnozu različitih oblika poremećene tolerancije glikoze su jasno definisani.
- Potrebno je voditi računa o pravilnoj pripremi pacijenta za testiranje, pravilnom uzimanju uzoraka krvi, njihovom transportu i obradi.

4. ЗАКЉУЧАК

Дијабетес је попримио размере глобалне пандемије, око 366 милиона људи болује од ове болести. Сматра се четвртим узроком умирања. У Србији око 8,1% популације болује од ове болести, а то је близу 600 000 људи.

А годишње од компликација дијабетеса умре око 3000 људи.

Рана дијагноза, адекватно лечење уз примену здравих стилова живота су основне препоруке.

[1]

5. ЛИТЕРАТУРА

1. www.who.int
2. Национални водич клиничке праксе, Дијабетес мелитус, Београд 2002.
3. Манојловић и сарадници, Интерна медицина. Београд 2010.



ETIOPATOGENETSKI MEHANIZMI UKLJUČENI U RAZVOJ NAJČEŠĆIH OBLIKA DIABETES MELLITUS-a



AGENDA

- Etiopatogenetski mehanizmi uključeni u nastanak dijabetesa
- Podela dijabetesa: patofiziološka i klinička korelacija
- Autoimunski insulitis
- Kontinuum rezistencije na insulin: metabolički sindrom X-Diabetes mellitus tip 2
- Zaključak



AGENDA

- Etiopatogenetski mehanizmi uključeni u nastanak dijabetesa
- Podela dijabetesa: patofiziološka i klinička korelacija
- Autoimunski insulitis
- Kontinuum rezistencije na insulin: metabolički sindrom X-Diabetes mellitus tip 2
- Zaključak

ETIOPATOGENEZA DIABETES MELLITUS-a



- 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



KLINIČKA PODELA DIABETES MELLITUS-a

- *Diabetes mellitus tip 1*
- *Diabetes mellitus tip 2*
- *Drugi specifični tipovi dijabetesa*
- *Diabetes mellitus gestationes*



KLINIČKA PODELA DIABETES MELLITUS-a

- ***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***



AGENDA

- Etiopatogenetski mehanizmi uključeni u nastanak dijabetesa
- **Podela dijabetesa: patofiziološka i klinička korelacija**
- Autoimunski insulitis
- Kontinuum rezistencije na insulin: metabolički sindrom X-Diabetes mellitus tip 2
- Zaključak

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***

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***

PATOFIZIOLOŠKO-KLINIČKA KORELACIJA

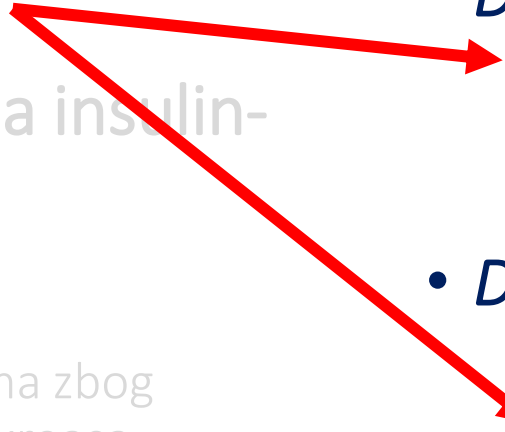


MEHANIZMI

- 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*



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***



PATOFIZIOLOŠKO-KLINIČKA KORELACIJA

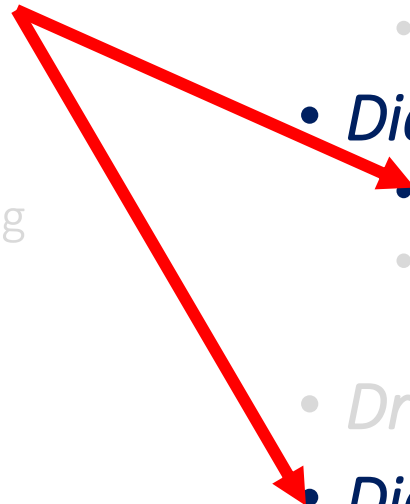


MEHANIZMI

- 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**



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***

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*



AGENDA

- Etiopatogenetski mehanizmi uključeni u nastanak dijabetesa
- Podela dijabetesa: patofiziološka i klinička korelacija
- **Autoimunski insulitis**
- Kontinuum rezistencije na insulin: metabolički sindrom X-Diabetes mellitus tip 2
- Zaključak

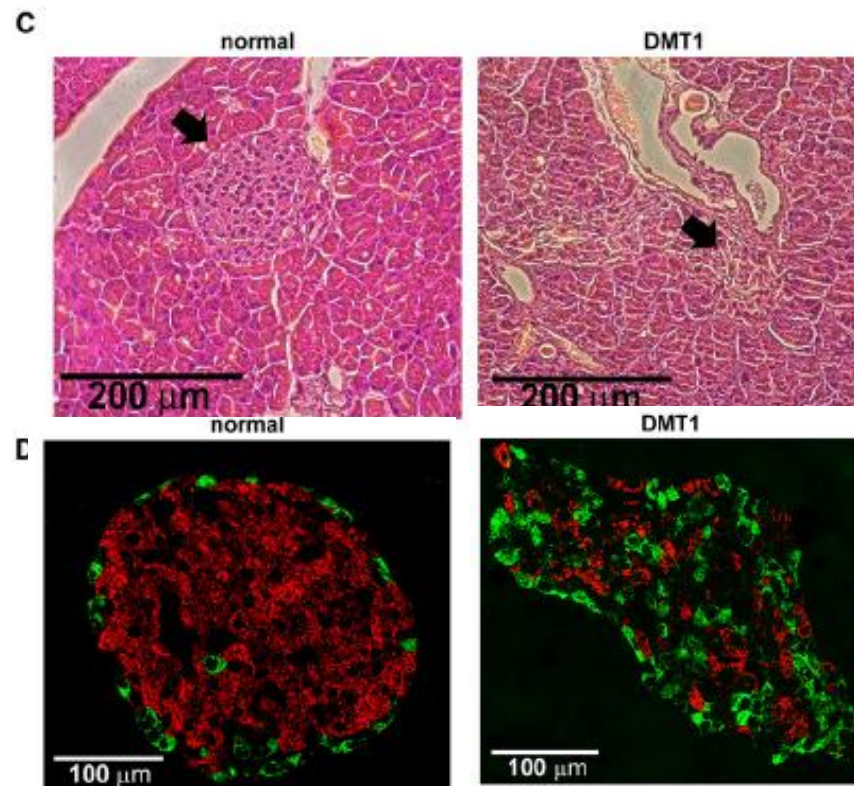


AUTOIMUNSKI INSULITIS: klinička prezentacija

- **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

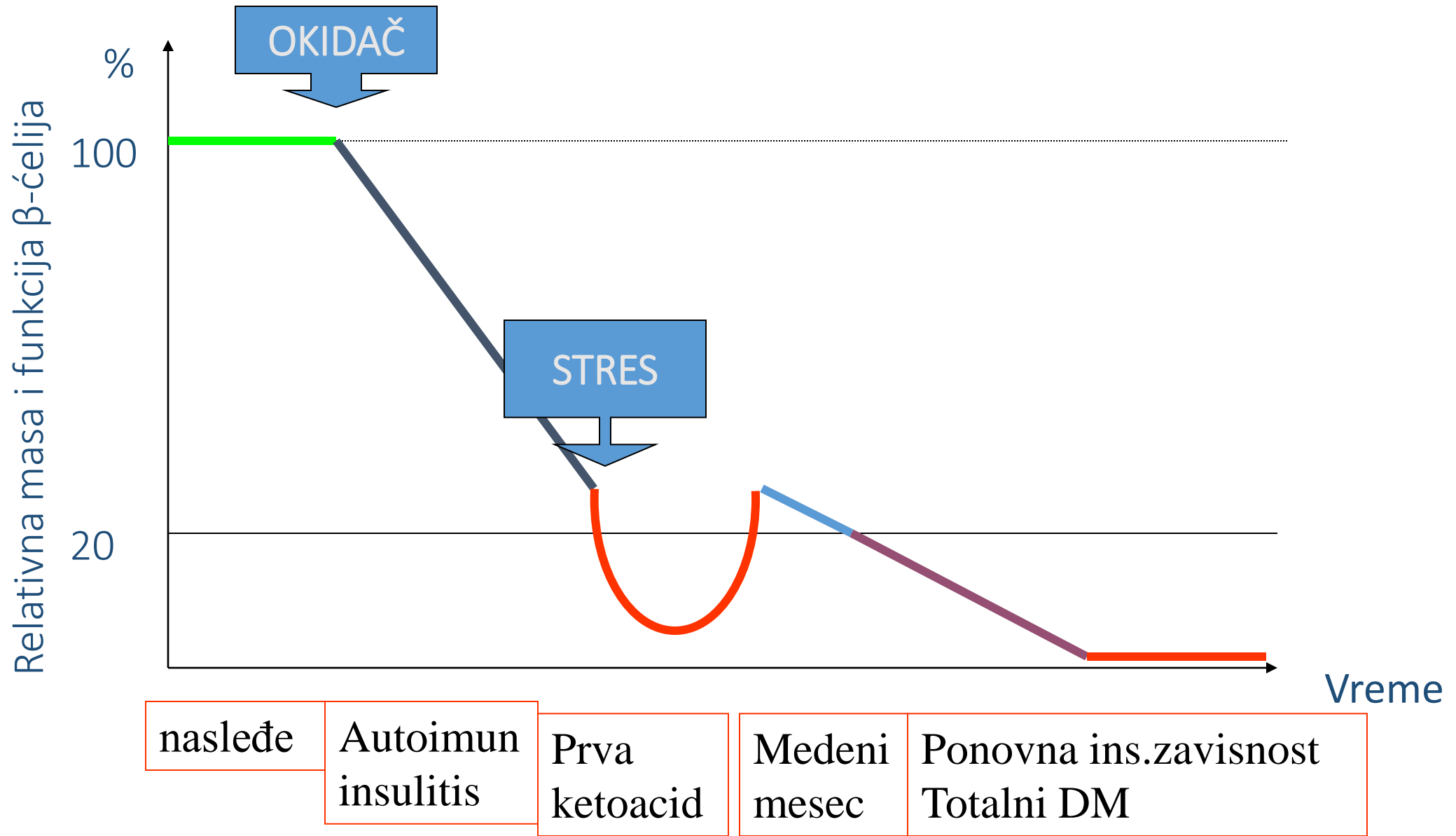
OSNOVNE KARAKTERISTIKE DM tip 1

- Patofiziološka osnova DM tip 1: autoimunskim mehanizmima posredovana destrukcija beta ćelija ostrvaca pankreasa (autoimunski insulitis)





AUTOIMUNSKI INSULITIS: tok





AGENDA

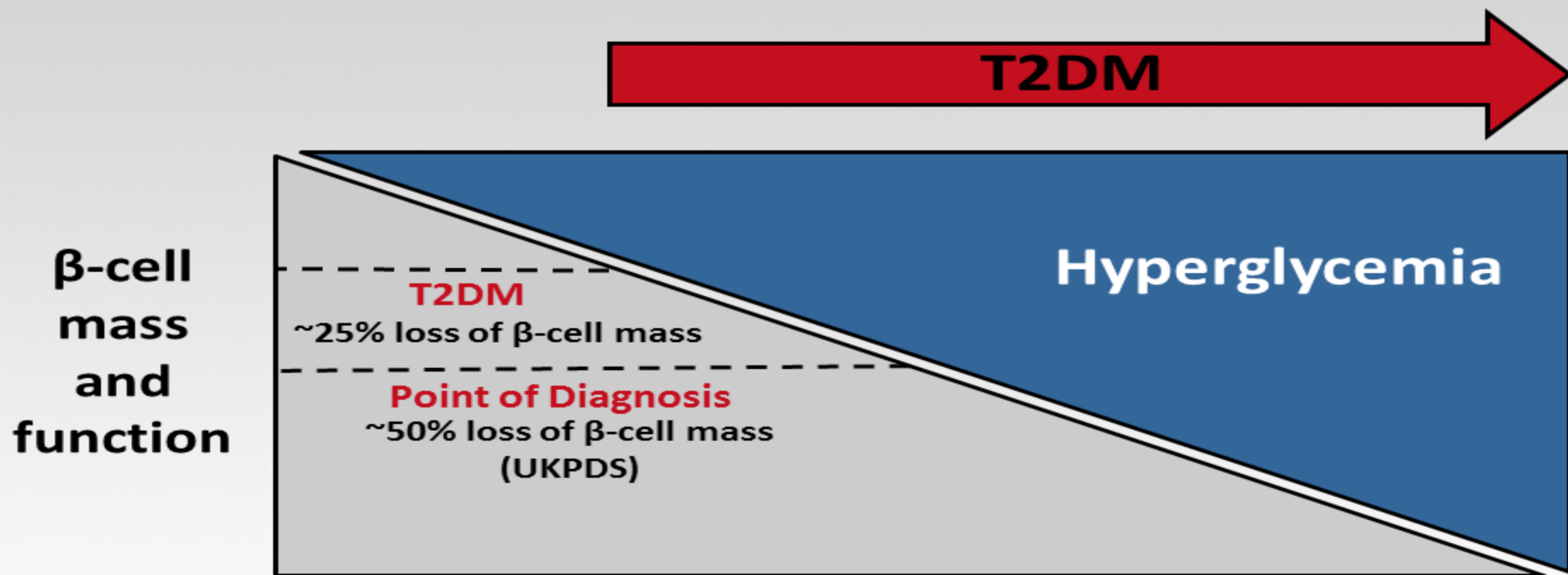
- Etiopatogenetski mehanizmi uključeni u nastanak dijabetesa
- Podela dijabetesa: patofiziološka i klinička korelacija
- Autoimunski insulitis
- Kontinuum rezistencije na insulin: metabolički sindrom X-Diabetes mellitus tip 2
- Zaključak



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

The T2DM Continuum

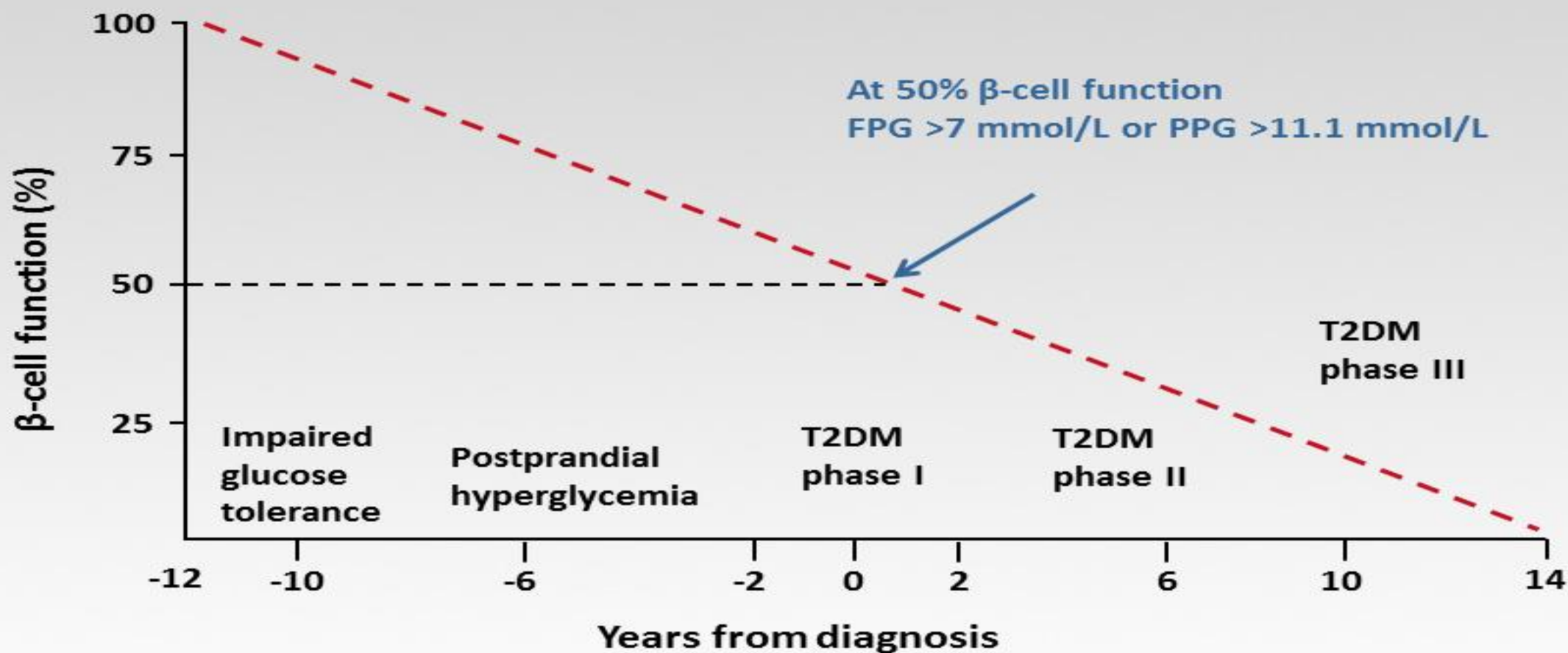


B = beta; T2DM = type 2 diabetes mellitus; UKPDS = United Kingdom Prospective Diabetes Study

Clark A, et al. *Diabetes Res.* 1988; 9:151-159.

UK Prospective Diabetes Study 16. *Diabetes.* 1995;44(11):1249-1258.

B-Cell Function and T2DM Over Time



FPG = fasting plasma glucose; PPG = postprandial glucose

Metabolički sindrom X





Savremena istorija

- Porast kardiovaskularnog mortaliteta
- Grupisanje aterogenih faktora rizika kod jedne osobe (klaster):
gojaznost, DM, HLP i HTA

International Diabetes Federation (IDF) 2005



Centralna gojaznost

Obim struka – etnička specifičnost (Evropljani):

Muškarci ≥ 94 cm; Žene >80 cm

plus bilo koja 2 od sledećih 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

