



# EKAPERIMENTALNA I KLINIČKA ISTRAŽIVANJA DIABETES MELLITUS-a

Prof.dr Aleksandar Lj. ĐUKIĆ  
Fakultet medicinskih nauka  
Klinički centar  
KRAGUJEVAC



# AGENDA

---

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



# 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-sektorijski i zahtevaju multi-sektorijski 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



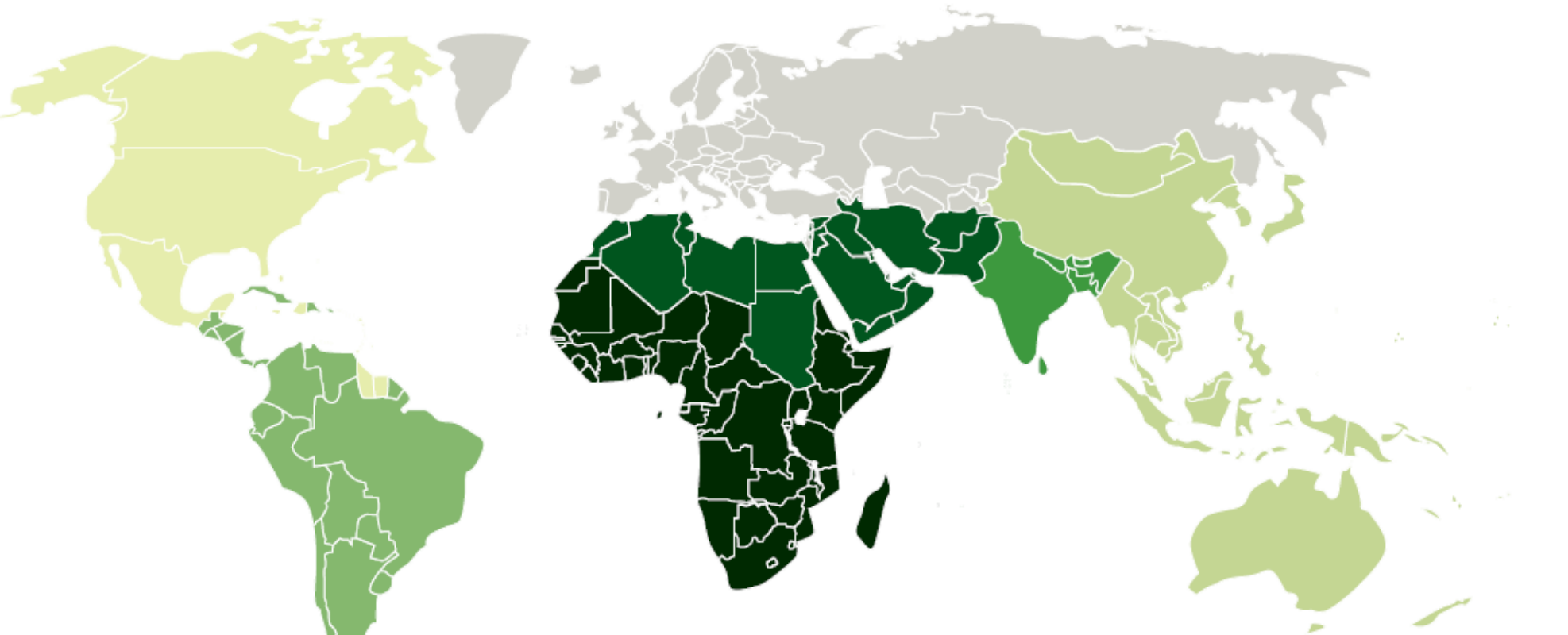
# Top 10 zemalja po prevalenciji osoba sa dijabetesom

**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

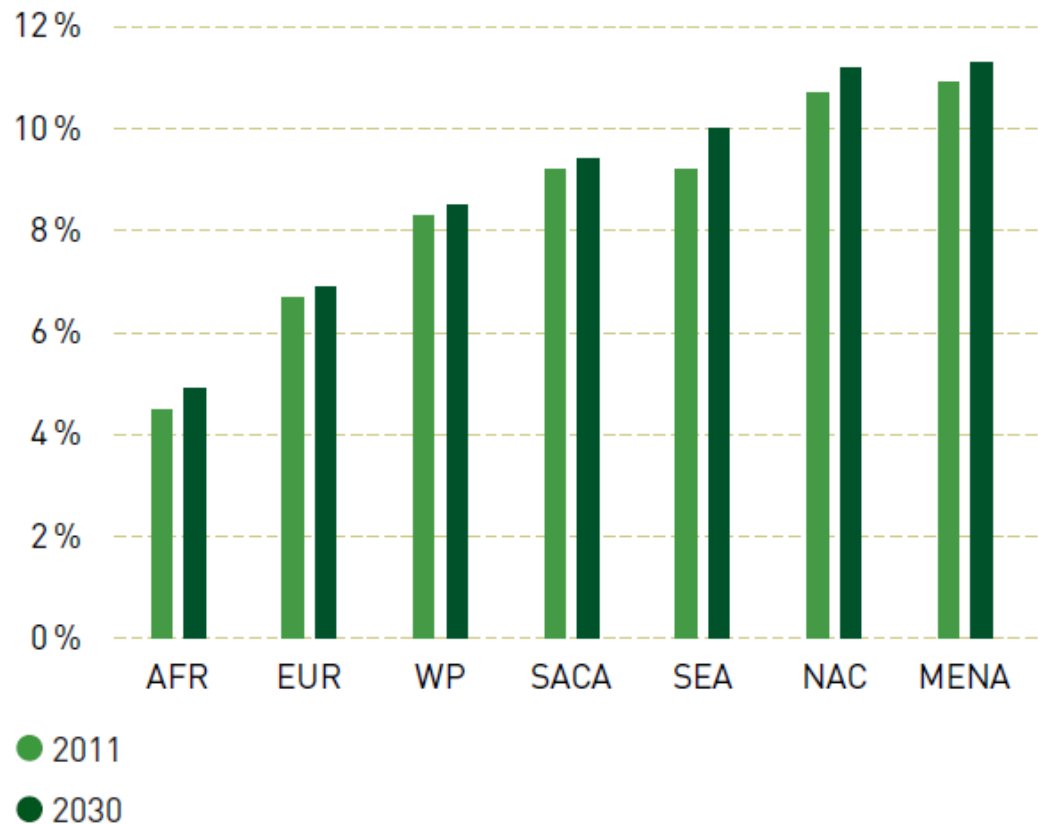


REGION	2011 MILLIONS	2030 MILLIONS	INCREASE %
● Africa	14.7	28.0	90%
● Middle East and North Africa	32.8	59.7	83%
● South-East Asia	71.4	120.9	69%
● South and Central America	25.1	39.9	59%
● Western Pacific	131.9	187.9	42%
● North America and Caribbean	37.7	51.2	36%
● Europe	52.6	64.0	22%
World	366.2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



# Prevalencija dijabetesa (%) po regionima, polu i starosti

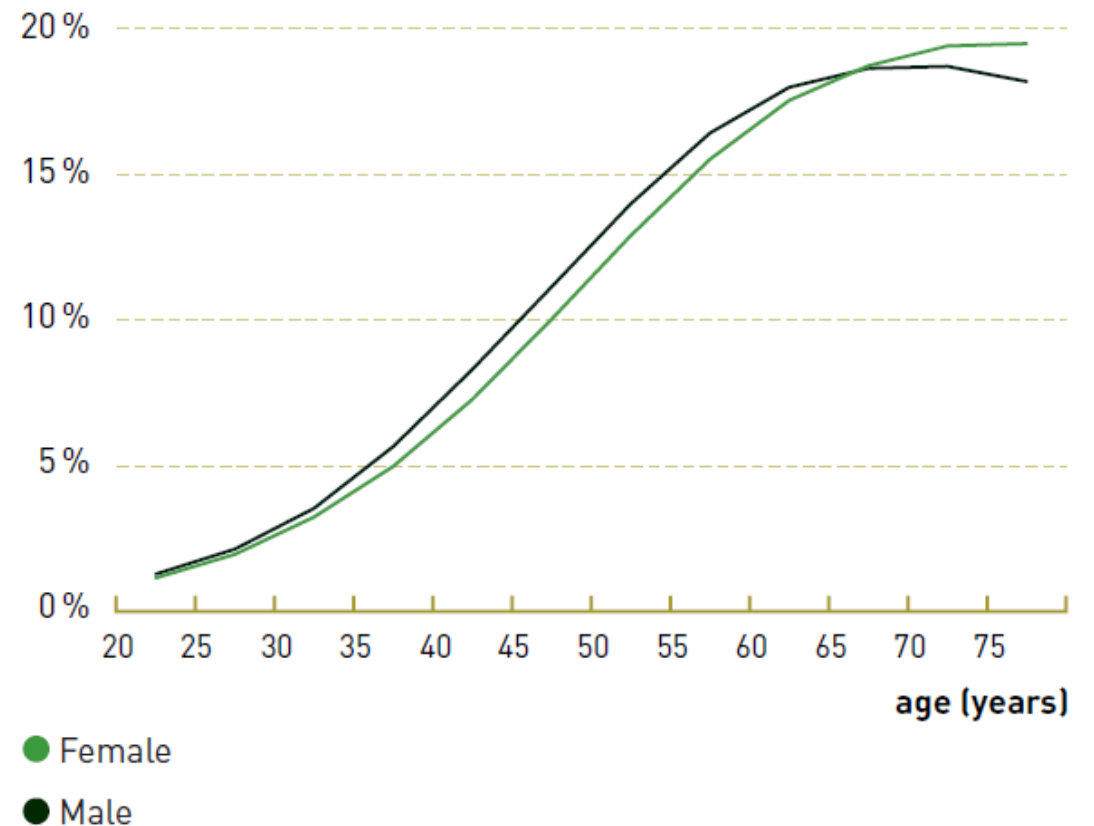
**Figure 2.1. Prevalence\*(%) of diabetes (20-79 years) by IDF region, 2011 and 2030**



● 2011  
● 2030

\*comparative prevalence

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



● Female  
● Male





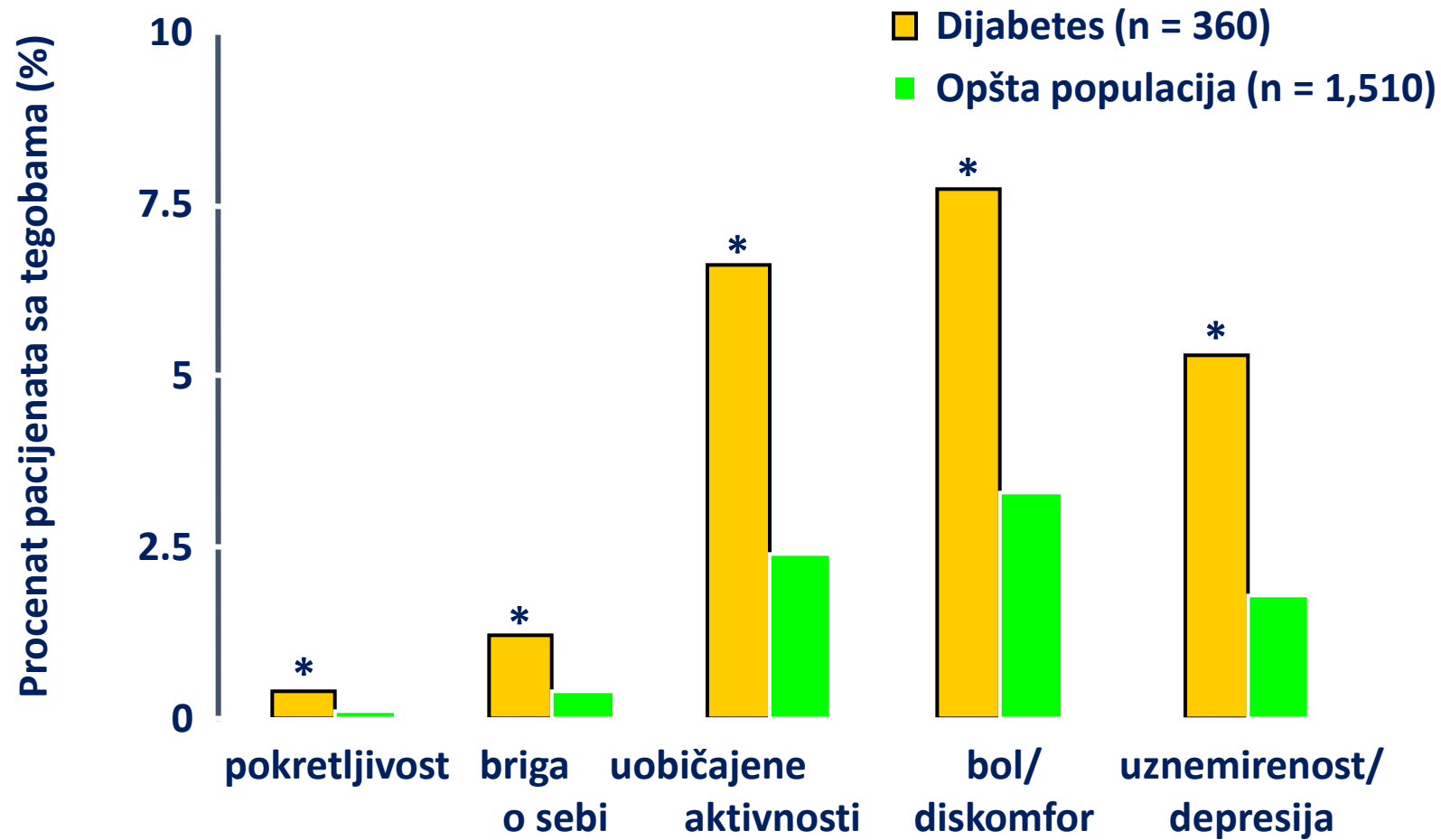
# Projekcije porasta dijabetesa

---

- 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



# Kvalitet života pacijenata

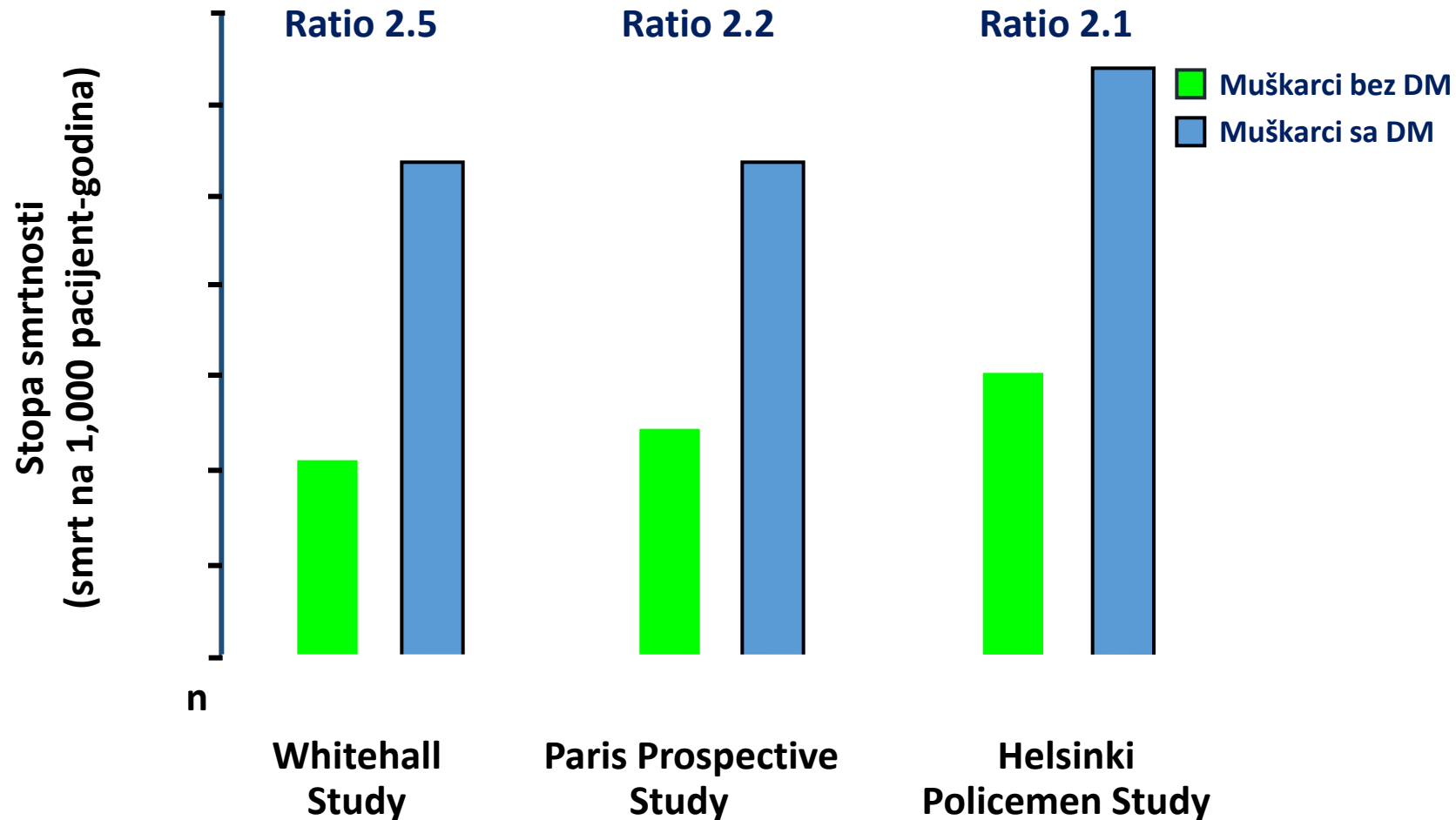


\* $P < 0.01$

Adapted from Williams R, et al. *The True Costs of Type 2 Diabetes in the UK. Findings from T<sup>2</sup>ARDIS 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

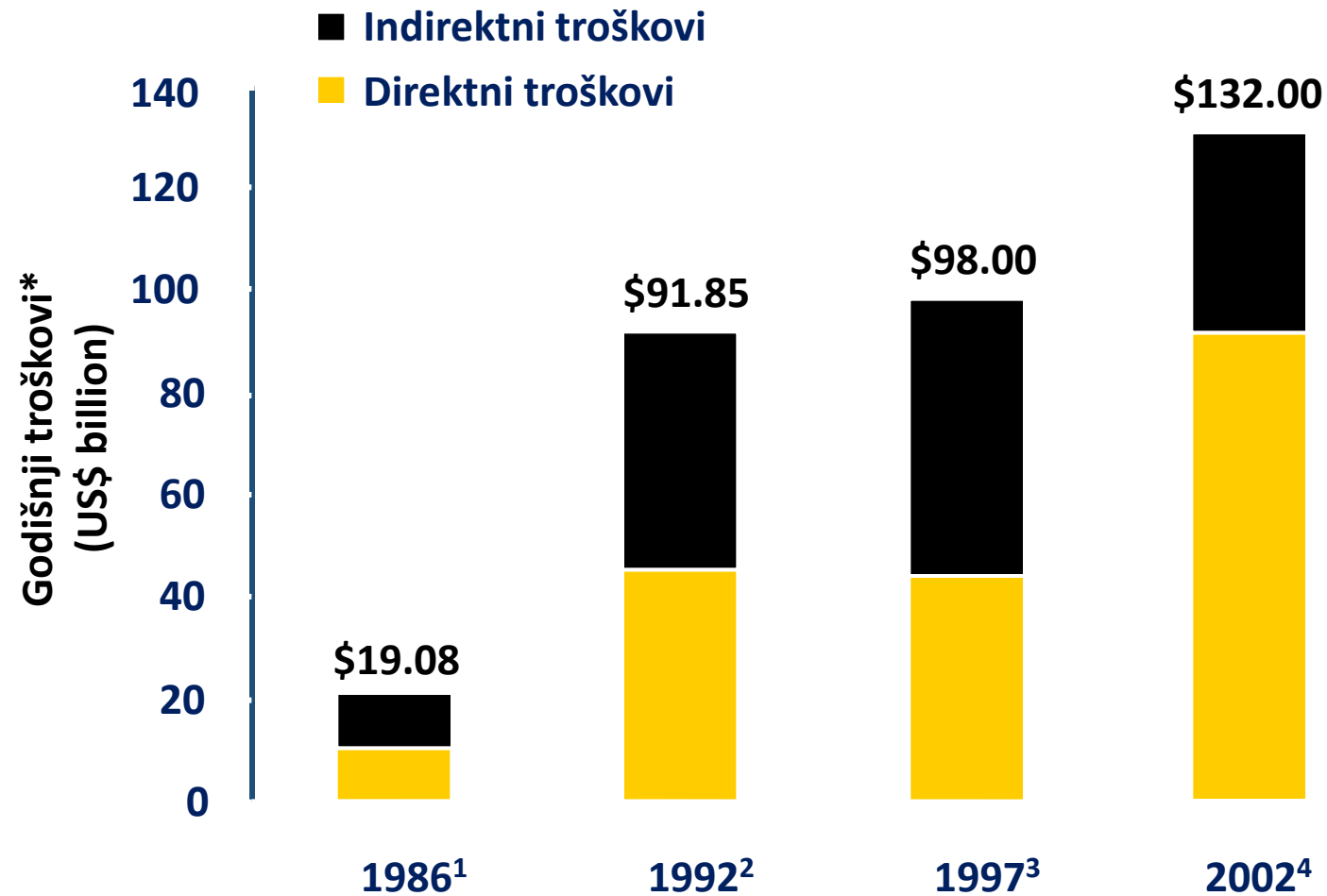
---

- \$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



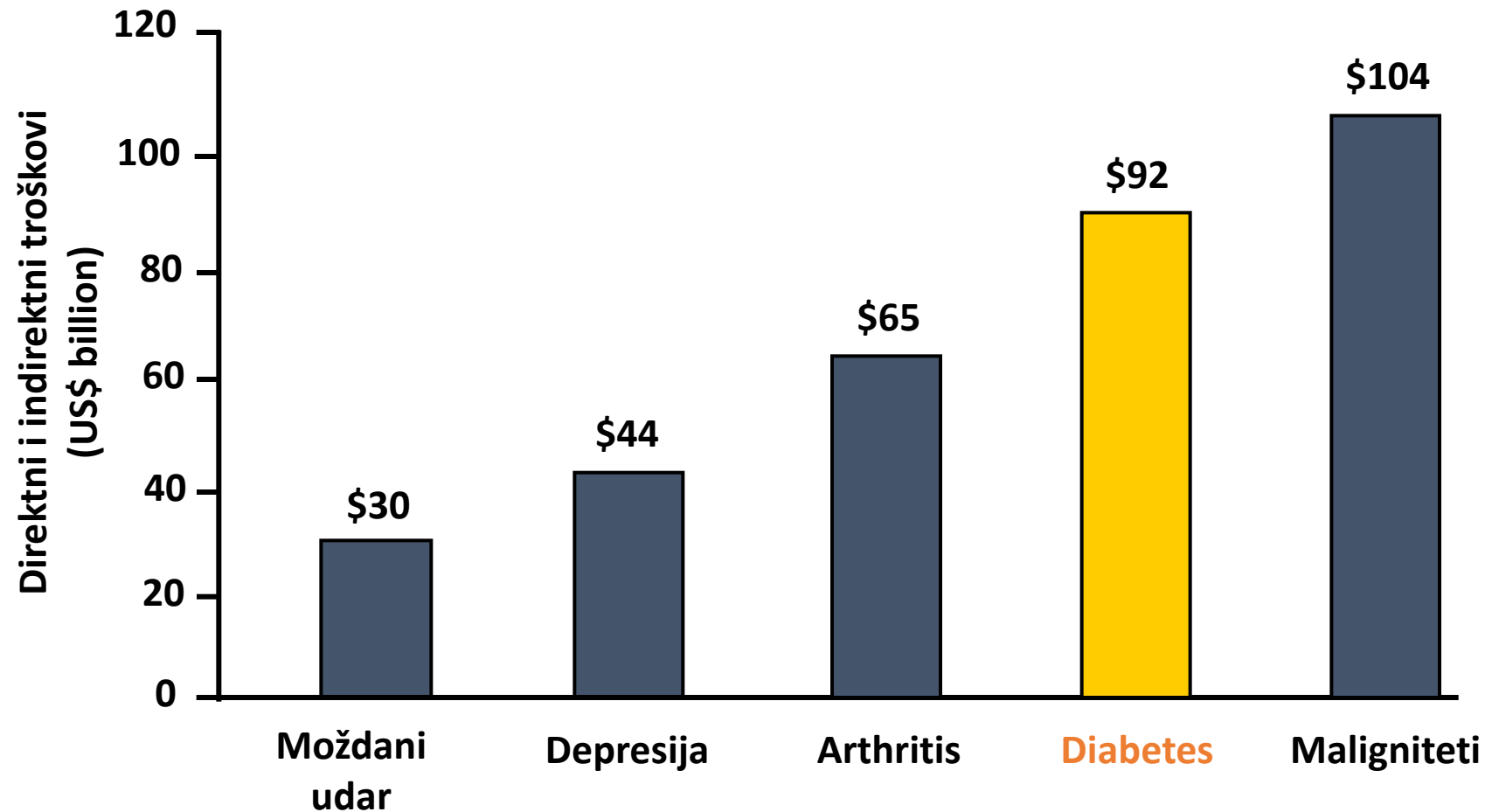
\*Procenjeno za US

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





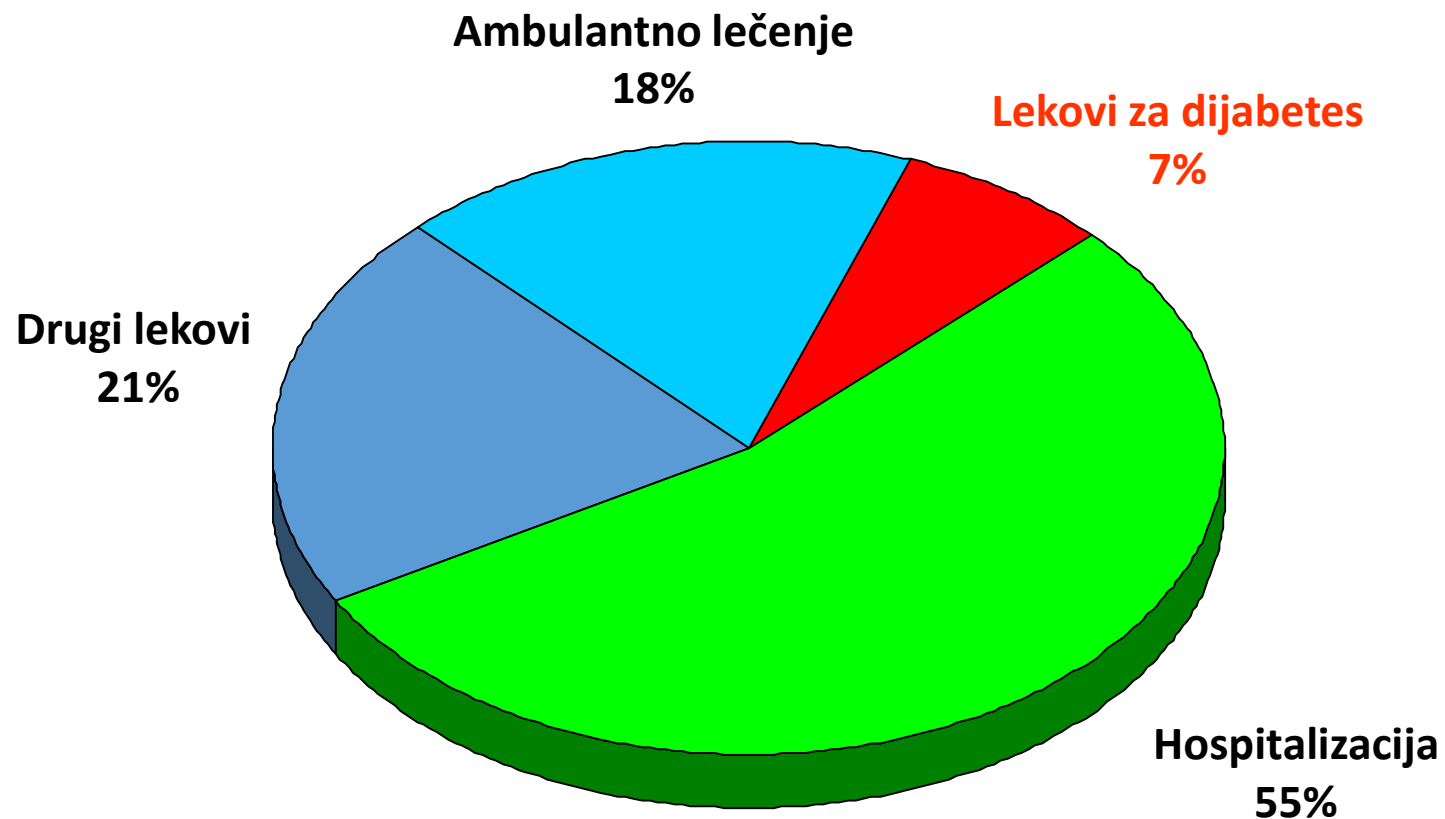
# Relativni troškovi zbog DM



US podaci 1990–1993

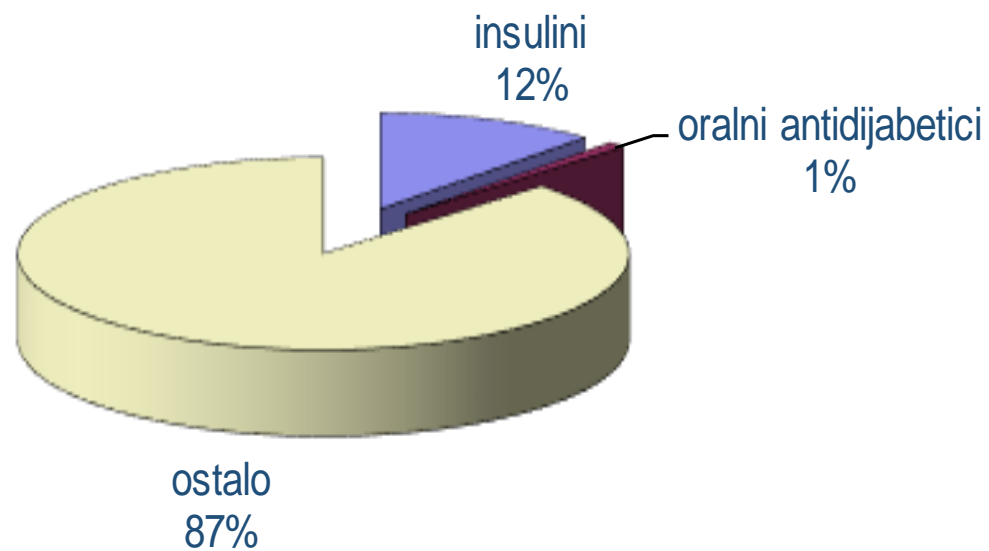
Adapted from [www.cdc.gov/diabetes/pubs/costs/index.htm](http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/costs/index.htm). Accessed 1 April 2007.

