



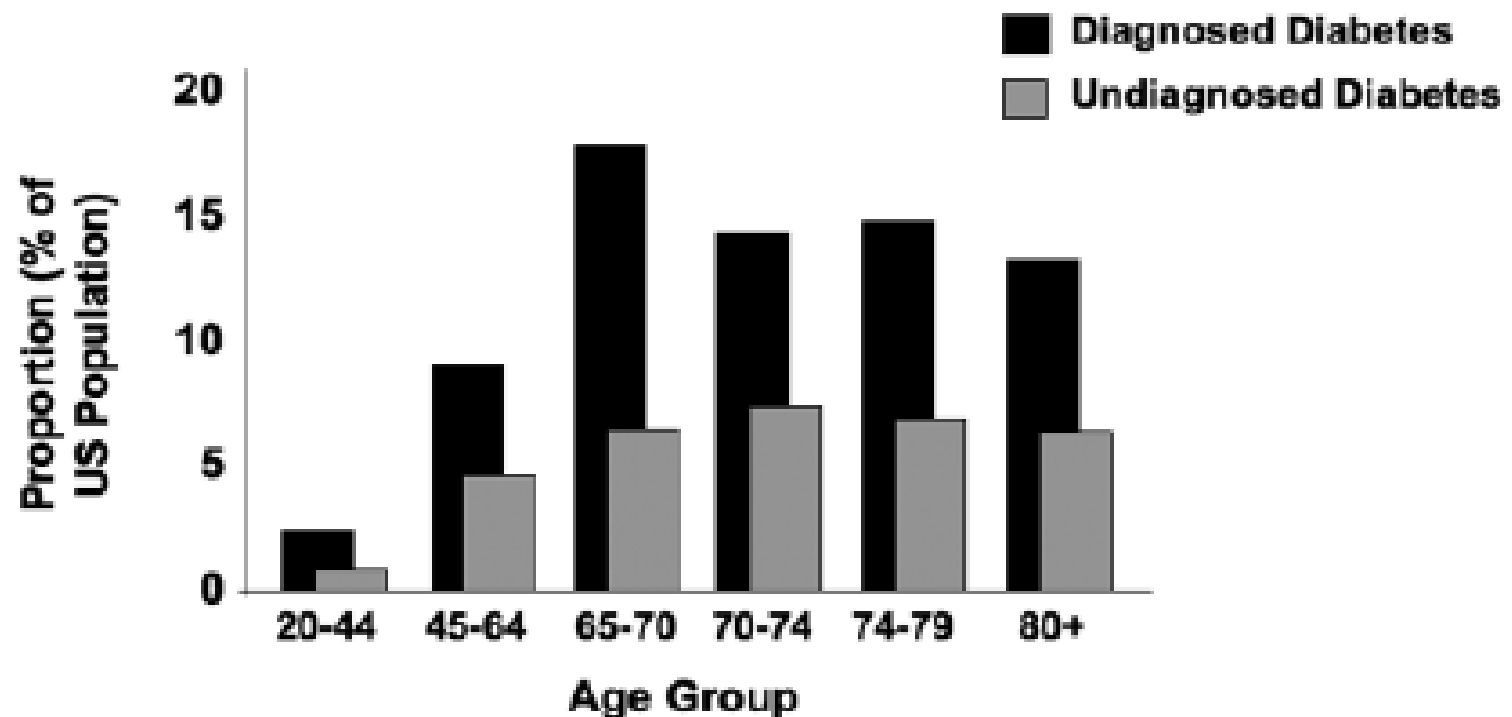
# **ALGORYTMY DIAGNOSTYKI CUKRZYCY**

Maria Górska

Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób  
Wewnętrznych

Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

# CUKRZYCA NIEROZPOZNANA



# KRYTERIA ROZPOZNANIA CUKRZYCY

OBJAWY KLINICZNE +  
PRZYGODNA GLIKEMIA > 200mg/dl

# ROZPOZNAWANIE CUKRZYCY

|                           |               |
|---------------------------|---------------|
| <b>Przygodna glikemia</b> | <b>95%</b>    |
| <b>Glikemia na czczo</b>  | <b>3%</b>     |
| <b>OGTT</b>               | <b>&lt;1%</b> |
| <b>HbA1C</b>              | <b>2%</b>     |

*Ealovega MW et al. Diabetes Care, 2004,27:9-12*

# PRZYPADKOWA GLIKEMIA – CZUŁOŚĆ I SPECYFICZNOŚĆ

**TABLE 3.** Sensitivity and specificity of achieved in screening for diabetes based on random plasma glucose of various levels (70)

| Random plasma glucose<br>(mg/dl) | Sensitivity<br>(%) | Specificity<br>(%) |
|----------------------------------|--------------------|--------------------|
| $\geq 110$                       | 84                 | 65                 |
| $\geq 120$                       | 76                 | 77                 |
| $\geq 130$                       | 63                 | 87                 |
| $\geq 140$                       | 55                 | 92                 |
| $\geq 150$                       | 50                 | 95                 |
| $\geq 160$                       | 44                 | 96                 |
| $\geq 170$                       | 42                 | 97                 |
| $\geq 180$                       | 39                 | 98                 |

# KRYTERIA ROZPOZNANIA CUKRZYCY

GLIKEMIA NA CZCZO > 125 mg/dl  
DWUKROTNIE !

# GLIKEMIA NA CZCZO - ROZBIEŻNOŚCI

RÓŻNICE W 2 OZNACZENIACH 12-15%

*Petersen PH et al.. J Clin Chem Lab Invest 2005,240:51*  
*Ollerton RL et al. Diabetes Care 1999,22:394*

# KRYTERIA ROZPOZNANIA CUKRZYCY

GLIKEMIA NA CZCZO 100-125 mg/dl  
KONIECZNOŚĆ WYKANANIA  
TESTU OBCIĄŻENIA GLUKOZĄ



# KRYTERIA ROZPOZNANIA CUKRZYCY (WHO 1999)

## WARUNKI WYKONANIA TESTU

- ZWYKŁA DIETA
- NA CZCZO, PO 8 GODINNEJ PRZERWIE W JEDZENIU
- OZNACZENIE STEŻENIA GLUKOZY NA CZCZO I 2 GODZINY PO WYPICIU 75 g GLUKOZY
- W TRAKCIE TESTU NIE MOŻNA WYKONYWAĆ WYSIŁKÓW FIZYCZNYCH ANI PRZYJMOWAC POŚLĄKÓW

