

PREDIABETES - MODERN ENTITY WITH NUMEROUS RISK FACTORS

PREDIJABETES - ENTITET SAVREMENOG DOBA SA BROJNIM FAKTORIMA RIZIKA

Milica Marjanović Petković^{1,2}, Teodora Beljić Živković^{1,2}

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

² Kliničko-bolnički centar Zvezdara, Beograd, Srbija

Correspondence: drmilicamarjanovic@gmail.com

Abstract

Prediabetes (PreDM), the seventh leading cause of mortality, is constantly on the rise. It is estimated that by 2035, the number of people affected by prediabetes will reach 471 million people of the total population. Whether a person with prediabetes will develop type 2 diabetes within the next year, or later, or maybe never, depends on numerous factors, some of which are modifiable (body mass index (BMI), waist circumference (WC), lipid status, smoking habits, physical activity). If a person measures postprandial blood glucose levels higher than 7.8 mmol/L, they have twice the cardiovascular risk compared to someone with normal glycemic control. Hyperinsulinemia causes insulin resistance and endothelial dysfunction, while hyperglycemia leads to oxidative radicals forming and activating proinflammatory cytokines. Prediabetes is often associated with obesity and lipid disorders, which further contribute to elevated cardiovascular (CV) risk in individuals with prediabetes. There is a significant number of undiagnosed individuals with prediabetes. Therefore, screening all individuals with risk factors, including proper screening measures such as coronary artery calcium (CAC) scoring, is crucial to assess and prevent cardiovascular risk. It is important to correct all risk factors, and achieve normoglycemia in patients with mildly elevated blood glucose levels, initiate pharmacotherapy at the right time, and as a result, reduce the risk of cardiovascular diseases, cerebrovascular diseases, chronic kidney disease, cancer, and dementia.

Keywords:

prediabetes,
cardiovascular risk,
coronary artery
calcification

Sažetak

Predijabetes (PreDM), kao sedmi uzrok mortaliteta, stalno je u porastu i smatra se da će do 2035. godine u svetu broj obolelih iznositi čak 471 milion ukupne populacije. Da li će osoba sa predijabetesom razviti tip 2 dijabetesa u narednih godinu dana ili kasnije ili možda nikada zavisi od brojnih faktora, od kojih su neki dostupni korekciji: indeks telesne mase (ITM), obim struka (OS), nivo lipidnog statusa, pušačke navike, fizička aktivnost. Ukoliko osoba nakon obroka izmeri glikemiju veću od 7,8 mmol/L, ima dvostruko veći kardiovaskularni rizik u odnosu na osobu sa normalnom glikoregulacijom. Hiperinsulinemija uzrokuje insulinsku rezistenciju i disfunkciju endotela, a hiperglikemija stvaranje oksidativnih radikala i aktiviranje proinflamatornih citokina. Navedeni poremećaji su često udruženi sa gojaznošću i poremećajima lipidnog statusa, tako da utiču da osobe sa predijabetesom imaju i povišen kardiovaskularni (KV) rizik. Veliki je broj nedijagnostikovanih osoba sa predijabetesom. Zato je neophodno raditi skrining svima sa faktorima rizika, uključujući i korisne skrining faktore kao što je određivanje koronane arterijske kalcifikacije (CAC) za procenu i prevenciju KV rizika. Neophodno je korigovati sve faktore rizika, dovesti osobu u normoglikemijsko stanje, uvesti i medikamentoznu terapiju na vreme i na taj način smanjiti KV rizik, kao i rizik od cerebrovaskularnih bolesti, hronične bolesti bubrega, karcinoma i demencije.

Ključne reči:

predijabetes,
kardiovaskularni rizik,
koronarna arterijska
kalcifikacija

Definicija predijabetesa

Predijabetes (PreDM), termin definisan 2002. godine, predstavlja stanje koje se potvrđuje povišenim nivoom glikemije u krvi u odnosu na referentne vrednosti, ali nedovoljno povišenim da bi se ispunili dijagnostički kriterijumi za tip 2 dijabetesa (T2D) (1).

Dijagnostički kriterijumi za predijabetes

Prema najnovijim smernicama Američke asocijacije za dijabetes (engl. *American Diabetes Association* - ADA) predijabetes ima osoba koja ispuni bar jedan od sledećih kriterijuma nakon urađenog oralnog testa na toleranciju glukoze (OGTT) sa 75 g rastvorene glukoze u 300 ml vode: oštećenu glikemiju našte (engl. *Impaired fasting glucose* - IFG) ukoliko je nivo glikemije našte u plazmi od 5,6 do 6,9 mmol/L; oštećenu toleranciju glukoze (engl. *Impaired glucose tolerance* - IGT) sa nivoima glikemije u plazmi u 120 min OGTT-a u rasponu od 7,8 do 10,9 mmol/L ili vrednost glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) u rasponu od 5,7 do 6,4%.