# 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.



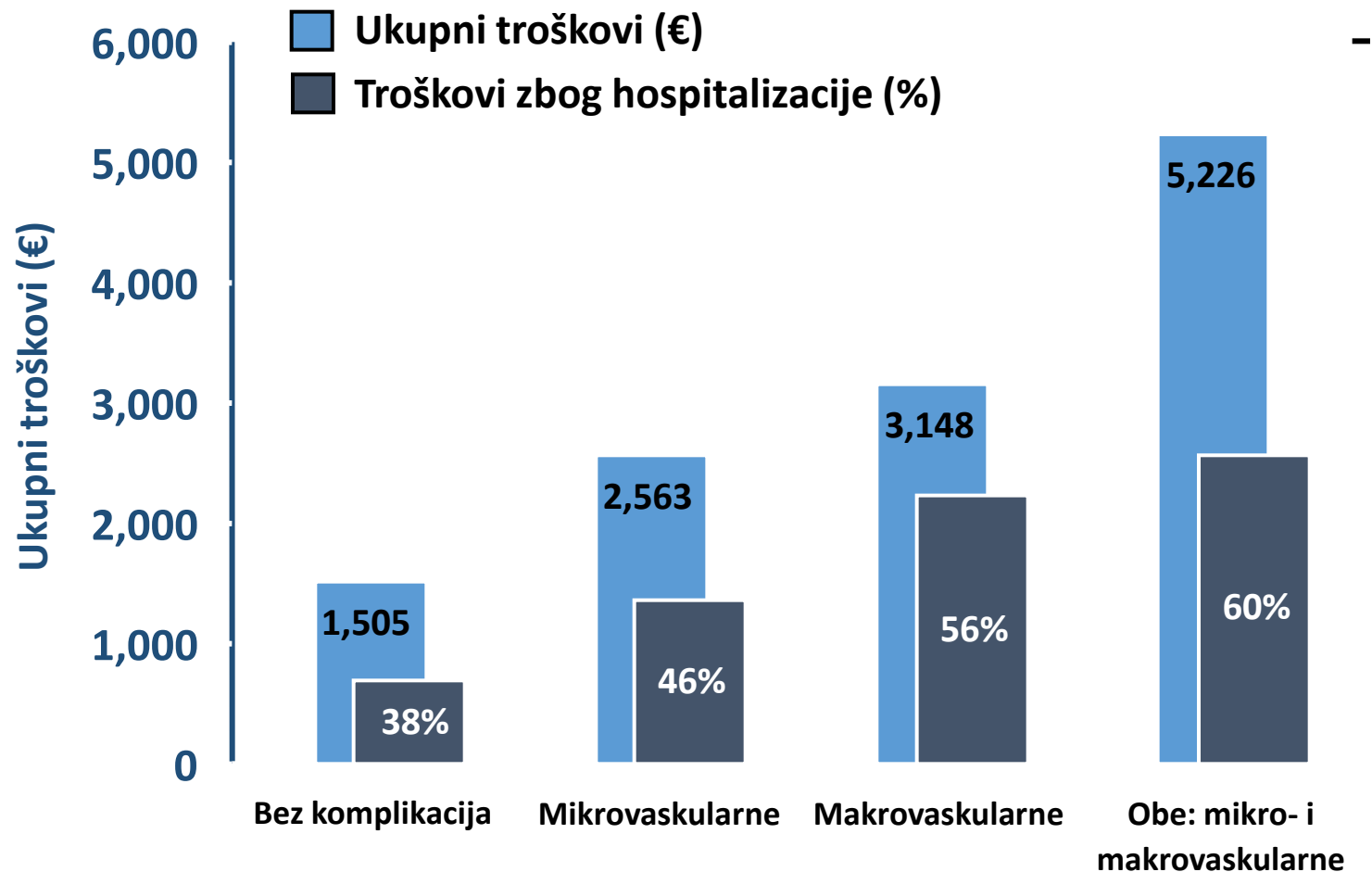
■ insulini

■ oralni antidiijabetici

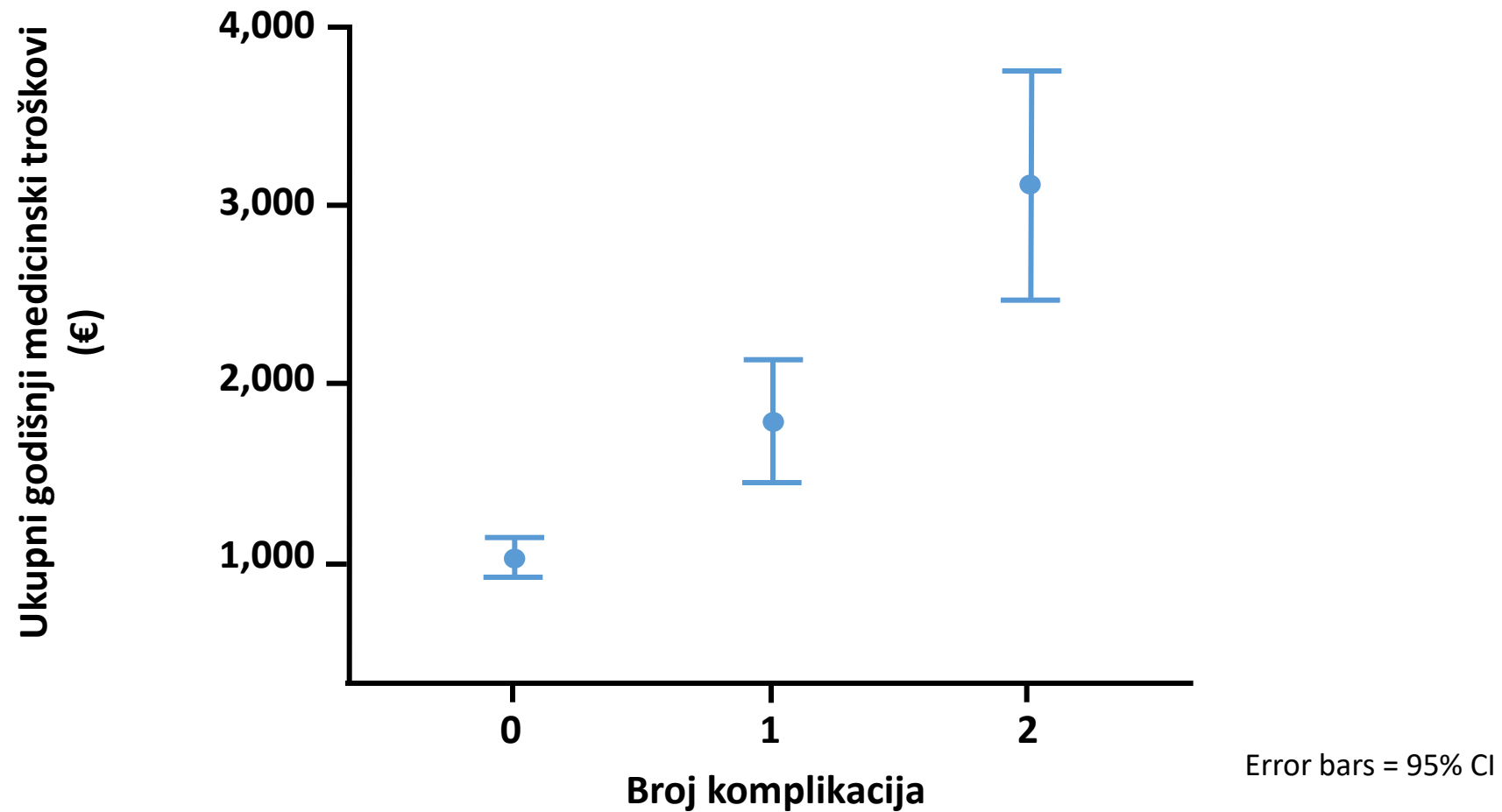
■ ostalo



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



# Ukupni godišnji medicinski troškovi rastu sa brojem komplikacija





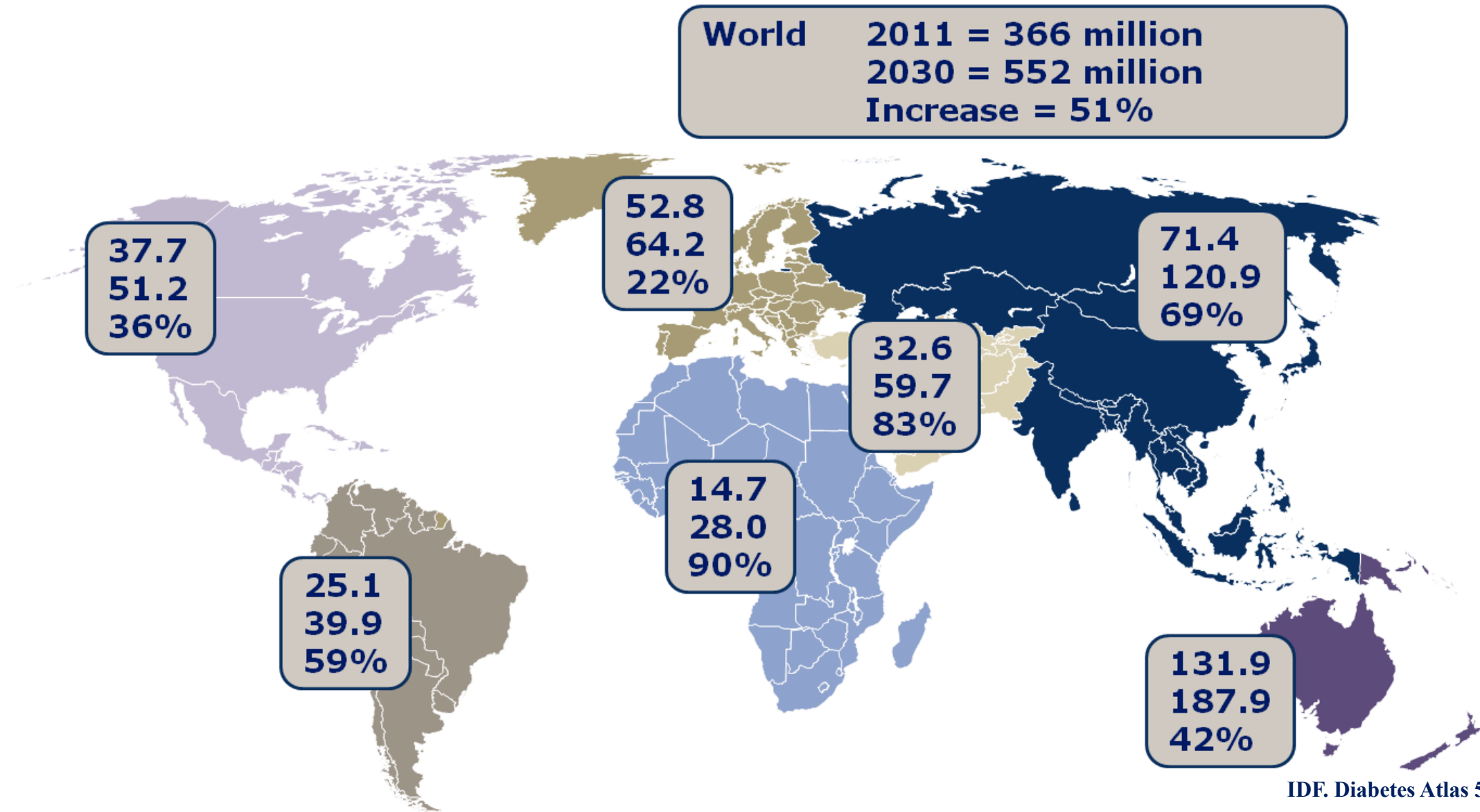
# AGENDA

---

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

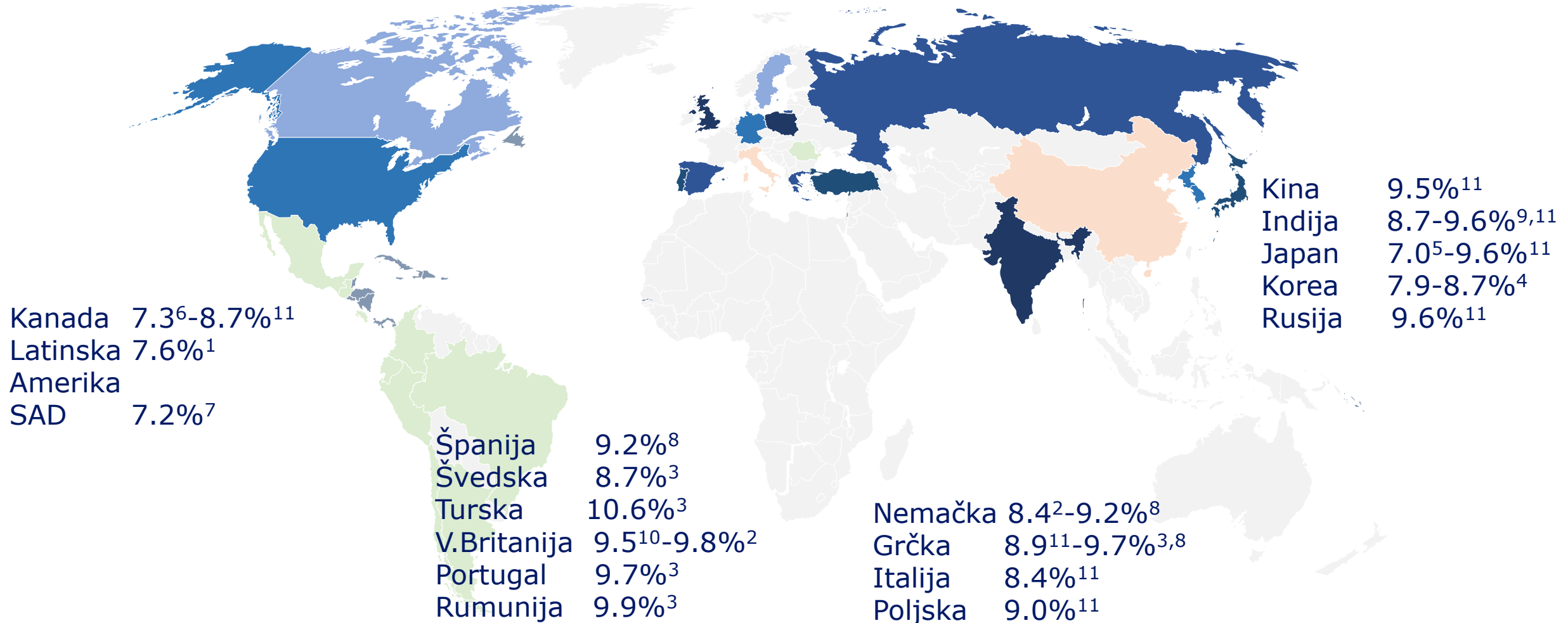


# The Diabetes Epidemic: Global Projections, 2010–2030





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



# Evolucija ciljeva terapije dijabetesa

---

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



---

**Dobra glikoregulacija –  
manje komplikacija**

# Diabetes mellitus tip 1 i komplikacije: DCCT/EDIC – 30 godina praćenja



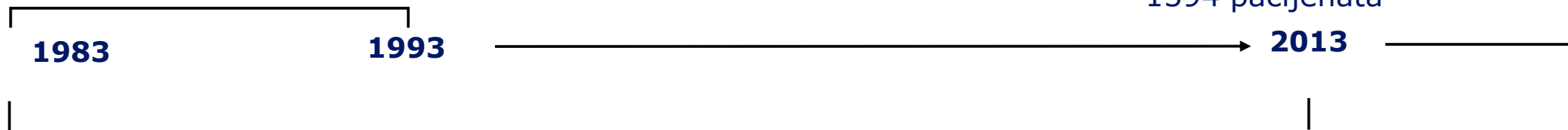
## **DCCT:**

### **INETERVENCIJA:**

Intenzivirana vs. konvencionalna terapija  
1441 pacijent

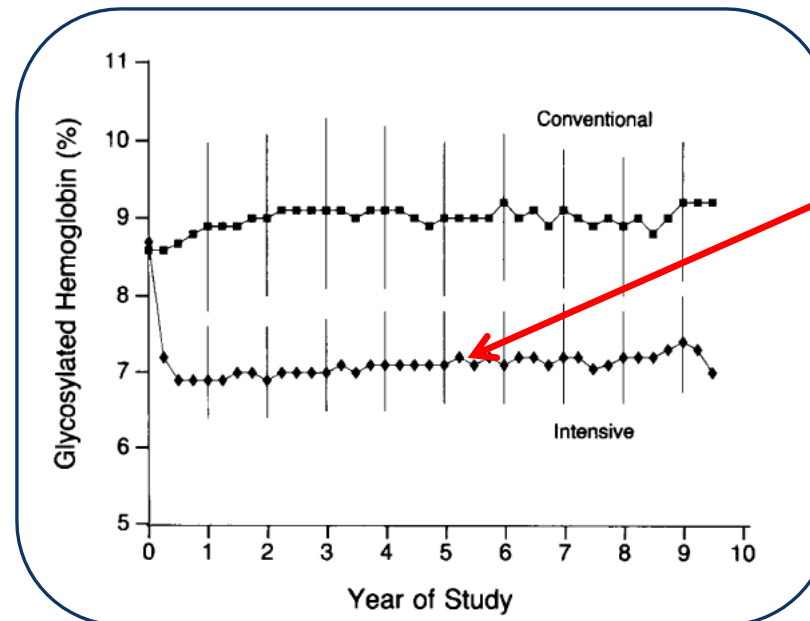
## **EDIC:**

**NEINTERVENCIJSKO PRAĆENJE**  
(tokom 20 god)  
1394 pacijenata

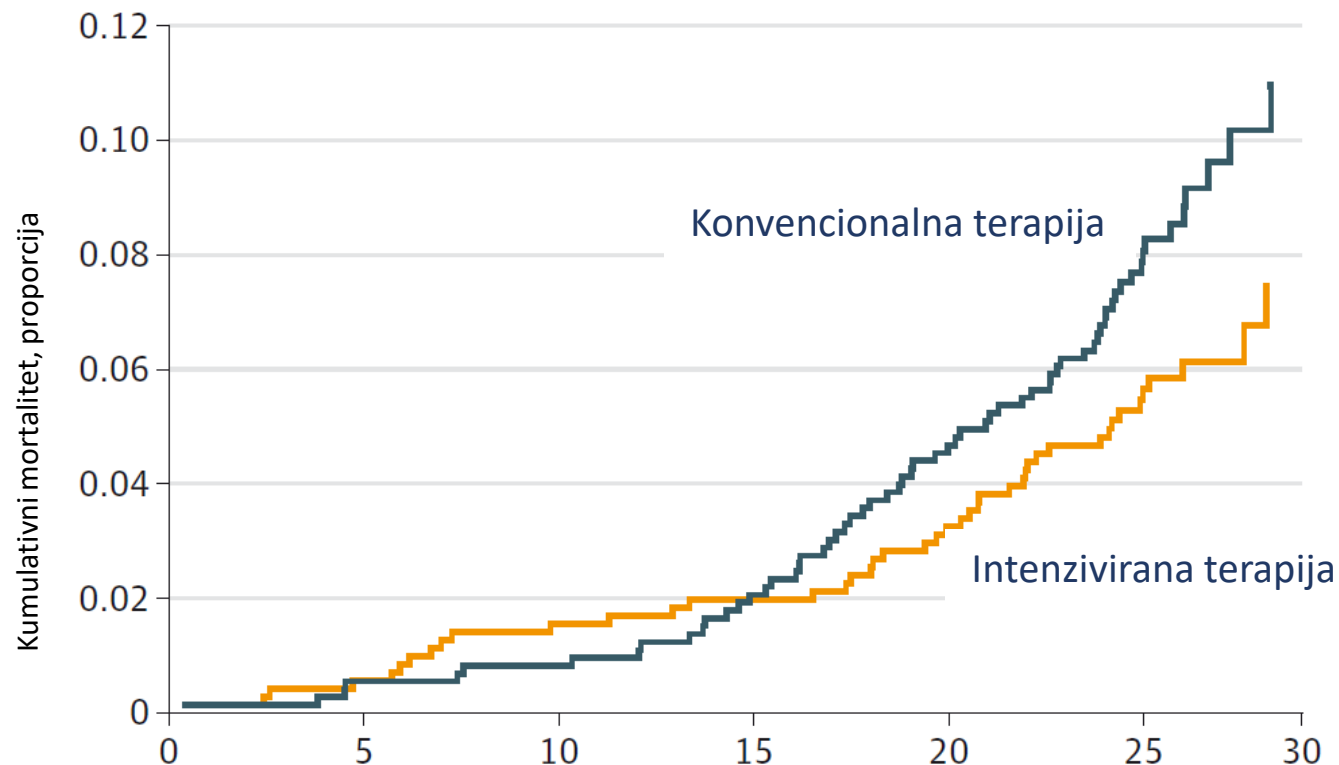


U tipu 1 dijabetesa  
poboljšanje glikemijske  
kontrole  
dugoročno smanjuje rizik  
od komplikacija

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



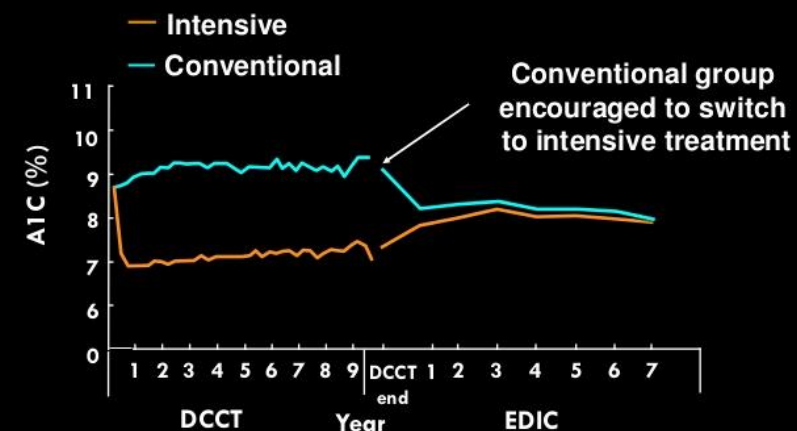
# Diabetes mellitus tip 1 i dugoročno praćenje mortaliteta: DCCT/EDIC



Orchard, DCCT/EDIC research group, JAMA, 2015

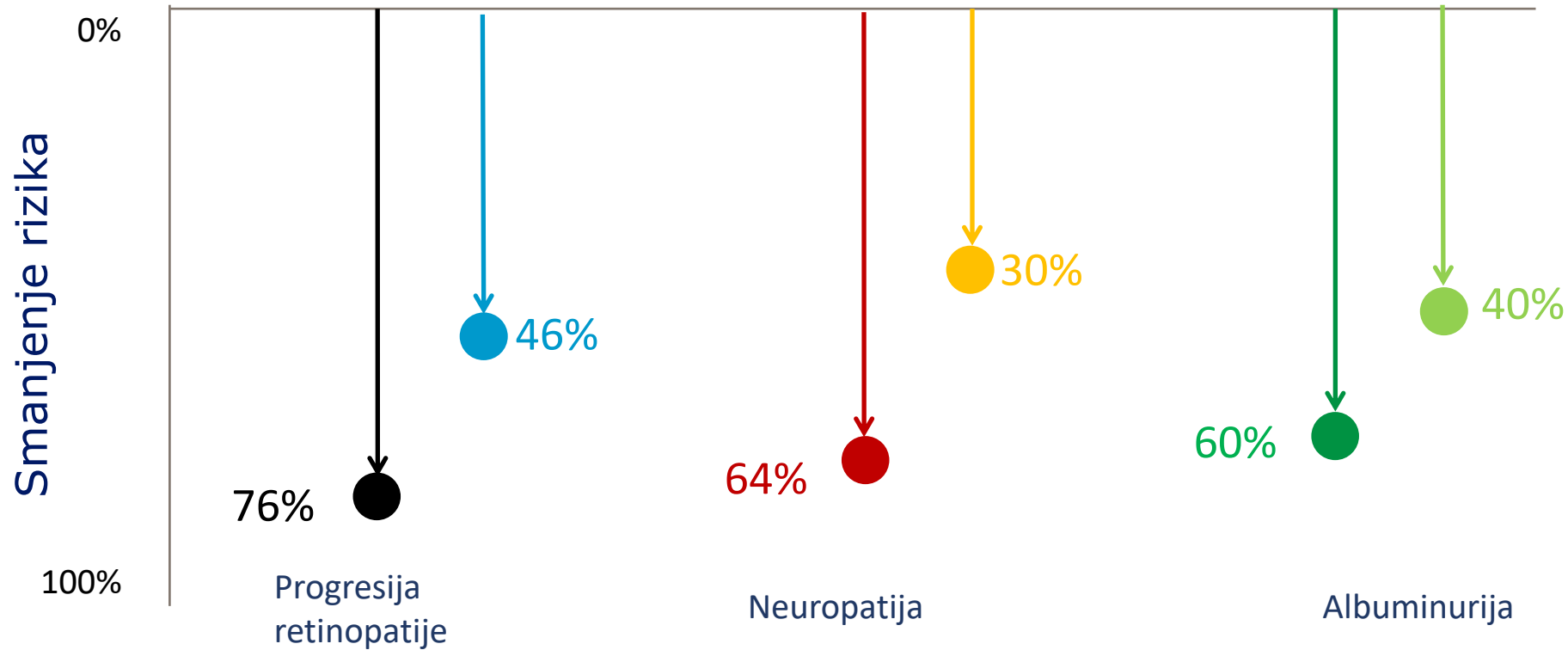
Efekat dobre glikoregulacije  
na dugoročni mortalitet ostaje  
značajan  
i nakon  
30 godina praćenja

## A1C During DCCT and Follow-Up



Adapted from: *N Engl J Med* 329:977-86,1993; EDIC: *JAMA* 287:2563-9,2002

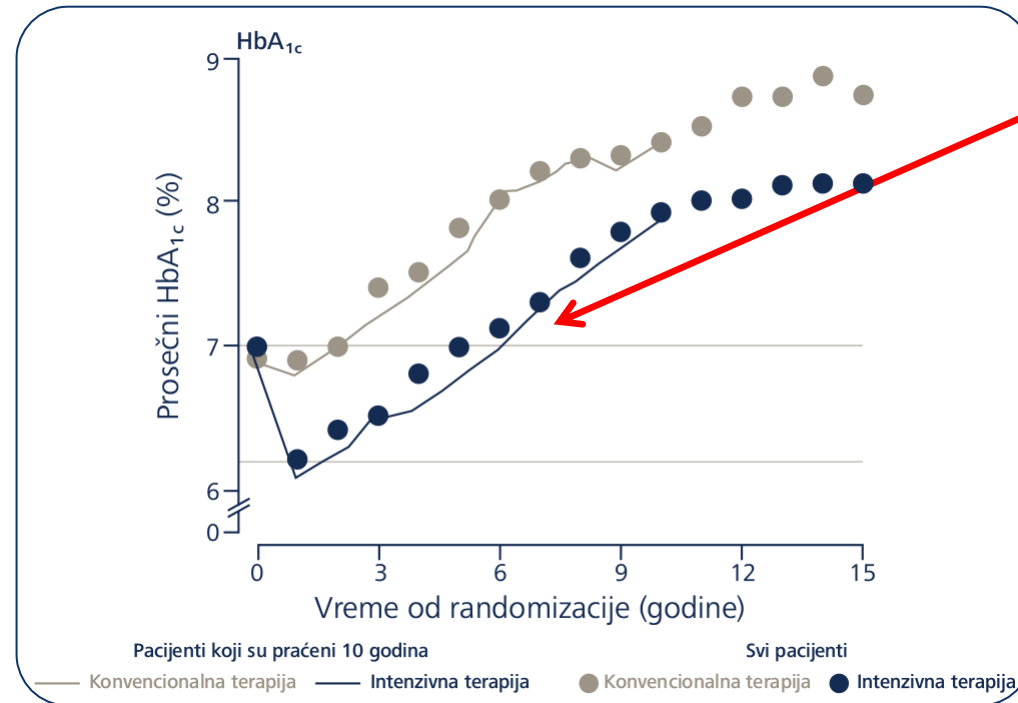
# Diabetes mellitus tip 1 i mikrovaskularne komplikacije: DCCT/EDIC



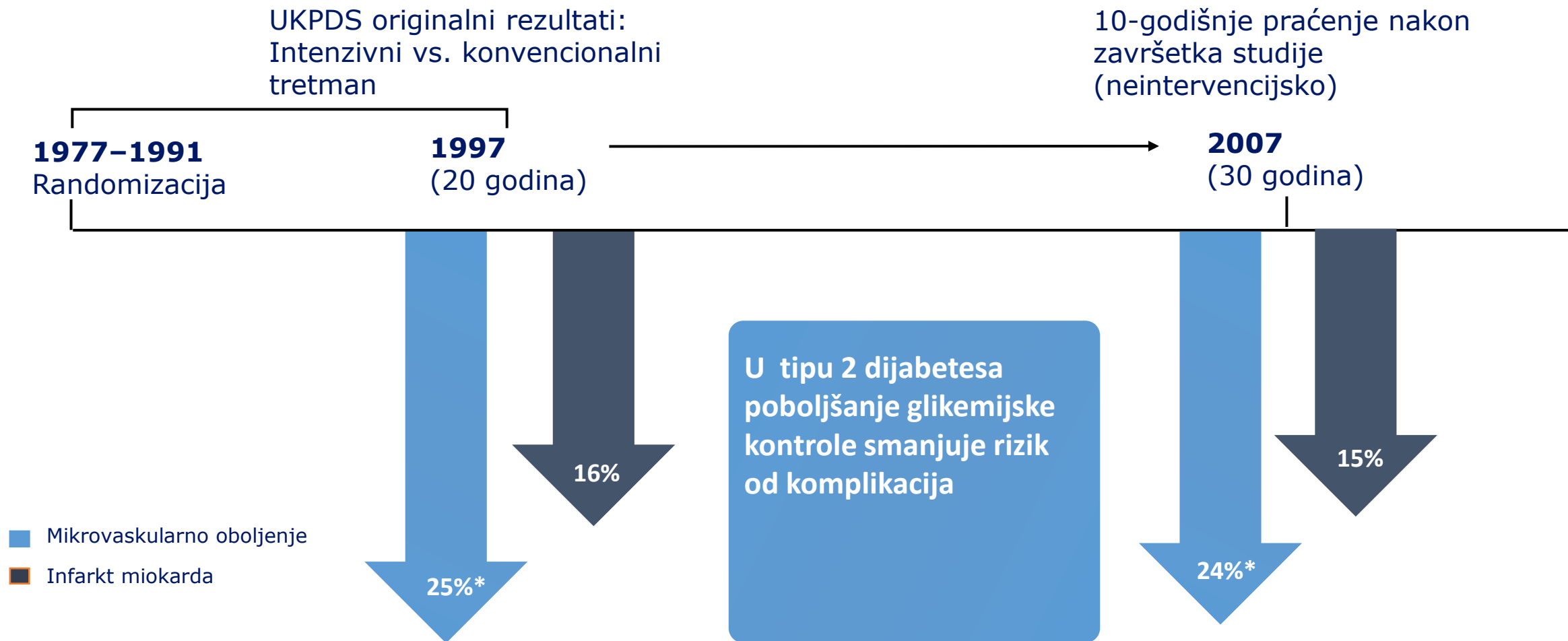
Efekat dobre glikoregulacije na pojavu mikrovaskularnih komplikacija neposredno nakon završetka studije (●●●) i nakon dugoročnog praćenja (●●●).



U grupi pacijenata koji su lečeni intenzivnim pristupom, postignut je prosečan HbA<sub>1c</sub> od 7%, u poređenju sa 7.9% u konvencionalno lečenoj grupi



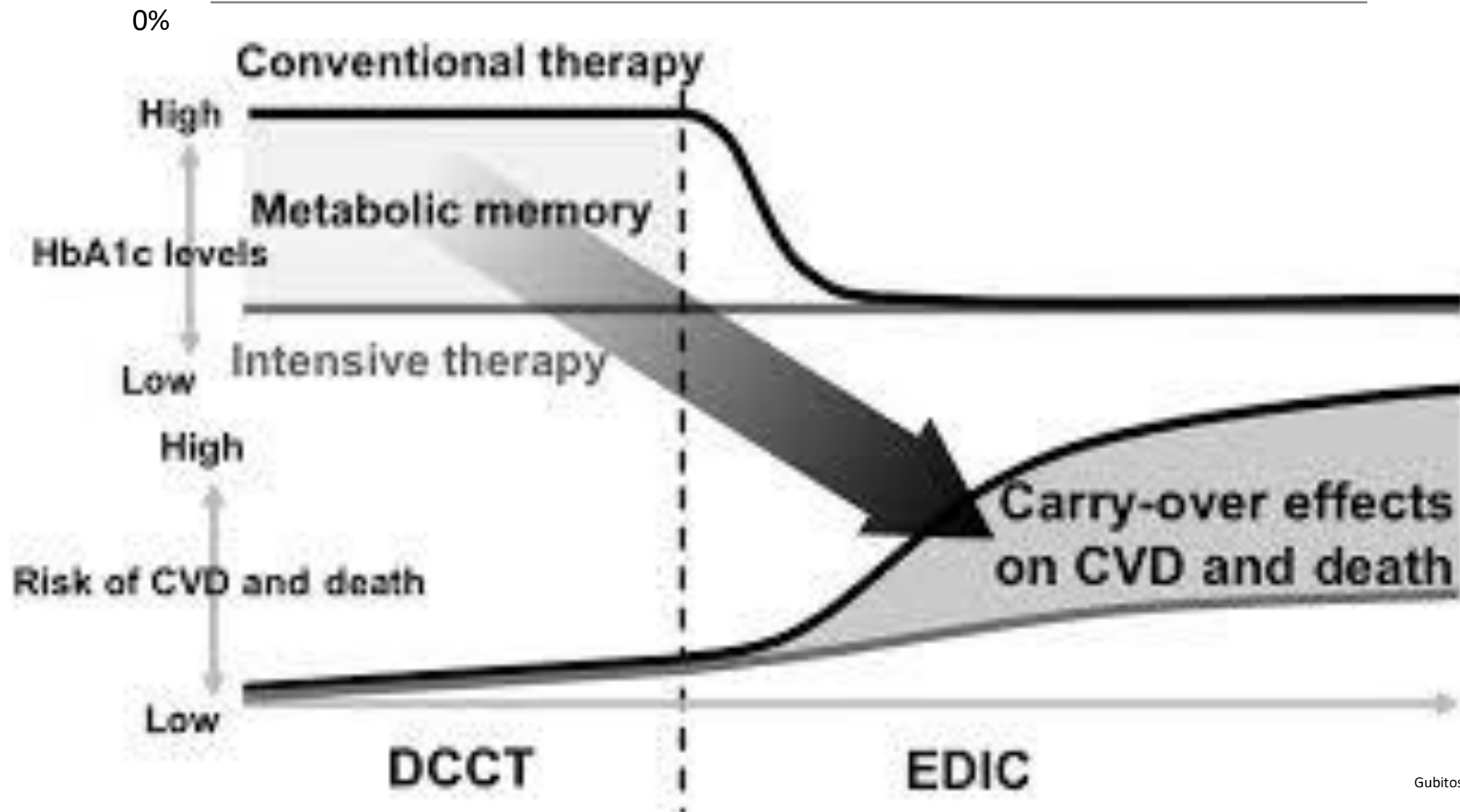
# Diabetes mellitus tip 2 i komplikacije: UKPDS 20 i 30 godina kasnije



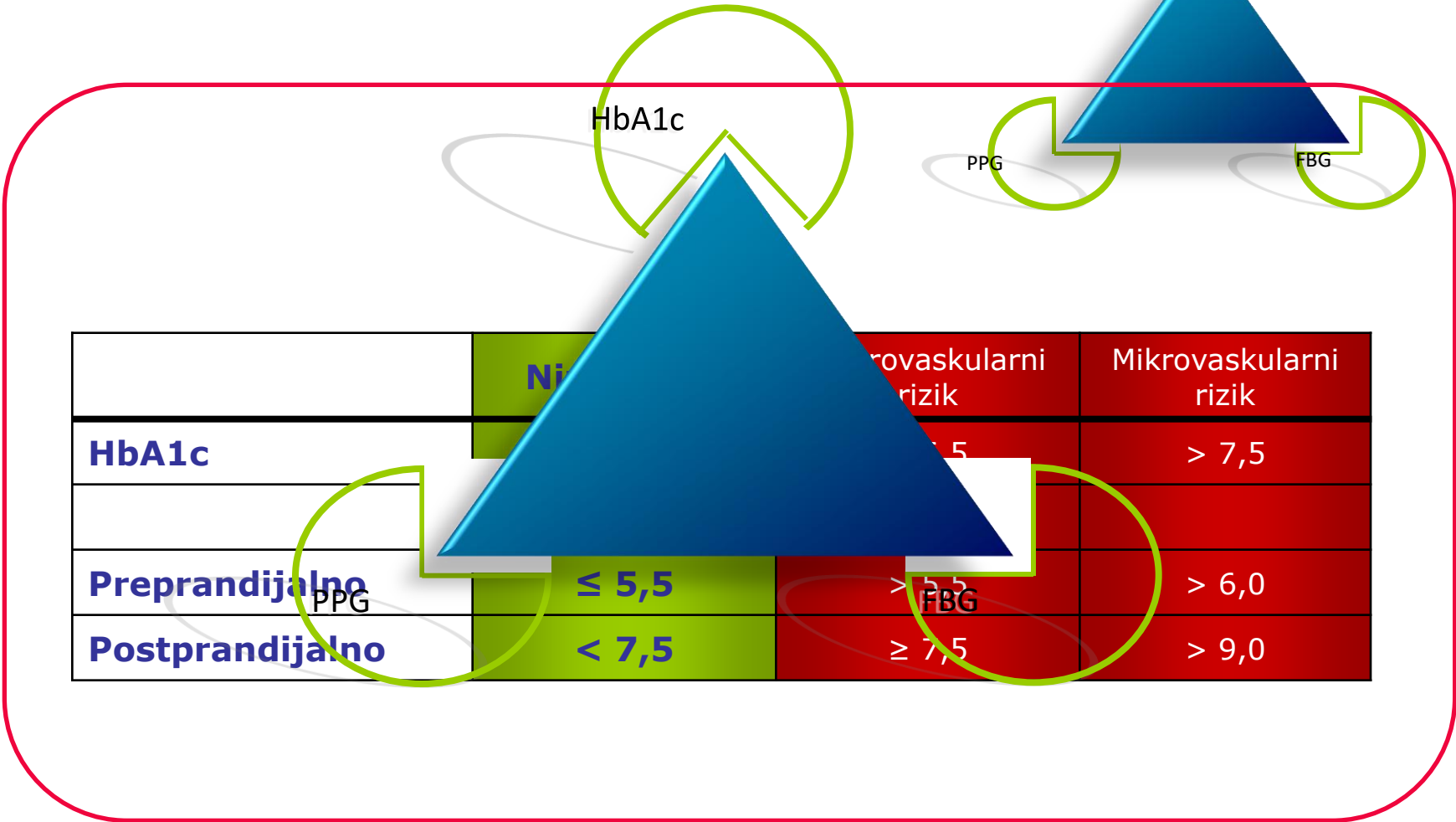
\* $p < 0.05$ ; intenzivni vs konvencionalni tretman

Adaptirano iz Holman *et al.* *N Engl J Med* 2008;359:1577–89; UKPDS Study Group. *Lancet* 1998;352:837–53

# Diabetes mellitus tip 1 i makrovaskularne komplikacije: DCCT/EDIC



# Glukocentričan pristup: ciljne vrednosti glikoregulacije dijabetesa tip 2 (2002)



# Istorija: antidijabetesni lekovi i kardiovaskularni ishodi



1961

- Tolbutamid povećava KV mortalite (UGDP studija, prekinuta)

1980

- UKPDS

2005

- **Muraglitazar** potencijalno povećava KV rizik<sup>2</sup>

2007

- **Rosiglitazone** povećava rizik za IM i KV smrt<sup>3</sup>

ADVANCE

2008

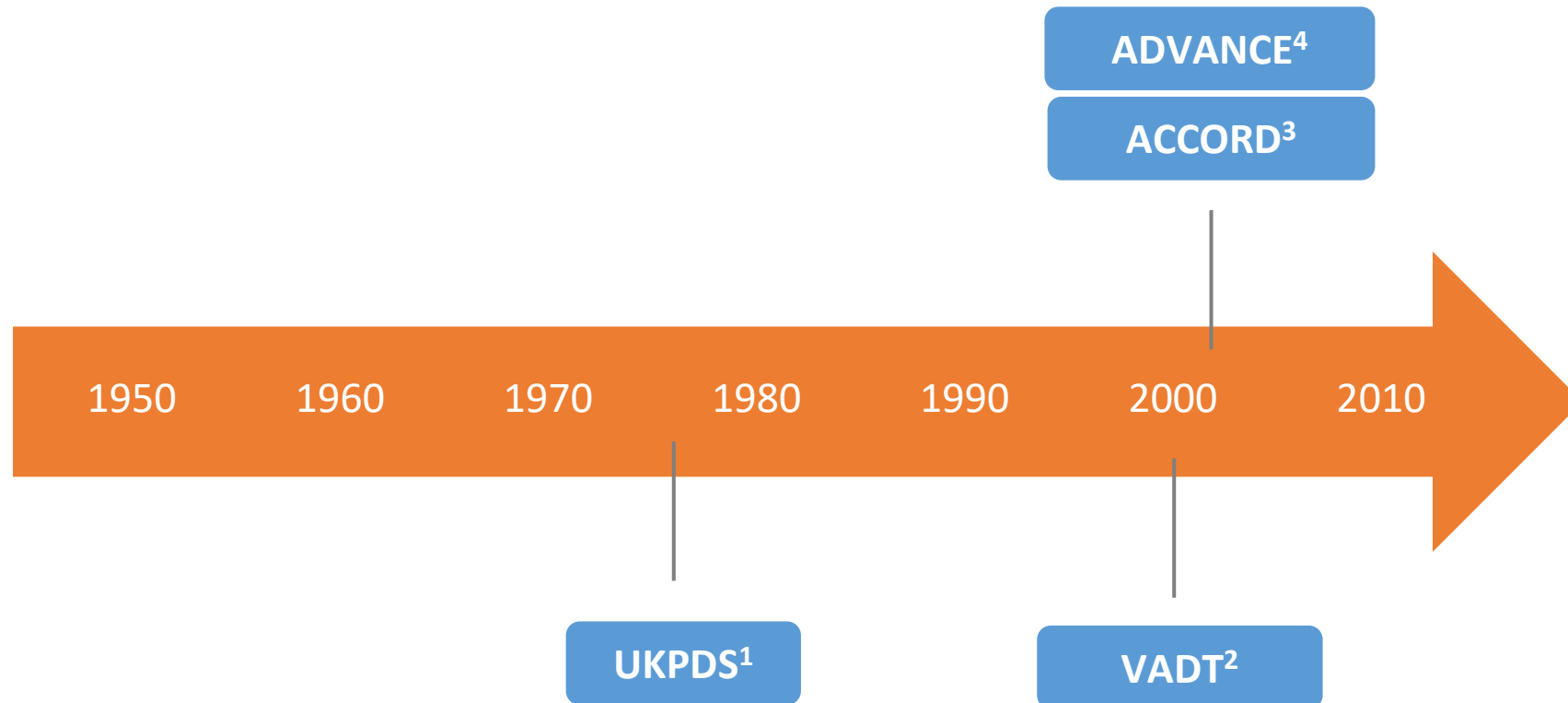
- VADT

**ACCORD:** povećan mortalitet u grupi pacijenata koji su intenzivno lečeni <sup>4</sup>

1. Nissen. Ann Intern Med 2012;157:671–2. 2. Nissen et al. JAMA 2005;294:2581–6. 3. Nissen et al. N Engl J Med 2007;356:2457–71.

4. ACCORD Study Group. N Engl J Med 2008;358:2545–59.

# Uticaj intenzivne terapije dijabetesa: sumarni prikaz glavnih kliničkih istraživanja

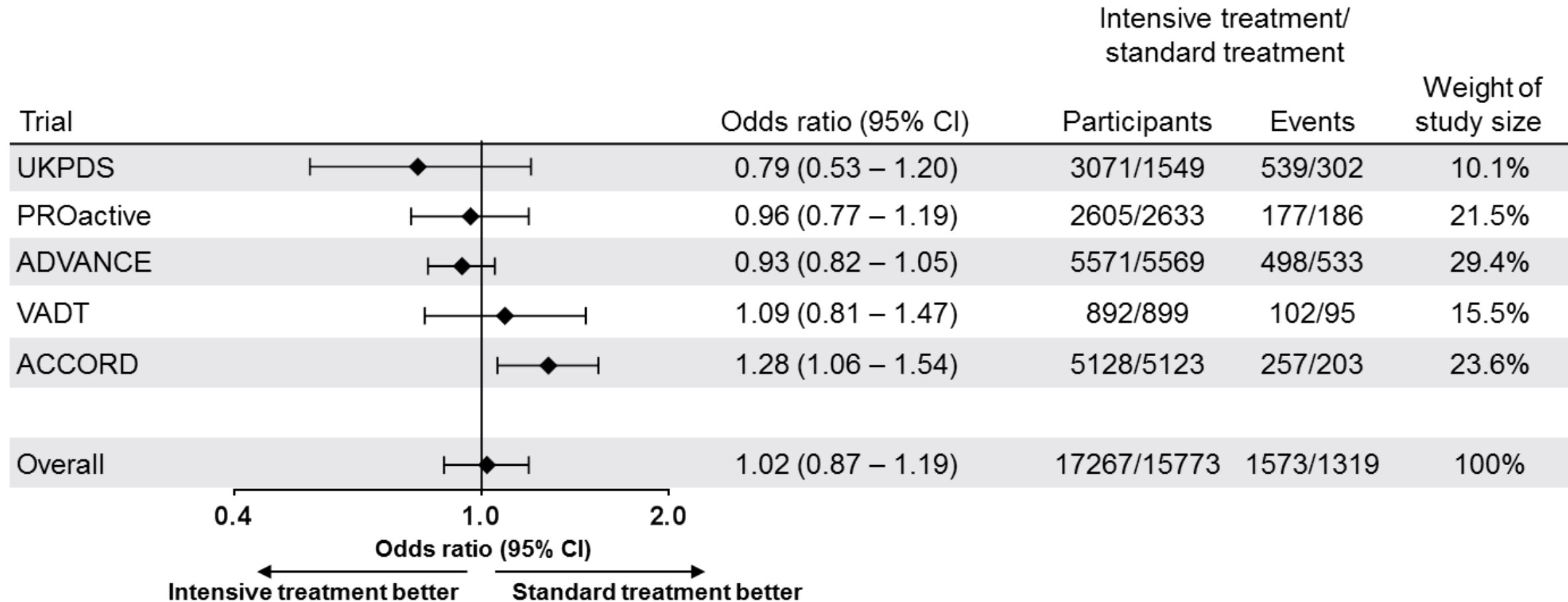


**Početak sprovođenja studije**

1. UKPDS 33. Lancet 1998;352:837–53. 2. Duckworth et al. N Engl J Med 2009;360:129–39. 3. Gerstein for ACCORD. N Engl J Med 2008;358:2545–59. 4. Patel for ADVANCE. N Engl J Med 2008;358:2560–72.

# All Cause Mortality

## Intensive vs Standard Glucose Lowering



CI: confidence interval; HR: hazard ratio.

# Uticaj intenzivne terapije dijabetesa: konvencionalna vs. intenzivna terapija



Studija	Mikrovask		KVB		Mortalitet	
UKPDS	↓	↓	↔	↓	↔	↓
<i>ACCORD</i>	↓		↔		↑	
<i>ADVANCE</i>	↓		↔		↔	
<i>VADT</i>	↓		↔		↔	

Kendall DM, Bergenstal RM. © International Diabetes Center 2009

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854.

Holman RR et al. *N Engl J Med*. 2008;359:1577. DCCT Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977.

Nathan DM et al. *N Engl J Med*. 2005;353:2643. Gerstein HC et al. *N Engl J Med*. 2008;358:2545.

Patel A et al. *N Engl J Med* 2008;358:2560. Duckworth W et al. *N Engl J Med* 2009;360:129. (erratum: Moritz T. *N Engl J Med* 2009;361:1024)

 Inicijalna  
 ispitivanja  
 Dugotrajno praćenje



# Uticaj intenzivne terapije dijabetesa: konvencionalna vs. intenzivna terapija



Studija	Mikrovask		KVB		Mortalitet		Trajanje dijabetes
UKPDS	↓	↓	↔	↓	↔	↓	Novo-otkriveni
ACCORD	↓		↔		↑		10,0
ADVANCE	↓		↔		↔		8,0
VADT	↓		↔		↔		11,5

Kendall DM, Bergenstal RM. © International Diabetes Center 2009

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854.

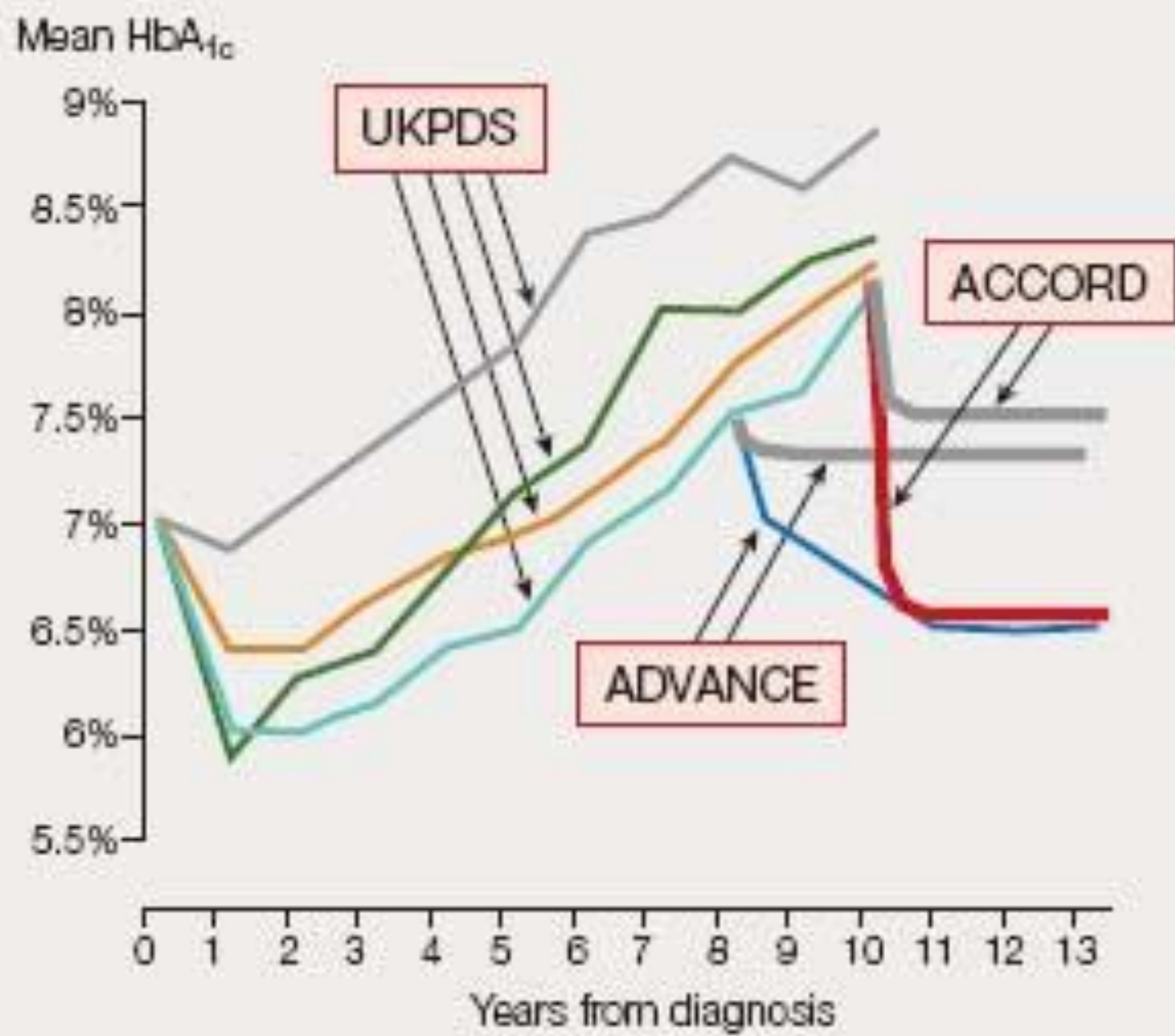
Holman RR et al. *N Engl J Med*. 2008;359:1577. DCCT Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977.

Nathan DM et al. *N Engl J Med*. 2005;353:2643. Gerstein HC et al. *N Engl J Med*. 2008;358:2545.

Patel A et al. *N Engl J Med* 2008;358:2560. Duckworth W et al. *N Engl J Med* 2009;360:129. (erratum:

Moritz T. *N Engl J Med* 2009;361:1024)

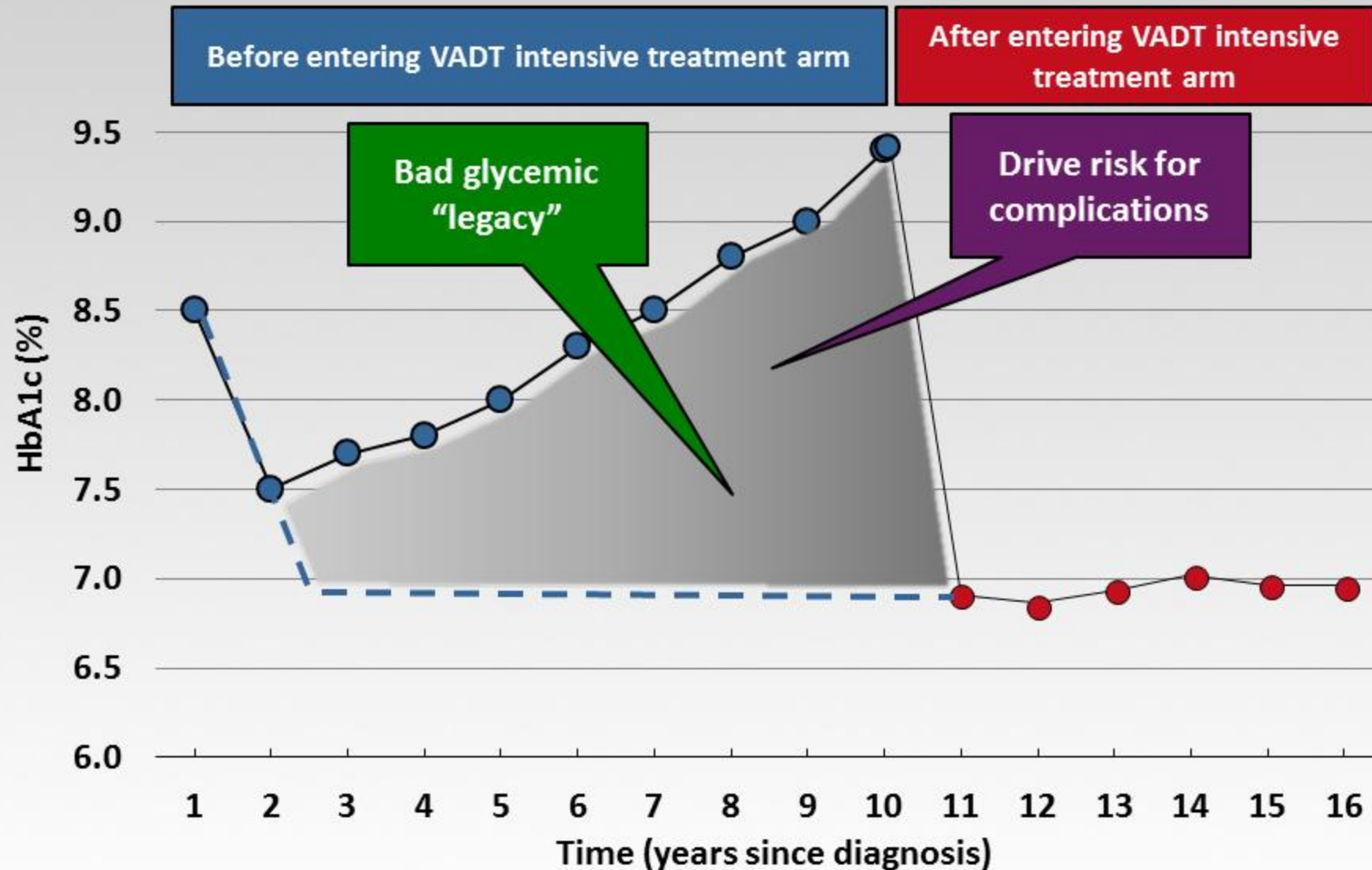
 Inicijalna ispitivanja  
 Dugotrajno praćenje





# Consequences of Delayed Intervention

## Interpreting the VADT Results



HbA1c = glycated hemoglobin; VADT = veterans affairs diabetes trial

Adapted from Del Prato S, et al. *Diabetologia*. 2009;52:1219.



