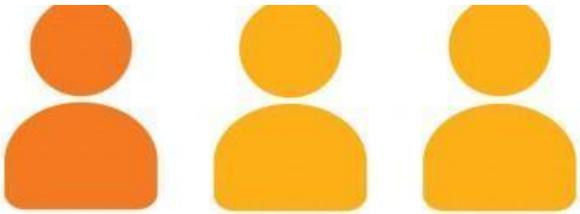
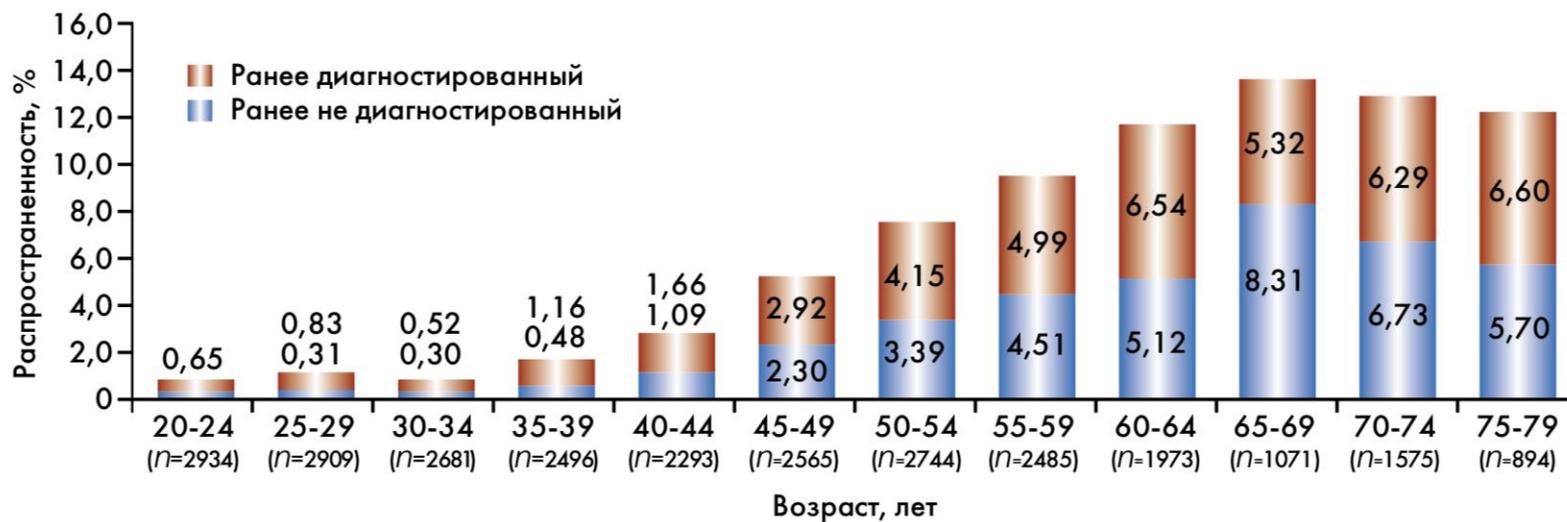


Сахарный диабет.  
Современные представления.  
Залевская А.Г.

**1** OUT OF **3**  ADULTS  
HAS **PREDIABETES,**  
ONLY **10%** **KNOW**  
THEY HAVE IT.

## Распространенность диагностированного и не диагностированного СД2



n=26620

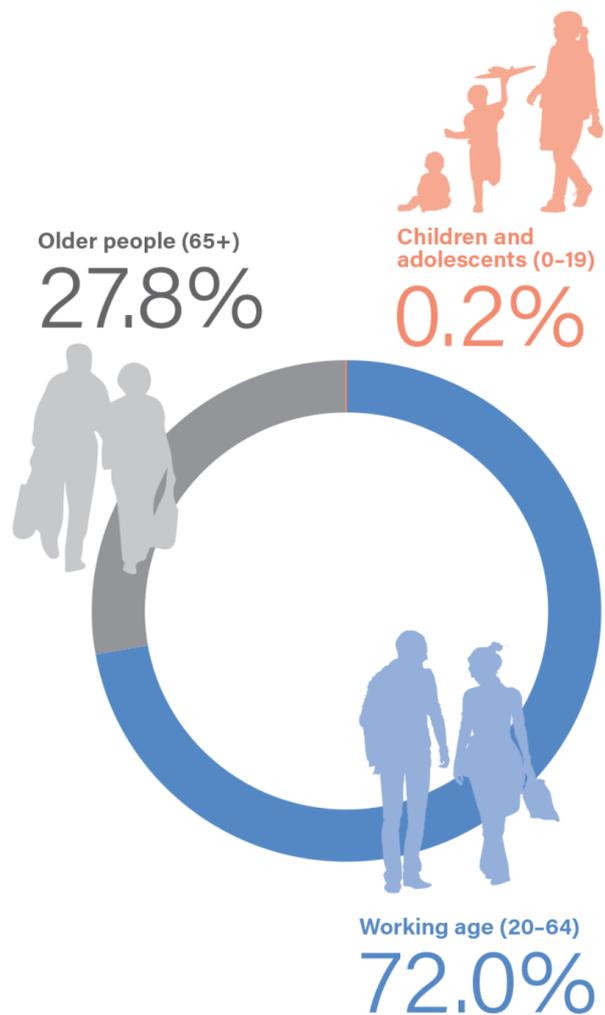
# Diabetes kills

1 person  
every  
8 seconds

ACT ON DIABETES. NOW.



[WWW.WORLDDIABETESDAY.ORG](http://WWW.WORLDDIABETESDAY.ORG)



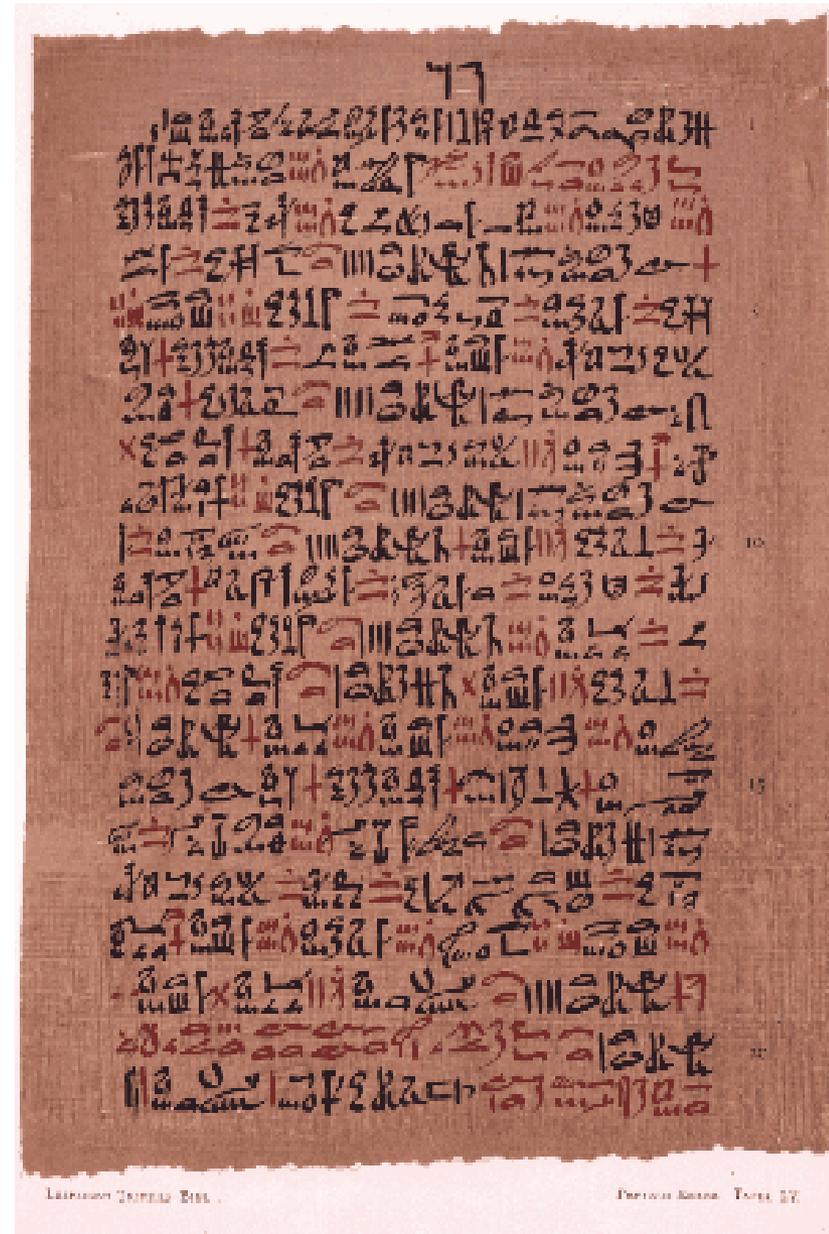
**1 in 13** adults (20-79 years) have impaired glucose tolerance (374 million people)



**1 in 2** adults with diabetes are undiagnosed (232 million people)

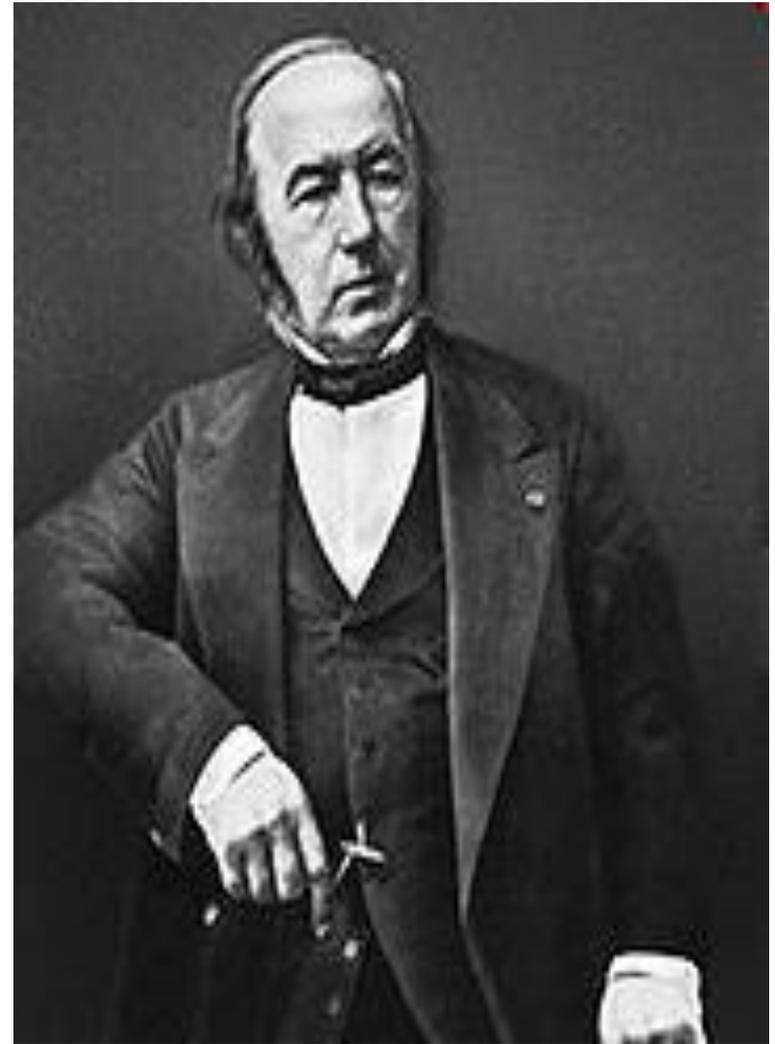
# Папирус Эберса (1552 до н.э.)

Диабет описан как  
состояние,  
сопровождающееся  
обильным выделением  
мочи



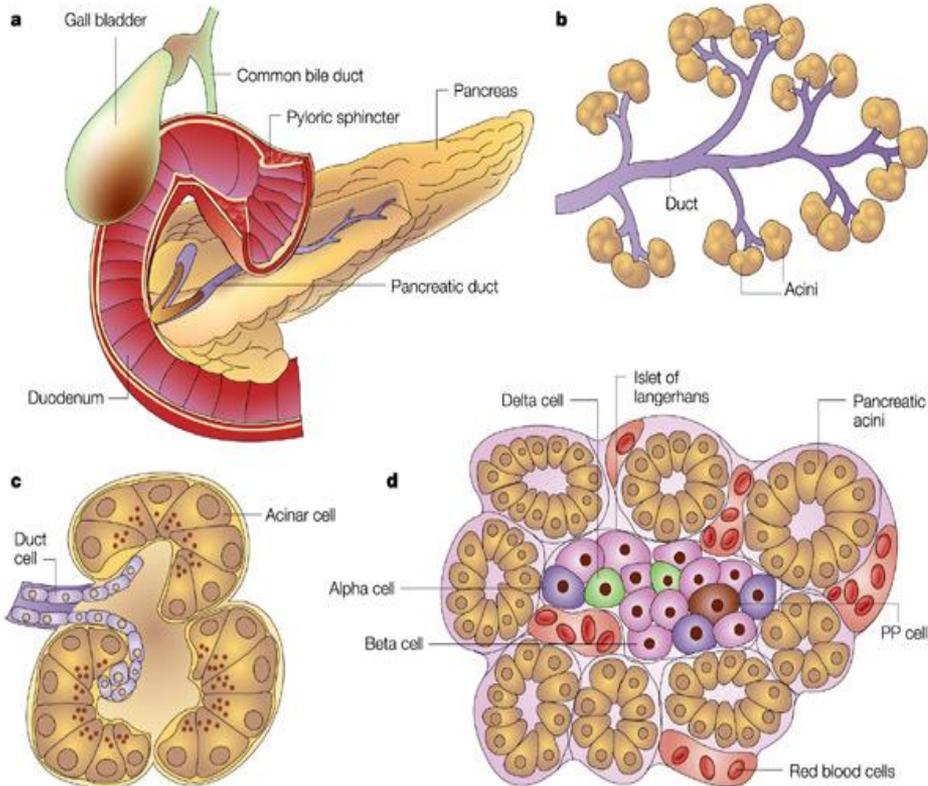
# Клод Бернар (1813-1878)

- Наблюдения над собаками с удаленной поджелудочной железой способствовали спустя 72 года открытию инсулина
- В 1848 году Бернар открыл гликоген и установил роль печени в углеводном обмене.
- Бернар ввел понятие "внутренняя секреция"
- Им создана первая теория, объясняющая природу диабета
- Ввел представление о гомеостазе



# Paul Langerhans (1869)

## Островки Лангерганса

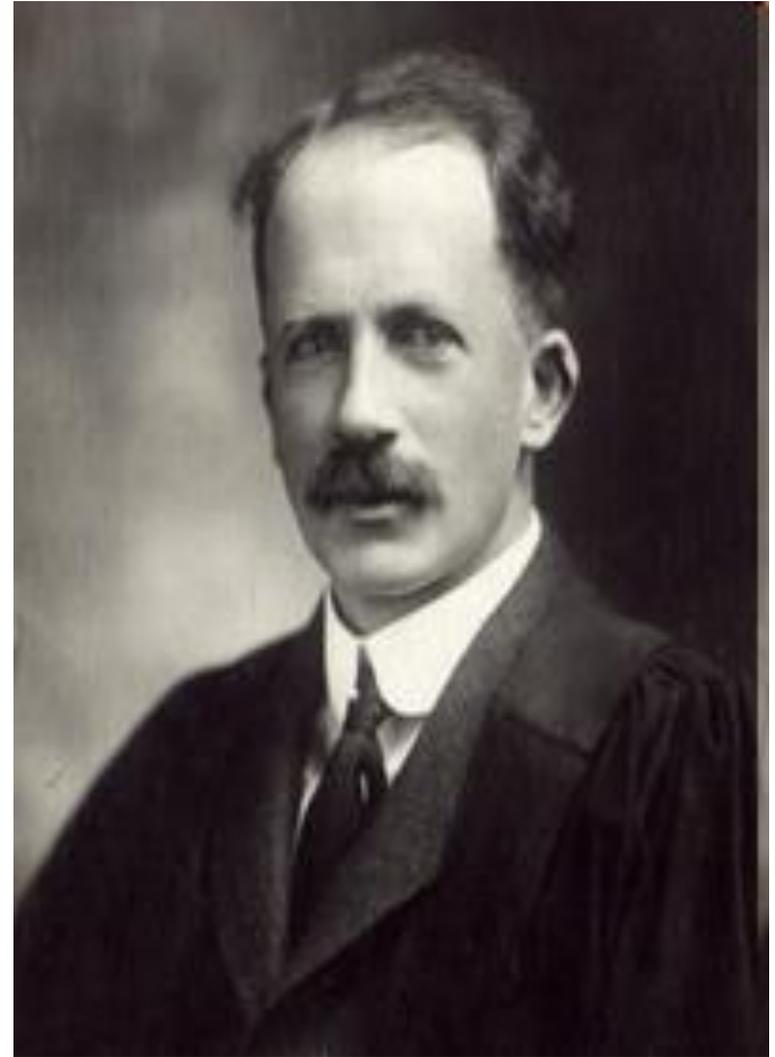
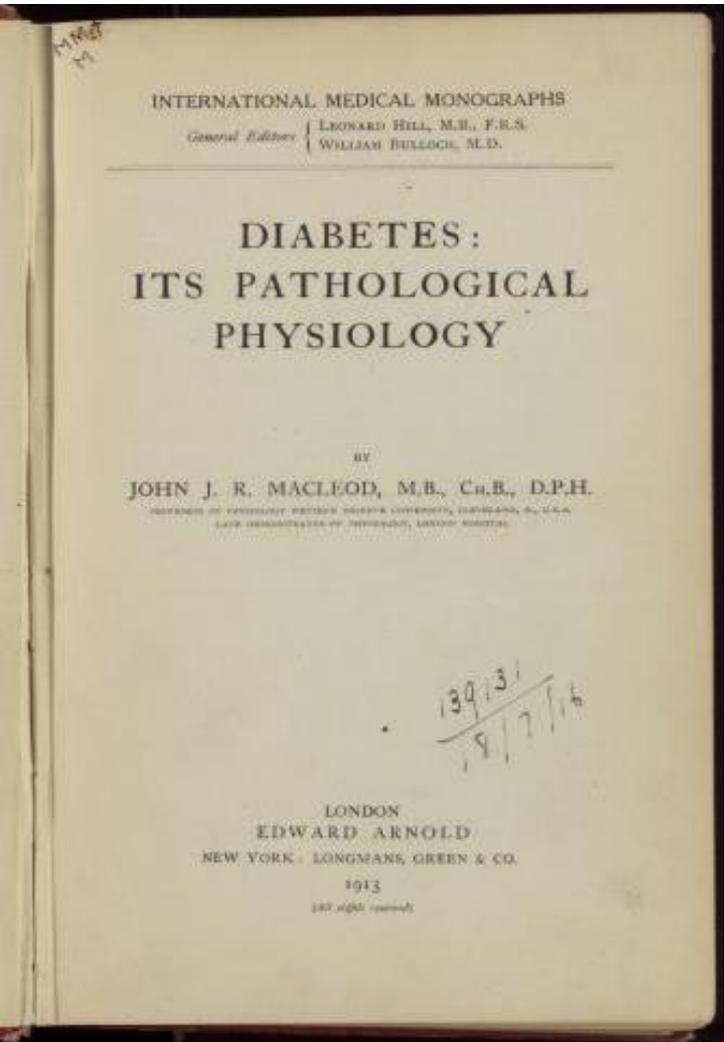


# Josef Freiherr von Mering, Oscar Minkowski



показали, что после удаления поджелудочной железы у собаки развиваются симптомы сахарного диабета

# J. J. R. Macleod



"The goals of appropriate therapy for those with diabetes should include a serious effort to achieve levels of blood glucose as close to those in the non-diabetic as feasible."

*E.P. Joslin, 1935*



16 ноября 1922 года,  
клиника Джослина, США



Case VII

Before Insulin



Case VII

Before Insulin

# Фредерик Грант Бантинг

В знак признания заслуг  
Ф. Бантинга Всемирный  
день борьбы с диабетом  
отмечается в его день  
рождения — 14 ноября



*To Miss Richman*

LES PRIX NOBEL  
EN 1924—1925

---

*Sincerely  
Banting.*

# DIABETES AND INSULIN

Nobel Lecture delivered at Stockholm on  
September 15th 1925

By

FREDERICK G. BANTING

STOCKHOLM 1925  
IMPRIMERIE ROYALE P. A. NORSTEDT & FILS  
124291

# Elliott Joslin (1916)

- Описал около 1 000 случаев из собственной практики и издал книгу о лечении сахарного диабета
- По его данным, смертность от СД стала приблизительно на 20 процентов ниже, чем в предыдущие годы, что связано с нефармакологическими вмешательствами
- Эта книга стала руководством для многих поколений практикующих врачей



# THE LANCET

Volume 375 · Number 9733 · Pages 2193-2278 · June 26-July 2, 2010

[www.thelancet.com](http://www.thelancet.com)

“Medicine might be winning the battle of glucose control, but is losing the war against diabetes.”

See Editorial page 2193

АКАДЕМИЯ НАУК СССР

И. П. ПАВЛОВ

ЛЕКЦИИ  
ПО  
ФИЗИОЛОГИИ

ИЗДАТЕЛЬСТВО АКАДЕМИИ НАУК СССР

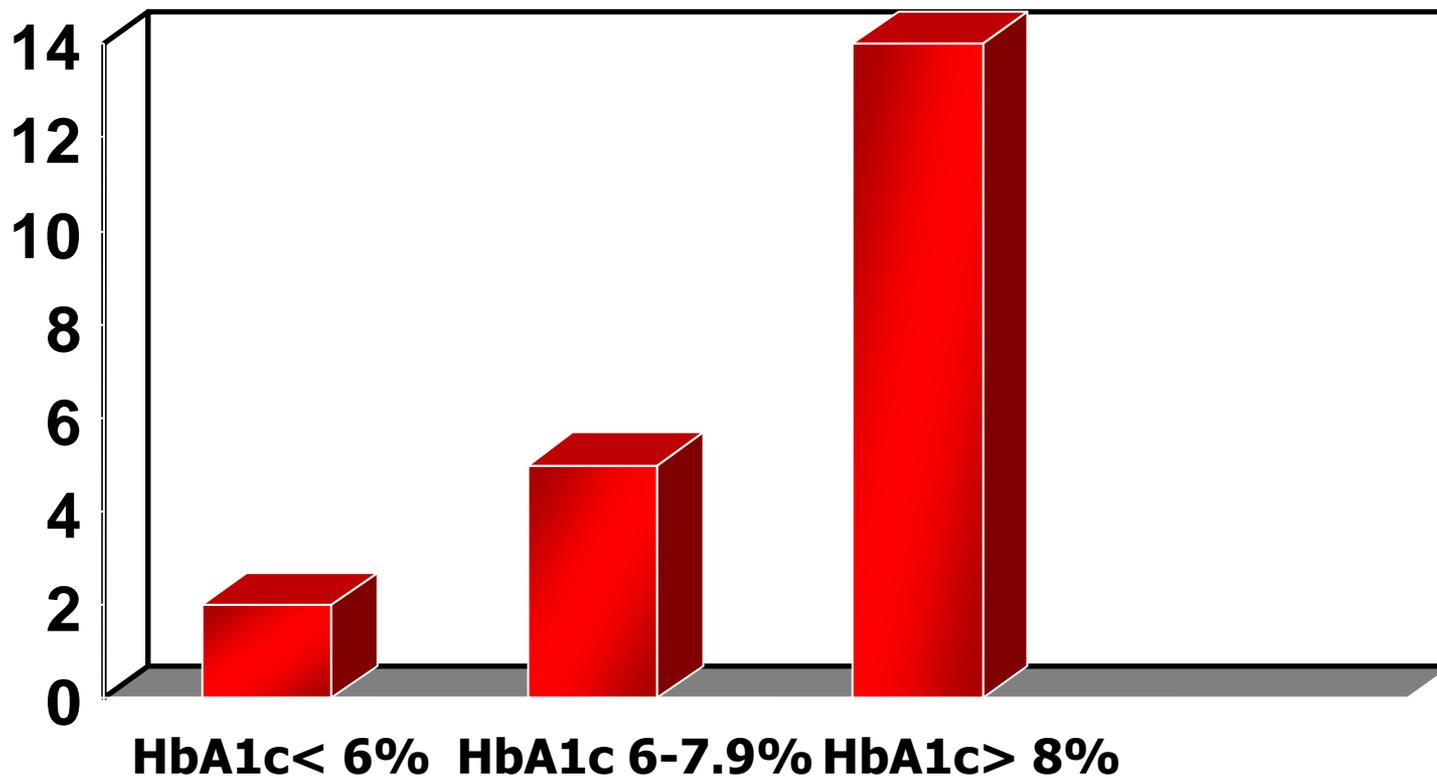
1953

Из приведенного факта вам должно быть ясно, до какой степени физиология тесно связана с медициной. Вы исследуете панкреатическую железу и производите своими опытами болезнь. Это и понятно. Все болезни есть не что иное, как поломы машины — организма. Тот, кто будет знать эту машину во всех ее деталях, будет знать и то, как можно такие поломы поправить. Медицина есть ухаживание за поломанным организмом, а физиология говорит о нормальном устройстве его.

застенографировано,  
учебный год 1913/14

# НbA1с - важный прогностический фактор заболеваемости и летальности при ССЗ

Летальность при ССЗ, %



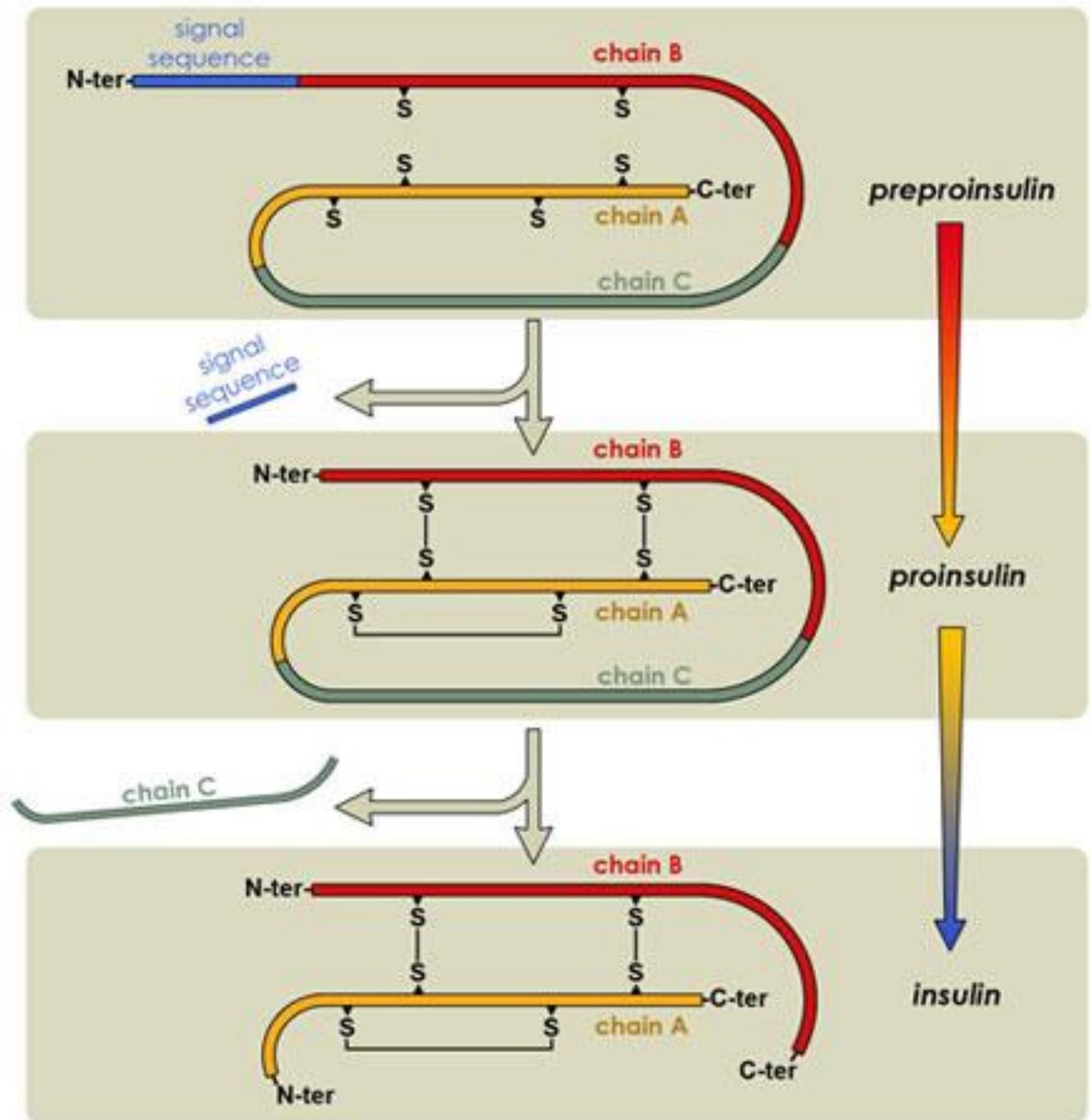
*Turner et al, 1996;  
Kuusisto et al, 1994*