Međutim, kriterijumi Američke asocijacije za dijabetes i Svetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organisation* - WHO) razlikuju se po vrednostima za dijagnozu IFG-a. Kako je navedeno, ADA definiše IFG kao nivo glikemije 5,6 - 6,9 mmol/L, dok WHO definiše IFG kao nivo glikemije u krvi 6,1 - 6,9 mmol/L, dok za ostale parametre obe organizacije uzimaju iste referentne vrednosti (2, 3).

Prevalencija predijabetesa

Prema podacima Međunarodne federacije za dijabetes (engl. *International Diabetes Federation* - IDF) procenjeno je da je u 2021. godini bilo više od pola miliona odraslih osoba (10,6% svetske populacije) koji su imali IGT, a oko 319 miliona odraslih osoba (6,2% svetske

populacije) IFG. Do 2045. godine broj odraslih osoba sa IGT će se povećati na minimum 730 miliona (11,4%), a broj osoba sa IFG na 441 milion odraslih osoba (6,9%). Procene prevalencije IFG-a, koristeći kriterijum IDF, bila bi još veća u poređenju sa procenama zasnovanim na WHO (4).

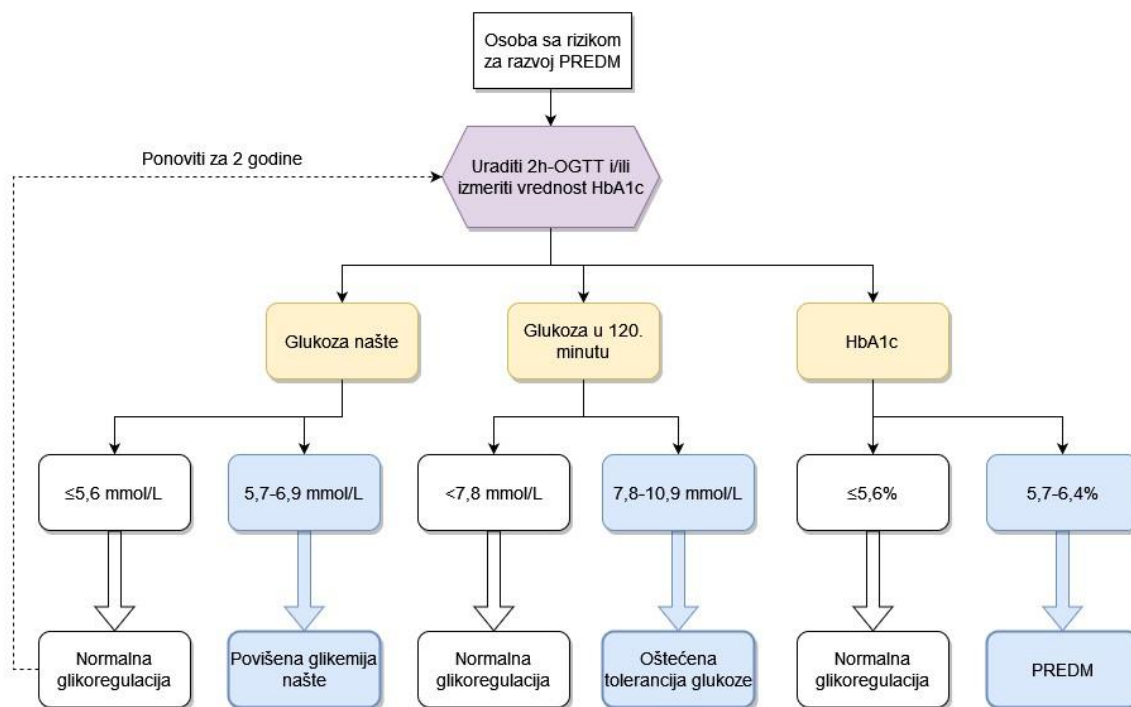
Incidencija dijabetesa na godišnjem nivou za IFG iznosi oko 4 - 6%, za IGT oko 6 - 9%, a za oba poremećaja zajedno oko 15 - 19% (5, 6). Oko 5 - 10% osoba sa predijabetesom obično pređe u T2D u narednih godinu dana, a do 70% osoba sa predijabetesom razvije T2D u narednih desetak godina (7).

U kom će se pravcu razvijati predijabetes zavisi od brojnih faktora, kao što su dominantni patofiziološki mehanizam u okviru predijabetesa, konstitucija osobe, tj. indeks telesne mase (ITM) i obim struka (OS), lipidni status, pušačke navike, fizička aktivnost, komorbiditeti (npr. hipertenzija, steatozna bolest jetre) i porodična predispozicija (2).

