

PREDIJABETES – OD DIJAGNOZE DO PROGNOZE

PREDIABETES – FROM DIAGNOSIS TO PROGNOSIS

Teodora Beljić Živković^{1,2}

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Srbija

² Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Kliničko bolnički centar Zvezdara, Beograd, Srbija

Korespondencija sa autorom:

Prof. dr Teodora Beljić Živković

Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Kliničko bolnički centar Zvezdara, Dimitrija Tucovića 161, Beograd, Srbija

beljicdora@gmail.com

Sažetak

Predijabetes je stanje intermitentne hiperglikemije, nedovoljno za definiciju dijabetesa, koje karakteriše kombinacija insulinske rezistencije, alfa i beta ćelijske disfunkcije. Ono nosi rizik za dijabetes tip 2, često sa već prisutnim vaskularnim komplikacijama, aterosklerotično kardiovaskularno oboljenje, masnu jetru i bolest bubrega. Pouzdana dijagnoza postavlja se na osnovu oralnog glukoza tolerans testa (oGTT) i nivoa glikoziliranog hemoglobina, HbA1c. Na osnovu toga se određuje prisutnost 3 osnovna poremećaja u okviru predijabetesa: povišene glikemije natašte, intolerancije glukoze ili oba poremećaja. Međutim, to nije dovoljno za prognozu ishoda. Minimum testova koje bi trebalo uraditi kod osobe sa predijabetesom definisale su opsežne epidemiološke studije. To su: izračunavanje indeksa telesne mase (ITM), analiza telesnog sastava, oGTT sa analizom glikemije, insulina i c-peptida u 0, 60 i 120 min, ili samo analiza insulina i c-peptida natašte sa izračunavanjem HOMA IR i HOMA B indeksa, triglicerida, HDL holesterola, transaminaze, gama GT, albuminurije i glomerulske filtracije prema CKD-EPI kreatinin formuli. Na osnovu ovih parametara predloženo je 6 podtipova predijabetesa koji mogu da prognoziraju ishode: 1. Umereno gojazan sa početnim poremećajem u insulinskoj senzitivnosti, sa normalnom insulinskom sekrecijom; 2. Normalne uhranjenosti sa normalnom insulinskom senzitivnošću tkiva, ali nešto smanjenom insulinskom

sekrecijom; 3. Umereno gojazan ili gojazan I stepena sa umereno smanjenom insulinskom senzitivnošću i sekrecijom insulina; 4. Gojazan I stepena, više supkutane od visceralne masti, sa očuvanom insulinskom senzitivnošću i sekrecijom; 5. Gojazan I, II stepena ili morbidno gojazan sa masnom jetrom i niskom insulinskom senzitivnošću i sekrecijom i 6. Gojazan I, II stepena ili morbidno gojazan sa povećanim visceralnim masnim tkivom i rizikom za bolest bubrega. Praćenjem ishoda ustanovljeno je da su metabolički zdraviji podtipovi predijabetesa 1, 2 i 4. Dijabetes tip 2 se najčešće javlja u podtipu 3 i 5. Najveći kardiovaskularni rizik ima fenotip 5, a najveći mortalitet fenotip 6. Hronična bubrežna bolest je najčešća u podtipu 6. Prisustvo masne jetre povećava mortalitet. Identifikacija predijabetesa ima preventivno terapijski potencijal. Važno je postaviti dijagnozu, razjasniti prognozu i sprečiti komorbiditet odgovarajućom dijetom i fizičkom aktivnošću i lekovima za lečenje dijabetesa tip 2 i gojaznosti.

Ključne reči: podtipovi predijabetesa, masna jetra, hronično oboljenje bubrega, prevencija dijabetesa tip 2

Uvod

Predijabetes je stanje intermitentne hiperglikemije, gde glikemije nisu ni normalne, a ni povišene toliko da bi zadovoljile definiciju dijabetesa. Karakteriše ga postojanje insulinske rezistencije i disfunkcije alfa i beta ćelije endokrinog pankreasa¹. Viđa se na svim nivoima zdravstvene zaštite, mada se često ne prepoznaje kao važna komponenta metaboličkog sindroma. Za mnoge lekare je predijabetes rana faza dijabetesa tip 2. Međutim, prisustvo predijabetesa može ukazati na postojanje početnih stadijuma drugih komorbiditeta, čiji se razvoj može sprečiti. Osobe sa predijabetesom često imaju masnu jetru² i aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest³. Takođe, imaju početna oštećenja očiju, bubrega i perifernog nervnog sistema⁴. Kako prepoznati

osobe sa navedenim komorbiditetima, koje se kriju iza gojaznih sa predijabetesom?