# Стандартизация методов оценки HbA1c

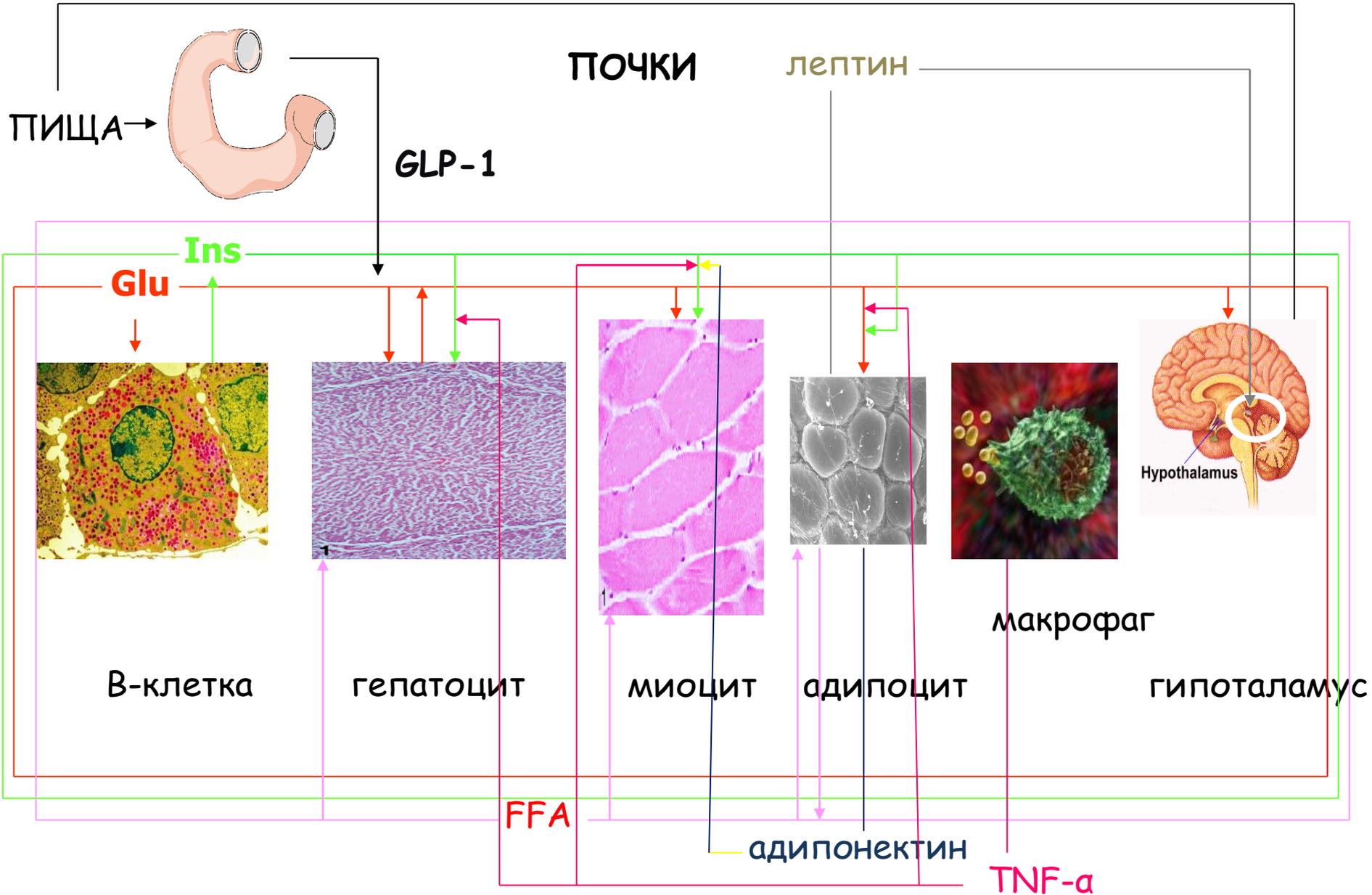
6 %	42	7.0 mmol/l	126 mg/dl
7 %	53	8.6 mmol/l	154 mg/dl
8 %	64	10.2 mmol/l	183 mg/dl
9 %	75	11.8 mmol/l	212 mg/dl
10 %	86	13.4 mmol/l	240 mg/dl
11 %	97	14.9 mmol/l	269 mg/dl

# Клеточный состав островков Лангерганса

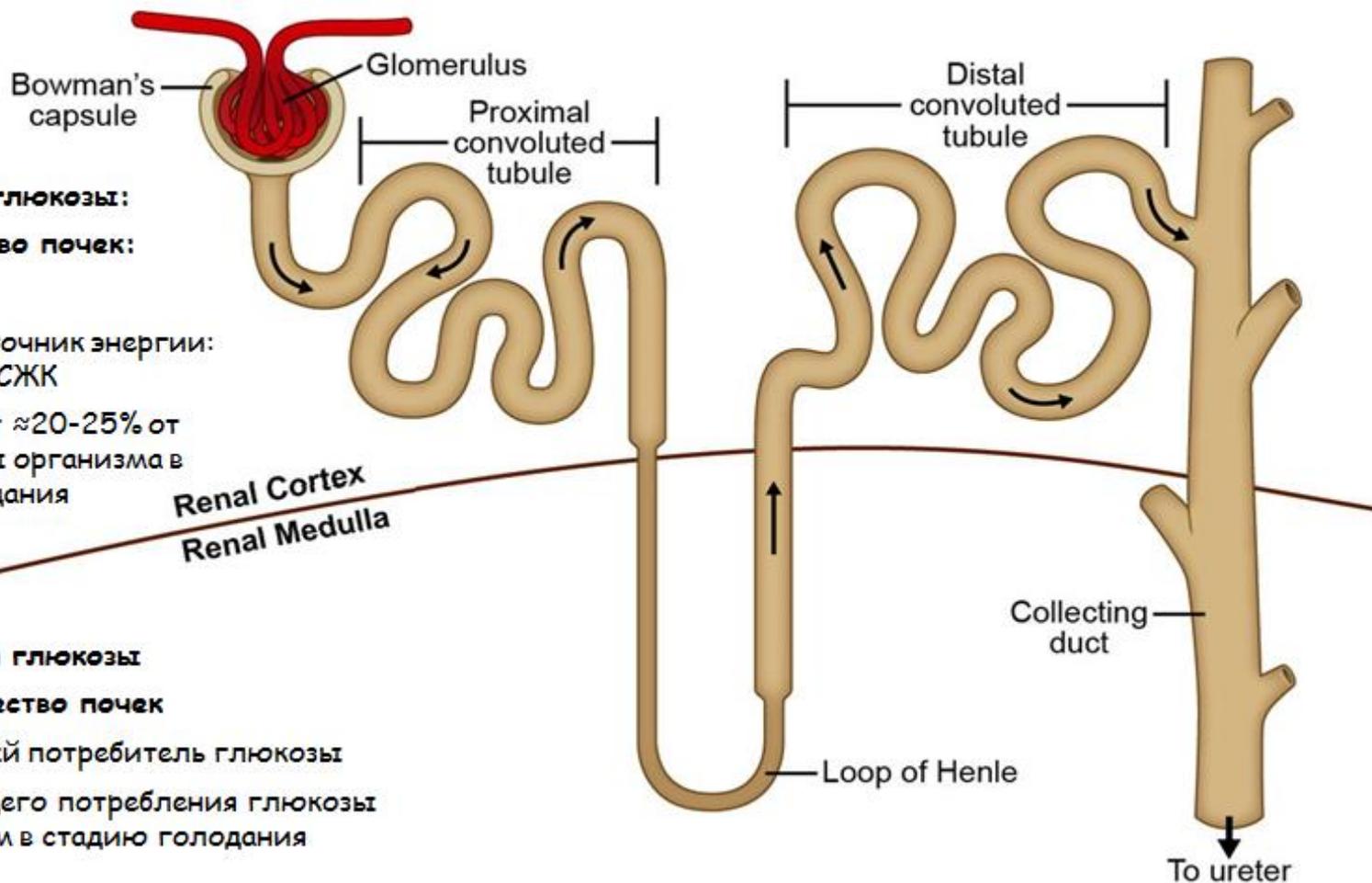




# Регуляция системы контроля энергии



# Регуляция уровня глюкозы крови почками



## 1. Образование глюкозы:

Корковое вещество почек:

### Глюконеогенез

- Основной источник энергии:  $\beta$ -окисление СЖК
- Обеспечивает  $\approx 20-25\%$  от всей глюкозы организма в стадию голодания

## 2. Утилизация глюкозы

Мозговое вещество почек

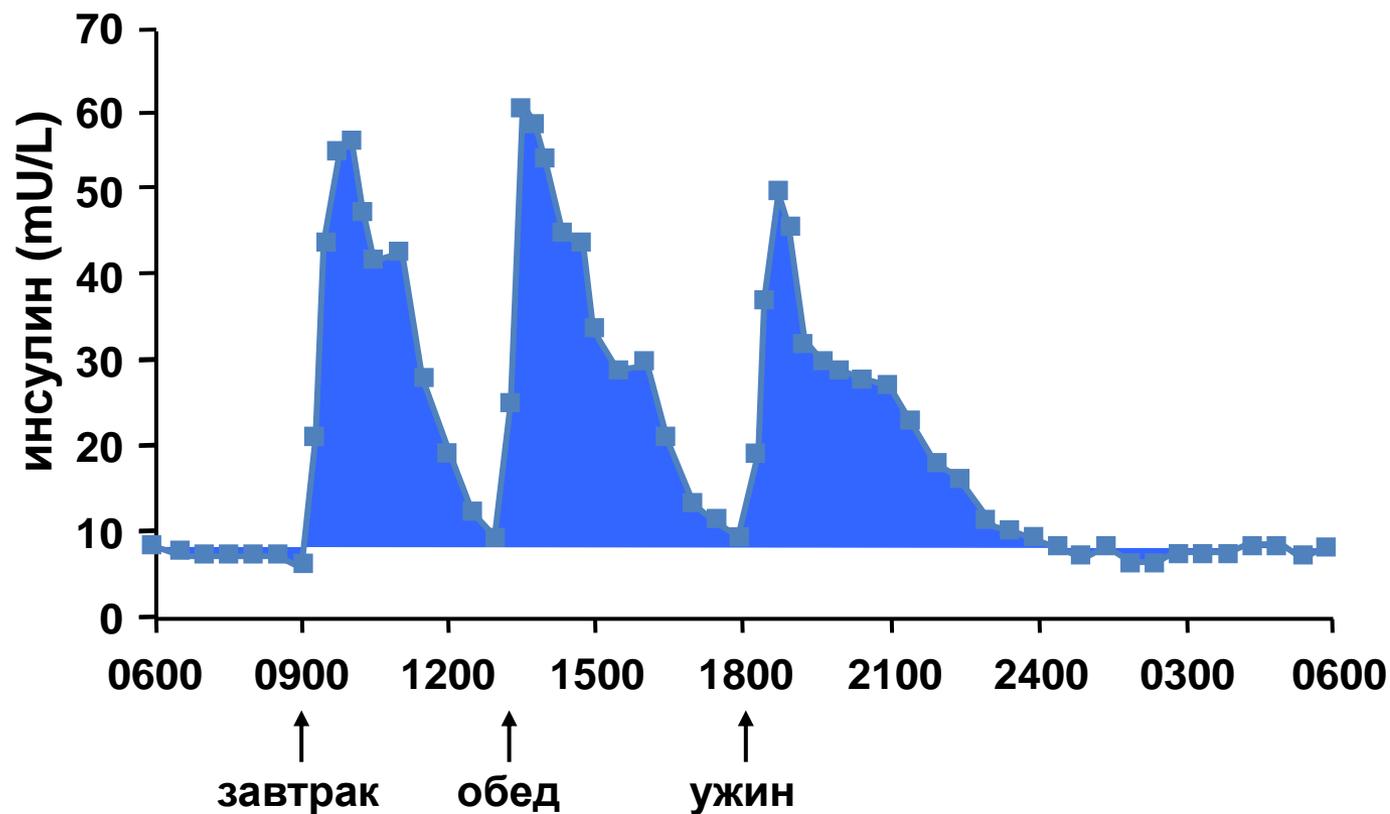
- Облигатный потребитель глюкозы
- 10% от общего потребления глюкозы организмом в стадию голодания

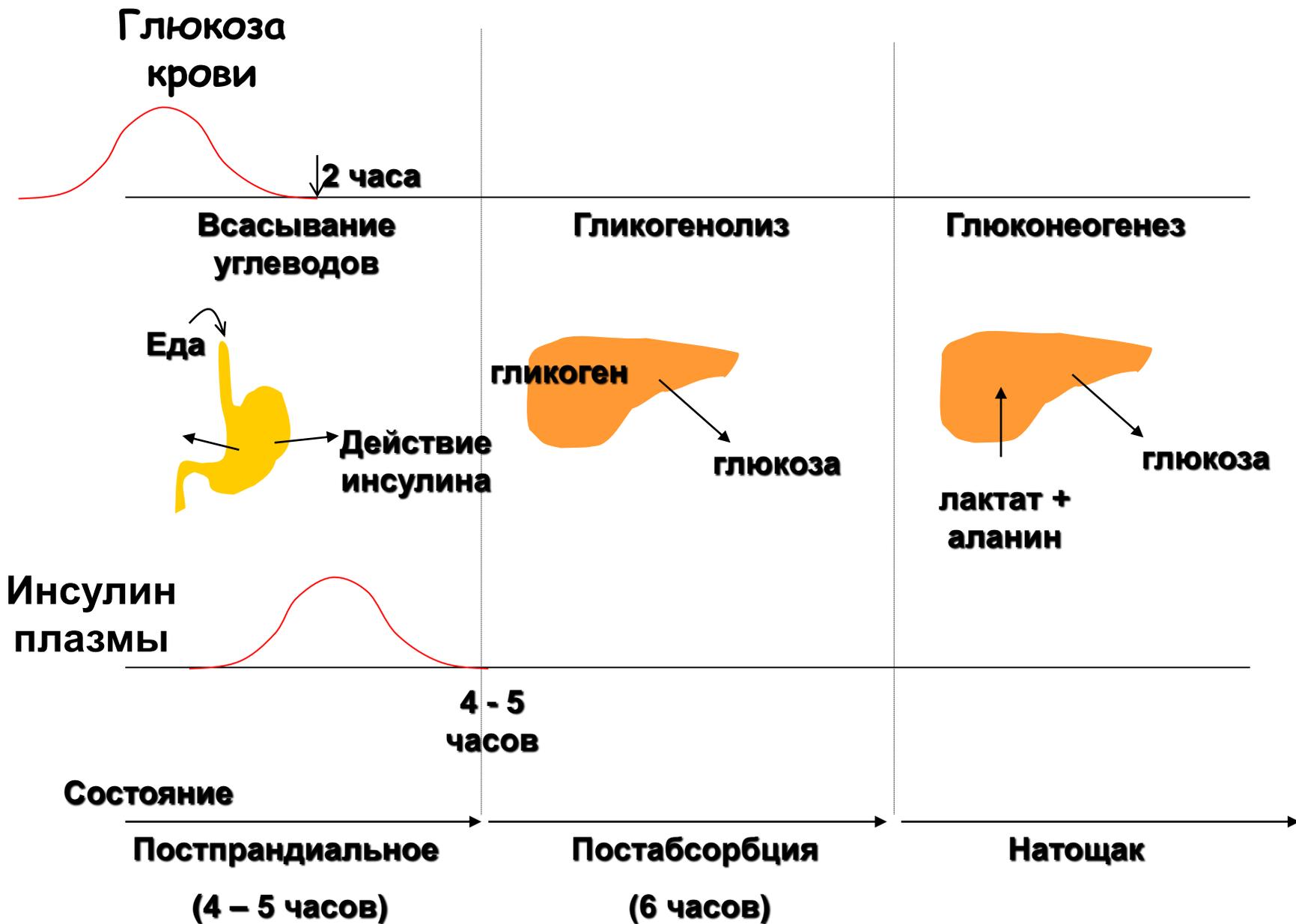
«Уровень глюкозы крови в норме у лиц молодого и среднего возраста абсолютно стабилен в течение ночи и составляет непосредственно

- перед завтраком 4,3 ммоль/л,
- в течение 30 минут после завтрака он поднимается до 7,0 ммоль/л,
- затем снижается, достигая показателя 5,5 ммоль/л в течение почти такого же времени»

*P.D.Home, 2000*

# Физиология секреции инсулина





Общие запасы инсулина  
в  $\beta$  - клетке - 10 000 гранул  
50 - пул быстрого реагирования  
( 0,5%)

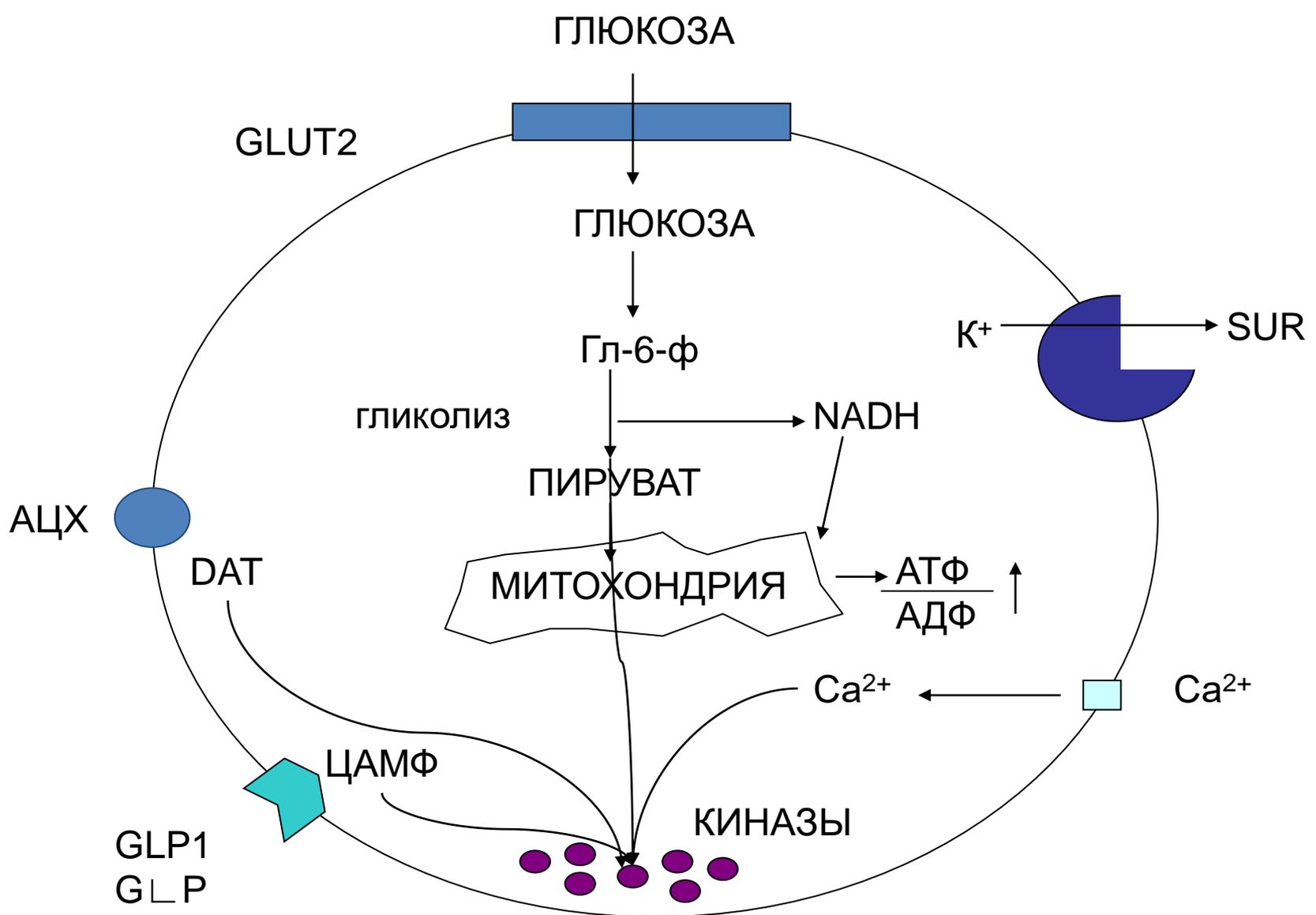
1 гранула - 300 000 молекул инсулина

I фаза - 50-100 гранул

II фаза - 40 гранул

I фаза: скорость секреции 1 гранулы каждые  
3 сек.

II фаза: 1 гранула каждые 10 сек

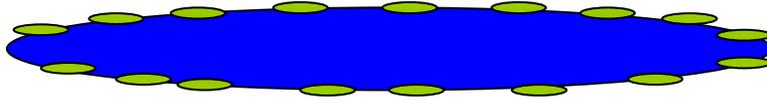


# Механизм секреции $\beta$ -клетки

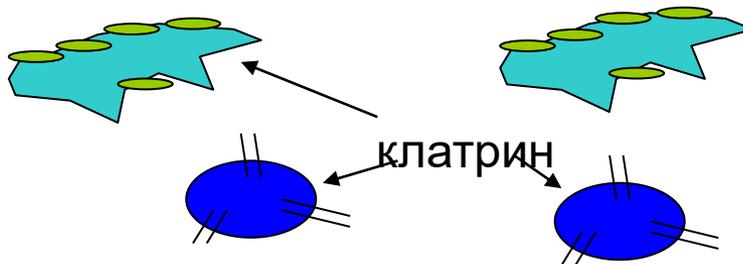
# Процессинг инсулина

Ядра транскрипции

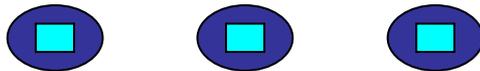
ER



Аппарат Гольджи



Покрытые клатрином незрелые гранулы



Зрелые гранулы с кристаллами инсулина



Трансляция

↓  
Препроинсулин

5-10'

↓  
Проинсулин

30'

↓  
Проинсулин

60'

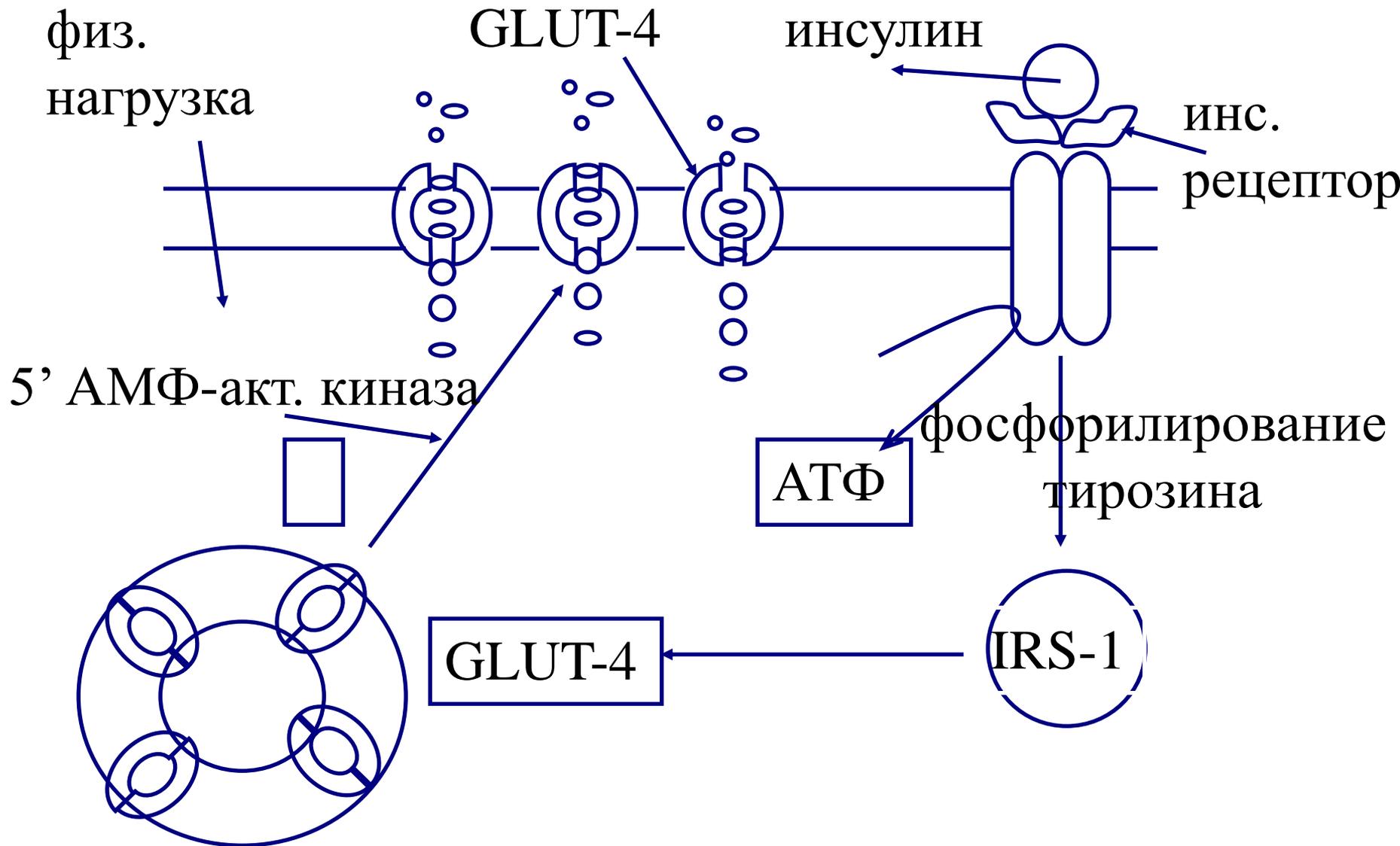
↓  
Инсулин

↓  
С-пептид

↓  
Регулируемый экзоцитоз

Rhodes C.Y.,  
1996

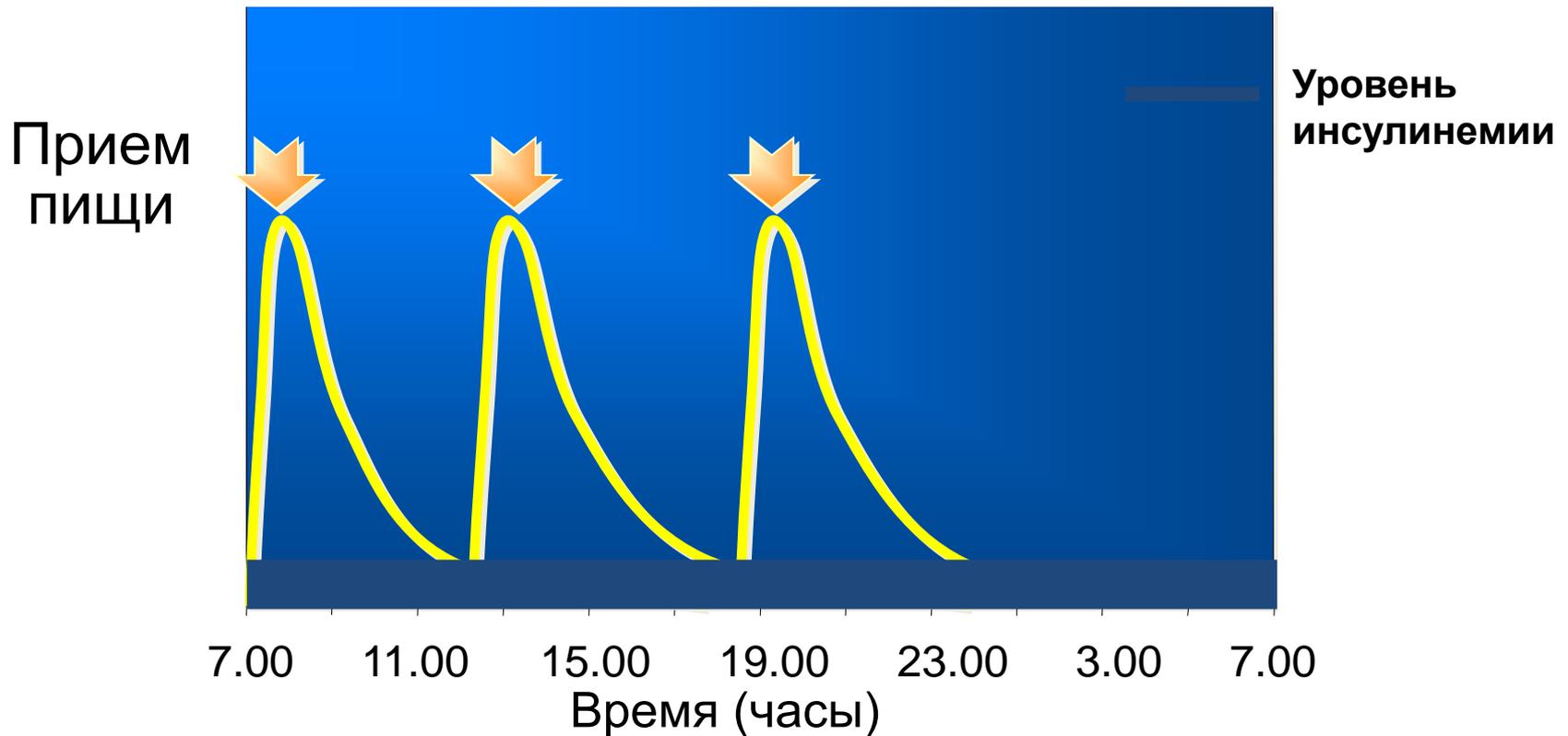
# Действие инсулина



# Секреция инсулина

- Базальная
  - Пульсовая (открыта в 1979 году Lang: осцилляции с 8-14 интервалами амплитудой 1,6  $\mu\text{ed}$ ). Это отражает электрическую активность  $\beta$  - клеток и определяется уровнем гликолиза
- ! Важна синхронизация**
- Стимулированная (двухфазная)

# Измерение уровня глюкозы у здоровых людей



*Polonsky et al., 1988*

# Стандарты медицинской помощи 2019

**HbA1c - диагностический критерий сахарного  
диабета  $\geq 6,5\%$**

Категории риска сахарного диабета-  
HbA1c 5,7-6,4%

Гликемические критерии остались прежними:

Глюкоза плазмы натощак  $>7$  ммоль/л

5,6 - 6,9 ммоль/л

Глюкоза плазмы постпрандиально  $>11$  ммоль/л

7,8-11,0 ммоль/л

# Критерии диагностики сахарного диабета ( предложение рабочей группы ВОЗ, 1998 )

	Гликемия, ммоль/л		
	Цельная кровь		Плазма
	Венозная	Капиллярная	Венозная
<b>Сахарный диабет</b> <i>Натощак</i> <i>Через 2 часа после ПГТТ</i>	<p>➤ 6,1</p> <p>➤ 10,0</p>	<p>➤ 6,1</p> <p>➤ 11,1</p>	<p>➤ 7,0</p> <p>➤ 11,1</p>
<b>Нарушенная толерантность к глюкозе</b> <i>Натощак</i> <i>Через 2 часа после ПГТТ</i>	<p>&lt; 6,1</p> <p>от 6,7 до 10,0</p>	<p>&lt; 6,1</p> <p>от 7,8 до 11,1</p>	<p>&lt; 7,0</p> <p>от 7,8 до 11,1</p>
<b>Нарушенная гликемия натощак</b> <i>Натощак</i> <i>Через 2 часа после еды</i>	<p>от 5,6 до 6,1</p> <p>&lt; 6,7</p>	<p>от 5,6 до 6,1</p> <p>&lt; 7,8</p>	<p>от 6,1 до 7,0</p> <p>&lt; 7,8</p>

# Правила проведения ПГТТ

- 1) Тест выполняется на фоне обычного питания (не менее 150 г углеводов в день), как минимум, в течение последних 3 дней
- 2) Тест проводится утром натощак после 8-14 часового ночного голодания
- 3) Последний приём пищи должен обязательно содержать 30-50 г углеводов
- 4) Пить воду запрещается!
- 5) Отмена лекарственных препаратов (поливитамины, препараты железа, глюкокортикоиды, адреноблокаторы и адреномиметики)

# Этапы ПГТТ:

1. Забор первой пробы плазмы венозной крови натощак и экспресс-определение уровня глюкозы
2. В течение 5 минут пациентка должна выпить раствор глюкозы (75 г сухой глюкозы+250 мл тёплой воды)
3. Взятие проб венозной крови через 1 и 2 часа и их оценка

# Пероральный тест толерантности к глюкозе

(доклад исследовательской группы ВОЗ по сахарному диабету, 1994,  
Серия технических докладов №844)

- Проводится утром на фоне не менее чем 3-дневного неограниченного питания
- Исключаются факторы, которые могли бы повлиять на результаты теста
- Тесту должно предшествовать ночное голодание в течение 10-16 часов
- Забор венозной крови натощак (определение глюкозы плазмы)
- Прием 75 г глюкозы, растворенной в 250 мл воды
- Забор венозной крови через 2 часа после нагрузки глюкозой