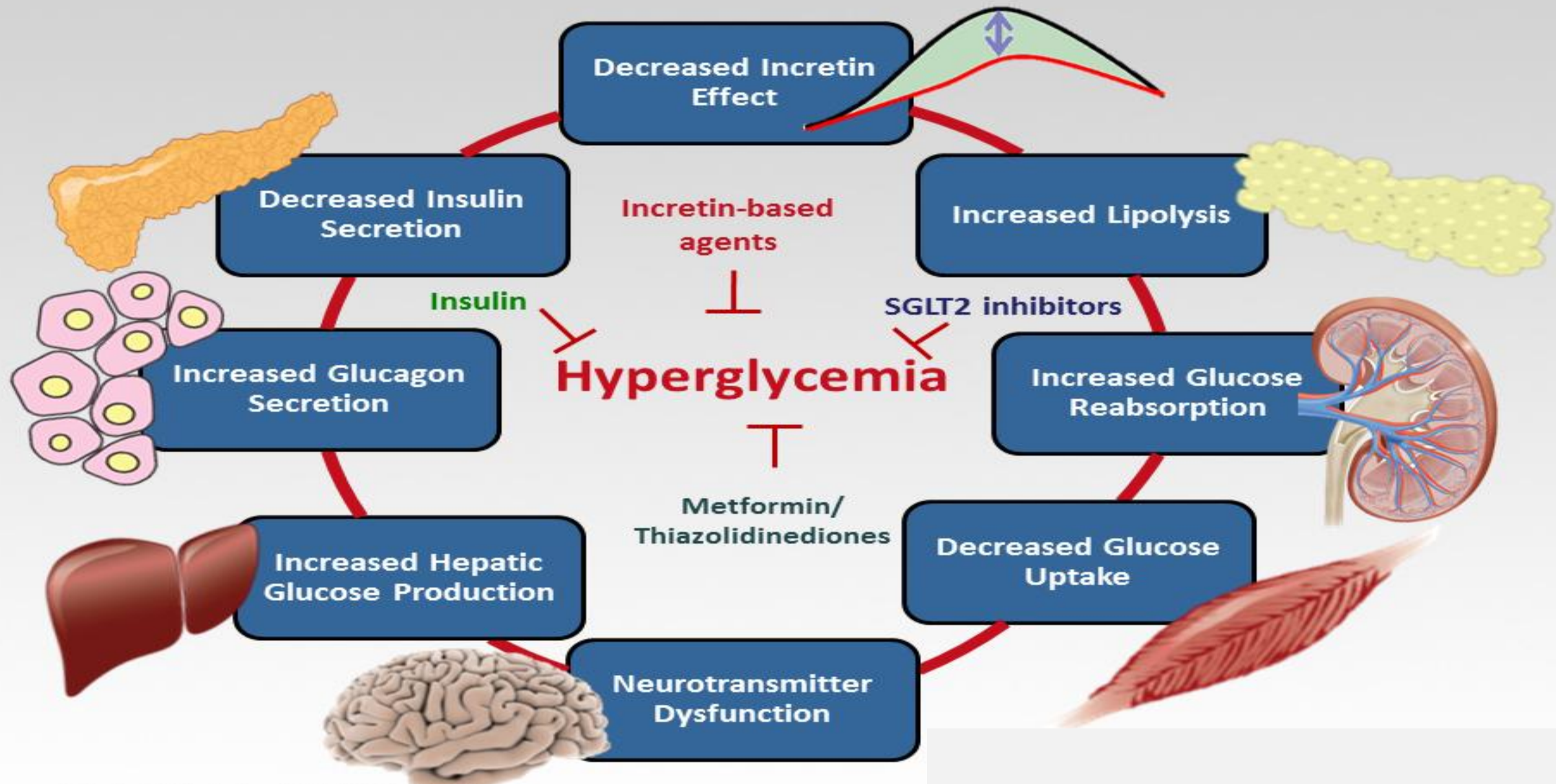
**Povišena
glikemija**

Glikemija naštinu ≥ 5.6 mmol/L ili

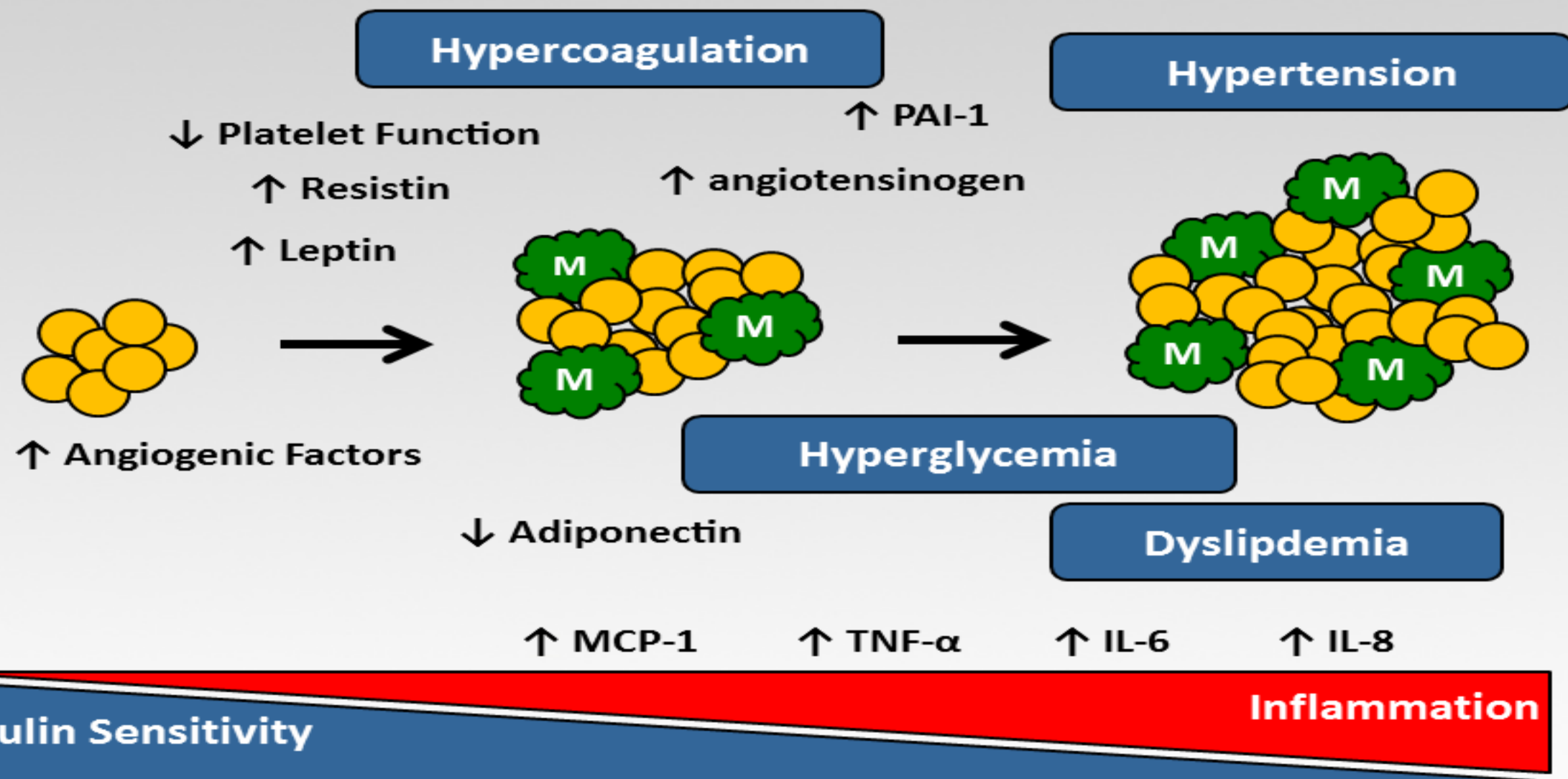
Ranije dijagnostikovani DM tip 2

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

Pathophysiological Pathways in T2DM



Obesity, Insulin Resistance, and Inflammation



M = macrophage

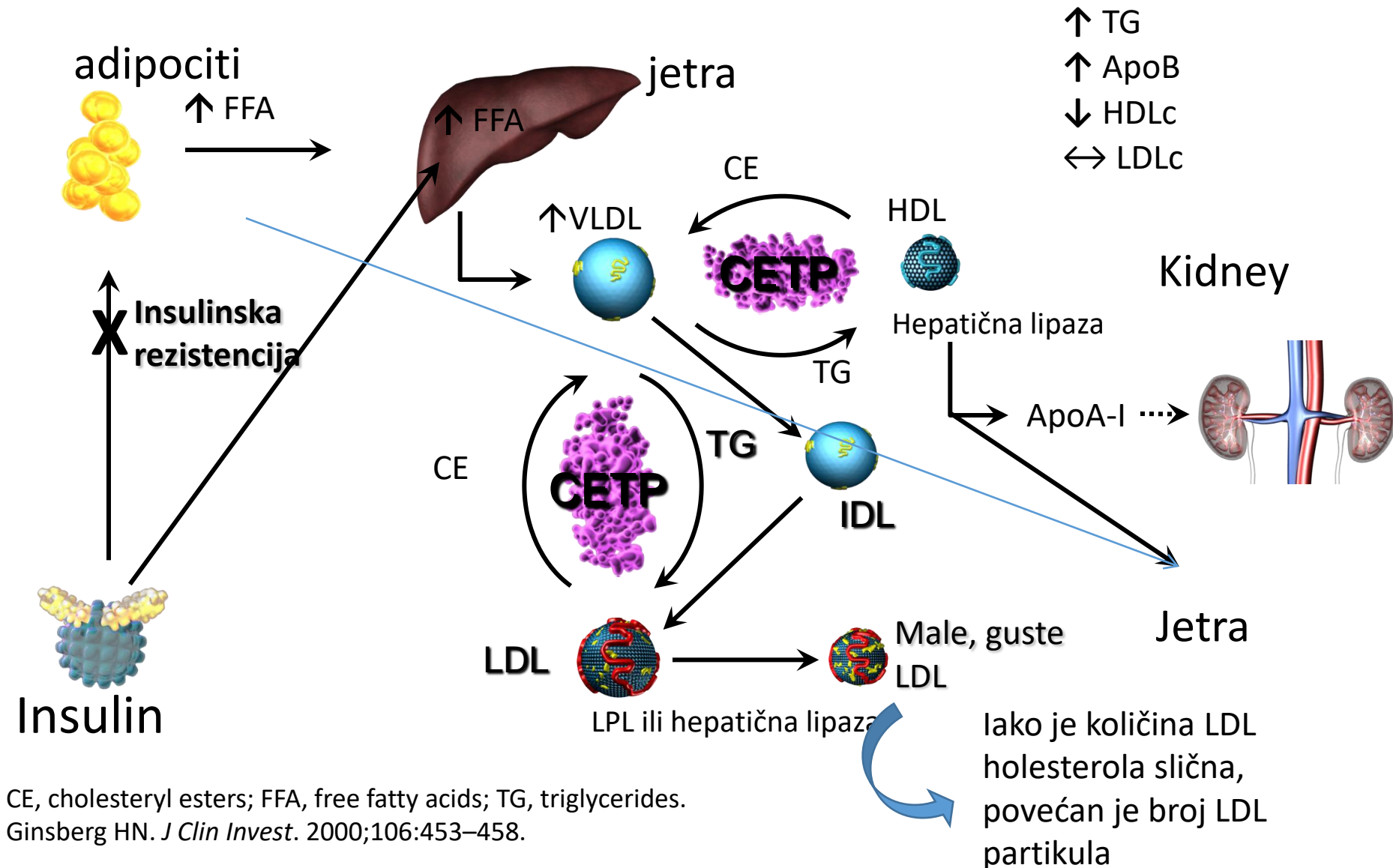
Vykoukal D, et al. *J Vasc Surg*. 2011;54(3):819-831.



Prevalencija dislipidemija je visoka u DM tip 2

Vrsta lipida	Pacijenti sa dijabetesom, %	Pacijenti bez dijabetesa, %	P
LDL-holesterol > 2.6mM	74.7	75.7	NS
HDL-holesterol < 1.03mM (muškarci) < 1.30mM (žene)	63.7	40.0	< 0.001
Trigliceridi > 1.7mM	61.6	25.5	< 0.001

Dislipidemija koja nastaje tokom rezistencije na insulin dovodi do povećane produkcije SMK iz adipocita i posledične povećane produkcije VLDL u jetri



ATEROGENI POTENCIJAL: “obične” LDL partikule i “male, guste” LDL partikule

- Ista količina LDL-holesterola, različit aterogeni potencijal. Zašto?
- Da bi nosile istu količinu holesterola, “malih, gustih” LDL partikula mora biti u većem broju u odnosu na “obične” LDL partikule

- U aterogenezi važniji su veličina i broj partikula
- **apoB** je mera broja aterogenih lipoproteina (VLDL, IDL i LDL).
- **Non-HDL holesterol** je mera količine holesterola koji je sadržan u tim lipoproteinima
- **LDL-holesterol** je mera holesterola u lipoproteinima LDL i IDL

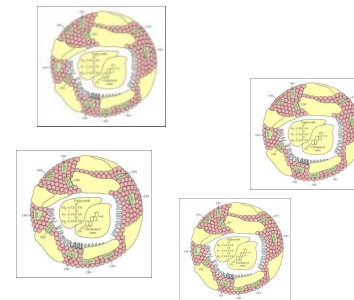
“obične” i “male, guste” LDL partikule

“obične” LDL partikule: 30-35nm

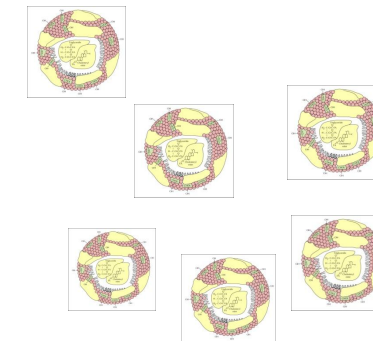
“male, guste” LDL partikule: 25-30nm

Ista koncentracija LDL-holesterola = 3.0mM

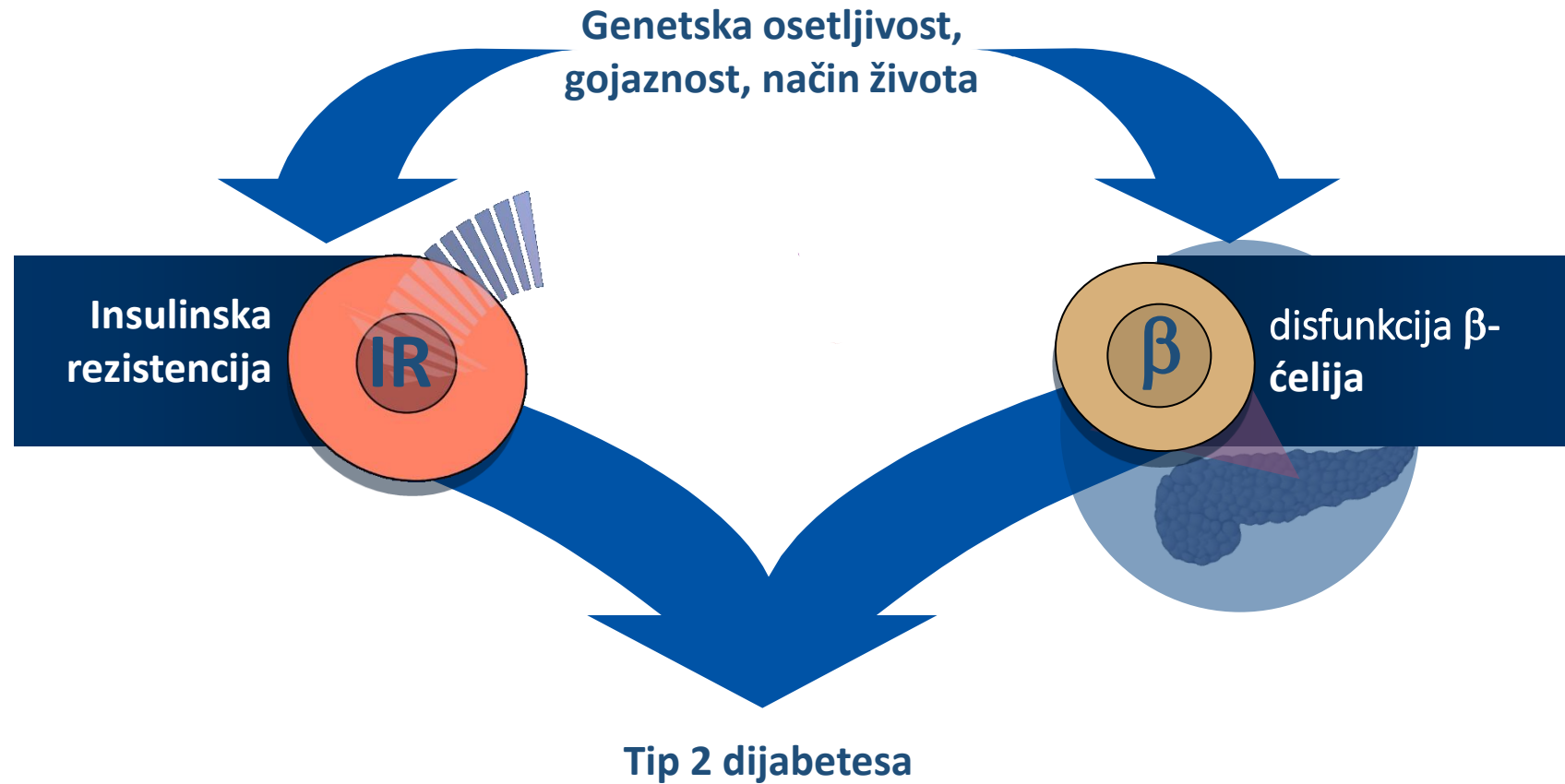
Pacijent A



Pacijent B



Insulinska rezistencija i disfunkcija β -ćelija su ključni defekti u dijabetesu tip 2



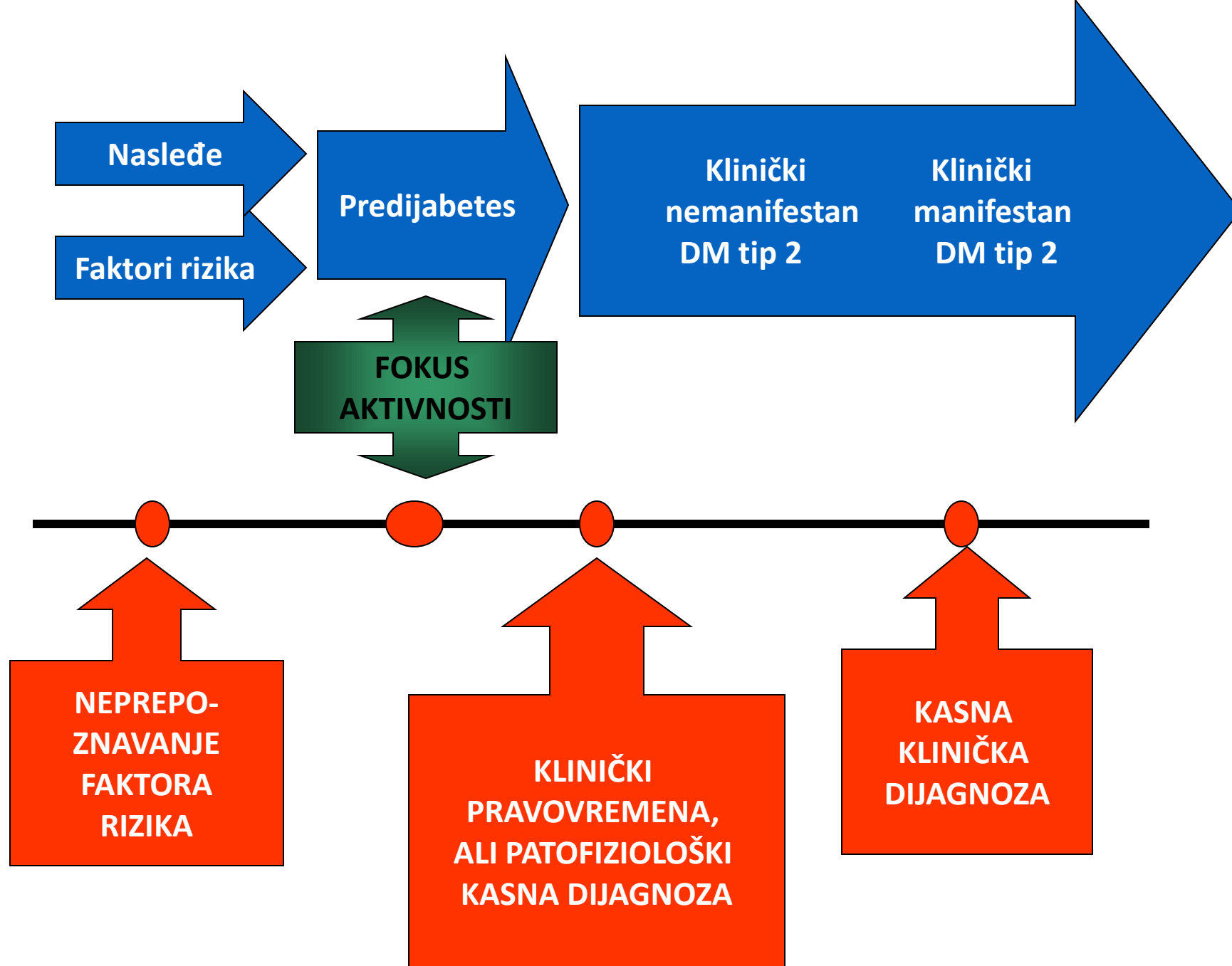


ZAKLJUČAK

- Autoimunski insulitis i Sindrom rezistencije na insulin/hiperinsulinemije su dva osnovna mehanizma putem kojih se razvija većina oblika Diabetes mellitus
- Aktuelna podela dijabetesa se oslanja na kliničku prezentaciju, tako da ponekad može biti neprecizna



Antidiijabetesni lekovi: podela, mehanizmi dejstva, najznačajnije farmakodinamske i farmakokinetičke karakteristike





KLJUČNI PROBLEMI

- Nedovoljna posvećenost faktorima rizika za DM tip 2
- Kasna dijagnoza DM tip 2
- Nedovoljno agresivna kontrola bolesti
 - sporo kretanje kroz terapijski algoritam
 - strah i pacijenta i lekara novih terapijskih modaliteta
 - Nedovoljna samokontrola
 - **previše često donošenje terapijskih odluka samo na osnovu glikemije naše**
 - **nedovoljno često određivanje postprandijalnih glikemija i HbA1c**



FORMULA NEUSPEHA u lečenju DM tip 2

Kasno otkrivanje

+

Strah od agresivnijeg pristupa terapiji koji
dele i pacijent i lekar

+

Umerene, asimptomatske hiperglikemije
(posebno postprandijalne)



Predugo zadržavanje u miljenu
umerenih hiperglikemija kao

KONAČAN EFEKAT


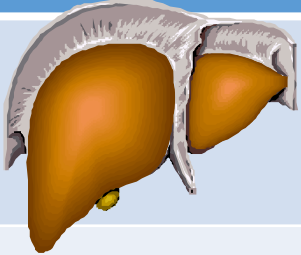
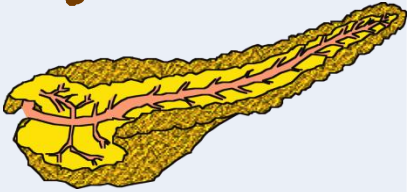
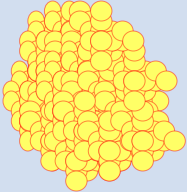
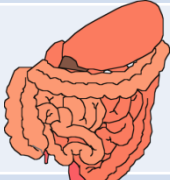


ima nastanak

HRONIČNIH KOMPLIKACIJA
DIJABETESA



PRIORITET

- **Rano uvođenje farmakološke terapije**
 - Odmah po dijagnozi bolesti uvesti Metformin
 - Rano i adekvatno uvođenje insulinske terapije
- **Brzo kretanje kroz terapijski algoritam**
 - Ukoliko tokom 3 do 6 meseci ne zadovolji jedan terapijski režim, preći na sledeći model lečenja u terapijskom algoritmu

	➤ Narušen energetska balans	➤ Gojaznost	➤ GLP-1 ➤ Primalin ➤ Lekovi za gojaznost
	➤ Rezistencija na insulin ➤ Statoza jetre	➤ Jutarnja hiperglikemija ➤ Dislipidemija ➤ Stato-hepatitis	➤ Metformin ➤ TZD
	➤ Smanjenje sekrecije insulina i amilina ➤ Povećanje sekrecije glukagona	➤ Jutarnja hiperglikemija ➤ Postprandijalna hiperglikemija	➤ Insulinski sekretagogi ➤ GLP-1 ➤ DPP-4
	➤ Porasta FFA ➤ Porast citokina ➤ Smanjenje adiponektina	➤ Metabolički sindrom X	➤ TZD ➤ Metformin
	➤ Smanjen inkretinski efekat	➤ Hiperglikemija ➤ Gojaznost	➤ GLP-1 ➤ DPP-4
	➤ Rezistencija na insulin	➤ Hiperglikemija	➤ TZD ➤ Metformin
	➤ Povećan transportni maksimum za glikozu	➤ hiperglikemija	➤ SGLT-2



FARMAKOLOŠKE GRUPE ANTIDIJABETIKA

- **Oralni:**

- SULFONILUREJA
- MEGLITINIDI (kratkodelujući insulotropni agensi)
- BIGVANIDINI
- PPAR γ agonisti (GLITAZONI, Tiazolinidendioni, TZD)
- PPAR α,γ agonisti (GLITAZARI)
- INHIBITORI α -GLUKOZIDAZE
- Potenciranje inkretinskog efekta (DPP4 inhibitori)
- GLIFLOZINI (inhibitori SGLT-2)

- **Injektabilni:**

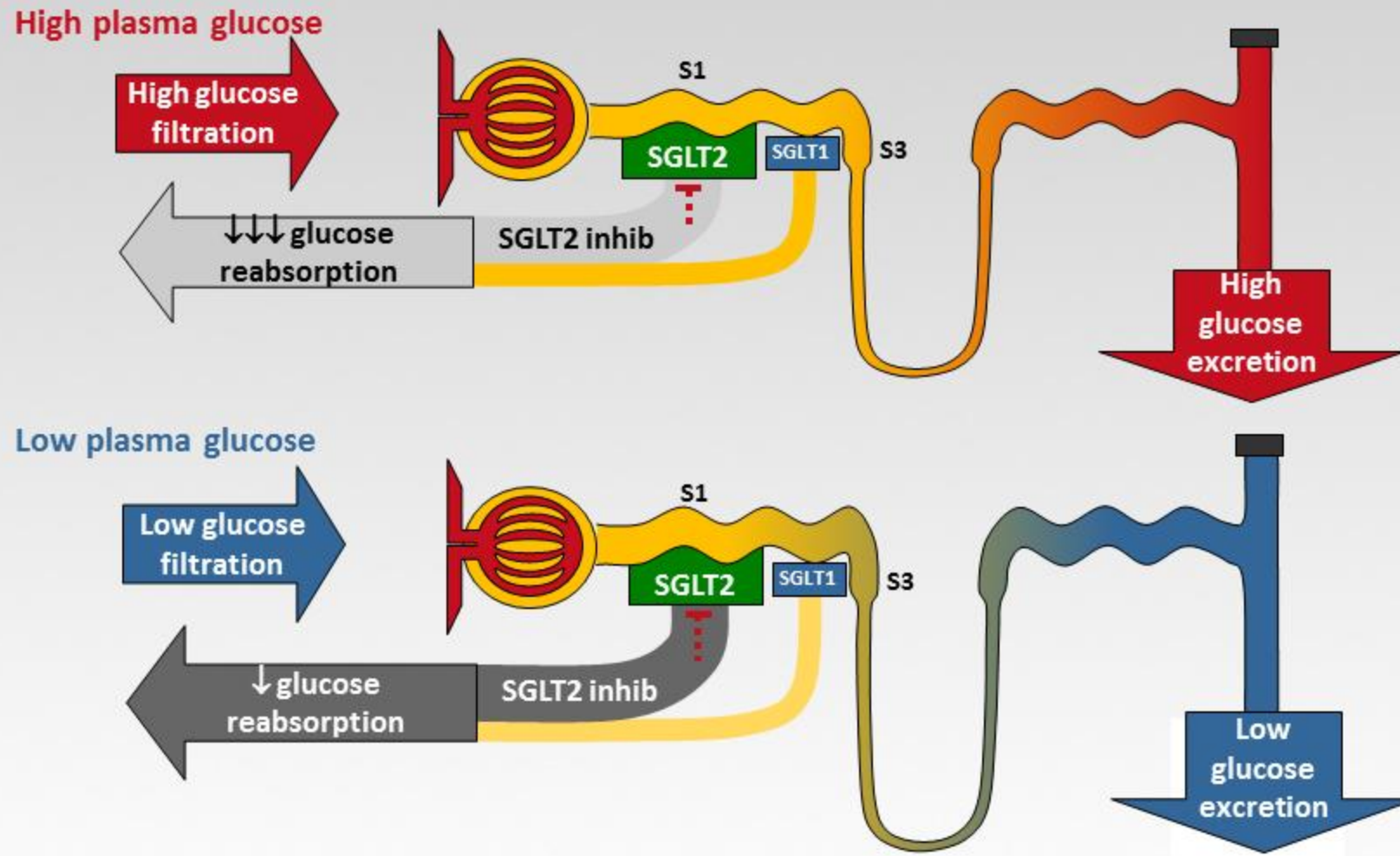
- INSULIN
- Potenciranje inkretinskog efekta (GLP-1 mimetici, GLP-1 analozi)
- Mimetici Amilina