# 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



# HIPERGLIKEMIJSKA (METABOLIČKA) MEMORIJA

---

- Hiperglikemijski milje kojem su izložene ćelije biva upamćen i dovodi do dugotrajnih efekata na ciljnim organima.
- Promena paradigme u lečenju dijabetesa: „Treat early and stay focused“

Ceriello A, M. A. Ihnat, and J. E. Thorpe, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, vol. 94, no. 2, pp. 410–415, 2009

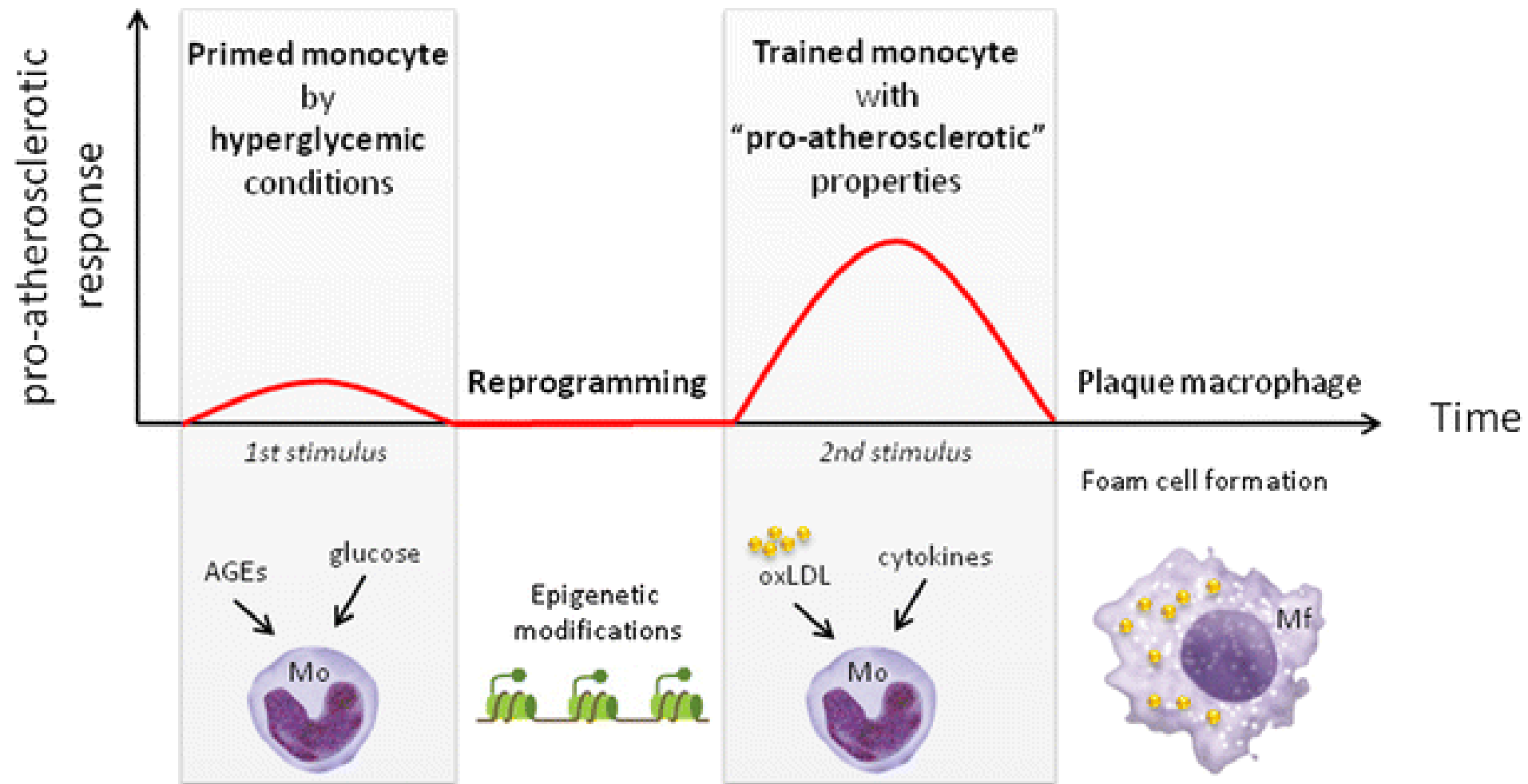
Boussageon R et al, BMJ, 2011, vol. 343 pg. D4169

El-Osta A et al., J Exp Med, 2008, vol. 205 (pg. 2409-2417)

- 
- Diabetes**
- HG
- Metabolic memory
- Epigenetic changes:
- DNAme ↓
  - H3/H4ac ↑
  - H3K4me1/2 ↑
  - H3K9me2/3 ↓
  - H4K20me3 ↑
  - H3K4me1/2 ↓
- Transcription factors (TF) and other factors:
- p300/CBP
  - SET7
  - LSD1
  - SUV39H1
  - SUV420H2
  - Zeb1
- Gene activation:
- [ p66<sup>shc</sup>, NF-κB, TNF-α, MCP-1, MMP9, miRNAs, lncRNAs ]
- Gene repression:
- [ MnSOD ]
- Persistent epigenetic changes
- Oxidative stress  
Inflammation  
ECM accumulation
- Diabetic vascular complications**  
(Retinopathy, atherosclerosis)
- Legend:
- Active histone methylation (Me)
  - Repressive histone methylation (Me)
  - Lysine acetylation (Ac)
  - DNA methylation (M)
  - Transcription factor (TF)

Reddy, M.A., Zhang, E. & Natarajan, R. *Diabetologia* (2015) 58: 443.  
Nath, A.P., Ritchie, S.C., Byars, S.G. et al. *Genome Biol.* 2017; 18: 146  
Voight, B.F., Kang, H.M., Ding, J. et al. *PLoS Genet.* 2012; 8: e1002793  
Hotamisligil, G.S. *Nature.* 2017; 542: 177–185  
Strawhadow, R.J., Laumen, H., Hamsten, A. et al. *PLoS One.* 2016; 11: e0153990

# Metabolička memorija

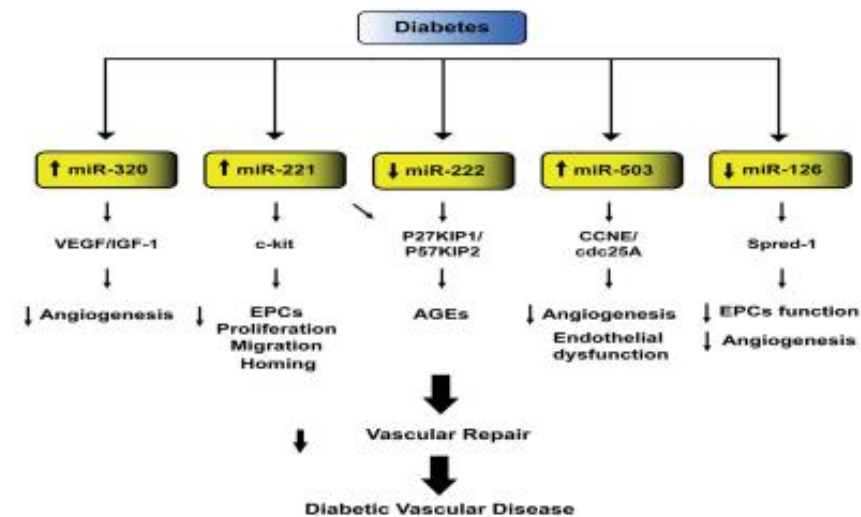




# MikroRNA (miRNA)

- miRNA je grupa malih, nekodirajućih, multifunkcionalnih RNK
- Uloga ima je da vrše fino podešavanje ekspresije gena na post-transkripcionom nivou.
- Hiperglikemija dovodi do disregulacije miRNA koje su angiogeneze, reparacije krvnih sudova i homeostaze endotela.

**Figure 3** MicroRNAs involved in diabetic vascular disease. Schematic representation of microRNAs and their relative ...



European Heart Journal, Volume 34, Issue 31, 14 August 2013, Pages 2436–2443, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehh149>  
The content of this slide may be subject to copyright; please see the slide notes for details.

OXFORD  
UNIVERSITY PRESS



# **Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach**

---

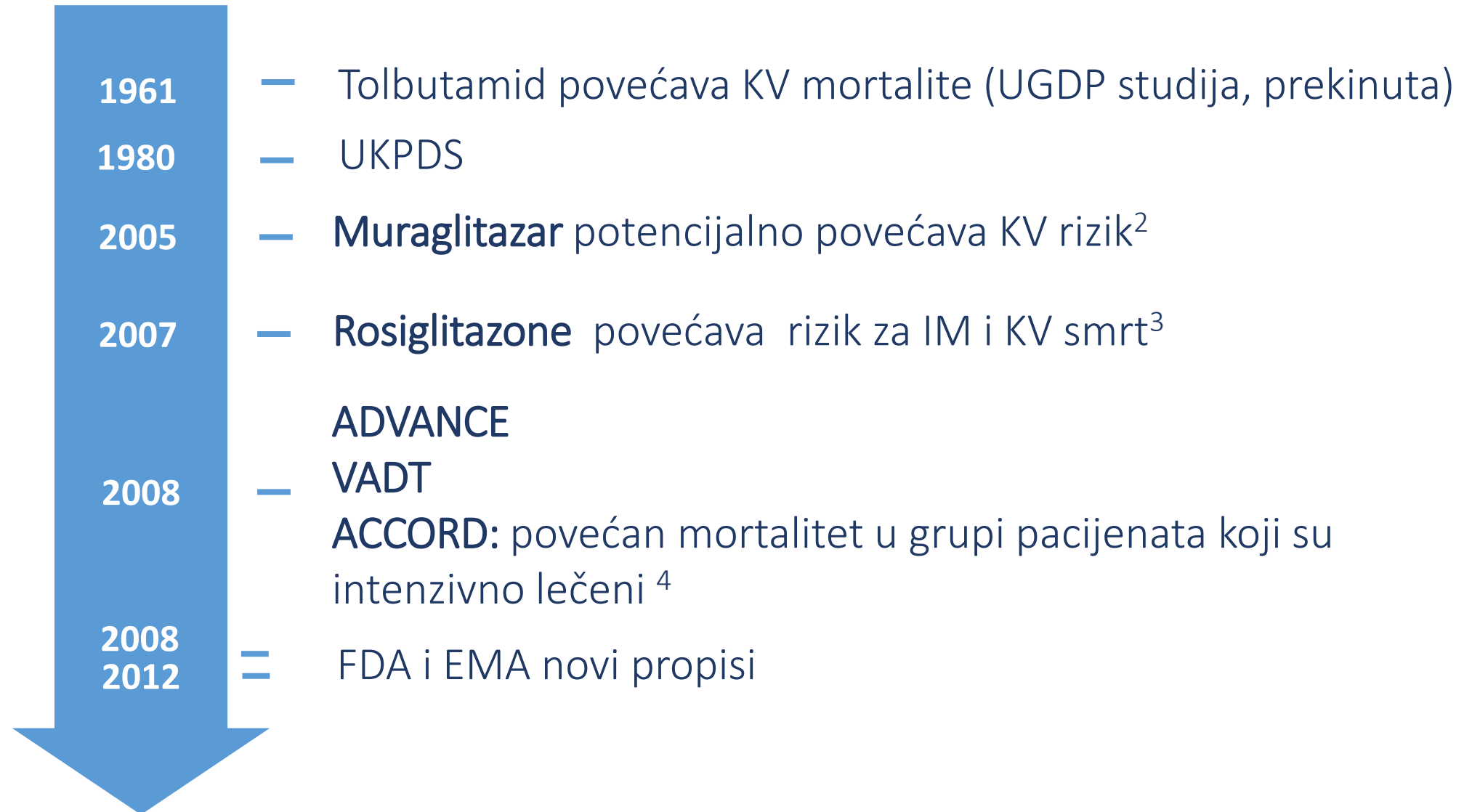
Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and  
the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

---

**Diabetes Care Publish Ahead of Print, published online April 19, 2012**



# Istorija: antidijabetesni lekovi i kardiovaskularni ishodi



1. Nissen. Ann Intern Med 2012;157:671–2. 2. Nissen et al. JAMA 2005;294:2581–6. 3. Nissen et al. N Engl J Med 2007;356:2457–71.  
4. ACCORD Study Group. N Engl J Med 2008;358:2545–59. 5. FDA Guidance for Industry. 6. EMA Guidelines. 7. FDA Safety Information.



## Vodič FDA iz 2008 godine obavezuje da se u RCT ispita KV sigurnost antihiperglikemijskih lekova

---

- Dizajnirane kao studije neinferiornosti da bi se pokazalo da lek ne daje više MACE nego placebo
- Neke studije su dizajnirane da se pokaže superiornost
- Primarni cilj: kompozitni rizik (MACE) sastavljen od kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta i nefatalnog šloga.

### **Guidance for Industry**

#### **Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes**

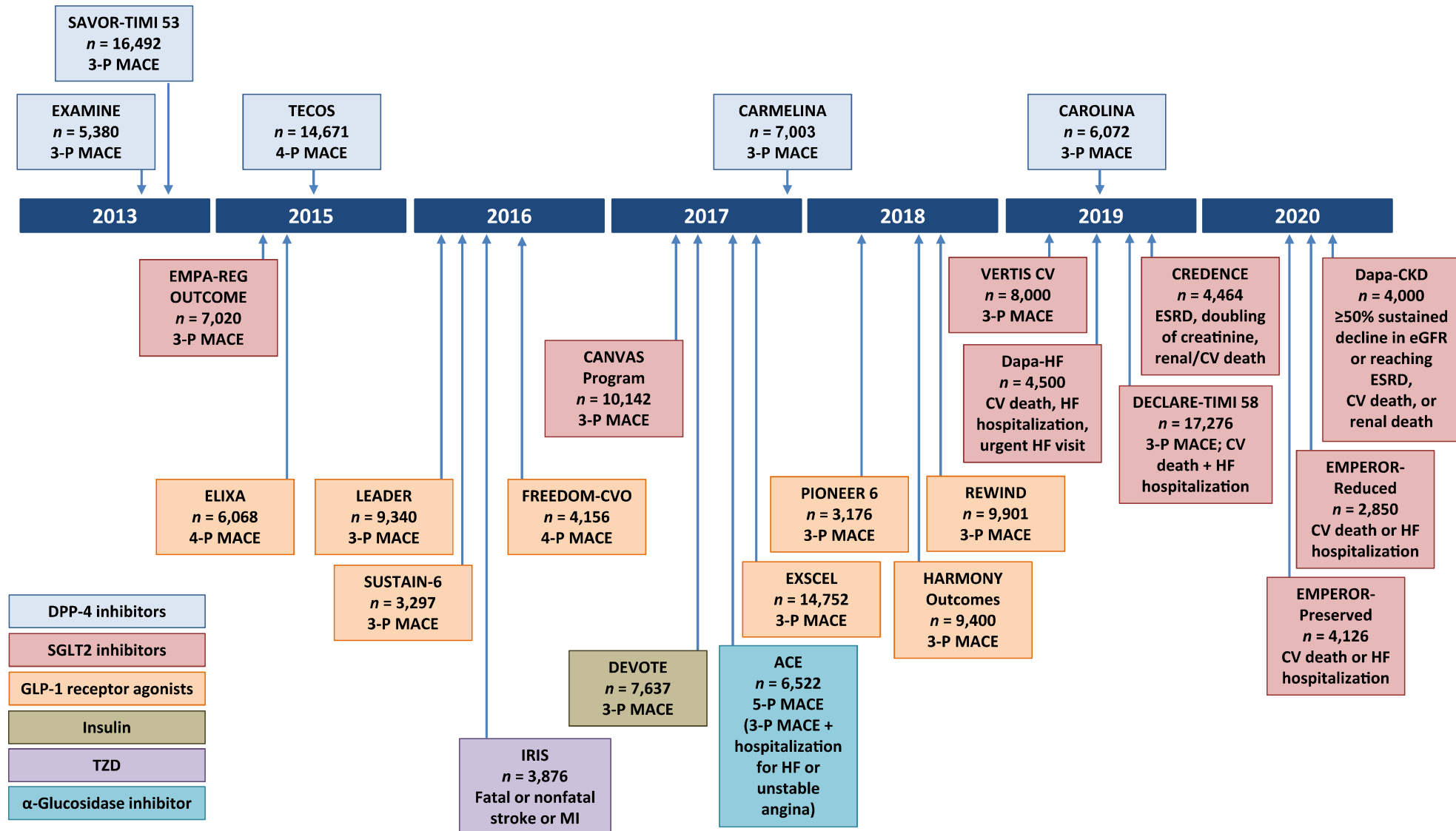
U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

December 2008  
Clinical/Medical

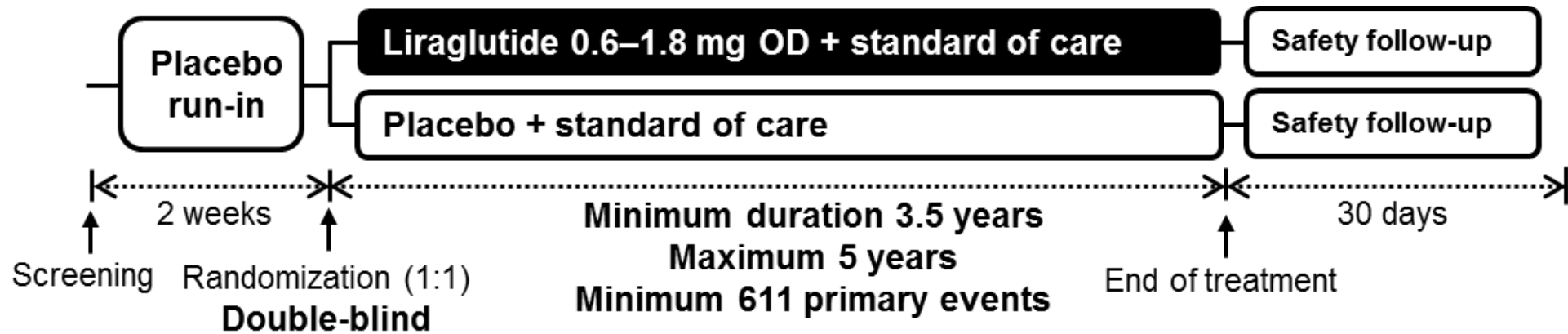
MACE = major adverse cardiovascular events; RCT, randomized controlled trials.

FDA. Guidance for industry: evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes.  
<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071627.pdf>.

# Completed and ongoing CVOTs



# LEADER: Study design



## Key inclusion criteria

- T2DM, HbA<sub>1c</sub> ≥7.0%
- Antidiabetic drug naïve; OADs and/or basal/premix insulin
- Age ≥50 years and established CV disease or chronic renal failure
- or
- Age ≥60 years and risk factors for CV disease

## Key exclusion criteria

- T1DM
- Use of GLP-1RAs, DPP-4i, pramlintide, or rapid-acting insulin
- Familial or personal history of MEN-2 or MTC

CV: cardiovascular; DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; GLP-1RA: glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HbA<sub>1c</sub>: glycated hemoglobin; MEN-2: multiple endocrine neoplasia type 2; MTC: medullary thyroid cancer; OAD: oral antidiabetic drug; OD: once daily; T2DM: type 2 diabetes mellitus.

# Primary and key secondary outcomes

## **Primary outcome**

### **Time to first occurrence of 3-point MACE composed of**

- CV death
- Non-fatal MI
- Non-fatal stroke

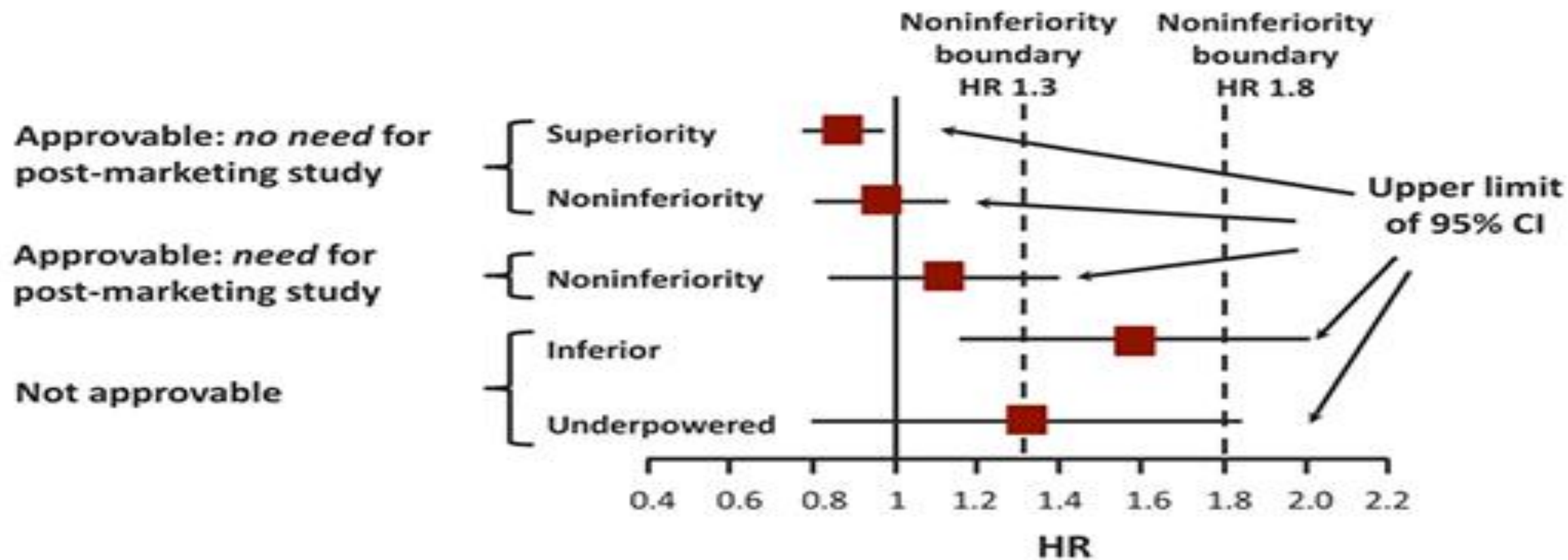
## **Key secondary outcomes**

### Time to first occurrence of

- Expanded composite CV outcome (CV death, non-fatal MI, non-fatal stroke, coronary revascularization, unstable angina pectoris requiring hospitalization, or hospitalization for heart failure)
- All-cause death
- Each individual component of expanded composite CV outcome

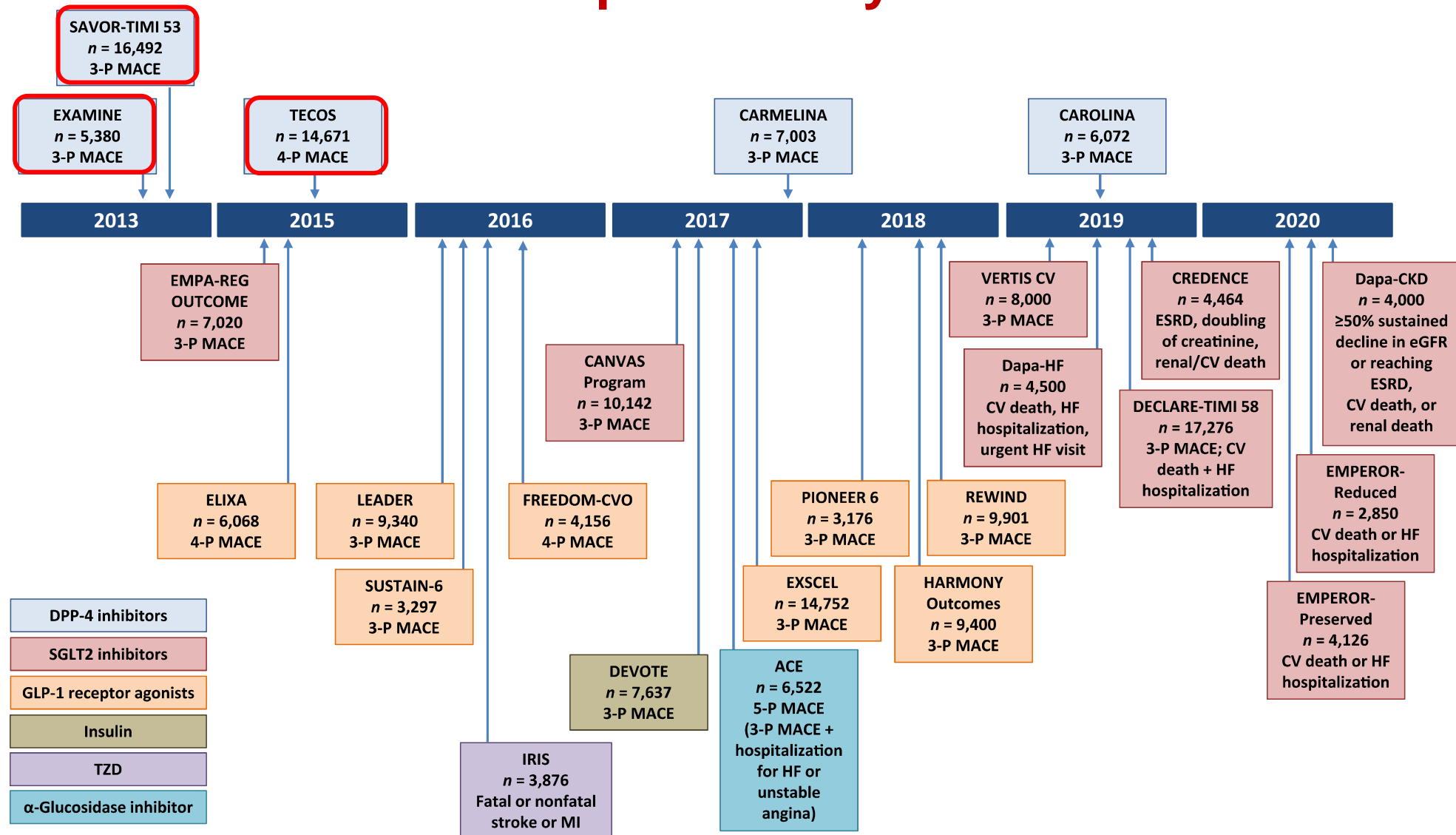
CV: cardiovascular; MACE: major adverse cardiovascular event; MI: myocardial infarction.

# FDA Postmarketing CVOT Requirements



# Completed and ongoing CVOTs

## Cardioprotectivity: DPP4i

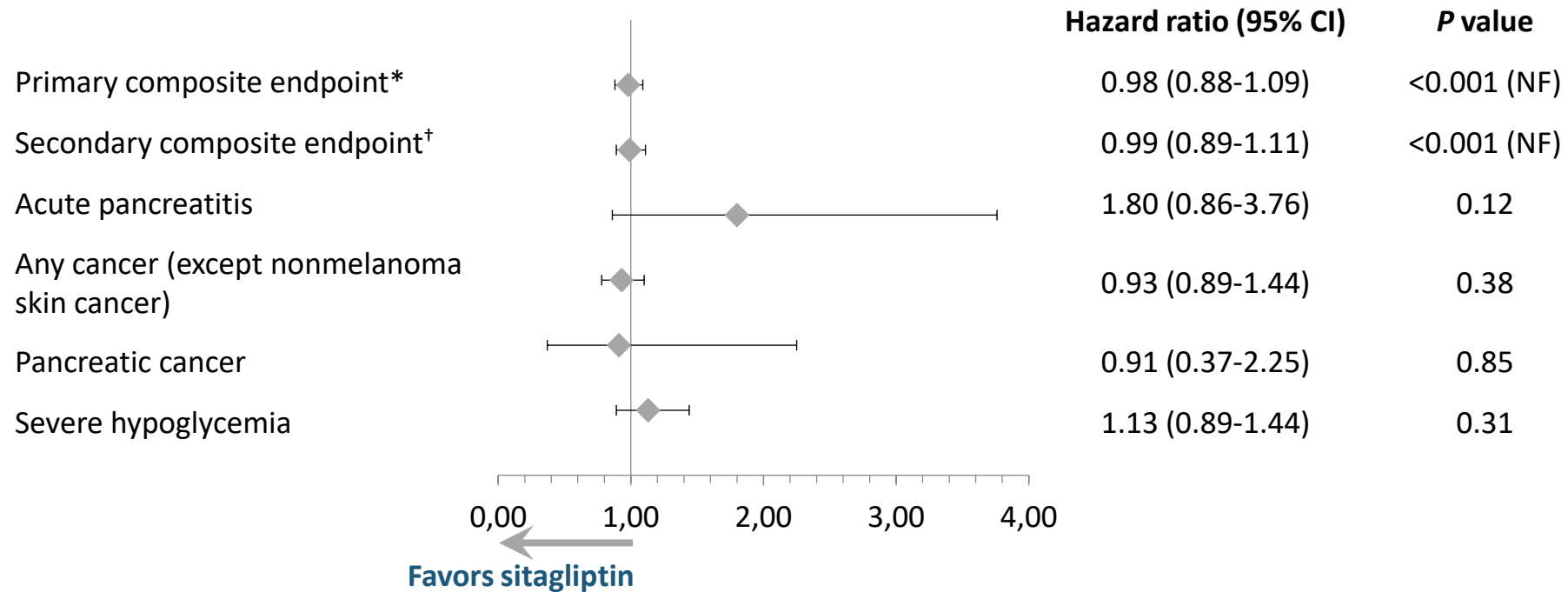




# Primary and Secondary Outcomes with Sitagliptin

## TECOS Per Protocol Analysis (n=14,523)

Median follow-up: 3.0 years



\*Cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or hospitalization for unstable angina.

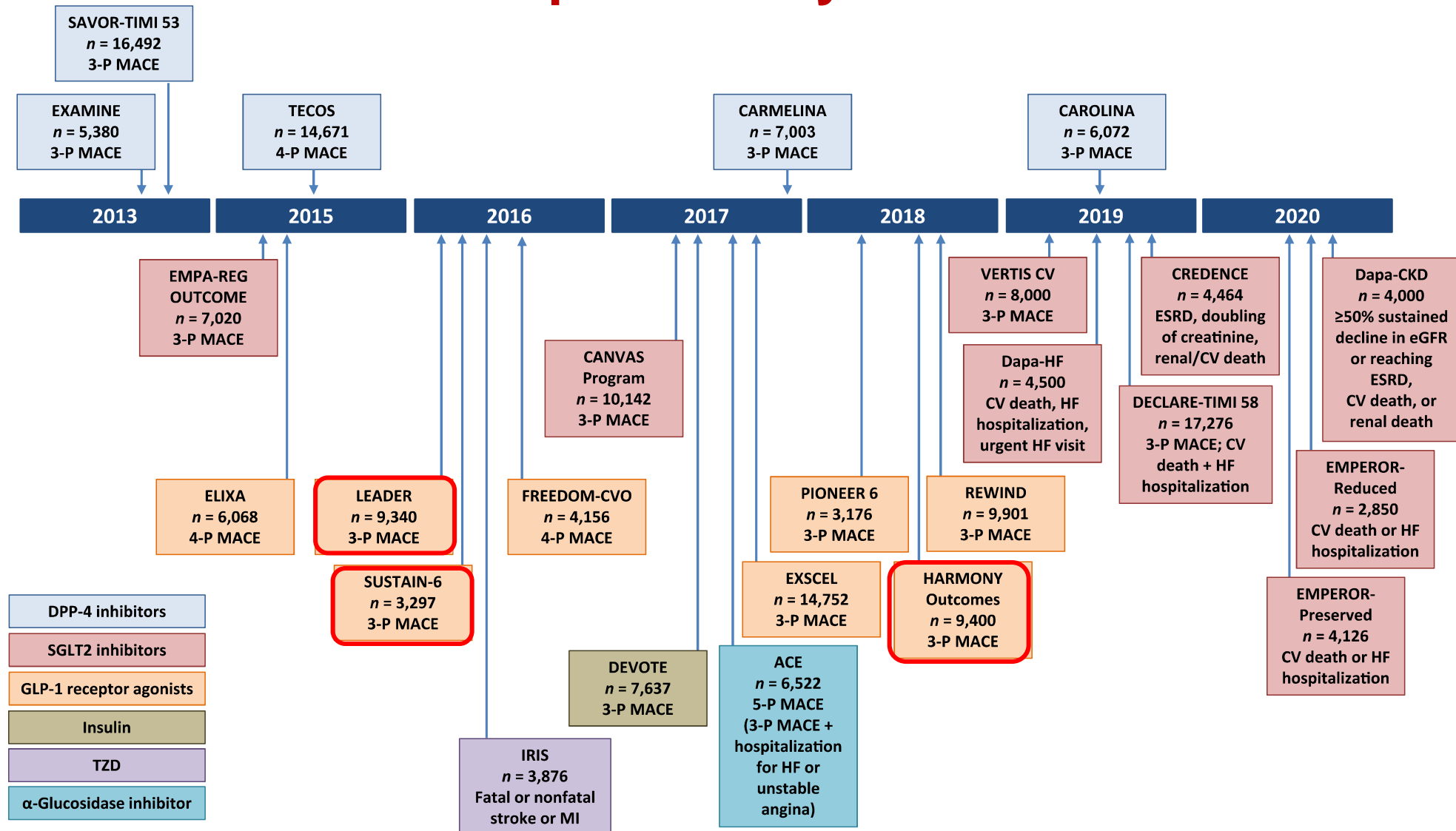
†Secondary composite: cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke.

NF, noninferiority; TECOS, Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin.

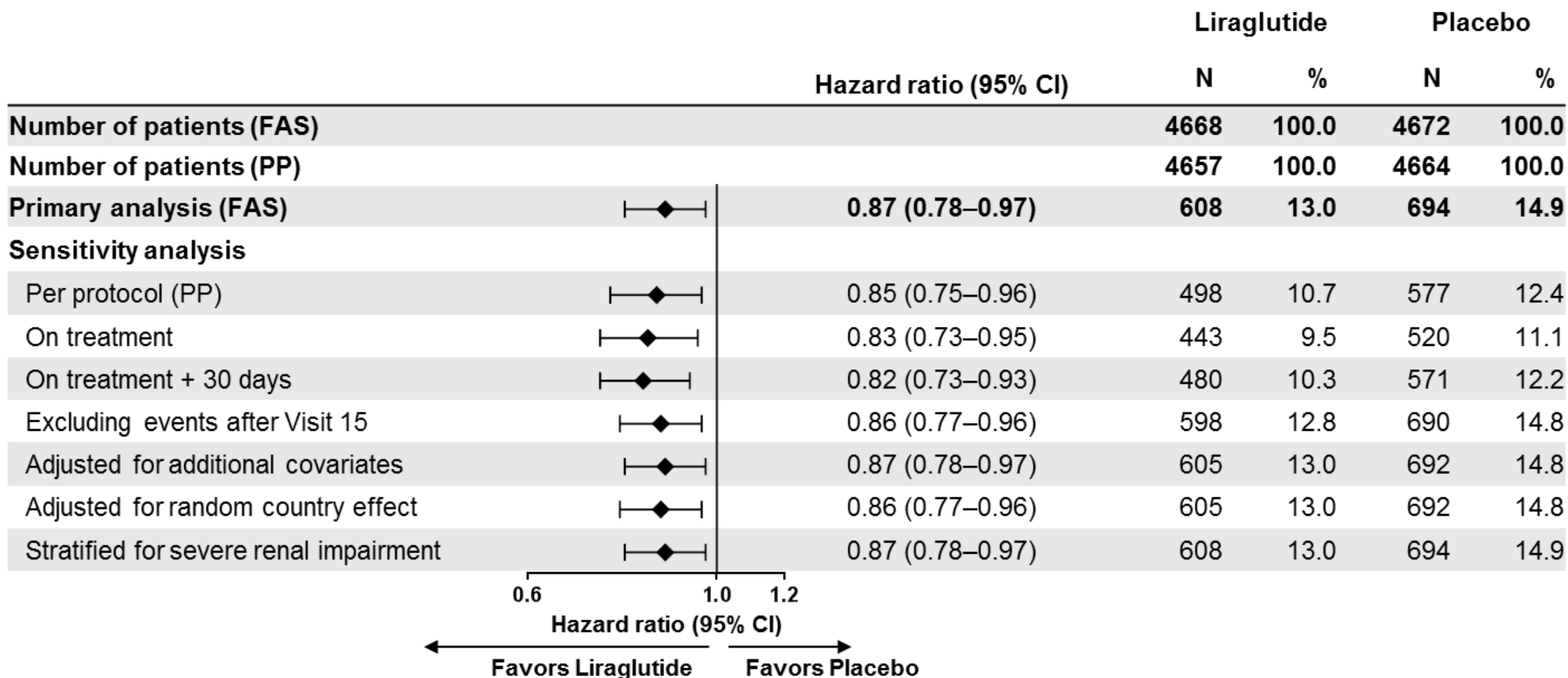
Green JB, et al. *N Engl J Med*. 2015;373:232-242.

# Completed and ongoing CVOTs

## Cardioprotectivity: GLP1 RA



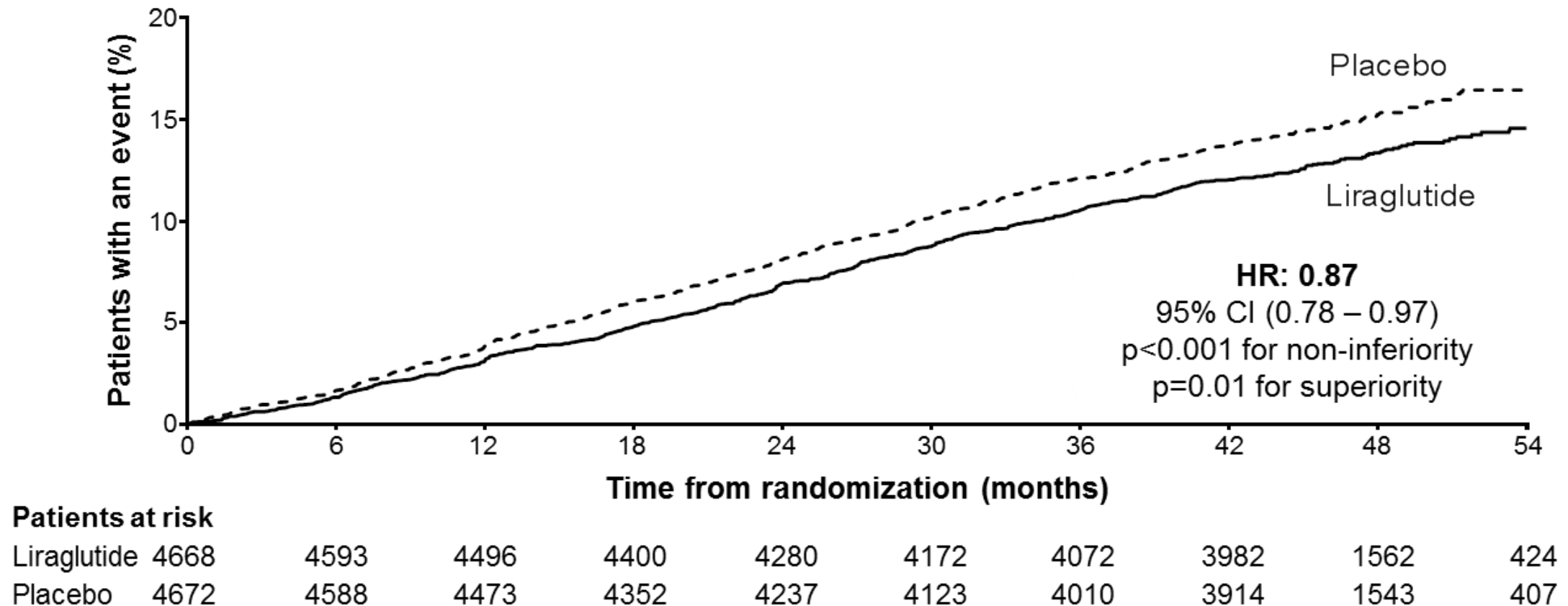
# Primary outcome: Sensitivity analysis



Analyzed using Cox proportional hazard regression with treatment as a fixed factor. FAS: full analysis set; PP: per protocol.

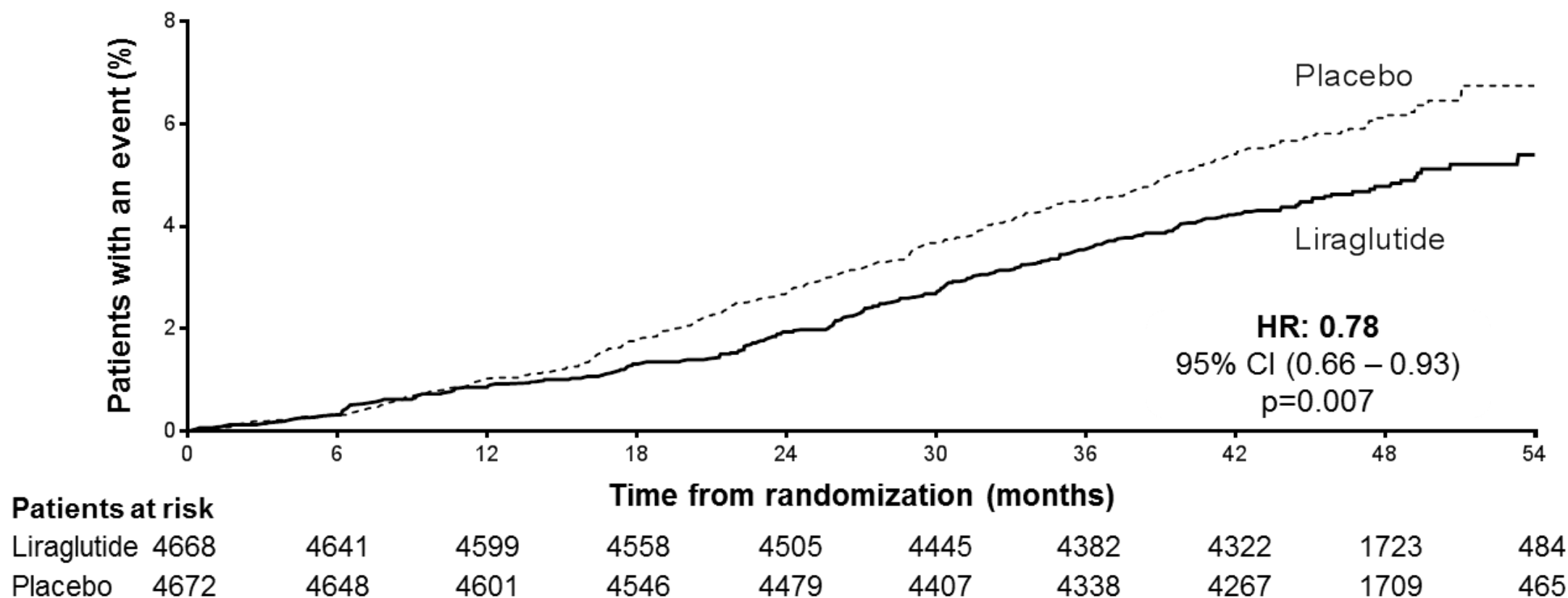
# Primary outcome

CV death, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke



The primary composite outcome in the time-to-event analysis was the first occurrence of death from cardiovascular causes, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke. The cumulative incidences were estimated with the use of the Kaplan–Meier method, and the hazard ratios with the use of the Cox proportional-hazard regression model. The data analyses are truncated at 54 months, because less than 10% of the patients had an observation time beyond 54 months. CI: confidence interval; CV: cardiovascular; HR: hazard ratio.

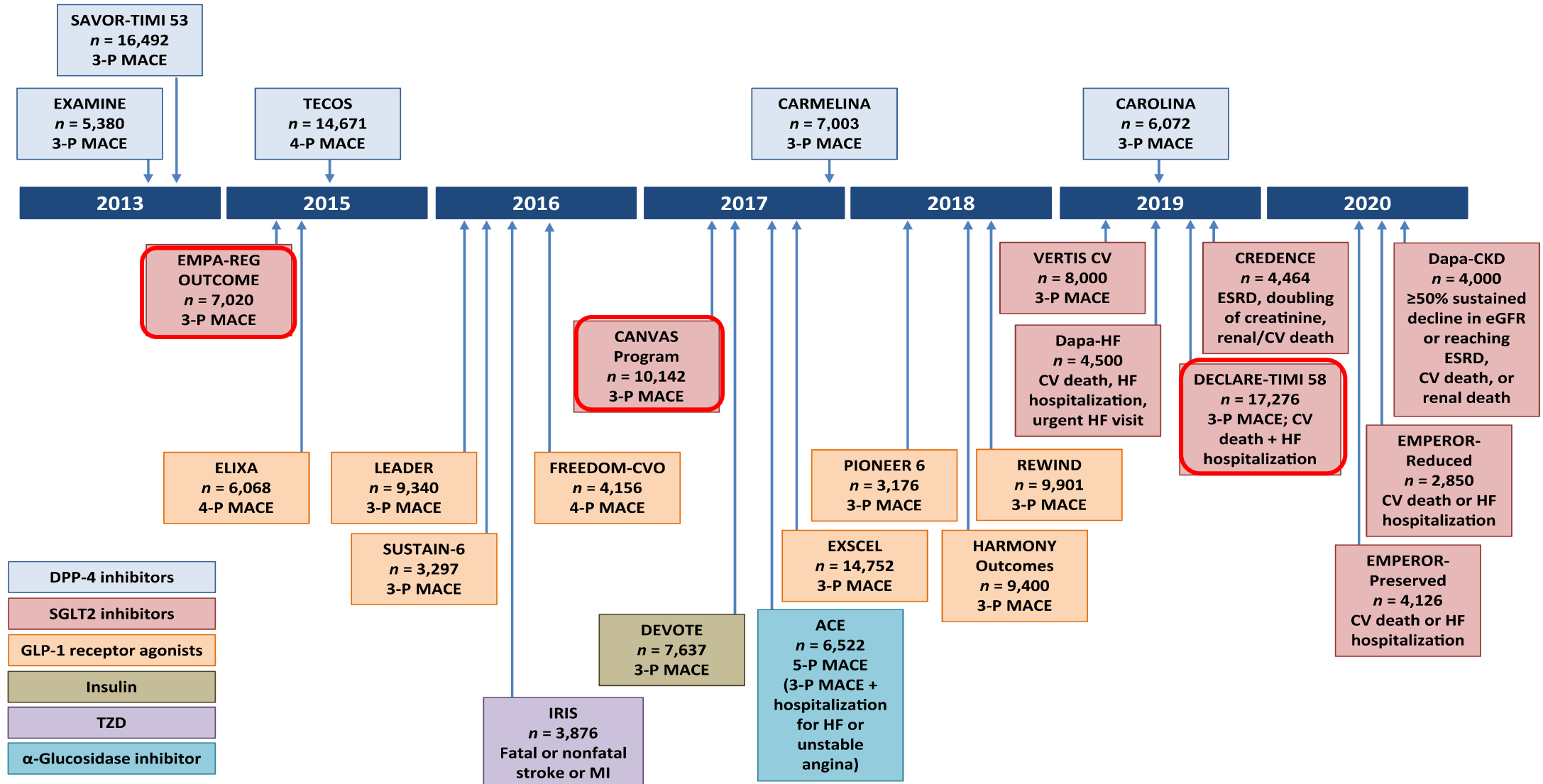
# CV death



The cumulative incidences were estimated with the use of the Kaplan–Meier method, and the hazard ratios with the use of the Cox proportional-hazard regression model. The data analyses are truncated at 54 months, because less than 10% of the patients had an observation time beyond 54 months. CI: confidence interval; CV: cardiovascular; HR: hazard ratio.