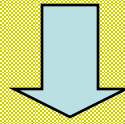
# KRYTERIA ROZPOZNANIA CUKRZYCY

- Glikemia na czczo- oznaczona w próbce krwi pobranej o 8-14h od ostatniego posiłku
- $< 100 \text{ mg/dl}$  ( $5,6 \text{ mmol/l}$ )\*
- **$100-125 \text{ mg/dl}$  ( $5,6-6,9 \text{ mmol/l}$ ) \*\***
- **$\geq 126 \text{ mg/dl}$  ( $7,0 \text{ mmol/l}$ ) \*\*\***
- \* Prawidłowa glikemia na czczo
- \*\* **Nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG)**
- \*\*\* **Cukrzyca**

# KRYTERIA ROZPOZNANIA CUKRZYCY (WHO 1999)

- Glikemia w 120 minucie doustnego testu tolerancji glukozy
- $< 140 \text{ mg/dl}$  (7, 8 mmol/l)\*
- **140-199 mg/dl (7, 8- 11, 0 mmol/l) \*\***
- **$\geq 200 \text{ mg/dl}$  (11, 0 mmol/l) \*\*\***
- \* Prawidłowa
- \*\* **Upośledzona tolerancja glukozy**
- \*\*\* **Cukrzyca**

# GLIKEMIA

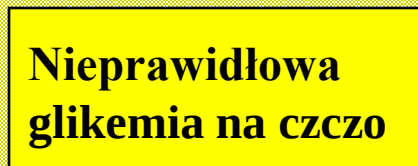


Na czczo



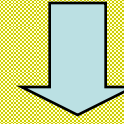
**cukrzyca**

126 mg%



**Nieprawidłowa  
glikemia na czczo**

100 mg%

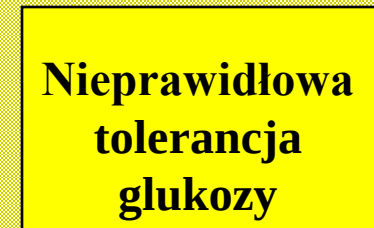


2 godzina OGTT



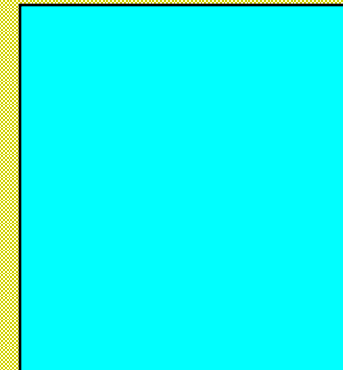
**cukrzyca**

200 mg%

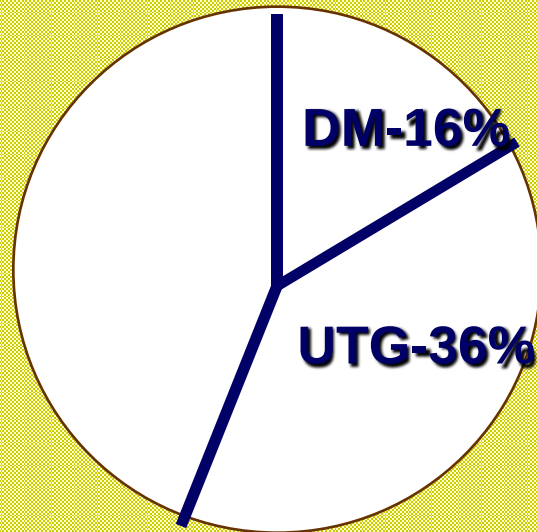


**Nieprawidłowa  
tolerancja  
glukozy**

140 mg%

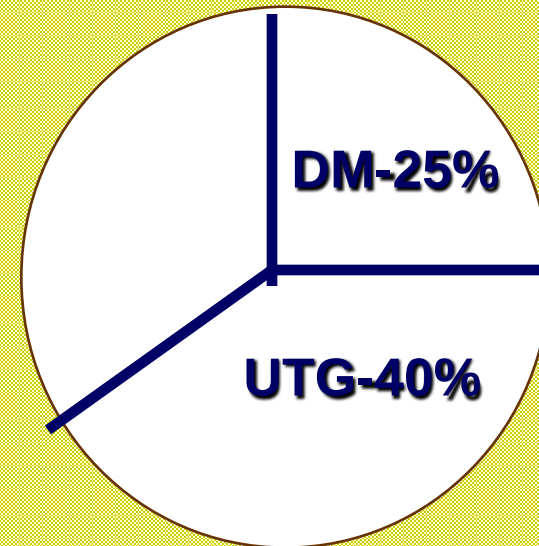


Kowalska I., Prokop J., Bachórzewska-Gajewska H.,  
Telejko B., Kinalska I., Kochman W., Musiał W.  
Diabetes Care 2001;24:897-901



**Angina stabilna; n=363**  
**śr. wiek-52.9**

Norhammar A. i wsp. Lancet 2002;359:2140-2144



**Zawał m.sercowego; n=181**  
**sr.wiek-63.5**

**- w obu badaniach rozpoznanie cukrzycy w 90%  
przypadków w oparciu o stężenie glukozy w 120min testu**

Kowalska I., Kinalska I., Telejko B. Lancet 2002;360:1979

# ROZPOZNAWANIE CUKRZYCY - TRUDNOŚCI

Glikemia na czczo **106 mg/dl**

2 godziny po posiłku **152mg/dl**

Jakie zaburzenie metabolizmu  
węglowodanów można rozpoznać ?

# ROZPOZNAWANIE CUKRZYCY - TRUDNOŚCI

## TEST DOUSTNEGO OBCIĄŻENIA GLUKOZĄ

0 – 101mg/dl

1 godzina – 203mg/dl

2 godziny – 148mg/dl

Jakie zaburzenie metabolizmu  
węglowodanów można rozpoznać ?