Skrining za predijabetes

Zbog prethodno navedenih podataka preporučuje se skrining za predijabetes kod osoba starijih od 45 godina, osoba sa pozitivnom porodičnom anamnezom dijabetesa, kod osoba sa već prekomernom telesnom težinom (ITM 25 - 29,9 kg/m²), a naročito gojaznih osoba (ITM preko 30 kg/m²), posebno visceralnog tipa, kod osoba sa smanjenom fizičkom aktivnošću, gestacijskim dijabetesom i kod žena koje su rodile bebe teže od 4 kg. Uzimaju se u obzir i dodatni komorbiditeti, kao što su povišeni arterijski pritisak, ishemijska bolest srca, ishemijski moždani udar, dislipidemija (HDL manji od 0,9 mmol/L i/ili trigliceridi veći od 2,0 mmol/L), sindrom policističnih jajnika i drugi endokrini poremećaji koji utiču na regulaciju glikemije ili koji imaju navedeni poremećaj u osnovi (5, 8).

Skrining za predijabetes i/ili tip 2 dijabetesa takođe bi trebalo da se uzme u obzir kod svih sa prekomernom



Slika 1. Dijagnostički kriterijumi za predijabetes (adaptirano iz ElSayed et al. (2)).

telesom težinom ili gojaznošću (ITM preko 25 kg/m²), bez obzira na godine, koji imaju jedan ili više faktora rizika. Skrining treba da počne sa 35 godina, a preporučuje se ponovno testiranje za tri godine ukoliko je inicijalno očuvana glikoregulacija. Po pravilu se kod adekvatno pripremljenih pacijenata sa minimum 10 sati gladovanja prethodno radi standardni OGTT sa 75 g glukoze, mere se vrednosti glikemija pre i nakon 2 sata od popijene glukoze. U dijagnostici predijabetesa/dijabetesa određuje se i vrednost HbA1c. Predijabetes ne treba posmatrati kao klinički entitet sam po sebi već kao faktor rizika za razvoj dijabetesa i kardiovaskularnih bolesti (2,9).

Patofiziološki mehanizmi u predijabetesu

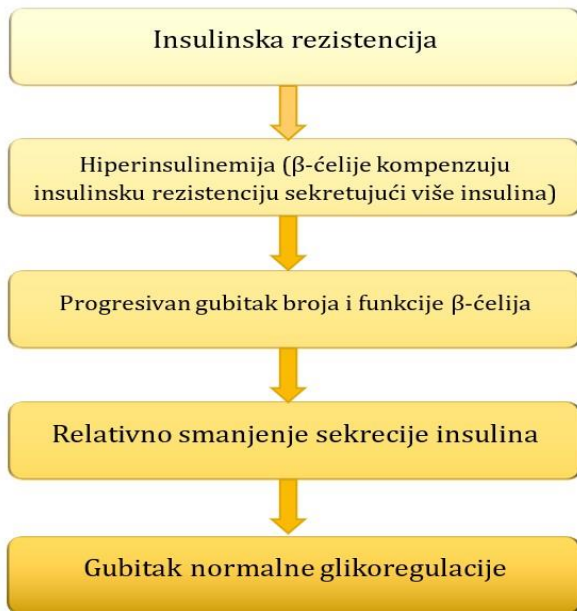
U okviru predijabetesa postoje dva poremećaja: povišena glikemija našte i intolerancija glukoze. Kod prvog poremećaja prisutna je insulinska rezistencija na nivou jetre, dok je osetljivost na nivou skeletnih mišića očuvana. Osobe sa ovim poremećajem imaju oštećenu sekreciju insulina koja se karakteriše smanjenom sekrecijom insulina u prvoj fazi (nakon date glukoze i u narednih 10 minuta) i u ranoj fazi sekrecije (prvih 30 minuta), ali očuvanom kasnom fazom sekrecije insulina (od 60 do 120 minuta OGTT testa). S druge strane, intolerancija na glukozu karakteriše se značajnom rezistencijom na insulin na nivou skeletnih mišića, dok je osetljivost jetre na insulin neznatno smanjena ili potpuno sačuvana. U ovom poremećaju postoji problem sa sekrecijom insulina u obe faze, pri čemu dominira kasna faza (7,9).

Insulinska rezistencija i predijabetes

Insulinska rezistencija (IR) je stanje koje se karakteriše poremećajem u samom ostvarivanju dejstva

insulina, što onemogućava preuzimanje glukoze u ciljnim tkivima, skeletnim mišićima, masnom tkivu i jetri. Zbog toga dolazi do posledične hiperinsulinemije u cilju održavanja normalne glikoregulacije, što na kraju može dovesti do iscrpljivanja β-ćelija pankreasa i, posledično, hiperglikemije, glavnog znaka predijabetesa (preDM), a kasnije i progresije u tip 2 dijabetesa melitusa. U osnovi samog predijabetesa je insulinska rezistencija (10). Znamo da je gojaznost faktor rizika za razvoj insulinske rezistencije, a samo visceralno masno tkivo, zbog svoje sposobnosti da oslobađa inflamatorne citokine, ometa vezivanja insulina za svoje receptore (11,12). Sama akumulacija prekomerne količine lipida u nemasnom tkivu može izazvati lipotoksičnost, dovodeći do ćelijske insuficijencije i apoptoze, što i jeste u osnovi gojaznosti, insulinske rezistencije i T2D. Ishrana takođe ima važnu ulogu u nastanku insulinske rezistencije. To je i potvrdila jedna američka studija u kojoj je pokazano da su osobe koje su unosile više zasićenih i transmasti češće imale dijagnostikovanu insulinsku rezistenciju, dok su osobe koje su u svojoj ishrani imale veći unos vlakana, celovitih žitarica i polinezasićenih masnih kiselina imale manji rizik za razvoj IR (13). Insulinska rezistencija je povezana sa dislipidemijom, hipertenzijom, visceralnom gojaznošću i endotelnom disfunkcijom. Smatra se da je ona deo predijabetesa i najjači prediktor razvoja tipa 2 dijabetesa. Insulinska rezistencija je takođe jak prediktor kardiovaskularnih bolesti, što je povezano sa inflamacijom i ubrzanom aterosklerozom kod osoba sa T2D (14).