# Completed and ongoing CVOTs

## Cardioprotectivity: SGLT2i



# Sličnosti i razlike između studija kardiovaskularnih ishoda sa SGLT 2 inhibitorima

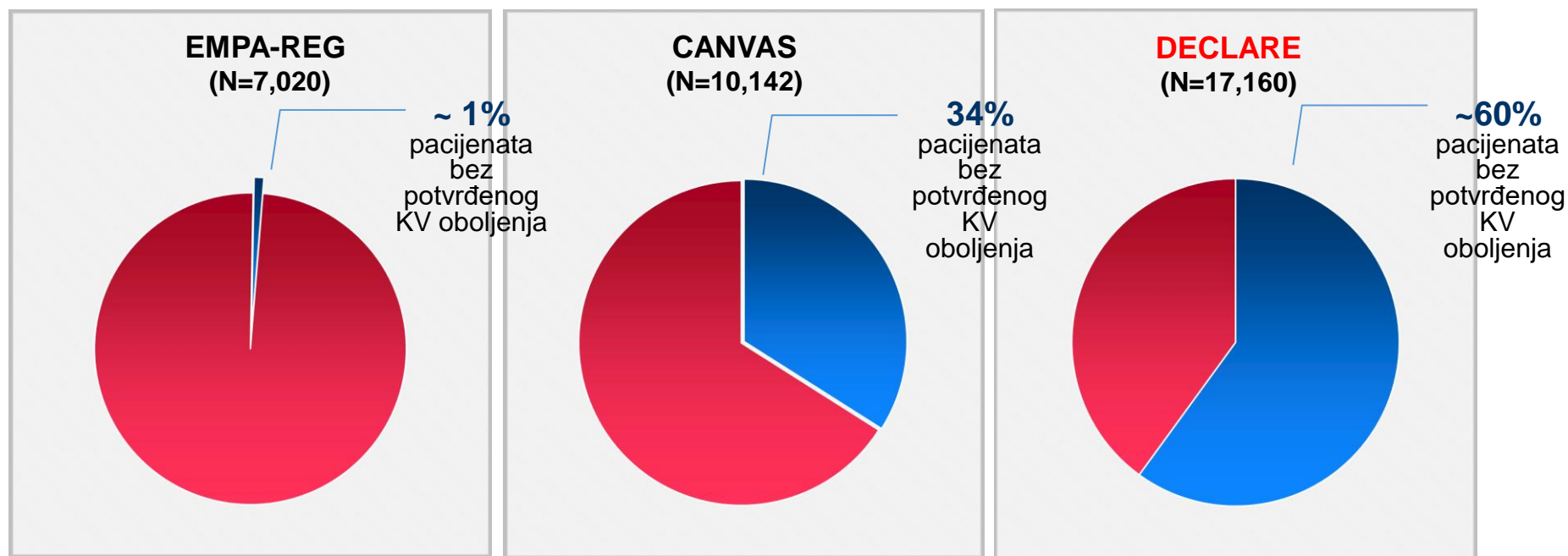
	DECLARE <sup>1,2</sup>	CANVAS Program <sup>3,4,5</sup>	EMPA-REG <sup>6</sup>
Broj pacijenata	17,160	10,142	7020
Populacija pacijenata	VFR: 59.4%; EKVB: 40.6%	VFR: 34.4%; EKVB: 65.6%	99.5 % EKVB
Medijana praćenja	4.2 godine	2.1 godine	3.1 godina
Primarni cilj praćenja	1) MACE 2) KV smrt / hospitalizacija zbog srčane slabosti	MACE	MACE

CrCl, klirens kreatinina; KV, kardiovaskularni; EKVB potvrđeno kardiovaskularni oboljenje, eGFR, pretpostavljena brzina glomerulske filtracije ; HbA1c, glikozilirani hemoglobin ; VFR višestruki faktori rizika, SGLT-2 , natrijum glukoz kotransporter 2

1. Raz I et al. Poster presented at: 77<sup>th</sup> Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 9-13, 2017; San Diego, CA. Poster 1245-P; 2. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730534> (Accessed August 2017); 3. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01032629> (Accessed August 2017); 4. Neal B, et al. Diabetes Obes Metab 2017;19:926–935; 5. Neal B, et al. N Engl J Med 2017;377:644–657; 6. Zinman B, et al. N Engl J Med 2015;373:2117–2128; 7. Raz I et al. Poster presented at: 53<sup>rd</sup> Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes; September 11–15, 2017; Lisbon, Portugal. Poster 1129.

# Različite populacije pacijenata u CVOTs sa SGLT2 inhibitorima

84% pacijenata u T2D nema potvrđeno KV oboljenje <sup>4</sup>



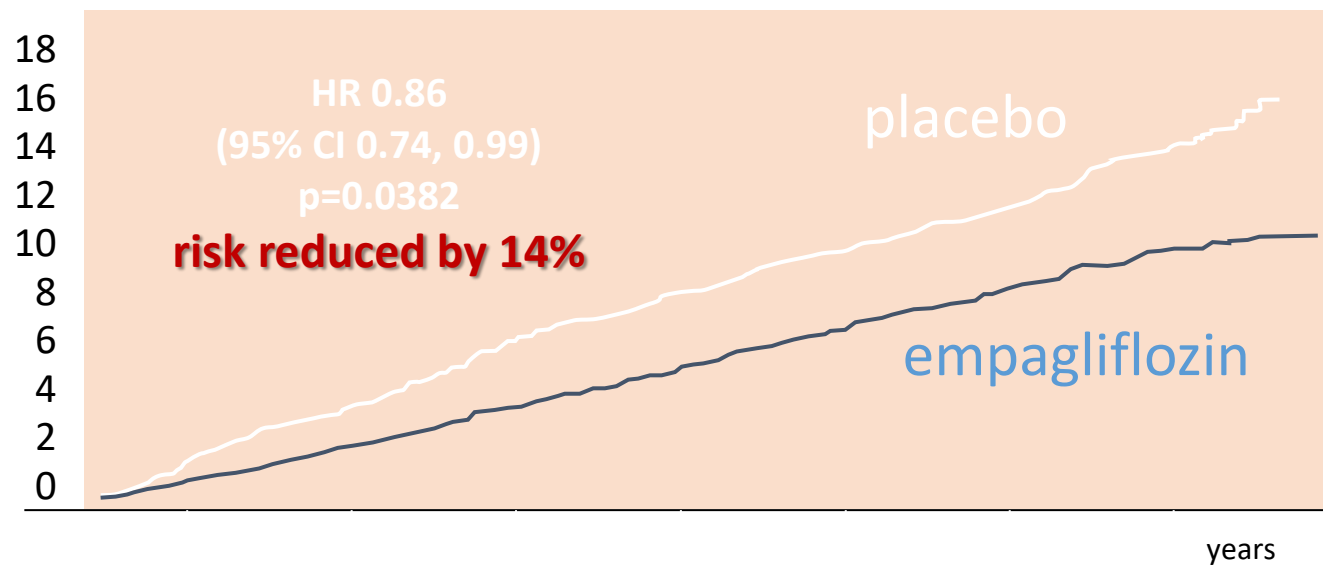


## EMPA-REG OUTCOME<sup>2</sup> (N=7,020)

>99% eCVD  
N~6,950

Placebo MACE rate  
43.9/1000 pt-yrs

patients with event (%)



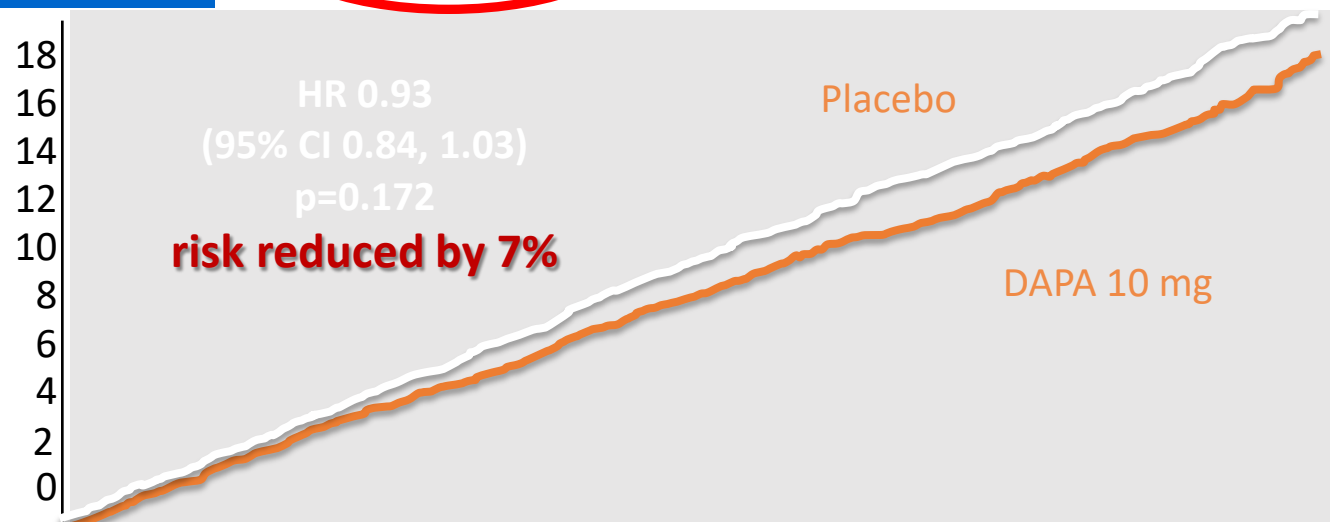
## DECLARE<sup>4,5</sup> (N=17,160)

~40.6% eCVD  
N=6,974

~59.4% MRF  
N=10,186

Placebo MACE rate  
24.2/1000 pt-yrs

patients with event (%)



V kardiovaskularni, SGLT-2, natrijum glukozni kotransporter 2; T2D, tip 2 dijabetesa

1. Zinman B, et al. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128;; 2. Neal B, et al. *N Engl J Med* 2017; DOI: 10.1056/NEJMoa1611925;3. Sattar Diabetologia (2013) 56:686–695 4. Raz I, et al. *Diabetes Obes Metab* 2018. <http://dx.doi.org/10.1111/dom.13217> . 4. McGovern A et al. (2017) *Diabetes Ther* 8:365;

Cela populacija EMPA REG  
Primarni cilj MACE

EMPA-REG OUTCOME<sup>2</sup> (N=7,020)

>99% eCVD  
N=~6,950

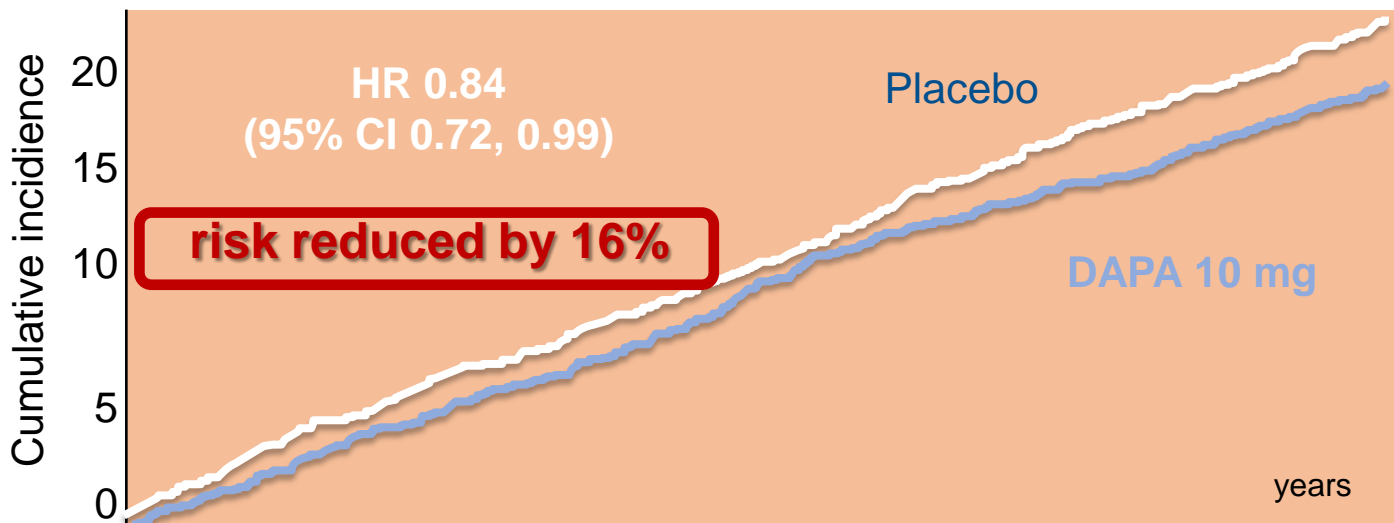
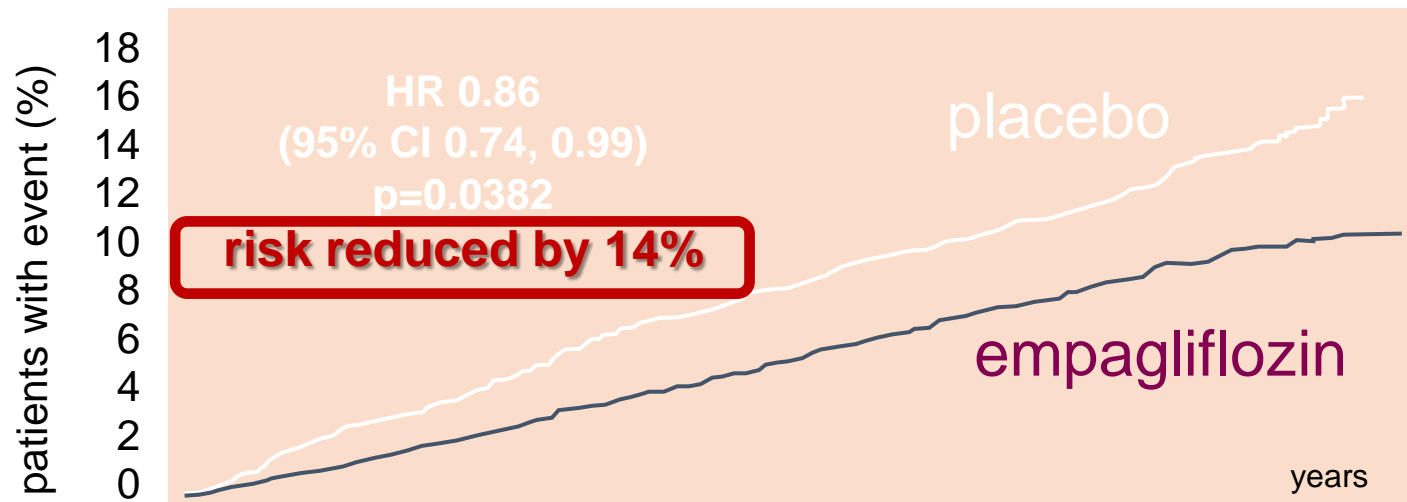
DECLARE<sup>4,5</sup> (N=17,160)

~40.6% eCVD  
N=6,974

~59.4% MRF  
N=10,186

Kada se posmatraju uporedive  
populacije EMPA REG i DECLARE

Populacija DECLARE  
sa prethodnim IM (N=3584)  
Primarni cilj MACE



V kardiovaskularni, SGLT-2, natrijum glukozni kotransporteri 2; T2D, tip 2 dijabetesa

1. Zinman B, et al. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128;
2. Neal B, et al. *N Engl J Med* 2017; DOI: 10.1056/NEJMoa1611925;
3. Sattar *Diabetologia* (2013) 56:686–695
4. Raz I, et al. *Diabetes Obes Metab* 2018. <http://dx.doi.org/10.1111/dom.13217> . 4. McGovern A et al. (2017) *Diabetes Ther* 8:365;

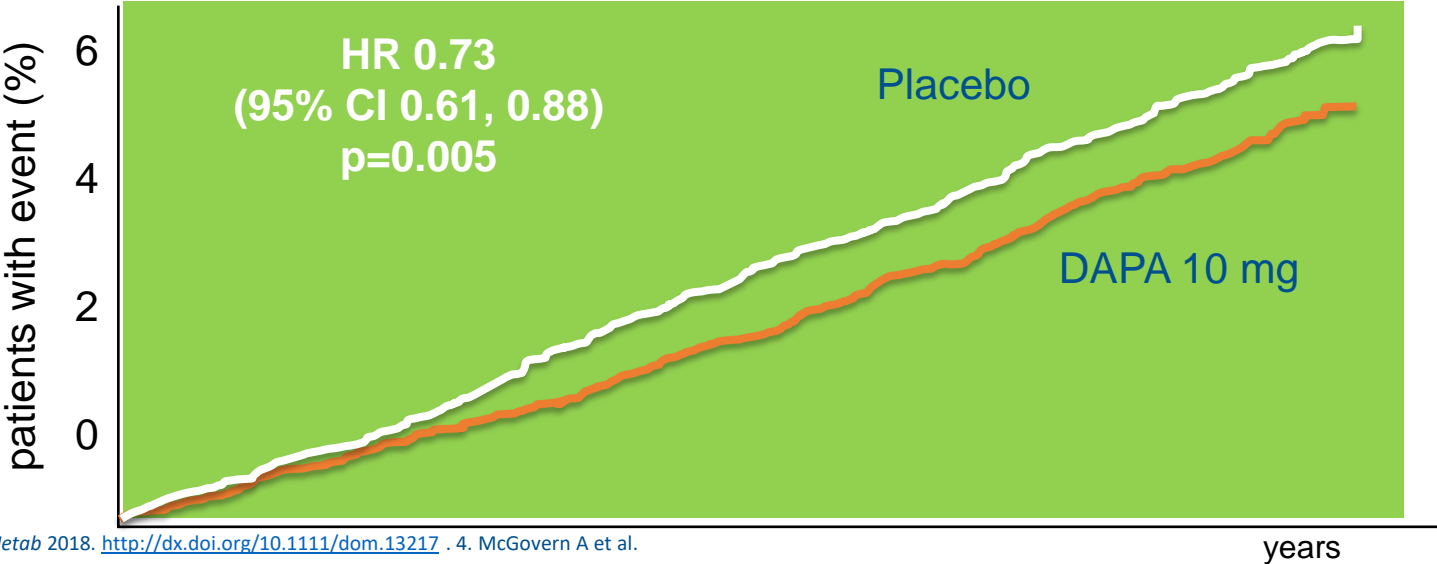
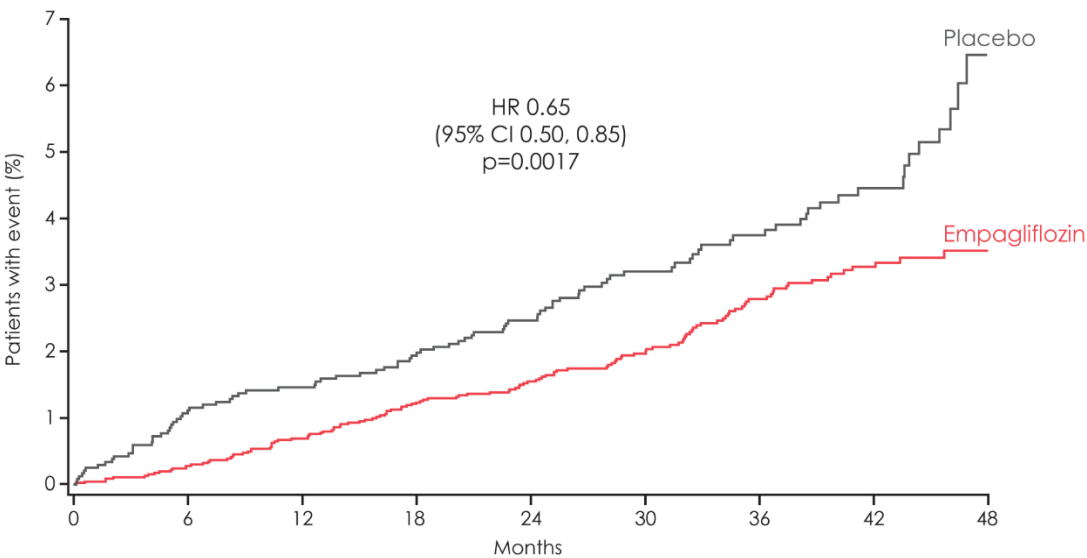
EMPA-REG OUTCOME<sup>2</sup> (N=7,020)

>99% eCVD  
N=6,950

DECLARE<sup>4,5</sup> (N=17,160)

~40.6% eCVD  
N=6,974

~59.4% MRF  
N=10,186



V kardiovaskularni, SGLT-2, natrijum glukozni kotransporter 2; T2D, tip 2 dijabetesa

1. Zinman B, et al. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128;; 2. Neal B, et al. *N Engl J Med* 2017; DOI: 10.1056/NEJMoa1611925;3. Sattar Diabetologia (2013) 56:686–695 4. Raz I, et al. *Diabetes Obes Metab* 2018. <http://dx.doi.org/10.1111/dom.13217> . 4. McGovern A et al. (2017) *Diabetes Ther* 8:365;

# FORXIGA je jedini SGLT2i sa dokazanom primarnom prevencijom SI u pacijenata sa višestukim faktorima rizika

## SEKUNDARNA PREVENCIJA SI

Hazard ratio (95% CI)

Potvrđeno KV oboljenje

hSI

22%

0.78 (0.63, 0.97)

Postojanje SI\*

hSI

27%

0.73 (0.55, 0.96)

Klasni efekat SGLT2i

## PRIMARNA PREVENCIJA SI

Hazard ratio (95% CI)

Višestruki faktori rizika

hSI

36%

0.64 (0.46, 0.88)

Bez postojanja SI\*

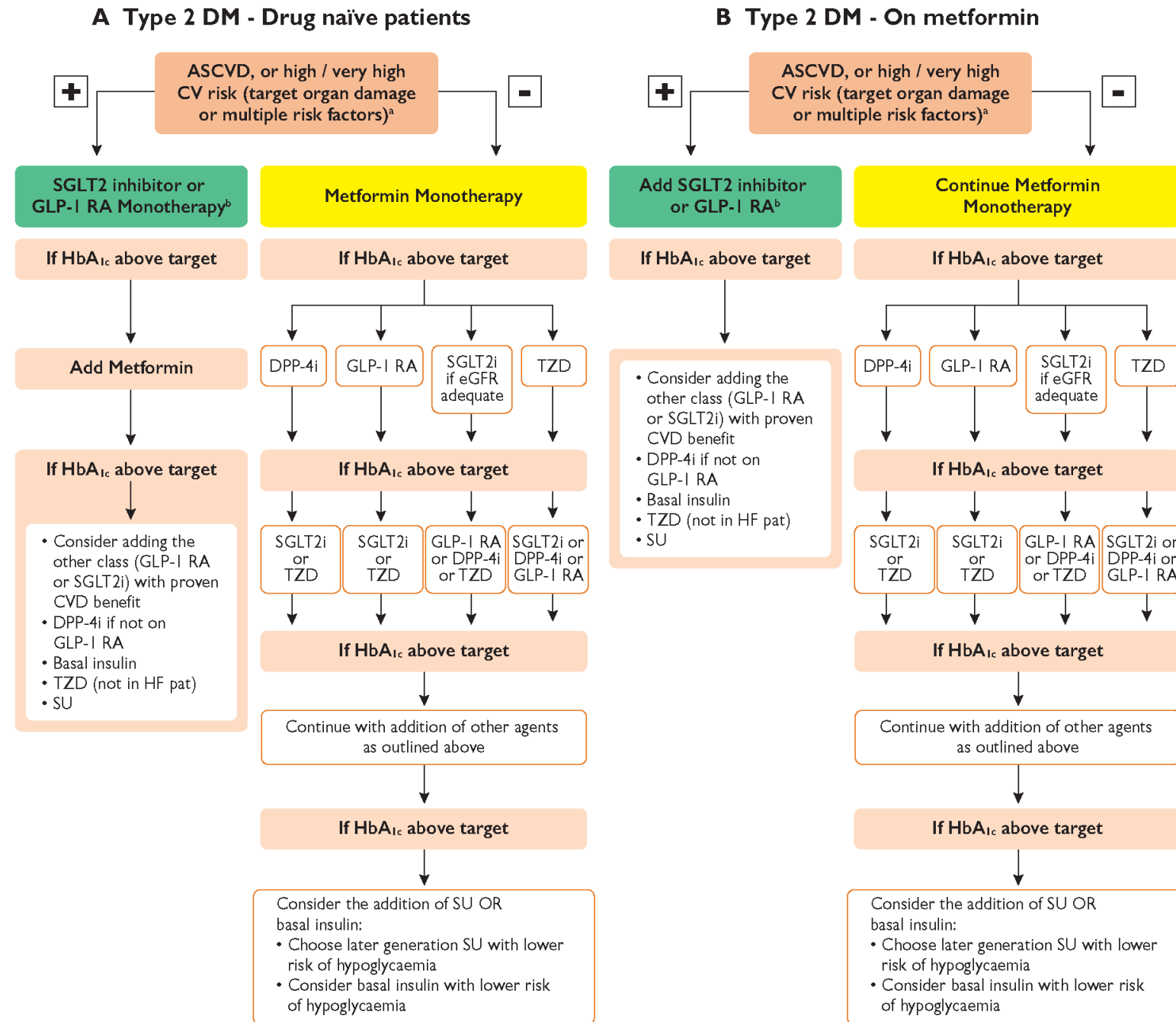
hSI

27%

0.73 (0.58, 0.92)

Samo sa dapagliflozinom

**Figure 3** Treatment algorithm in patients with type 2 diabetes mellitus and atherosclerotic cardiovascular disease





# 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,<sup>1</sup> Richard M. Bergenstal,<sup>2</sup>  
John B. Buse,<sup>3</sup> Michaela Diamant,<sup>4</sup>  
Ele Ferrannini,<sup>5</sup> Michael Nauck,<sup>6</sup>  
Anne L. Peters,<sup>7</sup> Apostolos Tsapas,<sup>8</sup>  
Richard Wender,<sup>9,10</sup> and  
David R. Matthews<sup>11,12,13</sup>

<sup>1</sup>Section of Endocrinology, Yale University School of Medicine, Yale-New Haven Hospital, New Haven, CT

<sup>2</sup>International Diabetes Center at Park Nicollet, Minneapolis, MN

<sup>3</sup>Division of Endocrinology, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, NC

<sup>4</sup>Diabetes Center/Department of Internal Medi-

# Faktori koji utiču na odabir ciljne vrednosti HbA1c



Motivisanost pacijenta i spremnost da se uključi u svoju terapiju

Rizik od hipoglikemija

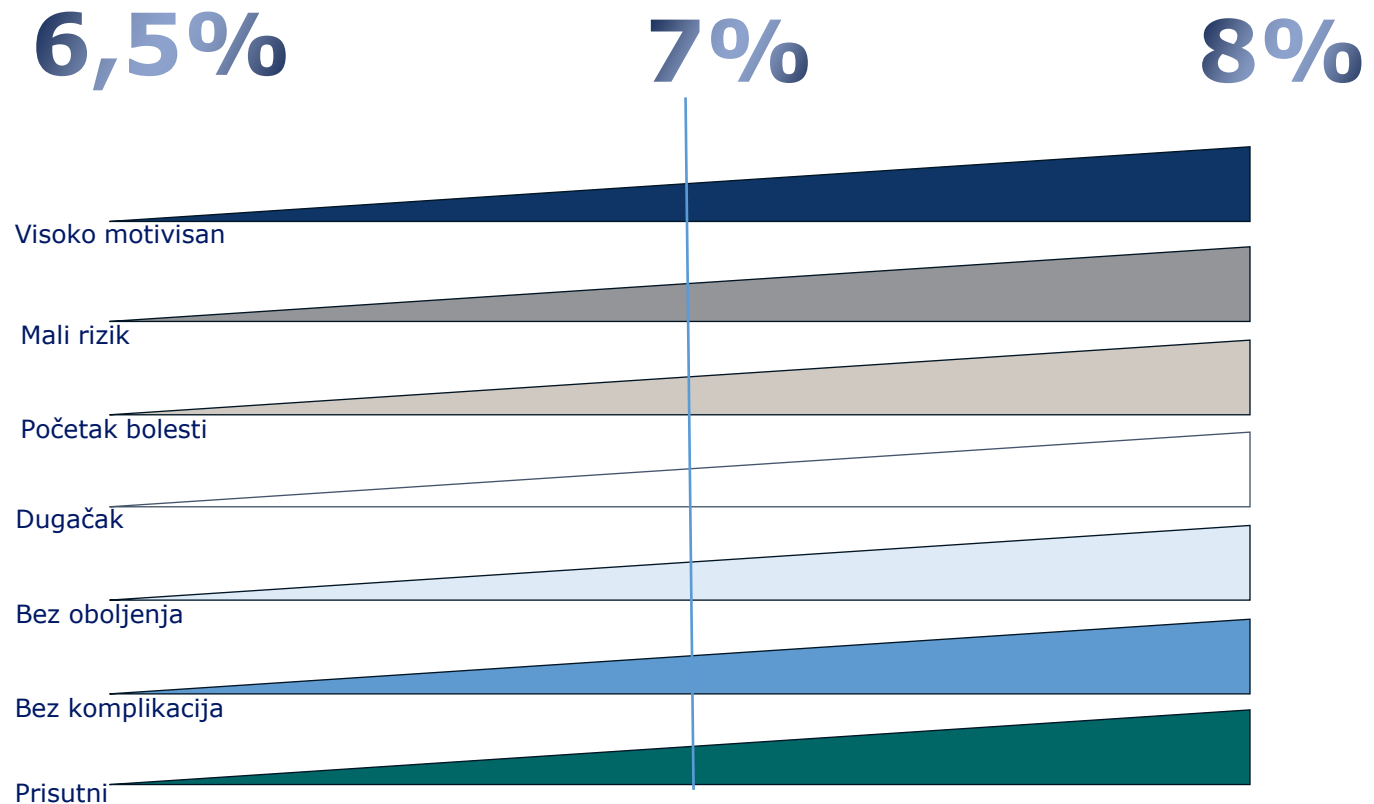
Dužina bolesti

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!**



# 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

Prof.dr Aleksandar Lj. ĐUKIĆ  
Fakultet medicinskih nauka  
Klinički centar  
KRAGUJEVAC



# 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  $\beta$ -ćelija, obično dovodi do apsolutnog deficita insulina***
- ***Diabetes mellitus tip 2***
  - ***Uzrokovan rezistencijom na insulin koja je praćena progresivnim sekretornim defektom  $\beta$ -ćelija***
- ***Drugi specifični tipovi dijabetesa***
  - ***Genetski defekti u funkciji  $\beta$ -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  $\beta$ -ćelija, obično dovodi do apsolutnog deficita insulina*
- **Diabetes mellitus tip 2**
  - **Uzrokovan rezistencijom na insulin koja je praćena progresivnim sekretornim defektom  $\beta$ -ćelija**
- *Drugi specifični tipovi dijabetesa*
  - *Genetski defekti u funkciji  $\beta$ -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  $\beta$ -ćelija, obično dovodi do apsolutnog deficita insulina*
- *Diabetes mellitus tip 2*
  - *Uzrokovan rezistencijom na insulin koja je praćena progresivnim sekretornim defektom  $\beta$ -ćelija*
- **Drugi specifični tipovi dijabetesa**
  - **Genetski defekti u funkciji  $\beta$ -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  $\beta$ -ćelija, obično dovodi do apsolutnog deficita insulina*
- *Diabetes mellitus tip 2*
  - *Uzrokovan rezistencijom na insulin koja je praćena progresivnim sekretornim defektom  $\beta$ -ćelija*
- *Drugi specifični tipovi dijabetesa*
  - *Genetski defekti u funkciji  $\beta$ -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

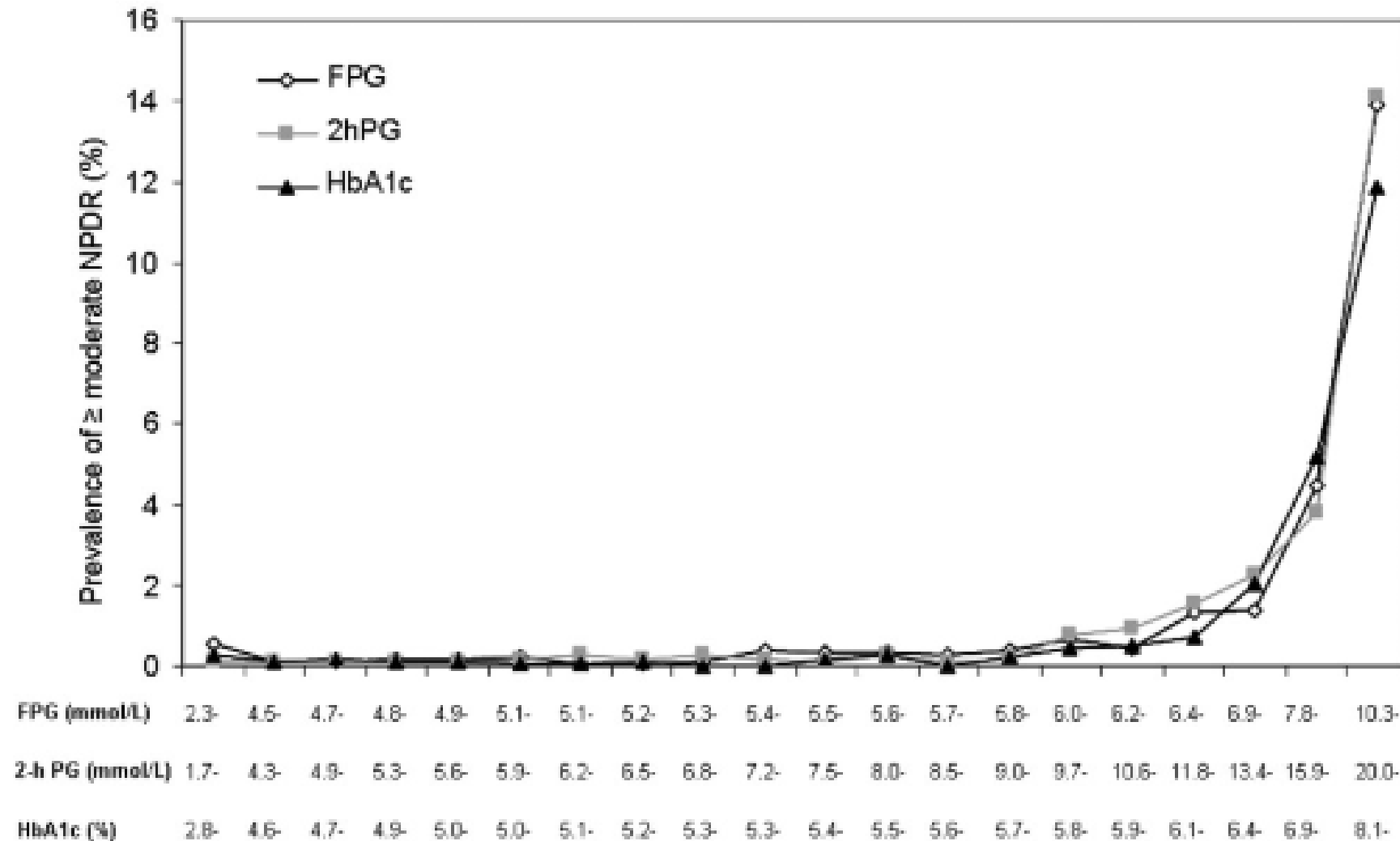
Sorkin JD et al. Diabetes Care 2005

Godsland IF et al. Diabetologia 2004

Piche MV et al. Diabetes Care 2004



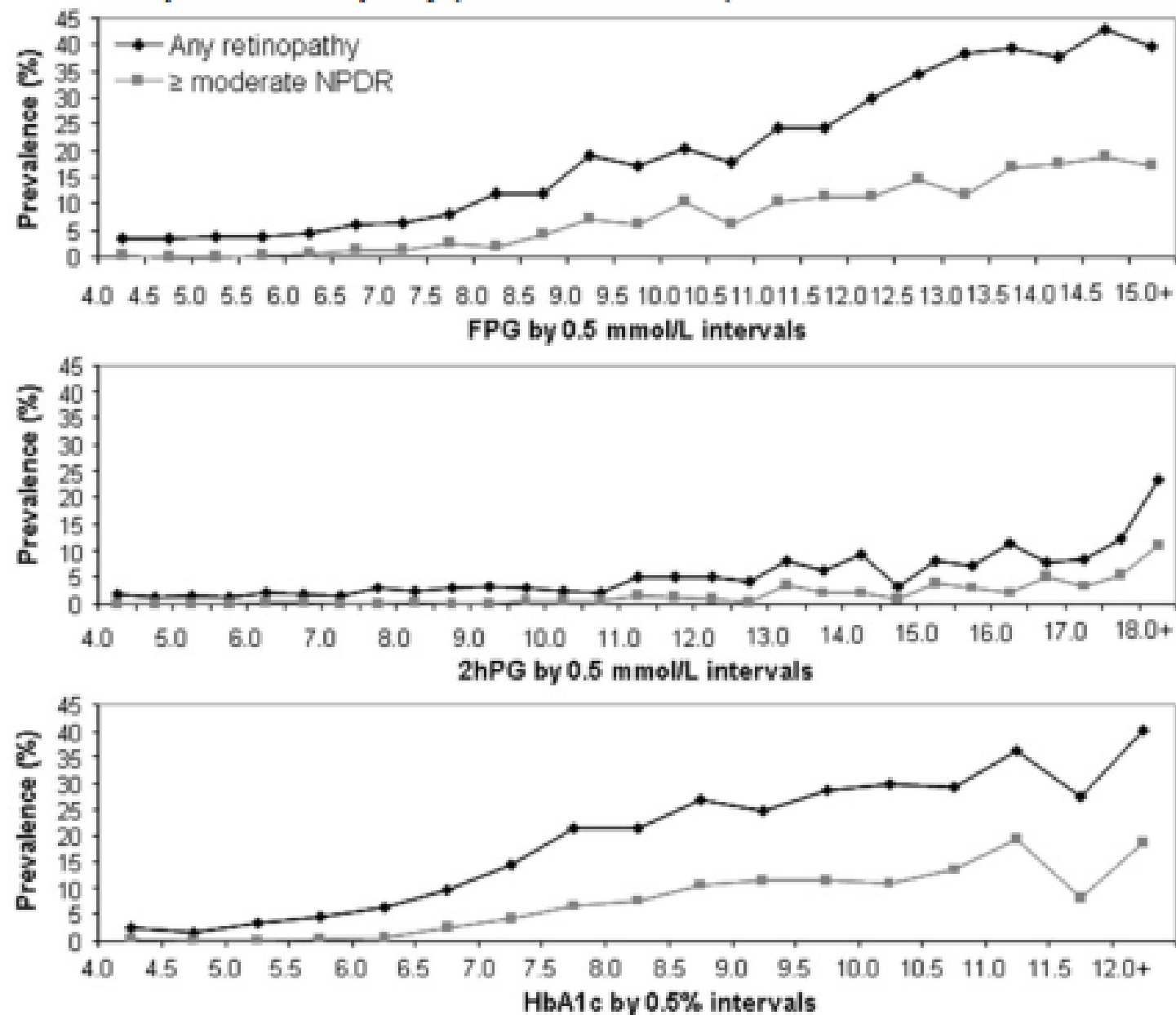
**Figure 1. Prevalence of diabetes-specific retinopathy ( $\geq$  moderate non proliferative retinopathy) by vigintiles\* of distribution of FPG, 2-h PG and HbA1c from DETECT-2.**



**\*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 <sup>a</sup> 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.

<sup>a</sup>Standard.