INHIBITORI SGLT-2 (Gliflozini)

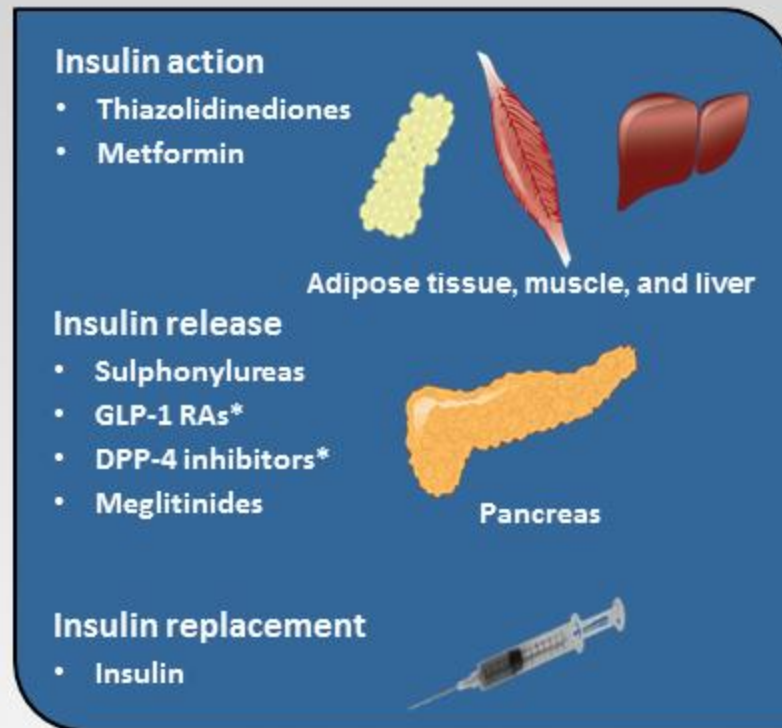
- MEHANIZMA DEJSTVA: inhibiraju SGLT-2 u bubrezima, koji omogućava reapsorpciju glikoze iz primarnog urina i time povećavaju glikozuriju
- EFIKASNOST: Redukcija HbA1c 0,7-1,0%
- EFEKAT: antihiperglikemijski, smanjenje TM i TA, kardioprotektivni
- INDIKACIJE: DM tip 2
- KONTRAINDIKACIJE: insuficijencija jetre i bubrega
- NUSPOJAVE: genitourinarne infekcije, hipotenzija, dehidratacija

SGLT2 Inhibition Reduces Renal Glucose Reabsorption



Existing and Novel Mechanisms to Reduce Hyperglycemia in T2DM^[a-d]

Insulin-dependent mechanisms



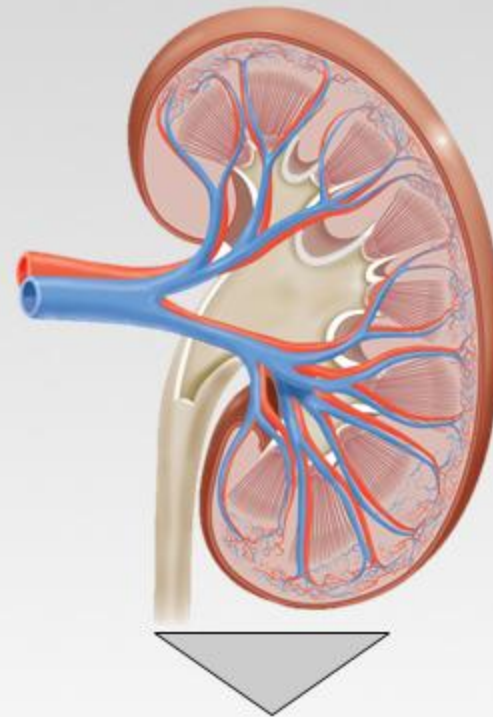
Glucose utilization

*In addition to increasing insulin secretion, which is the major mechanism of action, GLP-1 RAs and DPP-4 inhibitors also act to decrease glucagon secretion.

DDP-4, dipeptidyl peptidase-4; GLP-1 RA = glucagon-like peptide-1 receptor agonist;
SGLT2 = sodium-glucose cotransporter 2; T2DM = type 2 diabetes mellitus

Insulin-independent mechanism

SGLT2 inhibition



Glucose excretion/caloric loss

a. Washburn WN. *J Med Chem.* 2009;52:1785-1794; b. Bailey CJ. *Curr Diab Rep.* 2009;9:360-367;
c. Srinivasan BT, et al. *Postgrad Med.* 2008;84:524-531; d. Rajesh R, et al. *Int J Pharma Sci Res.* 2010;1:139-147.



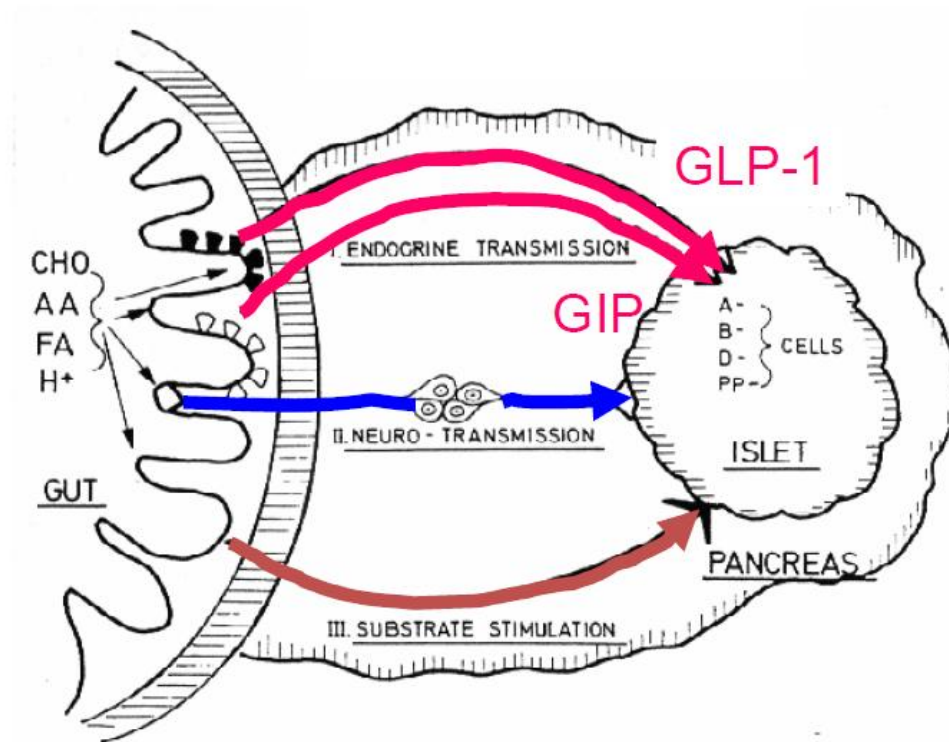
IN-CRET-IN

INtestine seCRETion INsulin

Definicija¹:

- supstance poreklom iz digestivnog trakta koje pojačavaju glukozno zavisnu sekreciju insulina

The Entero-insular Axis

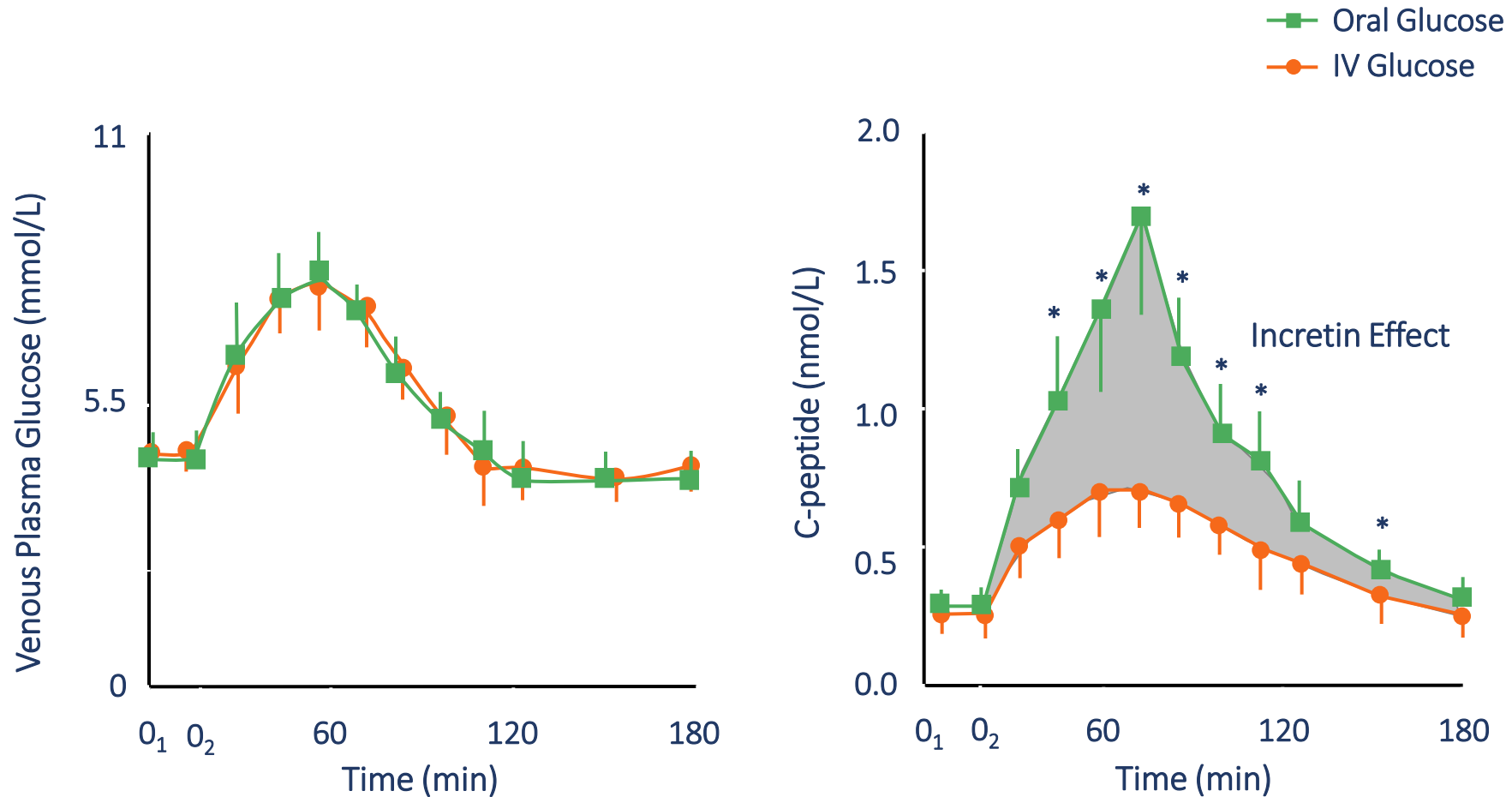




GLP-1 (glukagon-like peptide-1)

- otkriven in 1978, "Glukagonu-sličan peptid-1"
- Peptid od 31 aminokiseline
- Sekretuje se kao odgovor na unos hrane (direktna i indirektna stimulacija neurona) iz L-ćelija tankog creva
- "Inkretinski efekti" - dodatni efekti na smanjenje glikemija
 - Povećava od glukoze zavisnu sekreciju insulina i amilina
 - Smanjuje neadekvatno lučenje glukagona
 - Reguliše pražnjenje želuca
 - Smanjuje unos hrane i povećava sitost
 - "Antiapoptotički efekti na beta ćelije"

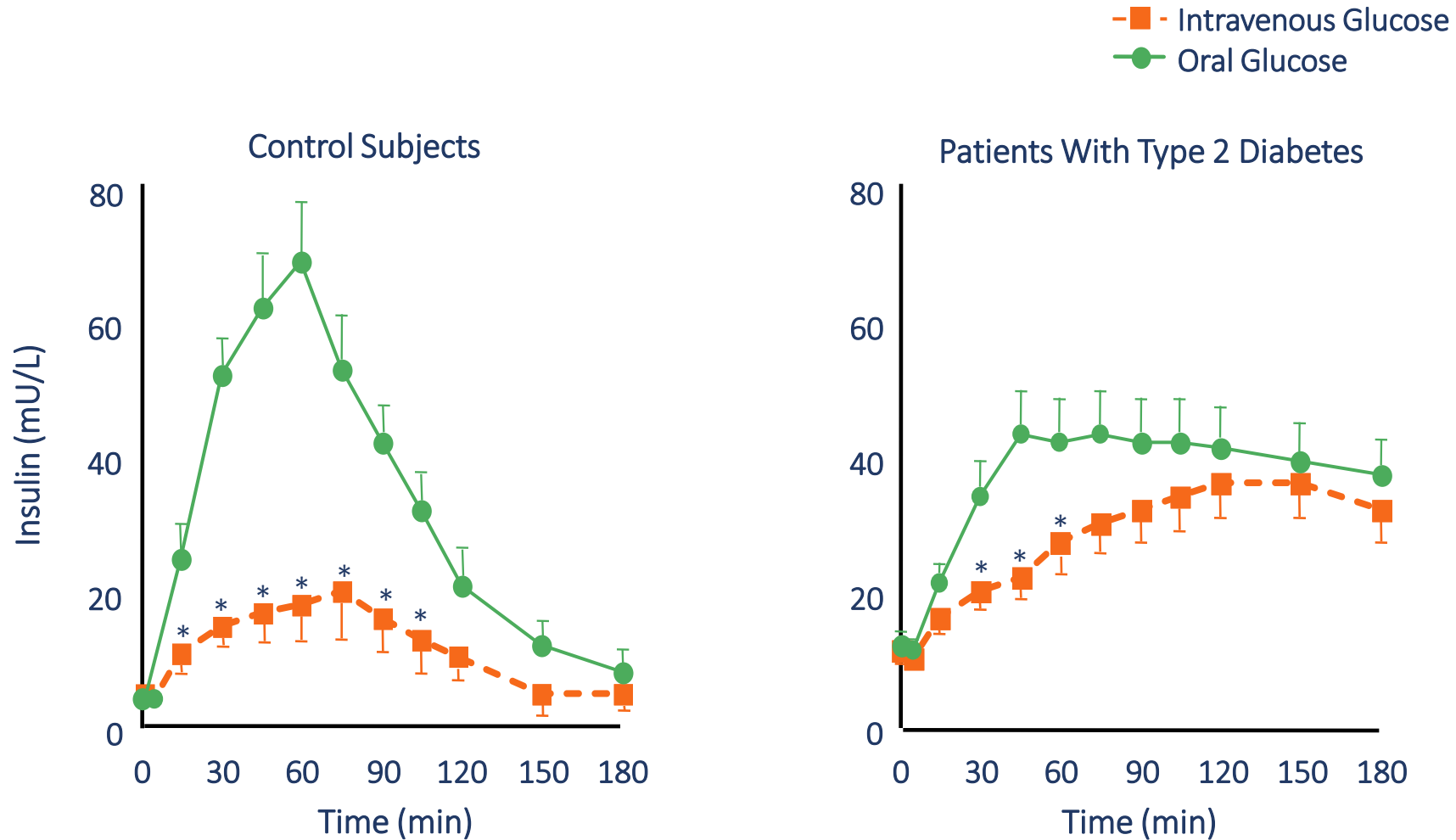
The Incretin Effect Demonstrates the Response to Oral vs IV Glucose



Mean \pm SE; N = 6; *p \leq .05; 0₁-0₂ = glucose infusion time.

Nauck MA, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63:492-498. Copyright 1986, The Endocrine Society.

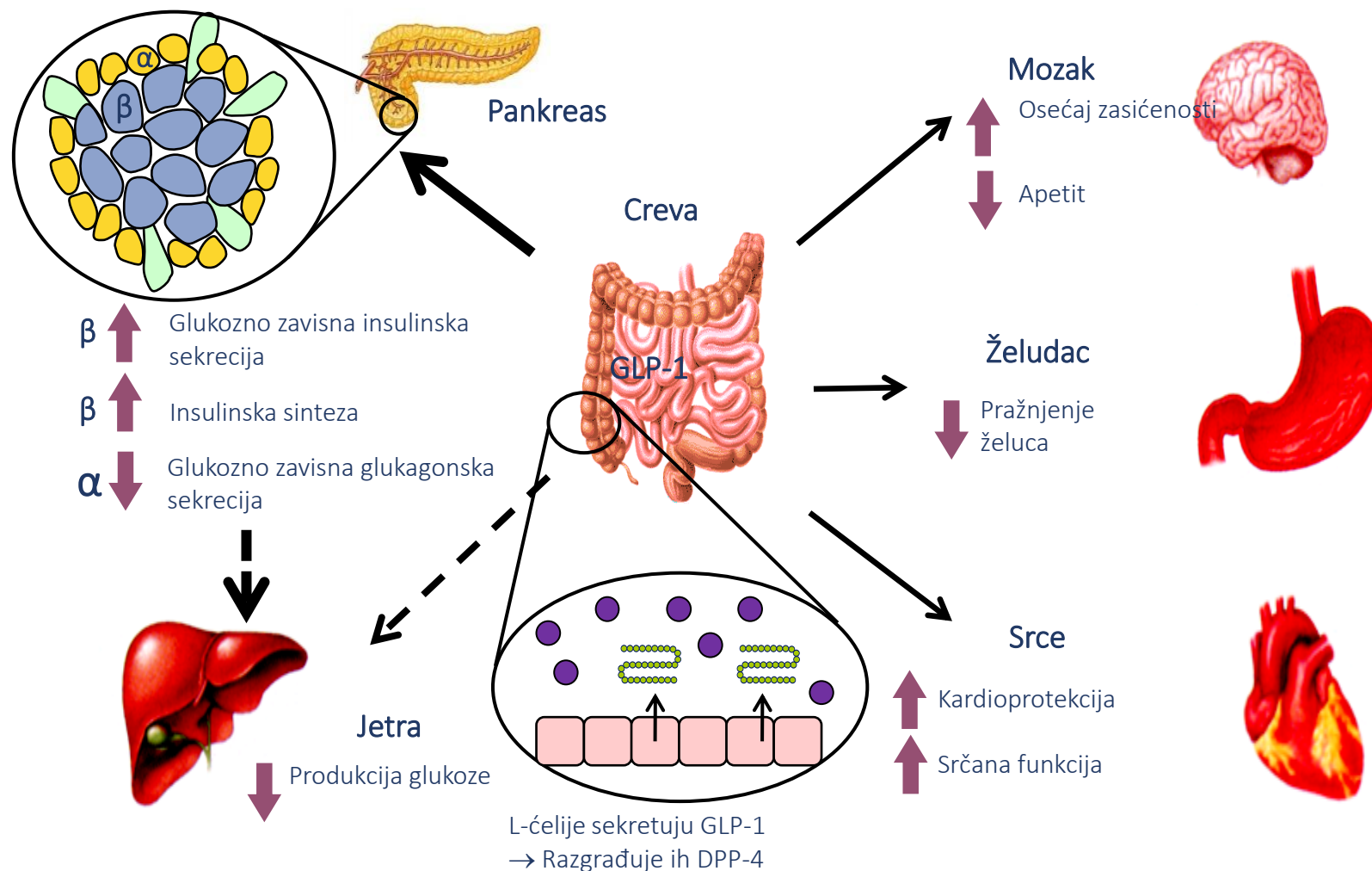
The Incretin Effect Is Reduced in Patients With Type 2 Diabetes



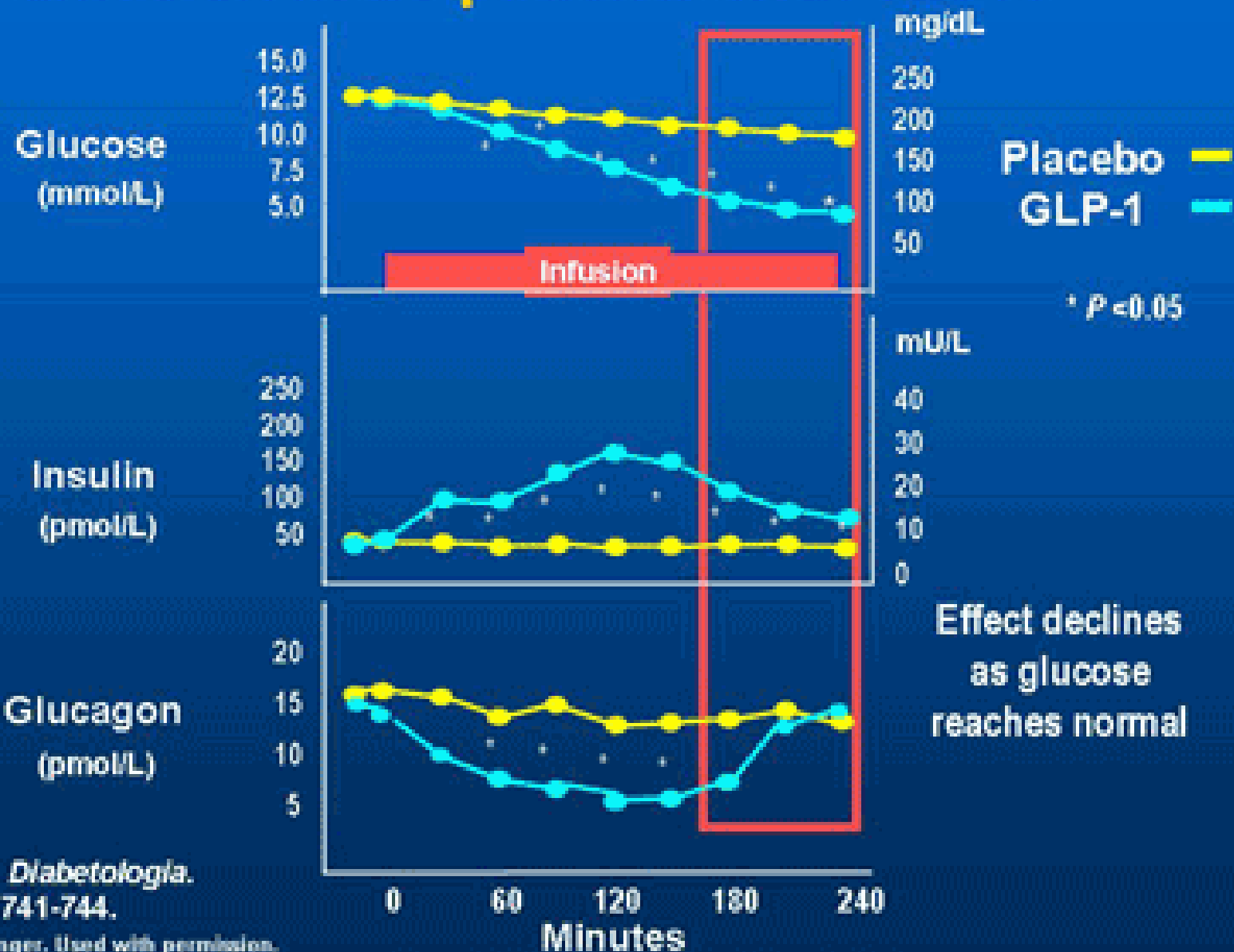
* $p \leq 0.05$ compared with respective value after oral load.