Dijagnoza predijabetesa postavlja se na osnovu oralnog glukoza tolerans testa (oGTT) ili nivoa glikoliziranog hemoglobina, HbA1c⁵. Najbolje je uraditi oba testa, da bi dijagnoza bila izvesna⁶. Osobe sa predijabetesom imaju HbA1c od 5,7–6,4%. Takođe imaju jedan od poremećaja oGTT-a: samo povišenu glikemiju natašte (5,6–6,9 mmol/l), samo intoleranciju glukoze (7,8–11,0 mmol/l u drugom satu testa), ili oba poremećaja. Poznato je da osobe sa oba poremećaja nose najveći rizik za razvoj dijabetesa tip 2⁷.

Patogenetski mehanizmi koji određuju pojavu jednog ili oba premećaja su poznati, ali nisu u potpunosti objašnjeni. Pojednostavljeno, kod osoba sa povišenom glikemijom natašte postoji insulinska rezistencija na nivou jetre, dok je osetljivost skeletnih mišića na insulin sačuvana⁸. Smanjena je prva faza insulinske sekrecije (0–10 min) nakon iv. aplikovane glukoze. Takođe je redukovana rana faza sekrecije insulina (prvih 30 min) nakon oGTT, dok je kasna faza sekrecije insulina (60–120 min) očuvana. Kod osoba sa intolerancijom glukoze postoji normalna, ili nešto smanjena, senzitivnost jetre na insulin, dok se insulinska rezistencija manifestuje uglavnom na nivou skeletnih mišića⁹. Postoji poremećaj u ranoj i kasnoj fazi sekrecije insulina¹⁰. U oba poremećaja može postojati i disfunkcija alfa ćelija, koja se manifestuje hiperglukagonemijom¹¹. Povišena glikemija natašte nastaje usled preterane hepatičke produkcije glukoze, indukovane povećanom sekrecijom glukagona. Tokom oGTT izostaje supresija glukagona, što doprinosi postprandijalnoj hiperglikemiji, naročito kod osoba sa poremećajem glukozne tolerancije i povišenim trigliceridima¹².

Iako je jednostavno odrediti koji poremećaj postoji kod osobe sa predijabetesom, teško je ustanoviti dimenzije i kombinaciju poremećaja. Razlog je taj što mnogi parakrini faktori utiču na funkciju beta i alfa ćelije ostrvaca. Najnoviji je primer uticaja adipocita u samom pankreasu¹³. Gojazni ljudi imaju depoe masti u različitim organima, to je poznato. Nije se znalo da postoji i „steatozni pankreas“. Adipociti u samom pankreasu dovode do disfunkcije endokrinog sistema. Tu je i oksidativni stres, indukovano dugotrajnom hiperglikemijom i dislipidemijom, a poznato je da beta ćelija ima slabu antioksidativnu zaštitu¹⁴. Na kraju, tu je i glukagon na čiju sekreciju utiču brojni faktori: insulin, glukagonu sličan peptid-1 (GLP-1), amino kiseline, slobodne masne kiseline i cink¹⁵. Drugi razlog za teško definisanje poremećaja u predijabetesu su nesavršeni i komplikovani testovi za određivanje insulinske sekrecije i rezistencije.

HOMA-IR i HOMA-B su poznati indeksi za određivanje insulinske rezistencije i sekrecije¹⁶. Izračunavaju se pomoću formula u natašte stanju. $HOMA-IR = \frac{[natašte\ plazma\ glukoza\ (mmol/L) \times natašte\ insulin\ (\mu IU/l)]}{22,5}$. $HOMA-B = 20 \times \frac{[natašte\ insulin\ (\mu IU/ml)]}{[natašte\ plazma\ glukoza\ (mmol/L)]} - 3,5$. Međutim, ovi testovi ne daju pouzdane rezultate kod negojaznih, onih sa smanjenom beta ćelijskom funkcijom i

dugotrajnom hiperglikemijom. C-peptid se kosekretuje sa insulinom, ali ne podleže hepatičkoj degradaciji, pa daje više informacija o beta ćelijskoj funkciji¹⁷. Stoga je sve više u upotrebi HOMA model sa c-peptidom¹⁸. I tu ima problema. Laboratorije koriste različite metode za evaluaciju nivoa insulina i c-peptida. Stoga se referentne vrednosti za ove indekse razlikuju.