# 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)  $\geq 7,0\text{Mm}$**   
**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  $\geq 6,5\%$**





# 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  $120 \pm 5$ 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 $\geq 140$ mg/dL (7.8 mmol/L), proceed to 100-g OGTT
Perform OGTT in the morning after an overnight fast of $\geq 8$ hrs	Step 2: Perform 100-g OGTT while patient is fasting Diagnosis when $\geq 2$ PG levels meet or exceed: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fasting: 95 mg/dL or 105 mg/dL (5.3/5.8)</li> <li>• 1 hr: 180 mg/dL or 190 mg/dL (10.0/10.6)</li> <li>• 2 hr: 155 mg/dL or 165 mg/dL (8.6/9.2)</li> <li>• 3 hr: 140 mg/dL or 145 mg/dL (7.8/8.0)</li> </ul>
Diagnosis when PG levels meet or exceed: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fasting 92 mg/dL (5.1 mmol/L)</li> <li>• 1 hr: 180 mg/dL (10.0 mmol/L)</li> <li>• 2 hr: 153 mg/dL</li> </ul>	

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



# 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)



# Kriterijumi za dijagnozu Diabetes mellitus gestationes

---

- Uraditi **2h OGTT** sa **75 gr glukoze**, merenje glikemije se sprovodi pre opterećenja, nakon **1h i 2h** od unete glukoze u **24-28 nedelji** trudnoće kod žena bez ranije postavljene dijagnoze GD.
- Testiranje se obavlja našte, nakon 8h gladovanja
- Kriterijumi za postavljanje dijagnoze GD (samo **JEDNA** glikemija  $\geq$  od navedenih vrednosti):
  - o glikemija našte  $\geq 5,1$  mmol/l
  - o glikemija nakon 1h  $\geq 10,0$  mmol/l
  - o glikemija nakon 2h  $\geq 8,5$  mmol/l



# 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)



# 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.



# ETIOPATOGENETSKI MEHANIZMI UKLJUČENI U RAZVOJ NAJČEŠĆIH OBLIKA DIABETES MELLITUS-a

Prof.dr Aleksandar Lj. ĐUKIĆ  
Fakultet medicinskih nauka  
Klinički centar  
KRAGUJEVAC





# 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

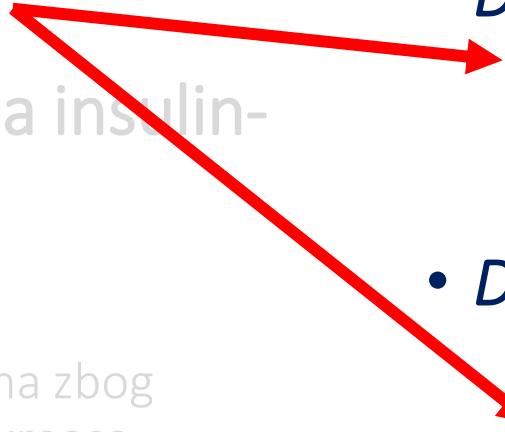


## MEHANIZMI

- 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

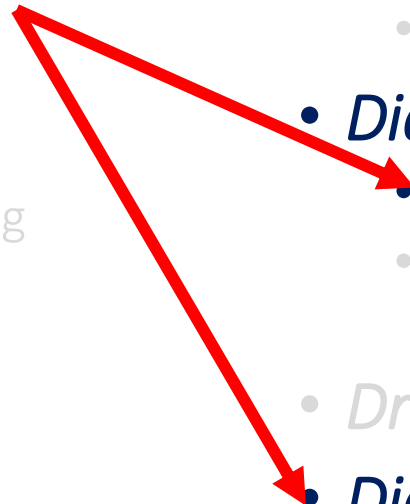


## MEHANIZMI

- 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



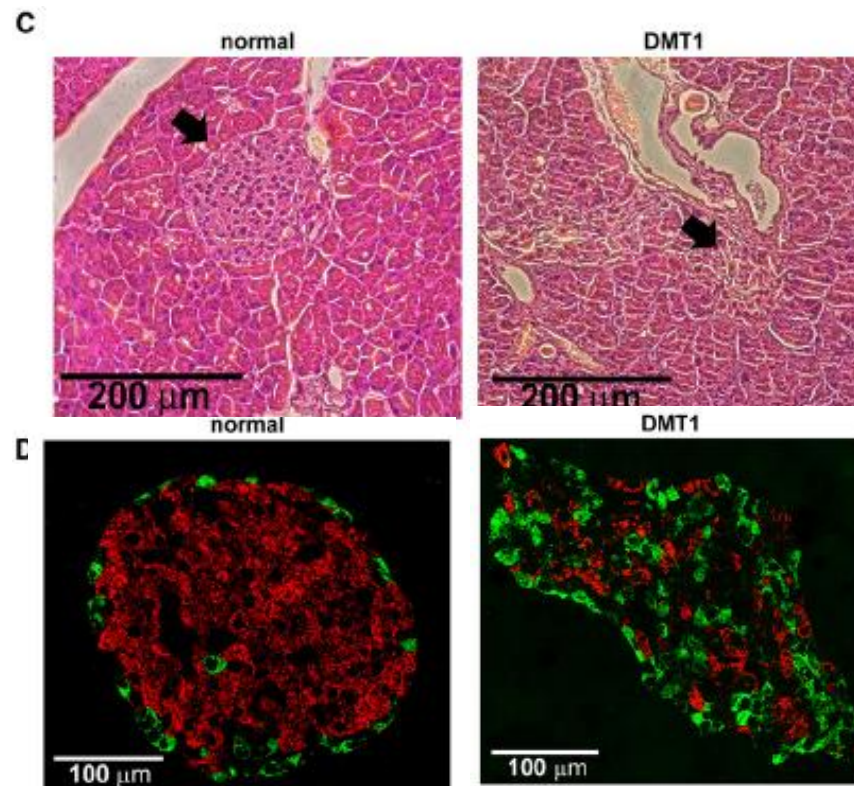
# AUTOIMUNSKI INSULITIS: klinička prezentacija

---

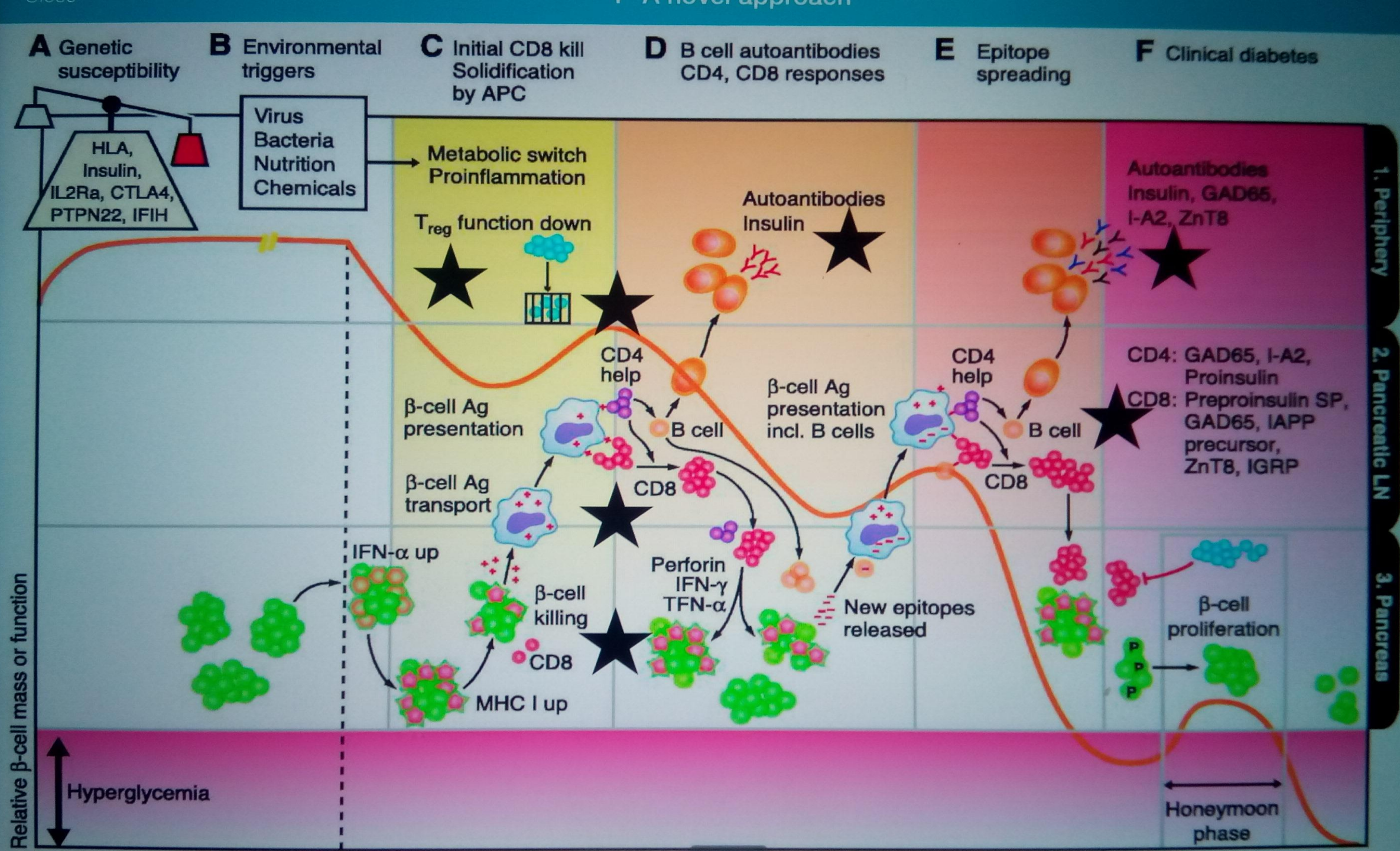
- **Diabetes mellitus tip 1**
  - Mlađi od 35-40 god
  - Negativna porodična anamneza
  - Burno ispoljavanje (Dijabetesna ketoacidoza - DKA)
  - Doživotna zavisnost od insulina
  - Laboratorijski markeri:
    - Markeri autoimunskog procesa: AntiGAD Ab, AntilA2 Ab
    - Deficit endogene sekrecije insulina: 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)

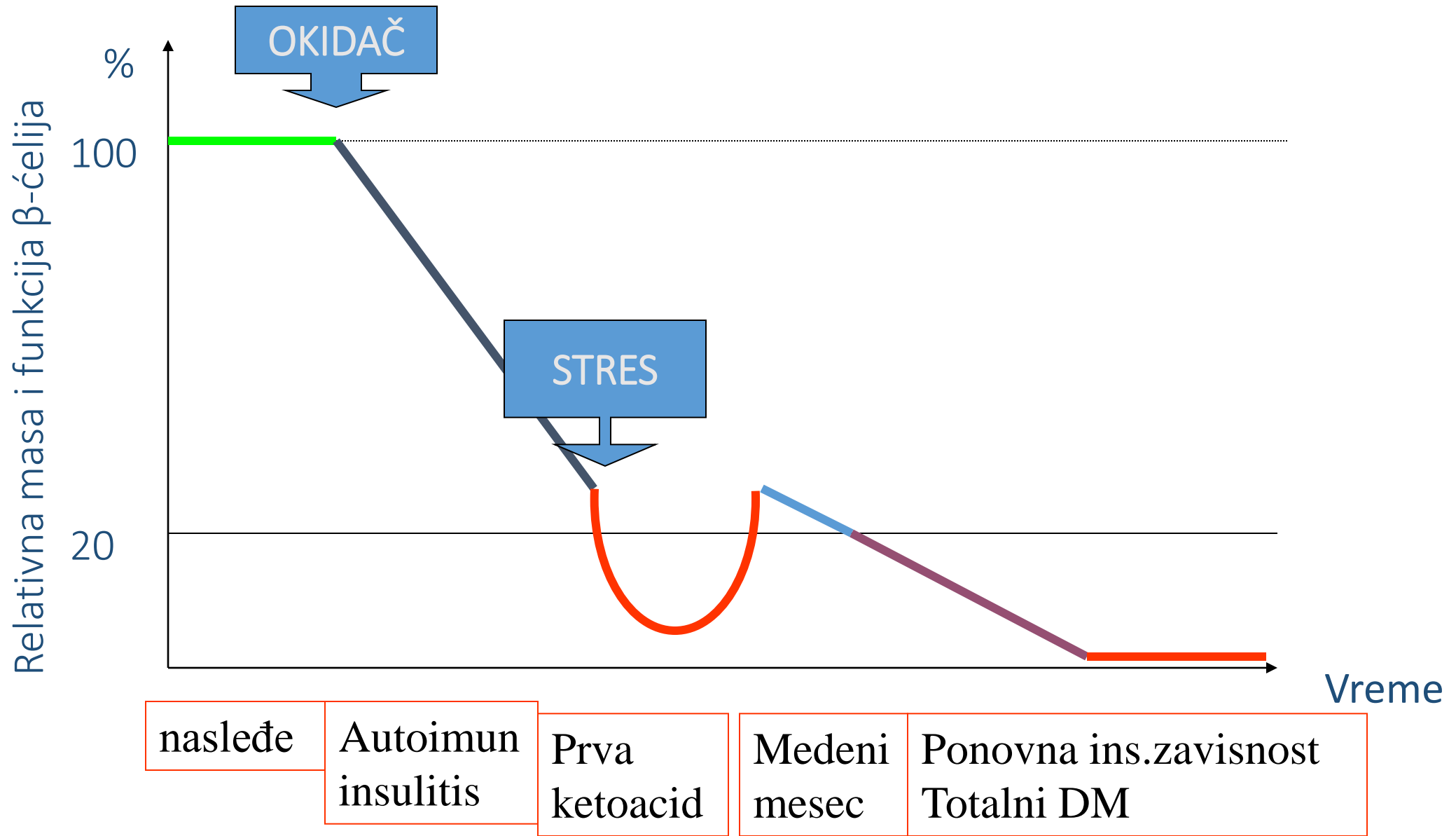








# AUTOIMUNSKI INSULITIS: tok





# IL-21 is a multifunctional cytokine with effects on immune and non-immune cells



T<sub>FH</sub> cells



T<sub>H</sub>17 cells

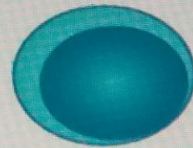


T<sub>H</sub>1 cells



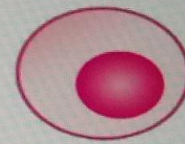
CD8+ T cells

IL-21



B cells

Proliferation,  
maturation, and  
Ig-production



CD4<sup>+</sup> T cells

Cytokine  
production (T<sub>H</sub>1  
and T<sub>H</sub>17), T<sub>REG</sub>  
numbers, and  
proliferation



CD8<sup>+</sup> T cells

Proliferation and  
cytotoxicity



NK cells

Maturation  
cytotoxicity

Cells responding to IL-21 with less well-characterized responses



Epithelial cells



Fibroblasts

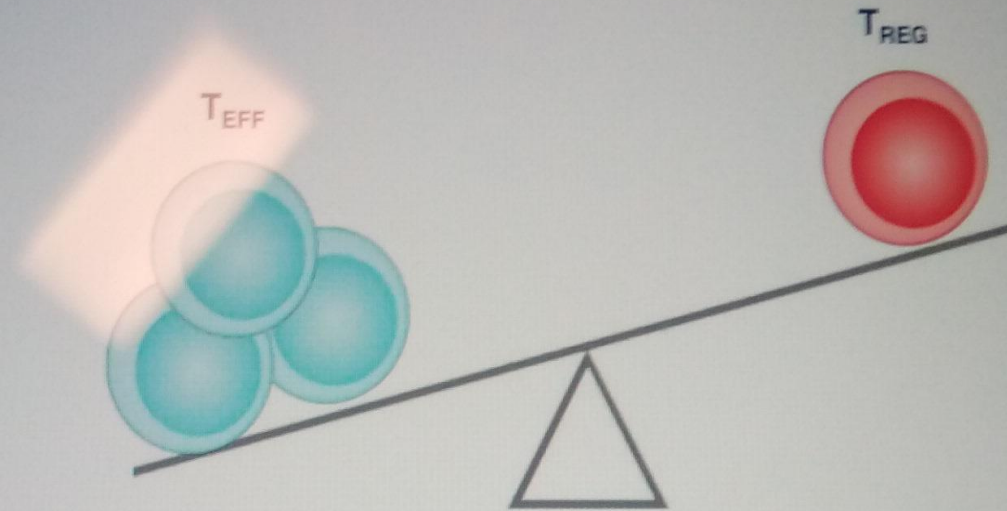


Dendritic cells



# IL-21 has important roles in autoimmunity

- ↑ Effector cells (T, B, NK)
- ↑ Pro-inflammatory cytokines
- ↑ Autoantibodies
- ↑ Chemokines
- ↑ MMPs

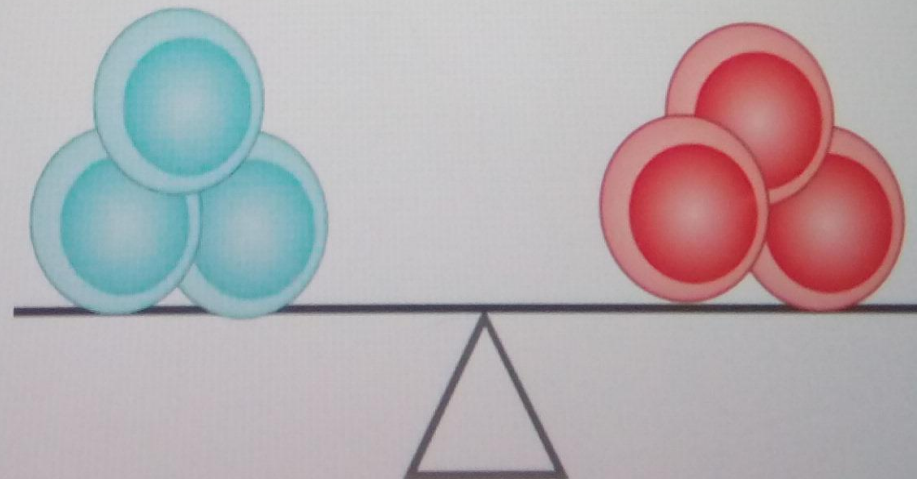


- ↓  $T_{REG}$  numbers
- ↓  $T_{REG}$  function

**Active** autoimmune disorder

## POTENTIAL EFFECTS OF ANTI-IL-21 TREATMENT

- ↓ Effector cells (T, B, NK)
- ↓ Pro-inflammatory cytokines
- ↓ Autoantibodies
- ↓ Chemokines
- ↓ MMPs



- ↑  $T_{REG}$  numbers
- ?  $T_{REG}$  function



# 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

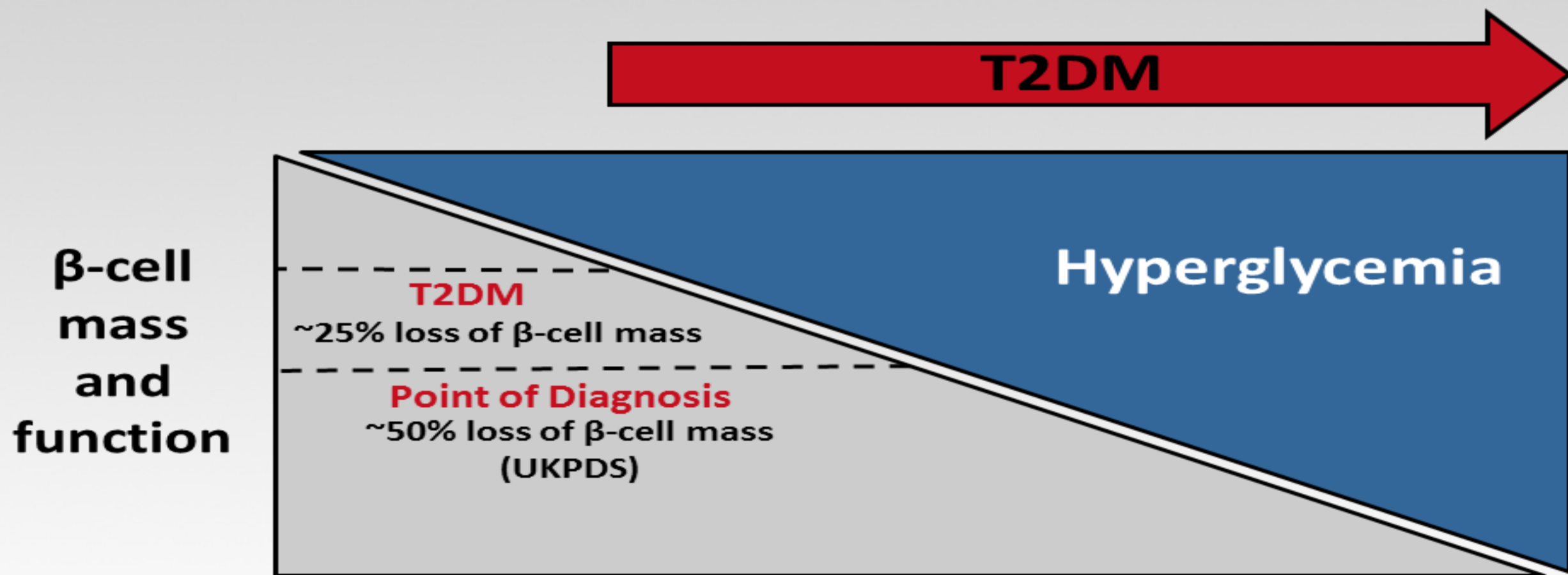


# SINDROM REZISTENCIJE NA INSULIN

---

- 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



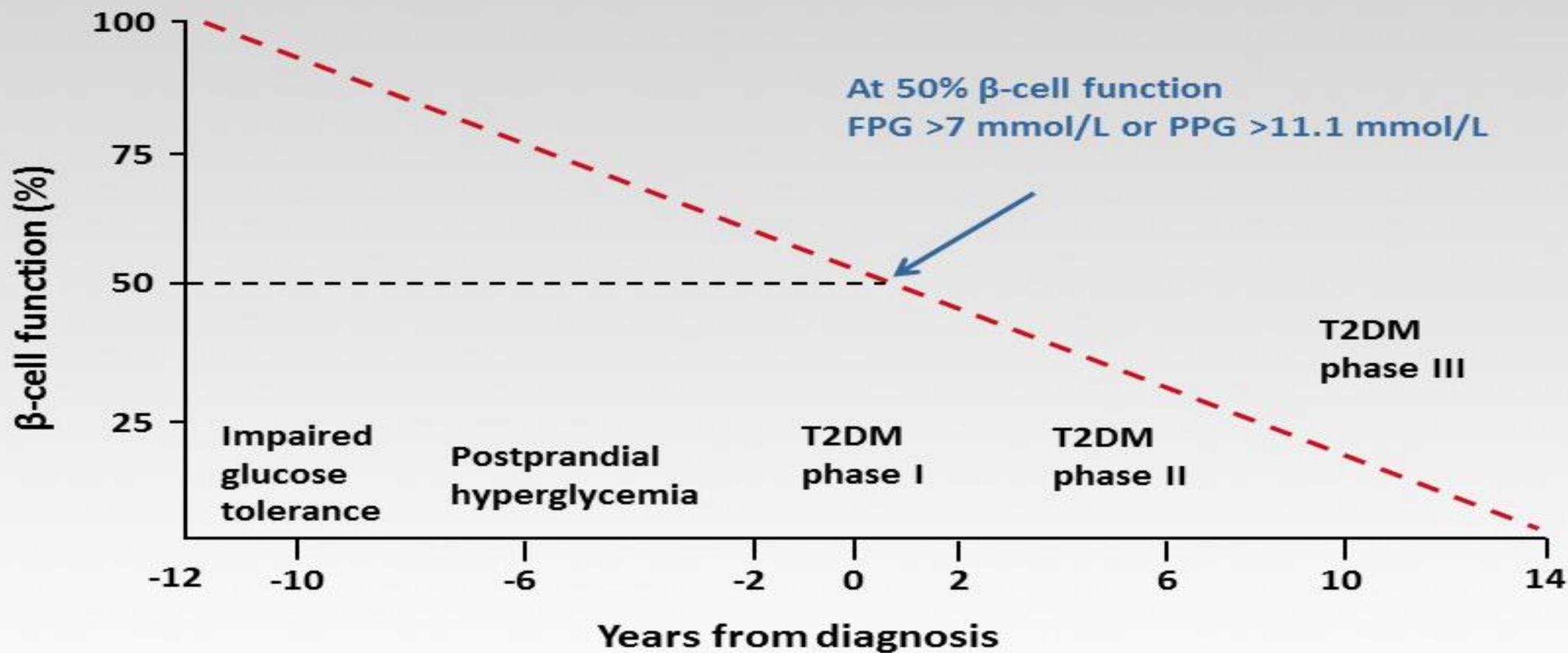
B = beta; T2DM = type 2 diabetes mellitus; UKPDS = United Kingdom Prospective Diabetes Study

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

---

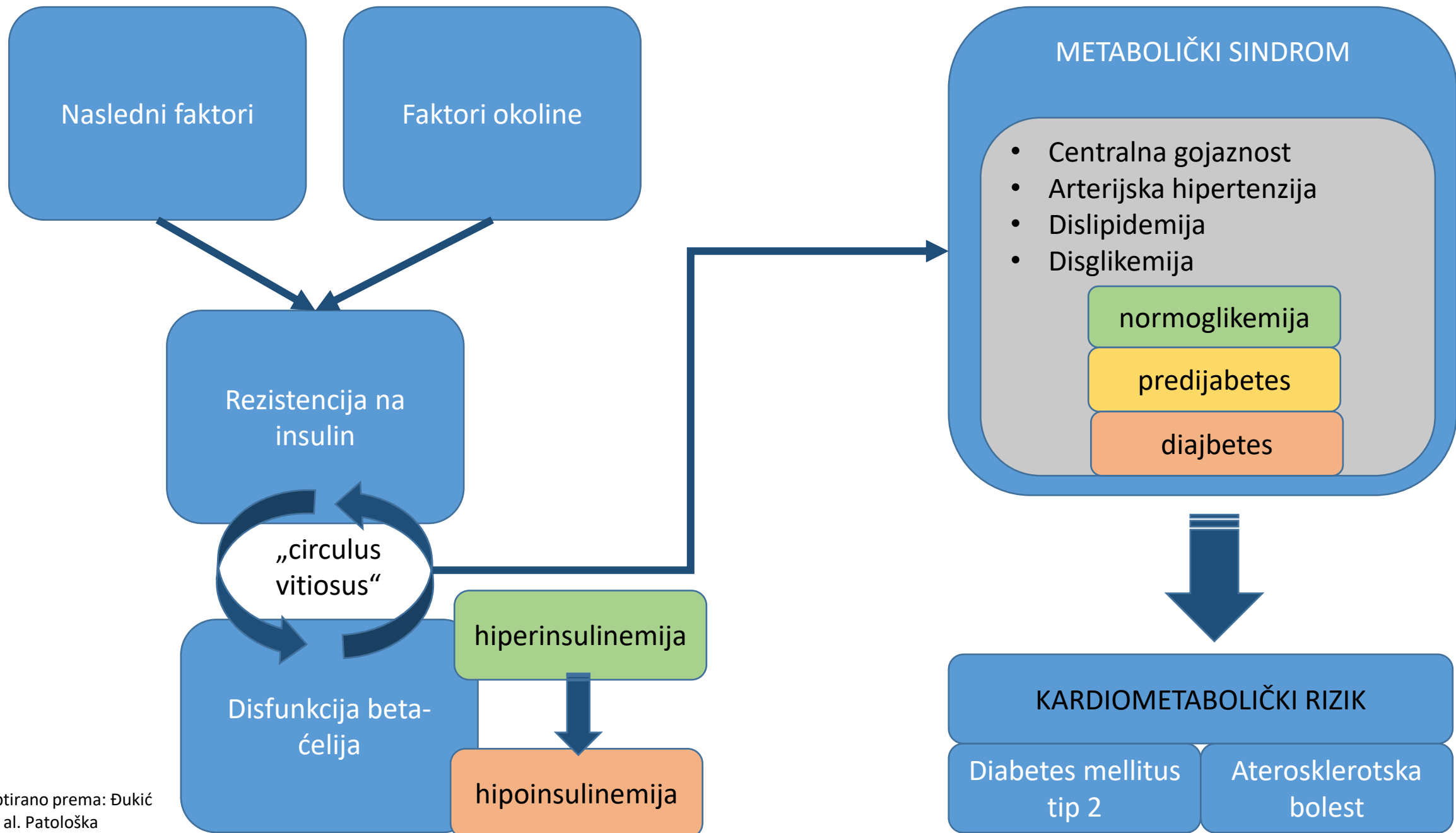




# Savremena istorija

---

- 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  $\geq 94$  cm; Žene  $>80$  cm**

**plus bilo koja 2 od sledećih poremećaja:**

**Povišeni  
trigliceridi**

**$\geq 1.7$  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 :  $\geq 130$  mmHg ili**

**Dijastolni:  $\geq 85$  mmHg ili**

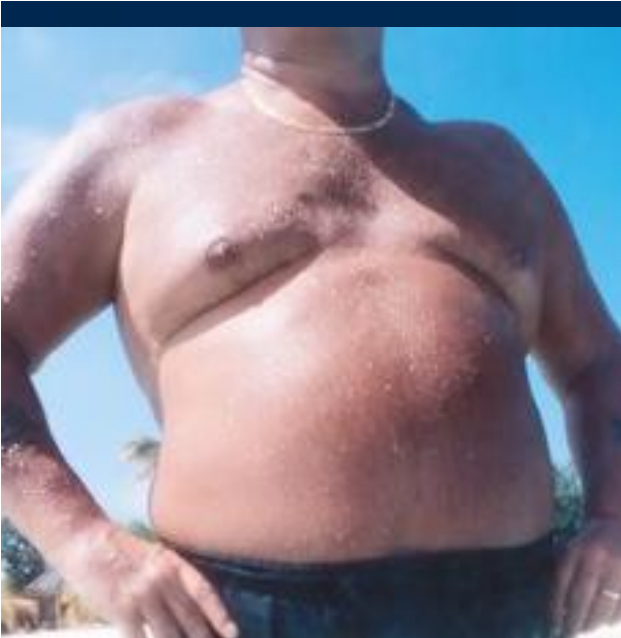
*Pacijent se leči zbog ranije dijagnostikovane hipertenzije*

**Povišena  
glikemija**

**Glikemija naštinu  $\geq 5.6$  mmol/L ili**

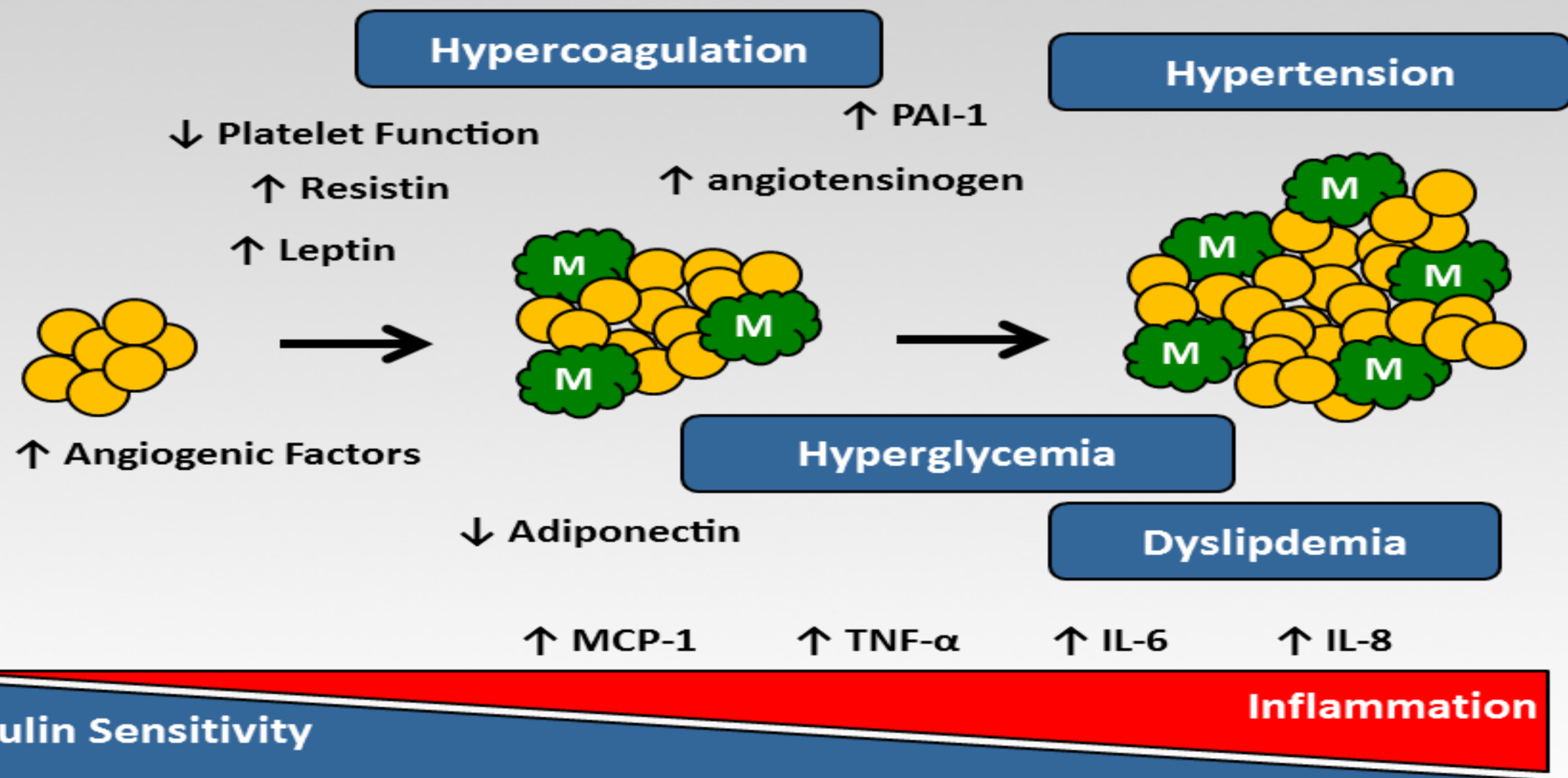
**Ranije dijagnostikovani DM tip 2**

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



~90% osoba sa dijabetesom  
tip 2 su povećane telesne  
mase (overweight) ili gojazne

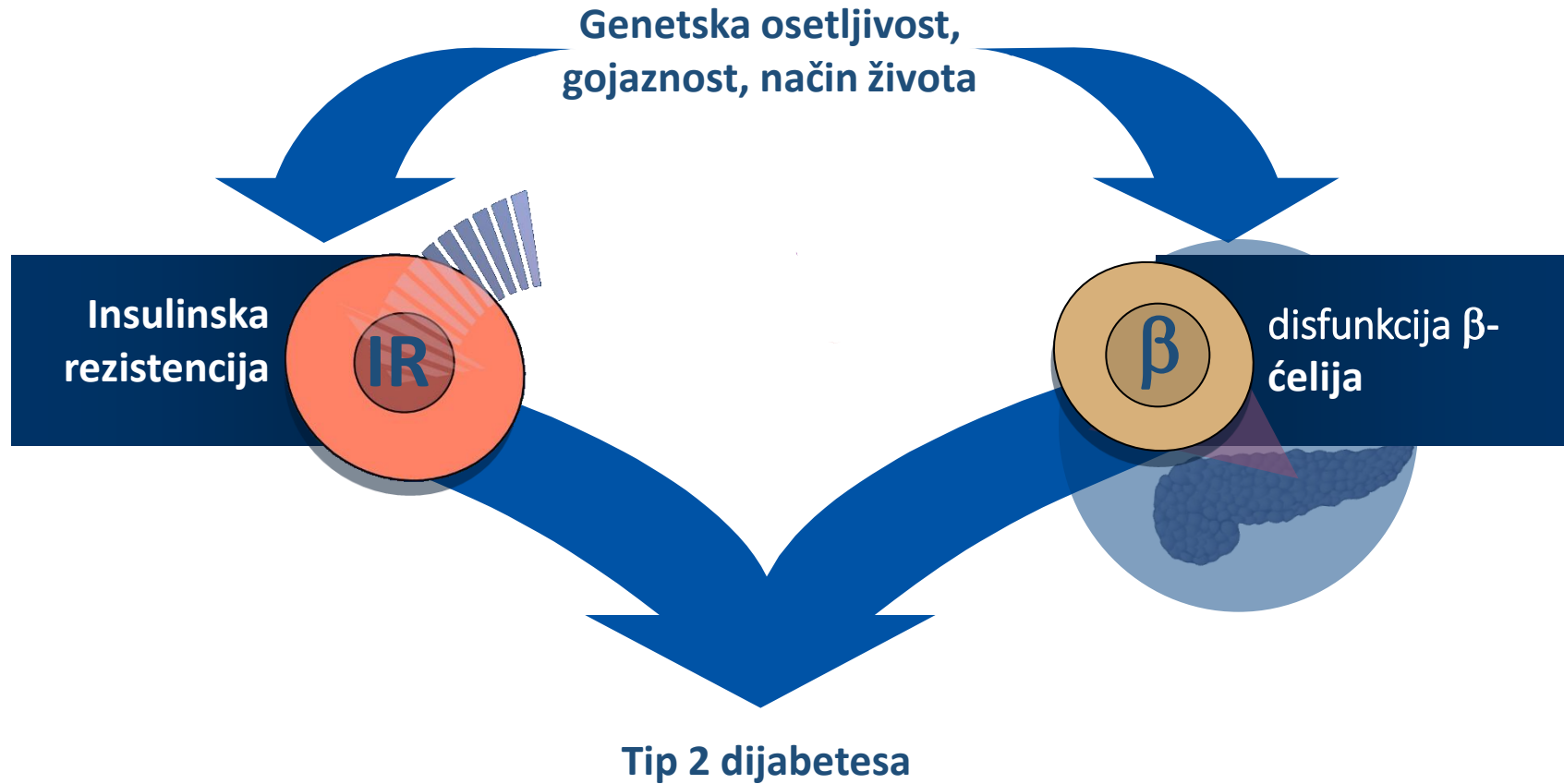
# Obesity, Insulin Resistance, and Inflammation



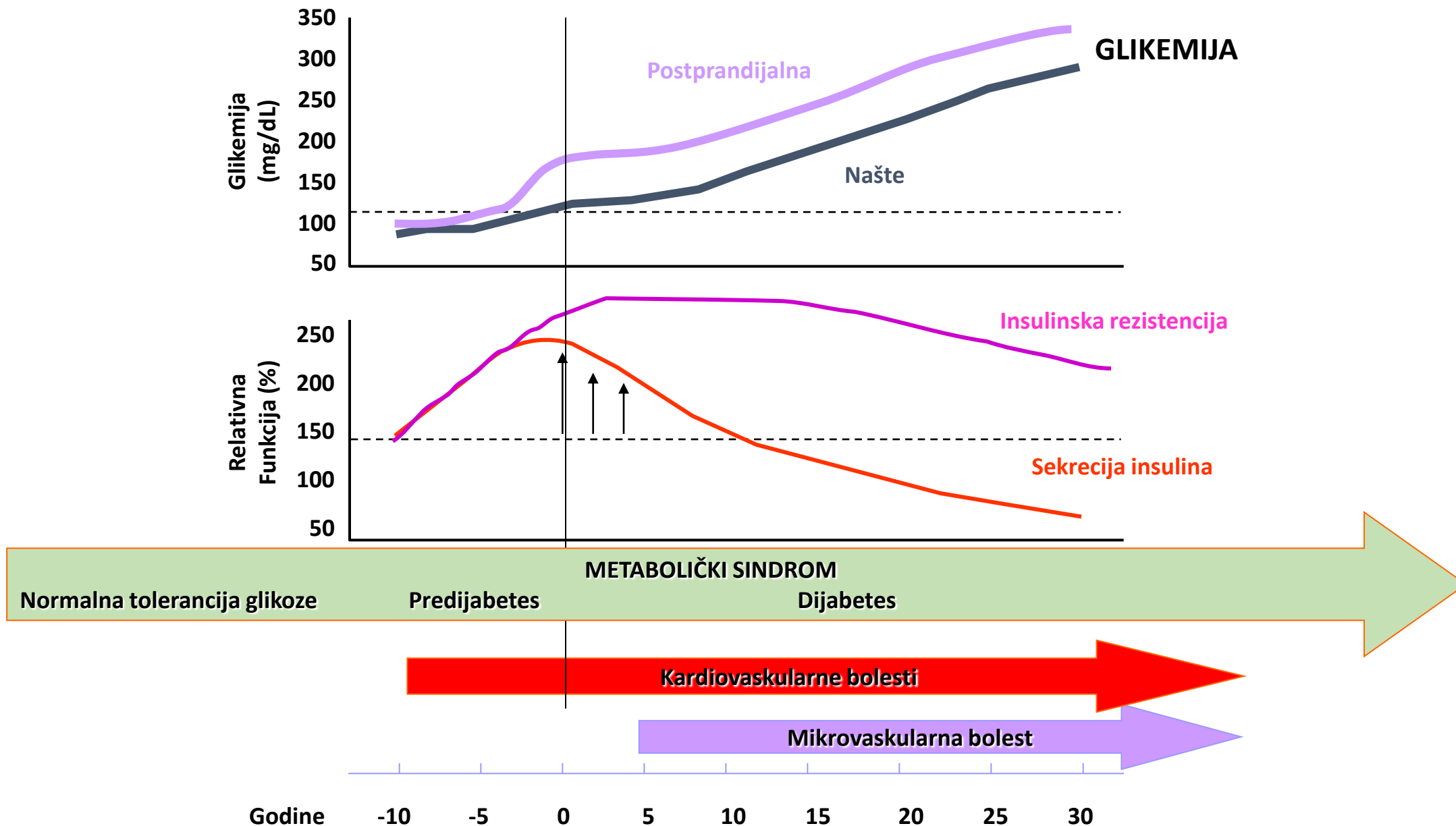
M = macrophage

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

# Insulinska rezistencija i disfunkcija $\beta$ -ćelija su ključni defekti u dijabetesu tip 2



# EVOLUCIJA KONTINUUMA DIABETES MELLITUS-a TIP 2





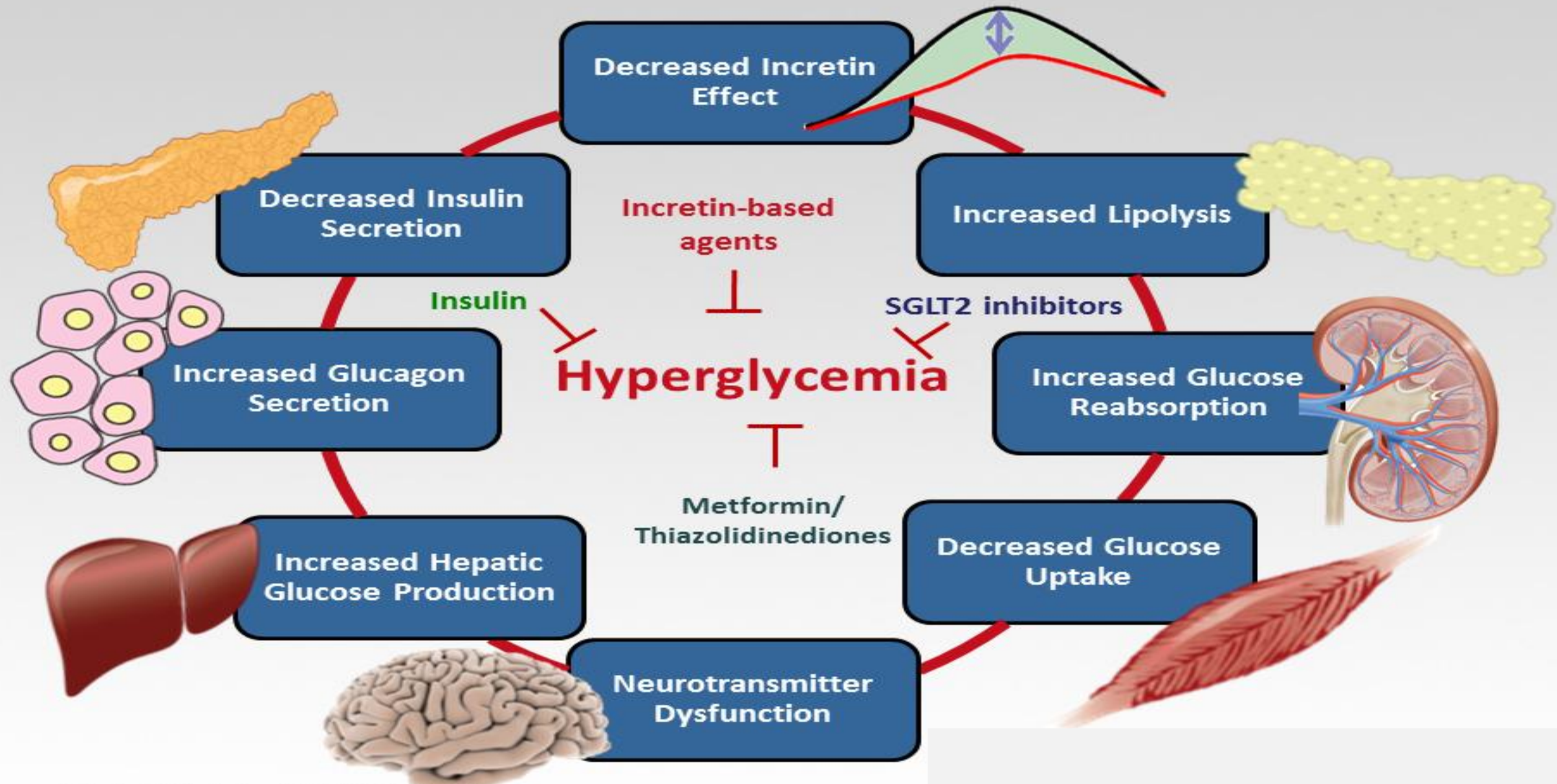


# Kontinuum Predijabetes-DM 2: mehanizmi

---

- 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)

# Pathophysiological Pathways in T2DM





# 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

Prof.dr Aleksandar Lj. ĐUKIĆ  
Fakultet medicinskih nauka  
Klinički centar  
KRAGUJEVAC



# AGENDA

---

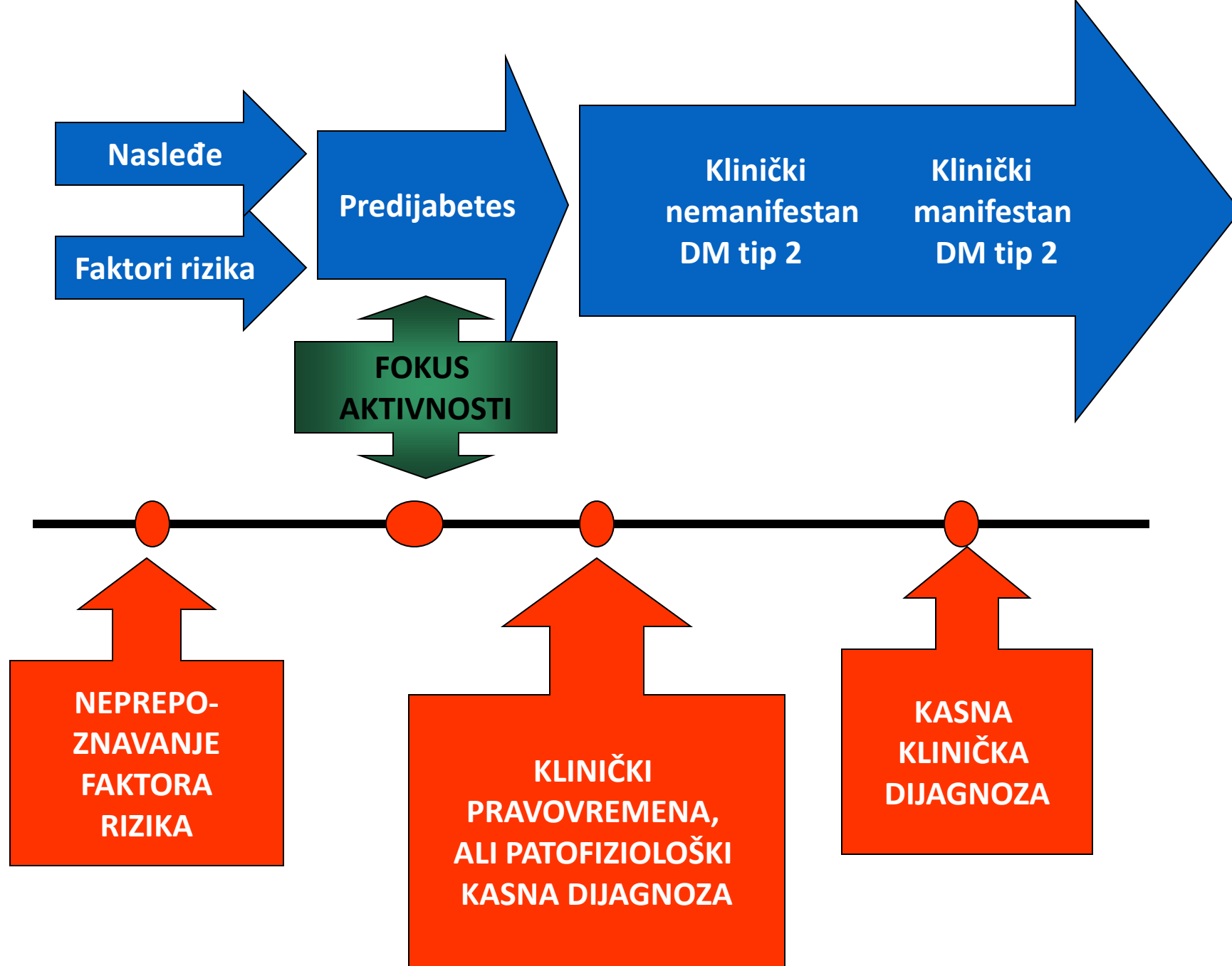
- Podela antidiabetesnih lekova za Diabetes mellitus-a tip 2
- Mehanizmi dejstva antidiabetesnih lekova
- Farmakodinamske i farmakokinetičke osobine lekova za lečenje Diabetes mellitus-a tip 2
- Mesto antidiabetesnih lekova u aktuelnom algoritmu za lečenje Diabetes mellitus-a tip 2
- Zaključak