# Классификация ВОЗ (1988)

- Сахарный диабет 1 типа
- Сахарный диабет 2 типа
- Другие специфические типы диабета
  1. Генетические дефекты  $\beta$ -клеточной функции
  2. Генетические дефекты в действии инсулина
  3. Болезни экзокринной части поджелудочной железы
  4. Эндокринопатии
  5. Диабет, индуцированный лекарствами или химическими веществами
  6. Инфекции
  7. Редкие формы иммуно-опосредованного диабета
  8. Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с СД
- Гестационный сахарный диабет

# Специфические типы СД

## **1. Генетические дефекты функции $\beta$ -клеток**

- MODY-1
- MODY-2
- MODY-3
- MODY-4
- Митохондриальная мутация ДНК
- Другие

## **2. Генетические дефекты в действии инсулина**

- Инсулинорезистентность типа А
- Лепречаунизм
- Синдром Рабсона– Менденхолла
- Липоатрофический диабет
- Другие

## **3. Болезни экзокринной части поджелудочной железы**

- Панкреатит
- Травма/ панкреатэктомия
- Опухоли
- Муковисцидоз
- Гемохроматоз
- Фиброкалькулезная панкреатопатия
- Другие

## **4. Эндокринопатии**

- Акромегалия
- Синдром Кушинга
- Глюкагонома
- Феохромоцитома
- Гипертиреоз
- Соматостатинома
- Альдостерома

# Специфические типы СД

## 5. Диабет, индуцированный лекарственными препаратами и химическими веществами

- Никотиновая кислота
- Глюкокортикоиды
- Тиреоидные гормоны
- $\alpha$ -адреномиметики
- $\beta$ -адреномиметики
- Тиазиды
- Дилантин
- Пентамидин
- Вакор
- $\alpha$ -интерферон
- Другие

## 6. Инфекции:

- Врожденная краснуха
- Цитомегаловирус
- Другие

## 7. Необычные формы иммунологически опосредованного диабета

- Антитела к инсулину
- Антитела к рецепторам инсулина
- «Stiff-man»– синдром (синдром «ригидного человека»)
- Другие

## 8. Другие генетические синдромы, сочетающиеся с сахарным диабетом

- Синдром Дауна
- Атаксия Фридрейха
- Хорея Гентингтона
- Синдром Клайнфельтера
- Синдром Лоренса- Муна- Бидля
- Миотоническая дистрофия
- Порфирия
- Синдром Прадера- Вилли
- Синдром Тернера
- Синдром Вольфрама
- Другие

# Гестационный диабет - это гипергликемия, впервые выявленная во время беременности

Критерии гестационного сахарного диабета

Глюкоза венозной плазмы натощак  $\geq 5,1$ , но  $< 7,0$  ммоль/л

Пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с 75 г глюкозы

Через 1 час глюкоза венозной плазмы  $\geq 10,0$  ммоль/л

Через 2 часа глюкоза венозной плазмы  $\geq 8,5$  ммоль/л

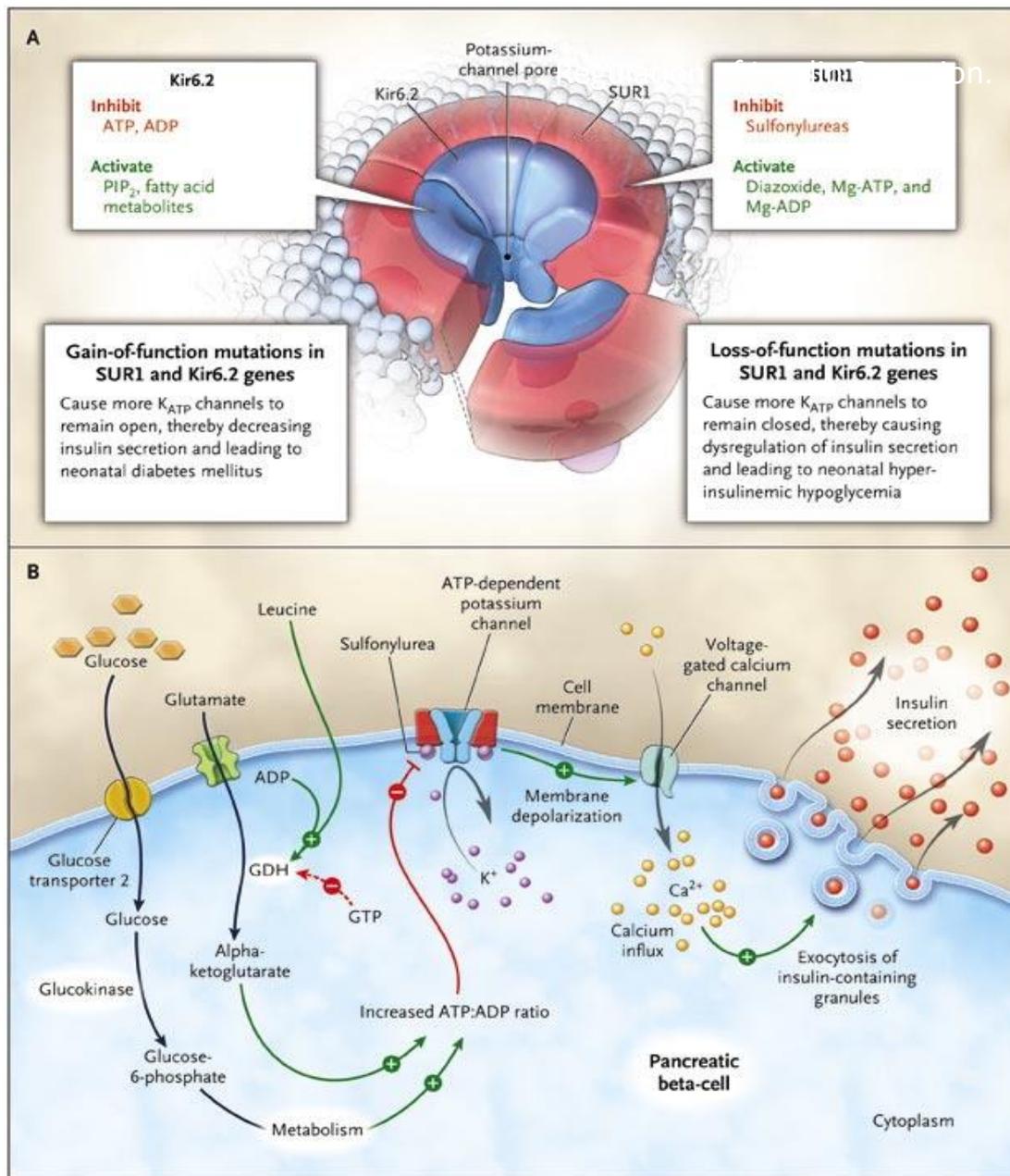
## Группа высокого риска (беременные, имеющие хотя бы один из признаков):

- Ожирение (ИМТ до беременности  $\geq 30 \text{ кг/м}^2$ )
- СД у ближайших родственников
- Любые нарушения углеводного обмена (ГСД в прошлых беременностях, нарушенная толерантность к глюкозе) в анамнезе
- Глюкозурия

# Когда нужно думать о MODY?

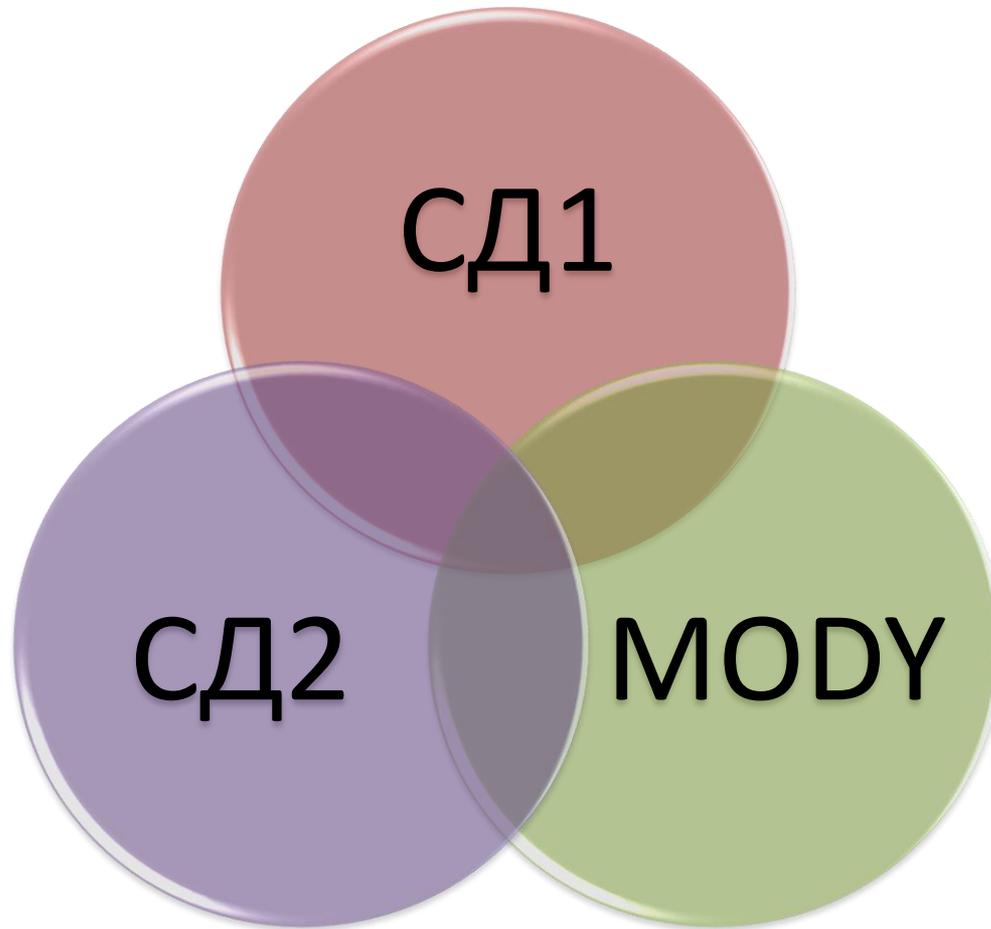
Случаи гипергликемии у пациента

- Дебют в возрасте до 6 недель (мутация KIR6.2/SU)
- Дебют в возрасте до 9 месяцев (мутация GK)
- Один из родителей с СД (СД1/HNF1A/MODY4)

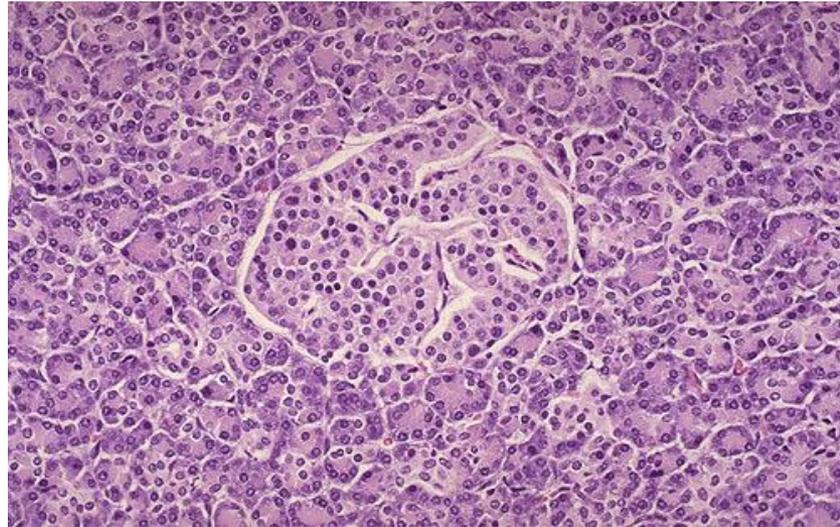


Эффект  
 мутации  
 KCNJ11  
 гена,  
 кодирующего  
 Kir6.2-  
 субъединицу  
 АТФ-  
 зависимого  
 калиевого  
 канала

# Сахарный диабет у молодых

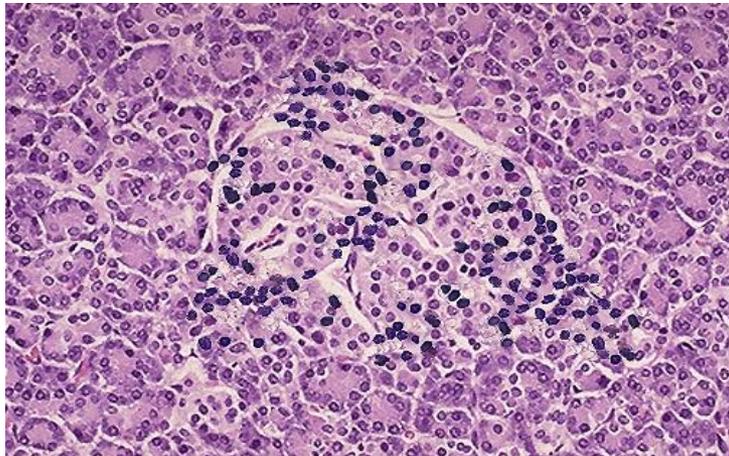


# Неизмененные островковые клетки

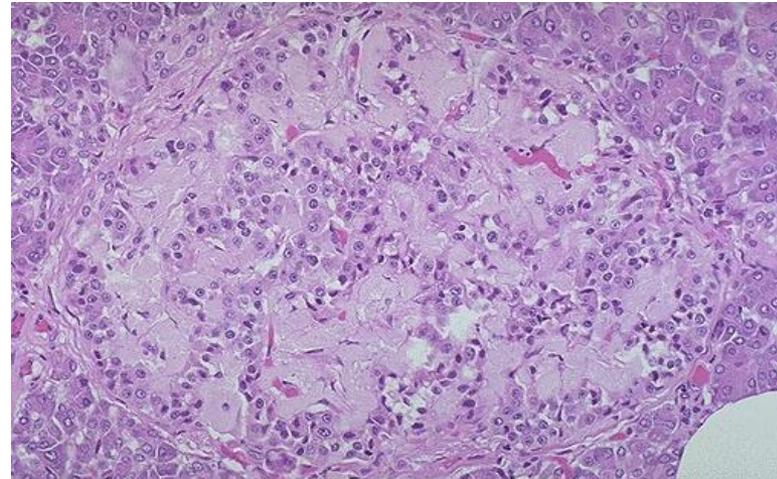


ИНСУЛИН  
ГЛЮКАГОН  
СОМАТОСТАТИН  
АМИЛИН

СД 1



СД 2



# Сахарный диабет 1 типа

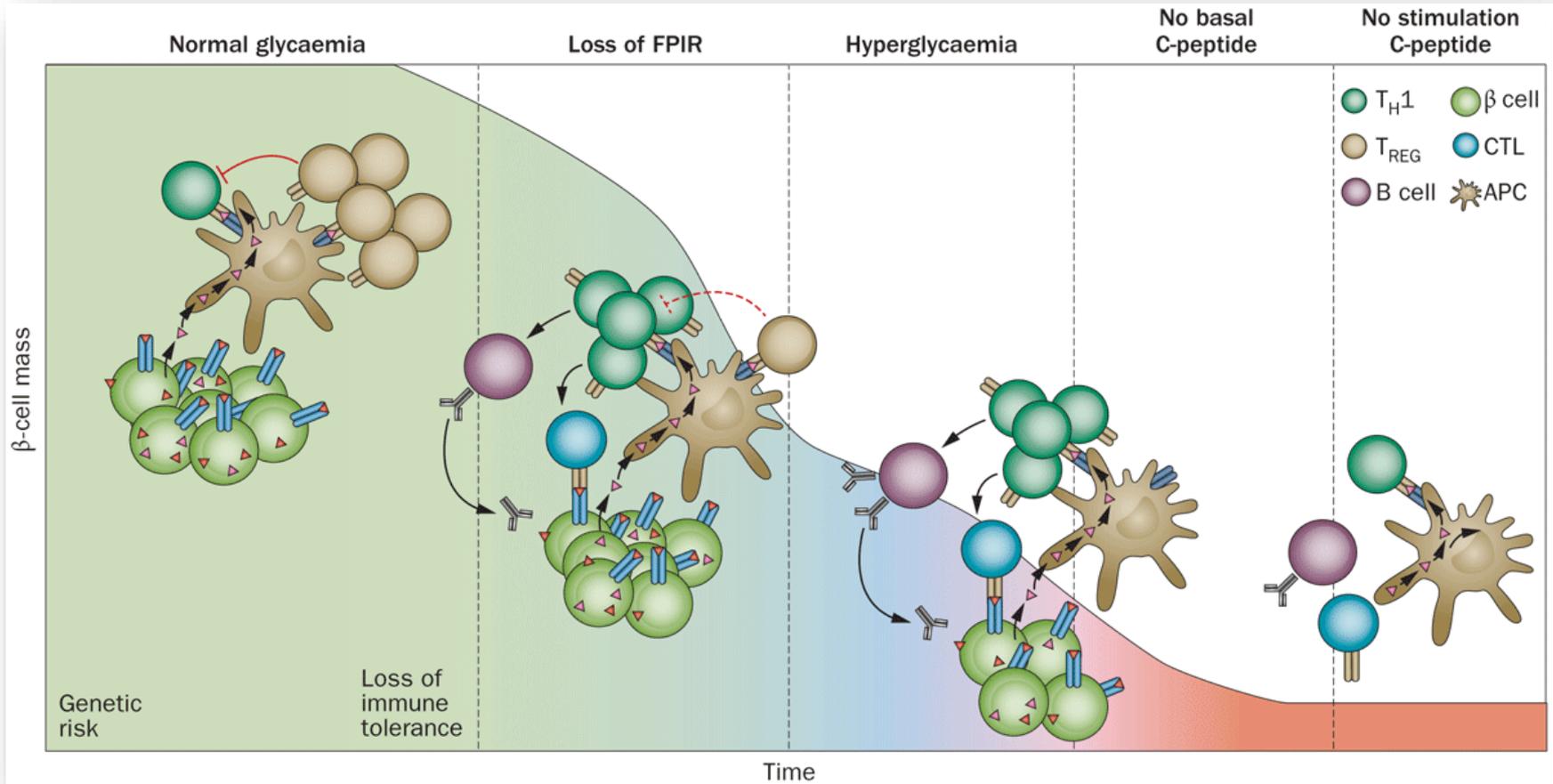
заболевание, характеризующееся прогрессирующей деструкцией  $\beta$ -клеток аутоиммунной или идиопатической природы, что приводит к абсолютному дефициту инсулина

# Эмпирический риск развития СД 1-го типа для родственников больных СД 1-го типа

<b>Родственная связь по отношению к пробанду с диабетом</b>	<b>Риск</b>
Один sibс	5 %
Два sibса	10–12%
Потомки отцов с диабетом	6,1 %
Потомки матерей с диабетом	2 %
Потомки двух больных диабетом родителей	Более 30 %
Монозиготные близнецы	30–50 %
Дизиготные близнецы	5 %

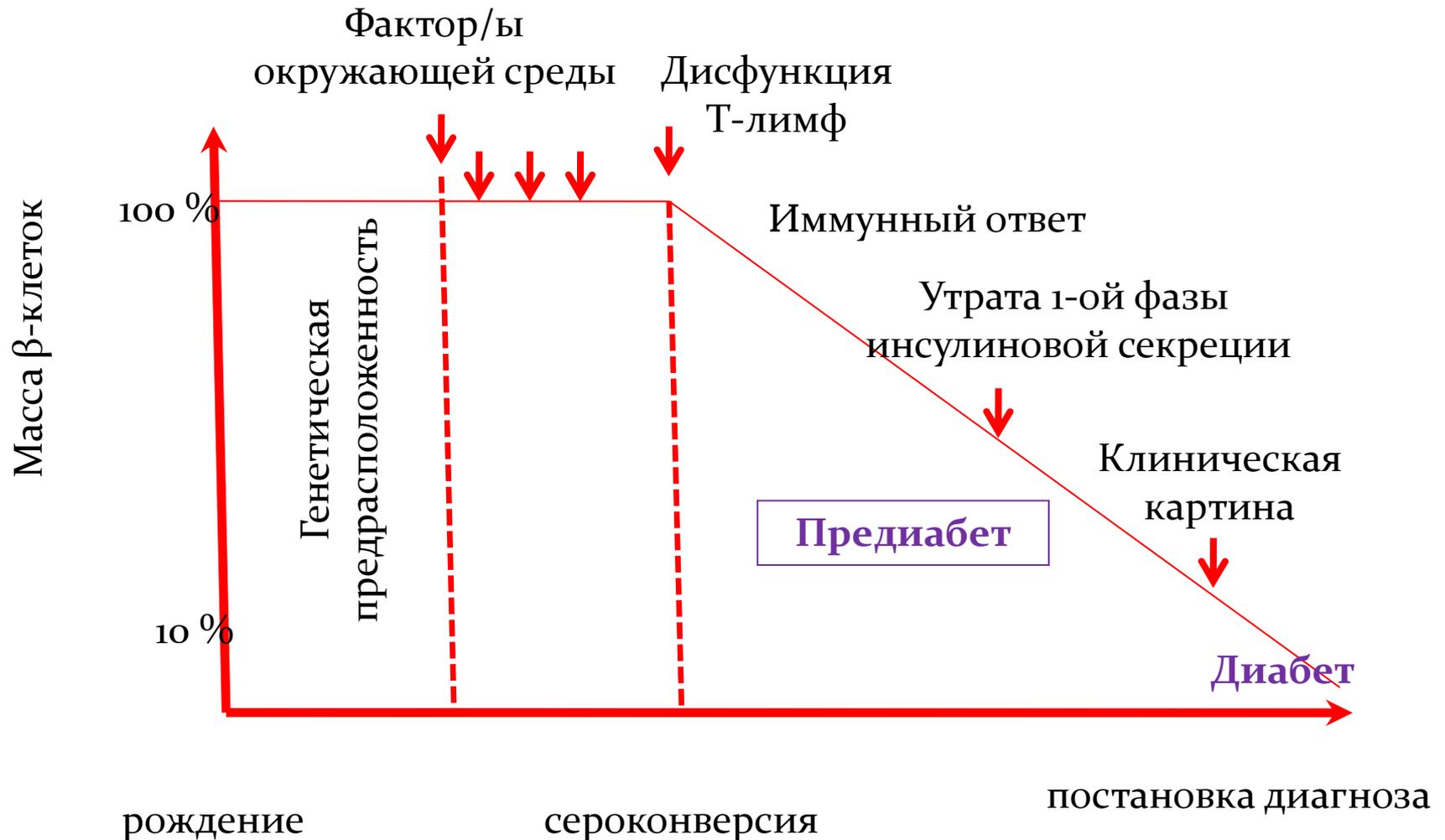
Ступенчатый комплексный анализ генетических, иммунологических и гормонально- метаболических маркеров СД 1-го типа позволяет оценить риск заболевания с вероятностью более 90 %

# Как развивается заболевание

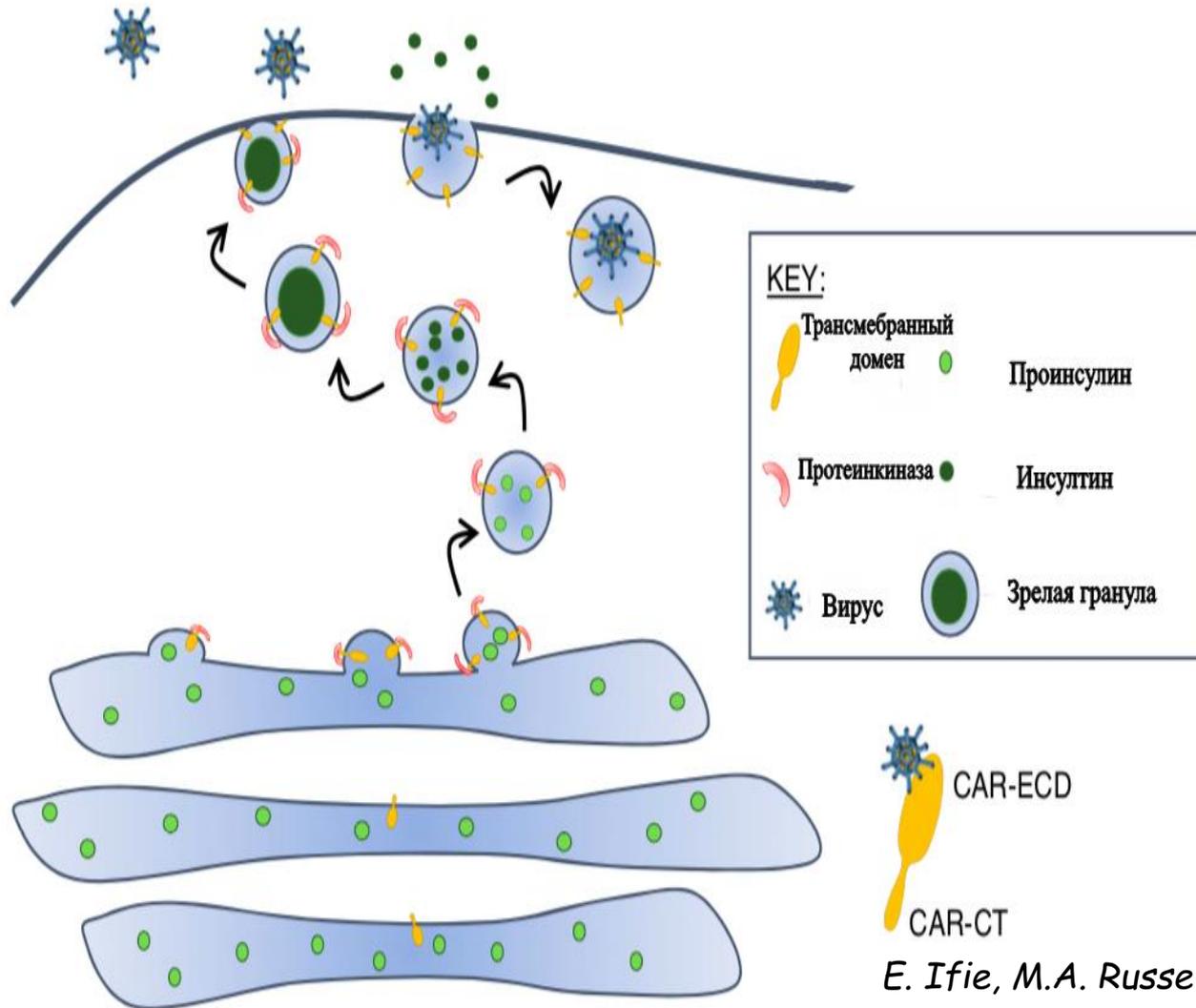


Roep, B. O. & Tree, T. I. M. (2014)  
Nat. Rev. Endocrinol.

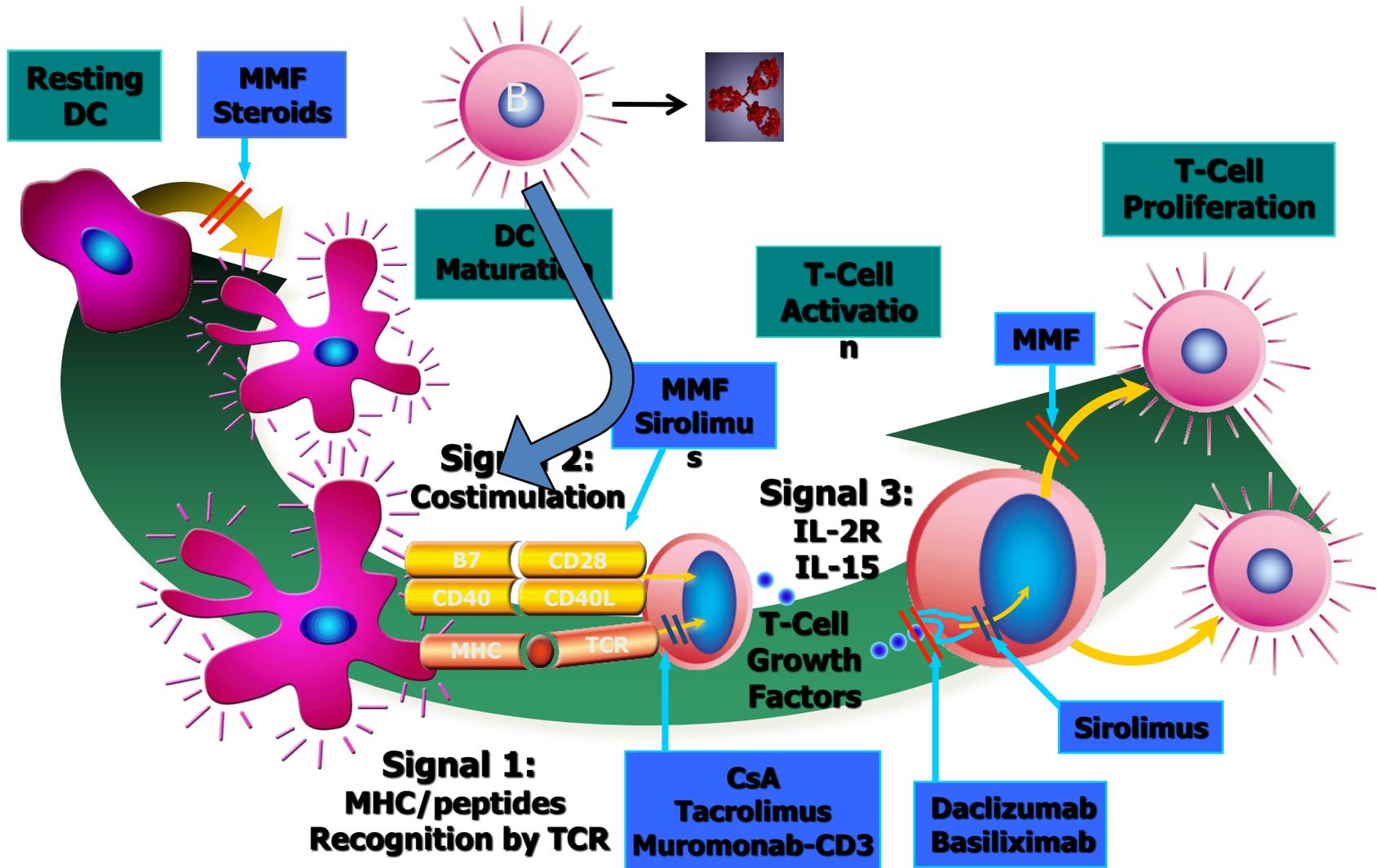
# Патогенез СД 1 типа



# Механизм инфицирования вирусом Coxsackie b-клетки



# Механизм действия иммуносупрессивных препаратов



**New hope of cures for diabetes**  
- Possibilities include an artificial pancreas and transplants of cells

Type 1 diabetes is an autoimmune disease in which the body destroys its beta cells. The beta cells respond to fluctuating glucose levels by releasing insulin, which regulates blood sugar levels and

**Reported breakthrough in diabetes treatment**  
From our Medical Correspondent

Diabetes experts have announced radical new treatments that could help millions of diabetes patients who have been waiting for a cure.

**BREAKTHROUGH IN DIABETES RESEARCH**

New findings by diabetes specialists research... into new treatment... that can potentially offer patients a sub... approval...