Hronična hiperglikemija dovodi do daljeg oštećenja β-ćelija i povećane proizvodnje kiseoničnih radikala, koja se nastavlja i nakon normalizacije nivoa glukoze i lipida, aktivirajući proinflamatorne citokine poput interleukina 1 i 6 (IL-1 i IL-6), C-reaktivnog proteina (CRP) i faktora nekroze tumora (TNF), koji posledično dovode do smanjenja



Slika 2. Patofiziološki mehanizmi u predijabetesu (adaptirano iz Natham et al. (9)).

kontraktilnosti samog srčanog mišića, vazodilatacije krvnih sudova i napredovanja ateroskleroze. Prisustvo ateroskloznog lipidnog statusa, tipičnog za predijabetes i insulinsku rezistenciju, ubrzava proces ateroskleroze, povećavajući rizik od KV morbiditeta i mortaliteta u ovoj populaciji pacijenata (15,16). Osobe koje imaju i IFG i IGT imaju čak 2 puta veći rizik od razvoja dijabetesa i nepovoljnih kardiovaskularnih događaja u poređenju sa osobama koje nemaju ove poremećaje (7). Ukoliko je prisutna veća količina insulina u krvi u odnosu na sam nivo glikemije, što je i odlika same insulinske rezistencije, ta količina insulina utiče na endotel, dovodeći do njegove disfunkcije i pojave povišenog arterijskog krvnog pritiska. Kod osobe kod koje glikemija nakon obroka skoči na vrednost veću od 7,8 mmol/L postoji duplo veći kardiovaskularni rizik u odnosu na osobu sa normalnom glikoregulacijom (6, 17, 18).

Gojaznost i fenotipovi predijabetesa

Jedan od najvažnijih predisponirajućih faktora za predijabetes je gojaznost. Prema podacima Instituta za javno zdravlje "Dr Milan Jovanović Batut", na osnovu vrednosti ITM u Srbiji je u 2014. godini bilo oko 20% odraslih koji su imali ITM veći od 25 kg/m² (19). Po podacima za ovu godinu iz Svetskog atlasa gojaznosti, u Srbiji će do 2035. godine biti 34% prekomerno uhranjenih i gojaznih, znači svaki 3 stanovnik naše zemlje ima povišeni ITM, tj. godišnji porast gojaznosti na nacionalnom nivou je 2,1%. Podaci za dečju populaciju su još više zabrinjavajući. Smatra se da je stopa rasta gojaznosti kod dece 5,2% na godišnjem nivou (20).

Opisano je šest fenotipova predijabetesa. Prvi tip čine osobe sa prekomernom telesnom težinom (ITM 25 - 30 kg/m²) i početnom poremećenom insulinskom senzitivnošću, ali je insulinska sekrecija očuvana. Drugi tip čine normalno uhranjene osobe (ITM 18,5 - 24,9 kg/m²),

bez ispada u insulinskoj senzitivnosti i sekreciji. Umereno povećana telesna težina ili gojaznost sa delimično smanjenom ili smanjenom sekrecijom insulina karakteristična je za treći tip. U četvrti spadaju gojazne osobe (ITM > 30 kg/m²) sa očuvanom insulinskom senzitivnošću, dok u peti spadaju osobe koje su gojazne, imaju masnu jetru i smanjenu insulinsku i sekreciju i senzitivnost. Gojazna osoba koja u sebi ima više visceralnog masnog tkiva i prisutan rizik za razvoj hronične bolesti bubrega spada u šesti fenotip predijabetesa. Metabolički zdraviji podtipovi predijabetesa su jedan, dva i četiri, znači oni koji imaju očuvanu insulinsku sekreciju i zbog toga i manji kardiovaskularni rizik (18, 21-23).