Nauck MA, et al. *Diabetologia*. 1986;29:46-52. Reprinted with permission from Springer-Verlag © 1986.

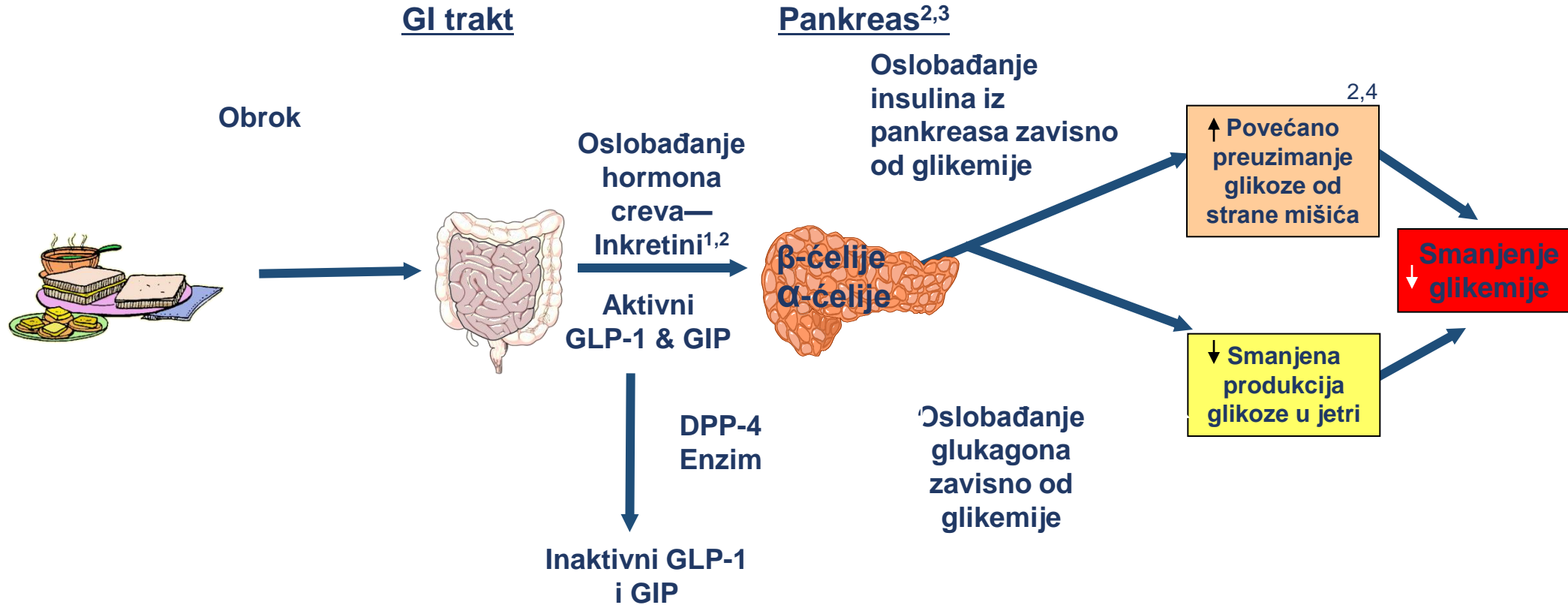
GLP-1: inkretinski hormon sa direktnim višestrukim efektima na ljudsku fiziologiju



Glucose-dependent Effects of GLP-1 Infusion in 10 patients with T2DM



Enteropankreasna osovina: Inkretinski koncept



- Aktivni inkretini fiziološki regulišu glikemiju modulirajući sekreciju insulina zavisno od glikemije
- GLP-1 takođe modulira sekreciju glukagona zavisno od glikemije

1. Kieffer TJ, Habener JF. *Endocr Rev.* 1999;20:876–913.

2. Ahrén B. *Curr Diab Rep.* 2003;2:365–372.

3. Drucker DJ. *Diabetes Care.* 2003;26:2929–2940.

4. Holst JJ. *Diabetes Metab Res Rev.* 2002;18:430–441.



GLP1 analozi i mimetici

- MEHANIZMA DEJSTVA: vezivanje za receptor za GLP1
- EFEKAT: antihiperglikemijski, redukcija TM
- INDIKACIJE: DM tip 2
- KONTRAINDIKACIJE: karcinom pankreasa, medularne lezije štitaste žlezde
- NUSPOJAVE: mučnina, povraćanje

DPP4 inhibitori



- MEHANIZMA DEJSTVA: inhibicija enzima DPP4 i povećanje bioraspoloživosti endogenog GLP1
- EFIKASNOST: Redukcija HbA1c 0,5-1,0%
- EFEKAT: antihiperglikemijski, neutralan efekat na TM
- INDIKACIJE: DM tip 2 sa zadovoljavajućom rezervom insulina
- KONTRAINDIKACIJE: oštećenje jetre i bubrega
- NUSPOJAVE: nema

Razvoj insulinske terapije: 94 godine inovacije



Frederik Banting



Charles Best

Otkriće insulina

1921

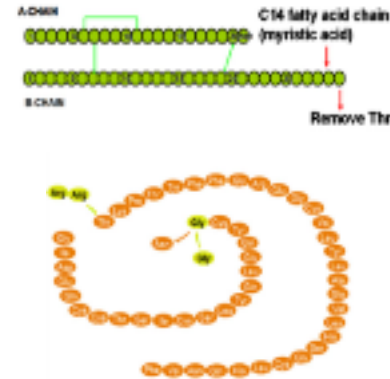


H.C. Hagedorn

Neutral Protamine

Hagedorn
(NPH)

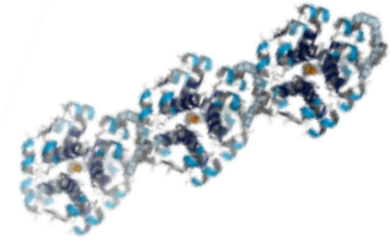
1946



Savremeni insulini

Detemir,
Glargine

2000e

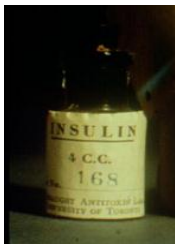
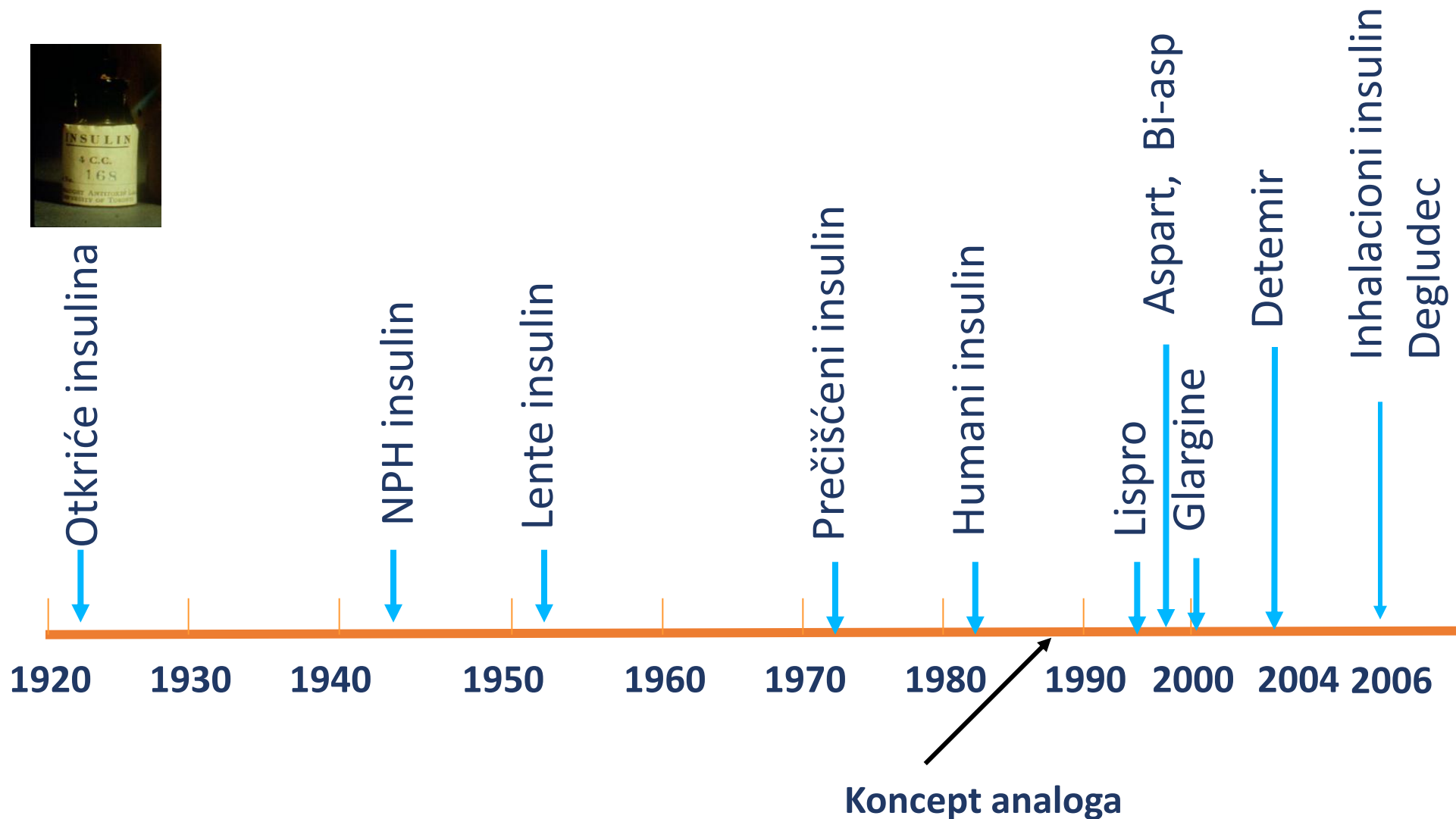


Insulin Degludec

2011



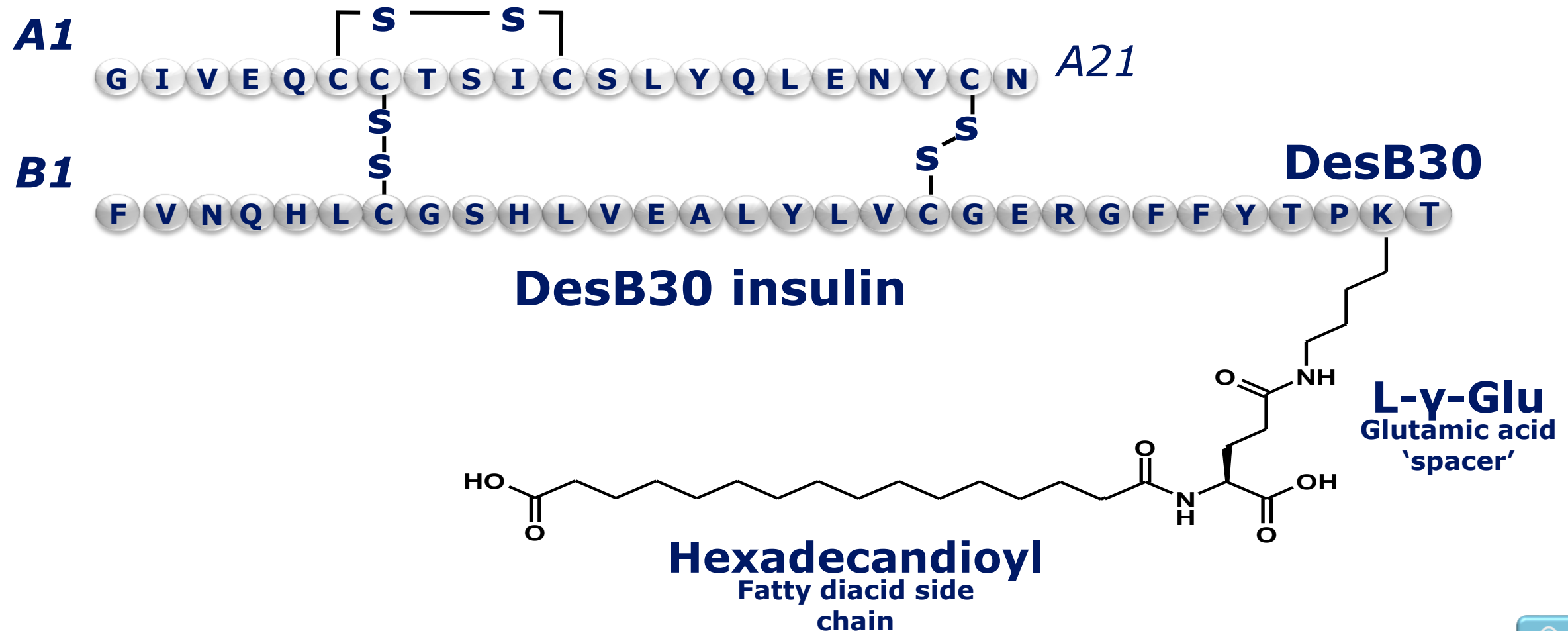
Istorija razvoja insulina



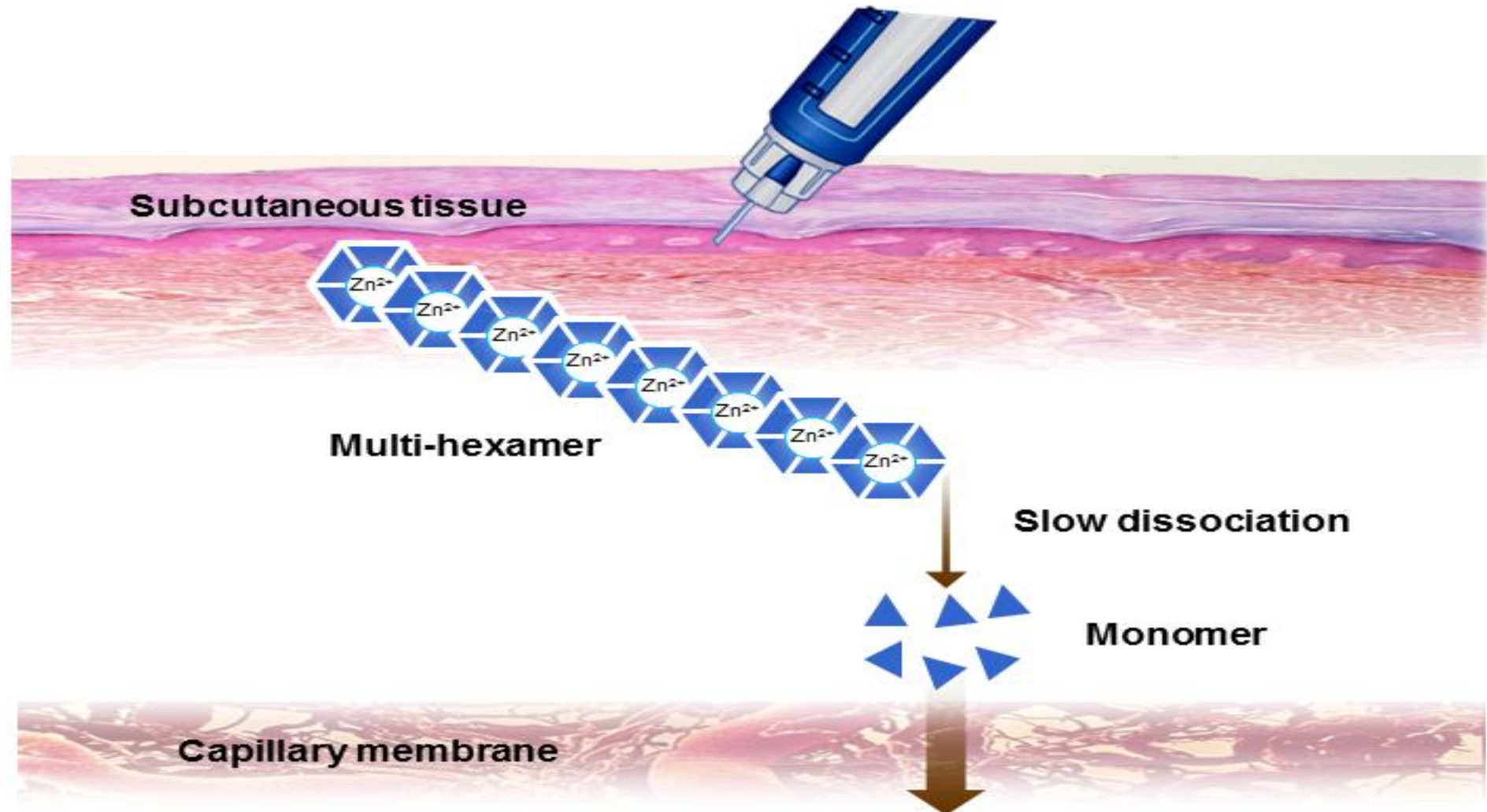


Dizajn insulina Degludec

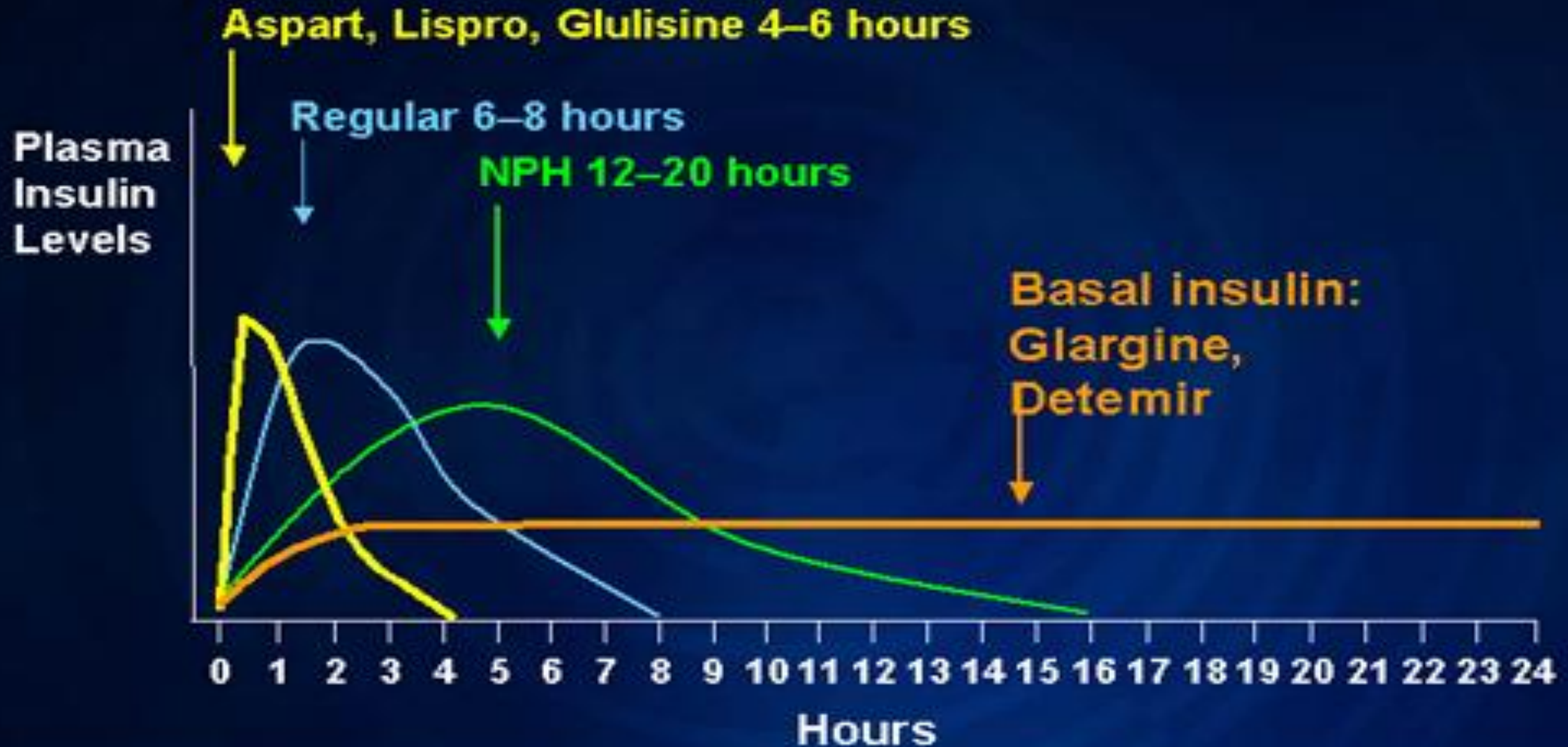
Des(B30) LysB29(γ -Glu N ϵ -hexadecandioyl) human insulin



IDeg Engineered for Slower Absorption



Action Profiles of Injectable Insulins





VRSTE PREPARATA HUMANIH INSULINA

- Osobine: primarna i sekundarna struktura je identična insulinu iz beta-ćelija, visoko su prečišćeni, stabilni su, mogu se precizno dozirati i lako aplikovati
- Podela po farmakološkim osobinama:
 - Prandijalni (bolusni) insulini i analozi insulina (brzog i kratkog dejstva)
 - Bazalni insulini i analozi insulina (srednje-dugog i dugog dejstva)
 - Pre-mix insulini i analozi insulina (kombinacija insulina prandijalnih i bazalnih insulina u odnosu 50:50, 30:70 ili 25:75).