**A new hope for diabetic patients:  
the artificial beta cell**

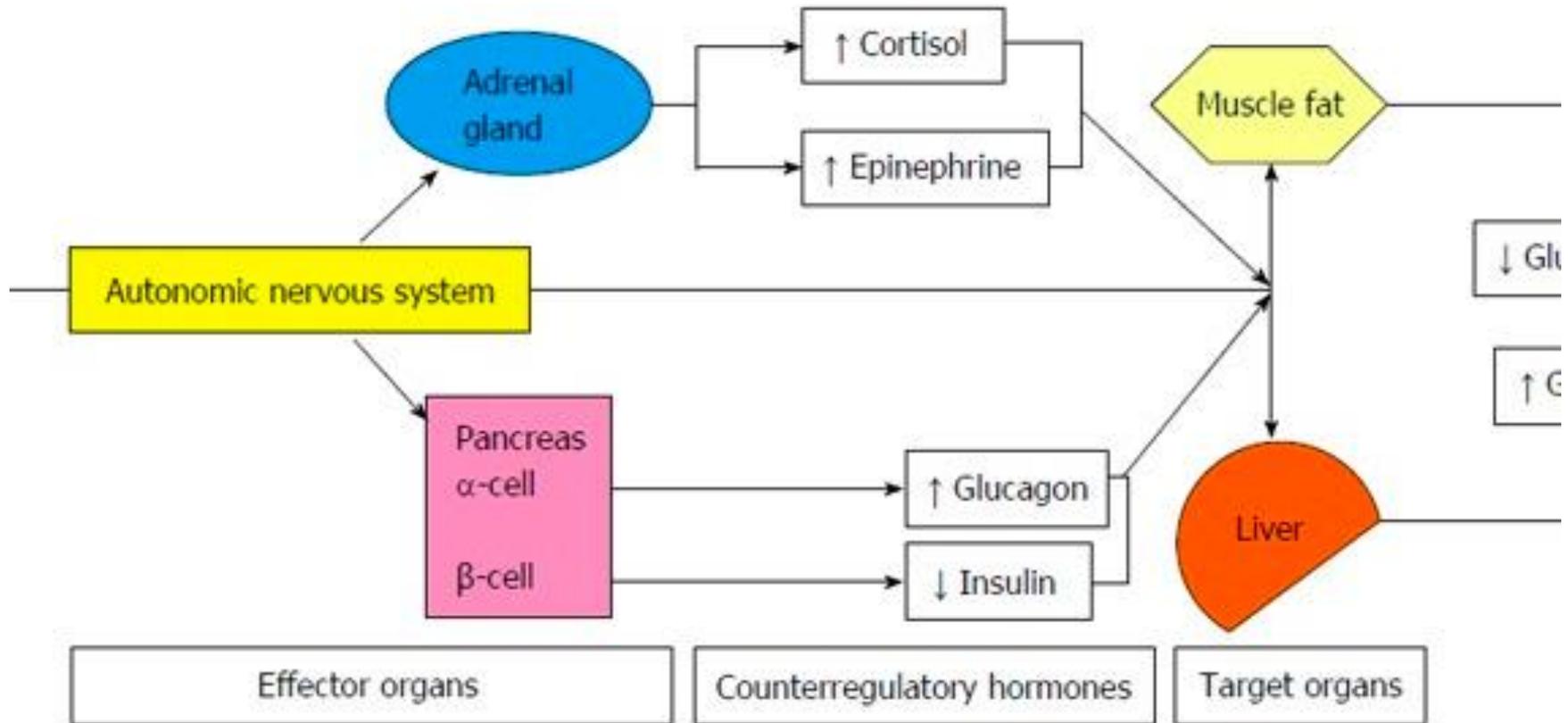
Recent developments in diabetes research have shown... Medical experts are continuously developing new... of patients further... from rese...

**Debut of the artificial pancreas**

**Transplants offer promise of cure for diabetic patients**

*Daniel Mintz at the American Diabetes Association Postgraduate Course, 1975*

# Counter-regulatory response to hypoglycemia



- СД 1 типа и СД 2 типа - разные заболевания
- Без фазы инициации нет инсулита и нет СД 1т
- Без последующей фазы поражение большей части клеток при существующей потере может приводить к транзиторной гипергликемии во время стресса
- HLA - ассоциация не является необходимым условием развития СД 1т
- Исследования с иммунодепрессантами у человека не доказали эффективности.
- Нет доказательств существования специфического триггера

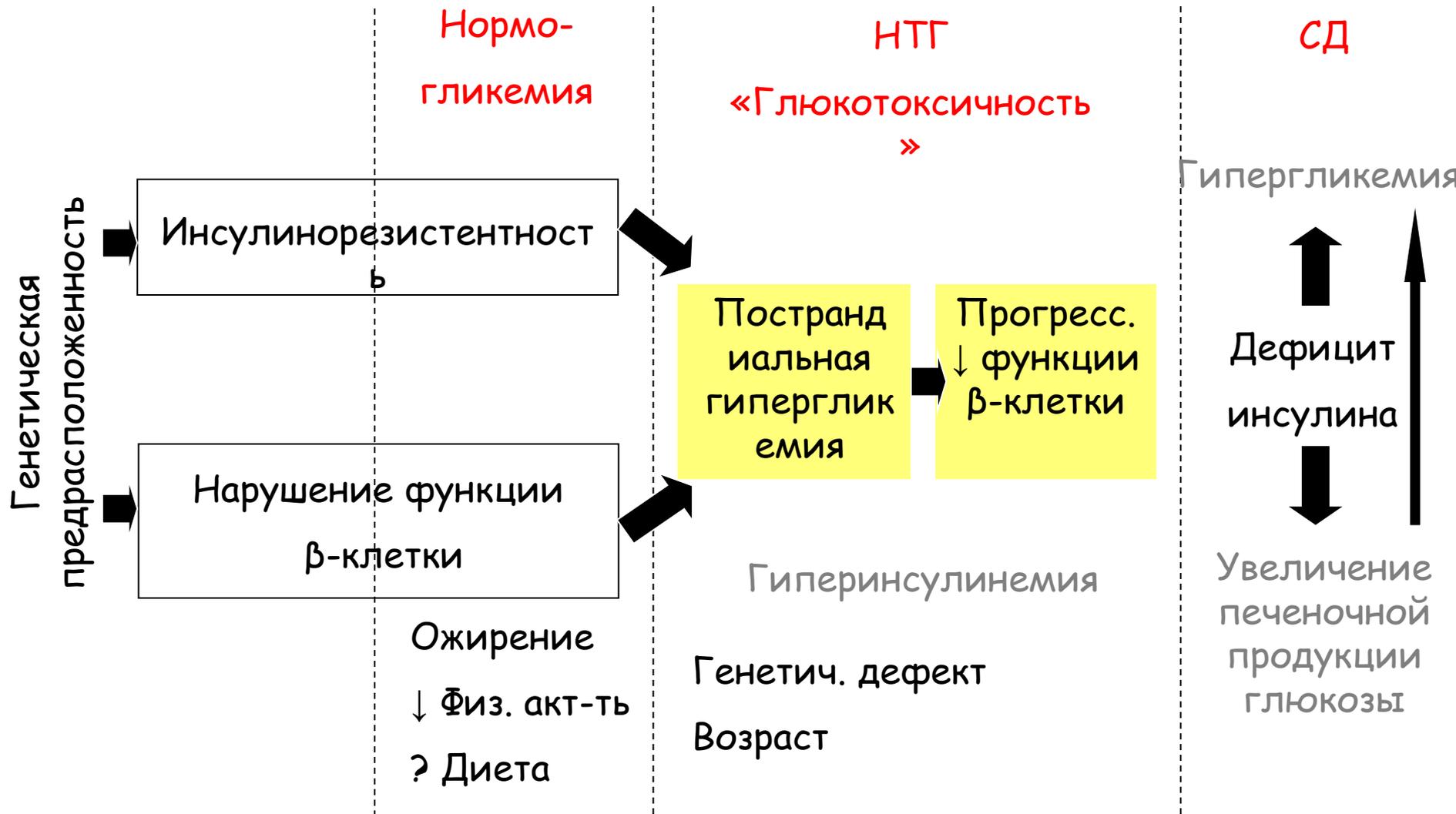
# Сахарный диабет 2 типа

тяжелое прогрессирующее заболевание, характеризующееся наличием 2 фундаментальных дефектов:

- инсулинорезистентность
- нарушенной функции  $\beta$ -клеток

Это гетерогенное заболевание, развивающееся в результате сочетания врожденных и приобретенных факторов

# Патогенез СД 2 типа

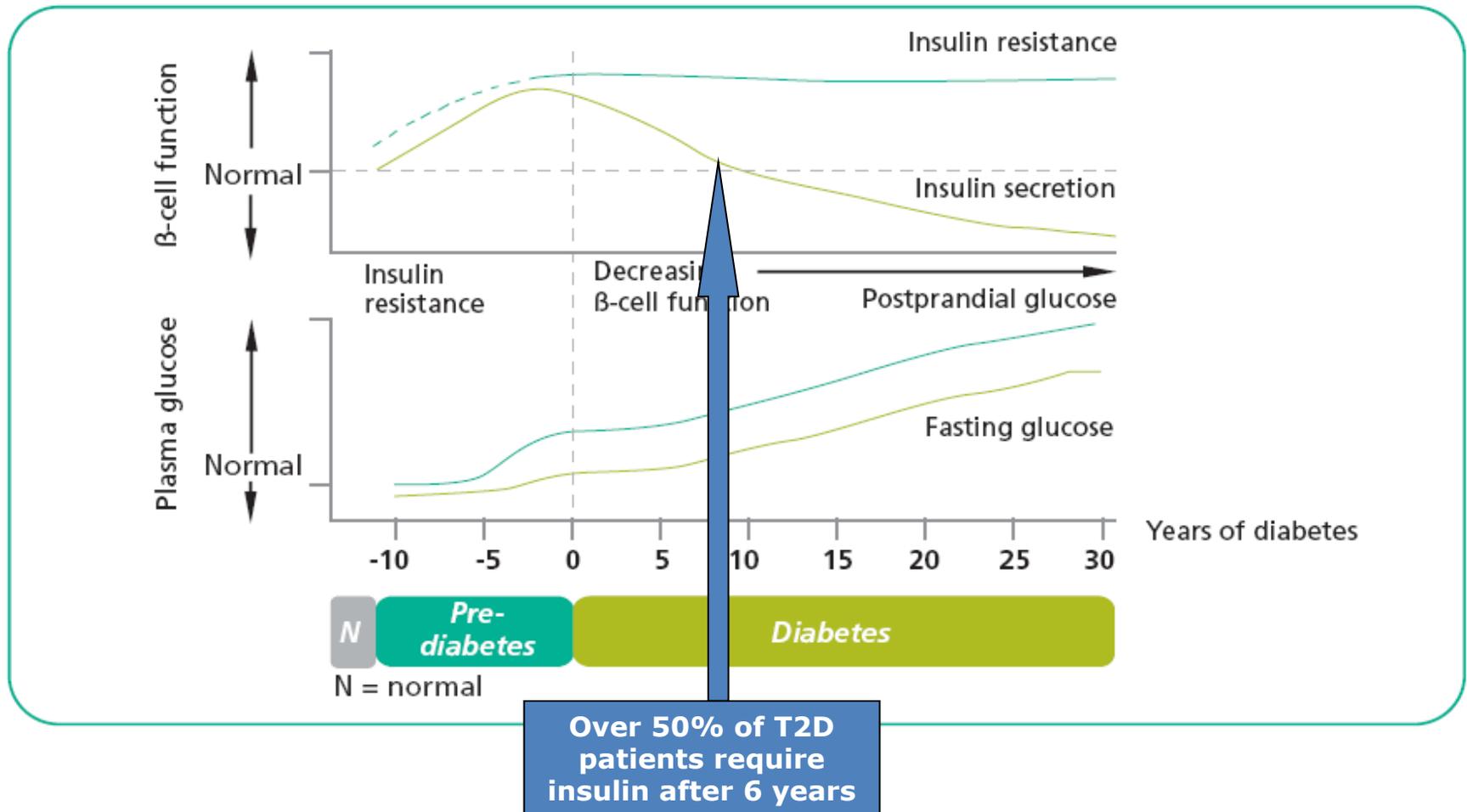


**Инсулинорезистентность**  
может быть определена как  
ситуация, в которой  
физиологическое  
количество инсулина не  
обеспечивает адекватного  
биологического эффекта

*Kahn CR, 1986*

# Natural history of T2DM: conventional view

Need for insulin treatment after ~6 years



# Задача

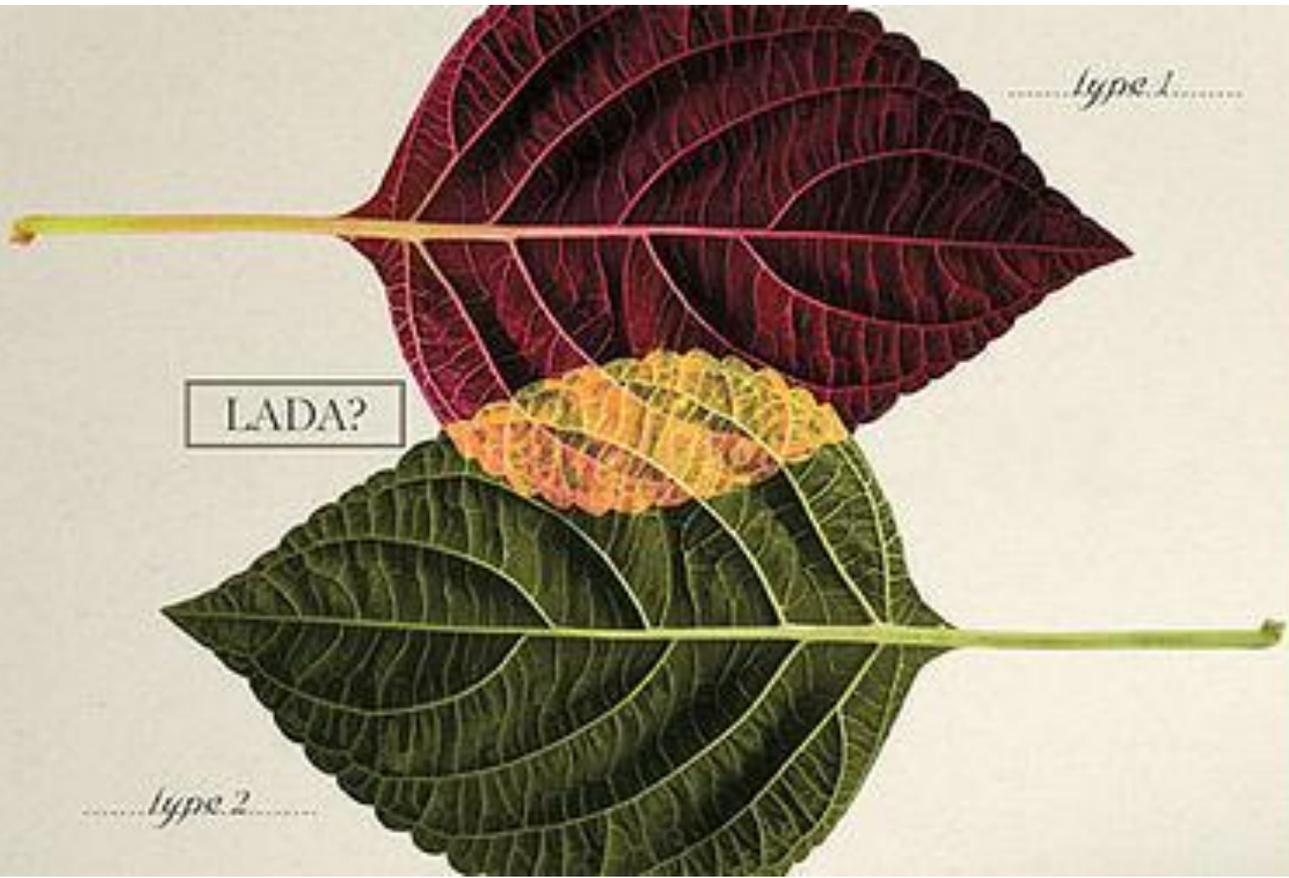
- Пациент 37 лет обратился к офтальмологу с жалобами на снижение остроты зрения;
- По профессии - водитель;
- Врач при осмотре глазного дна и прозрачных сред глаза патологии не выявил;
- При расспросе выяснилось, что работе пациента также мешает полиурия;
- Рекомендовано выполнить клинический анализ мочи

- В анализе мочи: глюкоза +++, ацетон 0; другой патологии нет;
- Рекомендована консультация и обследование у эндокринолога;

...

# Результаты обследования:

- ИМТ 25,8 кг/м<sup>2</sup>
- Уровень глюкозы в венозной плазме натощак - 24 ммоль/л
- Уровень гликированного гемоглобина - 11,5 %
- Уровень С-пептида в глюкагоновом тесте снижен
- Исследование титра антител - в работе



LADA?

*.....type 1.....*

*.....type 2.....*

В 1999 **Tuomi T** предложил термин  
LADA - латентный аутоиммунный  
диабет взрослых

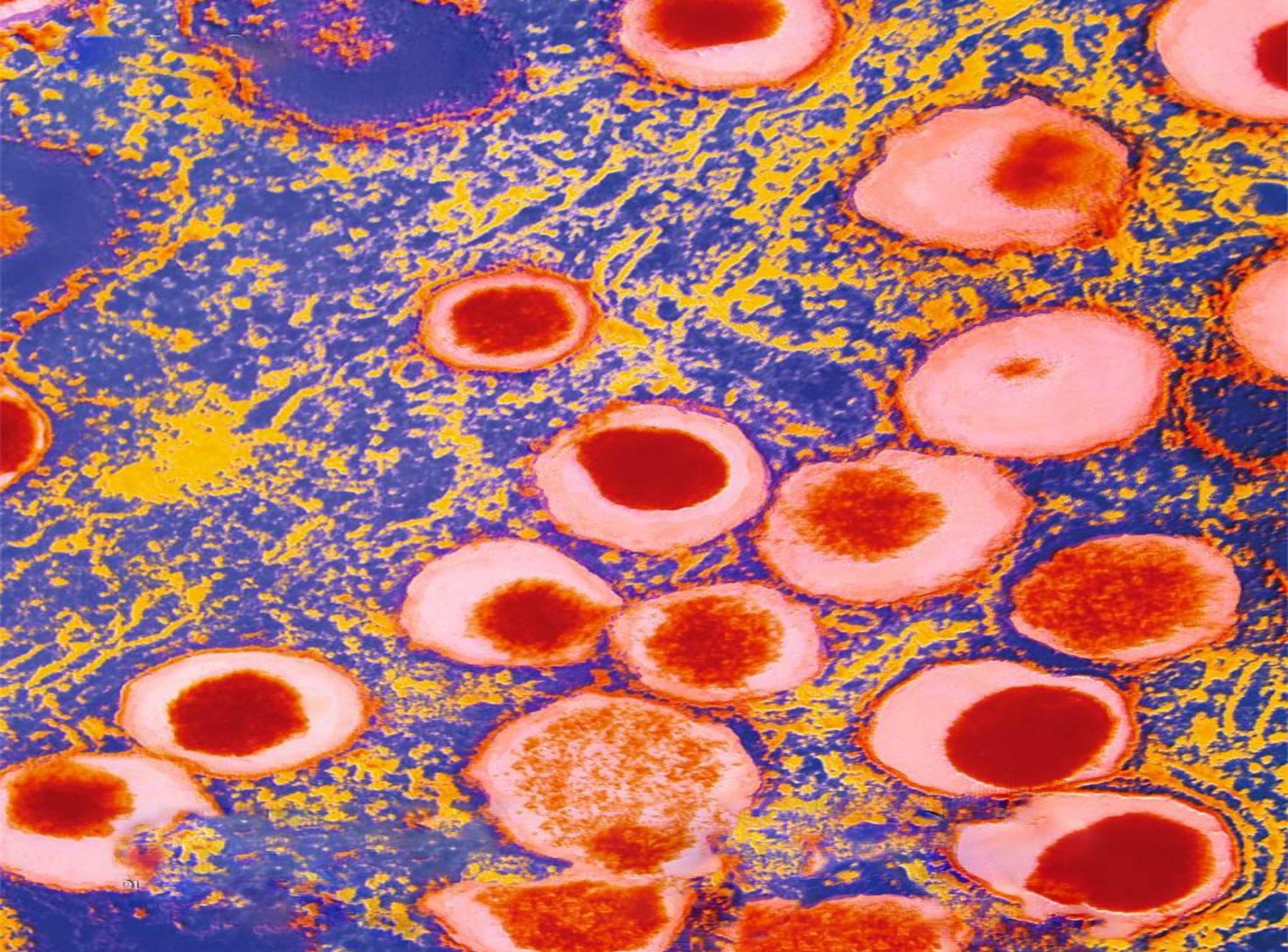
LADA может составлять 10-15 % от  
диагностированного СД 2 типа

# Патогенез LADA до настоящего времени остается неясным

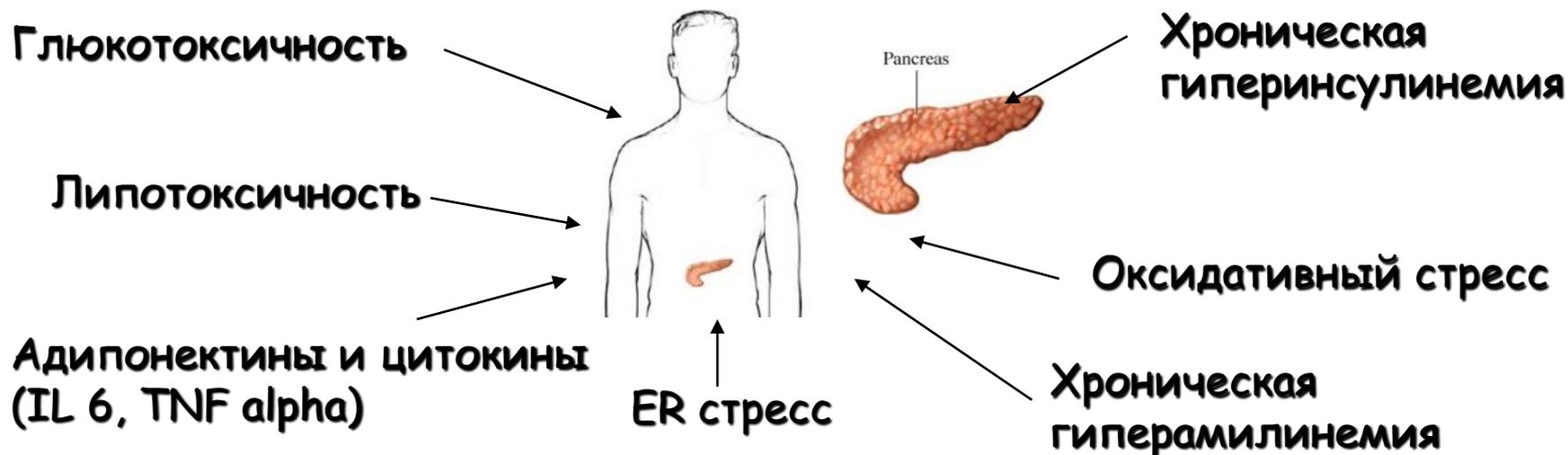
- ? менее выраженная генетическая предрасположенность к Type1DM (возраст)
- Возможное действие генов, отвечающих за защиту бета-клеток
- Частичная регенерация бета-клеток?
- ? более медленная деструкция бета-клеток;
- ? количественное и качественное уменьшение действия факторов окружающей среды, разрушающих бета клетки

# КРИТЕРИИ:

- **Возраст** начала заболевания: 35-60 лет
- Семейный анамнез
- Отсутствие **ожирения**
- Медленно развивающиеся симптомы
- Кетоацидоз-редко
- Ранняя **неэффективность** оральных сахароснижающих препаратов (6 месяцев)
- **АНТИТЕЛА:** к островковым клеткам (**ICA**), к глютамат-декарбоксилазе (**GADA**), к инсулину (**IAA**), к тирозин-фосфатазе (**ICA512//IA2A**)
- **Уровень С-пептида:** Высокий уровень С-пептида, часто обнаруживаемый в дебюте СД 2 типа, исключает **LADA** и позволяет не проводить анализ на анти-**GAD** антитела. Однако, если уровень С-пептида низкий или нормальный, уровень анти-**GAD** антител следует определять.