Predijabetes i kardiovaskularni rizik

Osobe koje imaju dijagnostikovanu insulinsku rezistenciju imaju povećan kardiovaskularni rizik u odnosu na zdravu populaciju. Insulinska rezistencija, sama po sebi, povećava količinu masti u krvotoku, koja doprinosi razvoju ateroskleroze i, posledično, pojavi povišenog krvnog arterijskog pritiska (14, 24). Dolazi do smanjenja elastičnosti krvnih sudova i povećanja same rigidnosti ili stimulisanja aktivnosti simpatičkog nervnog sistema, što sve doprinosi nastanku arterijske hipertenzije (24, 25). Hiperinsulinemija u krvi dovodi do oštećenja endotela, proliferacije glatkih mišićnih ćelija u zidu krvnih sudova i porasta arterijskog krvnog pritiska. Osim toga, insulinska rezistencija je u osnovi hronične inflamacije koja može oštetiti krvne sudove, što dovodi do ateroskleroze i povećanog rizika od srčanog i moždanog udara (14). Zbog svega navedenog, osobe sa predijabetesom imaju povećan kardiovaskularni rizik (17).

Insulinska rezistencija, definisana pomoću homeostaznog modela za procenu insulinske rezistencije (HOMA-IR), povezana je s većim rizikom od kardiovaskularnih bolesti (KVB) kod osoba s predijabetesom i dijabetesom, naročito gojaznih, ali ne i kod osoba s normalnom tolerancijom glukoze (26).

Insulinska rezistencija i predijabetes su snažno povezani sa metaboličkim i kardiovaskularnim poremećajima kao što su dislipidemija, hipertenzija, visceralna gojaznost, intolerancija glukoze i endotelna disfunkcija.

Ambrela (*Umbrella*) pregled iz 2022. godine, koji je uključio 95 metaanaliza, pokazao je da je relativni rizik od smrtnosti bilo kog uzroka i kardiovaskularnih bolesti (KVB) za 39% veći kod osoba sa predijabetesom u odnosu na one sa normoglikemijom. Pored povećane smrtnosti, postoji veza i između predijabetesa i povećane incidencije kardiovaskularnih događaja, koronarne bolesti srca i srčane insuficijencije, kao i moždanog udara i hronične bolesti bubrega. Svetska zdravstvena organizacija navodi da osobe s predijabetesom imaju povećan rizik od infarkta miokarda (3, 26). Ove godine je u jednoj objavljenoj studiji, koja je uključila skoro 18.000 pacijenata sa novonastalom atrijskim fibrilacijom, pokazano da su osobe sa predijabetesom i atrijskom fibrilacijom imale povećani rizik od hroničnog srčanog popuštanja i češćih hospitalizacija u odnosu

na osobe sa normalnom glikoregulacijom. Osobe koje su uspele da vrate svoje stanje predijabetesa u stanje normoglikemije imale su neuporedivo manji rizik od navedenih kardiovaskularnih komplikacija (27).

Procenat osoba koje su imale akutni koronarni sindrom i postojeći predijabetes je visoka. Studija sprovedena u Indiji je pokazala da je 48,4% pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom imalo predijabetes, a 25% T2D (28).

Osobe sa predijabetesom imaju povećan rizik i od cerebrovaskularnih bolesti, uključujući tranzitorni ishemijski atak, moždani udar i ponovljeni moždani udar (29,30). Uticaj dijabetesa na kratkoročnu prognozu akutnog ishemijskog moždanog udara je dobro poznat, dok postoji manje podataka o predijabetesu. Imajući u vidu da je to stanje koje prethodi dijabetesu, smatra se faktorom rizika za nepovoljnije ishode akutnog ishemijskog moždanog udara (31).

Predijabetes podrazumeva postojanje IGT i/ili IFG, s tim da je rizik od KV morbiditeta i mortaliteta značajnije veći kod osoba sa IGT (32).

Predijabetes i koronarna arterijska kalcifikacija

Prema najnovijim smernicama, izdatim od strane Evropske asocijacije endokrinologa i Evropske asocijacije kardiologa, u dogovoru sa Evropskom asocijacijom za dijabetes, preporučuje se određivanje kalcijum skora (engl. *Coronary Artery Calcium Score* - CACS), kao jednog od načina za skrining dokazanog KV rizika kod osoba i sa predijabetesom i sa T2D. Određivanje CACS predstavlja neinvazivnu metodu kojom se procenjuju prisustvo, lokalizacija i veličina kalcifikovanog plaka u zidovima koronarnih arterija koja se obično meri pomoću multislajmsne kompjuterizovane tomografije (MSCT). Zbog relativno visokog atomskog broja, atom kalcijuma jako slabo prima X-zrake, tako da se na snimku dobijenom MSCT prikazuje svetlije u odnosu na okolna tkiva i njegova debljina je dostupna merenju. Ukupna vrednost CACS je rezultat vrednosti CACS na glavnim koronarnim arterijama (levoj, desnoj, LAD i cirkumfleksnoj). Kalcijumski depoziti označavaju prisustvo ateroskleroze u koronarnim arterijama, zbog čega je CACS koristan alat u proceni rizika od kardiovaskularnih događaja. Veći CACS je povezan sa većim rizikom od naznačenih događaja (33-35). Priznat je kao jedna od najsenzitivnijih metoda za procenu kardiovaskularnih rizika kod asimptomatskih pacijenata sa T2D (35). Dokazano je da pacijenti sa T2D imaju povišen kalcijumski skor (36).