# **ZAŁEŻNOŚĆ WYSTĘPOWANIA POWIKŁAŃ NACZYNIOWYCH OD WARTOŚCI GLIKEMII I HbA1C**

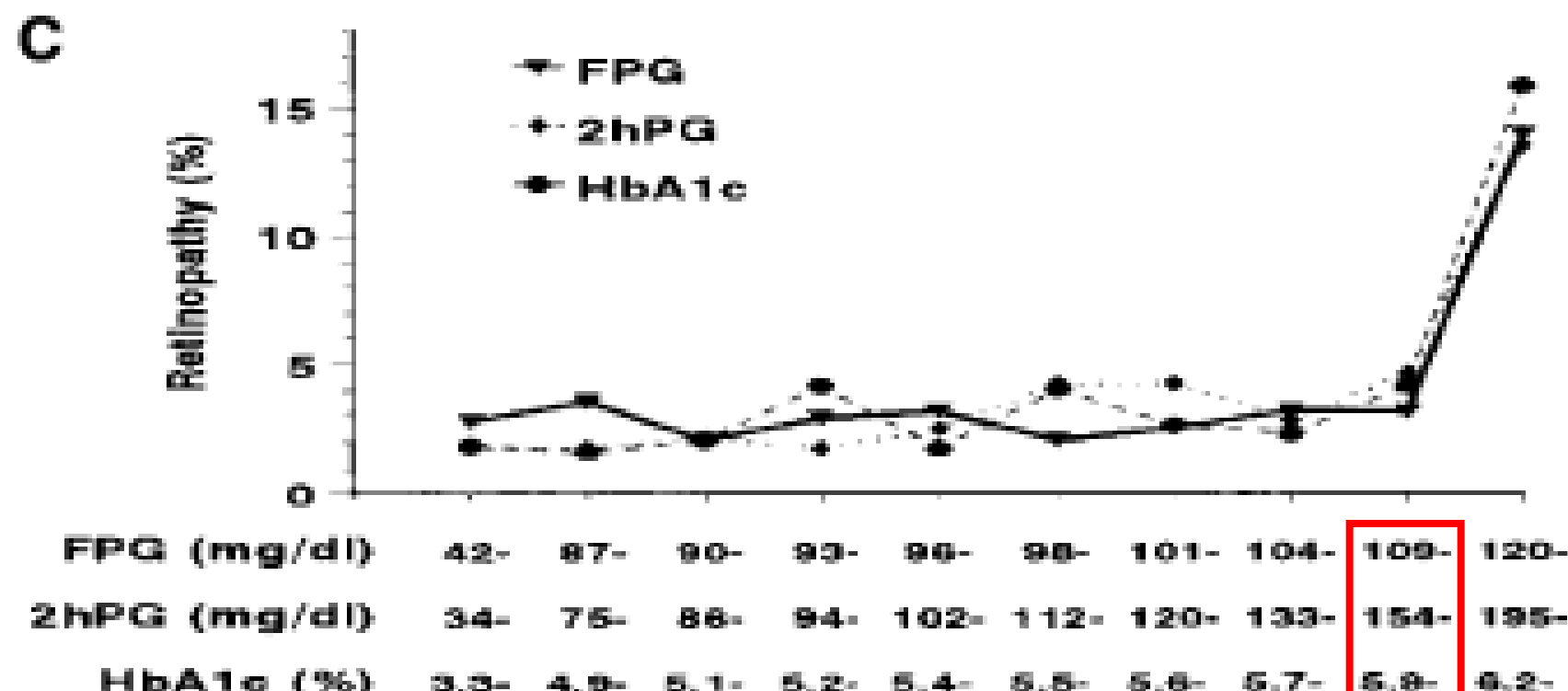


Figure 1—Prevalence of retinopathy by deciles of the distribution of FPG, 2HPG, and A1C in Pima Indians (A), Egyptians (B), and 40- to 74-year-old participants in NHANES III (C). Adapted with permission from ref. 17.



# A New Look at Screening and Diagnosing Diabetes Mellitus

J Clin Endocrinol Metab 2008;93:2447

Christopher D. Saudek, William H. Herman, David B. Sacks, Richard M. Bergenstal, David Edelman, and Mayer B. Davidson

**TABLE 1.** Proposed criteria for screening and diagnosis of diabetes

| Screening*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Diagnosis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <div>FPG <math>\geq</math> 100 mg/dl<br/>A1c <math>&gt;</math> 6.0%<br/>RPG <math>\geq</math> 130 mg/dl</div> <p>If screening result is negative, screen again in 3 yr.</p> <p>If screening result is positive but below the diagnostic threshold, do another test for diagnosis, using a different method.</p> <p>If screening result is above the diagnostic threshold but a second test does not reach the threshold, test again in 1 yr.</p> | <div>FPG <math>\geq</math> 126 mg/dl<br/>A1c <math>\geq</math> 6.5%*<br/>RPG <math>\geq</math> 200 mg/dl<br/>2-h OGTT <math>\geq</math> 200 mg/dl</div> <p>Diagnosis requires confirmation unless unequivocal symptoms of hyperglycemia are present.</p> <p>Diagnosis based on HbA1c requires confirmation using a glucose-dependent test (FPG or OGTT) or, if first HbA1c is <math>\geq</math> 7.0%, by a second HbA1c <math>\geq</math> 6.5%.*</p> <p>In asymptomatic persons with HbA1c <math>\geq</math> 6.5%, if FPG <math>\geq</math> 126 mg/dl or RPG <math>\geq</math> 200 mg/dl, diagnosis is confirmed.*</p> <p>If screening is positive but less than the diagnostic threshold, two tests are required to reach the diagnostic threshold.*</p> |

\*, Denotes criteria that are proposed additions to currently accepted criteria.

# **BADANIA PRZESIEWOWE**

**GLUKOZA NA CZCZO** **> 100mg/dl**

**PRZYPADKOWA GLIKEMIA** **> 130mg/dl**

**HbA1C** **> 6%**

# Nieenzymatyczna glikacja białek



**kowalencyjne przyłączenie glukozy do wolnych grup aminowych**



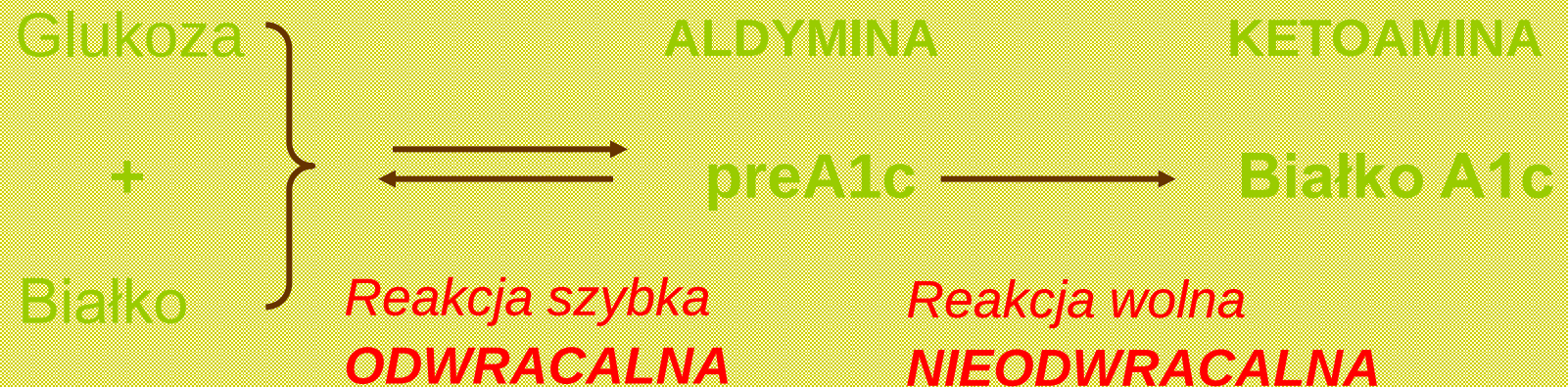
**AGE - advanced glycation end products  
zaawansowane produkty glikacji - proces  
nieodwracalny - powstałe glikowane białka  
oporne na procesy degradacji**