Matsuda-De Fronzo indeks (ili Insulin Sensitivity Indeks, ISI) se, takođe, koristi za procenu insulinske senzitivnosti¹⁹. Njegovo izračunavanje je komplikovano i potrebno je da se uradi test obrok. $ISI = 10,000 / \sqrt{[natašte\ plazma\ glukoza\ (mmol/L) \times natašte\ plazma\ insulin\ (pmol/L)] \times [srednja\ vrednost\ plazma\ glukoze \times srednja\ vrednost\ insulina\ tokom\ Test\ obroka]}$. Normalna insulinska senzitivnost prema ISI je $> 2,5$. Više testova ispituje insulinsku sekreciju, pošto je insuficijencija u beta ćeliji prekursor dijabetesa tip 2. To su: insulinogeni indeks²⁰ i oralni dispozicioni indeks²¹. Insulinogeni indeks je stariji model i izračunava se iz insulina tokom oGTT-a: $(insulin\ 30\ min - insulin\ 0\ min) / (plazma\ glukoza\ 30\ min - glukoza\ 0\ min)$. Oralni dispozicioni indeks se izračunava kao količnik insulinogenog indeksa i HOMA IR. Ovi indeksi nisu stekli popularnost u kliničkoj praksi. Najlakša orijentacija za mnoge doktore je analiza c-peptida natašte i 2 sata nakon oGTT-a, ili test obroka. Porast c-peptida za 2 puta u odnosu na natašte vrednosti govori o dobroj insulinskoj sekreciji.

Koji bi bio minimum testova koje bi trebalo uraditi kod osobe sa predijabetesom, da bi se mogao proceniti patofiziološki poremećaj i rizik za razvoj dijabetesa i drugih oboljenja? Odgovor na ovo pitanje dale su epidemiološke studije. TULIP studija je ispitivala pojavu nealkoholne bolesti jetre i merila je debljinu intime i medije karotidne arterije kod osoba sa predijabetesom²². U *Tuebingen Family Study - TUEF*, koja je rađena u okviru nemačkog Centra za istraživanje dijabetesa, ispitani su prisutnost visceralne masti, putem nuklearne magnetne rezonance (NMR) celog tela, kod gojaznih osoba sa predijabetesom ili onih sa dijabetesom tip 2 u prvoj liniji rođaka²³. Takođe je evaluiran KV rizik. Ljudima sa predijabetesom iz Whitehall II kohorte praćeni su insulinska senzitivnost, sekrecija i drugi metabolički parametri²⁴. Na osnovu tih studija, zaključeno je da bi neophodni minimum ispitivanja za prognozu ishoda predijabetesa bio: izračunavanje indeksa telesne mase (ITM), analiza telesnog sastava, oGTT sa analizom glikemije, insulina i c-peptida u 0, 60 i 120 min, ili samo analiza insulina i c-peptida natašte sa izračunavanjem HOMA IR i HOMA B indeksa, triglicerida, HDL holesterola, transaminaze, gama GT, albuminurije i glomerulske filtracije prema CKD-EPI kreatinin formuli²⁵.

Funkcija bubrega je u fokusu poslednjih godina. Tome je doprinela upotreba inhibitora natrijum glukoznih transportera 2 (SGLT2i), koji su se pokazali da imaju primarnu i sekundarnu kardiorrenalnu protekciju. Bubrežna funkcija se analizira preko glomerulske filtracije i albuminurije. Najjednostavnija i najpouzdanija formula za izračunavanje glomerulske filtracije je CKD-EPI, koja u obzir uzima godine

ispitanika i nivo kreatinina u serumu. Albuminurija se analizira iz 24-časovnog urina, što je veoma zametno. Zbog toga se koristi analiza jutarnjeg urina na albumin i kreatinin. Odnos albumina i kreatinina u urinu (urin alb/kreat) se izražava u istim brojevima kao celodnevna albuminurija, pa se lako pamti²⁶. Izračunavanjem ITM (količnika TT u kg i visine u m²) definisao bi se stepen gojaznosti: 25–30 kg/m² umereno gojazan, 30–35 kg/m² gojaznost I stepena, 35–40 kg/m² gojaznost II stepena i ITM > 40 kg/m² morbidna gojaznost. Analiza telesnog sastava se može raditi NMR, u istraživačke svrhe, ili medicinskom vagom, u kliničkoj praksi. Na osnovu ovih parametara Robert Wagner i saradnici su predložili 6 podtipova predijabetesa²⁷.