Ranije se smatralo da pacijenti sa predijabetesom imaju isti rizik od kardiovaskularnih oboljenja kao i osobe sa normoglikemijom, ali studije pokazuju drugačije. Osobe sa predijabetesom imaju viši CACS nego osobe sa normoglikemijom, što ih svrstava u populaciju sa povećanim rizikom (35). Osobe sa predijabetesom imaju čak 2,36 puta veću šansu da razviju kalcifikaciju koronarnih arterija (37). Osim toga, kod osobe sa predijabetesom postoji brža progresija kalcifikacije koronarnih arterija u odnosu na osobe sa normoglikemijom (38).

Značaj CACS se ogleda u tome da može identifikovati osobe sa povećanim rizikom od razvoja kardiovaskularne bolesti čak i pre nego što se pojave simptomi, što omogućava primenu ranih intervencija i korekciju već postojećih faktora rizika (35,39).

Predijabetes - osvrt na kliničke studije

Promena stila života pokazala se kao efikasna strategija u sprečavanju ili usporavanju progresije predijabetesa u T2D. To uključuje promene u načinu ishrane, fizičkoj aktivnosti i korekciji telesne mase. Metaanaliza randomizovanih kontrolisanih studija, među kojima su bile i 2 velike studije: Program prevencije dijabetesa (engl. *The Diabetes Prevention Program* - DPP) i Finska studija prevencije dijabetesa (engl. *The Finnish Diabetes Prevention Study* - DPS), pokazala je da korekcija samog načina života smanjuje rizik od razvoja T2D za približno 58% kod ljudi sa predijabetesom u poređenju s placebom. U obe studije je svaki pad u telesnoj masi od 1 kg u grupi koja je promenila stila života bio povezan sa smanjenjem rizika za budući T2D za 15% do 16% (39-43).

Predijabetes - kako lečiti?

Promena stila života je mnogo efikasnija i ekonomičnija u poređenju sa standardnom terapijom. Uvođenje adekvatne fizičke aktivnosti, koja podrazumeva najmanje 150 min umerene fizičke aktivnosti nedeljno (angažovanje velikih mišićnih grupa) ili najmanje 75 min nedeljno intenzivne fizičke aktivnosti, podeljene na 3 ili više dana, bez pauze veće od 2 dana, neophodno je za dobru glikoregulaciju. Povećanje broja koraka za samo 500 dnevno smanjuje rizik za kardiovaskularne bolesti i mortalitet od ovih oboljenja za 2 do 9%.

Promena načina ishrane podrazumeva smanjenje ukupnog unosa masti i kalorija, gde je potrebno smanjiti unos kalorija i soli, a povećati unos voća, povrća, integralnih žitarica i izvora proteina sa niskim sadržajem masti. Svakog pacijenta je poželjno uputiti nutricionisti radi individualnog pristupa i korekcije ishrane u odnosu na starosnu dob, komorbiditete, profesiju i fizičku aktivnost koju primenjuje (44,45).

Metformin je lek koji se široko koristi za lečenje T2D, ali je i prvi lek izbora za predijabetes i po preporukama Evropskog udruženja za endokrinologiju (ECE) i Evropske asocijacije za studije o dijabetesu (EASD). Metformin deluje tako što smanjuje količinu glukoze koju proizvodi jetra i poboljšava osetljivost na insulin, povećava insulinsku senzitivnost i poboljšava funkciju β -ćelija pankreasa. Nekoliko kliničkih studija je pokazalo da kod ljudi sa predijabetesom metformin smanjuje rizik od razvoja dijabetesa za oko 31%. Ovaj lek ima i dodatne koristi za osobe sa predijabetesom, kao što su poboljšanje lipidnog profila u krvi i smanjenje rizika od kardiovaskularnih oboljenja (46). Dodatno, metformin se pokazao efikasnim u sprečavanju povećanja telesne mase i podsticanju njenog gubitka. Američka asocijacija za dijabetes preporučuje

primenu metformina kod osoba sa visokim rizikom od nastanka dijabetesa, posebno kod onih starosti 25 - 59 godina sa indeksom telesne mase preko 35 kg/m², povišenom glikemijom našte preko 6,1 mmol/L, povišenim HbA1c preko 6% ili kod osoba koje su prethodno imale gestacijski dijabetes (2, 46).

S obzirom na to da predijabetes predstavlja priliku za modifikovanje faktora rizika na koje se može uticati, kao što su gojaznost, ishrana sa visokim kalorijskim unosom i fizička neaktivnost, promenu stila života bi trebalo uzeti u obzir kao terapiju prvog izbora za sprečavanje ili usporavanje razvoja T2D, a ujedno razmotriti upotrebu primene i metformina zbog prisutnog KV rizika.