**dotyczy białek błony podstawnej, głównie  
kolagenu, białek osocza: albumin,  
immunoglobulin, LDL**

# GLIKACJA

Nieenzymatyczna reakcja wiązania cukrów  
z cząsteczkami: aminokwasów, peptydów i białek



**Mechanizm powstawania  
zaawansowanych produktów glikacji  
- AGE  
Advanced Glycation End Products**

**KETOAMINA + KETOAMINA = AGE**

**AGE** - trwała zmiana struktury białka o charakterze nieodwracalnym

# HbA<sub>1c</sub> a glikemia w profilu dobowym

---

| średnia dobowa<br>glikemia (mg/dl) | śr. HbA <sub>1c</sub><br>( %) |
|------------------------------------|-------------------------------|
| 135                                | 6                             |
| 170                                | 7                             |
| 205                                | 8                             |
| 240                                | 9                             |
| 275                                | 10                            |
| 310                                | 11                            |
| 345                                | 12                            |

# ROZPOZNAWANIE CUKRZYCY – HbA1C

- Stan przedcukrzycowy:  
glukoza na czczo 100-125mg/dl  
2 godziny po obciążeniu glukozą 140-199  
**HbA1C 6 – 6,5 %**
- Cukrzyca  
**HbA1C > 6,5 %**

# HbA1c jako test diagnostyczny - zalety

- Metoda bardziej wystandaryzowana niż pomiar glikemii
- Lepszy marker ekspozycji glikemicznej i ryzyka przewlekłych powikłań cukrzycy
- Znacznie mniejsza zmienność biologiczna
- Pacjent nie musi być na czczo
- Stosunkowo mało podatna na stres lub infekcje
- W użyciu jako marker wyrównania metabolicznego



# ROZPOZNAWANIE CUKRZYCY – HbA1C

- Jednorazowe pobranie krwi – idealne do badań skriningowych
- Możliwość pobrania o każdej porze dnia
- Możliwość wysłania próbki krwi do badań

# ROZPOZNAWANIE CUKRZYCY – HbA1C

- Wyższy koszt
- Standaryzacja metod
- Nieprawidłowości budowy Hb ( HbS, HbC, HbF, HbE)
- Niedokrwistości ( m.in. hemolityczna)
- Stan po przetoczeniu krwi
- Malaria
- Duże dawki salicylanów, wit. C, Wit E, niedobór żelaza

# **PODSUMOWANIE**

**WCZESNE ROZPOZNANIE  
CUKRZYCY JEST WAŻNYM  
ELEMENTEM ZAPOBIEGANIA  
POWIKŁANIOM NACZYNIOWYM  
TEJ CHOROBY**

# **KORZYSTNY WPŁYW SYSTEMATYCZNEGO WYSIŁKU FIZYCZNEGO U PACJENTÓW Z CUKRZYCĄ TYPU 2 :**

- **ZWIĘKSZENIE TKANKOWEJ WRAŻLIWOŚCI NA INSULINĘ**
- **POPRAWA TOLERANCJI GLUKOZY**
- **NORMALIZACJA MASY CIAŁA**
- **OBNIŻENIE RYZYKA ROZWOJU MIAŻDŻYCY**
- **OBNIŻENIE CIŚNIENIA TĘTNICZEGO**
- **WZROST STĘŻENIA HDL - CHOLESTEROLU**
- **NORMALIZACJA STĘŻENIA TRIGLICERYDÓW**
- **OBNIŻENIE RYZYKA CHOROBY NIEDOKRWIENNEJ SERCA**
- **PREWENCJA CUKRZYCY TYPU 2, SZCZEGÓLNICIE U OSÓB Z GRUPY WYSOKIEGO RYZYKA**

# Reduction in Weight and Cardiovascular Disease Risk Factors in Individuals With Type 2 Diabetes

One-year results of the Look AHEAD trial

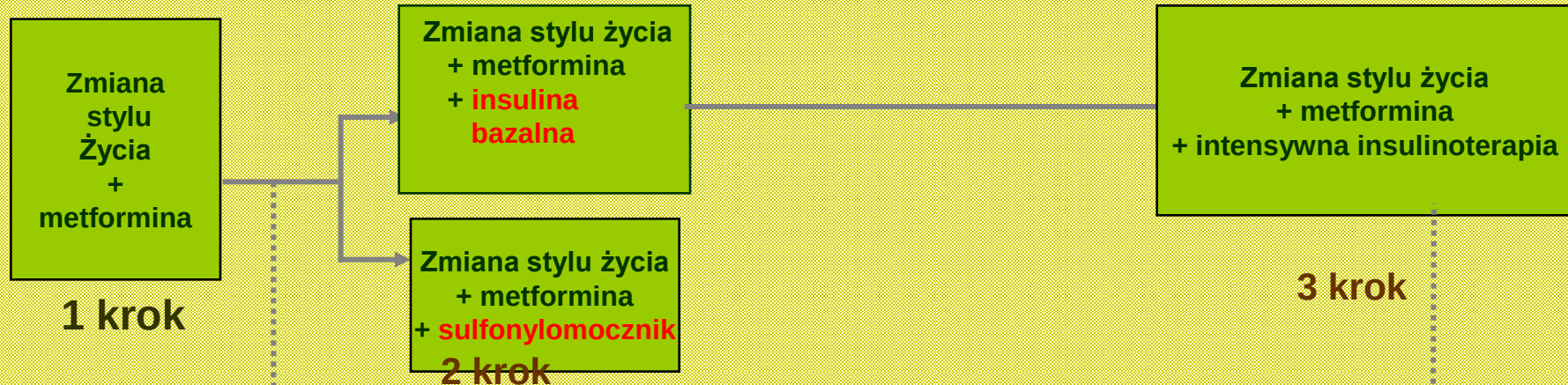
Table 3—Changes in percentage of participants meeting ADA goals for risk factors

| Measure                           | ILI        | DSE        | P value |
|-----------------------------------|------------|------------|---------|
| A1C (<7%)                         |            |            |         |
| Baseline                          | 46.3 ± 1.0 | 45.4 ± 1.0 | 0.50*   |
| Year 1                            | 72.7 ± 0.9 | 50.8 ± 1.0 | <0.001* |
| Difference                        | 26.4 ± 1.0 | 5.4 ± 1.0  | <0.001† |
| Blood pressure (<130/80 mmHg) (%) |            |            |         |
| Baseline                          | 53.5 ± 1.0 | 49.9 ± 1.0 | 0.01*   |
| Year 1                            | 68.6 ± 0.9 | 57.0 ± 1.0 | <0.001* |
| Change                            | 15.1 ± 1.1 | 7.0 ± 1.2  | <0.001† |
| LDL cholesterol (<100 mg/dl) (%)  |            |            |         |
| Baseline                          | 37.1 ± 1.0 | 36.9 ± 1.0 | 0.87*   |
| Year 1                            | 43.8 ± 1.0 | 44.9 ± 1.0 | 0.45*   |
| Change                            | 6.7 ± 1.0  | 8.0 ± 1.0  | 0.34†   |
| All three goals                   |            |            |         |
| Baseline                          | 10.8 ± 0.6 | 9.5 ± 0.6  | 0.13*   |
| Year 1                            | 23.6 ± 0.8 | 16.0 ± 0.7 | <0.001* |
| Change                            | 12.8 ± 0.9 | 6.5 ± 0.8  | <0.001† |