Modeli insulinske terapije



- Kombinovana antidijabetesna terapija (OA+Insulin)
- Konvencionalna insulinska terapija
 - U dve doze
 - U tri doze
- Bazal plus terapija
 - Bazal plus 1 (bolus)
 - Bazal plus 2 (bolus)
- Intezivirana insulinska terapija
 - Konvencionalna intezivirana insulinska terapija (cIIT-uz pomoć PEN-a)
 - Kontinuirana subkutana infuzija insulina (CSII-uz pomoć pumpe)



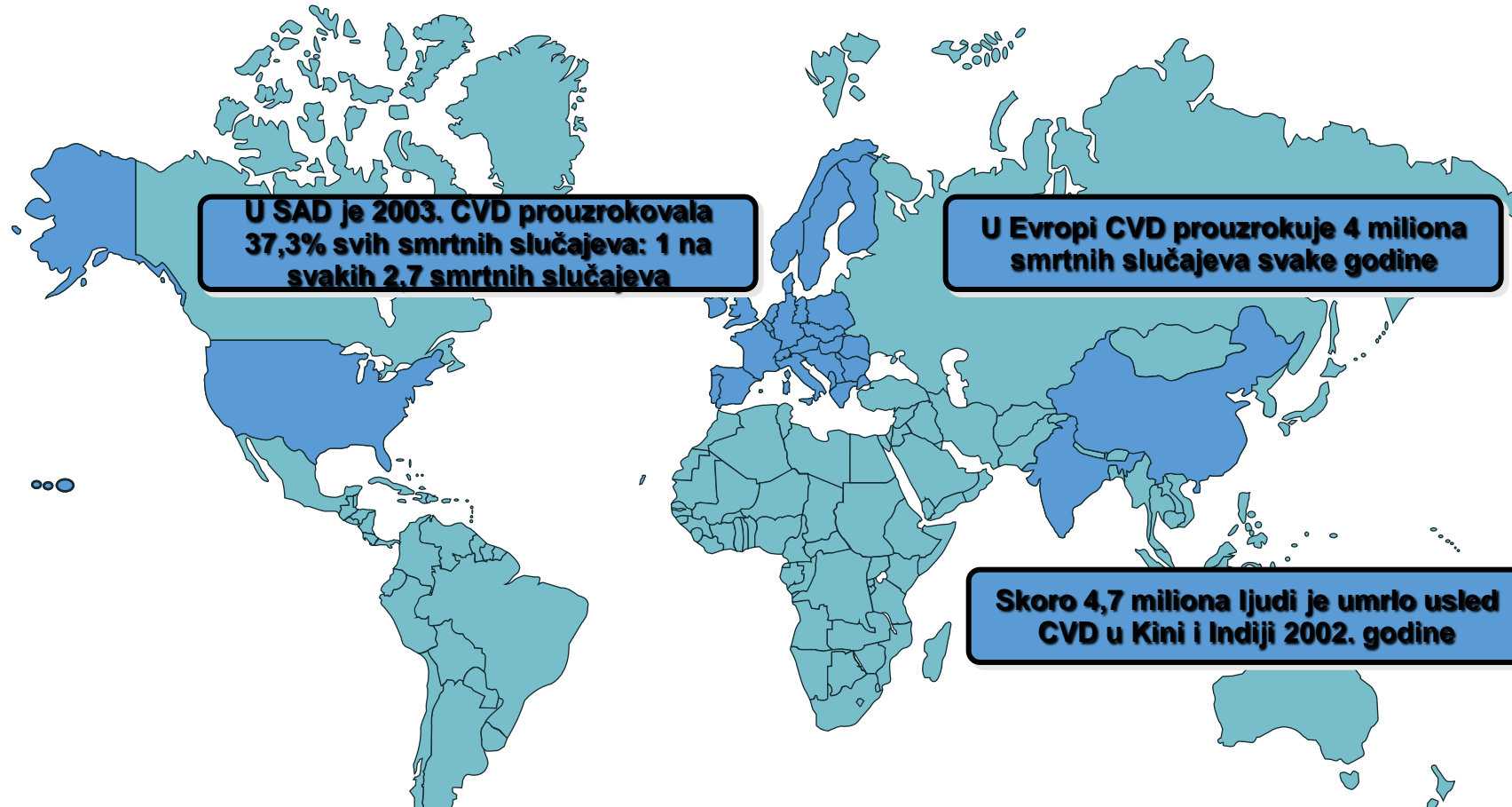
Zaključak

- Pravovremeno uvođenje insulinske terapije, optimalno uvođenjem bazalnog insulina umodelu kombinovane antidiabetesne terapije
- Titracija je neizostavni deo uvođenja insulinske terapije!
- Neophodno je dalje kretanje kroz terapijski algoritam, optimalno Bazal plus terapijo do pune intenzifikacije
- Uvoditi analoge insulina uvek kada postoje medicinske indikacije i zadovoljeni su zakonski uslovi



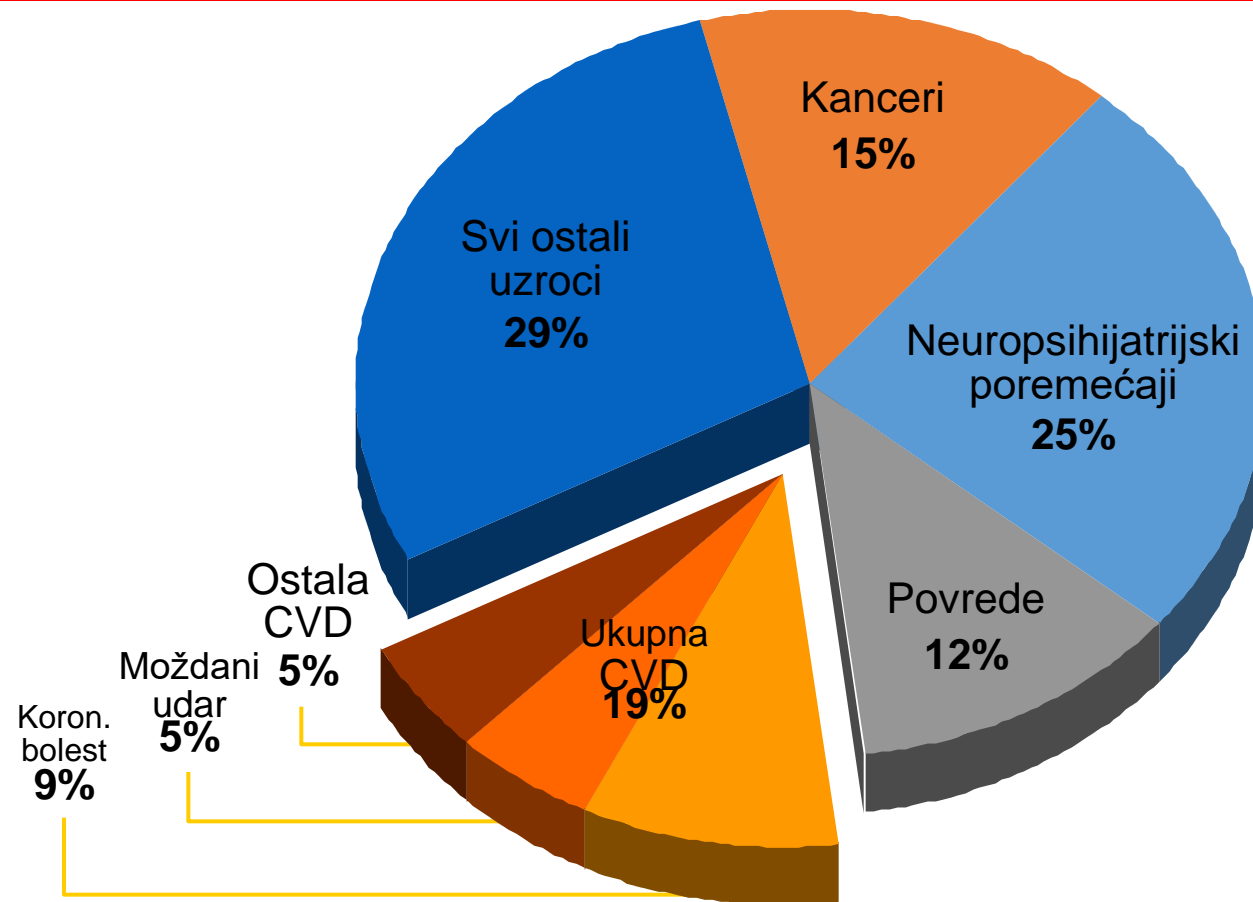
Hiperlipidemije i akutni koronarni sindrom

CVD je vodeći uzrok mortaliteta u svakom regionu u svetu osim u sub-saharskoj Africi



Očekuje se da će broj smrtnih slučajeva usled CVD širom sveta porasti na 18,1 milion do 2010. odnosno 20,6 miliona do 2020. godine. Do 2030. godine, projektuje se da će na CVD otpadati 32,5% svih smrtnih slučajeva širom sveta.

CVD je vodeći uzrok invaliditeta u Evropi



Procena Izgubljenih Godina Života Prilagodjenih Invaliditetu (DALY) za vodeće uzroke tereta bolesti u Evropi, 1990.



Risk Factors for Future Cardiovascular Events: WHS

Ridker PM et al. *N Engl J Med* 2000;342:836-843.

Lipoprotein(a)

Homocysteine

IL-6

TC

LDL-C

sICAM-1

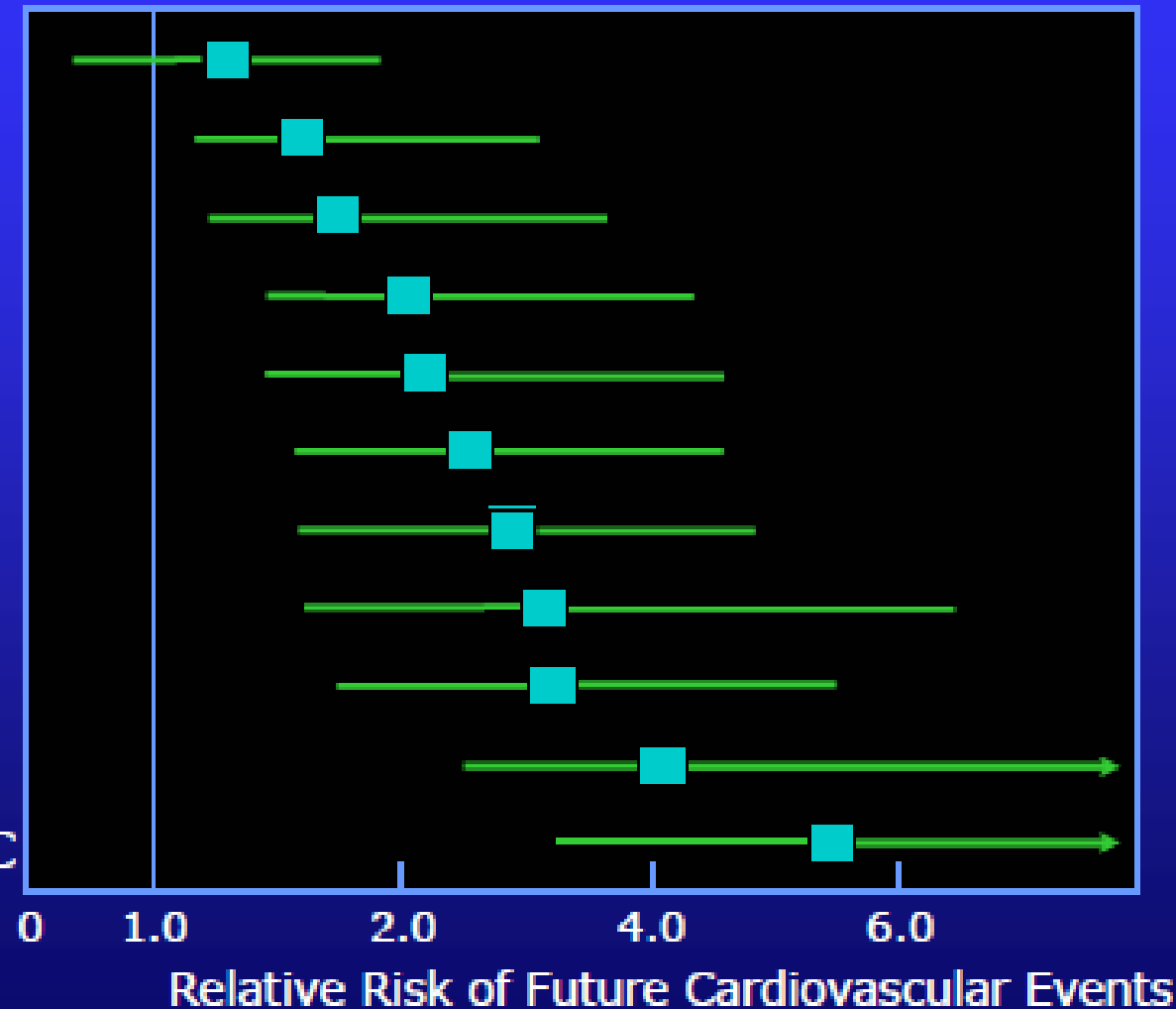
SAA

Apo B

TC:HDL-C

hs-CRP

hs-CRP + TC:HDL-C





Lipidi i bolesti posredovane inflamacijom

Infekcija i inflamacija dovode do značajnih promena u sastavu i koncentraciji lipida:

- Reumatske bolesti
- Infektivne bolesti
- Cistična fibroza
- Diabetes mellitus
- Hronična insuficijencija bubrega
- Gojaznost
- Akutni koronarni sindrom



Odgovor akutne faze

- Neuroendokrine promene (npr. povišen kortizol)
- Hematopoetske promene (npr. leukocitoza)
- Metaboličke promene (katabolizam proteina)
- Proteini akutne faze:
 - Porast koncentracije (pozitivni): CRP, serumski amiloid A, ceruloplazmin, komplement, haptoglobin
 - Snižavanje koncentracije (negativni): albumin, transferin, alfa2-HS glikoprotein, AFP, Faktor XII
- BORBA PROTIV INFEKCIJE I/ILI OLAKŠAVANJE REPARACIJE TKIVA

The diagram illustrates the metabolic pathway of lipoproteins. At the top, a large spherical particle labeled 'VLDL' is shown, containing a blue upper half with the letters 'T' and 'G' and a yellow lower half. A curved blue arrow labeled 'Lipase' points from the VLDL to a medium-sized spherical particle labeled 'IDL'. Another curved blue arrow labeled 'Lipase' points from the IDL to a small spherical particle labeled 'LDL'. A bracket on the right side groups the IDL and LDL particles under the label 'LDLc'.



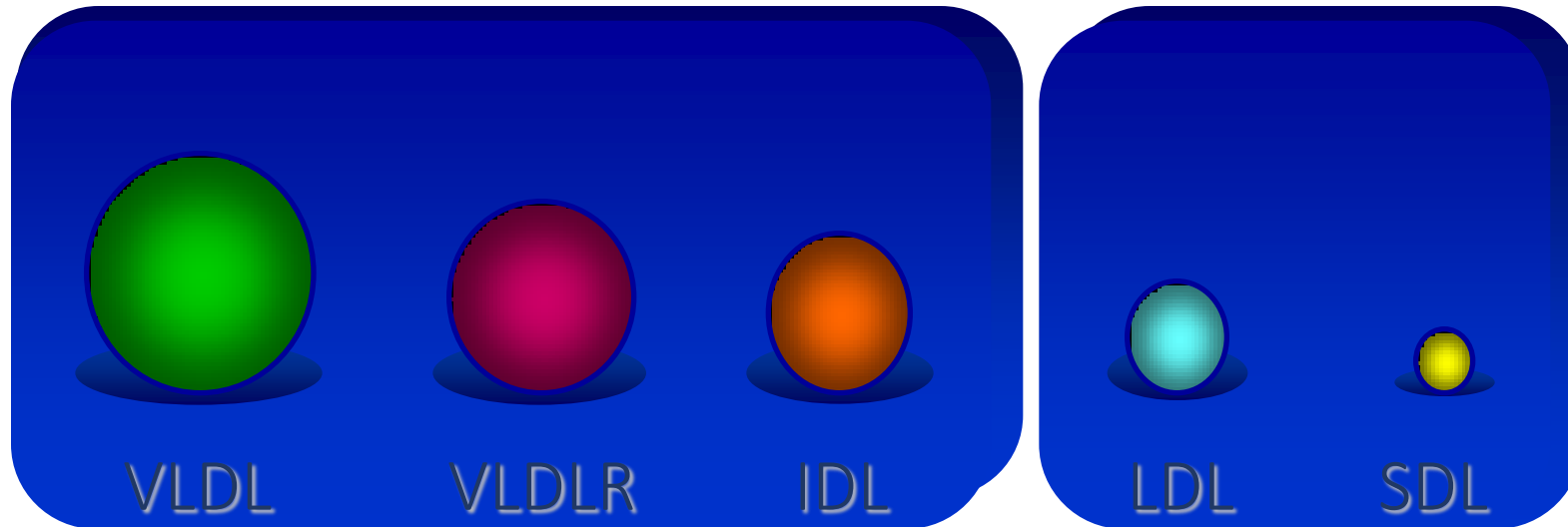


“The Good, Bad, Ugly and Deadly”

Dobar, loš, ružan i smrtonosan

ATEROGENI LIPOPROTEINI

Non-HDL-cholesterol



Trigliceridima bogati lipoproteini

Jako aterogeni
lipoproteini

LDL lipoprotein



- Vrlo heterogena partikula po gustini, veličini, površnom naboju i hemijskom sastavu
- Ima samo ApoB protein:
 - ApoB pokazuje afinitet za vezivanje za ekstracelularni matriks u subendotelnom sloju arterija
 - Čelije preuzimaju LDL putem receptroima posredovane endocitoze
 - Male, guste LDL sklone modifikaciji (oksidacija, glikozilacija, enzimska degradacija ili lipoliza) i još većem afinitetu vezivanja za subendotel
- OKSIDACIJA LDL dovodi do potentnog inflamatornog odgovora:

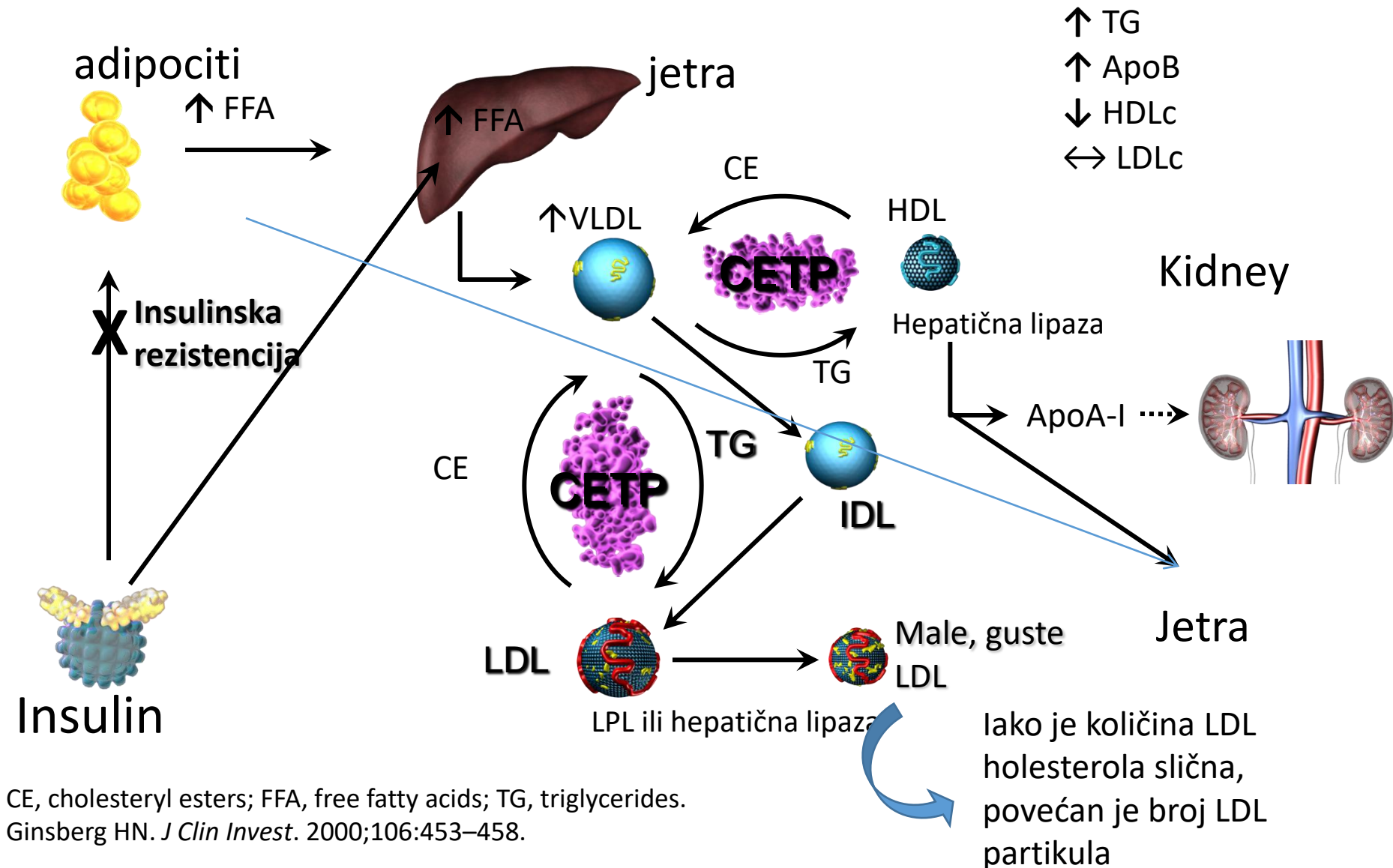




Prevalencija dislipidemija je visoka u DM tip 2

Vrsta lipida	Pacijenti sa dijabetesom, %	Pacijenti bez dijabetesa, %	P
LDL-holesterol > 2.6mM	74.7	75.7	NS
HDL-holesterol < 1.03mM (muškarci) < 1.30mM (žene)	63.7	40.0	< 0.001
Trigliceridi > 1.7mM	61.6	25.5	< 0.001

Dislipidemija koja nastaje tokom rezistencije na insulin dovodi do povećane produkcije SMK iz adipocita i posledične povećane produkcije VLDL u jetri



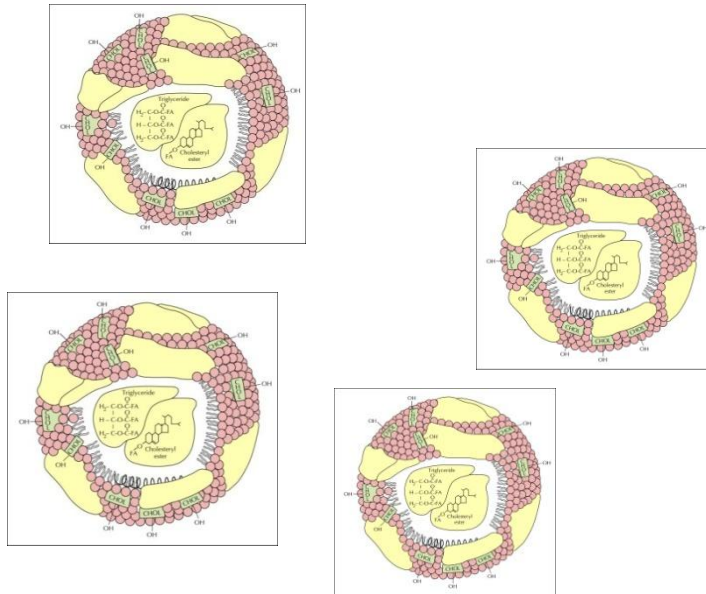
“obične” i “male, guste” LDL partikule

“obične” LDL partikule: 30-35nm

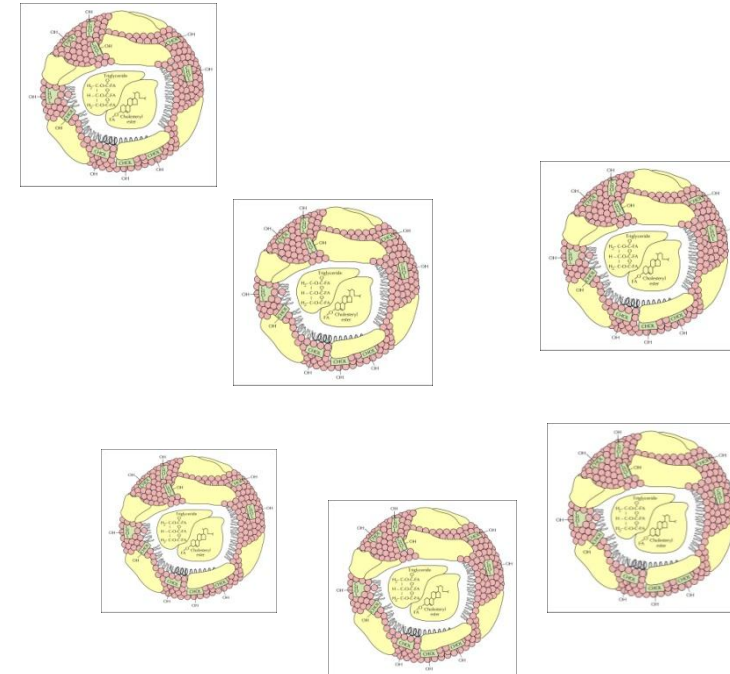
“male, guste” LDL partikule: 25-30nm

Ista koncentracija LDL-holesterola = 3.0mM

Pacijent A



Pacijent B



ATEROGENI POTENCIJAL: “obične” LDL partikule i “male, guste” LDL partikule

- Ista količina LDL-holesterol, različit aterogeni potencijal. Zašto?
- Da bi nosile istu količinu holesterola, “malih, gustih” LDL partikula mora biti u većem broju u odnosu na “obične” LDL partikule