Predloženih šest fenotipova predijabetesa su:

1. Umereno gojazan sa početnim poremećajem u insulinskoj senzitivnosti, ali normalnom insulinskom sekrecijom. Ovi ljudi obično imaju povišenu glikemiju natašte.
2. Normalne uhranjenosti sa normalnom insulinskom senzitivnošću tkiva, ali nešto smanjenom insulinskom sekrecijom. U oGTT-u može postojati povišena glikemija natašte ili intolerancija glukoze.
3. Umereno gojazan ili gojazan I stepena sa umereno smanjenom insulinskom senzitivnošću i sekrecijom insulina. Rezultat oGTT-a kod ovih ljudi pokazuje podjednaku zastupljenost sva tri poremećaja u predijabetesu.
4. Gojazan I stepena, više supkutane od visceralne masti, sa očuvanom insulinskom senzitivnošću i sekrecijom. Ovi ljudi su metabolički zdravi debeli i mogu imati povišenu glikemiju natašte.
5. Gojazan I, II stepena ili morbidno gojazan sa masnom jetrom i niskom insulinskom senzitivnošću i sekrecijom. Ovi ljudi najčešće imaju oba premećaja – intoleranciju glukoze i povišenu glikemiju natašte.
6. Gojazan I, II stepena ili morbidno gojazan sa povećanim visceralnim masnim tkivom i rizikom za bolest bubrega. Ovi ljudi mogu imati bilo koji poremećaj, ali je najčešće prisutna povišena glikemija natašte.

Definisanje podtipova je bilo važno radi praćenja ishoda. Ispitanici su praćeni 4,1 godinu u TUEP/TULIP studiji i 16 godina u Whitehall II studiji. Cilj je bio da se ustanove razvoj morbiditeta i mortaliteta u svakom podtipu predijabetesa.

Šta je pokazalo praćenje osoba sa predijabetesom podeljenih u podtipove? Metabolički zdraviji podtipovi predijabetesa su 1, 2 i 4. Ovi podtipovi su imali manji poremećaj u insulinskoj senzitivnosti tkiva i mali mortalitet. Dijabetes tip 2 se najređe javljao u fenotipu 2 i 4. Najčešća pojava dijabetesa tip 2 bila je u podtipu 5, a potom u podtipu 3. Umerena je bila učestalost dijabetesa u podtipu 6.

Kardiovaskularni rizik je u TUEP/TULIP studiji procenjen merenjem debljine karotidne intime i medije. Podtipovi 3, 5 i 6 imali su značajno veću debljinu intime i medije. U Whitehall II studiji praćena je incidenca koronarne i cerebrovaskularne bolesti i kardiovaskularnog mortaliteta. Najveći kardiovaskularni rizik ispoljio se u fenotipu 5, a najveći mortalitet je bio u fenotipu 6. Najređu pojavu KV oboljenja i mortaliteta imali su ispitanici sa fenotipom 2²⁷. Prisustvo perirenalnog visceralnog masnog tkiva povećava mortalitet²⁸. Osobe sa masnom jetrom takođe imaju povećan mortalitet²⁹.

Podklasa 6 – gojaznih, sa izrazitim visceralnim mastima i prisustvom masti u renalnim sinusima, najčešće je razvijala albuminuriju i hroničnu bubrežnu bolest. Njihov mortalitet je bio za 40% viši nego u podtipu 1. Interesantno je da pojava dijabetesa tip 2 nije pravilo za ovu podgrupu, što govori da hiperglikemija nije glavni patogenetski faktor povećanog mortaliteta, već visceralno masno tkivo³⁰.