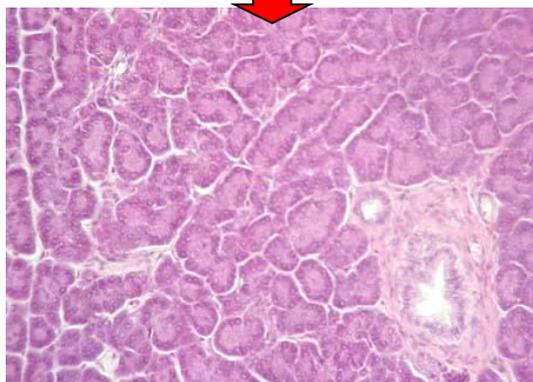


# Судьба $\beta$ -клетки



Отложение олигомеров амилоидного полипептида в островках

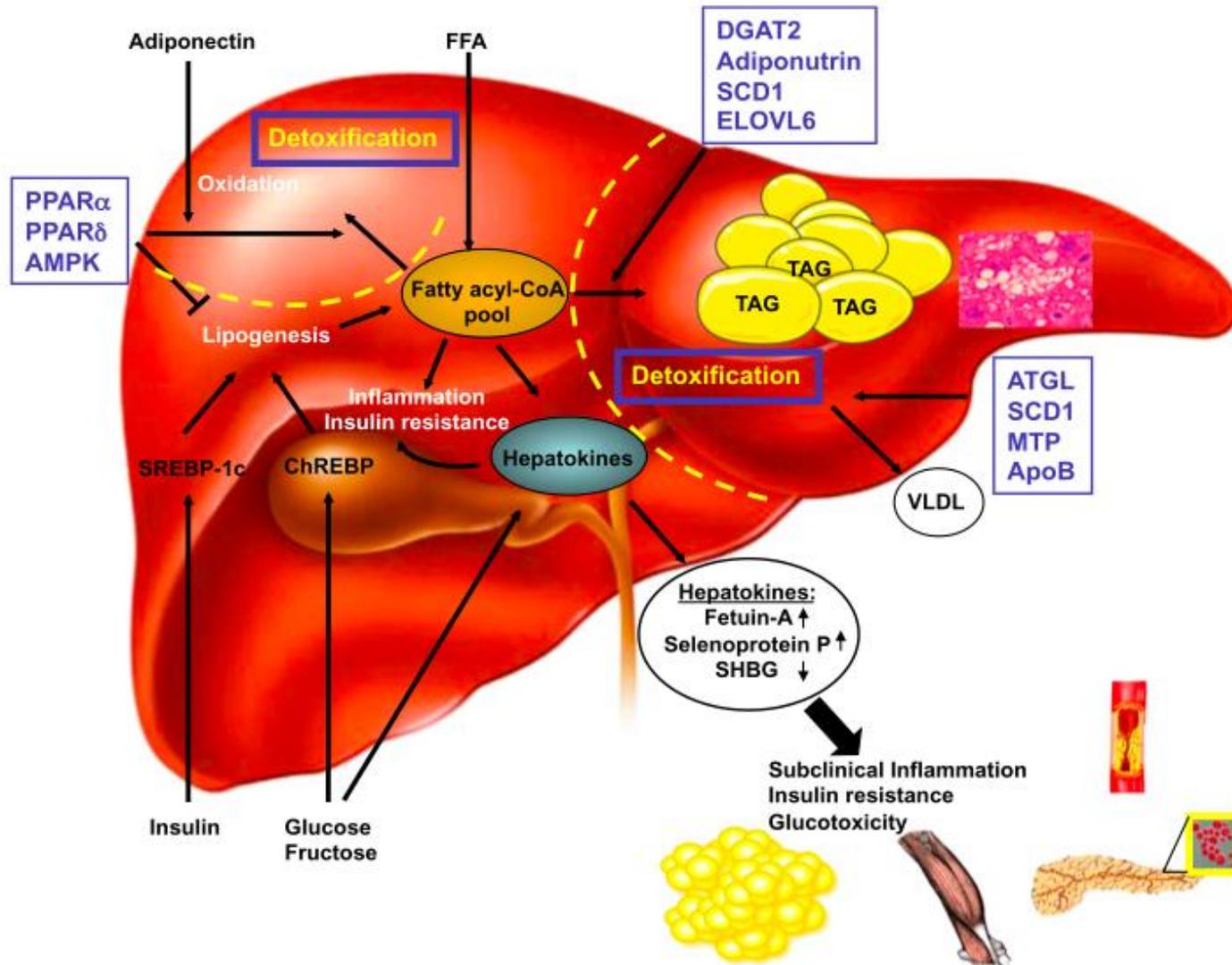
Снижение транскрипции генов



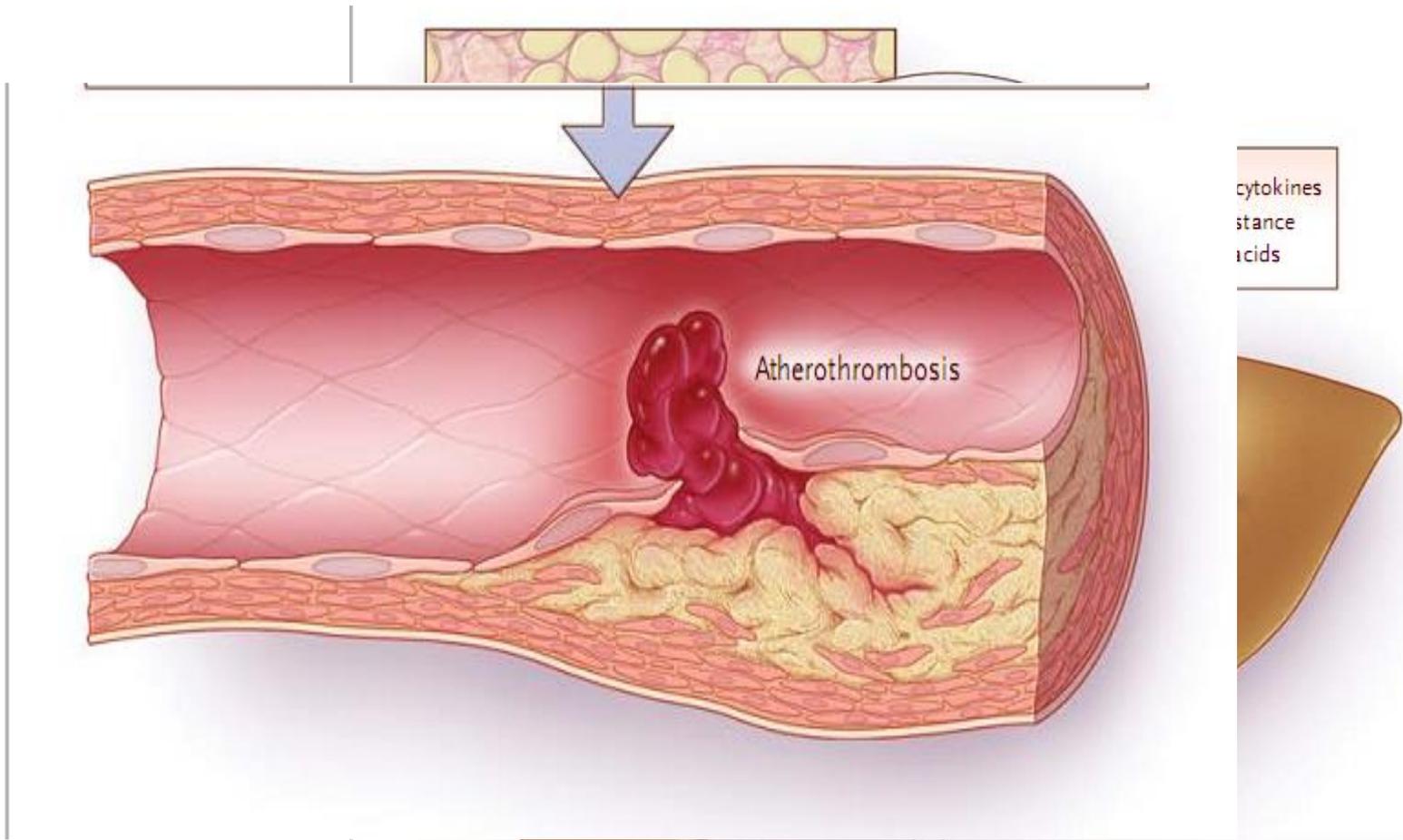
→ АПОПТОЗ

Boden G et al,  
*J Clin Invest*, 2002

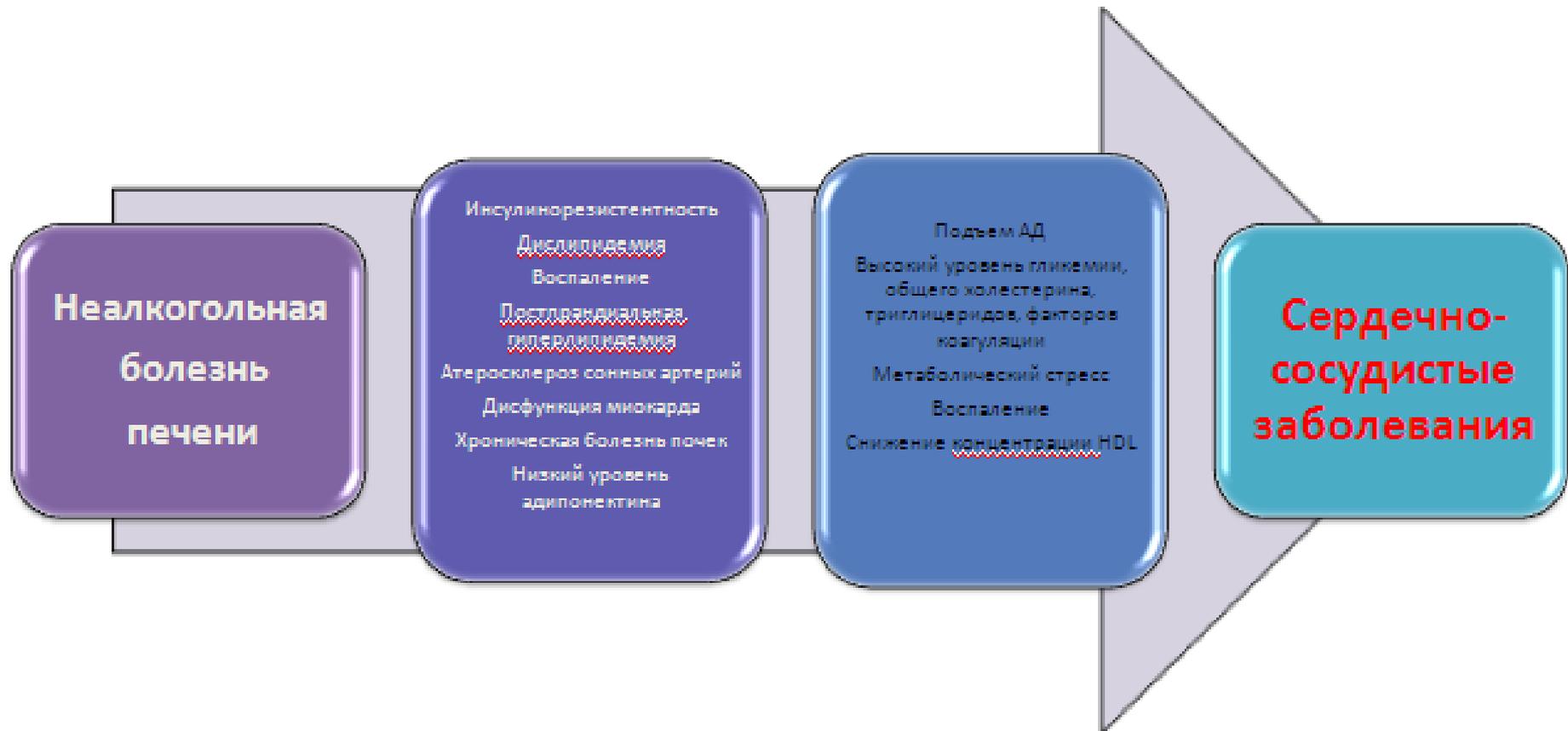
# Неалкогольная болезнь печени - причина и следствие



# Патогенез неалкогольной болезни печени



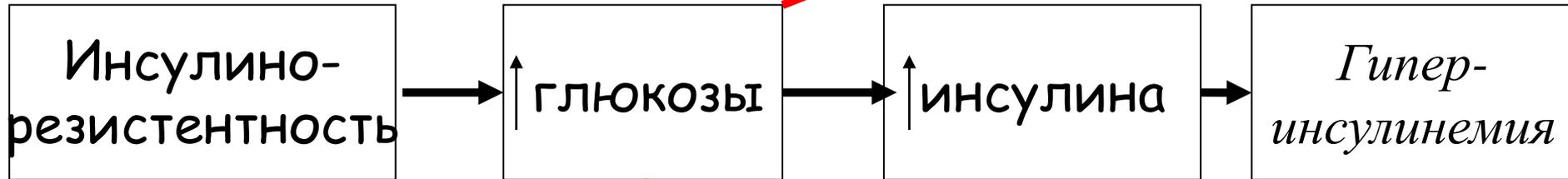
# Потенциальные механизмы ассоциации неалкогольной болезни печени и сердечно-сосудистых заболеваний



# ГЛЮКОЗНЫЙ «ГОМЕОСТАЗ»

**ГЛЮКОЗОТОКСИЧНОСТЬ**

хр. стрессорный агент регулируемый параметр



—

# «Глюкозный аллостаз»

- При длительном существовании ситуация увеличения требований к  $\beta$ -клетке неизбежно завершается увеличением уровня глюкозы ( ~ на 0,5 ммоль/л натощак и ~ на 2,2 ммоль/л постпрандиально).
- Это увеличение уровня глюкозы (наряду с другими факторами) приводит к прогрессирующему запросу активации функции  $\beta$ -клетки.

Для этой физиологической адаптации к хроническому стрессу (инсулинорезистентности) предложен термин «глюкозный аллостаз»

# Глюкотоксичность

- Утрата индуцированной глюкозой секреции инсулина (GIIS)
- Снижение GIIS начинается при уровне глюкозы натощак  $\geq 5.5$  ммоль/л
- Полная утрата GIIS - при уровне глюкозы натощак  $> 6.4$  ммоль/л
- Может быть в отсутствии избытка СЖК

# ER стресс

## Физиологические условия:

Переполнение ER  
заказанными белками



Способность к упаковке  
заказанных белков



Плохо упакованные белки  
не могут секретироваться



Нарушение жизнедеятельности клетки

## ER-стресс

быстрое транзитное  
уменьшение синтеза  
белка

Активация генов, кодирующих белки,  
отвечающих за транслокацию,  
упаковку,  
деградацию

Индукция апоптоза клеток  
с невозстанавливаемым  
уровнем нарушений



синтез может быть восстановлен

# Липотоксичность

## это тканевая патология

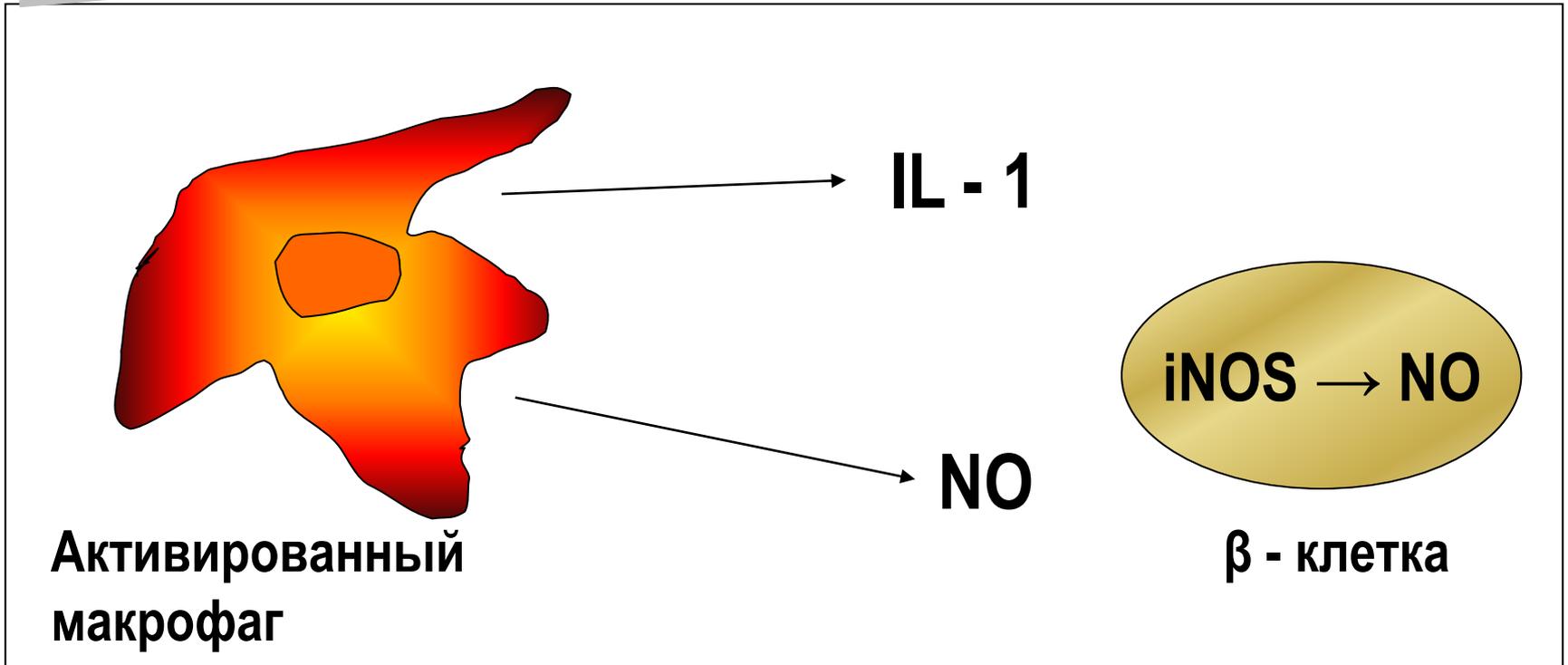
Стимуляция процессов апоптоза  $\beta$ -клеток может происходить в результате большого скопления триглицеридов внутри островковых клеток.

*Lee et al., 1994; Unger et al., 2001*

Это токсическое действие зависит от величины и длительности дисбаланса между поступлением жирных кислот и их окислением в тканях.

TNF  $\alpha$  + IFN  $\gamma$   $\rightarrow$

островок



Внутриостровковое высвобождение цитокинов обуславливает  $\beta$  - клеточную

ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ

*Corbett I. A., 1992*

# Триглицериды и инсулинорезистентность мышечной ткани

- Нарушение подавления окисления ТГ инсулином
- Нарушение утилизации глюкозы (транслокация GLUT - 4)
- Нарушение фосфорилирования IRS -1



**Снижение биологического эффекта инсулина**

*Zierath, 2000*

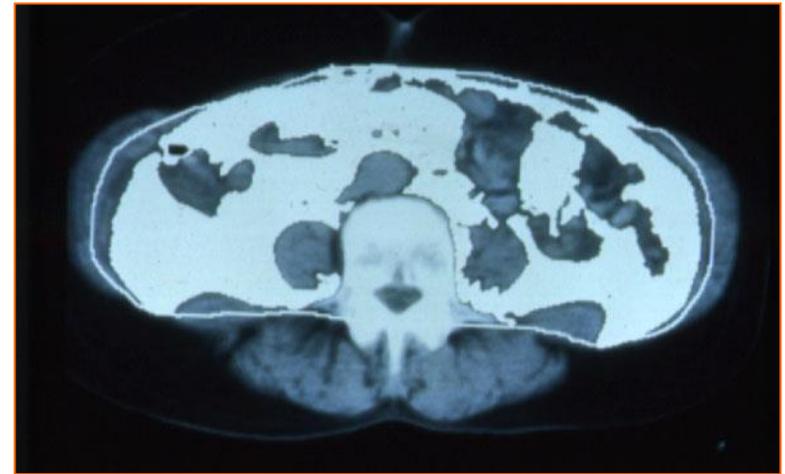
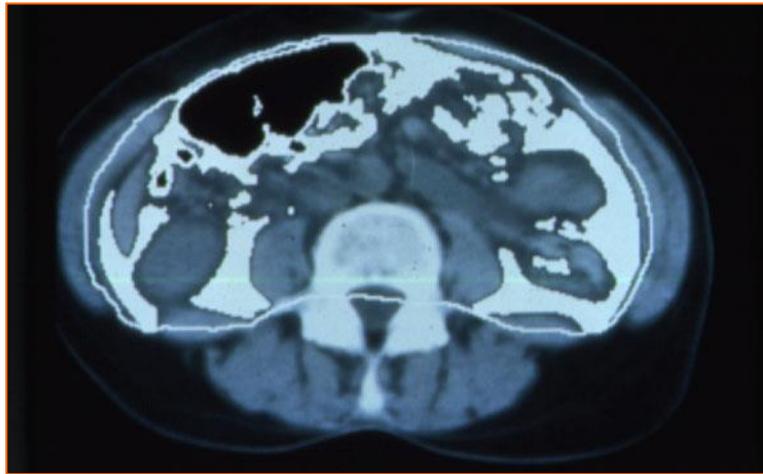
# «Глюколипотоксичность»

- ↑ уровень СЖК ↑ секрецию инсулина (базальную) при низком уровне глюкозы (постабсорбтивное состояние)
- Когда ↑ ↑ и уровень глюкозы, и уровень СЖК - вместе они прогрессивно поражают функцию различных клеток ( мышца, печень, нейрон, β - клетка, эндотелий )

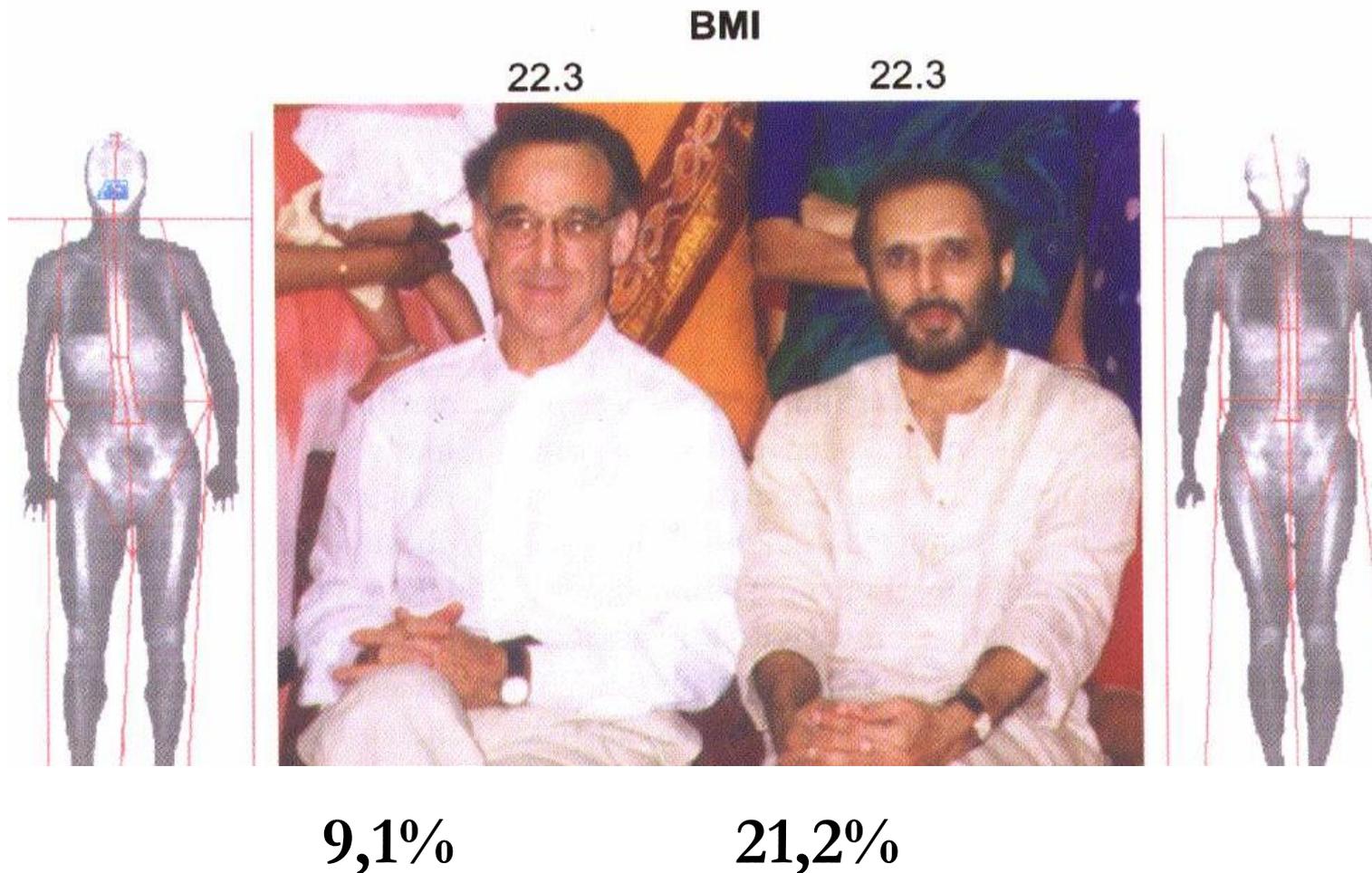
# Крах глюкоцентрической парадигмы: важнее лечить ожирение?

- Исторически, лечение СД 2 типа было глюкоцентрическим, без учета липидных нарушений, обусловленных самим заболеванием
- Результаты UKPDS показали, что только контроля гликемии недостаточно для того, чтобы уменьшить риск прогрессирования ССЗ
- Необходимо достижение целей при лечении ожирения, диабетической дислипидемии и артериальной гипертензии

# Распределение висцерального жира



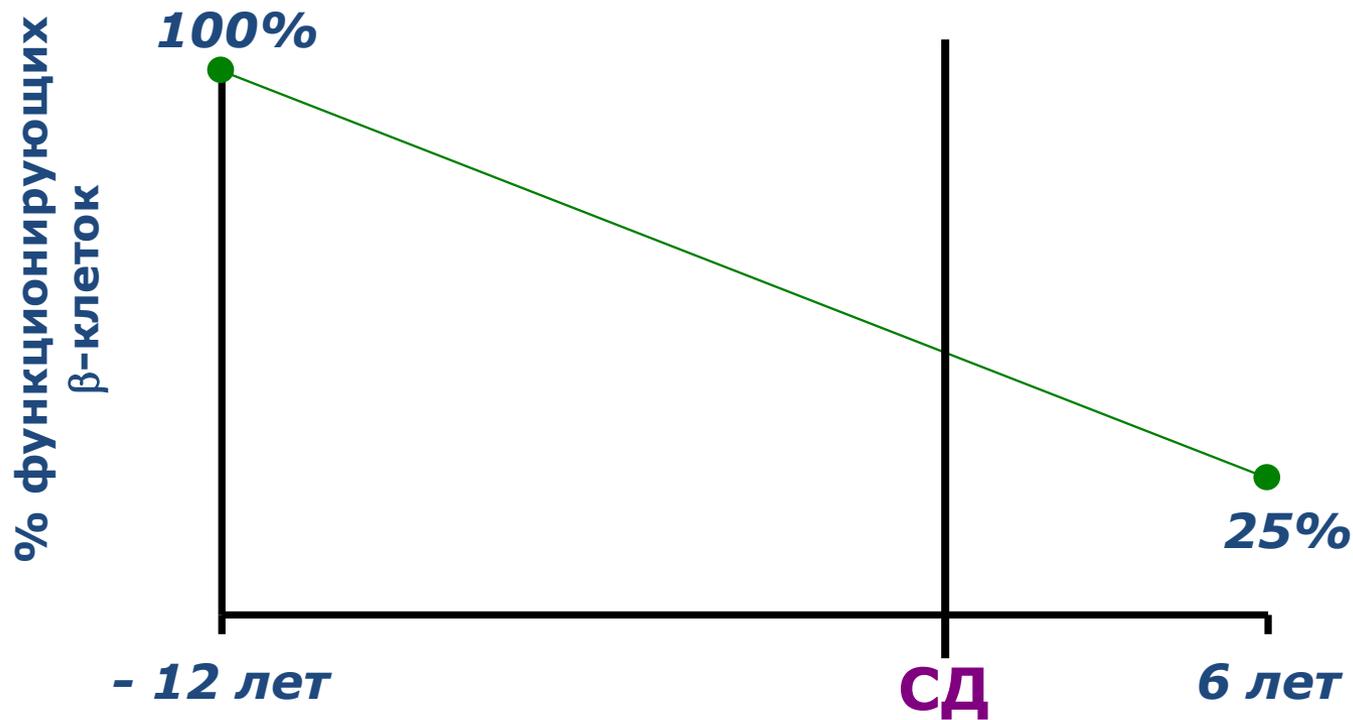
# ИМТ и содержание висцеральной жировой ткани



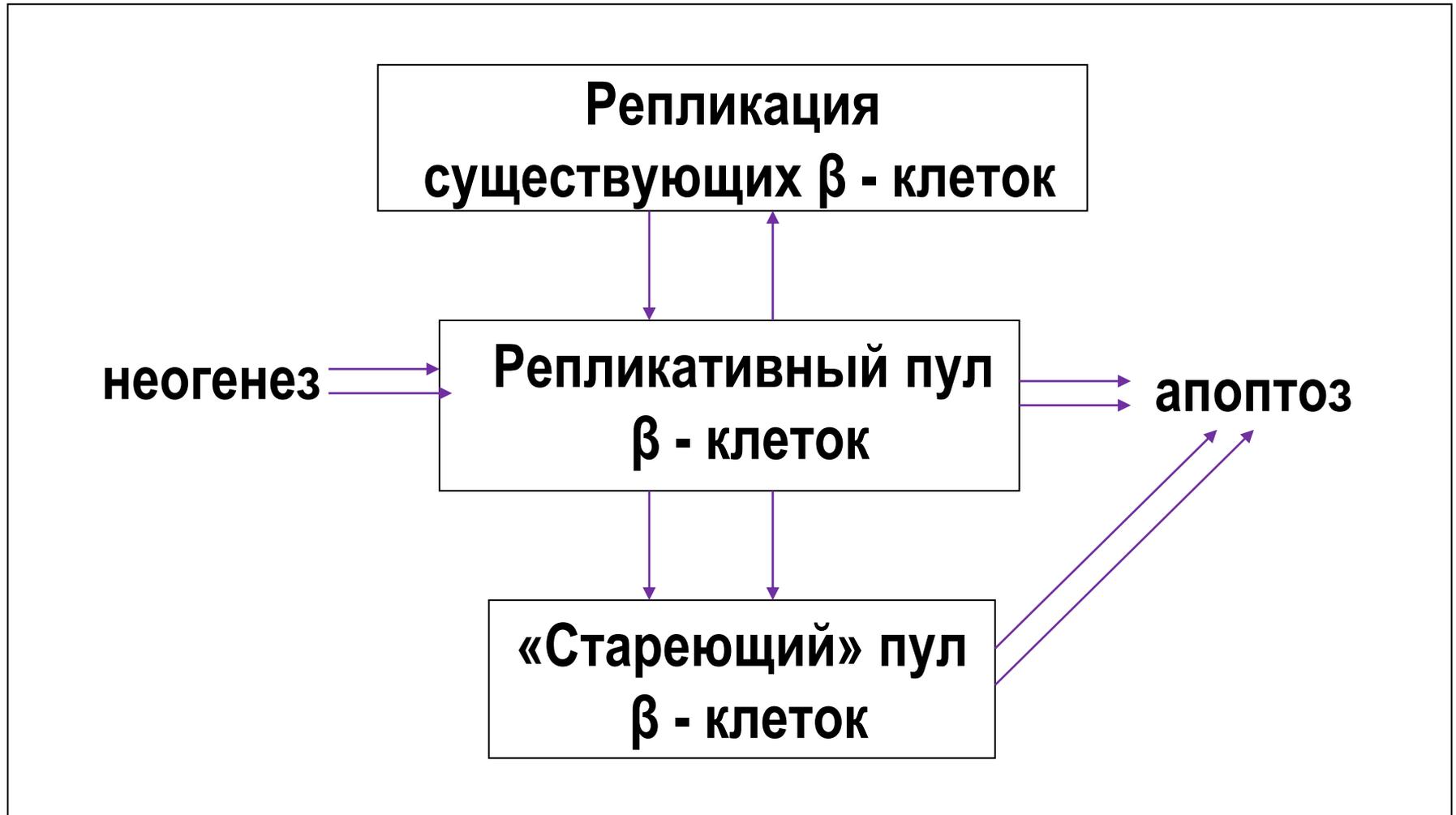
# Ожирение с нормальной массой тела (Normal Weight Obese Syndrome)

	Норма	Ожирение с нормально й массой тела	Ожирение
Масса тела	N	N	Больше N
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	Меньше 25	Меньше 25	Больше 25
Кол-во жира, %	Меньше 30	Больше 30	Больше 30

# Гипотетическая масса функционирующих $\beta$ -клеток



# Поддержание популяции $\beta$ - клеток



- Гибель  $\beta$ -клеток происходит в результате:
  - Некроза
  - Апоптоза
  
- Уменьшение массы островковых клеток происходит не из-за снижения их пролиферации, а из-за нарушения баланса между неогенезом и смертью  $\beta$ -клеток
  
- Скорость репликации и скорость гибели  $\beta$ -клеток зависят от концентрации глюкозы в циркулирующей крови

# Результаты мета-анализа (дисгликемия)

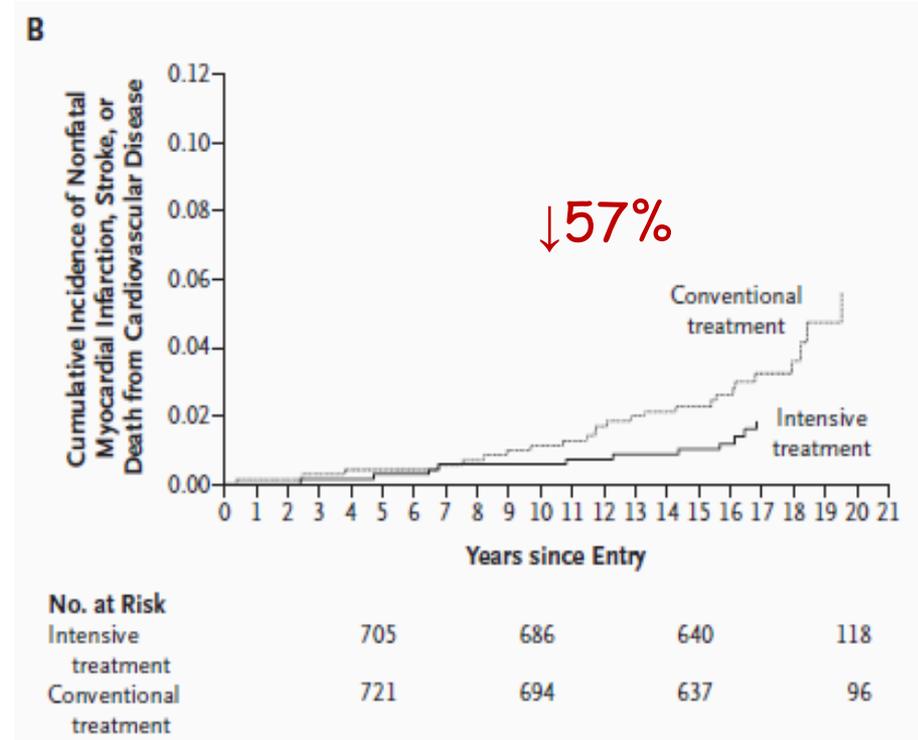
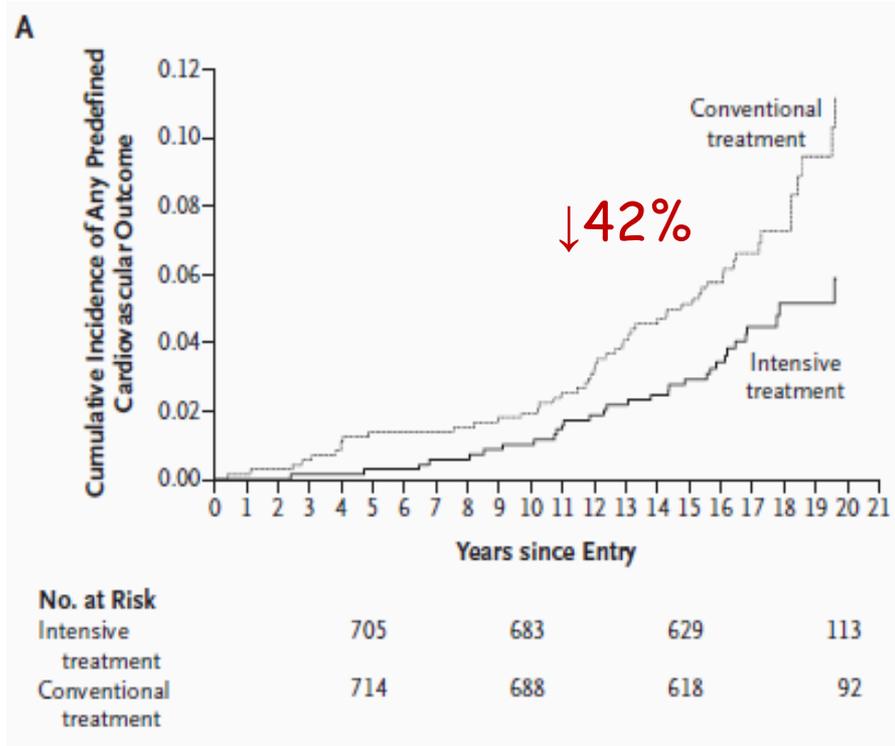
Глюкоза через 2 часа ГТТ

- 7,8 ммоль/л против 4,2 ммоль/л -  
увеличение риска ССЗ на 58%
- HbA1c менее 5% в сравнении с 5,0-  
5,4% -  
увеличение риска ССЗ в 2,5 раза

*Gerstein H, 2003*

# Исследование, которое навсегда изменило представление о лечении СД

## DCCT/EDIC

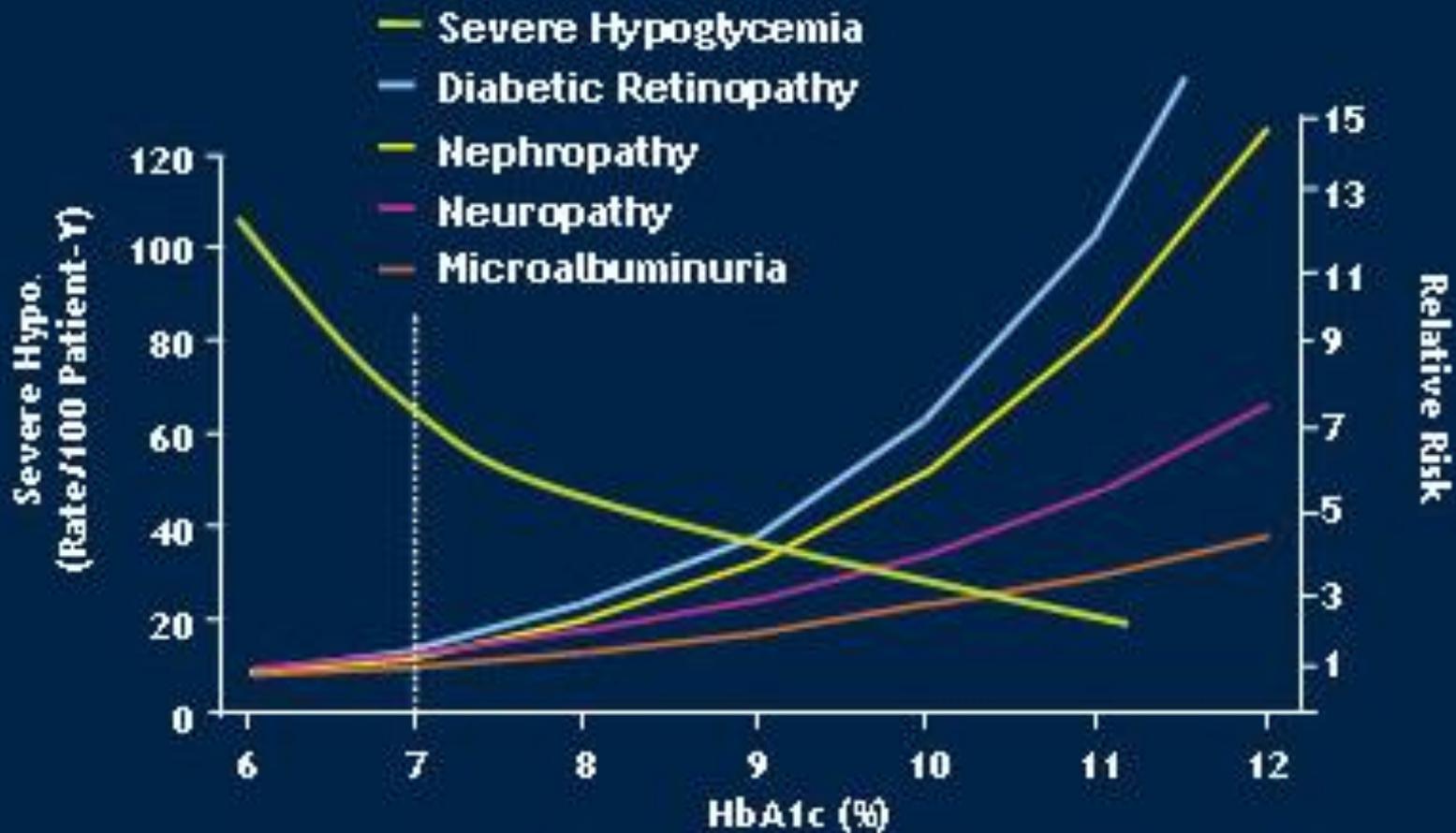


The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. *N Engl J Med*. 2005;353:2643-53.