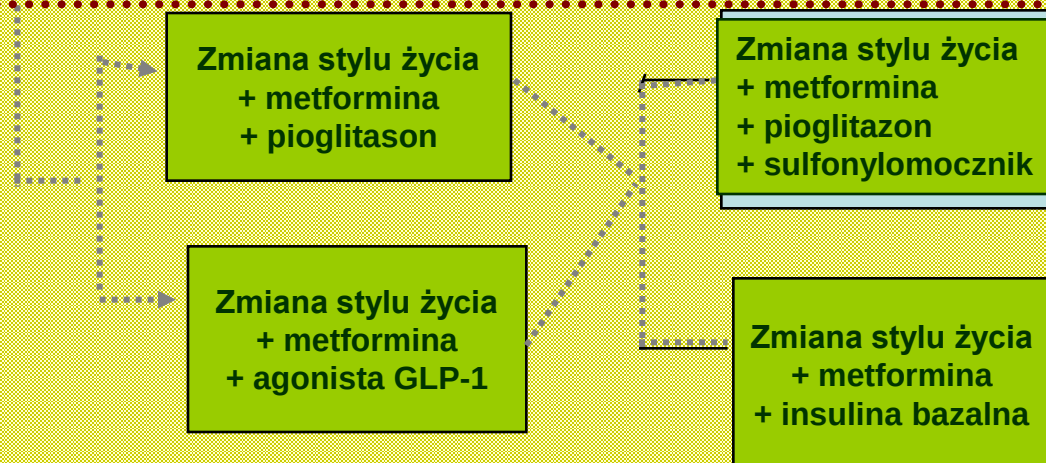
Data are % ± SD. \*Logistic regression with adjustment for clinical site. †Mantel-Haenszel test with adjustment for clinical site.

# NOWY ALGORYTM LECZENIA CUKRZYCY TYPU 2

Poziom pierwszy – leczenie dobrze udokumentowane



Poziom drugi – leczenie słabiej udokumentowane

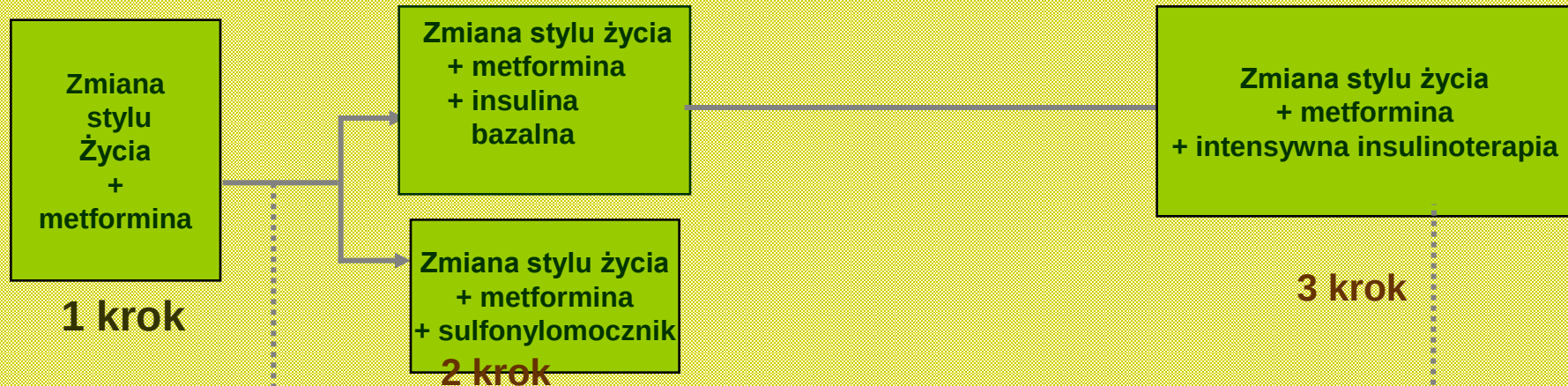


# INSULINA CZY SULFONYLOMOCZNIK ?

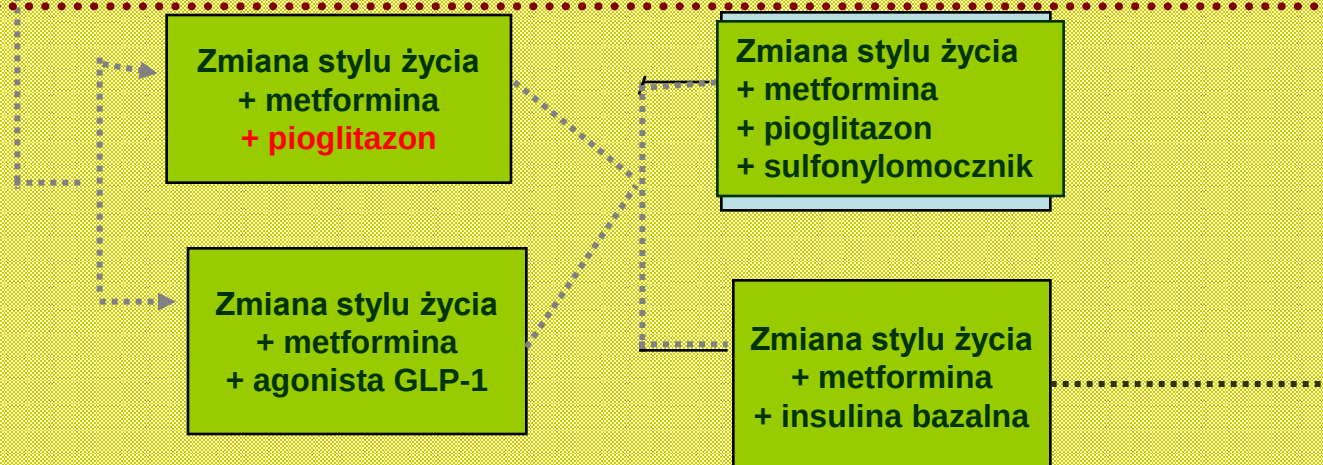
|                     | Insulina   | Pochodne sulfonylomocznika |
|---------------------|------------|----------------------------|
| skuteczność         | największa | HbA1C 1,5 - 2%             |
| koszt               | niski      | niski                      |
| Przyrost masy ciała | tak        | tak                        |
| Ryzyko hipoglikemii | tak        | tak                        |
| Sposób podawania    | iniekcje   | tabletki                   |