- U aterogenezi važniji su veličina i broj partikula
- **apoB** je mera broja aterogenih lipoproteina (VLDL, IDL i LDL).
- **Non-HDL holesterol** je mera količine holesterola koji je sadržan u tim lipoproteinima
- **LDL-holesterol** je mera holesterola u lipoproteinima LDL i IDL

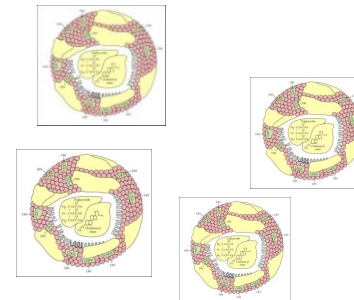
“obične” i “male, guste” LDL partikule

“obične” LDL partikule: 30-35nm

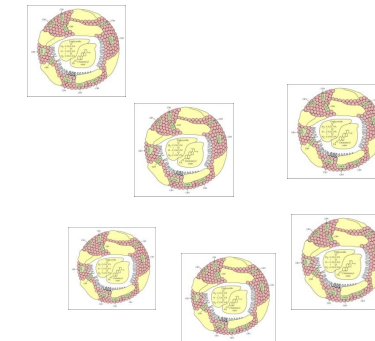
“male, guste” LDL partikule: 25-30nm

Ista koncentracija LDL-holesterol = 3.0mM

Pacijent A



Pacijent B

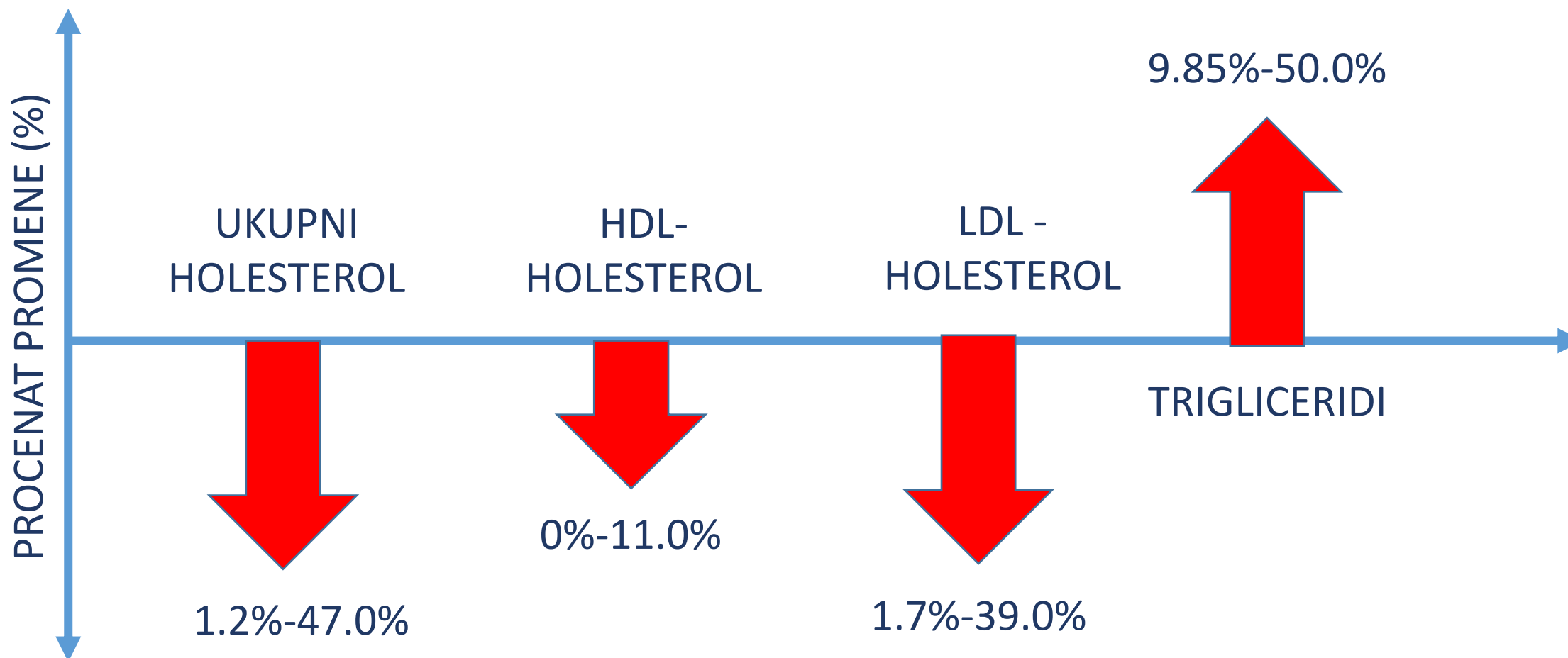




HDL-lipoprotein

- Nehomogena grupa mešavine lipoproteina
- Uloge:
 - Reverzni transpor holesterola („efluks“)
 - Antioksidativna svojstva
 - Zaštita od inflamacije

Promene lipida tokom akutnog koronarnog sindroma





Lipidi tokom odgovora akutne faze

- PORAST KONCENTRACIJE:
 - TRIGLICERIDI (+9,85%- +50,0%)
 - VLDL
- SNIŽAVANJE KONCENTRACIJE:
 - UKUPNI HOLESTEROL (-1,2% - -47,0%)
 - LDL-HOLESTEROL (-1,7% - -39,0%)
 - HDL-HOLESTEROL (-0,0% - -11,0%)
- VREMENSKI OKVIR
 - Početak: 24-48h
 - Maksimum 4-7 dana
 - Trajanje nekoliko meseci



Mehanizmi modifikacije lipida tokom akutnog koronarnog sindroma

- SNIŽAVANJE UKUPNOG I LDL-HOLESTEROLA
 - Regulacija „na gore“ LDL receptora
 - Sinteza LDL manjih dimenzija i sklonijih oksidaciji
- SNIŽAVANJE HDL-HOLESTEROLA
 - Porast endotelne lipaze i solubilne fosfolipaze A2
 - Zamena ApoA sa serumskih amiloidom A
 - Smanjenje reverznog transporta holesterola i antioksidativne zaštite
- PORAST TRIGLICERIDA
 - Porast adrenergički indukovane lipolize (porast FFA i TAG)
 - Lekovi: heparin aktivira LPL (smanjuje TAG i LDL), neselektivni beta-blokatori povećavaju TAG i LDL
 - Promene u načinu života



Preporuke: lipidi i koronarni sindrom

- Lipidni profil treba odrediti prvog dana naštinu nakon prijema u bolnicu
- Terapiju statinima treba započeti odmah po hospitalizaciji i nastaviti nakon izlaska pacijenta iz bolnice
- Kontrola efekata statina treba da bude nekoliko meseci nakon akutnog koronarnog sindroma



Preporučuje se screening hiperlipidemija

POČETAK I INTERVAL ODREĐIVANJA LIPIDA U SERUMU

- Početak: 20 god
- Interval
 - jednom u 5 godina
 - jednom u 2 godine muškarci iznad 35 god i žene iznad 45 god
 - oboleli od Diabetes mellitus-a na 3-6 meseci
 - osobe sa dijagnostikovanom hiperlipidemijom: na 2-4 meseca



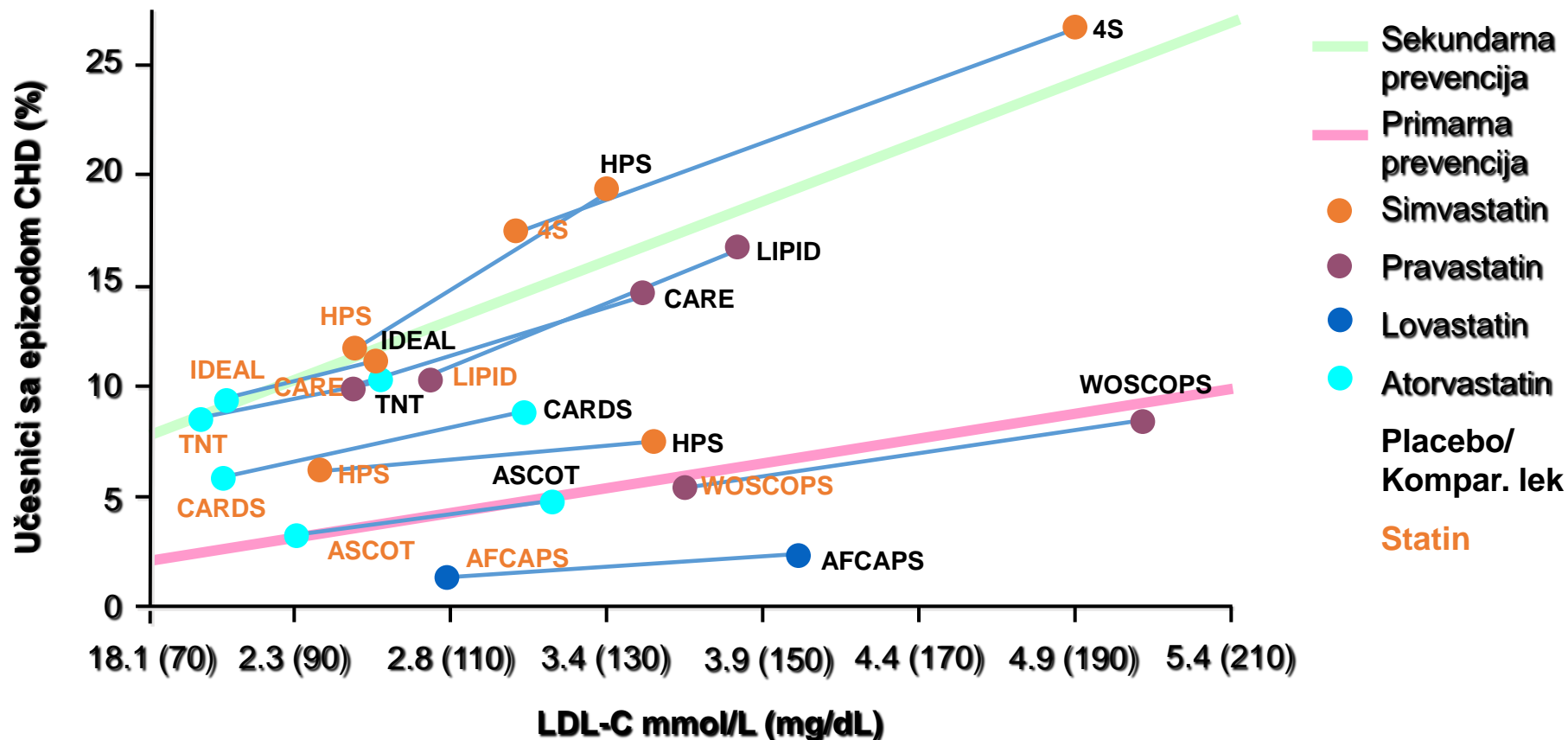
Prethodni postupci

- Dijagnoza i klasifikacija HLP
- Isključivanje sekundarnih uzroka HLP
- Individualizacija kriterijuma za lečenje:
klasifikovanje pacijenta u jednu od 4 grupe rizika



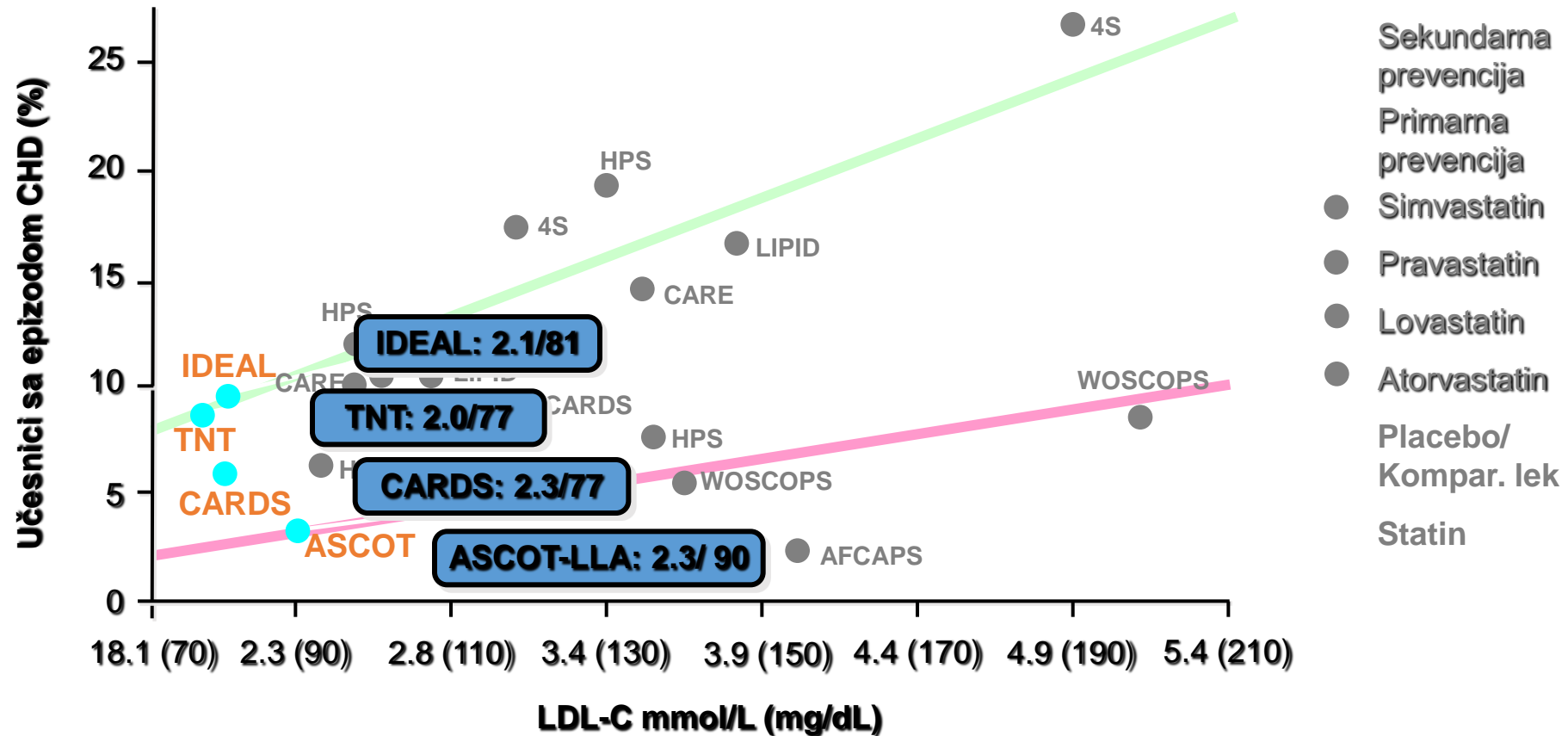
-
- **Primarni terapijski cilj** u lečenju hiperlipidemija je vrednost LDL-holesterola
 - **Sekundarni terapijski cilj** je lečenje „rezidualnog rizika“ (nivo nonHDL-holesterola, apoB, HDL-holesterola i triglicerida)

U prilog hipoteze o LDL govore snažni i dosledni dokazi iz ispitivanja statina



Dokazi govore u prilog koristi od smanjenja LDL

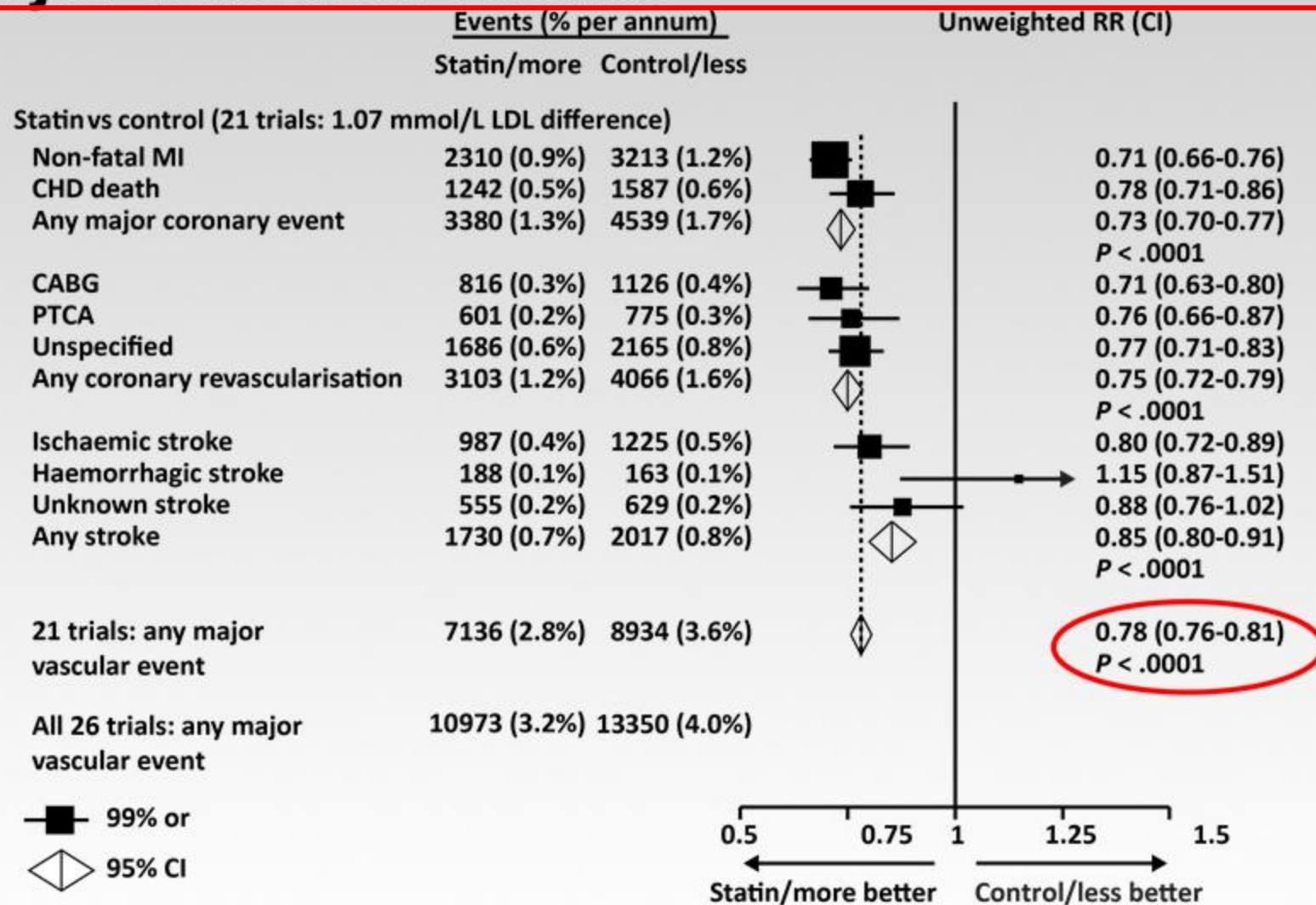
U prilog hipoteze o LDL govore snažni i dosledni dokazi iz ispitivanja statina



*Data from ASCOT-LLA, TNT, REVERSAL, and IDEAL represent mean levels; CARDS follow up and PROVE IT, median levels



Impact of Intensive Statin Therapy on Major Vascular Events





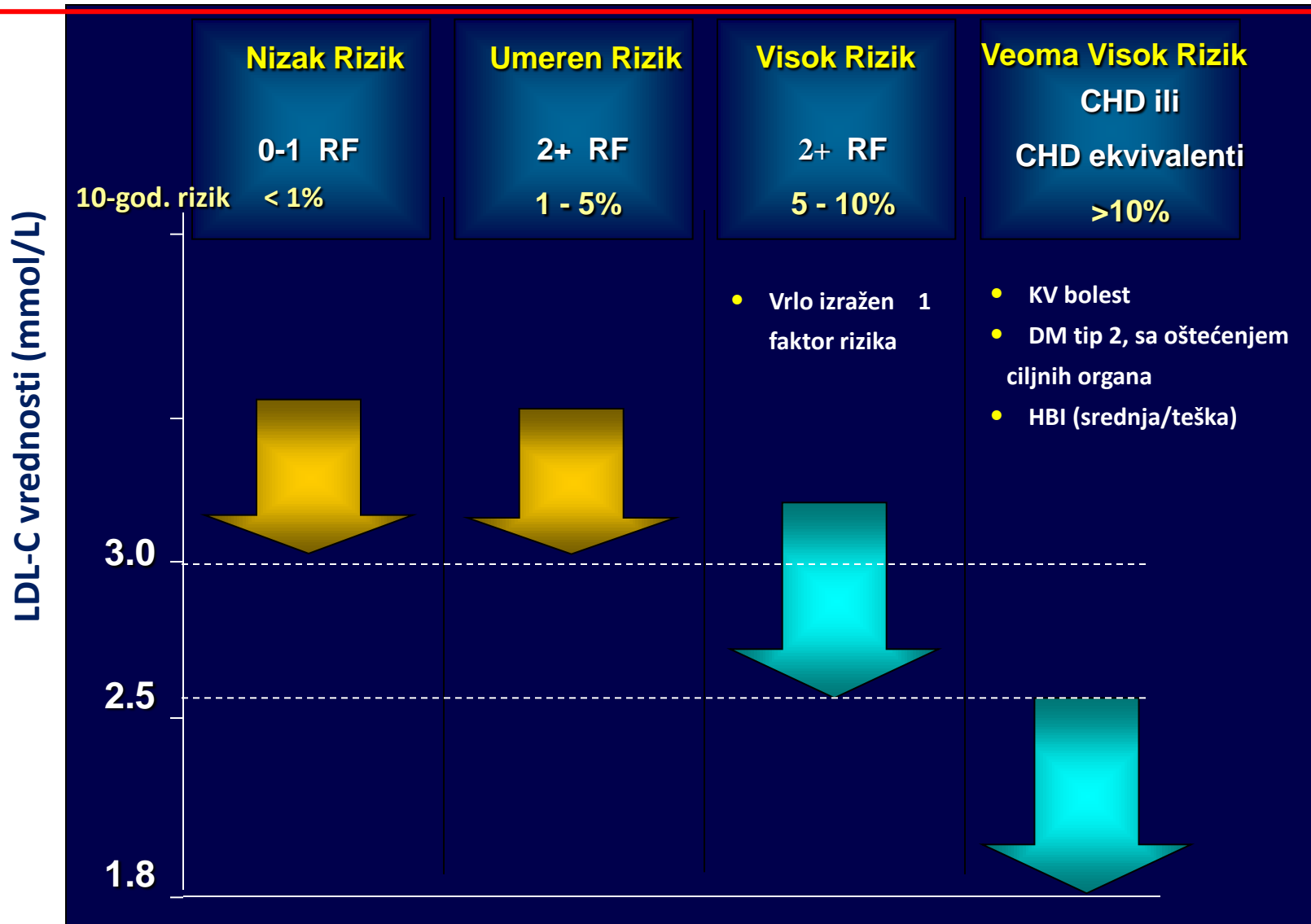
UKUPAN REZULTAT: ŽELJENI-NEŽELJENI EFEKTI STATINA

- Smanjenje LDL-holesterola
- Povećanje HDL-holesterola
- Smanjenje triglicerida
- Usporavanje/zaustavljanje/regresija ateroskleroze
- Smanjenje incidencije kardiovaskularnih događaja
- Smanjenje incidencije malignih neoplazija (posebno limfoma i leukemija)
- Smanjenje inflamacije