Identifikacija predijabetesa ima preventivno terapijski potencijal³¹. Za gojazne sa masnom jetrom, hroničnom bolešću bubrega, povećanim visceralnim mastima, većom insulinskom rezistencijom i smanjenom sekrecijom (fenotip 5 i 6) imperativ je da prihvate veliku promenu u ishrani i da se ozbiljno posvete intenzivnoj fizičkoj aktivnosti³². Jedino na taj način bi mogli da izgube visceralnu mast u jetri³³, oko bubrega i ukupnu telesnu težinu. Gojaznima sa umerenom smanjenom insulinskom senzitivnošću i sekrecijom insulina (fenotip 3), odgovarala bi standardna aerobna fizička aktivnost i kalorijska restrikcija. To podrazumeva 5.000–10.000 koraka dnevno, uz aerobnu fizičku aktivnost od 2,5 sata nedeljno, umerenog intenziteta ili 1,5 sat nedeljno težeg intenziteta. Pored toga, 2–3 nedeljno trebalo bi vežbati anaerobne vežbe za jačanje i istezanja mišića³⁴. Intenzitet fizičke aktivnosti se određuje prema srčanoj frekvenci. Maksimalna srčana frekvencija se izračunava kada se od 220 oduzme broj godina. Za umerenu fizičku aktivnost, broj se množi sa 0,5. Ako se radi o teškoj fizičkoj aktivnosti izračunati broj otkucaja množi se sa 0,7.

Usvajanje navedenih mera bi moglo da odloži pojavu dijabetesa tip 2 i da uspori njegov progresivni tok. Ima puno lekova koji su se pokazali efikasnim u sprečavanju pojave dijabetesa tip 2 u osoba sa predijabetesom. Metformin smanjuje hepatsku insulinsku rezistenciju, glikemiju natašte, donekle i telesnu težinu. Pioglitazon u dozi od 30 mg povećava insulinsku senzitivnost perifernih tkiva i ostvaruje povoljan efekat u masnoj jetri. Akarboza smanjuje telesnu težinu, kao i orlistat, ali nemaju direktan efekat na insulinsku senzitivnost³⁵. Noviji lekovi nemaju indikaciju za predijabetes, ali se često koriste *off label*. GLP-1 receptorski analozi smanjuju telesnu težinu, povećavaju insulinsku sekreciju i smanjuju sekreciju glukagona³⁶. Naravno, pošto je gojaznost prisutna u 5 od 6 fenotipova predijabetesa, lekovi za lečenje gojaznosti imaju važno mesto u prevenciji dijabetesa i drugih komorbiditeta u sklopu predijabetesa. Farmakoterapija gojaznosti se preporučuje svima sa ITM preko 27,0 kg/m²³⁷. Trebalo bi uzeti u obzir fenotip predijabetesa pre donošenja

odluke o lečenju gojaznosti. Inhibitori natrijum glukoznih transportera 2 (SGLT2i) bi mogli biti lek izbora u fenotipu 6. Liraglutid i semaglutid bi bili idealni za fenotipove koji nose

veći kardiovaskularni rizik, a to su 3, 5 i 6. Osobe sa fenotipom 1 i 4 bi mogle koristiti naltrekson/bupropion.

Zaključak

Izuzetno je važno postaviti dijagnozu predijabetesa i preduzeti preventivne mere za sprečavanje komorbiditeta. Ovo se može i mora sprovesti na svim nivoima zdravstvene zaštite, a naročito na primarnom nivou. S obzirom na brojne patogenetske mehanizme koji se upliću pri nastanku predijabetesa, logično je da nije svaki predijabetes isti. Sa minimumom kliničkog ispitivanja, može se prepoznati 6 fenotipova predijabetesa, svaki sa različitim metaboličkim poremećajem i rizikom za razvoj komorbiditeta. Pored odgovarajuće dijeta i fizičke aktivnosti, u lečenju predijabetesa primenjuju se lekovi za lečenje dijabetesa tip 2 i gojaznosti. Pravovremena dijagnoza i promena životnog stila, kao i pravilan odabir lekova, izuzetno su važni za prognozu predijabetesa.