# Пре-DCCT эра

- 1 или 2 инъекции инсулина НПХ и короткодействующего человеческого инсулина
- Строжайшие правила относительно диеты и состава пищи
- Исследование уровня глюкозы в моче
- Нормализация уровня глюкозы – небезопасно, преимущества этого – не доказаны, средний уровень гликированного гемоглобина 11-12%
- Тяжелый формы осложнений сахарного диабета

# Diabetes Complication Control Trial



# Постгипергликемическая эугликемия = «гипергликемическая память»

Хроническая гипергликемия



Накопление свободных радикалов

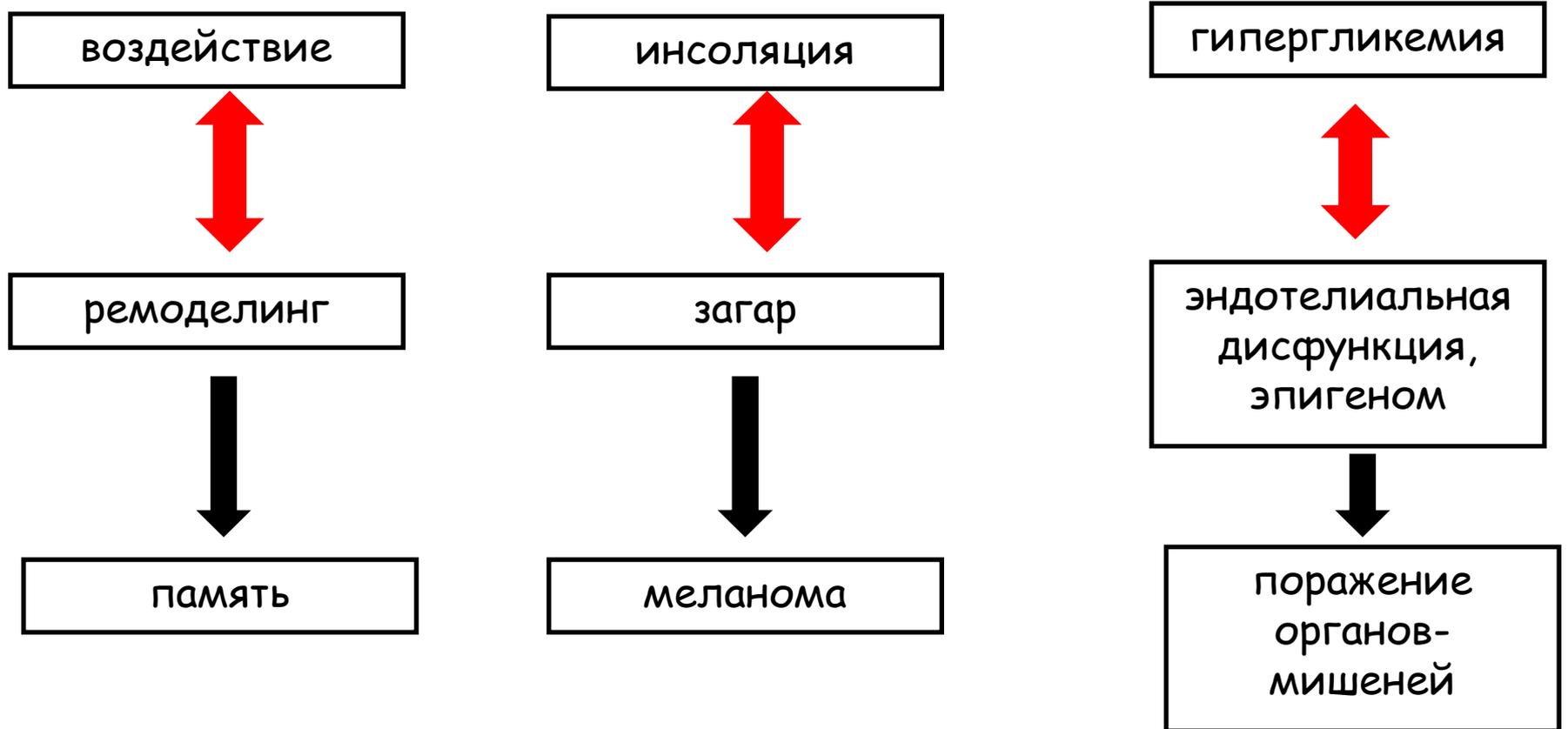


Мутации митохондриальной ДНК

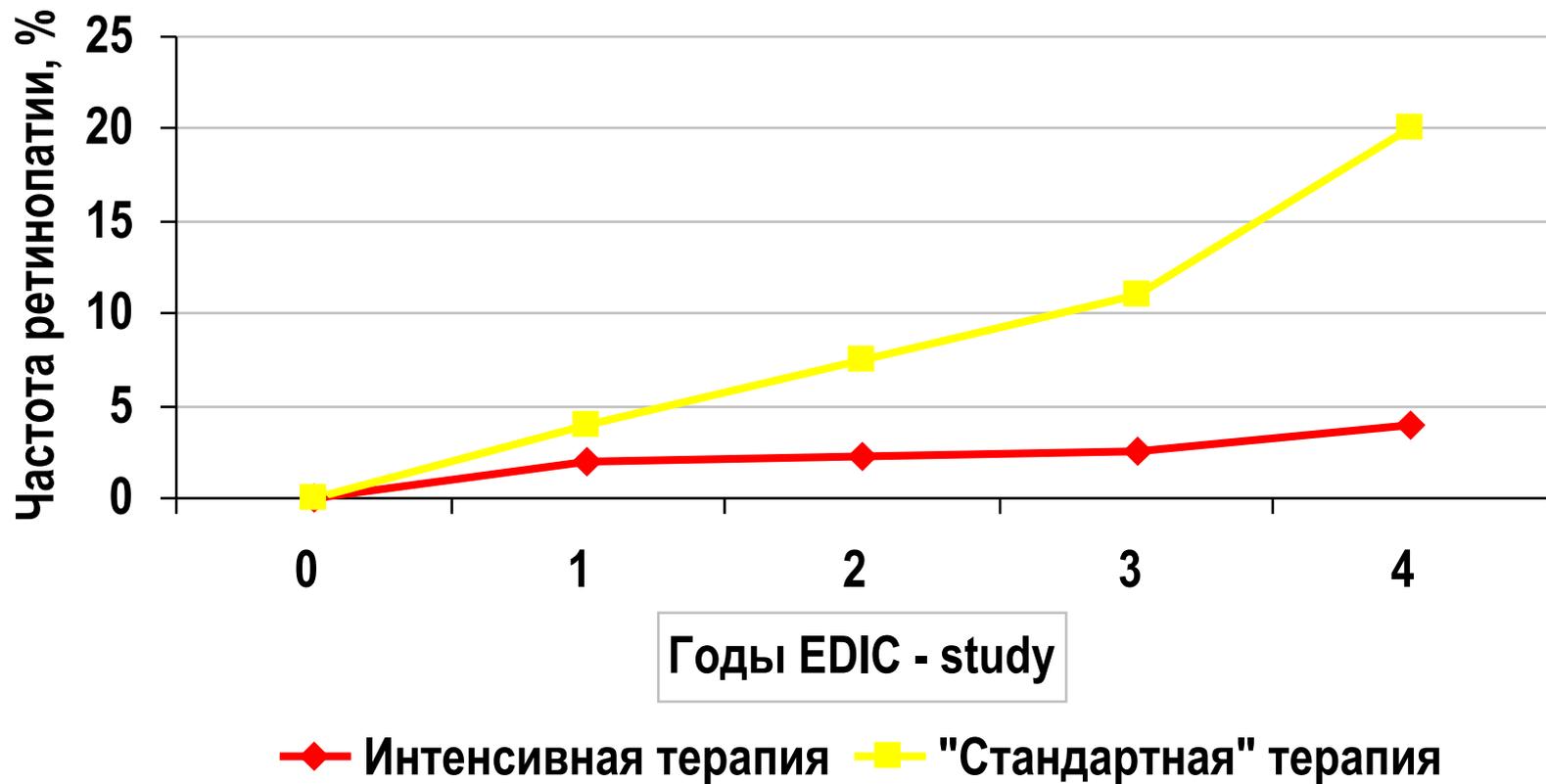


Сохраняющийся оксидативный стресс  
при физиологических концентрациях глюкозы

# Метаболическая память



# Частота прогрессирования ретинопатии в группах пациентов DCCT



*DCCT - EDIC Research Group, 2000*

# Сердечно-сосудистый континуум

## Гипергликемия

Образование  
атеросклеротической  
бляшки



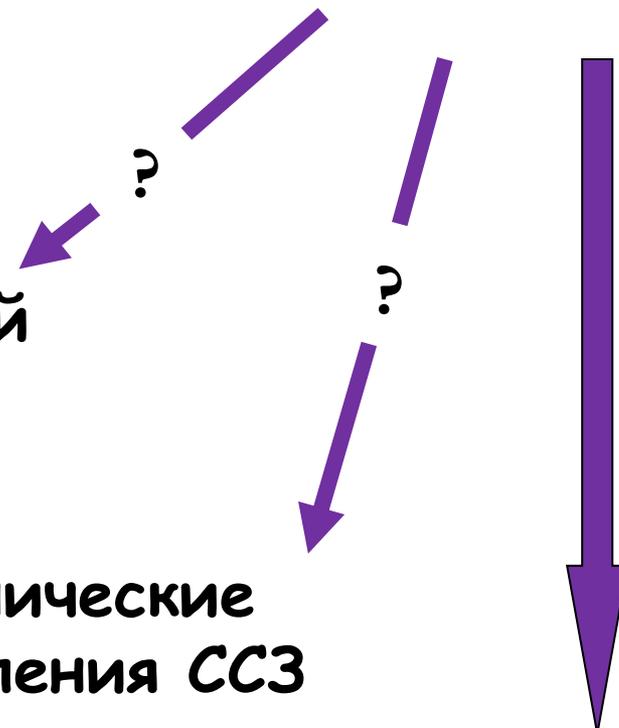
Развитие  
атеросклеротической  
бляшки



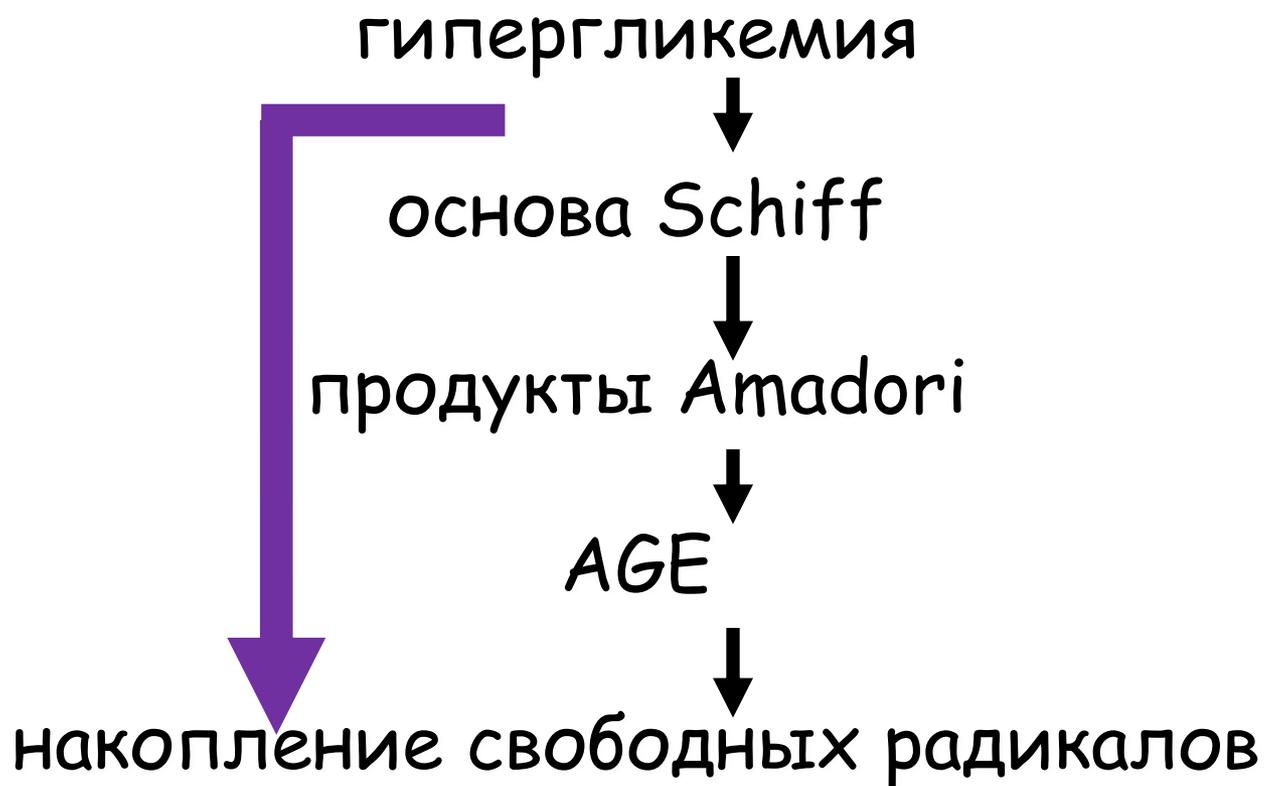
Клинические  
проявления ССЗ



Сердечно-  
сосудистая  
смертность



# Биохимические последствия гипергликемии



# Когда запускается часовая механизм?

- в настоящее время получены доказательства того, начало сердечно-сосудистых заболеваний **предшествует** клинической манифестации сахарного диабета.
- тем не менее, не доказано участие **единственного** специфического механизма при сахарном диабете, который ответственен за увеличение сердечно-сосудистого риска.

гипергликемия?

гипертензия?

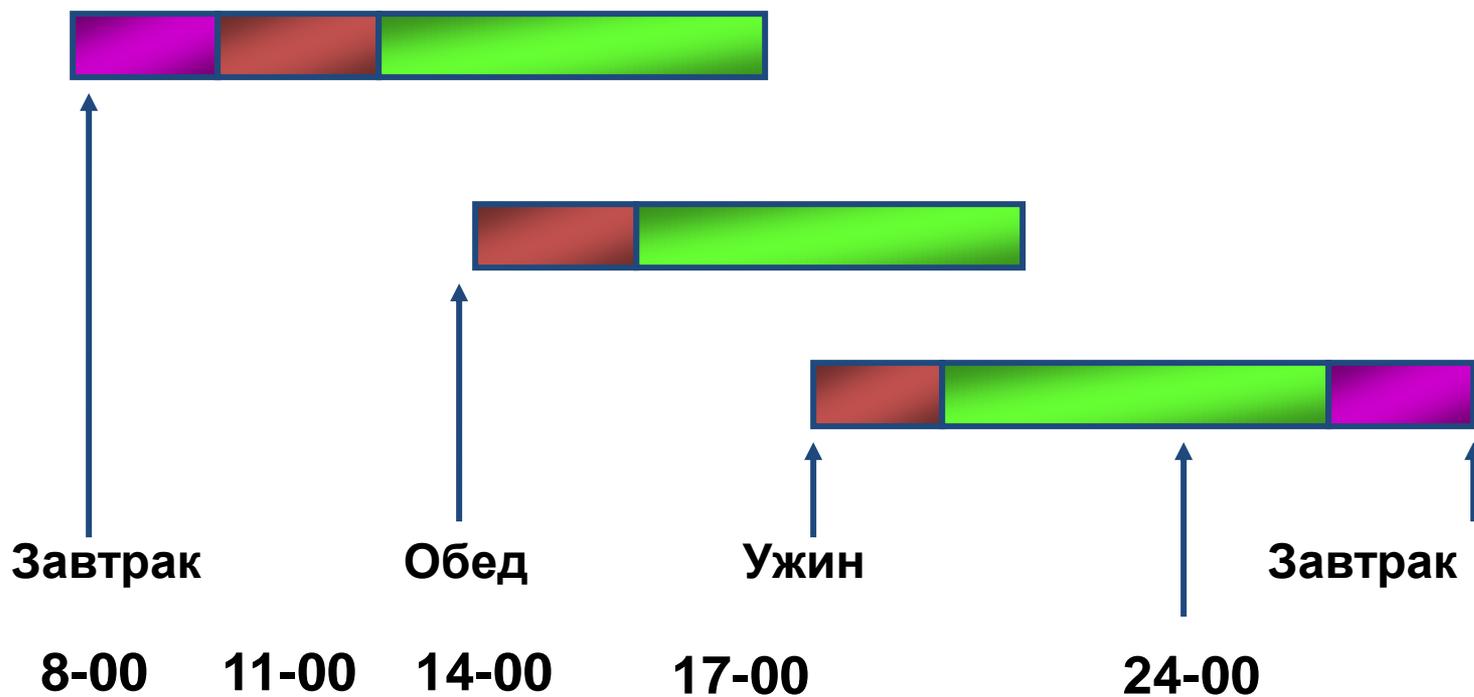
факторы  
гемостаза?

провоспалительные  
цитокины?

изменения  
липидного спектра?

# Преимущества достижения околонормогликемии

- Предотвращение микрососудистых осложнений ( категория А)
- Уменьшение риска прогрессирования макрососудистых осложнений (категория А)
- Метаанализ 13 исследований (n=9123)  
Снижение HbA1c на 1% сопровождается уменьшением относительного риска новых сердечно-сосудистых событий при СД 2 типа (RR 1,18)



**Натоцак – 4 часа**

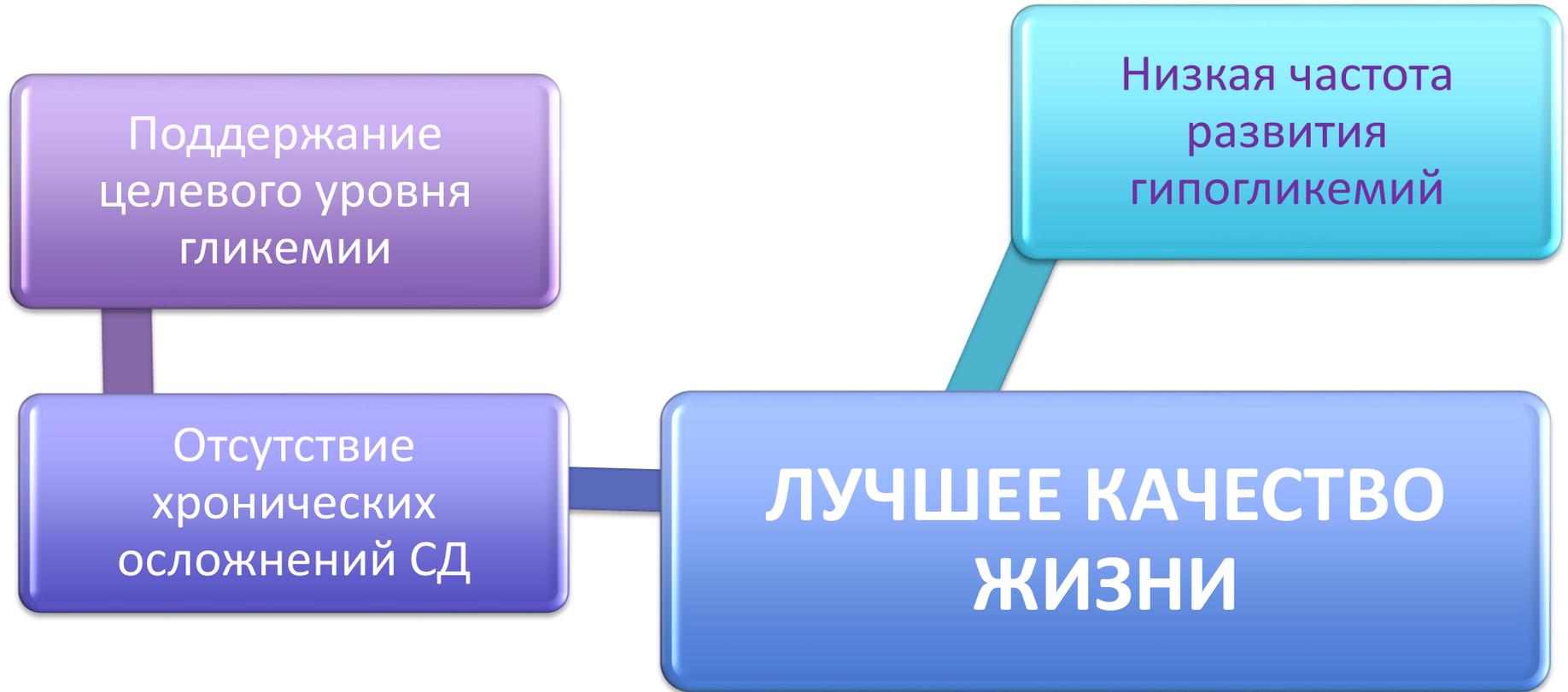


**Постпрандиальный – 3-4 часа после еды**



**Постабсорбтивный – 6 часов после еды**

# Цели лечения СД



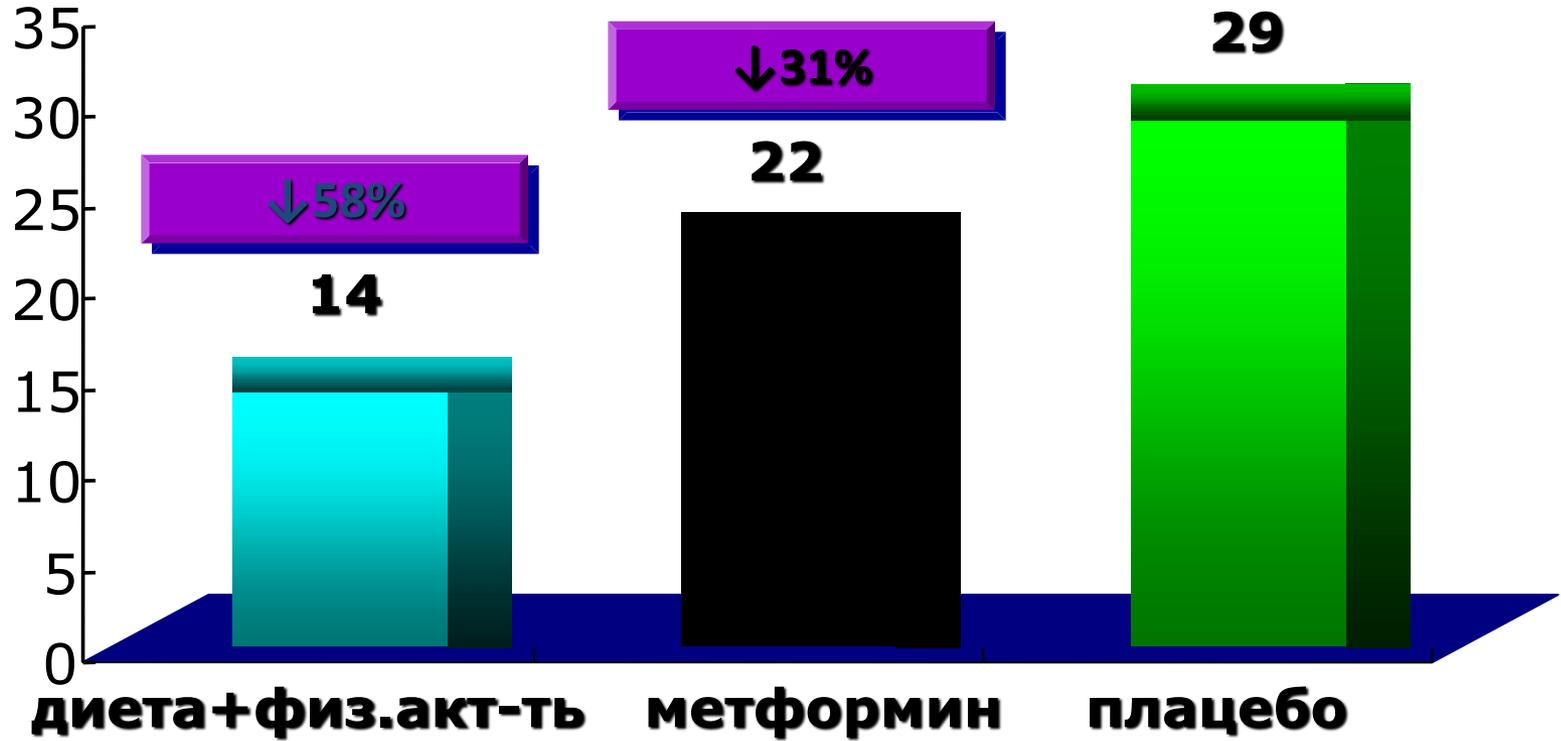
# Успешность медицинских советов

Помогают ли советы, которые дает врач?

НЕТ	64%
ДА	13%
Затрудняюсь с ответом	23%

# DPP

Patients Developing Diabetes  
in Mean 3-Year Follow-up (%)



# Старт и интенсификация лечения СД 2 при исходном $HbA_{1c}$ 6,5-7,5%

Изменение образа жизни

Выбор индивидуальной цели лечения, контроль не реже 1 раза в 3 мес.,  
Принятие решения об интенсификации не позже, чем через 6 мес.

1 этап  
Старт терапии

≤6 мес.

3 этап  
Интенсификация терапии

≤6 мес.