- Lezija jetre
- Miopatija
- Rabdomioliza
- Povećanje incidencije dijabetesa

Do 2013.god. European Guidelines on Prevention

LDL ciljevi





Vodič za hiperlipidemije (2013 ACC/AHA)

- Naglašavanje terapije statinima kao terapije prve-linije zbog velikog broja dokaza
- Fokus na „odgovarajućem intenzitetu“ terapije statinima i grupama pacijenata „koje potencijalno mogu imati najveću korist od statinske terapije“
- Postoje 3 nivoa intenziteta terapije statinima
- Definišu se 4 grupe pacijenata koje bi mogle imati najveću kliničku korist

2013 ACC/AHA Guidelines on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. Stone NJ, et al. Circulation 2013; JACC 2013



Table 5. High- Moderate- and Low-Intensity Statin Therapy (Used in the RCTs reviewed by the Expert Panel)*

High-Intensity Statin Therapy	Moderate-Intensity Statin Therapy	Low-Intensity Statin Therapy
Daily dose lowers LDL-C on average, by approximately $\geq 50\%$	Daily dose lowers LDL-C on average, by approximately 30% to $<50\%$	Daily dose lowers LDL-C on average, by $<30\%$
Atorvastatin (40[†])–80 mg Rosuvastatin 20 (40) mg	Atorvastatin 10 (20) mg Rosuvastatin (5) 10 mg Simvastatin 20–40 mg[‡] Pravastatin 40 (80) mg Lovastatin 40 mg <i>Fluvastatin XL 80 mg</i> Fluvastatin 40 mg bld <i>Pitavastatin 2–4 mg</i>	<i>Simvastatin 10 mg</i> Pravastatin 10–20 mg Lovastatin 20 mg <i>Fluvastatin 20–40 mg</i> <i>Pitavastatin 1 mg</i>



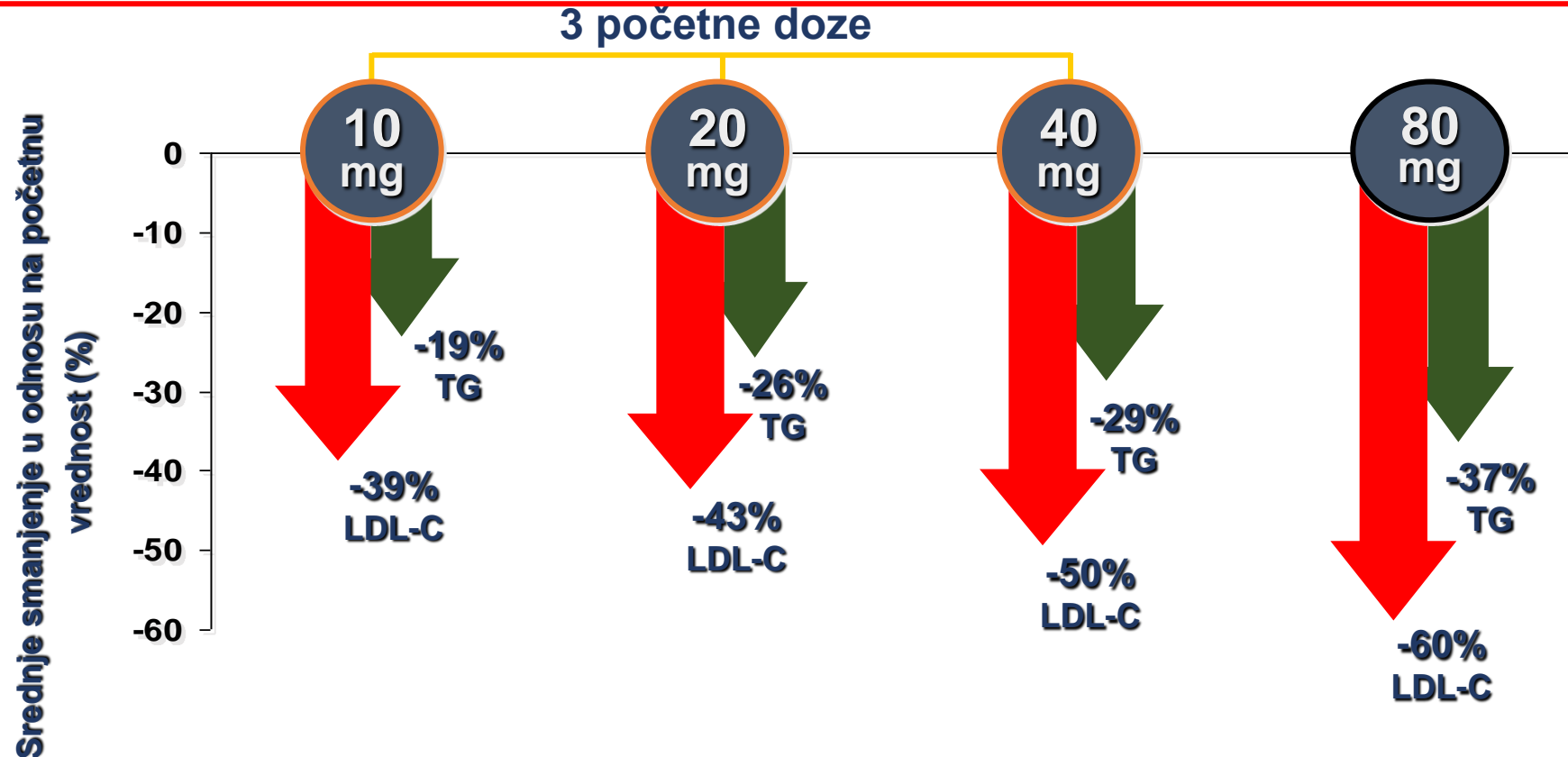
Terapija statinima visokog intenziteta

SNIŽAVANJE LDL-C za više od 50%

ATORVASTATIN 40mg do 80mg
ROZUVASTATIN 20mg do 40mg



Atorvastatin značajno smanjuje LDL-C i TG u celokupnom doznom opsegu



- O dozi od 40 mg može da se razmišlja kod pacijenata kojima je potrebno smanjenje LDL veće od 45% . Doza atorvastatina od 40 mg nije odobrena početna doza u svim zemljama
- Doza od 80 mg nije odobrena u svim zemljama
- Konsolidovani prosečni rezultati 2 placebo-kontrolisane, studije reagovanja na dozu sprovedene u više centara među pacijentima sa primarnom hiperholesterolemijom



4 grupe pacijenata koje imaju najviše koristi od terapije statinima

1. Osobe sa klinički ispoljenom aterosklerotskom vaskularnom bolešću (ASCVD)
2. Osobe ≥ 21 .god. sa primarnom hiperholesterolemijom LDL-C ≥ 4.9 mM
3. Osobe starosti 40 do 75 godina sa DM i sa LDL-C 1.8-4.9 mM
4. Osobe bez klinički ispoljene ASCVD ili DM koje su starosti 40 do 75 godina sa LDL-C 1.8-4.9 mM i procenjenim 10-godišnjim rizikom od ASCVD $\geq 7.5\%$



Grupa 1. Osobe sa klinički ispoljenom aterosklerotskom vaskularnom bolešću (ASCVD)

- Sekundarna prevencija
 - Akutni koronarni sindrom, Anamneza o infarktu miokarda, Stabilna ili nestabilna angina pectoris, Koronarna ili druga arterijska revaskularizacija
 - Moždani udar, TIA
 - Periferna vaskularna bolest
- ≤75god.: terapija statinina visokog inteziteta
- >75god.: terapija statinina umerenog ili visokog inteziteta



Grupa 2: Osobe ≥ 21 .god. sa primarnom hiperholesterolemijom LDL-C ≥ 4.9 mM

- Ispitati eventualne sekundarne uzroke HLP (posebno ako su povišeni i trigliceridi)
- Cilj je redukcija LDL-C za više od 50%
- terapija statinima visokog intenziteta
- Ukoliko se ne postigne željena redukcija LDL-C, potrebno uvesti ne-statinsku terapiju



Grupa 3: Osobe starosti 40 do 75 godina sa DM i sa LDL-C 1.8-4.9 mM

- Potrebno izračunati 10-godišnji rizik od ASCVD.
- Ukoliko je rizik $\geq 7,5\%$: Terapija statinima visokog intenziteta
- Ukoliko je rizik $< 7,5\%$: Terapija statinima umerenog intenziteta



Grupa 4. Osobe bez klinički ispoljene ASCVD ili DM koje su starosti 40 do 75 godina sa LDL-C 1.8-4.9 mM i procenjenim 10-godišnjim rizikom od ASCVD $\geq 7.5\%$

- Potrebno izračunati 10-godišnji rizik od ASCVD.
- Ukoliko je rizik $\geq 7,5\%$: Terapija statinima umerenog do visokog intenziteta
- Ukoliko je rizik 5%.7,5%: Terapija statinima umerenog intenziteta



Proračun 10-godišnjeg rizika od ASCVD

- <http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator/>

CARDS study with comentar | M New Cholesterol Guidelines | 2013 ACC/AHA Guideline o | circ.ahajournals.org | ASCVD Risk Estimator

tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator

Add to the favorites bar by selecting ☆, or by getting them from another browser. [Import your favorites](#)

Estimator	Clinicians	Patients	About
ASCVD Risk Estimator*			
10-Year ASCVD Risk		Lifetime ASCVD Risk	
3.5% calculated risk		50% calculated risk	
1.9% risk with optimal risk factors**		5% risk with optimal risk factors	

Recommendation Based On Calculation >

Gender: ☒ Male ☐ Female

Age: 49

Race: ☒ White ☐ African American ☐ Other

HDL - Cholesterol (mg/dL): 50

Total Cholesterol (mg/dL): 200

Systolic Blood Pressure: 125

Diabetes: ☐ Yes ☒ No

Treatment for Hypertension: ☒ Yes ☐ No

Smoker: ☐ Yes ☒ No

http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator/#page_recommendation

**AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND
AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY
GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA AND PREVENTION
OF CARDIOVASCULAR DISEASE**

*Paul S. Jellinger, MD, MACE, Chair¹; Yehuda Handelsman MD, FACP, FACE, FNLA, Co-Chair²;
Paul D. Rosenblit, MD, PhD, FNLA, FACE¹⁴; Zachary T. Bloomgarden, MD, MACE⁴;
Vivian A. Fonseca, MD, FACE⁸; Alan J. Garber, MD, PhD, FACE⁹;
George Grunberger, MD, FACP, FACE¹⁰; Chris K. Guerin, MD, FNLA, FACE¹¹;
David S. H. Bell, MD, FACP, FACE³; Jeffrey I. Mechanick, MD, FACP, FACE, FACN, ECNU¹²;
Rachel Pessah-Pollack, MD, FACE¹³; Kathleen Wyne, MD, PhD, FNLA, FACE¹⁶;
Donald Smith, MD, MPH, FACE¹⁵; Eliot A. Brinton, MD, FAHA, FNLA⁵;
Sergio Fazio, MD, PhD⁷ and Michael Davidson, MD, FACC, FACP, FNLA⁶*

Table 12
Lipid Goals for Patients at Risk for Atherosclerotic Cardiovascular Disease^a

Lipid parameter	Goal (mg/dL)
TC	<200
LDL-C	<130 (low risk) <100 (moderate risk) <100 (high risk) <70 (very high risk) <55 (extreme risk)
Non-HDL-C	30 above LDL-C goal; 25 above LDL-C goal (extreme risk patients)
TG	<150
Apo B	<90 (patients at high risk of ASCVD, including those with diabetes) <80 (patients at very high risk with established ASCVD or diabetes plus ≥1 additional risk factor) <70 (patients at extreme risk)

Abbreviations: apo = apolipoprotein; ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; TC = total cholesterol; TG = triglycerides

^a See text for references and evidence levels.

Tabela 12. Ciljne vrednosti lipida za pacijente sa rizikom od aterosklerotske kardiovaskularne bolesti (ASCVD)



Lipidni parametar	Cilj u mg/dL (mM)
Ukupni holesterol	<200mg/dL (5,2mM)
LDL-holesterol	<130mg/dL (3,4mM) – nizak rizik <100mg/dL (2,6mM) – umeren rizik <100mg/dL (2,6mM) – visok rizik <70mg/dL (1,8mM) – vrlo visok rizik <55mg/dL (1,4mM) – ekstremni rizik
Non-HDL holesterol	30mg/dL (0,8mM) iznad LDL (25mg/dL (0,6mM) za ekstremni rizik)
Trigliceridi	<150mg/dL (1,7mM)
ApoB	<90mg/dL (pacijenti sa visokim rizikom za ASCVD, uključujući i DM) <80mg/dL (pacijenti sa vrlo visokim rizikom i postojanjem ASCVD ili DM sa ≥ 1 dodatni faktor rizika) <70mg/dL (pacijenti sa ekstremnim rizikom)



AACE/ACE vodič 2017

- Grupa sa ekstremnim rizikom
- Grupa sa vrlo visokim rizikom
- Grupa sa visokim rizikom
- Grupa sa umerenim rizikom
- Grupa sa niskim rizikom



AACE/ACE vodič 2017

- Grupa sa ekstremnim rizikom
- Ciljevi: LDL<1,4mM; non-HDL<2,0mM; apoB <70mg/dL
 - Progresivna ASCVD, uključujući netastabilna angina kod pacijenata koji su postigli LDL<1,8mM
 - Klinički potvrđena ASCVD kod pacijenata sa DM, HRI gr. 3 i 4 ili heterozigotna familijarna hiperholesterolemija
 - Podatak o prematurnoj ASCVD (muškarci <55god, žene <65god)
- Grupa sa vrlo visokim rizikom
- Grupa sa visokim rizikom
- Grupa sa umerenim rizikom
- Grupa sa niskim rizikom



AACE/ACE vodič 2017

- Grupa sa ekstremnim rizikom
- Grupa sa vrlo visokim rizikom
- Ciljevi: LDL<1,8mM; non-HDL<2,4mM; apoB <80mg/dL
 - Aktuelna ili nedavna hospitalizacija zbog akutnog koronarnog sindroma, vaskularne bolesti (koronarna, karotidna ili periferna), 10-godišnji rizik >20%
 - DM ili HRI gr. 3 i 4 sa jednim ili više faktora rizika
 - heterozigotna familijarna hiperholesterolemija
- Grupa sa visokim rizikom
- Grupa sa umerenim rizikom
- Grupa sa niskim rizikom



AACE/ACE vodič 2017

- Grupa sa ekstremnim rizikom
- Grupa sa vrlo visokim rizikom
- Grupa sa visokim rizikom
- Ciljevi: LDL<2,6mM; non-HDL<3,4mM; apoB <90mg/dL
 - 2 ili više faktora rizika i 10-godišnji rizik 10-20%
 - DM ili HRI gr. 3 i 4 bez drugih faktora rizika
- Grupa sa umerenim rizikom
- Grupa sa niskim rizikom



AACE/ACE vodič 2017

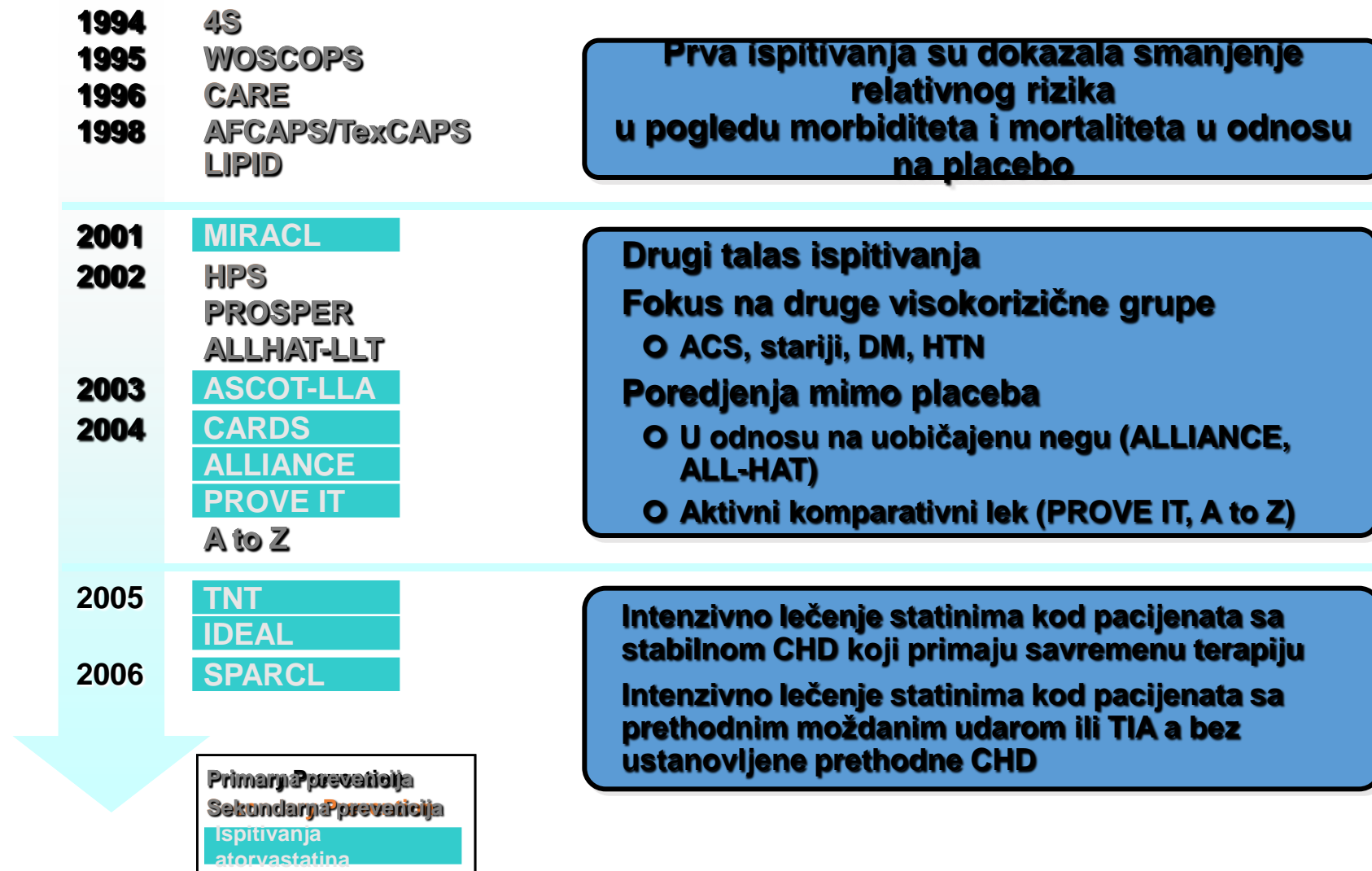
- Grupa sa ekstremnim rizikom
- Grupa sa vrlo visokim rizikom
- Grupa sa visokim rizikom
- Grupa sa umerenim rizikom
- Ciljevi: LDL<2,6mM; non-HDL<3,4mM; apoB <90mg/dL
 - 2 ili više faktora rizika i 10-godišnji rizik <10%
- Grupa sa niskim rizikom



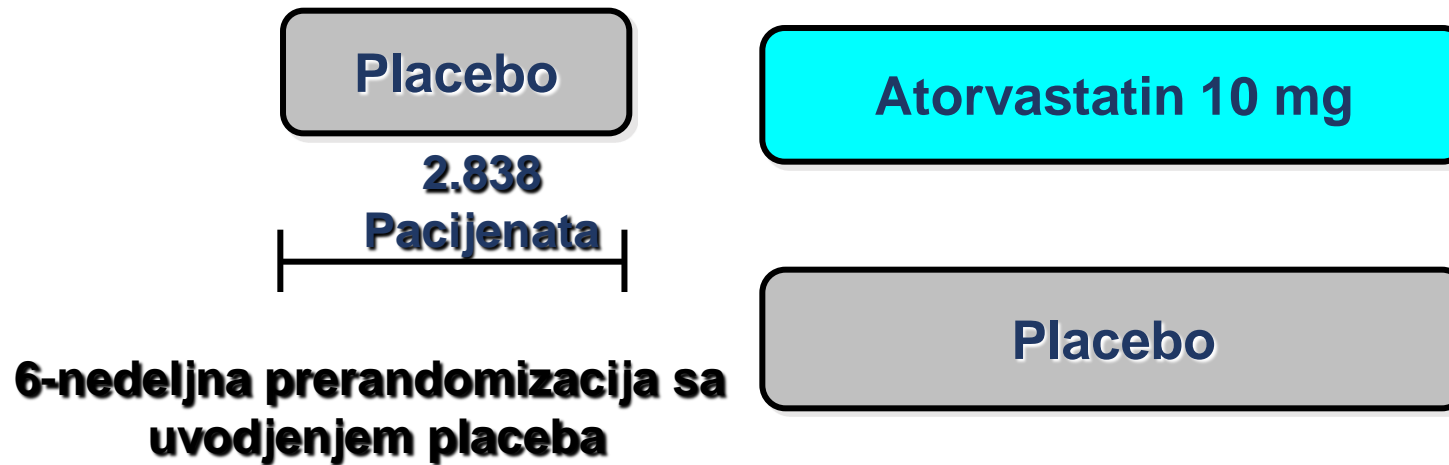
AACE/ACE vodič 2017

- Grupa sa ekstremnim rizikom
- Grupa sa vrlo visokim rizikom
- Grupa sa visokim rizikom
- Grupa sa umerenim rizikom
- Grupa sa niskim rizikom
- Ciljevi: LDL<3,4mM; non-HDL<4,4mM; apoB nerelevantan
 - Bez faktora rizika