Abstract

Pre-diabetes is a condition of intermittent hyperglycemia, insufficient to define diabetes, which is characterized by combination of insulin resistance, alpha and beta cell dysfunction. It carries a risk for type 2 diabetes, often with pre-existing vascular complications, atherosclerotic cardiovascular disease, fatty liver and kidney disease. A reliable diagnosis is made on the basis of the oral glucose tolerance test (oGTT) and the levels of glycosylated hemoglobin, HbA1c. Based on that, the presence of 3 basic disorders within pre-diabetes is determined: elevated fasting glycemia, glucose intolerance or both. However, this is not enough to predict the outcome. Extensive epidemiological studies have defined the minimum tests that should be performed in people with pre-diabetes. These are: calculation of body mass index (BMI), analysis of body composition, oGTT with analysis of glycemia, insulin and c-peptide in 0, 60 and 120 min, or just analysis of insulin and c-peptide with calculation of HOMA IR and HOMA B index, triglycerides, HDL cholesterol, transaminases, gamma GT, albuminuria and glomerular filtration according to CKD-EPI creatinine formula. Based on these parameters, 6 subtypes of pre-diabetes have been proposed that can predict outcomes: 1. Moderately obese with initial disturbance in insulin sensitivity, but normal insulin secretion; 2. Normal body weight with normal insulin sensitivity of tissues, but somewhat reduced insulin secretion; 3. Moderate obesity or grade I obesity with moderately reduced insulin sensitivity and insulin secretion; 4. Grade I obesity, more subcutaneous than visceral fat, with preserved insulin sensitivity and secretion; 5. Grade I, II degree or morbidly obese with fatty liver and low insulin sensitivity and secretion and 6. Obesity I, II degree or morbidly obese with increased visceral adipose tissue and risk of kidney disease. Monitoring of outcomes found that the metabolically healthier subtypes of pre-diabetes are 1, 2 and 4. Type 2 diabetes is most common in subtypes 3 and 5. Phenotype 5 has the highest cardiovascular risk and phenotype 6 has the highest mortality. Chronic kidney disease is most common in subtype 6. The presence of fatty liver increases mortality. Identification of pre-diabetes has preventive therapeutic potential. It is important to make a diagnosis, clarify the prognosis and prevent comorbidity by proper diet and physical activity and drugs to treat type 2 diabetes and obesity.

Keywords: pre-diabetes subtypes, fatty liver, chronic kidney disease, type 2 diabetes prevention