# NOWY ALGORYTM LECZENIA CUKRZYCY TYPU 2

Poziom pierwszy – leczenie dobrze udokumentowane



Poziom drugi – leczenie słabiej udokumentowane





# WYNIKI BADANIA ADOPT

**4360 pacjentów ze świeżo rozpoznaną cukrzycą**  
**Obserwacja 4 lata.**

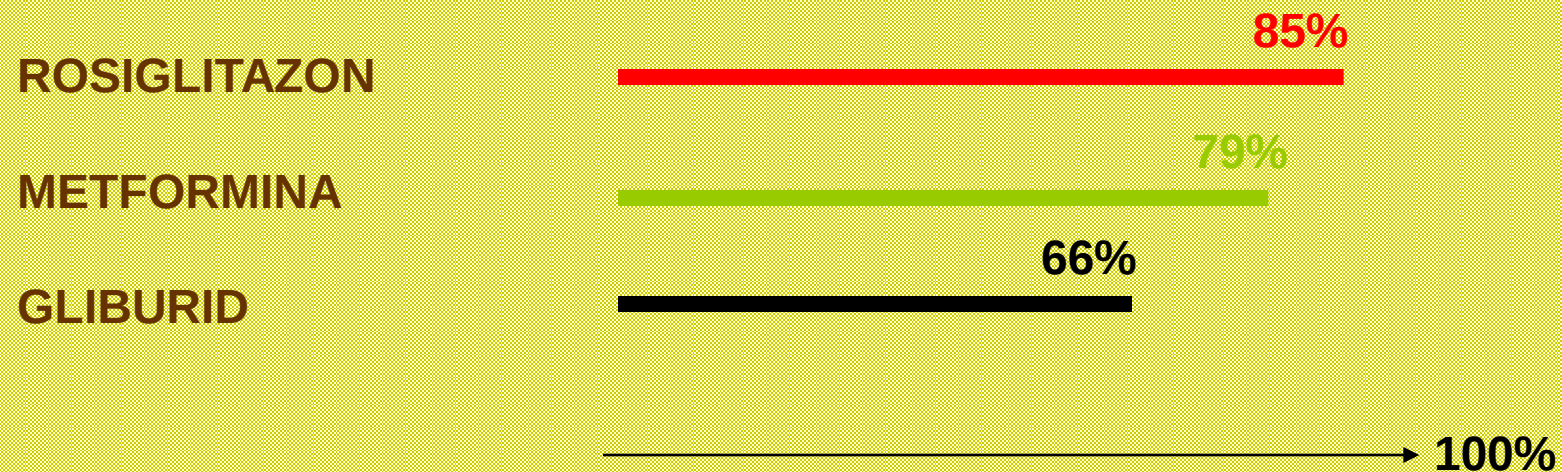
**Nieskuteczność monoterapii:**

**Rosiglitazon – 15%**

**Metformina – 21%**

**Gliburid - 34%**

# WYNIKI BADANIA ADOPT



# Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes

*S.E. Nissen, K. Wolski, N Engl J Med, 2007, 356*

-- analiza 42 badań z RSG, czas obs. – min. 24 tyg., randomizowane, śr. wiek – 56 lat, śr. HbA1c – 8.2%

## Wnioski:

- w grupie RSG - OR (iloraz szans) wystąpienia zawału serca **1.43** (95% CI, p=0.03), śmierci z powodu chorób sercowo-naczyniowych **1.64** (95% CI, p=0.06)

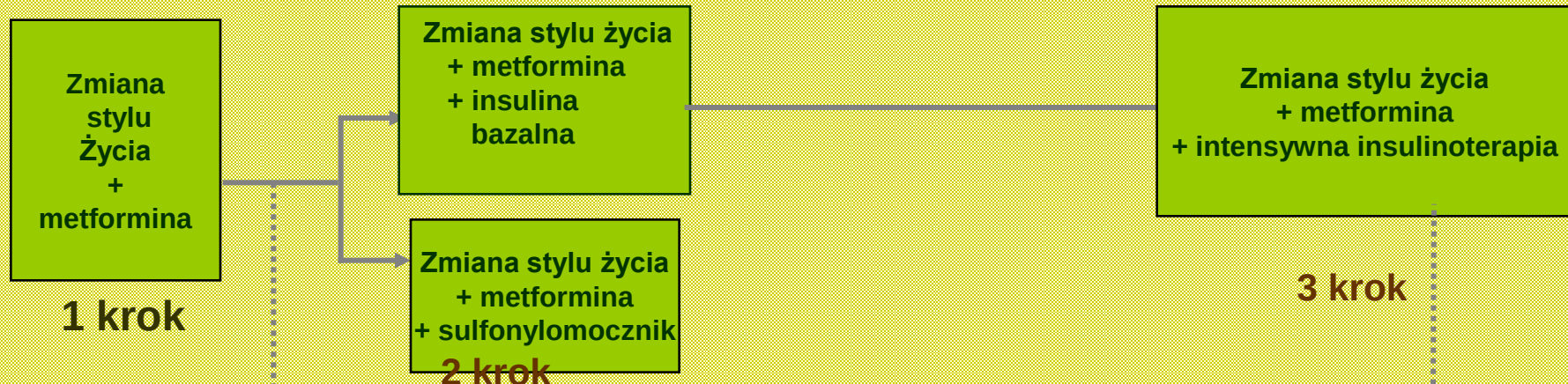
| Rozyglitazon |       |              | Grupa kontrolna |       |              |
|--------------|-------|--------------|-----------------|-------|--------------|
| N            | Zawał | Śmierć z CVD | N               | Zawał | Śmierć z CVD |
| 15.560       | 86    | 39           | 12.283          | 72    | 22           |

|                                                        | <b>Insulino-<br/>oporność</b> | <b>wydzielanie<br/>insuliny</b> | <b>HbA1<sub>C</sub><br/>zmniejszenie</b> |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------|
| <b>PSM</b>                                             | <b>0/++</b>                   | <b>++++</b>                     | <b>1% to 2%</b>                          |
| <b>Meglitynidy</b>                                     | <b>0</b>                      | <b>++</b>                       | <b>0.9 to 1.9%</b>                       |
| <b>Biguanidy</b>                                       | <b>+++</b>                    | <b>0</b>                        | <b>1% to 2%</b>                          |
| <b>Glitazony</b>                                       | <b>++++</b>                   | <b>0</b>                        | <b>0.5% to 1.6%</b>                      |
| <b>Inhibitory <math>\alpha</math>-<br/>glukozydazy</b> | <b>0</b>                      | <b>0</b>                        | <b>0.5% to 1,3%</b>                      |