# AGENDA

---

- Podela antidiabetesnih lekova za Diabetes mellitus-a tip 2
- Mehanizmi dejstva antidiabetesnih lekova
- Farmakodinamske i farmakokinetičke osobine lekova za lečenje Diabetes mellitus-a tip 2
- Mesto antidiabetesnih lekova u aktuelnom algoritmu za lečenje Diabetes mellitus-a tip 2
- Zaključak





# 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)




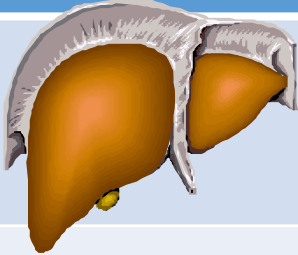
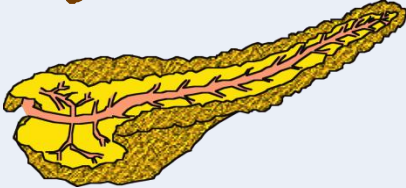
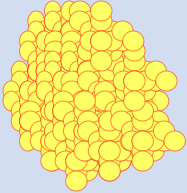
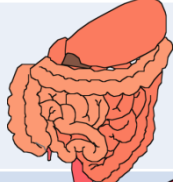
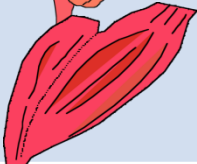

---

Predugo zadržavanje u miljenu  
umerenih hiperglikemija kao

KONAČAN EFEKAT

ima nastanak

HRONIČNIH KOMPLIKACIJA  
DIJABETESA

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



# FARMAKOLOŠKE GRUPE ANTIDIJABETIKA

---

- **Oralni:**

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

- **Injektabilni:**

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

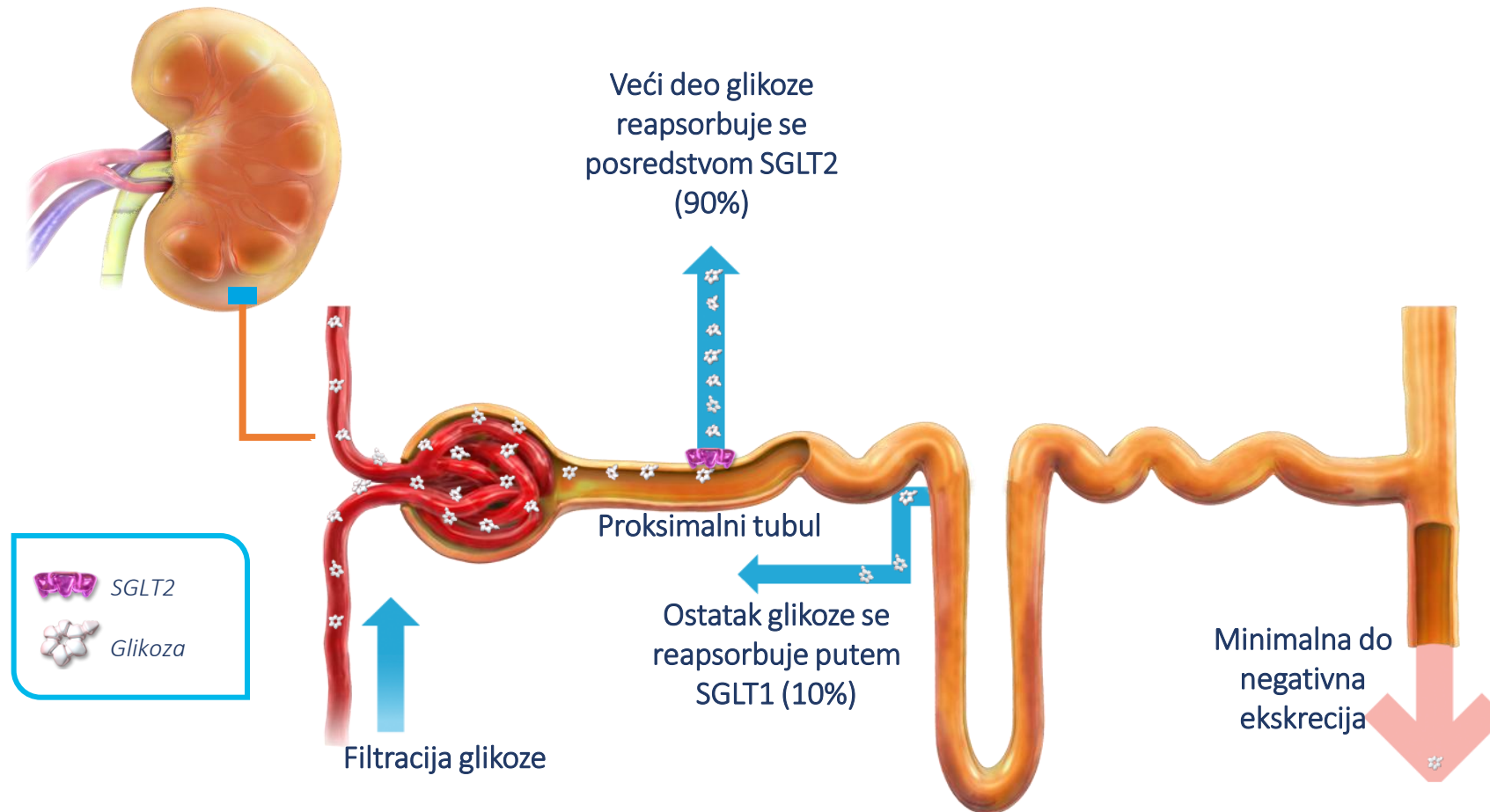


# INHIBITORI SGLT-2 (Gliflozini)

---

- 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

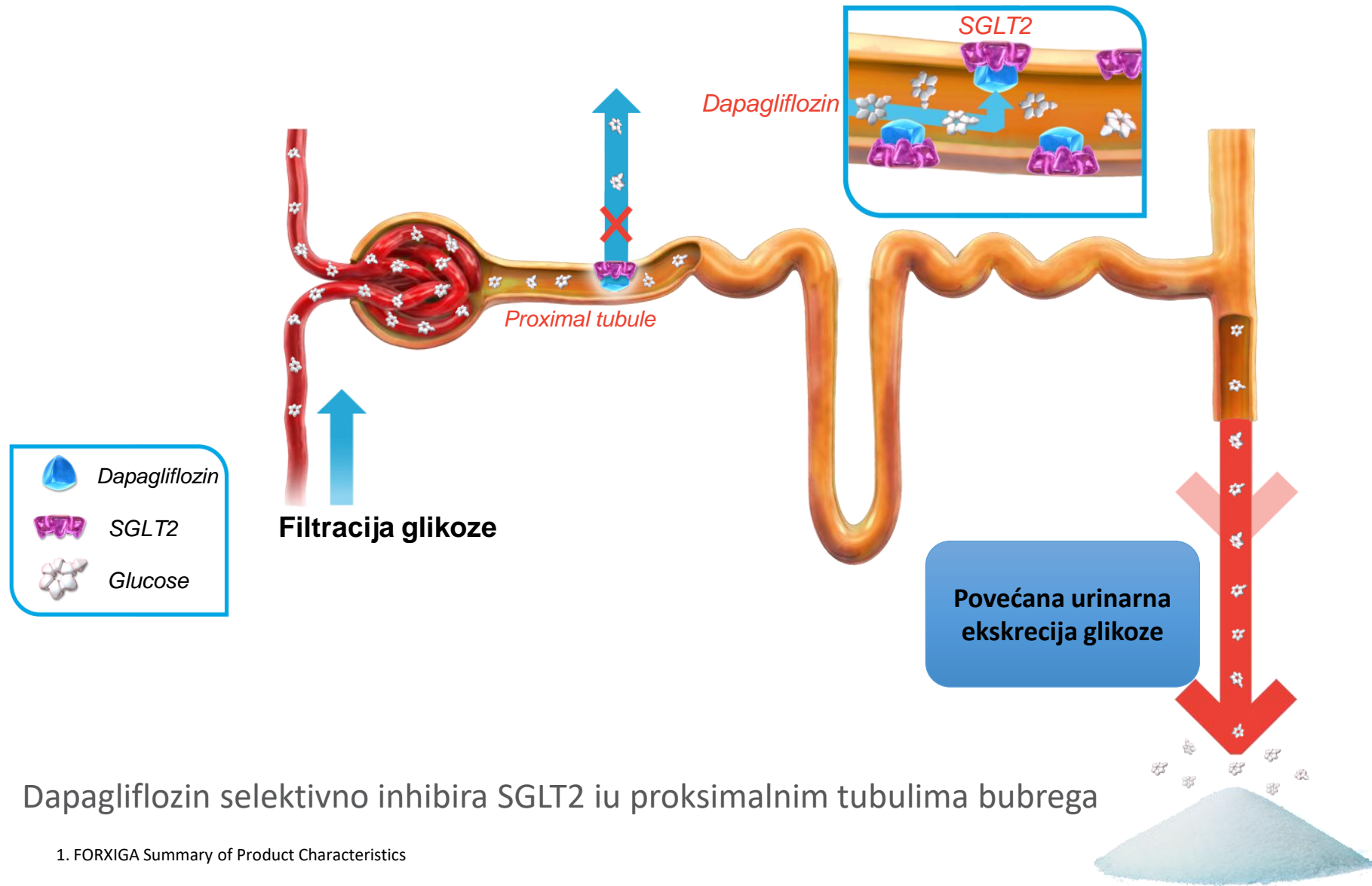
# Normalni put glikoze u bubegu<sup>1–3</sup>



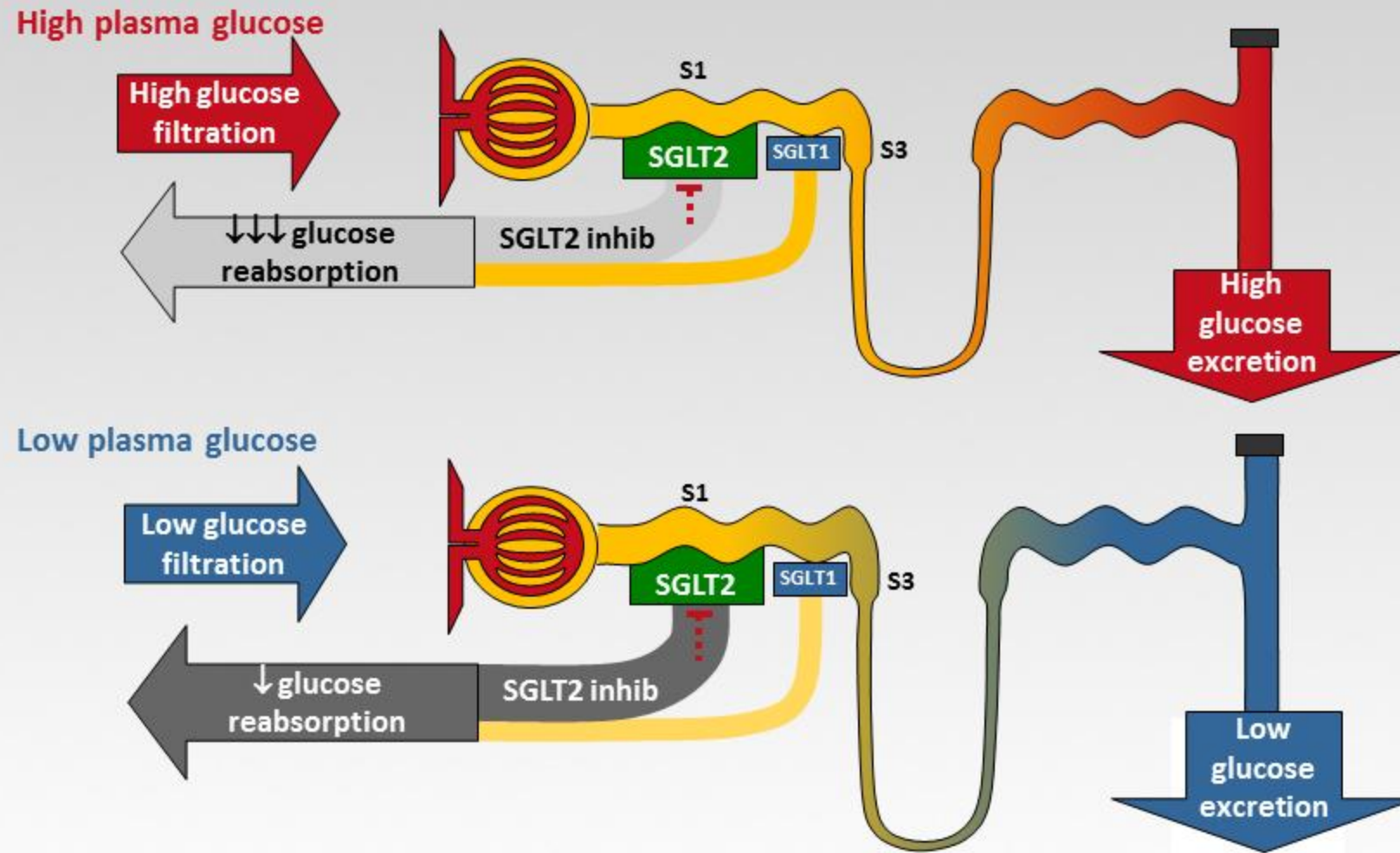
SGLT, sodium-glucose co-transporter.

1. Wright EM. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;**280**:F10–18;
2. Lee YJ, et al. *Kidney Int Suppl* 2007;**106**:S27–35;
3. Hummel CS, et al. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011;**300**:C14–21.

# SGLT2i – antihyperglycemic effect induced by glycosuria



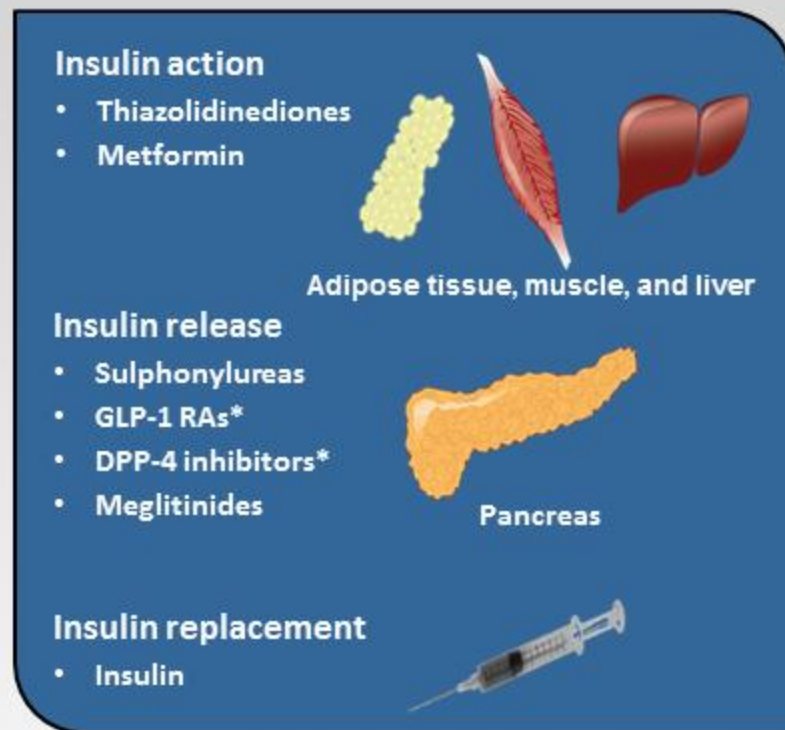
# SGLT2 Inhibition Reduces Renal Glucose Reabsorption





# Existing and Novel Mechanisms to Reduce Hyperglycemia in T2DM<sup>[a-d]</sup>

## Insulin-dependent mechanisms



## Glucose utilization

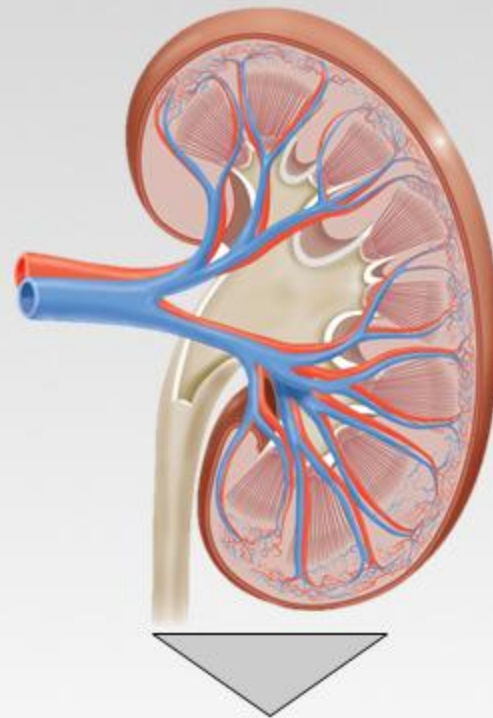
\*In addition to increasing insulin secretion, which is the major mechanism of action, GLP-1 RAs and DPP-4 inhibitors also act to decrease glucagon secretion.

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.

# The SGLT2 Inhibitors: Approved and in Development

	Trial Registration Number	Phase
Dapagliflozin	N/A	November 2012: approved by the EMA in the EU; January 2014: approved by the FDA in the US
Canagliflozin	N/A	March 2013: approved by the FDA in the US; September 2013: approved by the EMA in the EU
Empagliflozin	N/A	March 2013: filed for FDA and EMA approval
Ipragliflozin	N/A	March 2013: filed for approval in Japan
Tofogliflozin	JapicCTI-101351	Phase 3
TS-071	JapicCTI-111661	Phase 3
LX4211	NCT01376557	Phase 2
PF-04971729	NCT01096667	Phase 2
EGT0001442	NCT01377844	Phase 2
BI 44847	NCT00558909	Phase 1
EGT0001474	NCT00924053	Phase 1
GSK-1614235	NCT01607385	Phase 1
ISIS-SGLT2Rx	NCT00836225	Phase 1

EMA = European Medicines Agency; FDA = US Food and Drug Administration



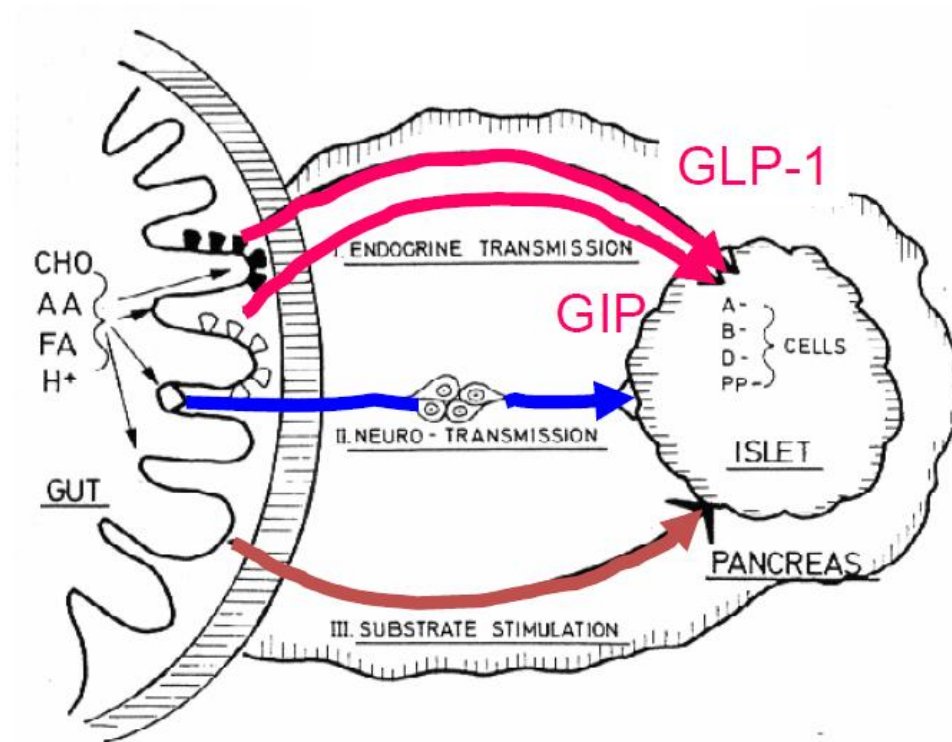
# ***IN-CRET-IN***

## ***INtestine seCRETion INsulin***

### **Definicija<sup>1</sup>:**

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

# The Entero-insular Axis



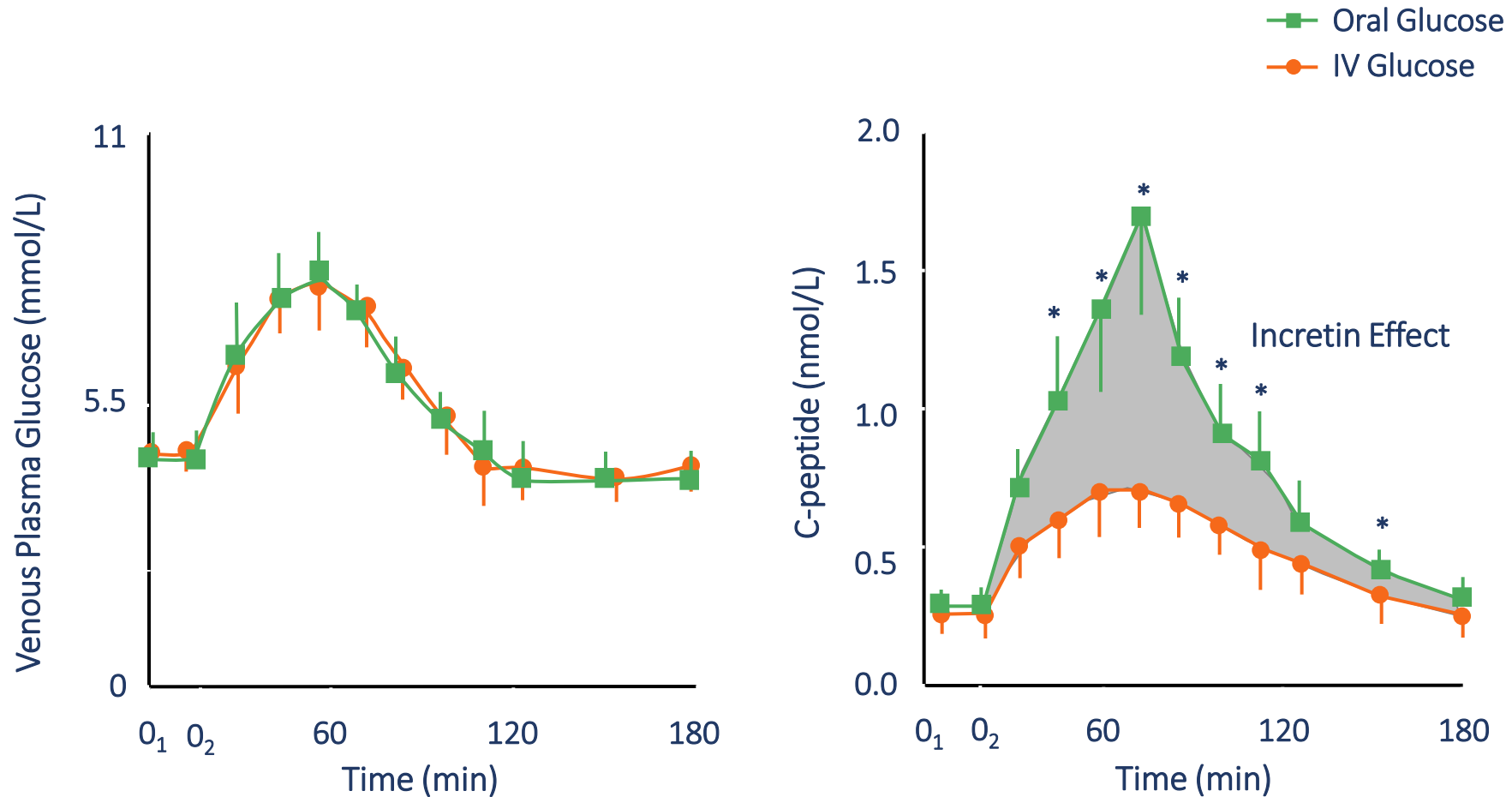


# GLP-1 (glukagon-like peptide-1)

---

- 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"

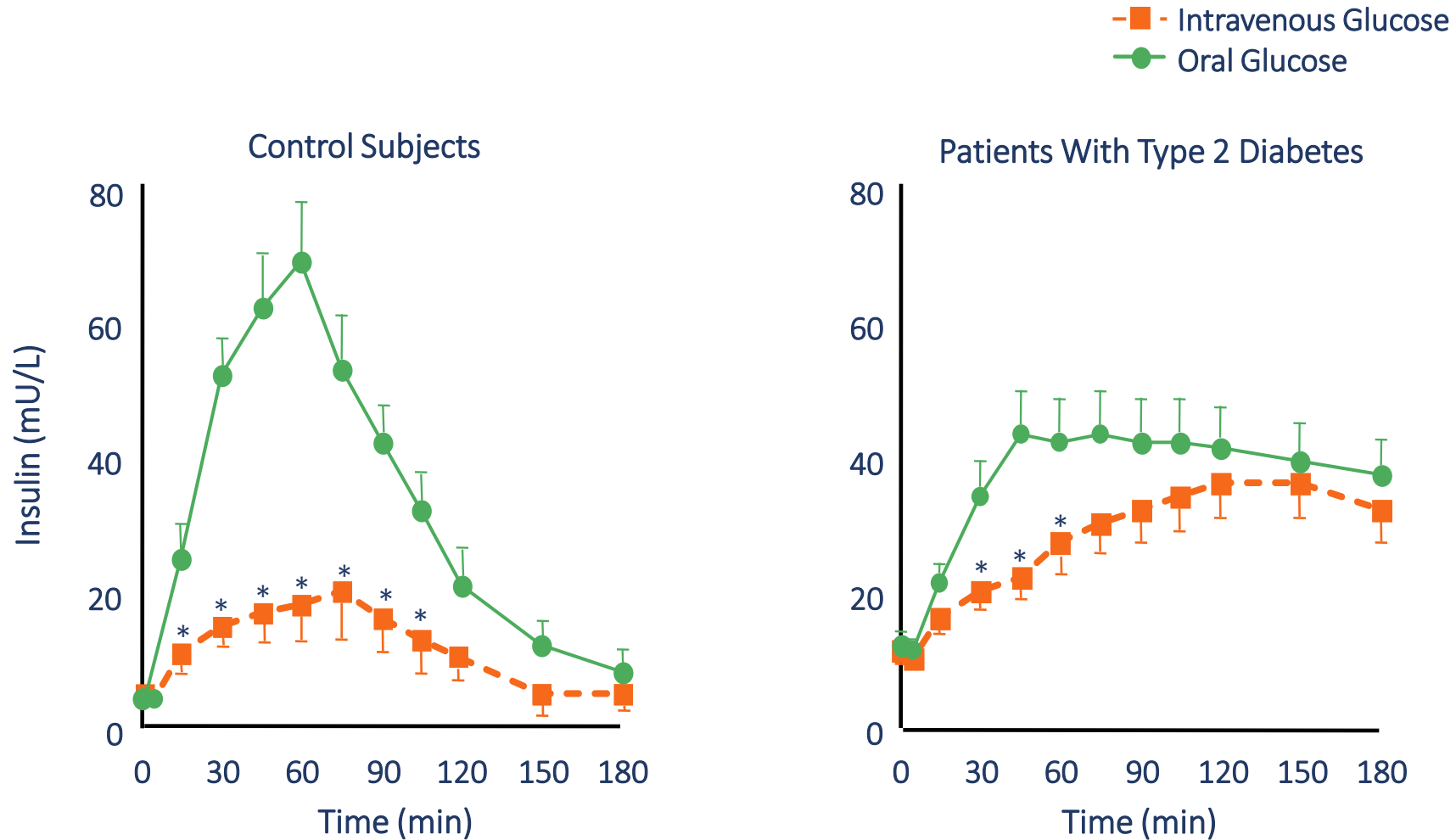
# The Incretin Effect Demonstrates the Response to Oral vs IV Glucose



Mean  $\pm$  SE; N = 6; \*p < 0.05; 0<sub>1</sub>-0<sub>2</sub> = 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

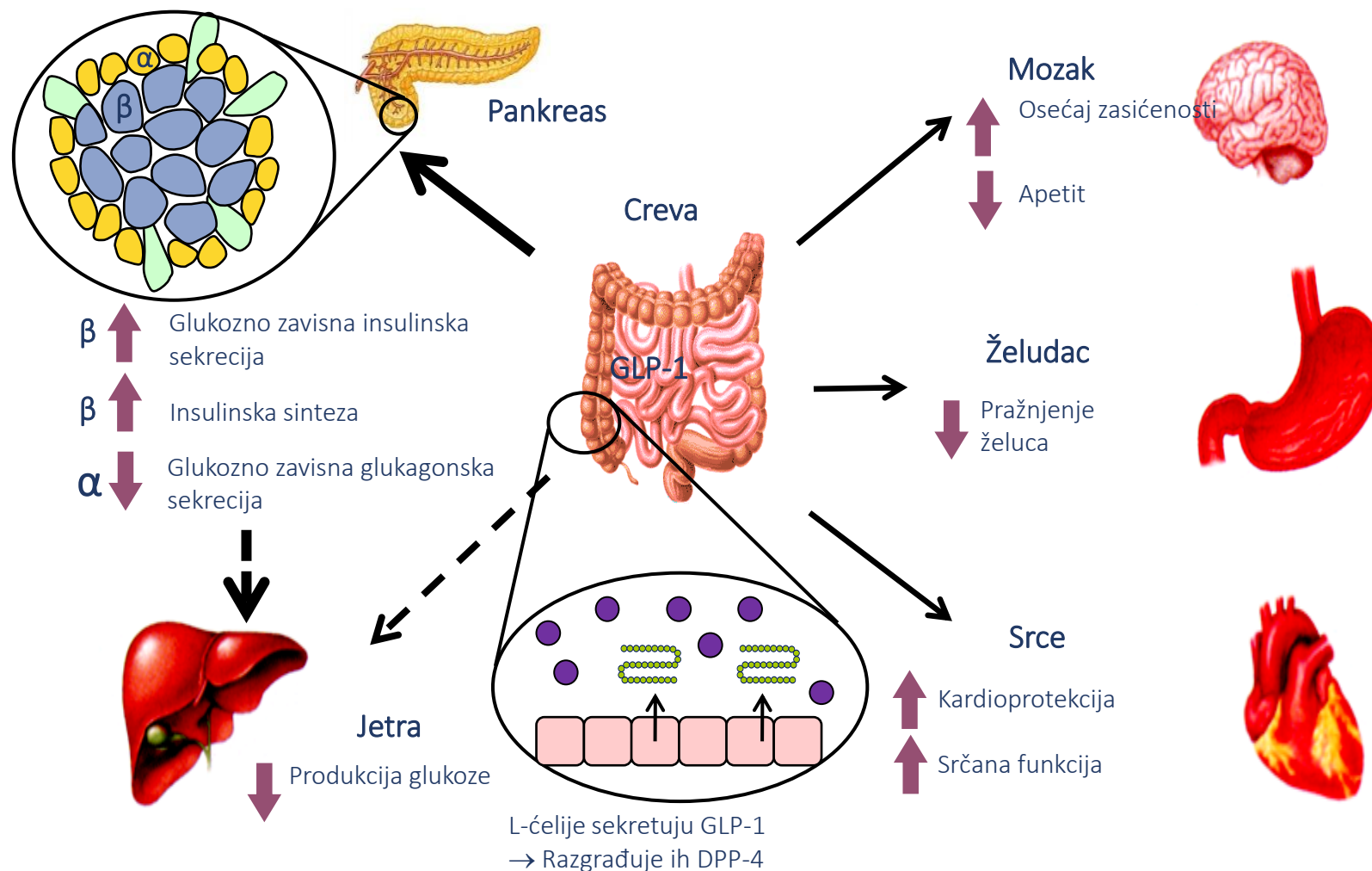


\* $p \leq 0.05$  compared with respective value after oral load.

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

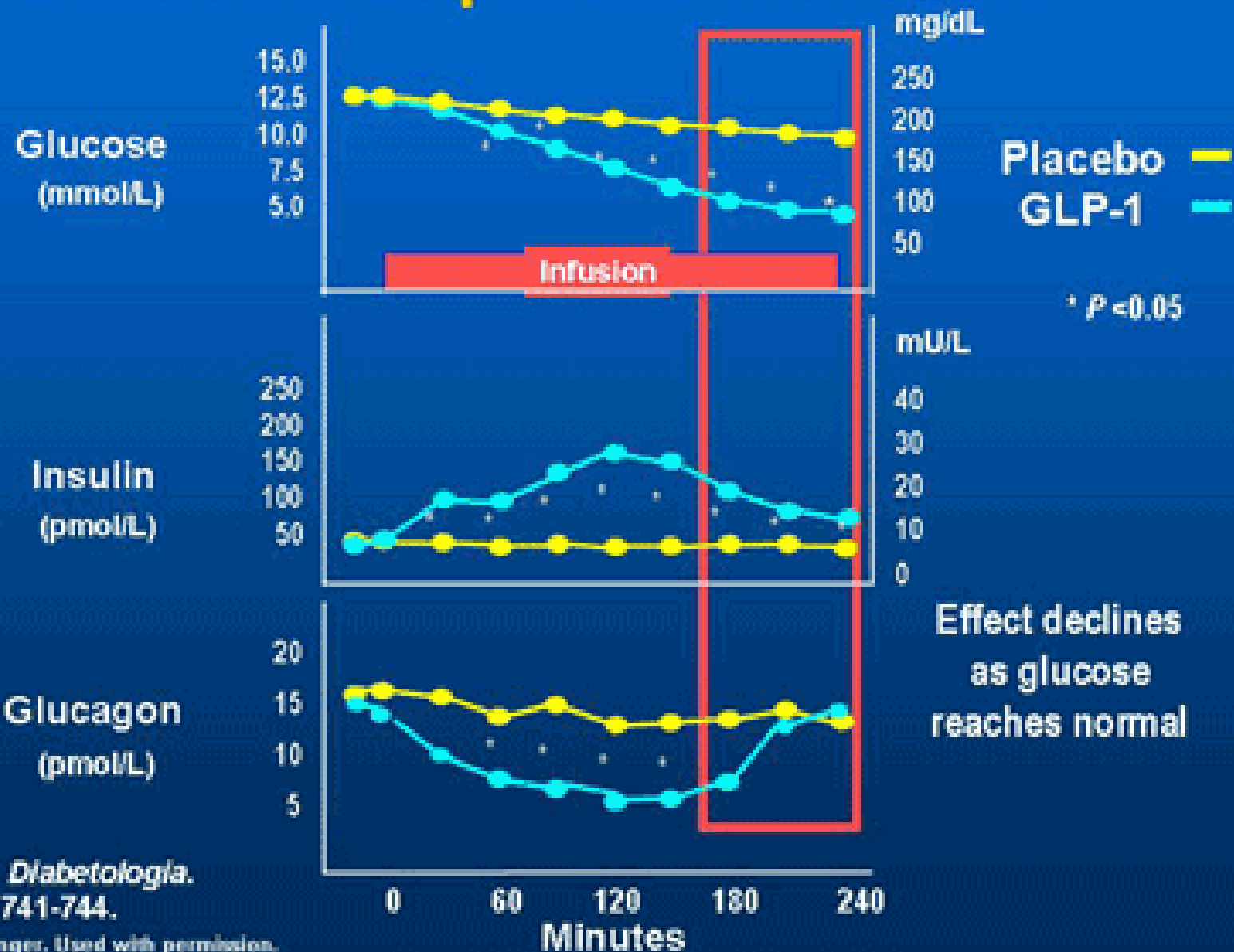


# GLP-1: inkretinski hormon sa direktnim višestrukim efektima na ljudsku fiziologiju





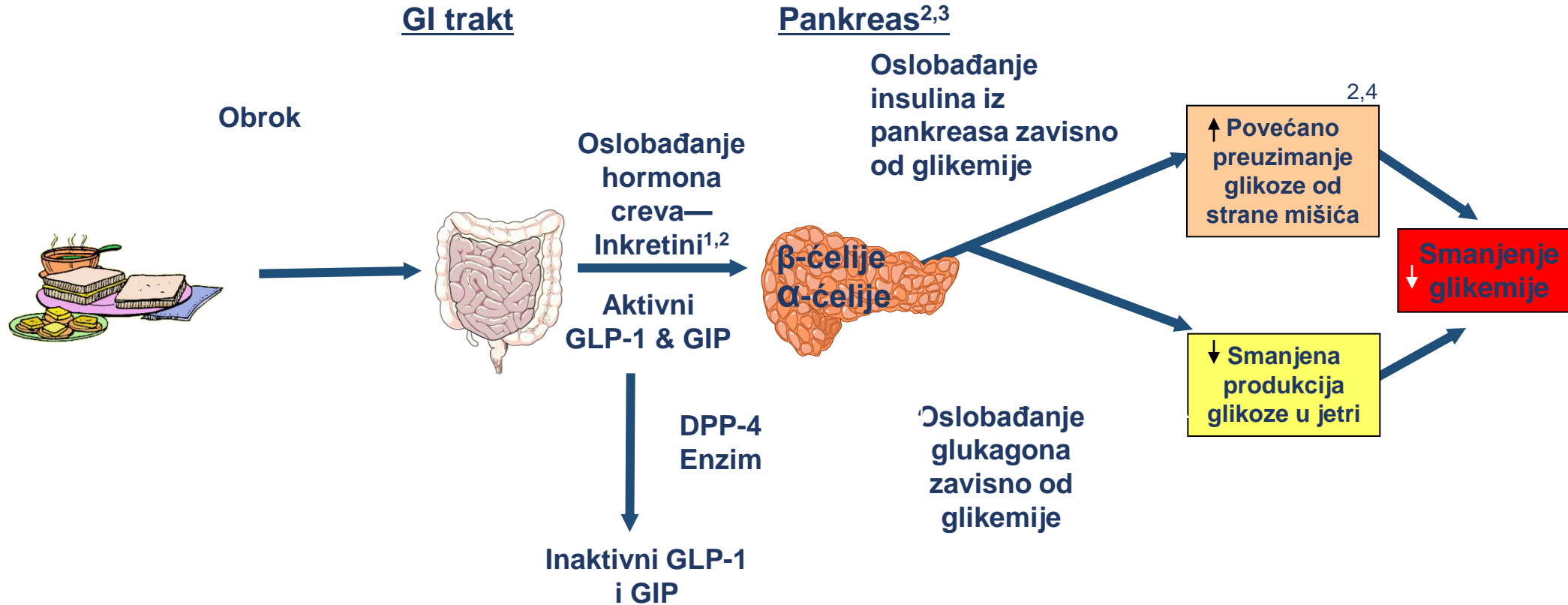
# Glucose-dependent Effects of GLP-1 Infusion in 10 patients with T2DM



Nauck MA et al. *Diabetologia*.  
1993 Aug;36(8):741-744.

Copyright © 1993 Springer. Used with permission.