Zaključak

Osobe koje boluju od predijabetesa imaju nepredvidivu prognozu. Mogu za kratak vremenski period da razviju T2D, nealkoholnu masnu jetru, ateroskleroznu kardiovaskularnu bolest ili hroničnu bolest bubrega. S druge strane, imamo brojne faktore rizika koji im mogu pomoći da progresiju svoje bolesti na neki način uspore, korigujući ih. Ukoliko se koriguje sam stil života, uvede adekvatna fizička aktivnost u odnosu na godine starosti i prisutne druge komorbiditete, već prisutan KV rizik se može smanjiti. Uvođenjem metformina na vreme, kao i adekvatne terapije za korekciju aterogenog lipidnog statusa i povišenog arterijskog krvnog pritiska smanjuje se rizik od hroničnih bolesti. Kod osoba sa pozitivnom porodičnom predispozicijom i za T2D i za KV bolesti, kod osoba koji su pušači, uzimaju antihipertenzivnu terapiju značajno je određivanje CACS kao markera predvidivosti KV događaja u periodu od narednih 10 godina. Skrining na predijabetes i T2D takođe bi trebalo da se razmotri kod odraslih sa prekomernom telesnom masom ili gojaznošću, bez obzira na godine, koji imaju jedan ili više faktora rizika. Pravovremenim korigovanjem brojnih faktora rizika, uvođenjem farmakoterapije i promenom životnog stila osobe sa predijabetesom mogu držati svoju bolest pod kontrolom i smanjiti prisutan KV rizik.

Literatura

1. Buysschaert M, Bergman M. Definition of Prediabetes. *Med Clin North Am.* 2011; 95(2):289-97.
2. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2022; 46(Suppl 1):S19-40.
3. Schlesinger S, Neuenschwander M, Barbaresko J, Lang A, Maalmi H, Rathmann W, et al. Prediabetes and risk of mortality, diabetes-related complications and comorbidities: umbrella review of meta-analyses of prospective studies. *Diabetologia.* 2022; 65(2):275-85.
4. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 10th ed.* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2019.
5. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2020; 44(Suppl 1):S1-2.
6. Cohen RM, Haggerty S, Herman WH. HbA1c for the Diagnosis of Diabetes and Prediabetes: Is It Time for a Mid-Course Correction? *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(12):5203-6.
7. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet.* 2012; 379(9833):2279-90.
8. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care;* 46(Suppl 1):S41-8.
9. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, et al. American Diabetes Association. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care.* 2007; 30(3):753-9.
10. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin Resistance: A Multifaceted Syndrome Responsible for NIDDM, Obesity, Hypertension, Dyslipidemia, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Diabetes Care.* 1991; 14(3):173-94.
11. Hocking S, Samocha-Bonet D, Milner KL, Greenfield JR, Chisholm DJ. Adiposity and Insulin Resistance in Humans: The Role of the Different Tissue and Cellular Lipid Depots. *Endocr Rev.* 2013; 34(4):463-500.
12. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans Fatty Acids and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2006; 354(15):1601-13.
13. Fretts AM, Mozaffarian D, Siscovick DS, Djousse L, Heckbert SR, King IB, et al. Plasma Phospholipid Saturated Fatty Acids and Incident Atrial Fibrillation: The Cardiovascular Health Study. *J Am Heart Assoc.* 2014; 3(3):e000889.
14. Yazıcı D, Sezer H. Insulin Resistance, Obesity and Lipotoxicity. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 960:277-304.
15. Brannick B, Dagogo-Jack S. Prediabetes and Cardiovascular Disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018; 47(1):33-50.
16. DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. Assessment and Treatment of Cardiovascular Risk in Prediabetes: Impaired Glucose Tolerance and Impaired Fasting Glucose. *Am J Cardiol.* 2011; 108(3 Suppl):3B-24B.
17. Ferrannini E, Gastaldelli A, Iozzo P. Pathophysiology of Prediabetes. *Med Clin North Am.* 2011; 95(2):327-339.
18. Marjanović Petković M, Vuksanović M, Beljić Živković T. Predijabetes i kardiovaskularni rizik. *Zvezdara Clinical Proceedings.* 2019; 20(1-2):17-9.
19. Institut za javno zdravlje Srbije Dr Milan Jovanović Batut. *Rezultati istraživanja zdravlja stanovništva Srbije 2013. godina.* Beograd; 2014.
20. World Obesity Federation, *World Obesity Atlas 2023. Country scorecards Prevalence for Serbia.* 2023; 184.
21. Schmid V, Wagner R, Sailer C, Fritsche L, Kantartzis K, Peter A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and impaired proinsulin conversion as newly identified predictors of the long-term non-response to a lifestyle intervention for diabetes prevention: results from the TULIP study. *Diabetologia.* 2017; 60(12):2341-51.
22. Wagner R, Heni M, Tabák AG, Machann J, Schick F, Randrianarisoa E, et al. Pathophysiology-based subphenotyping of individuals at elevated risk for type 2 diabetes. *Nat Med.* 2021; 27(1):49-57.
23. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6(5):361-9.
24. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zúñiga FA. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2018; 17(1):122.
25. Laakso M, Kuusisto J. Insulin resistance and hyperglycaemia in cardiovascular disease development. *Nat Rev Endocrinol.* 2014; 10(5):293-302.
26. Wang T, Li M, Zeng T, Hu R, Xu Y, Xu M, et al. Association Between Insulin Resistance and Cardiovascular Disease Risk Varies According to Glucose Tolerance Status: A Nationwide Prospective Cohort Study. *Diabetes Care.* 2022; 45(8):1863-72.
27. Huang JY, Tse YK, Li HL, Chen C, Zhao CT, Liu MY, et al. Prediabetes Is Associated With Increased Risk of Heart Failure Among Patients With Atrial Fibrillation. *Diabetes Care.* 2022; 46(1):190-6.