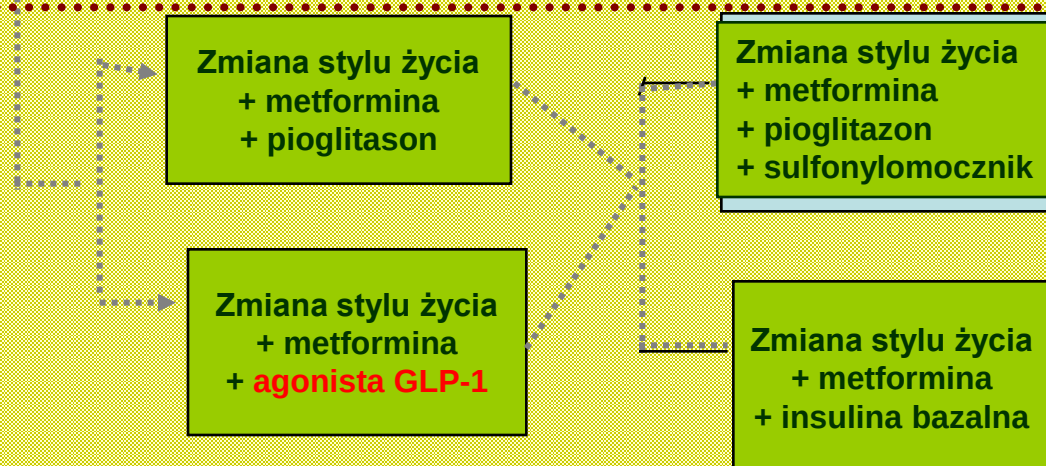
*Data from Henry. Endocrinol Metab Clin. 1997;26:553-573 - Gitlin, et al. Ann Intern Med. 1998;129:36-38 - Neuschwander-Tetri, et al. Ann Intern Med. 1998;129:38-41*  
*Medical Management of Type 2 Diabetes. 4th ed. Alexandria, Va: American Diabetes Association; 1998:1-139 - Fonseca, et al. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83:3169-3176*  
*Data from Bell & Hadden. Endocrinol Metab Clin. 1997;26:523-537 - De Fronzo, et al. N Engl J Med. 1995;333:541-549 - Bailey & Turner. N Engl J Med. 1996;334:574-579*  
*Medical Management of Type 2 Diabetes. 4th ed. Alexandria, Va: American Diabetes Association; 1998:1-139 - Goldberg, et al. Diabetes Care 21:1897-1903*

# NOWY ALGORYTM LECZENIA CUKRZYCY TYPU 2

Poziom pierwszy – leczenie dobrze udokumentowane



Poziom drugi – leczenie słabiej udokumentowane



# Potencjał terapeutyczny - GLP-1 jest ograniczony przez jego szybką inaktywację

Szybka inaktywacja (DPP-IV),  
Krótki okres półtrwania (~1-2 min)



GLP-1 musi być podawany  
w sposób ciągły (infuzja)



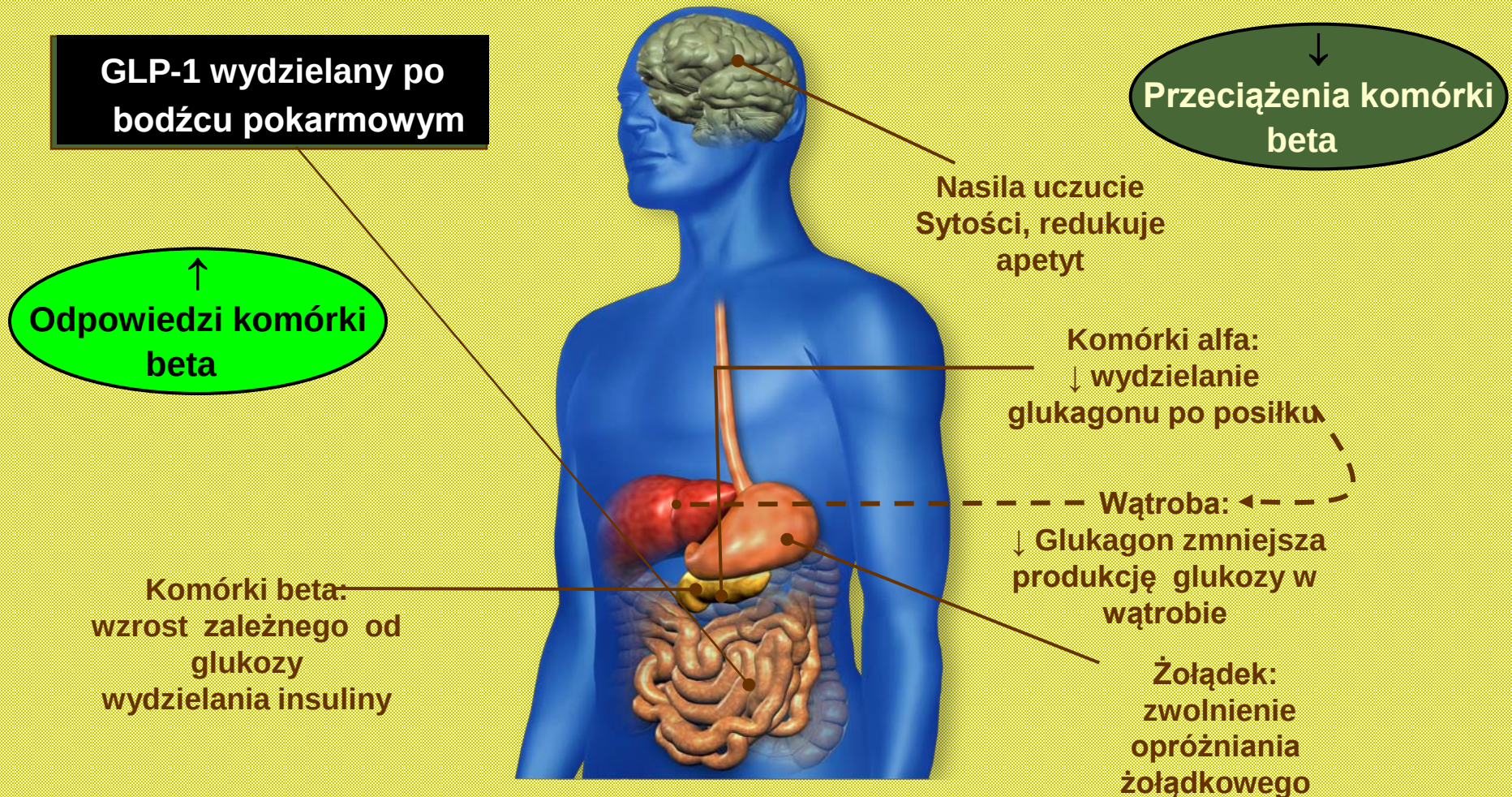
Mały komfort terapeutyczny przy  
leczeniu choroby przewlekłej jaką  
jest cukrzyca typu 2