# 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

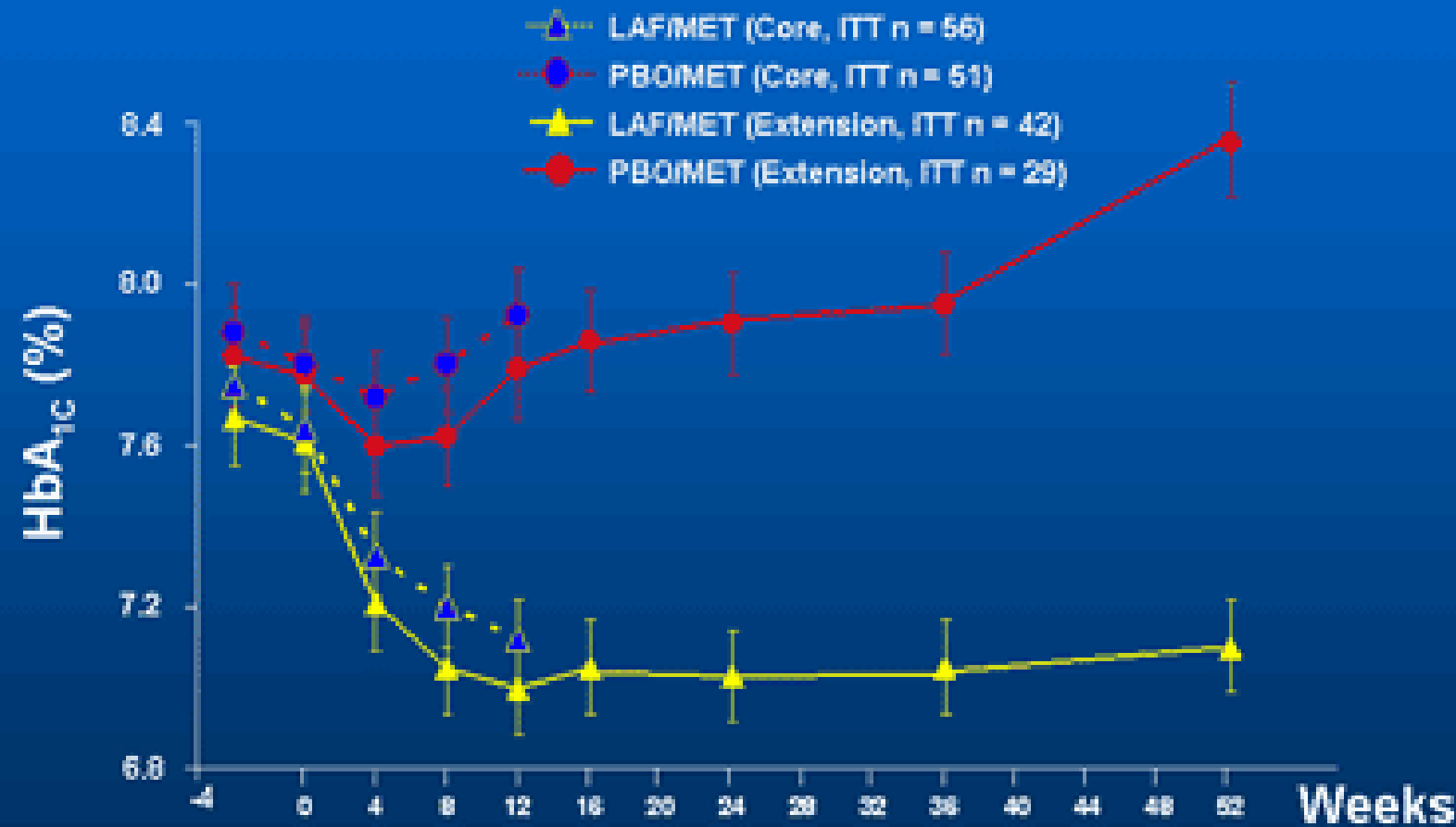
# DPP4 inhibitori

---



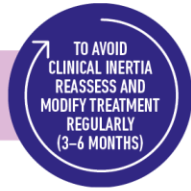
- MEHANIZMA DEJSTVA: inhibicija enzima DPP4 i povećanje bioraspoloživosti endogenog GLP1
- EFIKASNOST: Redukcija HbA1c 0,5-1,0%
- EFEKAT: antihiperglikemijski, neutralan efekat na TM
- INDIKACIJE: DM tip 2 sa zadovoljavajućom rezervom insulina
- KONTRAINDIKACIJE: oštećenje jetre i bubrega
- NUSPOJAVE: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

# Efficacy of Vildagliptin (LAF 237) in Metformin-Treated Patients With Type 2 Diabetes in 12-wk Core Trial and 52-wk Extension Study

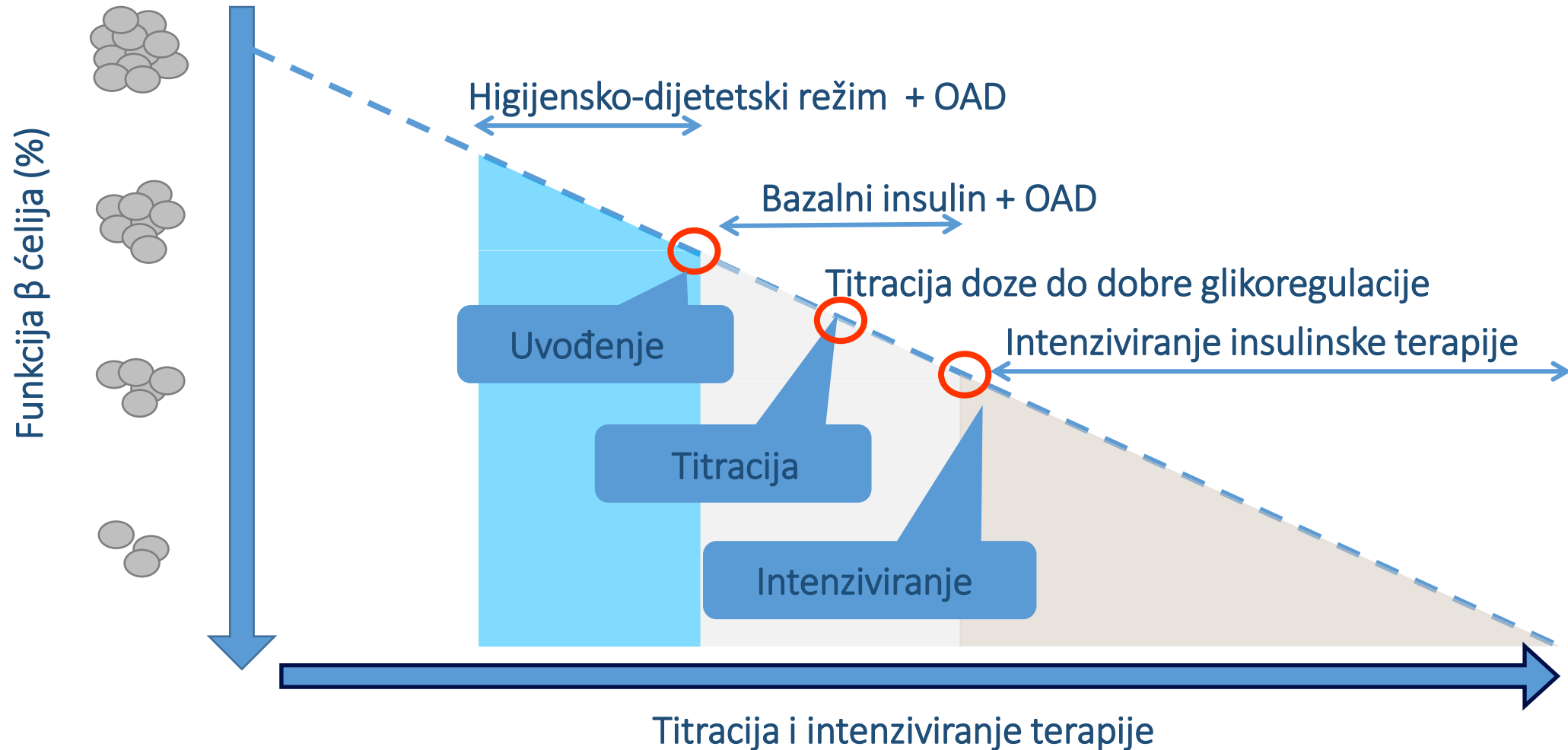


Vildagliptin 50 mg qd added to on-going Metformin 1500-3000 mg daily

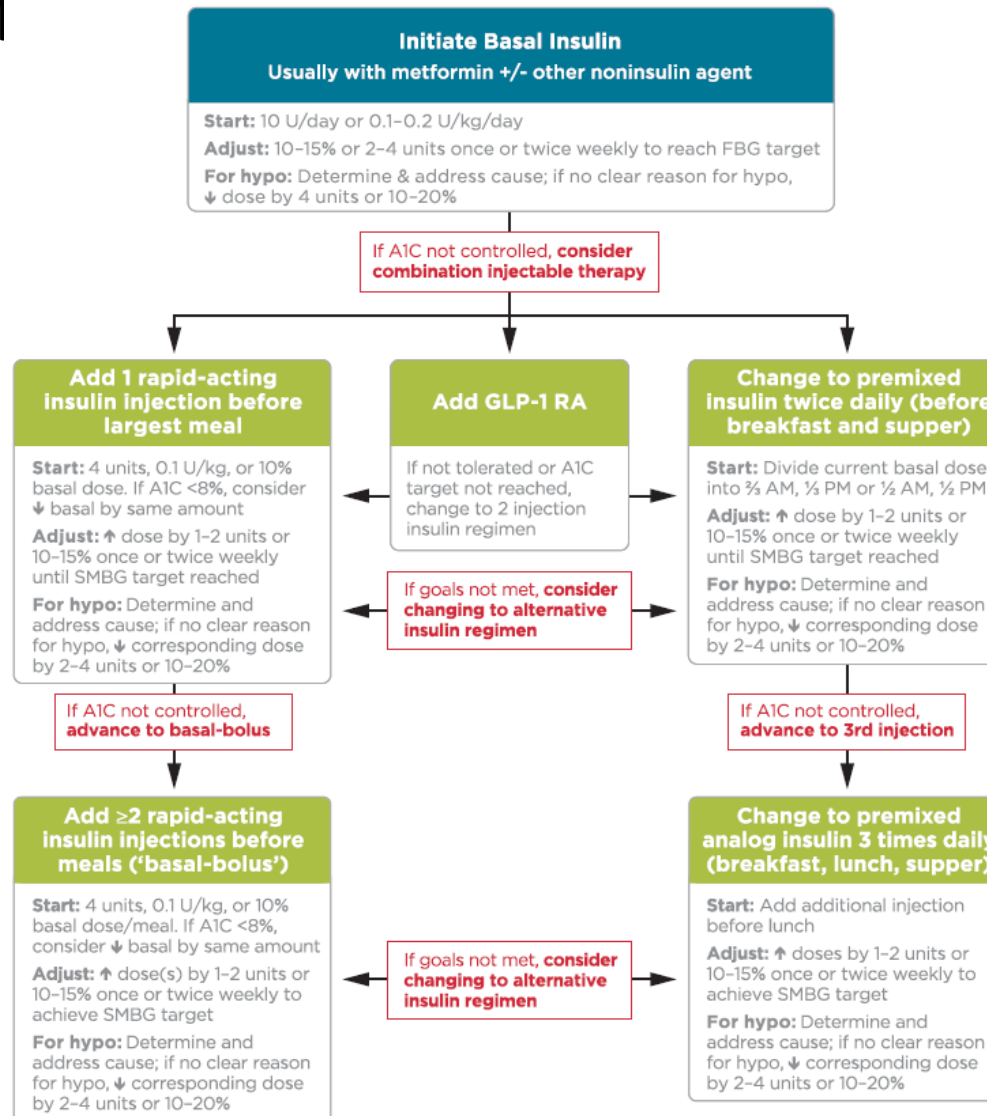
## GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH



# Progresija bolesti zahteva progresiju terapije



# Combination Injectable Therapy in T2DM







---

Jednako kako vodiči preporučuju  
**Metformin**  
kao prvi lek po otkrivanju bolesti, tako  
vodiči preporučuju  
**Bazalni insulin**  
kao način uvođenja insulinske terapije.

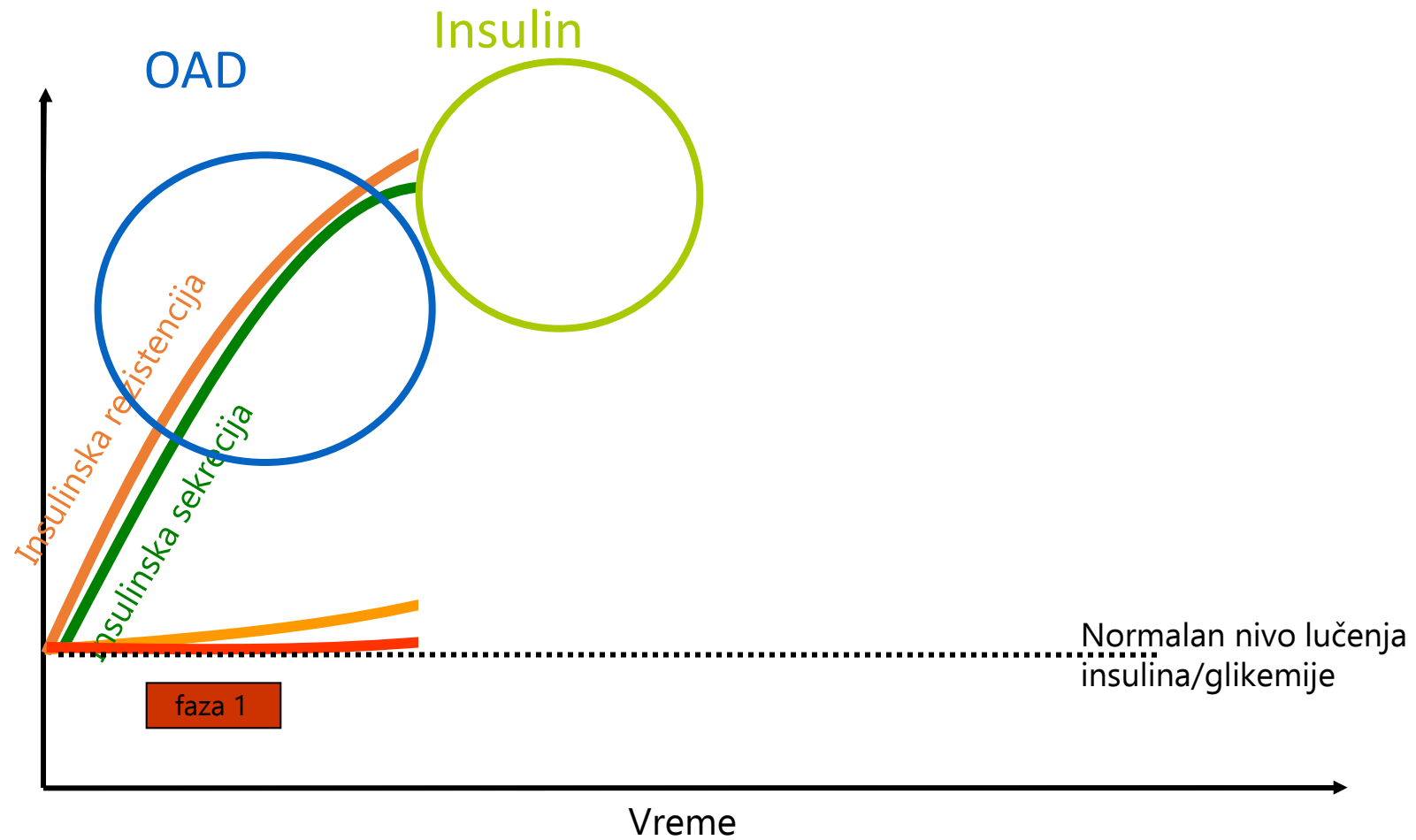


# Kada se insulin uvodi u terapiju dijabetesa?

- Diabetes mellitus tip 1 i LADA: nakon dijagnoze
- Diabetes mellitus gestationes: nakon neuspeha terapije Higijensko-dijetetskim režimom
- Diabetes mellitus tip 2:
  - Nakon dijagnoze, ako je izrazita hiperglikemija: glikemija našte  $>14,0\text{mM}$ , glikemija u bilo koje doba dana  $>16,7\text{mM}$ ,  $\text{HbA1c} >10,0\%$  ili prisutna dehidracija
  - Nakon neuspeha terapije drugim antidijabeticima



# Patofiziologija DM tip 2





# DIABETES MELLITUS tip 2: neuspeh terapije drugim antidijabetcima

---

- Nezadovoljavajuća glikoregulacija uprkos primeni optimalnih doza drugih (oralnih ili injektabilnih) antidijabetika u optimalnim uslovima (komplijansa, komorbiditeti i dr.).
- Klinički se obično manifestuje hiperglikemijom natašte, te jutarnja glikemija:
  - Treba da bude korigovana prva
  - Ona je odraz glikemije u toku noći (potrebno korigovati hipoglikemije ili hiperglikemije u toku noći)
  - Za jutarnju glikemiju je odgovorna terapija koja se daje veče pre (npr. bazalni insulin pred spavanje)

MLI Mashitishoa and BG Mashitishoa. Journal of Endocrinology, Metabolism and Diabetes of South Africa 2016; 21(1):13–15

Irl B. Hirsch, MD; Richard M. Bergenstal et al. CLINICAL DIABETE, 2005



# Bazal-oral terapija

---

- Uz primenu dotadašnjih antidiijabetika (oralnih, retko i injehtabilnih) dodaje se bazalni insulin u periodu pred spavanje.
- **BAZALNI INSULIN DONOSI VIŠE OD SMANJENJA GLIKEMIJE:**
  - Bazalni insulin direktno utiče na jutarnju glikemiju i glikemiju pred glavne obroke
  - Bazalni insulin utiče na smanjivanje postprandijalnih glikemija smanjujući i prandijalni porast glikemije (oporavak funkcije beta ćelije).



# Efekti hronične hiperglikemije („plejotropni“ efekti insulina)

---

- Povećavaju proinflammatory citokine (TNF-alfa, IL-6,-8 i 1-beta)
- Povećavaju parametre oksidativnog stresa i
- Povećavaju markere kardiovaskularnog rizika ( CRP, homocistein, PAI-1, slobodne masne kiseline, kortizol, C-peptid i hormon rastanja)

Tarnow i sar., 2006

- povećanja proinflammatory citokina + oksidativnog stresa
- pojava endotelne disfunkcije
- razvoj dijabetesnih mikro i makroangiopatija
- INSULIN dovodi do normalizacije citokina i oksidativnog stresa (antiinflammatory efekt insulina).

Fonseka i sar., 2004

# Regulacija glikemije i sindromi akutnog i hroničnog umora

---



- Epizoda hipoglikemije ili hiperglikemije može da bude „okidač“ za osećaj akutnog umora kod pacijenata sa dijabetesom.
- Velika varijabilčnost glikemije mogu da doprinese osećaju „hroničnog umora“.

King P, Kong MF, Parkin H, Macdonald IA, Tattersall RB. . Well-being, cerebral function, and physical fatigue after nocturnal hypoglycemia in IDDM. Diabetes Care 1998;**21**:341–345pmid:9540013

Sommerfield AJ, Deary IJ, Frier BM. . Acute hyperglycemia alters mood state and impairs cognitive performance in people with type 2 diabetes. Diabetes Care 2004;**27**:2335–2340pmid:15451897

Martine M. Goedendorp<sup>1</sup>, Cees J. Tack<sup>2</sup>, Elles Steggink<sup>3</sup>, Lotte Bloot<sup>1</sup>, Ellen Bazelmans<sup>4</sup> and Hans Knoop,. Diabetes Care 2014 Jan; 37(1): 73-80.



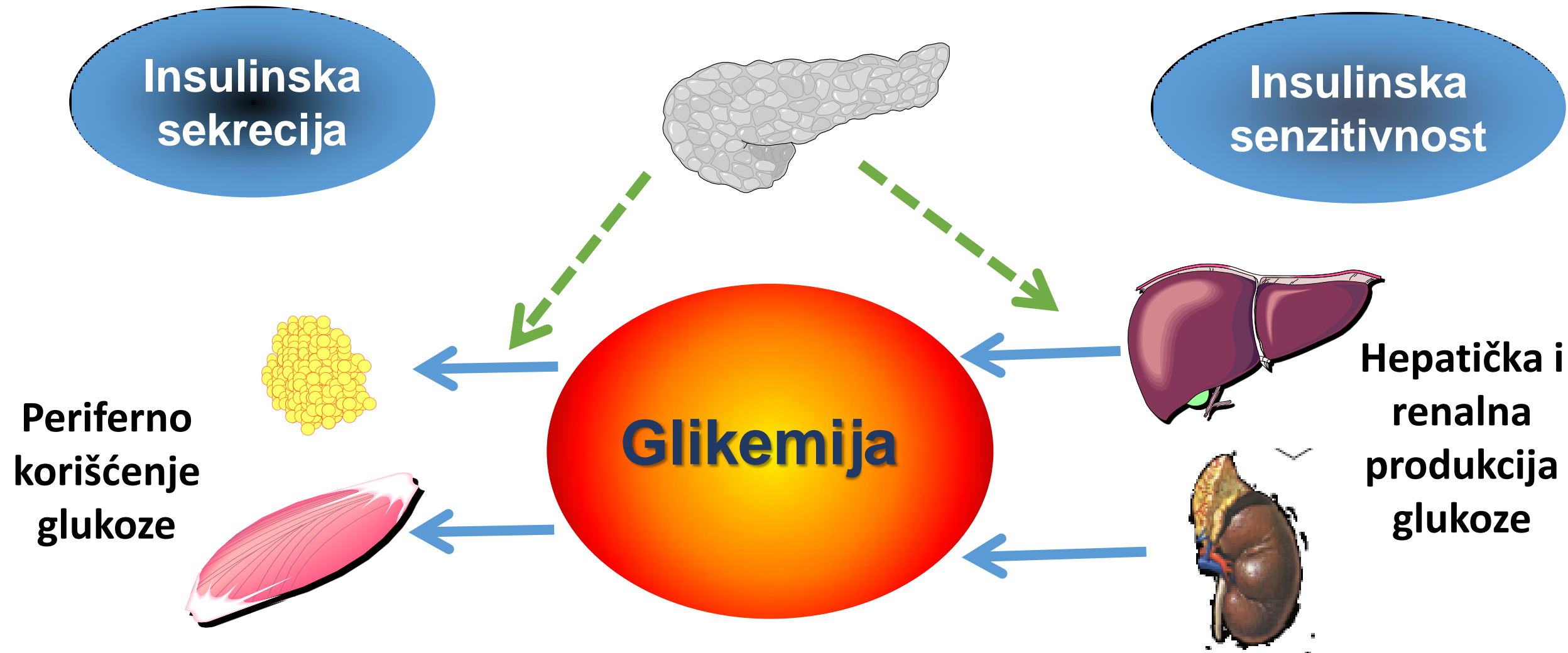
# Efekti insulinske terapije u DM tip 2

---

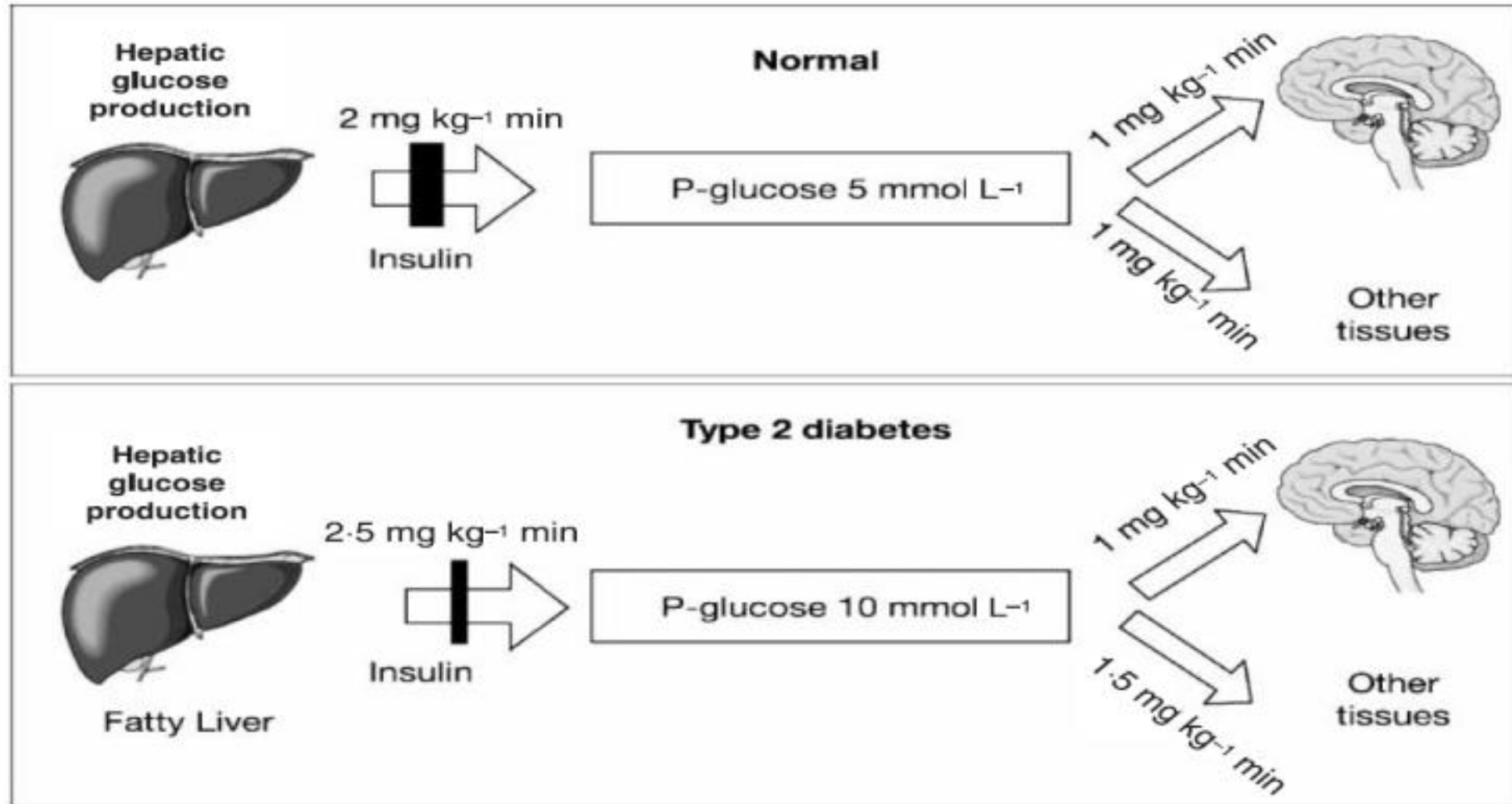
- Dijabetes je progresivna bolest, a OAD su efikasni samo jedno određeno vreme.
- Uvođenje insulinske terapije ima sledeće efekte:
  - redukuje insulinsku rezistenciju
  - poboljšava funkciju beta-ćelija
  - skraćuje izloženost tkiva hiperglikemiji
  - prevenira i usporava nastanak hroničnih komplikacija



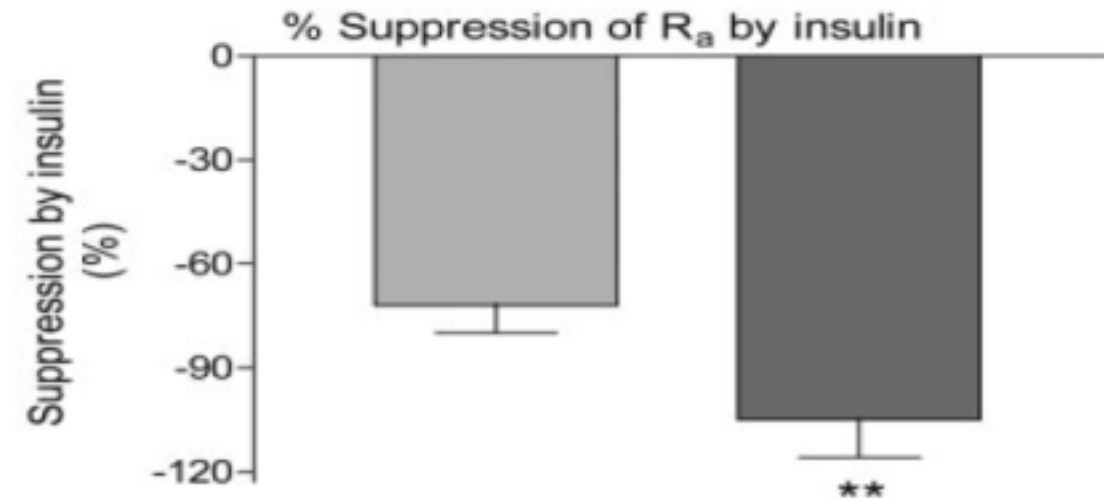
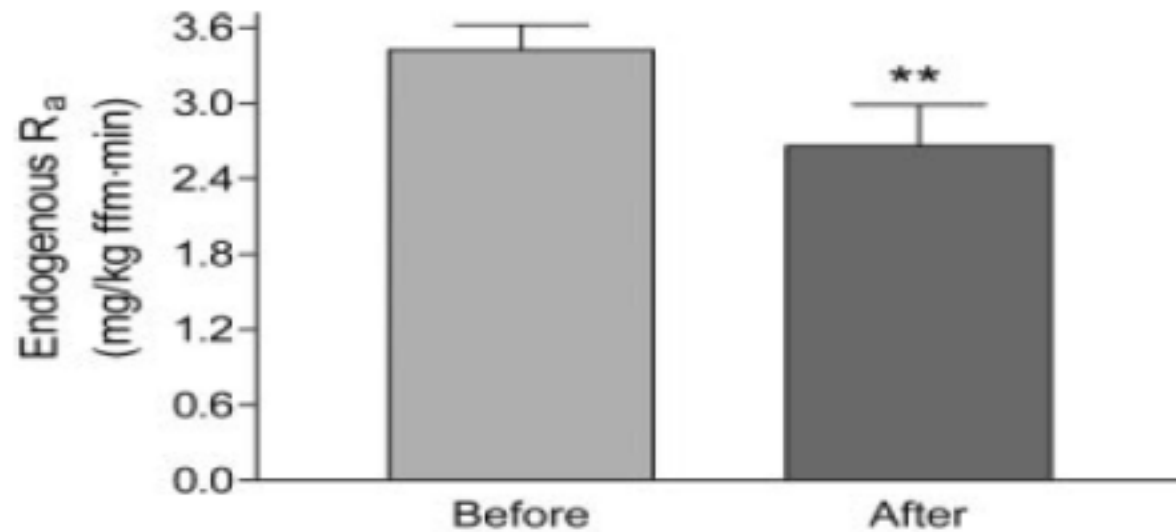
# Regulacija metabolizma glukoze



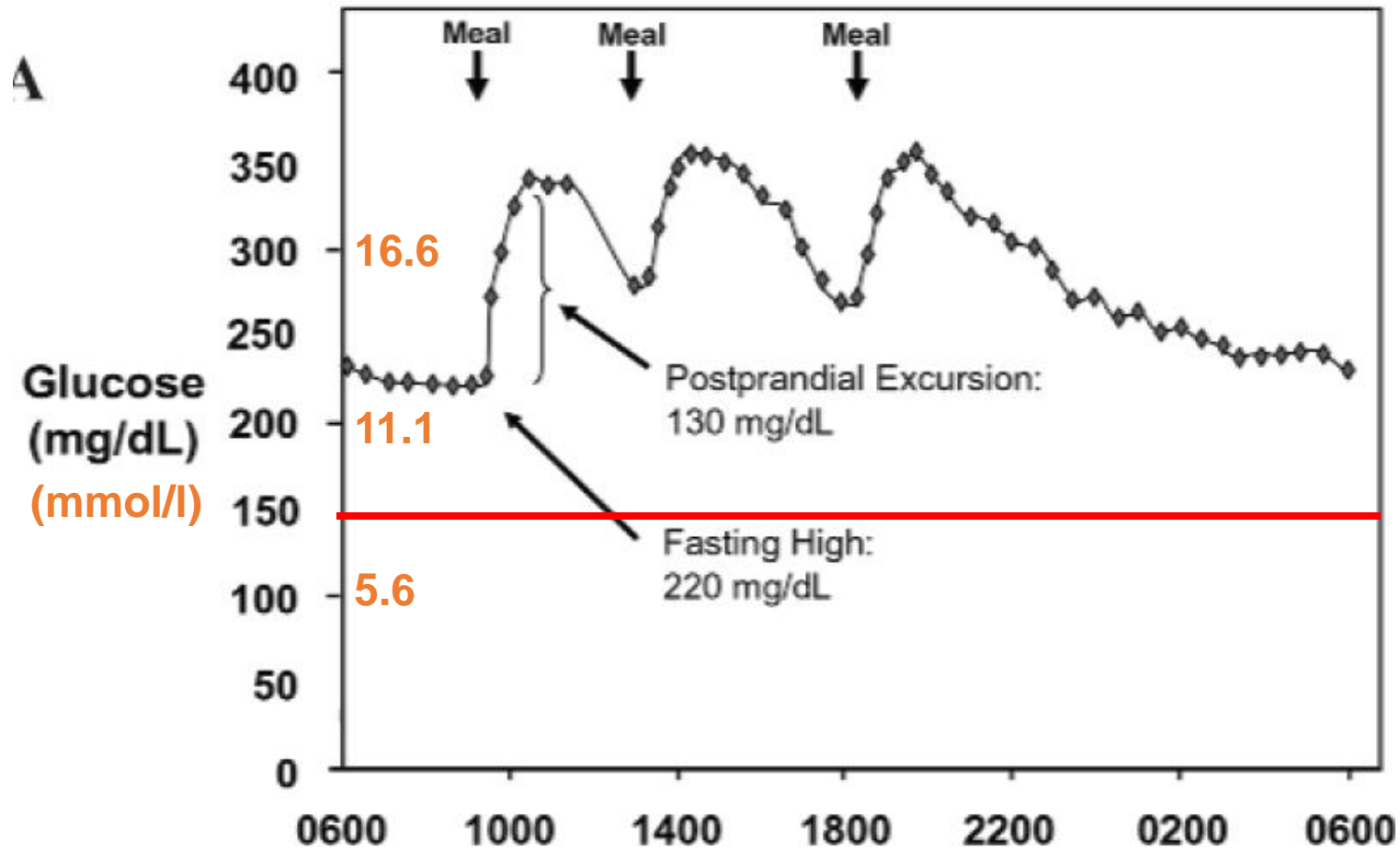
# Maintenance of fasting glucose levels in normal individuals vs. people type 2 diabetes



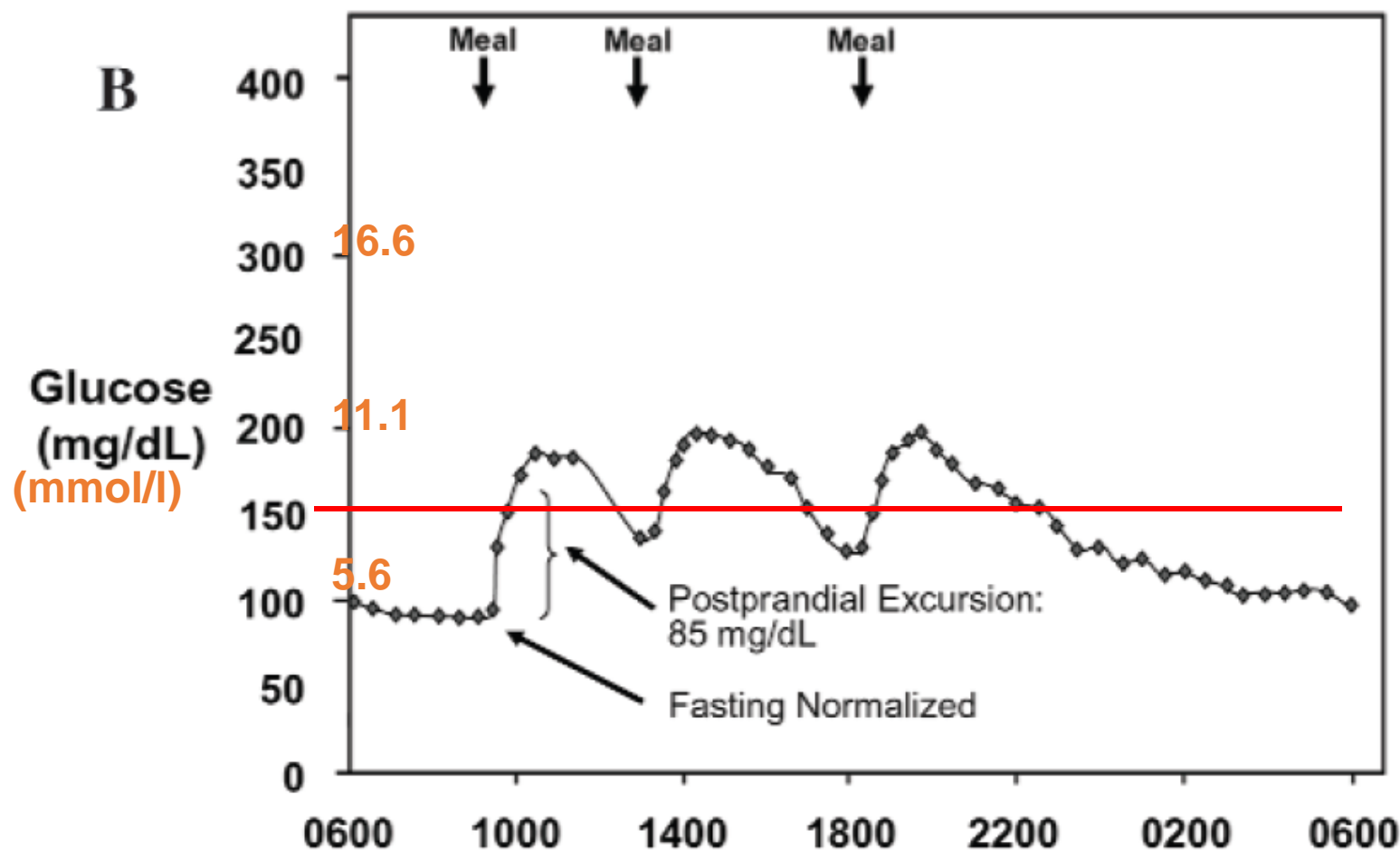
Basal hepatic glucose production [endogenous rate of appearance ( $R_a$ )] and % suppression below basal before and after insulin therapy.

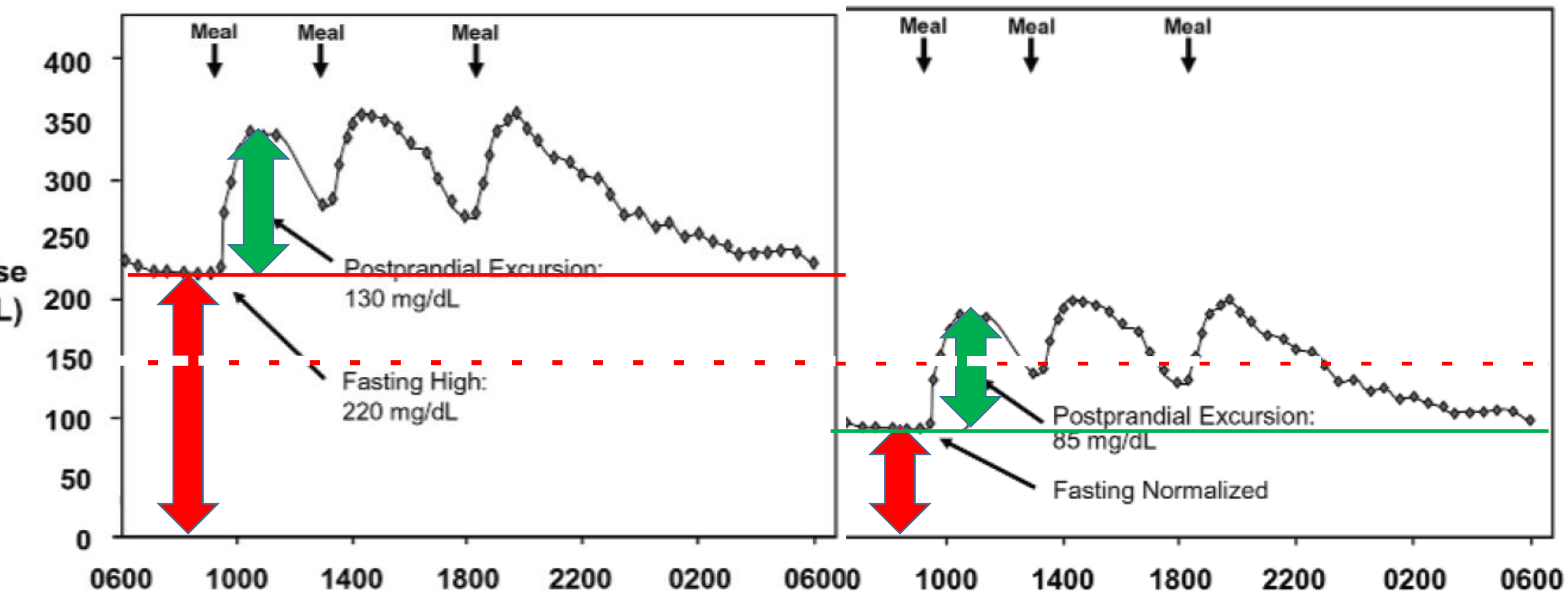


# Pacijent sa dijabetesom i povišenom glikemijom natašte, sa velikim postprandijalnim skokovima glikemije

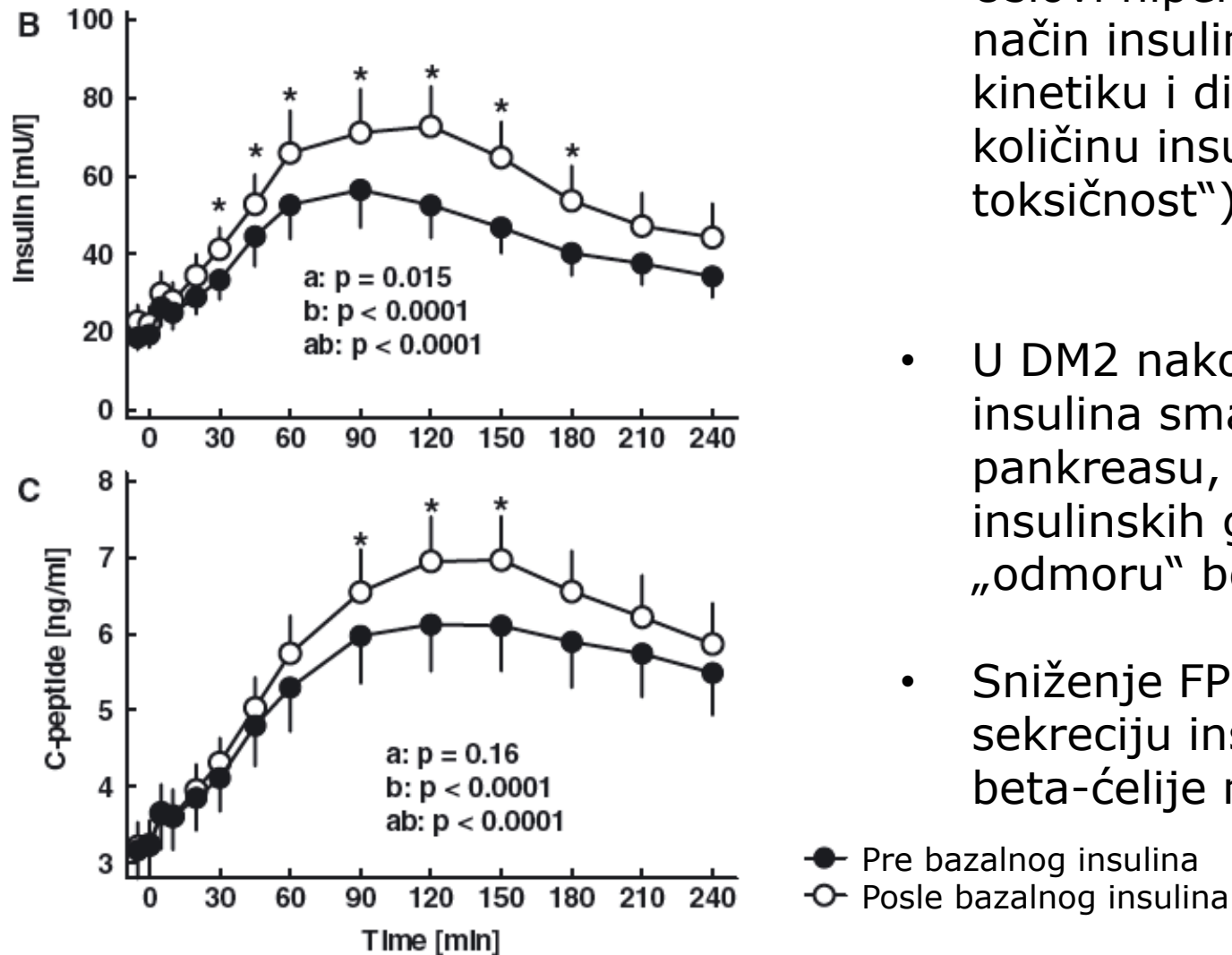


# Primenom bazalnog insulina normalizuje se glikemija natašte snižava postprandijalna glikemija



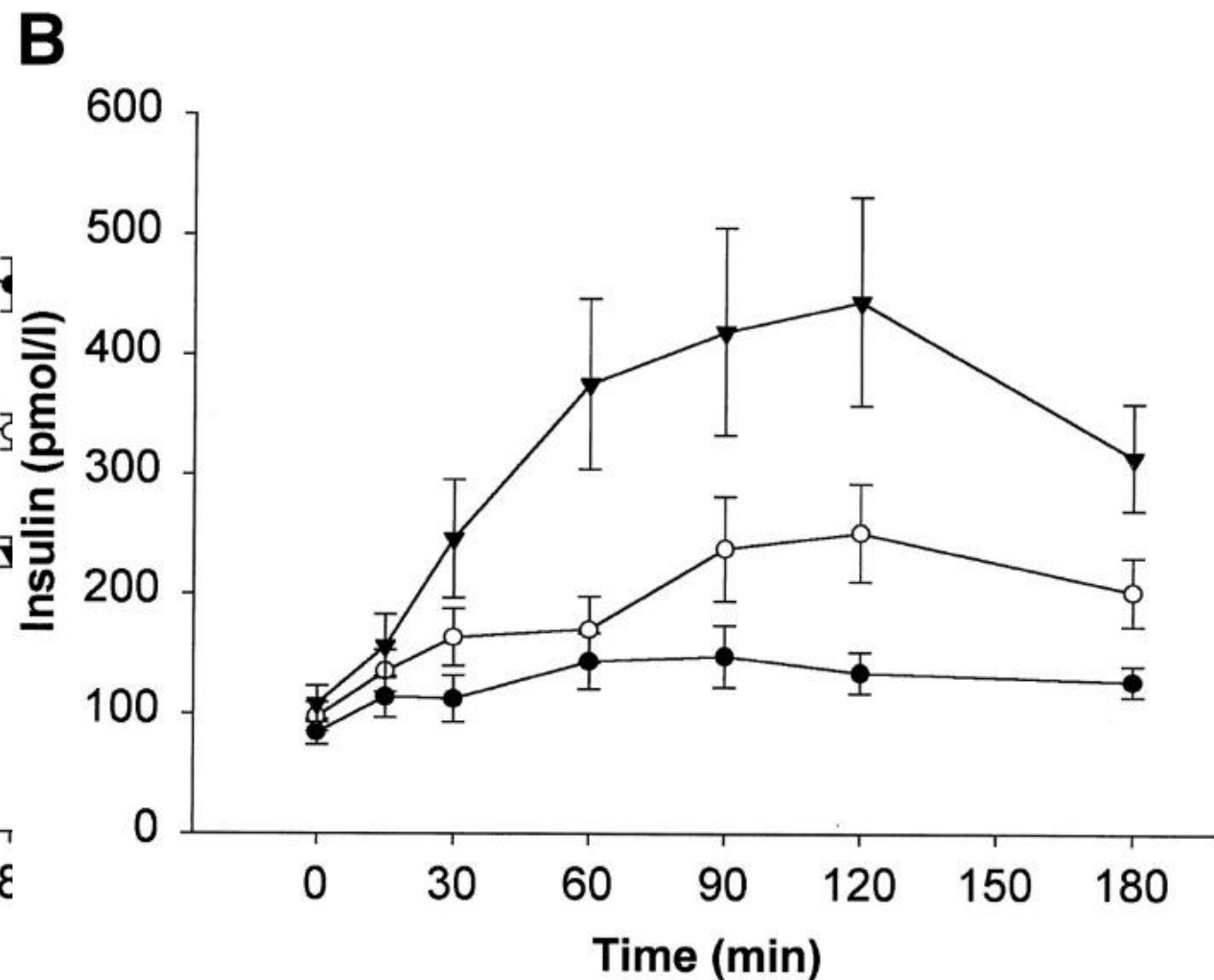
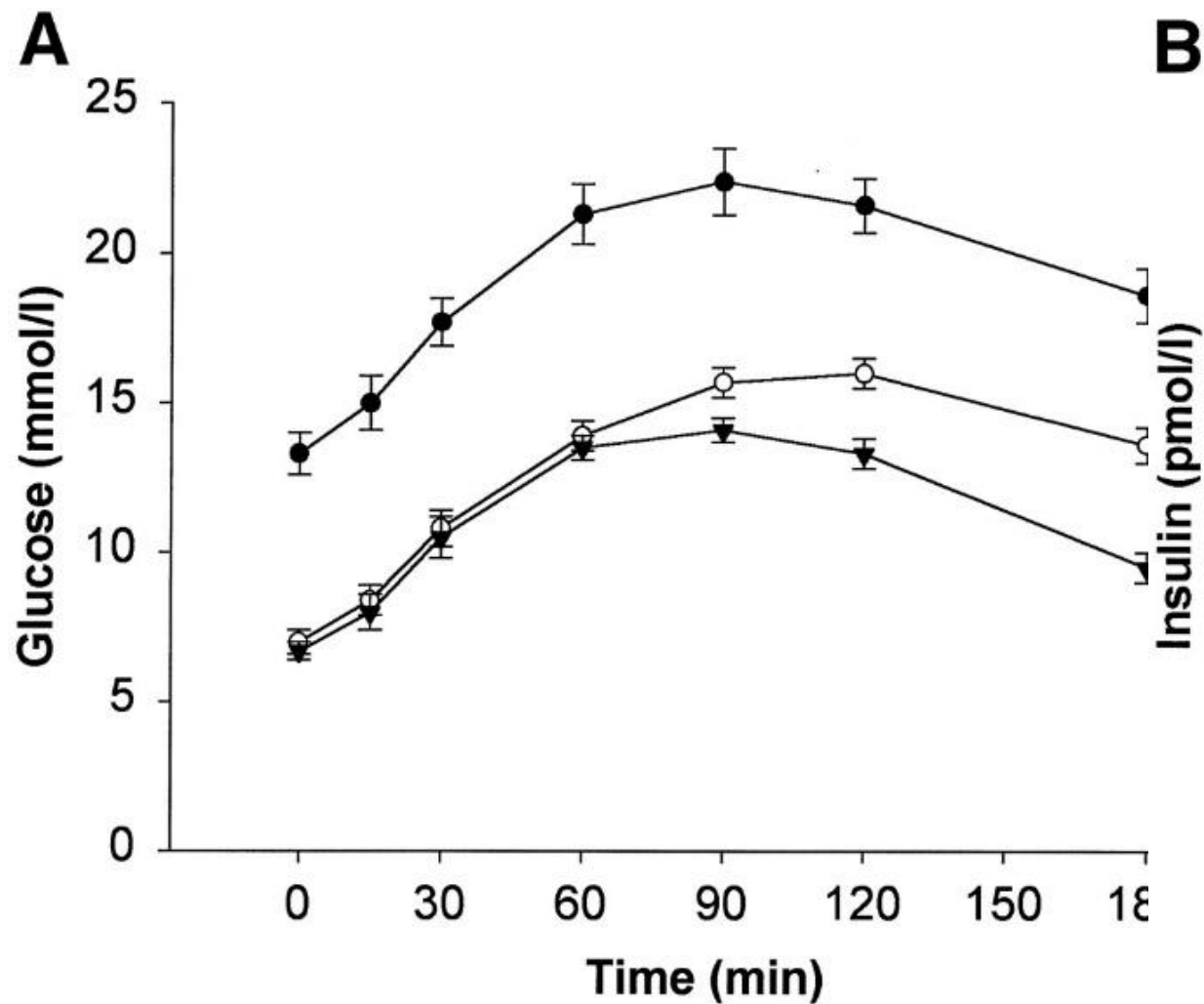