3 этап  
Интенсификация терапии

Монотерапия  
Мет, идПП-IV,  
аГПП-1

Альтернативные  
варианты:  
СМ\*, Глииды,  
Пио, акарбоза

Исходный  
 $HbA_{1c}$   
6,5-7,5%

↓ $HbA_{1c}$   
≥0,5% за 6  
мес. или  
достигнута  
инд. цель

Продолжить  
исх. терапию

Инд. цель  
за 6 мес.  
достигнута

Продолжить  
исх. терапию

Инд. цель  
за 6 мес. не  
достигнута

Комбинация  
двух  
препаратов

Инд. цель  
за 6 мес.  
достигнута

Комбинация двух  
препаратов  
(продолжить)

↓ $HbA_{1c}$   
≤0,5% за 6  
мес. или не  
достигнута  
инд. цель

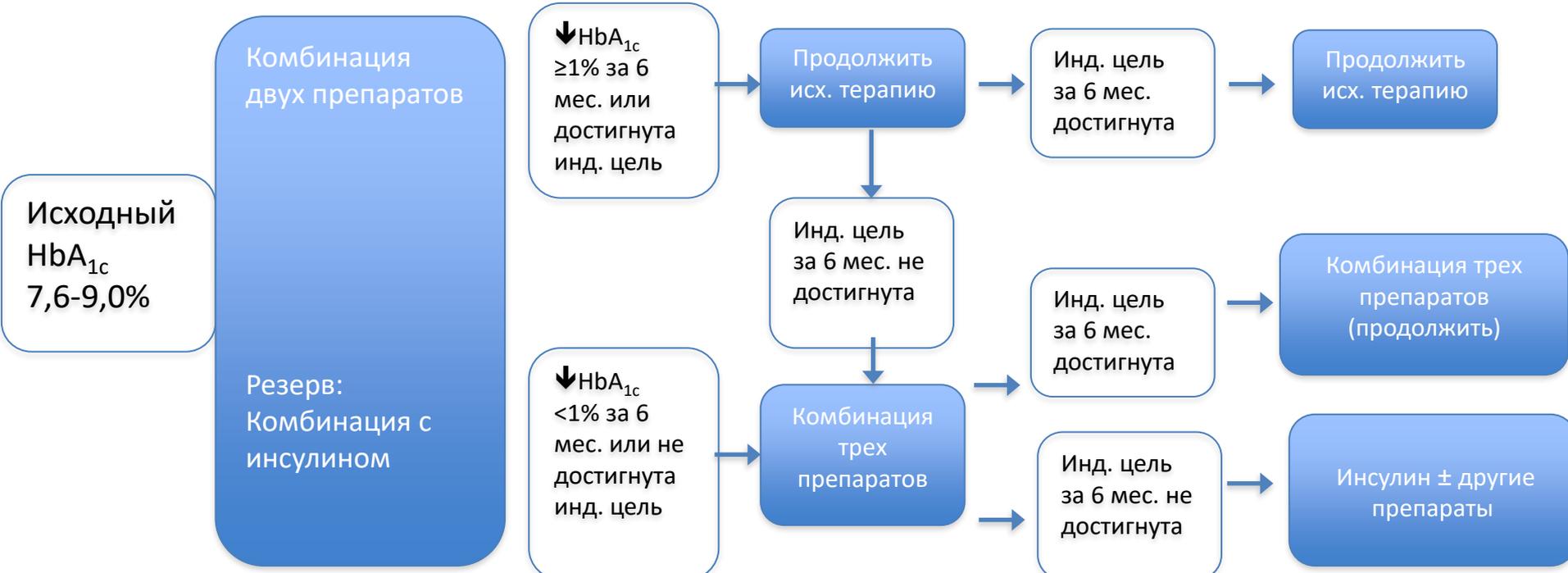
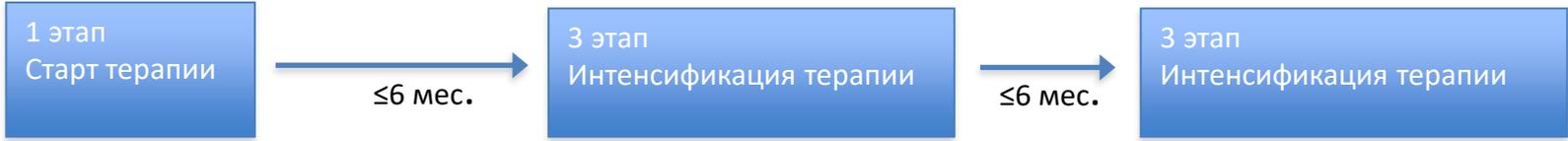
Инд. цель  
за 6 мес. не  
достигнута

Комбинация 3  
препаратов или  
Инсулин ± другие  
препараты

# Старт и интенсификация лечения СД 2 при исходном $HbA_{1c}$ 7,6-9,0%



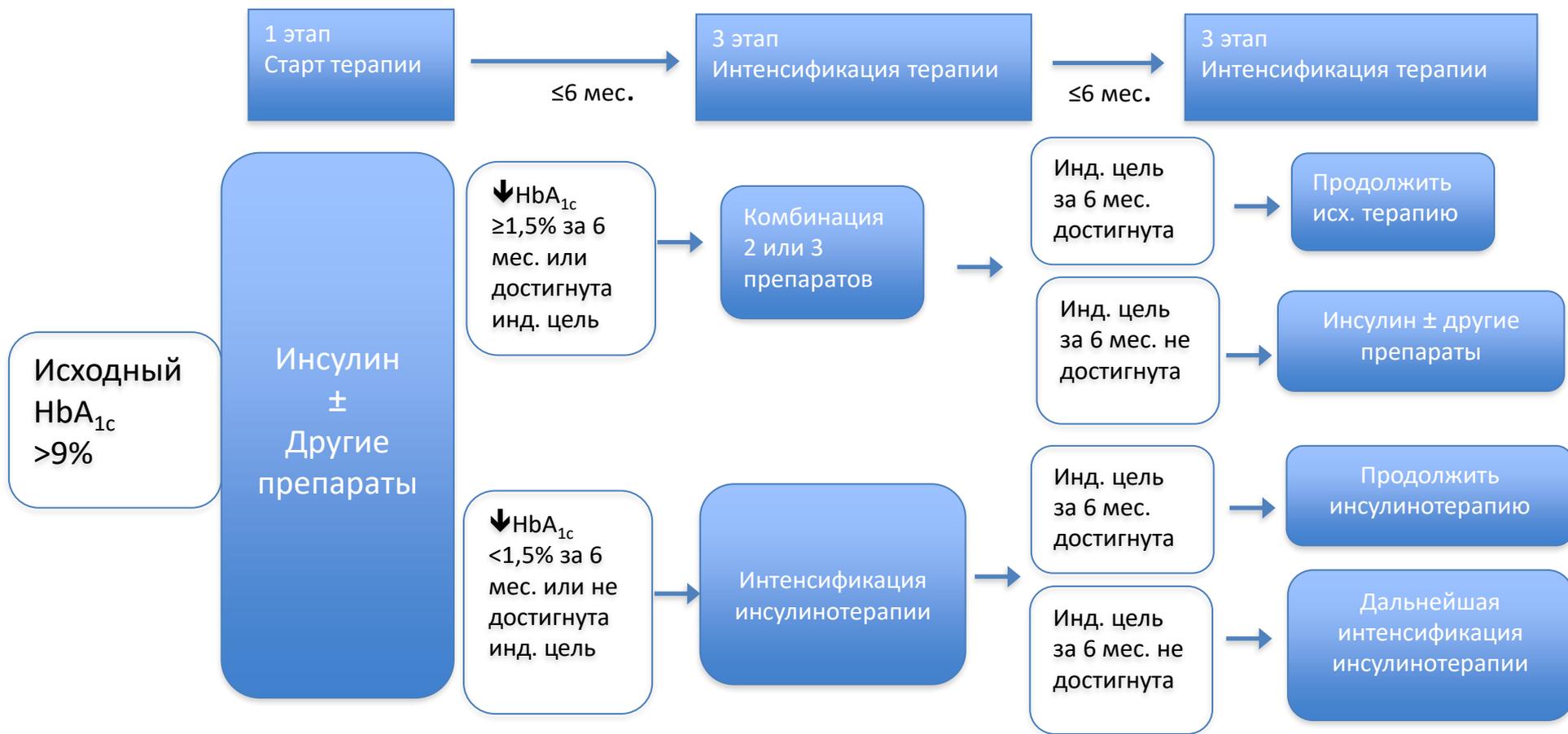
Выбор индивидуальной цели лечения, контроль не реже 1 раза в 3 мес.,  
Принятие решения об интенсификации не позже, чем через 6 мес.



# Старт и интенсификация лечения СД 2 при исходном $HbA_{1c} >9\%$

Изменение образа жизни

Выбор индивидуальной цели лечения, контроль не реже 1 раза в 3 мес.,  
Принятие решения об интенсификации не позже, чем через 6 мес.



Непрямые  
эффекты

**МЕТФОРМИН**

Печеночный  
глюконеогенез

Циркулирующий  
инсулин

Повышение  
чувствительности  
к инсулину

**ИНСУЛИН**

ПЛАЗМАТИЧЕСКАЯ  
МЕМБРАНА

Прямые  
эффекты

**МЕТФОРМИН**

LKB1

AMPK

PKB/Akt

TSC2

Rheb

МЕТФОРМИН

mTORC1

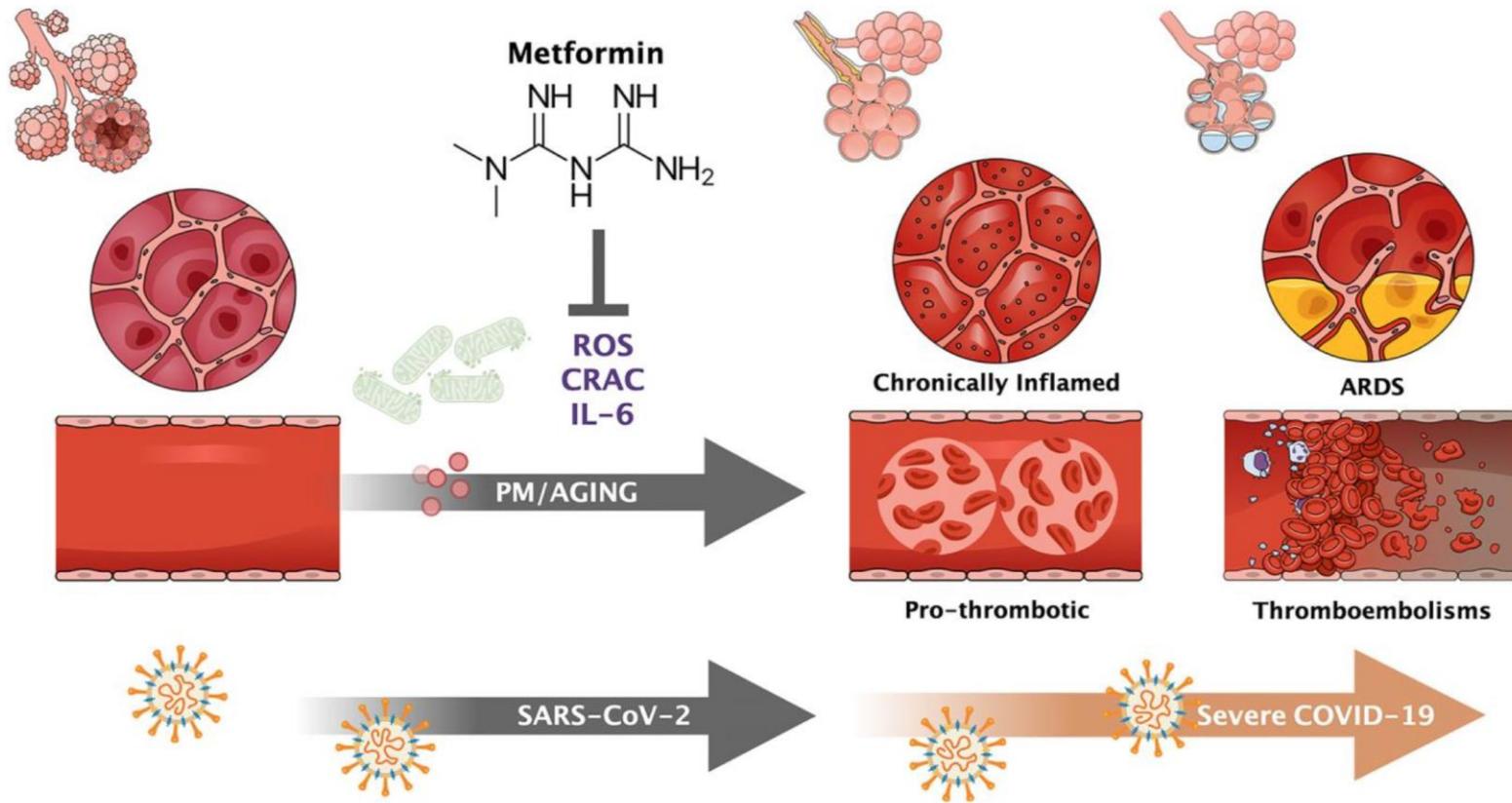
4E-BP1

S6K

Синтез белка  
пролиферация  
роста

**Эффекты метформина**

# Метформин и цитокиновый шторм (COVID-19)



# Эффекты метформина на уровне печени:

- ↓ глюконеогенеза (за счет ↓ утилизации лактата)
- ↓ гликогенолиза
- Активация инсулиновых рецепторов (селективная стимуляция IRS 2)
- ↑ транслокации печеночного GLUT-1

**Эффект:** снижение уровня глюкозы натощак на 25-30%

# Периферическая утилизация глюкозы

1. ↑ активности тирозинкиназы IR
2. ↑ активности и числа GLUT -4

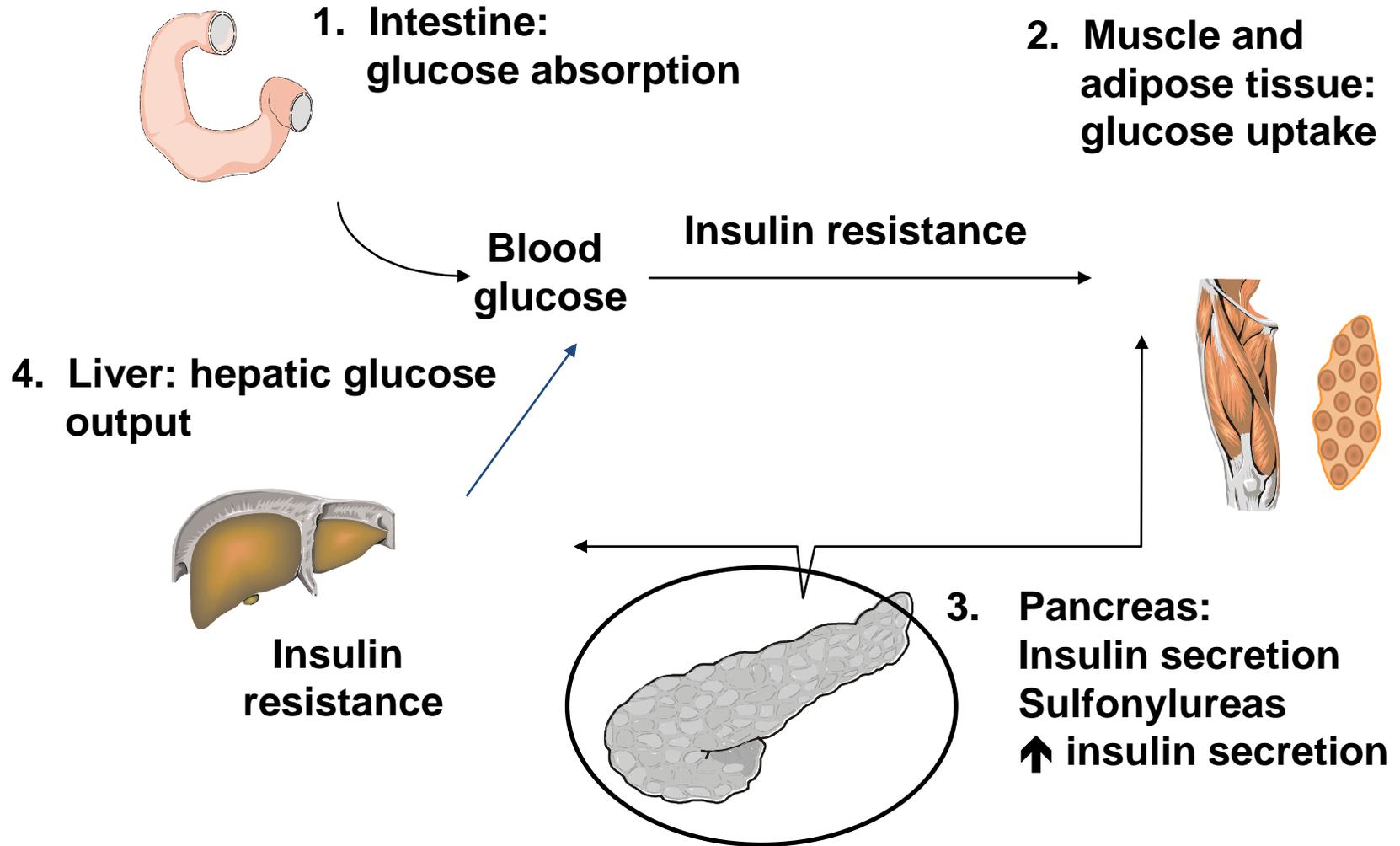
**Эффект:** увеличение периферического распределения глюкозы на 22%

# На уровне жировой ткани

- ↓ окисления СЖК ( это влечет синхронное ↑ окисления глюкозы)
- ↑ реэстерификация СЖК

Эффект: ↓ триглицеридов, ↑ клиренса VLDL - липопротеинов, уменьшение их накопления печенью

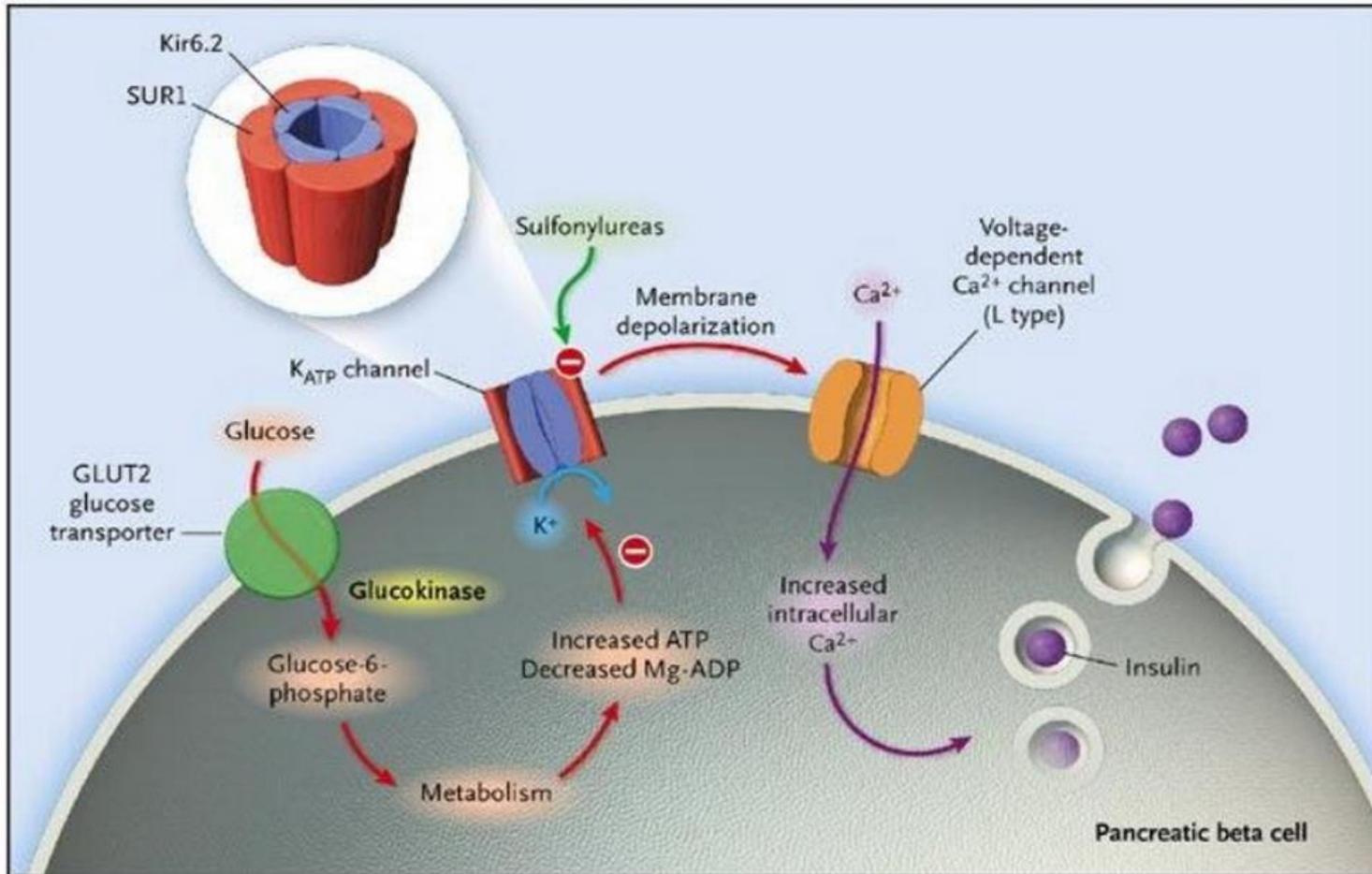
# Секретатори инсулина



# Обзор

- Одобренная и безопасная терапия
- Приемлемый профиль гликемического контроля
- Недорогое и эффективное лечение в условиях эпидемии СД
- Логичный этап интенсификации терапии после этапа монотерапии метформином

# Sulfonylureas



Gloyn et al, New Engl J Med 2004;350:1838-1849

# Гипогликемия и СМ

- Препараты этой группы эффективно снижают уровень глюкозы крови
- Неадекватная дозировка может привести к гипогликемии
- Гипогликемия - не побочный эффект, а эффект неадекватного дозирования
- Необходимо обучение пациентов

# СМ

## против

- Гипогликемия (не у всех)
- Усиление повреждения  $\beta$ -клеток? (но не противопоказание для раннего использования)
- Прибавка веса (но только у пациентов с изначально низкой массой тела)

## за

- Доказательная база
- Безопасность
- Хорошая переносимость
- Быстрый эффект
- Удобство дозирования
- Цена

# ACCORD

**A**ny  
**C**lot  
**C**an  
**O**verprescribe  
**R**ecklessly in  
**D**iabetes

Инсулин - 77%  
ТЗД - 92%  
СМ - 78%  
Метформин -  
95%

(любой «дурак» может безответственно  
применить любую схему лечения СД)

# Клинический мониторинг

## Агонисты с $\gamma$ -активностью

- Увеличение веса, отеки, необходимость использования диуретиков или увеличение их дозы
- Кардиомегалия/сердечная недостаточность
  - ЭхоКГ
  - Только для пациентов с СН 1 и 2 ф.кл. по НУНА
  - Использование безопасных доз
- Мочеиспускание/мочевой пузырь
- Остеопороз

# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 14, 2007

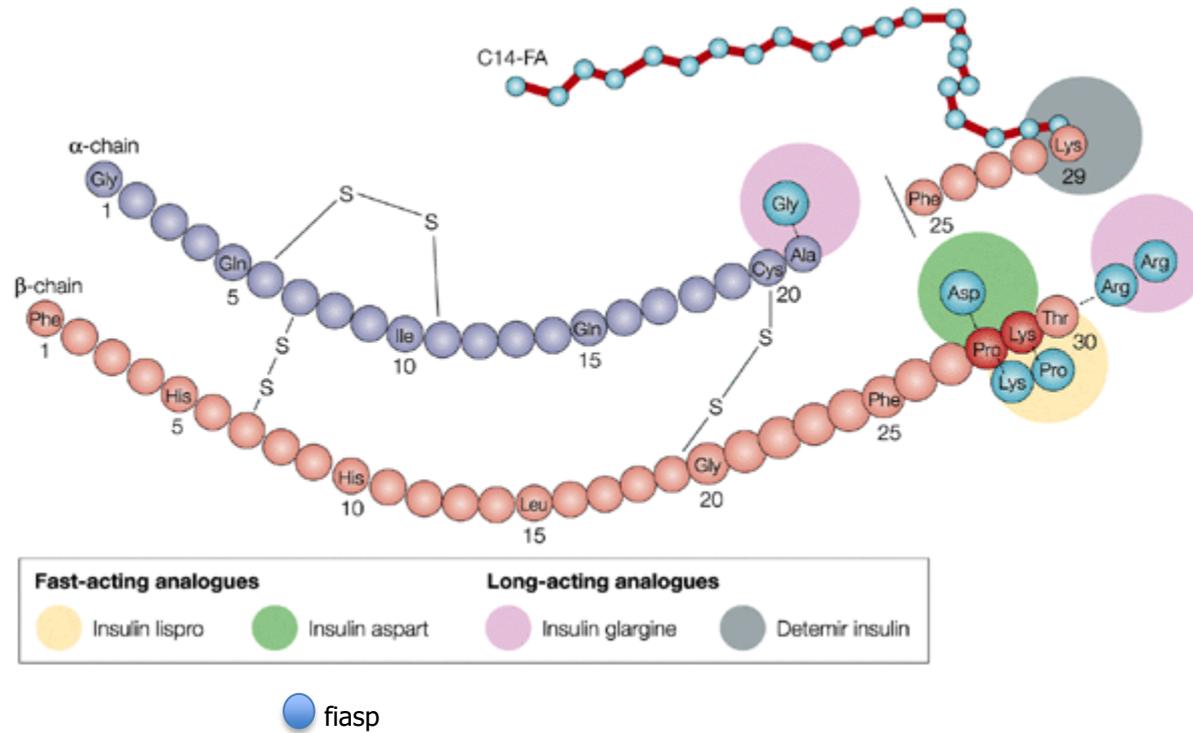
VOL. 356 NO. 24

## Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes

Steven E. Nissen, M.D., and Kathy Wolski, M.P.H.

Study	Rosiglitazone Group			Control Group		
	No. of Patients	Myocardial Infarction	Death from Cardiovascular Cause	No. of Patients	Myocardial Infarction	Death from Cardiovascular Cause
		<i>number</i>	<i>number</i>		<i>number</i>	<i>number</i>
AVA100193	394	1	1	124	0	0
DREAM						0
ADOPT						5
Total						2
<b>Study</b>	<b>Rosiglitazone Group</b>	<b>Control Group</b>	<b>Odds Ratio (95% CI)</b>	<b>P Value</b>		
	<i>no. of events/total no. (%)</i>					
<b>Myocardial infarction</b>						
Small trials combined	44/10,285 (0.43)	22/6106 (0.36)	1.45 (0.88–2.39)	0.15		
DREAM	15/2,635 (0.57)	9/2634 (0.34)	1.65 (0.74–3.68)	0.22		
ADOPT	27/1,456 (1.85)	41/2895 (1.42)	1.33 (0.80–2.21)	0.27		
Overall			1.43 (1.03–1.98)	0.03		
<b>Death from cardiovascular causes</b>						
Small trials combined	25/6,845 (0.36)	7/3980 (0.18)	2.40 (1.17–4.91)	0.02		
DREAM	12/2,635 (0.46)	10/2634 (0.38)	1.20 (0.52–2.78)	0.67		
ADOPT	2/1,456 (0.14)	5/2895 (0.17)	0.80 (0.17–3.86)	0.78		
Overall			1.64 (0.98–2.74)	0.06		

# Аналоги инсулина



# Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний при диабете

## Модифицируемые

- Гликемия
- АД
- Липиды
- Курение
- Ожирение
- Недостаточная физическая активность

## Немодифицируемые

- Возраст
- Пол
- Раса
- Генетика
- Сопутствующие заболевания

# NCEP (Национальная Образовательная Программа США по Холестерину ), АТР IV

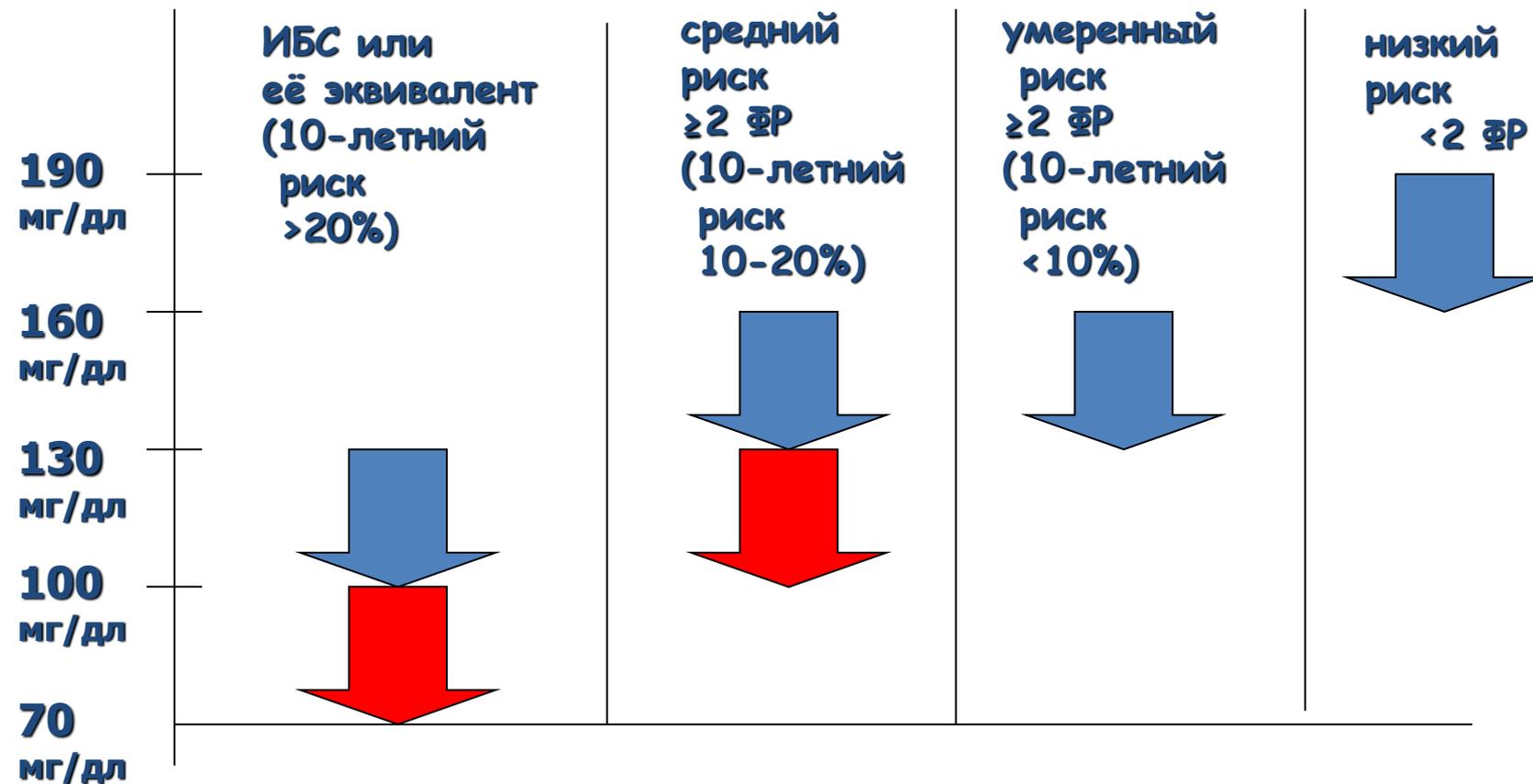
(Рекомендации по лечению взрослых - IV), 2013

- Новые особенности рекомендаций - упор на множественность факторов риска

**Диабет: как фактор риска - эквивалент ИБС**

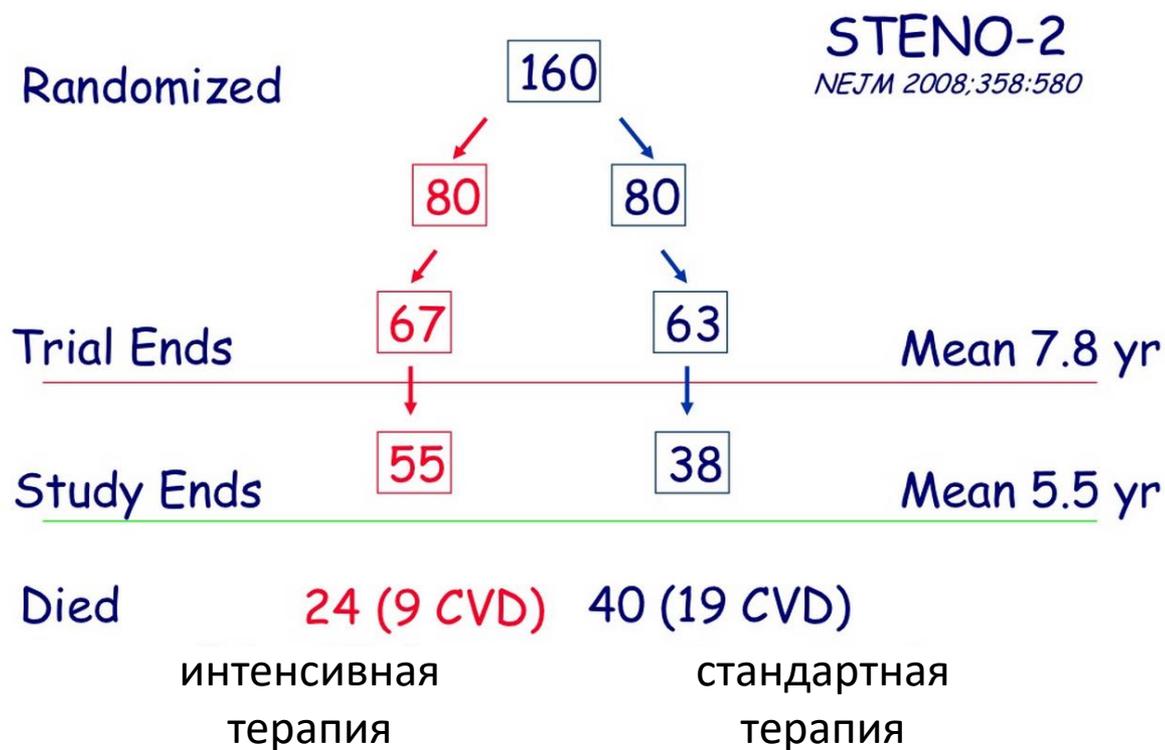
- ✓ Определение риска ИБС в ближайшие 10 лет на основе данных Фрамингемского исследования
- ✓ Необходимость выявления людей с множественными факторами риска, как объектов более интенсивного лечения
- ✓ Признание значения множественных метаболических факторов риска (метаболический синдром)
- ✓ Интенсификация терапевтического вмешательства в образ жизни.