*Drucker DJ, et al. Diabetes Care. 2003;26:2929-2940.*

# Wykorzystywanie Potencjału Terapeutycznego GLP-1. Aktualne Strategie

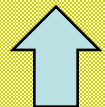
- Produkty naśladujące działanie GLP-1 (inkretynomimetyki)
  - Pochodne GLP-1 odporne na działanie DPP-IV
    - Przykłady: analogi GLP-1, GLP-1 związany z albuminą
  - Nowe peptydy naśladujące niektóre glukoregulujące działania GLP-1
- Produkty wydłużające aktywność endogennego GLP-1
  - Inhibitory DPP-IV

# Efekt działania GLP-1- u ludzi

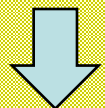




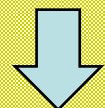
# Efekty GLP-1



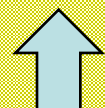
**Zależne od glukozy wydzielanie insuliny**



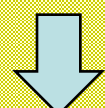
**Glukagonu w osoczu**



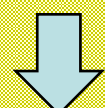
**Glikemię**



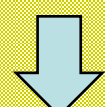
**Wrażliwość komórek B i A na glukozę**



**HbA1c**



**Opróżnianie żołądkowe**



**Apetyt i przyjmowanie pokarmów**

# Dwa podejścia do przedłużenia efektu inkretynowego

## Inhibitory DPP

Redukcja HbA1c

**Waga: obojętna**

Doustne

**Dolegliwości gastryczne**  
-brak

Rzadkie hipoglikemie

**Różne cele: GLP-1, GIP**

Bez ryzyka przedawkowania

## Mimetyki inkretyn

Redukcja HbA1c

Waga: redukcja

Iniekcje

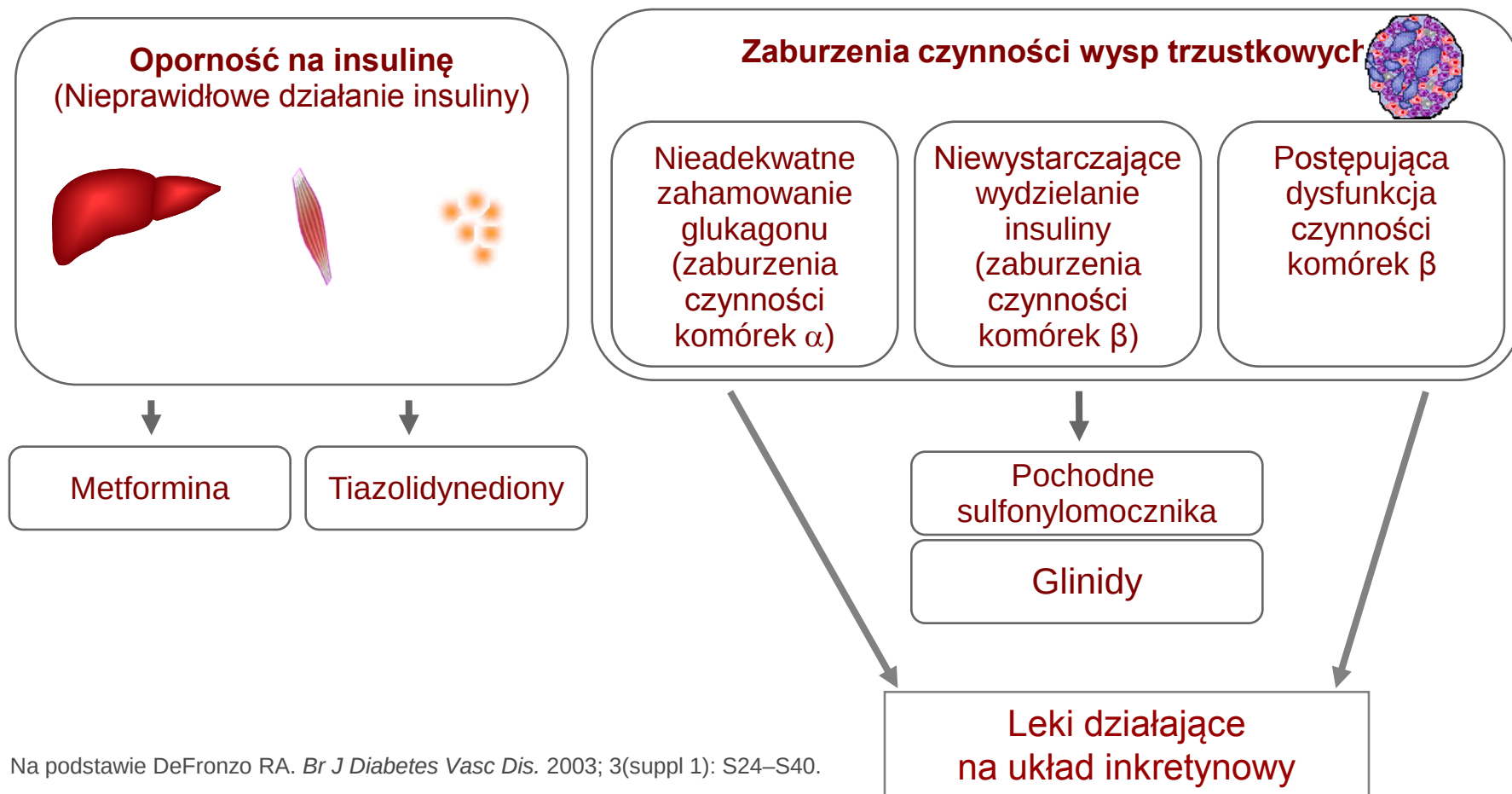
**Wyraźne dolegliwości**  
gastryczne

**Częstsze hipoglikemie**

Pojedynczy cel: GLP-1

Nieznany efekt przedawkowania

# Leczenie cukrzycy typu 2 lekami doustnymi



**De Fronzo**

**(Banting Lecture, San Francisco 2008)**

**Leki 1-go rzutu to działające  
na pierwotny czynnik patogenetyczny:**

**Metformina**

**Glitazony**

**Inkretyny**

## PODSUMOWANIE

- **Konieczna jest prewencja cukrzycy**
- **Ważne jest wczesne rozpoznanie cukrzycy**
- **Cukrzyca powinna być leczona intensywnie zwłaszcza we wczesnym okresie choroby**