Literatura

1. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care*. 2006; 29: 1130-9.
2. Gastaldelli A, Cusi K. From NASH to diabetes and from diabetes to NASH: mechanisms and treatment options. *JHEP Rep*. 2019; 1: 312-28.
3. Cai X, Zhang Y, Li M, Wu J H, Mai L, Li J et al. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. *Brit Med Jour*. 2020; 370: m2297.
4. Stino AM, Smith AG. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. *J Diabetes Invest*. 2017; 8: 646-55.
5. ADA Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. Classification and diagnosis of diabetes. *Diab Care* 2022; 45 (suplement 1): S17-S38.
6. Chadha C, Pittas AG, Lary CW, et al.; D2d Research Group. Reproducibility of a prediabetes classification in a contemporary population. *Metabol Open*. 2020; 6: 100031
7. Tabak AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimaki M. Prediabetes: A high-risk state for developing diabetes. *Lancet*. 2012; 379: 2279-90.
8. Bazotte RB, Silva LG, Schiavon F. Insulin resistance in the liver: deficiency or excess of insulin? *Cell cycle*. 2014; 13: 2494-500.
9. Srikanthan P, Karlamangla AS. Relative muscle mass is inversely associated with insulin resistance and prediabetes. Findings from the third National health and nutrition examination survey. *JCEM*. 2011; 96: 2898-903.
10. Magnos F, Lee Mh, Lim M, Cook AR, Chhay V, Loh TP et al. Dynamic assessment of insulin secretion and insulin resistance in Asians with prediabetes. *Met Clin & Experimental*. 2022; 128: 154957
11. Gilon P. The role of α -cells in islet function and glucose homeostasis in health and type 2 diabetes. *J Mol Biol*. 2020; 432: 2367-94.
12. Ichikawa R, Takano K, Fujimoto K, Motomiya T, Kobayashi M, Kitamura T, Shichiri M. Basal glucagon hypersecretion and response to oral glucose load in prediabetes and mild type 2 diabetes. *Endocrine Journal*. 2019; 66: 663-75.
13. Gerst F, Wagner R, Oquendo MB, Slegel-Axel D, Fritsche A, Heni M et al. What role do fat cells in pancreatic tissue? *Mol Metabol*. 2019; 25: 1-10.
14. Leenders F, Groen N, de Graaf N, Engelse MA, Rabelnik TJ et al. Oxidative stress leads to beta cell dysfunction through loss of beta cell identity. *Frontiers in Immunology* 2021; 12: 690379.
15. Thorens B. Brain glucose sensing and neural regulation of insulin and glucagon secretion. *Diabetes Obes Metab*. 2011; 13: 82-8.
16. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28: 412-19.
17. Grunberger G, Qiang X, Li Z, Mathews ST, Sbrissa D, Shisheva A, et al. Molecular basis for the insulinomimetic effects of C-peptide. *Diabetologia*. 2001; 44: 1247-57.
18. Kim D-J, Kang SJ, Lee MK, Park SE, Rhee EJ, Park C-Y et al. C-Peptide-based index is more related to incident type 2 diabetes in non-diabetic subjects than insulin-based index. *Endocrinol Metab*. 2016; 31: 320-7.
19. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diab Care*. 1999; 22: 1462-70.
20. Kadowaki T, Miyake Y, Hagura R, Akanuma Y, Kajinuma H, et al. Risk factors for worsening of diabetes in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetologia*. 1984; 26: 44-9.
21. Abdul-Ghani MA, Williams K, DeFronzo RA, Stern M. What is the best predictor of future type 2 diabetes? *Diabetes Care*. 2007; 30: 1544-8.
22. Schmidt V, Wagner R, Dannecker C, Fritsche L. 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: 1-11.
23. Kuster T, Hepp T, Fischer M, Schwartz M, Fritsche A, Haring H et al. Fully Automated and standardized segmentation of adipose tissue compartments via deep learning in 3D whole-body MRI of epidemiologic cohort studies. *Radiology Artificial Intelligence*. 2020; 2(6): e200010.
24. Tabak AG, Jokela M, Akbaraly TN, et al. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet*. 2009; 373: 2215-21.
25. Levey, A. S. et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 2009; 150: 604-12.
26. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney International*. 2021; 99: 1-92.
27. Wagner R, Heni M, Tabak AG, Machann J, Schick F et al. Pathophysiology-based subphenotyping of individuals at elevated risk for type 2 diabetes. *Nature*. 2021; 27: 49-57.
28. Koster A, Murphy RA, Eiriksdottir G et al. Fat distribution and mortality: the AGES-Reykjavik Study. *Obesity*. 2015; 23: 893-7.
29. Johnson MP, Patel J, Byrne CD. Causes of mortality in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and alcohol related fatty liver disease (AFLD). *Curr Pharma Des*. 2020; 26: 1079-92.
30. Kang SH, Cho KH, Park JW, Yoon KW, Do JY. Association of visceral fat area with chronic kidney disease and metabolic syndrome risk in general population: analysis using multi-frequency bioimpedance. *Kidney Blood Press Res*. 2015; 40: 223-30.
31. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi. *Prevenција tip 2 dijabetesa. Nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti*, 2005.
32. Kizler TA, Robinson-Cohen C, Ellis C et al. Metabolic effects of diet and exercise in patients with moderate to severe CKD: a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol*. 2018; 29: 250-9.
33. Cheng S, Ge J, Zhao C, Le S, Yang Y et al. Effect of aerobic exercise and diet on liver fat in pre-diabetic patients with non-alcoholic-fatty-liver-disease: A randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 15952.
34. American Diabetes Association, Professional Practice Committee. Facilitation behavior change and well being to improve health outcomes: Standards of medical care in diabetes – 2022. *Diab Care*. 2022; 45(Suppl 1): S60-S82.
35. Beljić Živković T. *Terapijski priručnik za dijabetes tip 2. Prevenција dijabetesa tip 2 i Lekovi za prevenciju dijabetesa tip 2*. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu 2019; 43-55.
36. Kanat M, De Fronzo R, Abdul-Ghani MA. Treatment of prediabetes. *World J Diabetes*. 2015; 6: 1207-22.
37. American Diabetes Association, Professional Practice Committee. Obesity and weight management for the prevention and treatment of type 2 diabetes: Standards of medical care in diabetes – 2022. *Diab Care*. 2022; 45(Suppl 1): S113-S124.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 15.02.2022.

Prihvaćeno: 01.03.2022.

Onlajn: 30.03.2022.