28. Sen K, Mukherjee AK, Dharchowdhury L, Chatterjee A. A study to find out the proportion of prediabetes in patients with acute coronary syndrome in a medical college of Kolkata. *J Indian Med Assoc.* 2008; 106(12):776–8.
29. Urabe T, Watada H, Okuma Y, Tanaka R, Ueno Y, Miyamoto N, et al. Prevalence of Abnormal Glucose Metabolism and Insulin Resistance Among Subtypes of Ischemic Stroke in Japanese Patients. *Stroke.* 2009; 40(4):1289–95.
30. Tanaka R, Ueno Y, Miyamoto N, Yamashiro K, Tanaka Y, Shimura H, et al. Impact of diabetes and prediabetes on the short-term prognosis in patients with acute ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 2013; 332(1–2):45–50.
31. Cai X, Zhang Y, Li M, Wu JH, Mai L, Li J, et al. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. *BMJ.* 2020; 370:m2297.
32. Greenland P, Blaha MJ, Budoff MJ, Erbel R, Watson KE. Coronary Calcium Score and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72(4):434–47.
33. Criqui MH, Denenberg JO, Ix JH, McClelland RL, Wassel CL, Rifkin DE, et al. Calcium Density of Coronary Artery Plaque and Risk of Incident Cardiovascular Events. *JAMA.* 2014; 311(3):271–8.
34. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41(2):255–323.
35. Sow MA, Magne J, Salle L, Nobecourt E, Preux PM, Aboyans V. Prevalence, determinants and prognostic value of high coronary artery calcium score in asymptomatic patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complications.* 2022; 36(8):108237.
36. Cho Y, Chang Y, Ryu S, Kim Y, Jung HS, Kang J, et al. Persistence or regression of prediabetes and coronary artery calcification among adults without diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2023; 188(1):lvac001.
37. Wattanaseth T, Maiprasert M, Teng-Ummuay P, Sugkraroek P, Norchai P. Correlation between prediabetes, coronary artery calcification and cardiovascular risk factors: A 5-year retrospective case study. *ASEAN J Radiol.* 2022; 23(1):10–23.
38. Choi IY, Chang Y, Cho Y, Kang J, Jung HS, Wild SH, et al. Prediabetes diagnosis is associated with the progression of coronary artery calcification: The Kangbuk Samsung Health Study. *Diabetes Obes Metab.* 2022; 24(11):2118–26.
39. The Diabetes Prevention Program Research Group. Impact of Intensive Lifestyle and Metformin Therapy on Cardiovascular Disease Risk Factors in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care.* 2005; 28(4):888–94.
40. Fritsche A, Wagner R, Heni M, Kantartzis K, Machann J, Schick F, et al. Different Effects of Lifestyle Intervention in High- and Low-Risk Prediabetes: Results of the Randomized Controlled Prediabetes Lifestyle Intervention Study (PLIS). *Diabetes.* 2021; 70(12):2785–95.
41. Glechner A, Keuchel L, Affengruber L, Titscher V, Sommer I, Matyas N, et al. Effects of lifestyle changes on adults with prediabetes: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes.* 2018; 12(5):393–408.
42. Anderson JM. Achievable Cost Saving and Cost-Effective Thresholds for Diabetes Prevention Lifestyle Interventions in People Aged 65 Years and Older: A Single-Payer Perspective. *J Acad Nutr Diet.* 2012; 112(11):1747–54.
43. Li R, Qu S, Zhang P, Chattopadhyay S, Gregg EW, Albright A, et al. Economic Evaluation of Combined Diet and Physical Activity Promotion Programs to Prevent Type 2 Diabetes Among Persons at Increased Risk: A Systematic Review for the Community Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2015; 163(6):452–60.
44. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2022; 45(11):2753–86.
45. Hostalek U, Gwilt M, Hildemann S. Therapeutic Use of Metformin in Prediabetes and Diabetes Prevention. *Drugs.* 2015; 75(10):1071–94.
46. Velazquez A, Ali E, Merovci A, Agyin C IV, Terasawa T, Abdulghani M, et al. 644-P: Effect of Pharmacologic (EPIC) Therapy on Insulin Sensitivity and Beta-Cell Function in Prediabetes (PreDM). *Diabetes.* 2022; 71(Suppl 1):644-P.