# Kako bazalni insulin deluje na normalizovanje PPG?



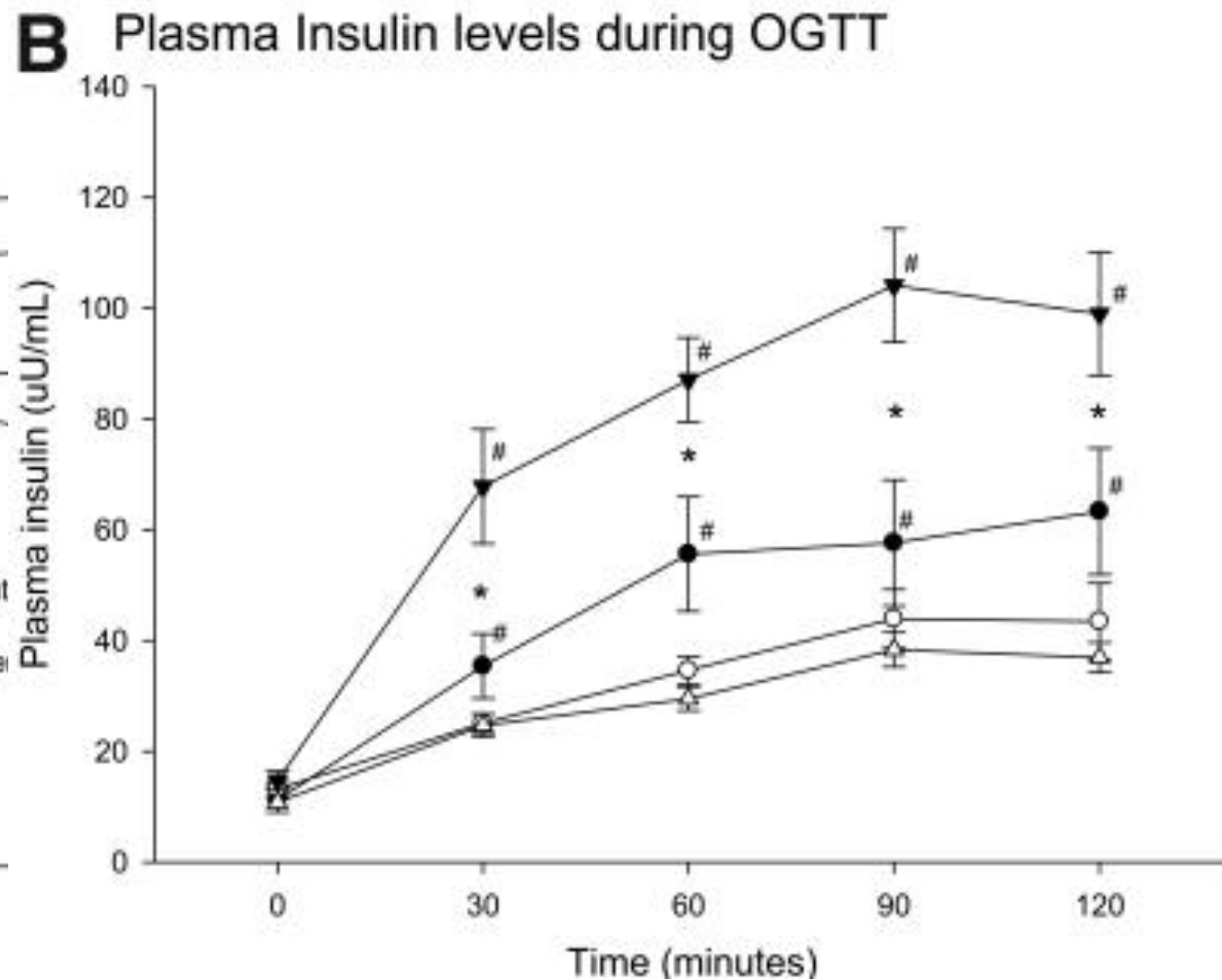
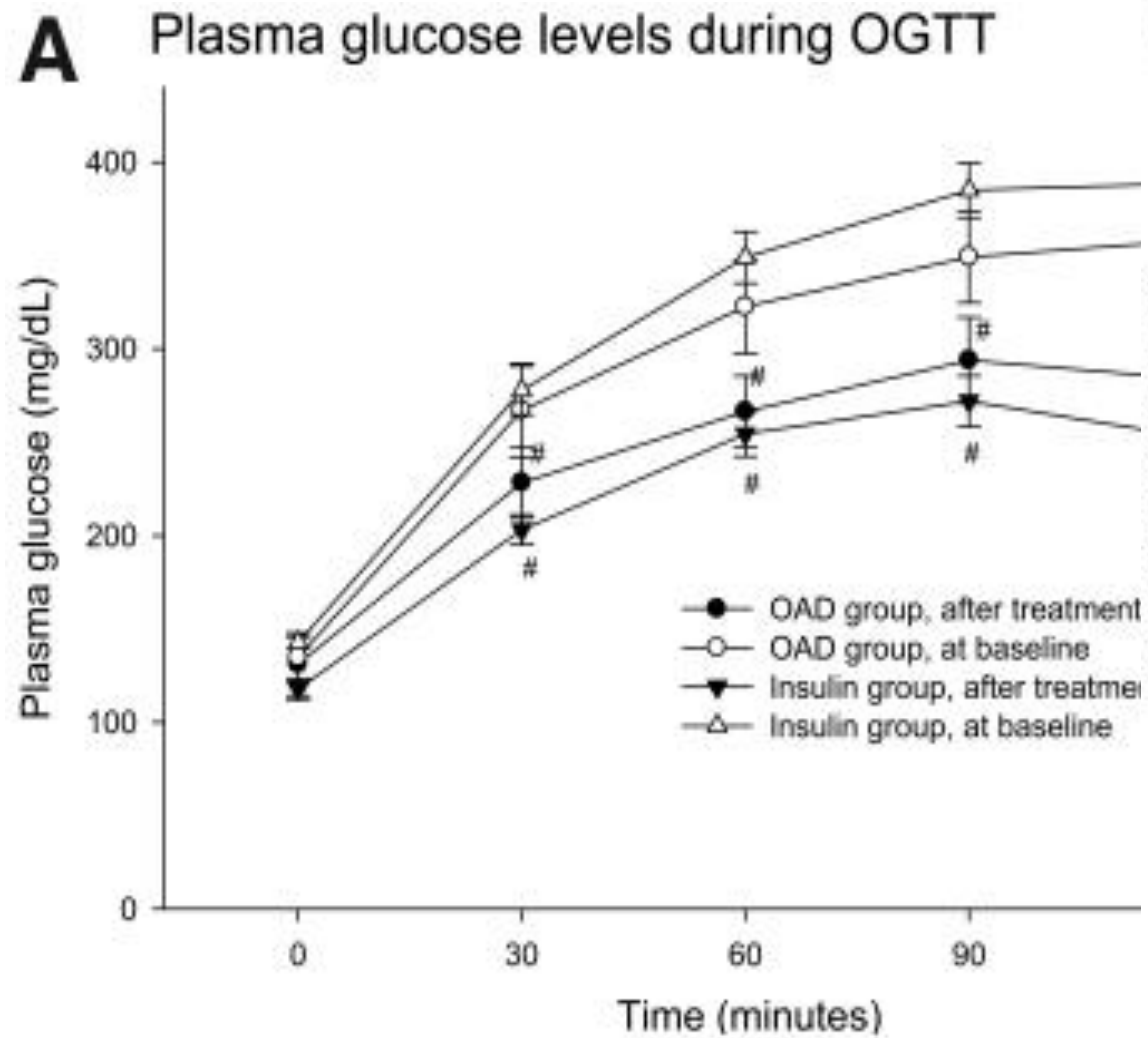
- Uslovi hiperglikemije prevashodno utiču na način insulinske sekrecije (pulsatilnost, kinetiku i dinamiku), a ne toliko na ukupnu količinu insulinske sekrecije („glukozna toksičnost“).
- U DM2 nakon egzogene aplikacije bazalnog insulina smanjuje se zahtev oslabljenom pankreasu, omogućavajući obnavljanje zaliha insulinskih granula u beta ćelijama (hipoteza o „odmoru“ beta ćelija).
- Sniženje FPG sekundarno popravlja endogenu sekreciju insulina time što pojačava odgovor beta-ćelije na stimulus.



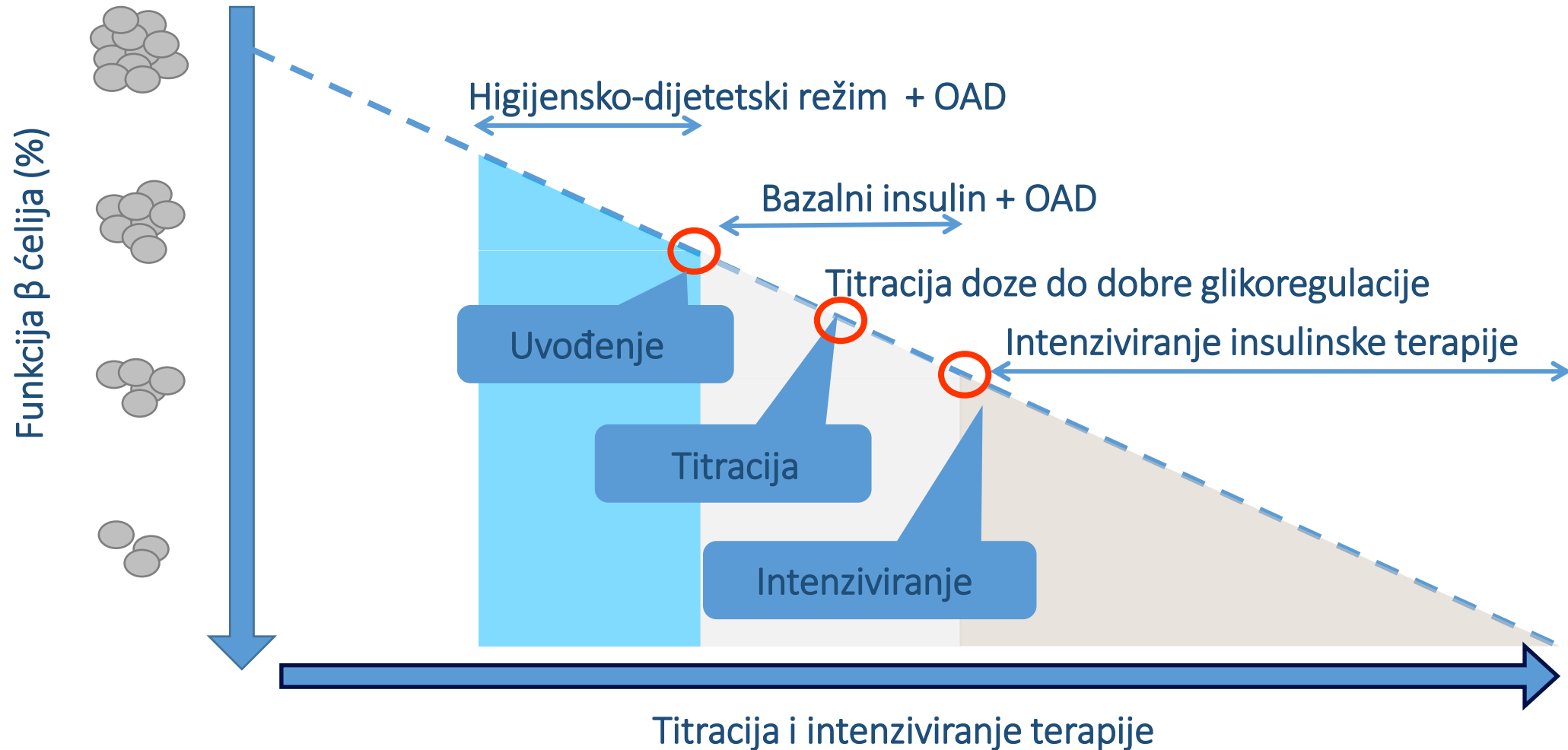


Means  $\pm$  SE for serum glucose (A) and insulin (B) concentrations during OGTT before insulin therapy (●, n = 16) immediately after insulin therapy (○, n = 16) and at 1-year follow-up (▼, n = 14).

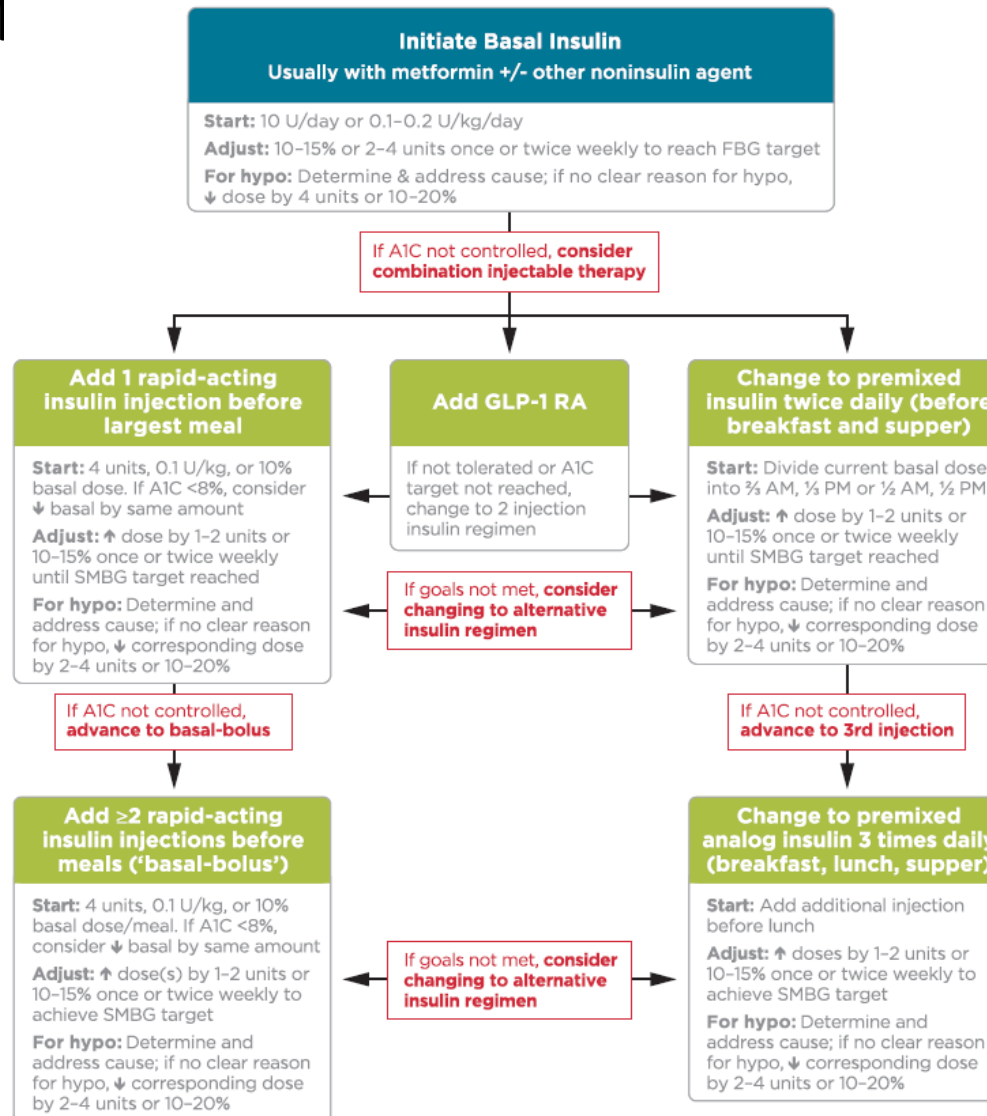




# Progresija bolesti zahteva progresiju terapije



# Combination Injectable Therapy in T2DM





---

Jednako kako vodiči preporučuju  
**Metformin**  
kao prvi lek po otkrivanju bolesti, tako  
vodiči preporučuju  
**Bazalni insulin**  
kao način uvođenja insulinske terapije.

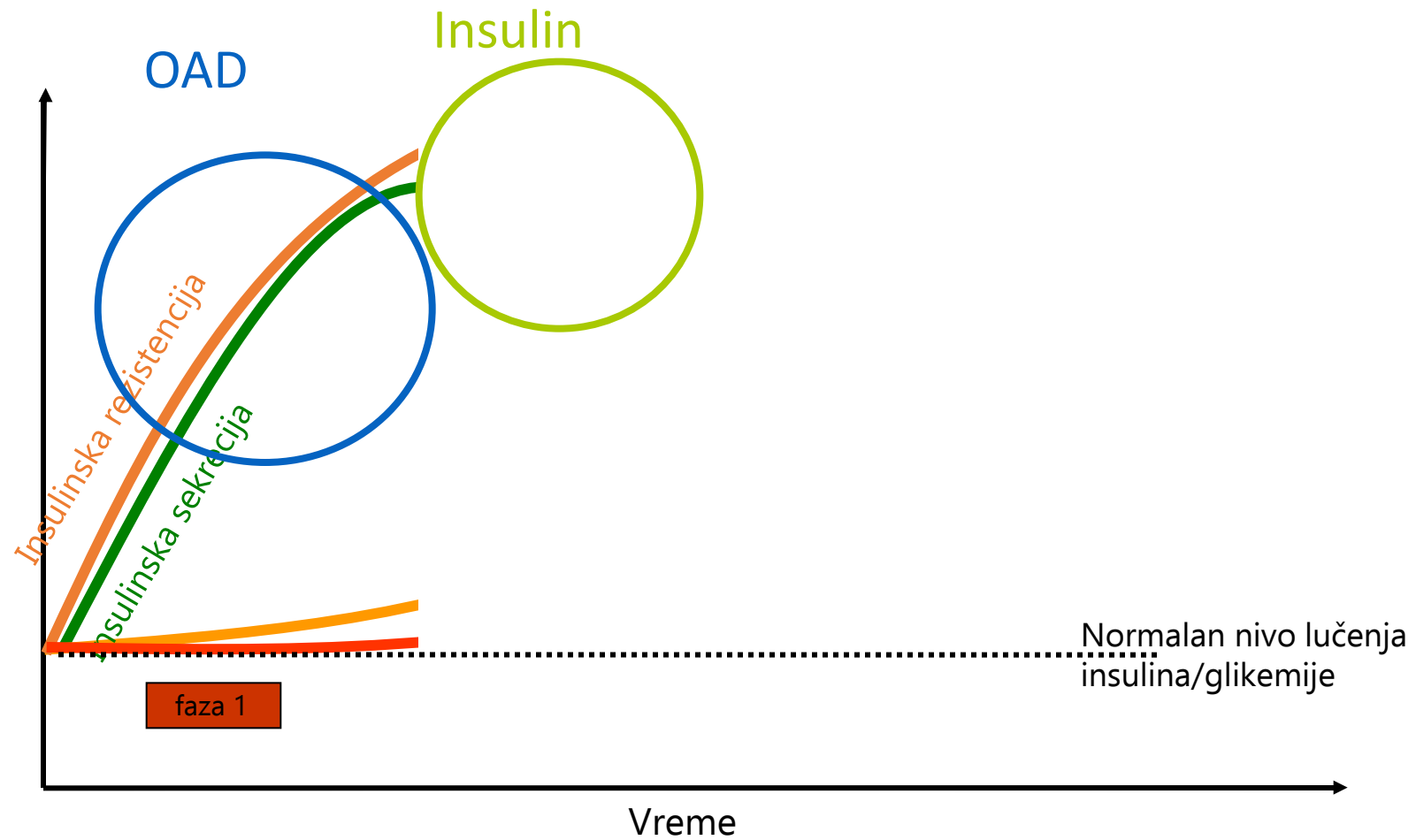


# Kada se insulin uvodi u terapiju dijabetesa?

- Diabetes mellitus tip 1 i LADA: nakon dijagnoze
- Diabetes mellitus gestationes: nakon neuspeha terapije Higijensko-dijetetskim režimom
- Diabetes mellitus tip 2:
  - Nakon dijagnoze, ako je izrazita hiperglikemija: glikemija našte  $>14,0\text{mM}$ , glikemija u bilo koje doba dana  $>16,7\text{mM}$ ,  $\text{HbA1c} >10,0\%$  ili prisutna dehidracija
  - Nakon neuspeha terapije drugim antidijabeticima



# Patofiziologija DM tip 2





# DIABETES MELLITUS tip 2: neuspeh terapije drugim antidijabetcima

---

- Nezadovoljavajuća glikoregulacija uprkos primeni optimalnih doza drugih (oralnih ili injektabilnih) antidijabetika u optimalnim uslovima (komplijansa, komorbiditeti i dr.).
- Klinički se obično manifestuje hiperglikemijom natašte, te jutarnja glikemija:
  - Treba da bude korigovana prva
  - Ona je odraz glikemije u toku noći (potrebno korigovati hipoglikemije ili hiperglikemije u toku noći)
  - Za jutarnju glikemiju je odgovorna terapija koja se daje veče pre (npr. bazalni insulin pred spavanje)

MLI Mashitishoa and BG Mashitishoa. Journal of Endocrinology, Metabolism and Diabetes of South Africa 2016; 21(1):13–15

Irl B. Hirsch, MD; Richard M. Bergenstal et al. CLINICAL DIABETE, 2005

# Razvoj insulinske terapije: 94 godine inovacije



Frederik Banting



Charles Best

Otkriće insulina

1921

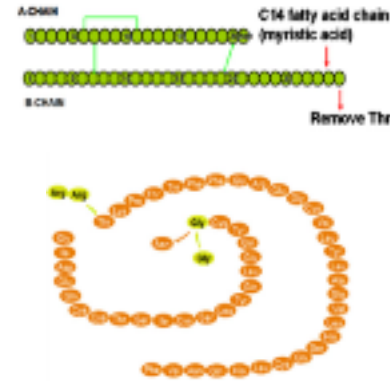


H.C. Hagedorn

Neutral Protamine

Hagedorn  
(NPH)

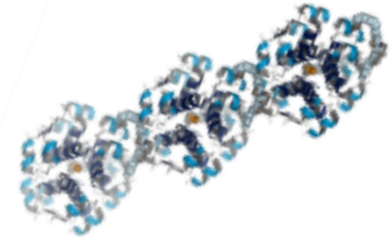
1946



Savremeni insulini

Detemir,  
Glargine

2000e



Insulin Degludec

2011



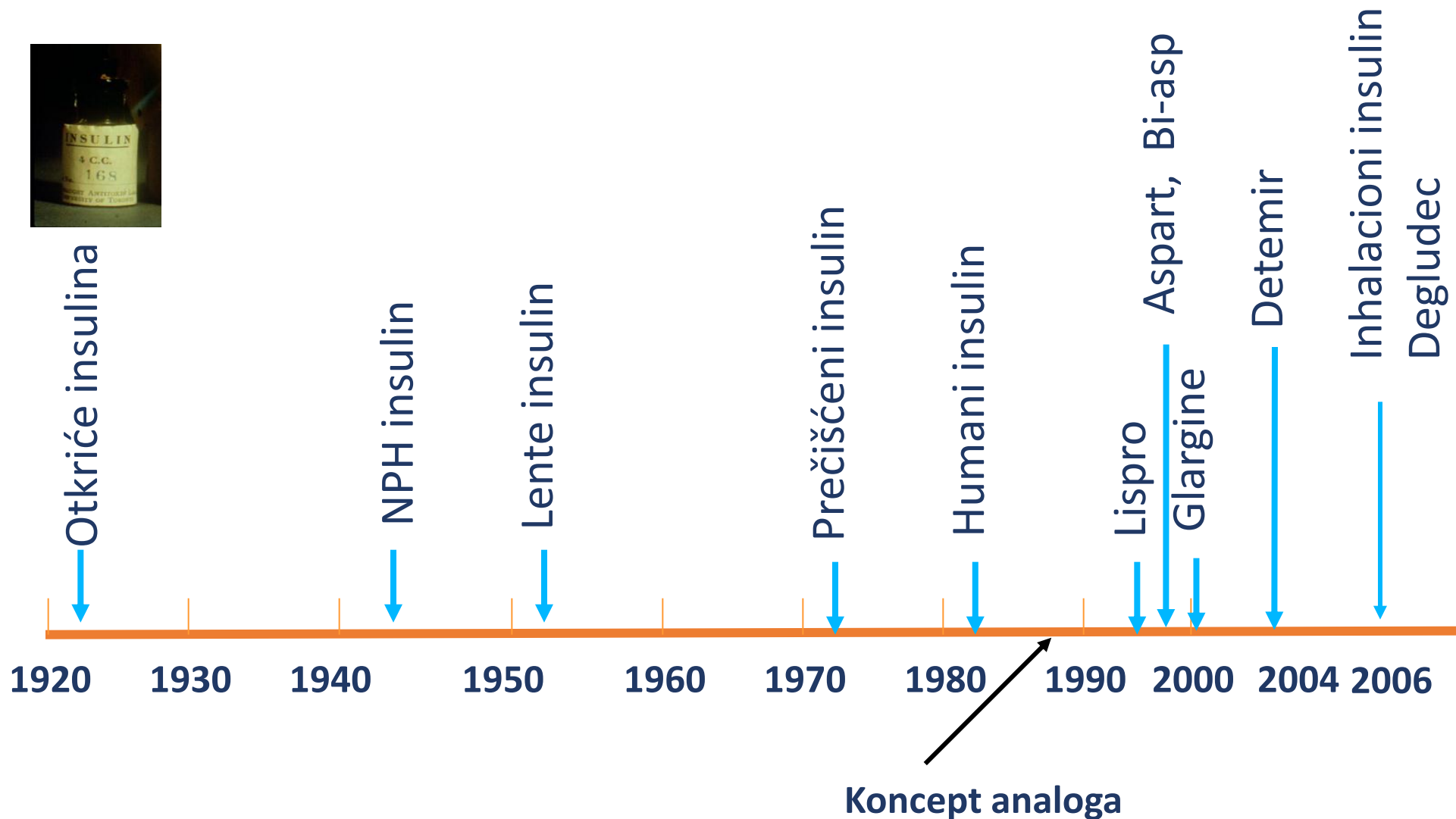


## Before and After

One of the first patients  
to ever receive  
insulin therapy



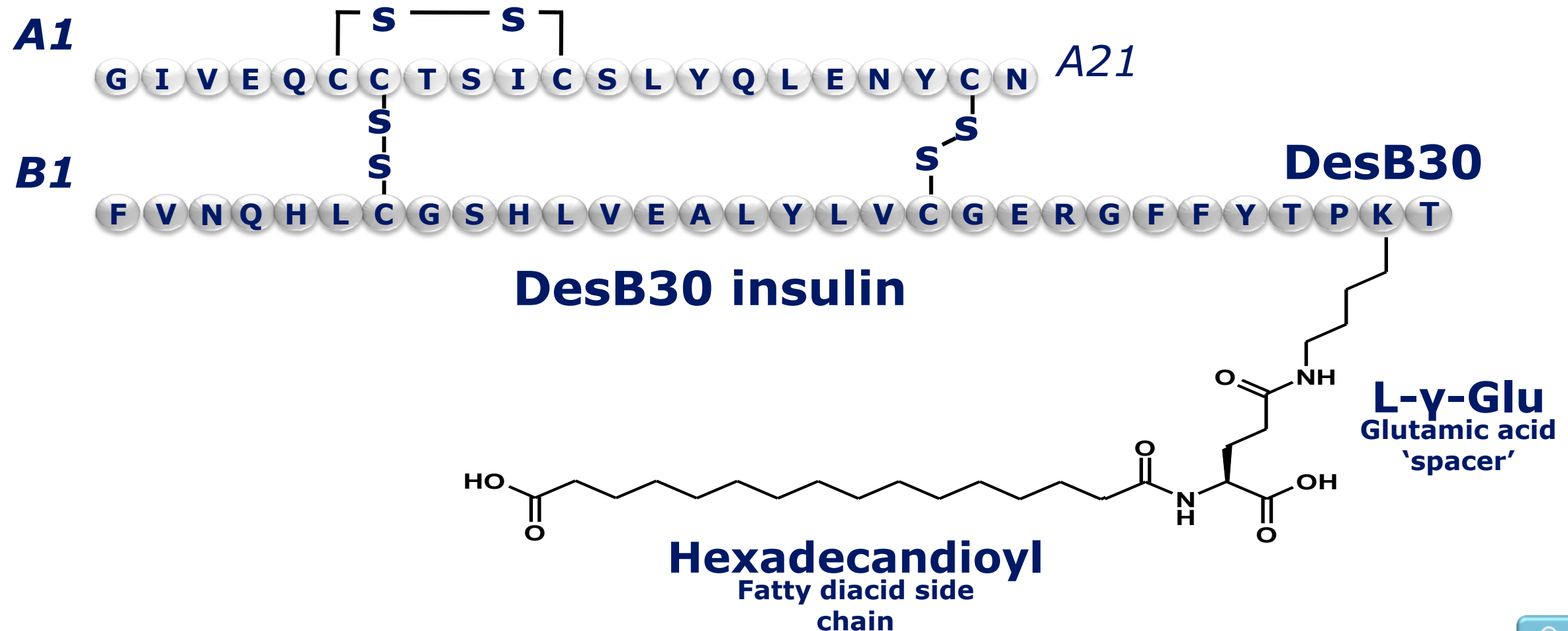
# Istorija razvoja insulina



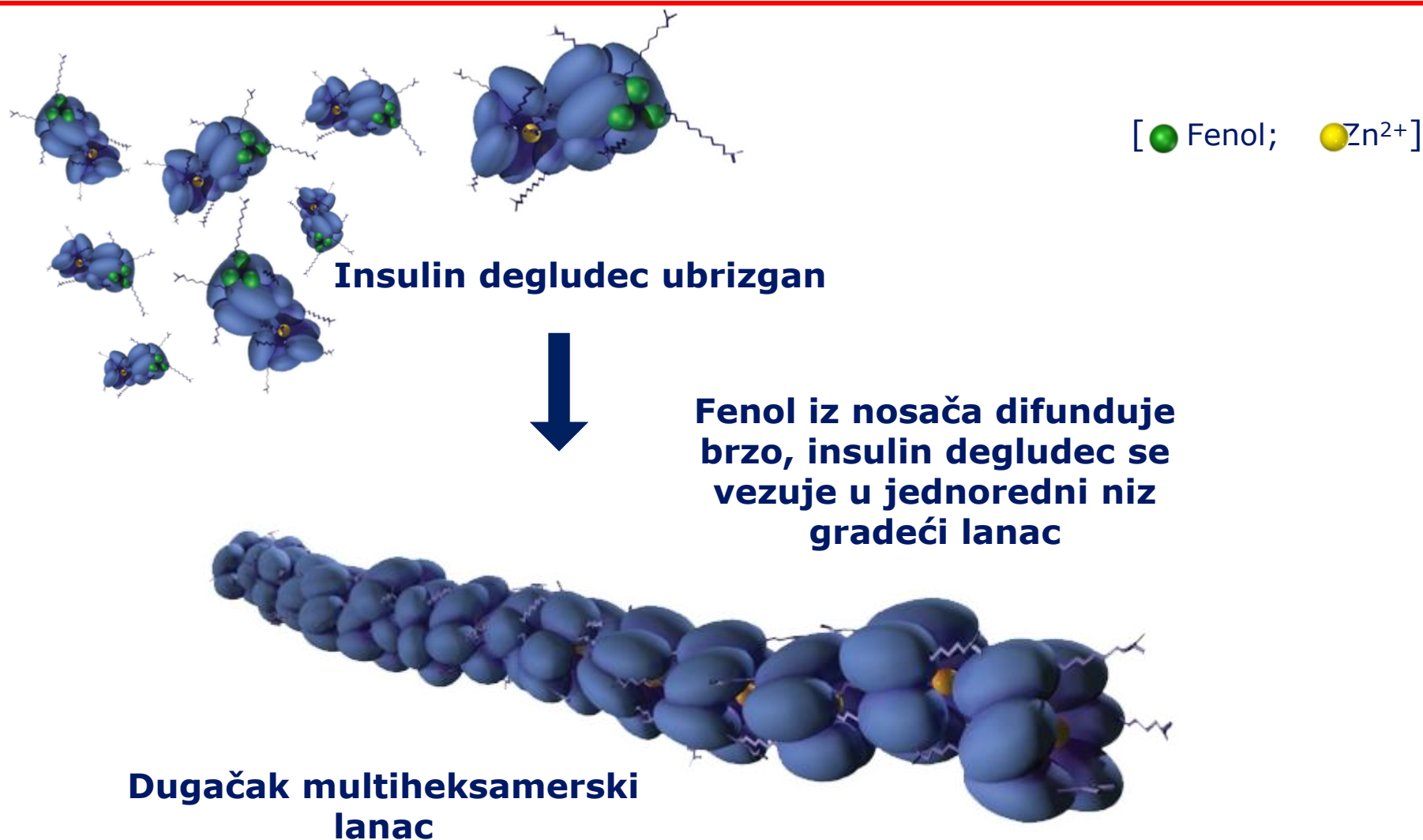


# Dizajn insulina Degludec

*Des(B30) LysB29( $\gamma$ -Glu N $\epsilon$ -hexadecandioyl) human insulin*



# Insulin degludec: odmah nakon injekcije



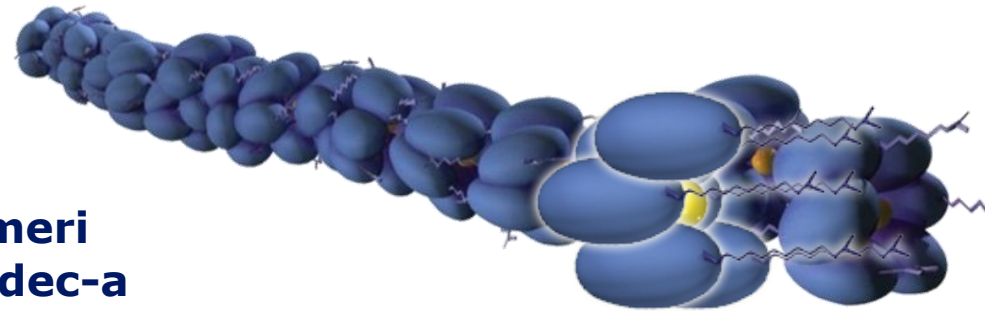


# Insulin degludec: sporo oslobađanje nakon vezivanja

Subkutani depo

[Zn<sup>2+</sup> ● ]

**Multiheksameri  
Insulin degludec-a**

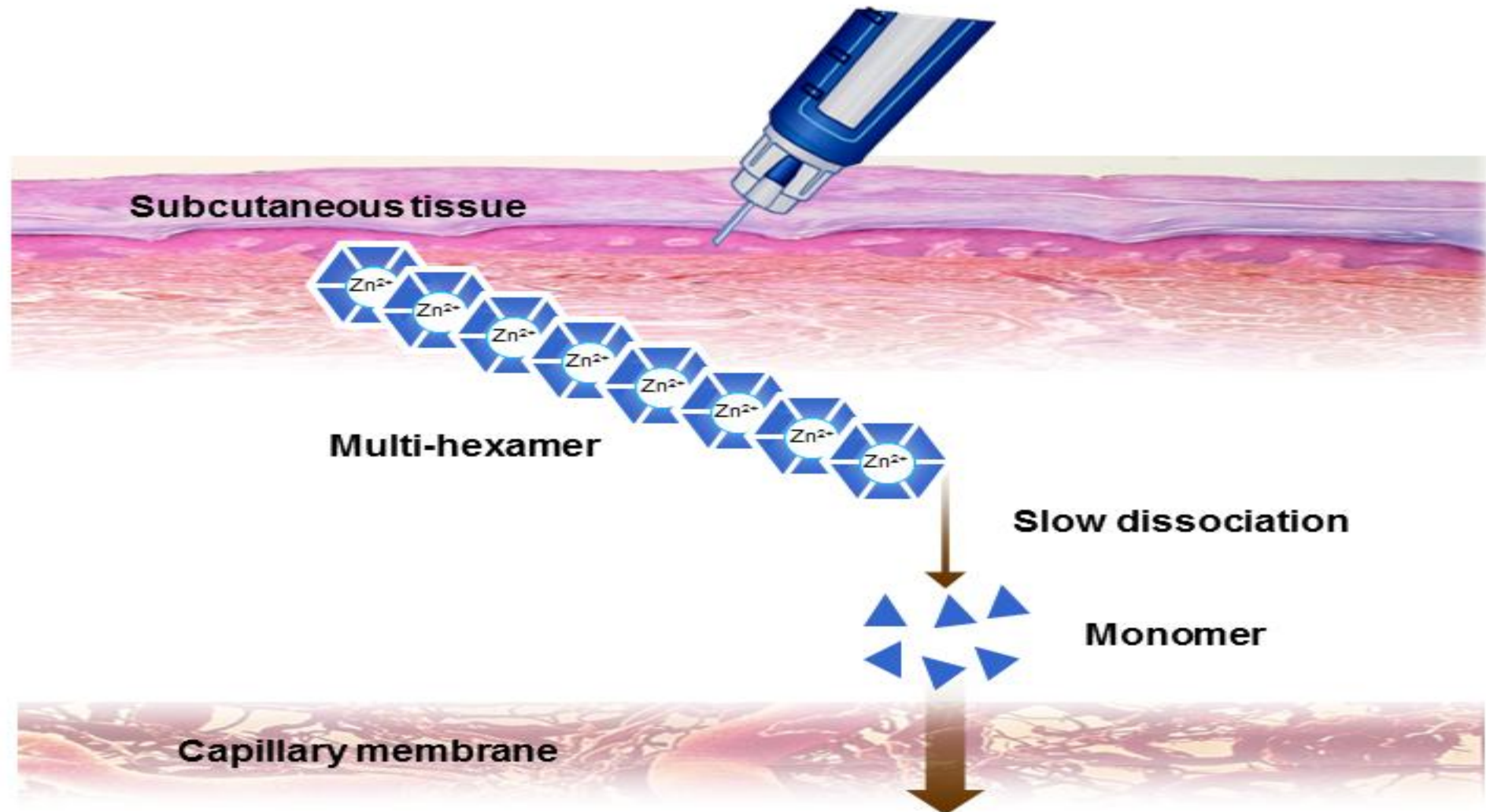


**Zink sporo difunduje dovodeći do  
oslobađanja heksamera iz kojih se  
dalje oslobađaju monomeri**

**Monomeri se iz depoa  
apsorbuju u cirkulaciju**



# IDeg Engineered for Slower Absorption



# Preparati insulina

---



## A. DUŽINA DELOVANJA

	<u>početak</u>	<u>maksimum</u>	<u>dužina</u>
• kratkodelujući	1/2 h	2-4 h	6 h
• srednjedelujući	2-4 h	6-12 h	18-24 h
• dugodelujući	4-6 h	18-24h	24-36 h

## B. POREKLO - STRUKTURA

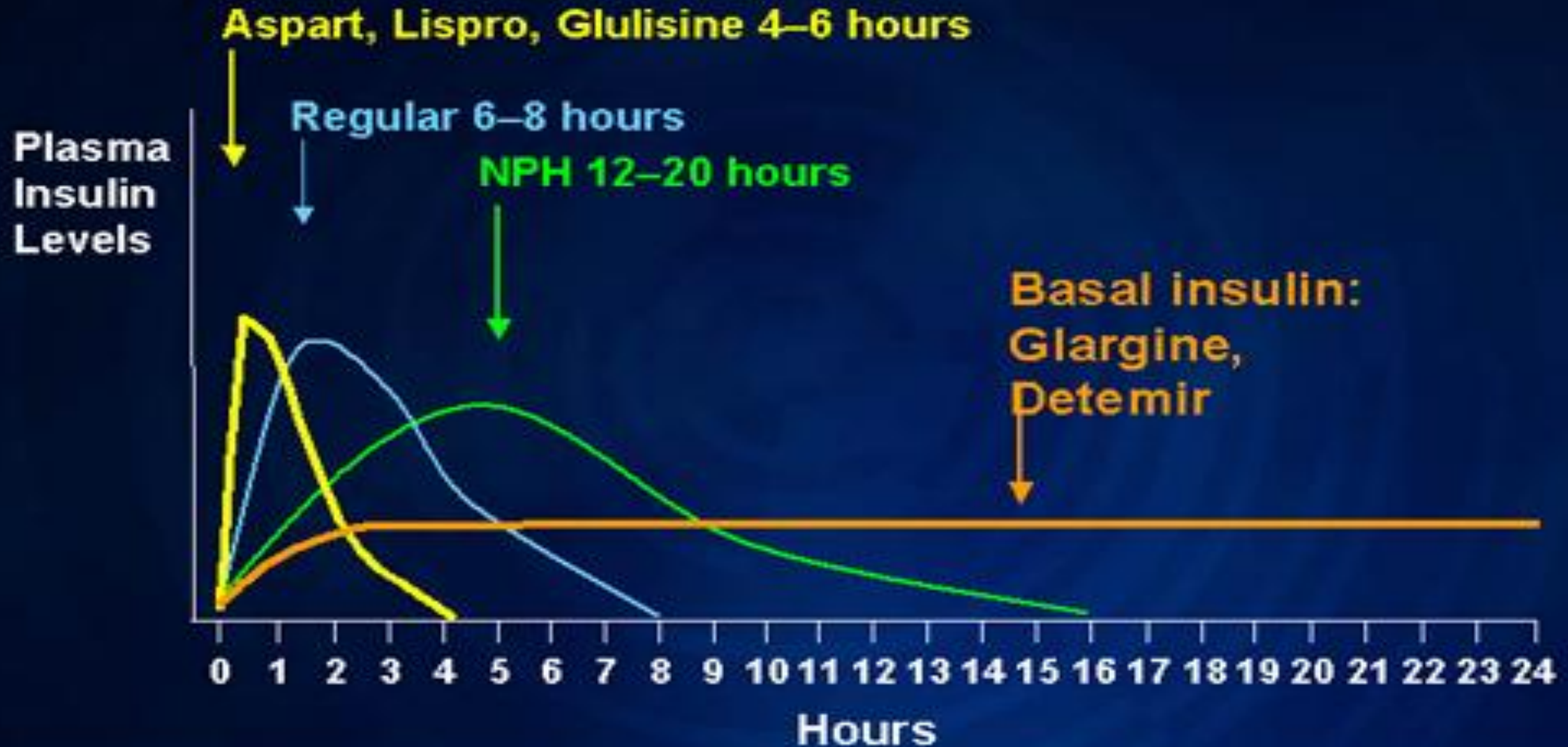
- svinjski
- govedji
- humani
- analozi

## C. PREČIŠĆENOST

- kristalizacija
- hromatografija



# 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