Istorija ispitivanja statina



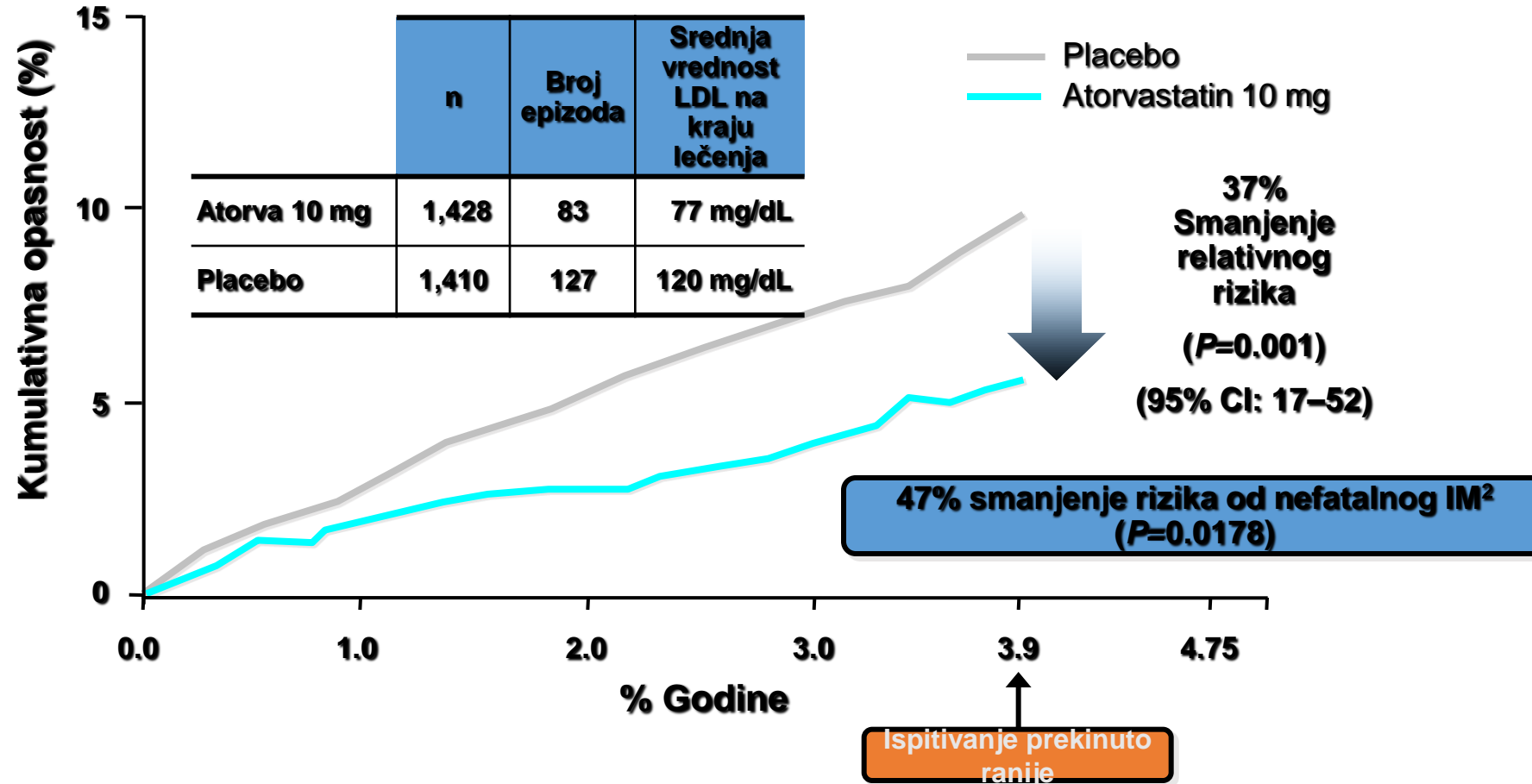
CARDS: Koncept studije



Populacija pacijenata	Kombinovani primarni cilj
<ul style="list-style-type: none">○ Dijabetes tip 2 bez klinički evidentne CHD○ ≥ 1 drugi faktor rizika za CHD (pušenje, hipertenzija, albuminurija, retinopatija) plus LDL-C ≤ 4.1 mmol/L (160 mg/dL) i TG ≤ 6.8 mmol/L (600 mg/dL)○ Stari 40–75 godina	<ul style="list-style-type: none">○ Prva pojava sledećeg:<ul style="list-style-type: none">• akutna epizoda CHD• postupak koronarne revaskularizacije• moždani udar

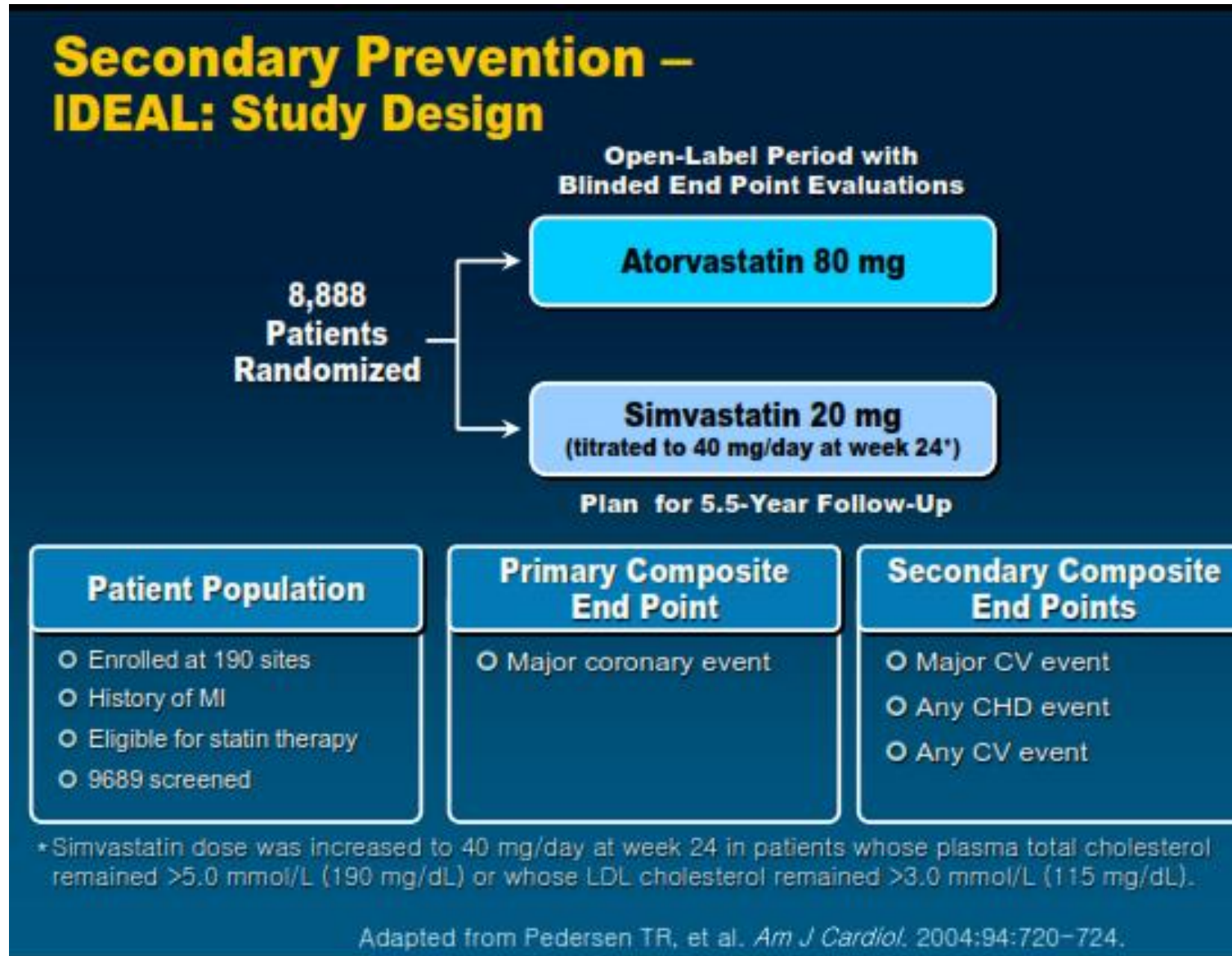
CARDS: Primarni cilj – krupne CV epizode*

Akutne epizode koronarne bolesti (CHD), koronarna revaskularizacija ili moždani udar



- Studija je prekinuta 2 godine ranije nego što je predviđeno posle srednjeg praćenja od 3,9 godina, usled korisnog efekta atorvastatina
- Rezultati su bili slični kod pacijenata sa LDL-C <120 mg/dL (3.1 mmol/L) i ≥120 mg/dL (3.1 mmol/L)

Sekundarna prevencija: IDEAL

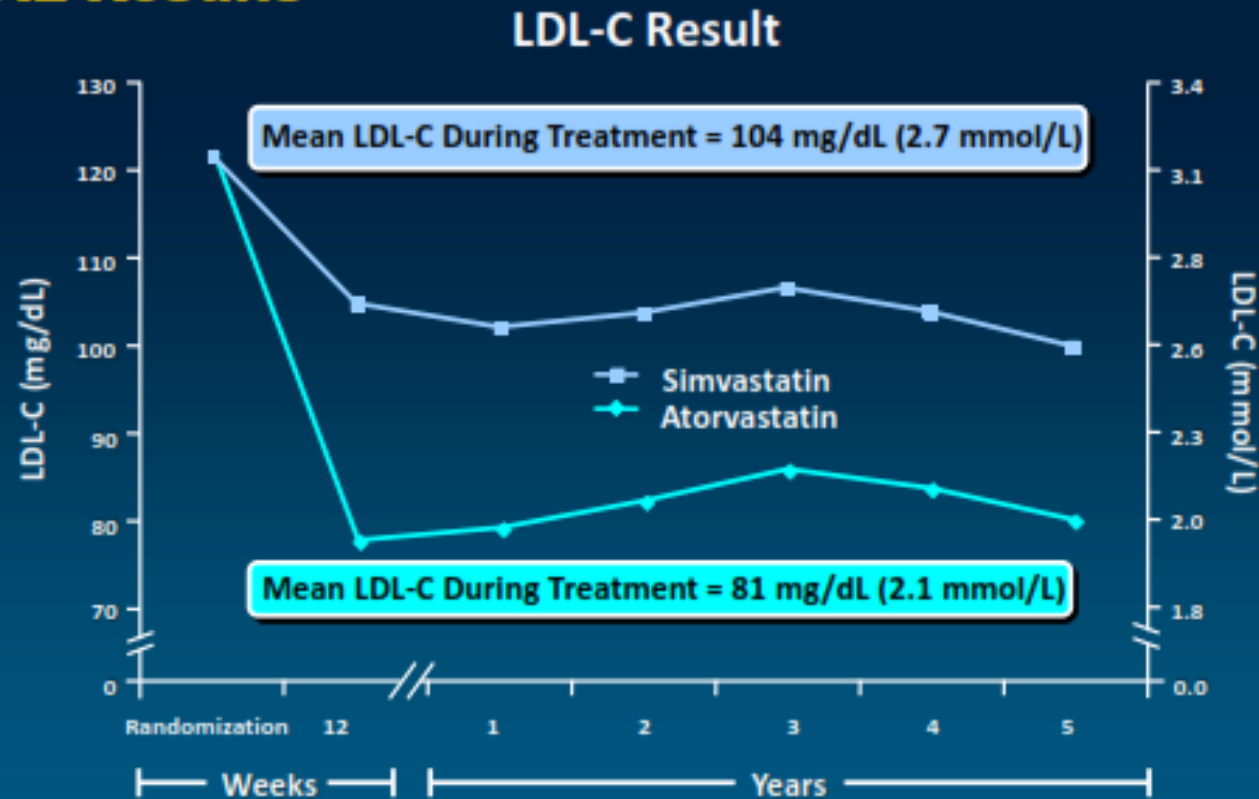




Sekundarna prevencija: IDEAL

Secondary Prevention

IDEAL Results



Adapted from Pedersen TR, et al. *JAMA*. 2005;294:2437-2445.

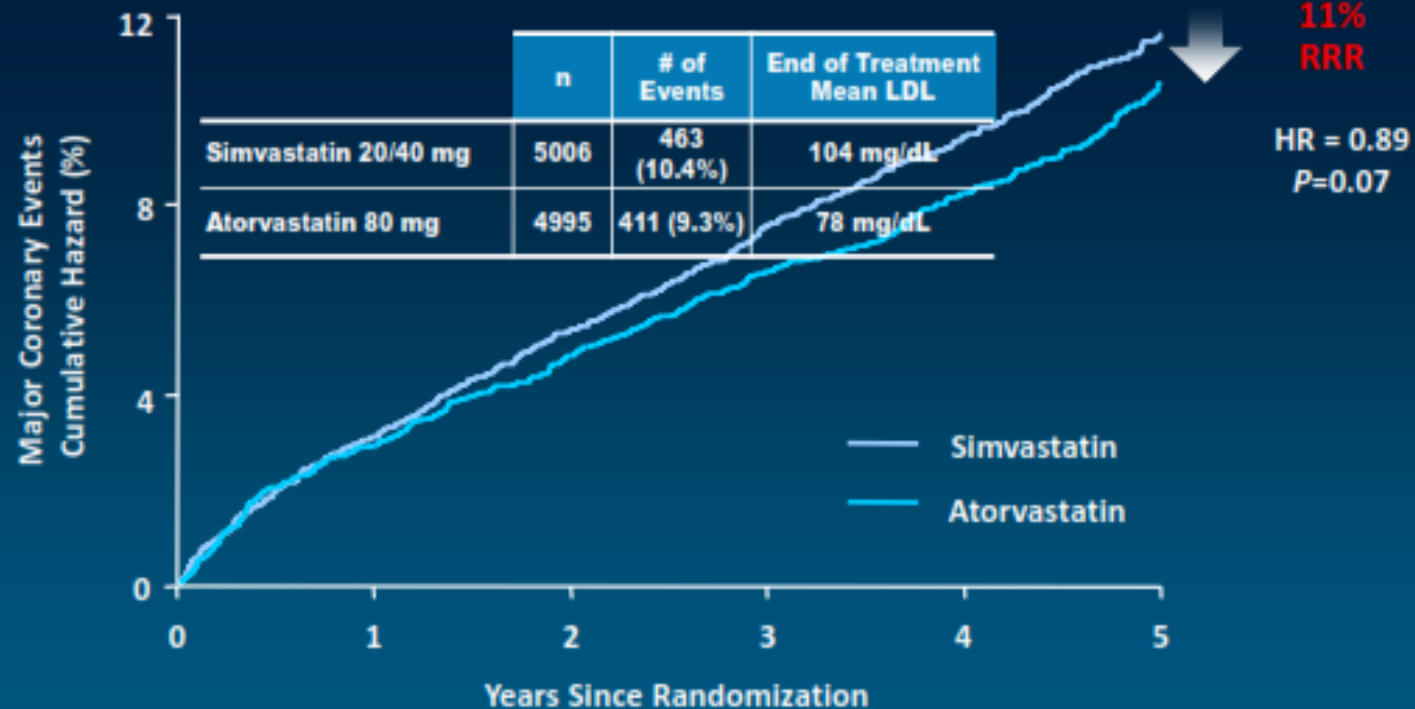


Sekundarna prevencija: IDEAL

Secondary Prevention

IDEAL Results

Major Coronary Events*



*CHD death, nonfatal MI, and resuscitated cardiac arrest.

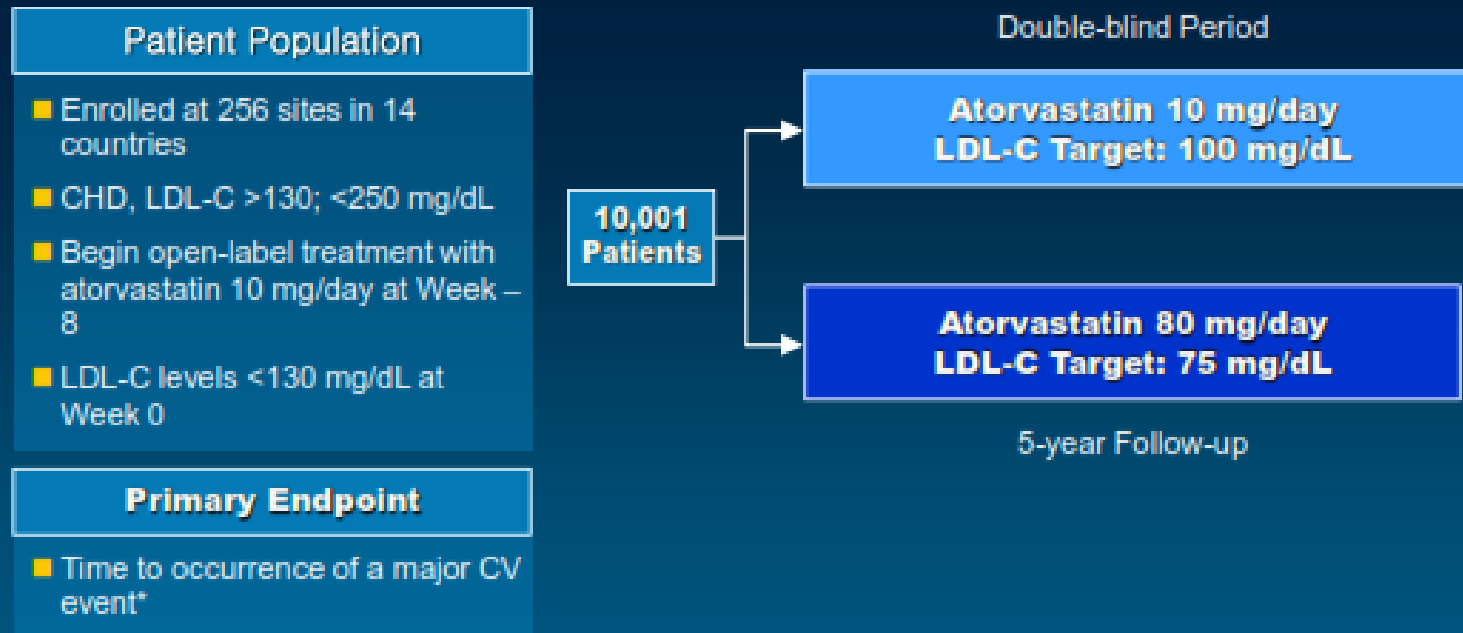
Adapted from Pedersen TR, et al. *JAMA*. 2005;294:2437-2445.

Sekundarna prevencija: TNT



Secondary Prevention

Stable CHD Patients – TNT Design



* Major CV events: death from CHD, nonfatal nonprocedure-related myocardial infarction, resuscitation after cardiac arrest, or fatal or nonfatal stroke.

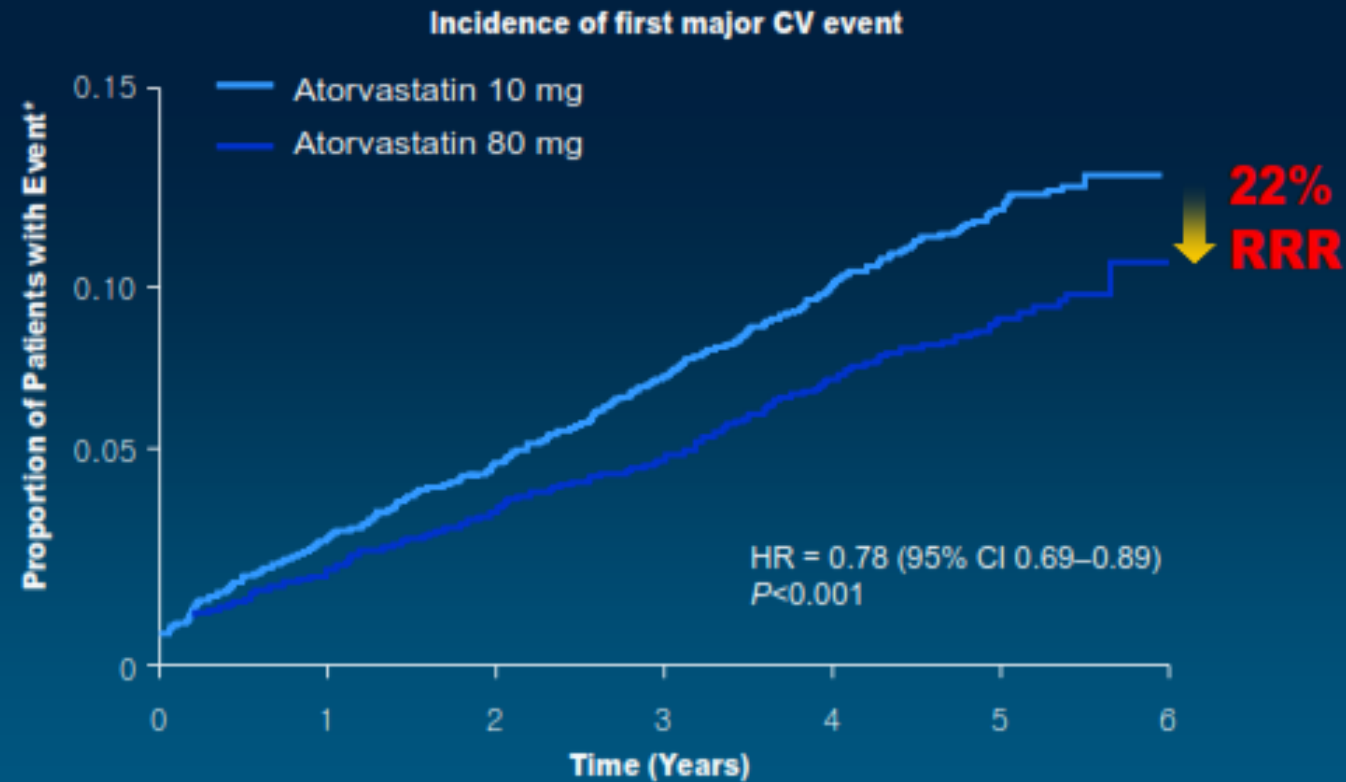
LaRosa JC, et al. for the TNT Investigators. *N Engl J Med* 2005;352:1425–1435.

Sekundarna prevencija: TNT



Secondary Prevention

Stable CHD Patients – TNT Results



* Major CV events: death from CHD, nonfatal nonprocedure-related myocardial infarction, resuscitation after cardiac arrest, or fatal or nonfatal stroke.

LaRosa JC, et al. for the TNT Investigators. *N Engl J Med* 2005;352:1425-1435.

ZAKLJUČAK



- Nakon 24h od koronarnog incidenta dolazi do pada LDL i on se održava nekoliko meseci, potrebno je:
 - Uraditi lipidogram naštinu, prvog jutra nakon prijema
 - Tokom kliničke procene hiperlipidemije uzeti u obzir dinamiku promene lipida.
- Odluka o lečenju podrazumeva izbor intenziteta terapije statinima i klasifikacije pacijenata u jednu od 4 grupe, a noviji vodiči uvode i ciljne vrednosti LDL-holesterola.
- Atorvastatin je dostupan statin koji ima antioksidativni efekat i omogućava najintenzivnije oblike lečenja uz potvrđeno bezbedan profil i kod dece starije od 10 godina i kod obolelih od bubrežne slabosti.