# NCER, АТР IV (модификация 2017 г)

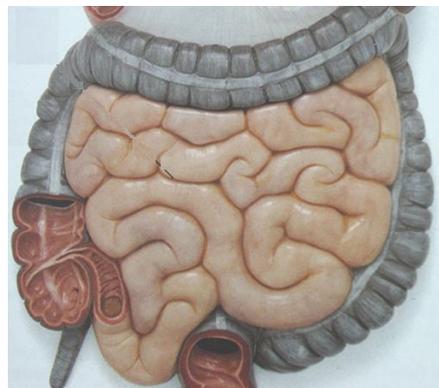


70 мг/дл=1,8 ммоль /л, 100 мг/дл=2,6 ммоль /л,  
130 мг/дл=3,4 ммоль /л, 160 мг/дл=4,1 ммоль /л,  
190 мг/дл=4,9 ммоль /л

# Околоноормальный уровень глюкозы: результаты Steno-2

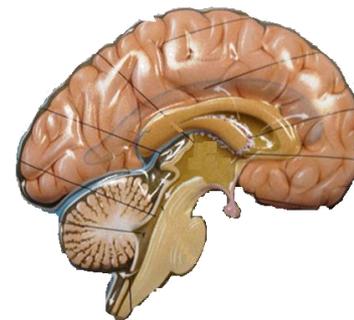


# СЕКРЕЦИЯ GLP-1

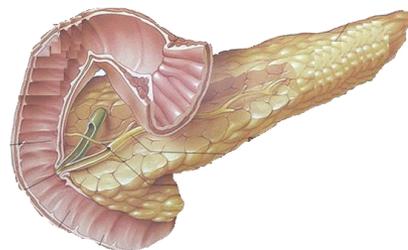


L-клетки  
кишечника  
(дистальная часть  
тощей кишки,  
подвздошная  
кишка, толстая  
кишка, прямая  
кишка)

GLP-1



Головной мозг  
(гипоталамус,  
таламус,  
перегородка мозга,  
кора,  
ромбовидный  
мозг)



$\alpha$ -клетки pancreas

# ДЕЙСТВИЕ GLP-1 НА ПАНКРЕАТИЧЕСКИЕ ОСТРОВКИ

## ДЕЙСТВИЕ НА $\beta$ -КЛЕТКИ

- Повышает глюкозозависимую инсулиновую секрецию
- Стимулирует транскрипцию гена проинсулина и биосинтез инсулина\*
- Стимулирует пролиферацию  $\beta$ -клеток и неогенез из клеток дуктального эпителия\*
- Усиливают экспрессию инсулиночувствительного транспортера глюкозы GLUT- 2 и глюкокиназы\*

\* *in vitro* или у грызунов

## ДЕЙСТВИЕ НА ДРУГИЕ ГОРМОНПРОДУЦИРУЮЩИЕ КЛЕТКИ

- Стимулирует секрецию соматостатина
- Ингибирует секрецию глюкагона:
  - прямым воздействием на  $\alpha$ -клетки?
  - косвенно через паракринный ингибиторный эффект инсулина и соматостатина?

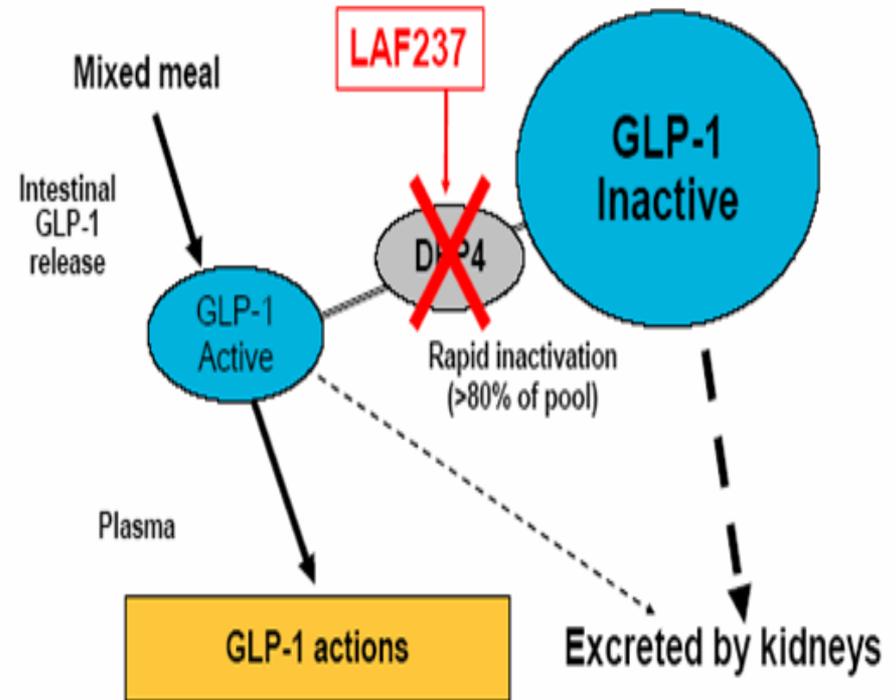
# Аналоги GLP-1

- Exenatide
  - Gila Monster
  - похож по строению на GLP-1
  - инъекционная форма
- Liraglutide
  - модифицированный GLP-1
  - связывает альбумин
  - инъекционная форма
  - воздействие как на уровень гликемии натощак, так и на постпрандиальную гликемию



# Ингибиторы DPP-IV

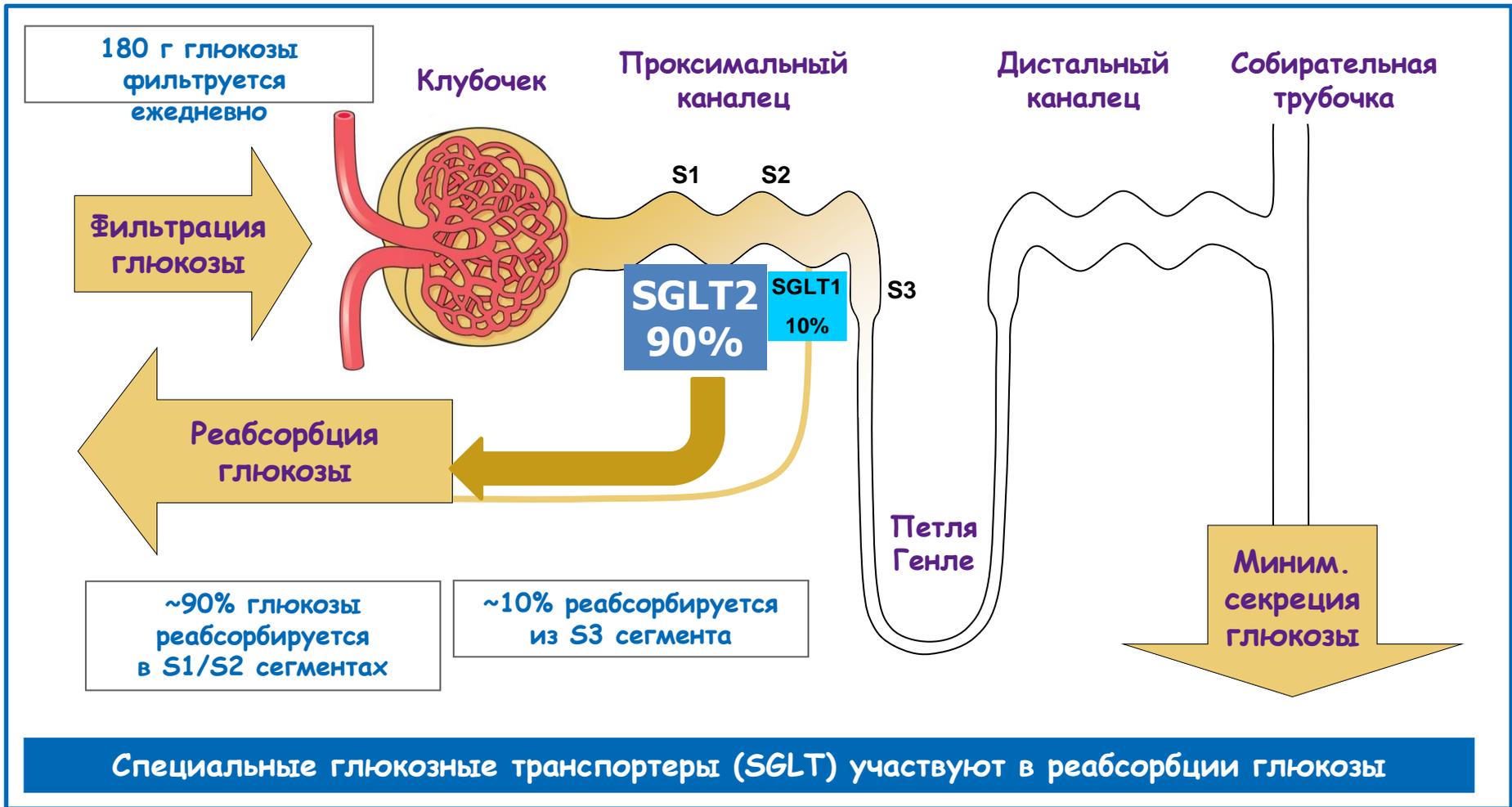
- Sitagliptin
- Vildagliptin
- Saxagliptin
- Linagliptin
- Alogliptin



# Ингибиторы SGLT-2

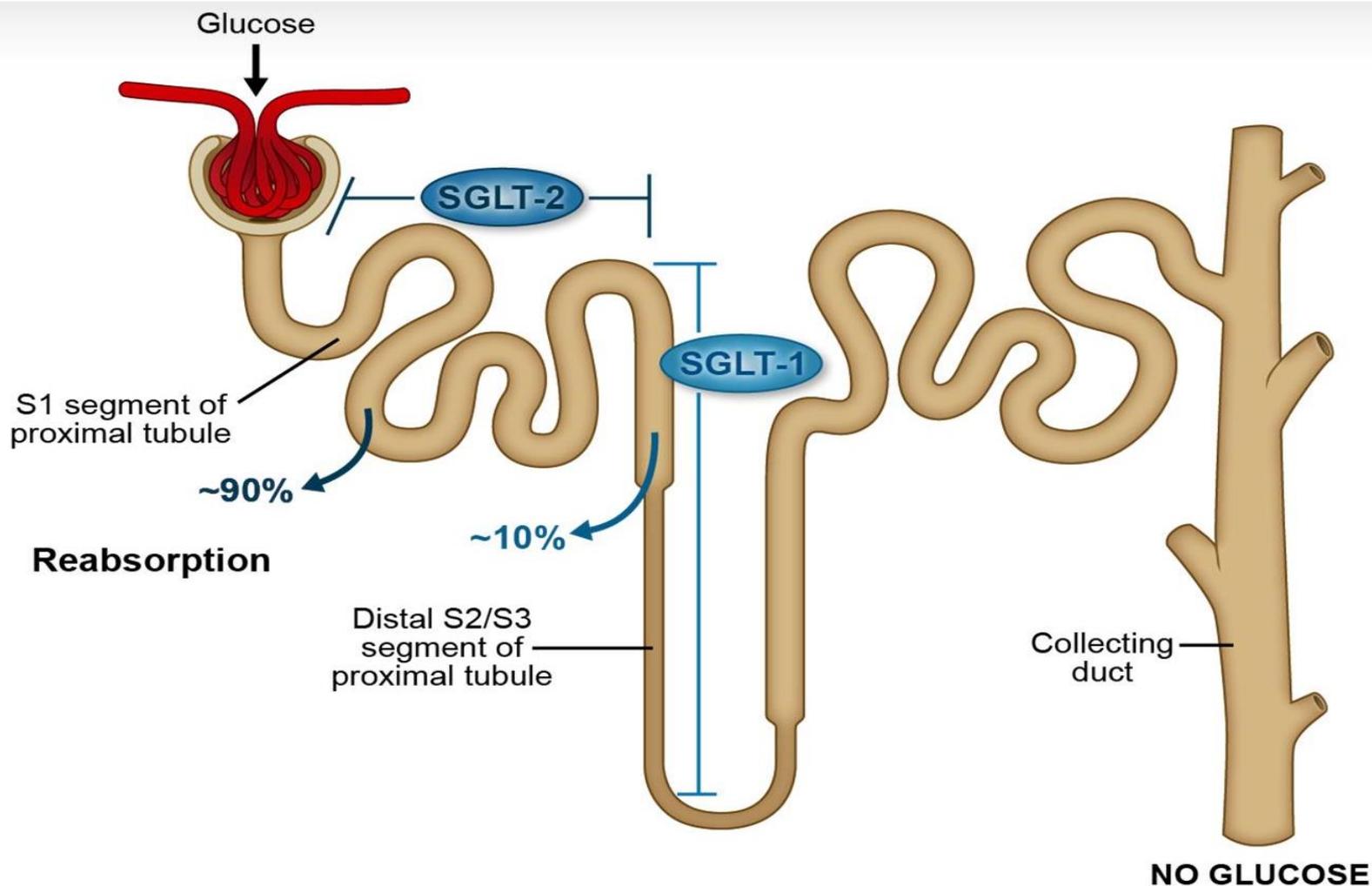
- Эмпаглифлозин
- Канаглифлозин
- Дапаглифлозин
- Эртуглифлозин

# Почки фильтруют и реабсорбируют 180 г глюкозы в сутки путем активного транспорта



1. Wright EM. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:F10-8;
2. Lee YJ, et al. *Kidney Int Suppl* 2007;106:S27-35;
3. Brown GK. *J Inher Metab Dis* 2000;23:237-46.

# Реабсорбция глюкозы в почках



# Выбор препарата для лечения любого хронического заболевания во время эпидемии

- Подтвержденные доказательной медициной преимущества
- Положительные эффекты, имеющие отношение с частоте госпитализаций (необходима минимизация дней стационарного лечения)
- Необходимо знать, как использовать препарат при незапланированных ситуациях (хирургия, инсулиноотерпия)
- Возможность раннего назначения в соответствии с гайдлайнами

Restrictive, malabsorptive and combined (restrictive+malabsorptive) procedures alter GIT anatomy, induce significant weight loss and lead to improvement/remission of diabetes

## Restrictive

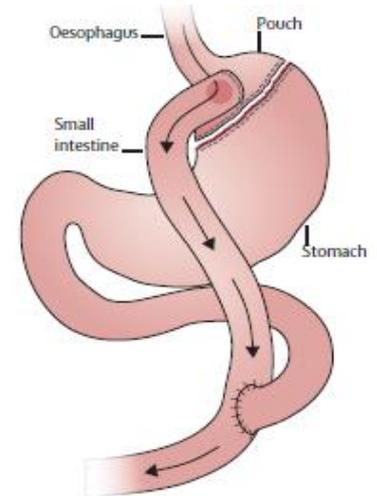
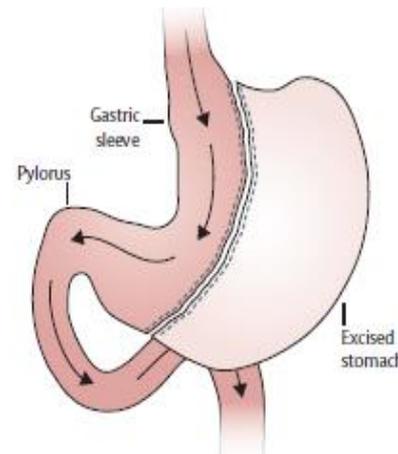
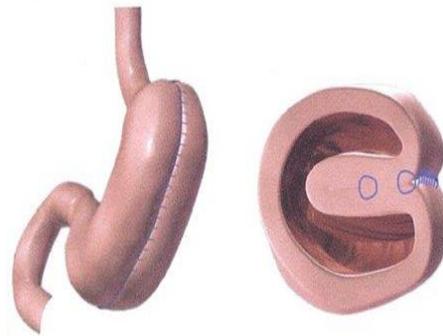
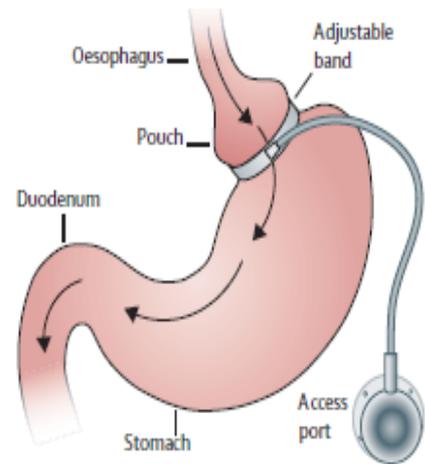
## Combined

**Gastric banding**

**Gastric plication**

**Sleeve gastrectomy**

**Gastric bypass (RYGB)**



↑ghrelin  
Only secondary hormonal changes due to weight loss  
No change in GLP-1

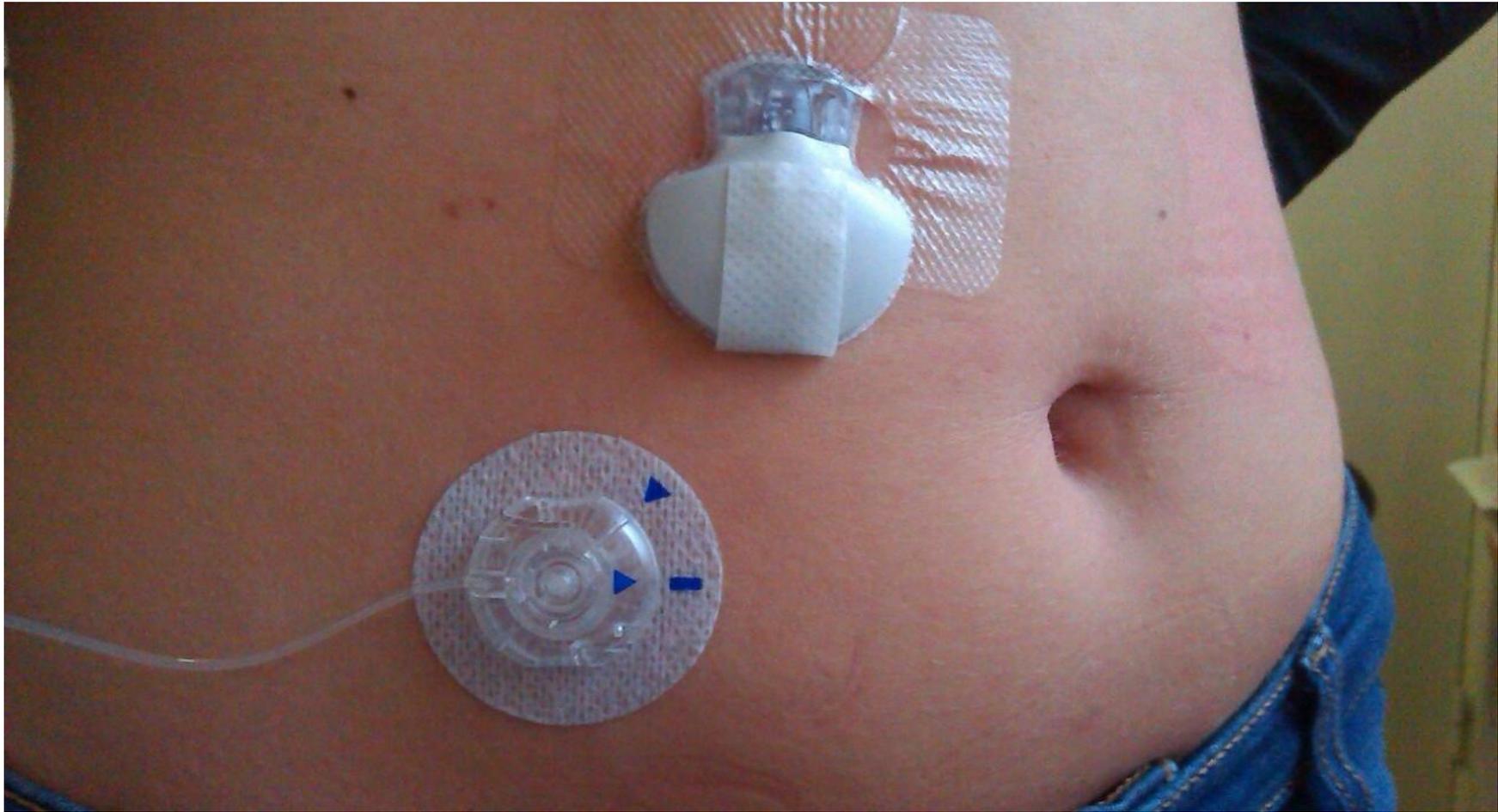
? Ghrelin – no change or ↓  
Only secondary hormonal changes due to weight loss  
Transient ↑GLP-1

↓ghrelin  
↑BA in some studies  
No change in GLP-1

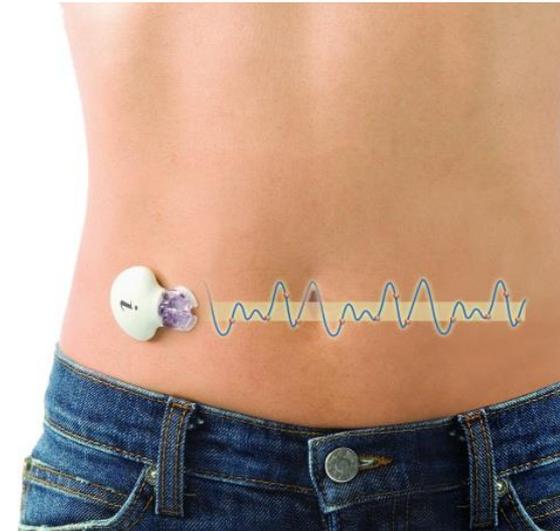
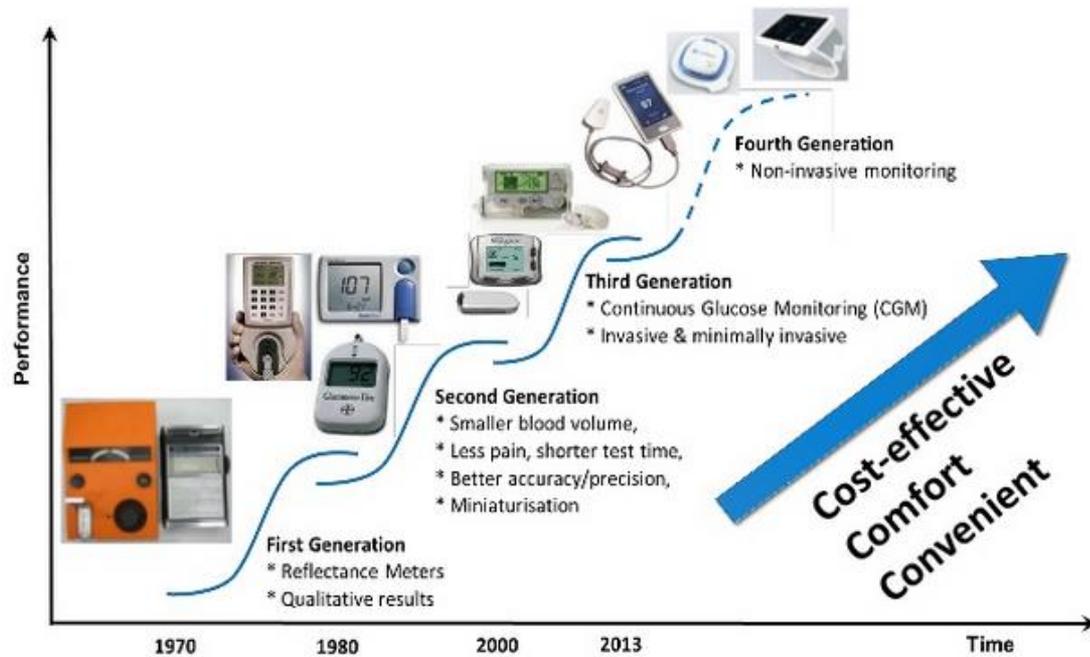
↓ghrelin  
↑BA  
↑GLP-1

# Искусственная $\beta$ -клетка?





# Evolution of Blood Glucose Monitor



## Integrity Applications GlucoTrack



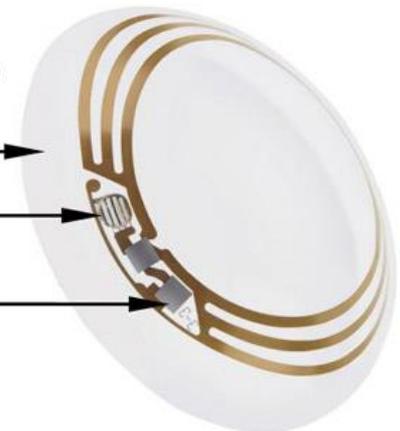
## Google Smart Contact Lenses

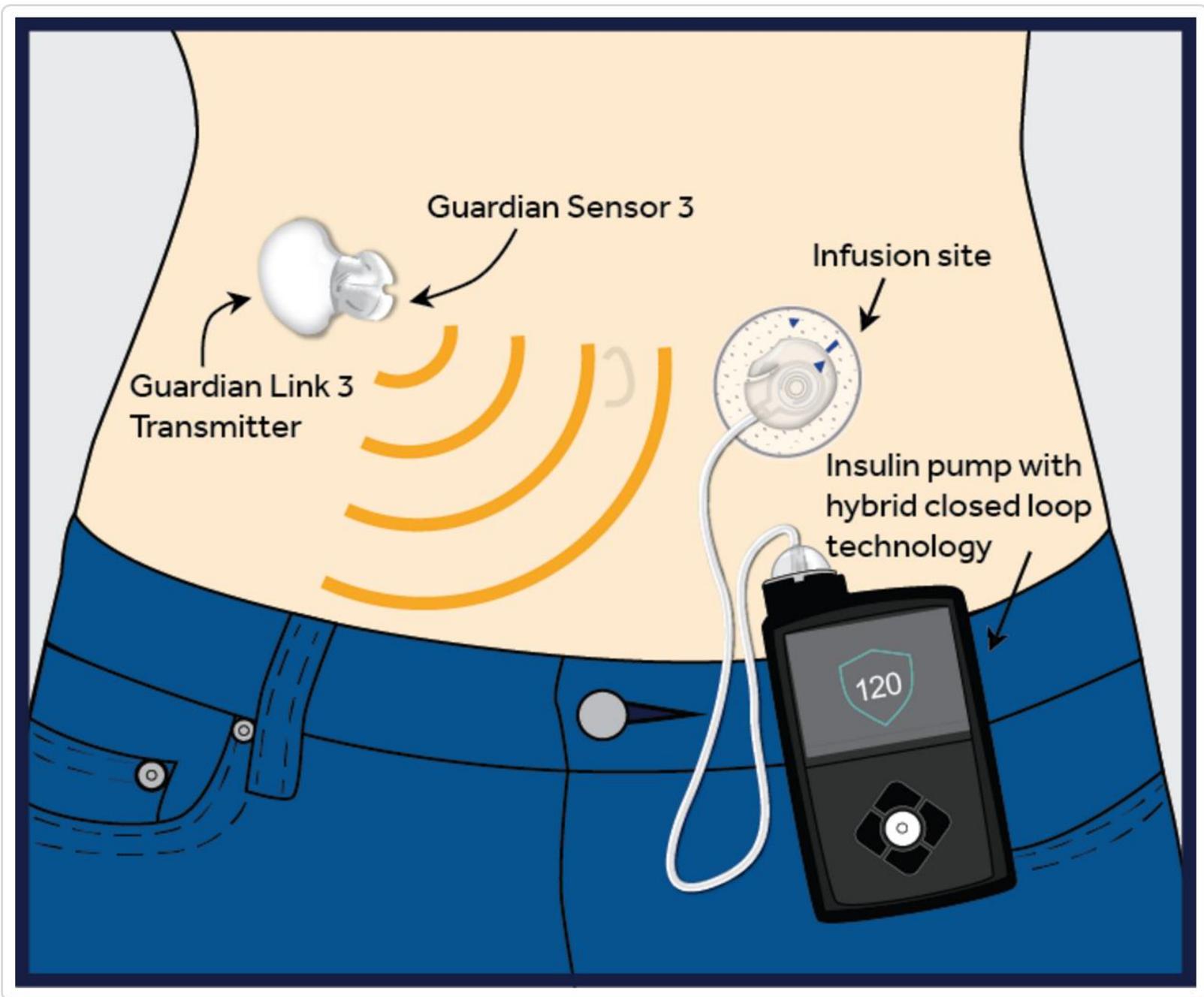
### Smart Contact Lenses

Soft contact lens  
encapsulates electronics

Sensor  
detects glucose in tears

Chip & antenna  
receives power and sends info





# First closed-loop system approved by FDA in Sep 2016

- MiniMed 670G with new sensor (Enlite 3)
- Available in US since 2017
- Patients with T1DM aged >14 yrs



# Blood Glucose Control in Type 1 Diabetes With a Bihormonal Bionic Endocrine Pancreas

---

STEVEN J. RUSSELL, MD, PHD<sup>1</sup>  
FIRAS H. EL-KHATIB, PHD<sup>2</sup>  
DAVID M. NATHAN, MD<sup>1</sup>

KENDRA L. MAGYAR, MSN, NP<sup>1</sup>  
JOHN JIANG, BS<sup>2</sup>  
EDWARD R. DAMIANO, PHD<sup>2</sup>

using glucose values from one of these CGMs as the sole input to the controller. Here, we report the results of a study testing this hypothesis in experiments more than



*Anna Floreen wearing the  
bionic pancreas*

ORIGINAL ARTICLE

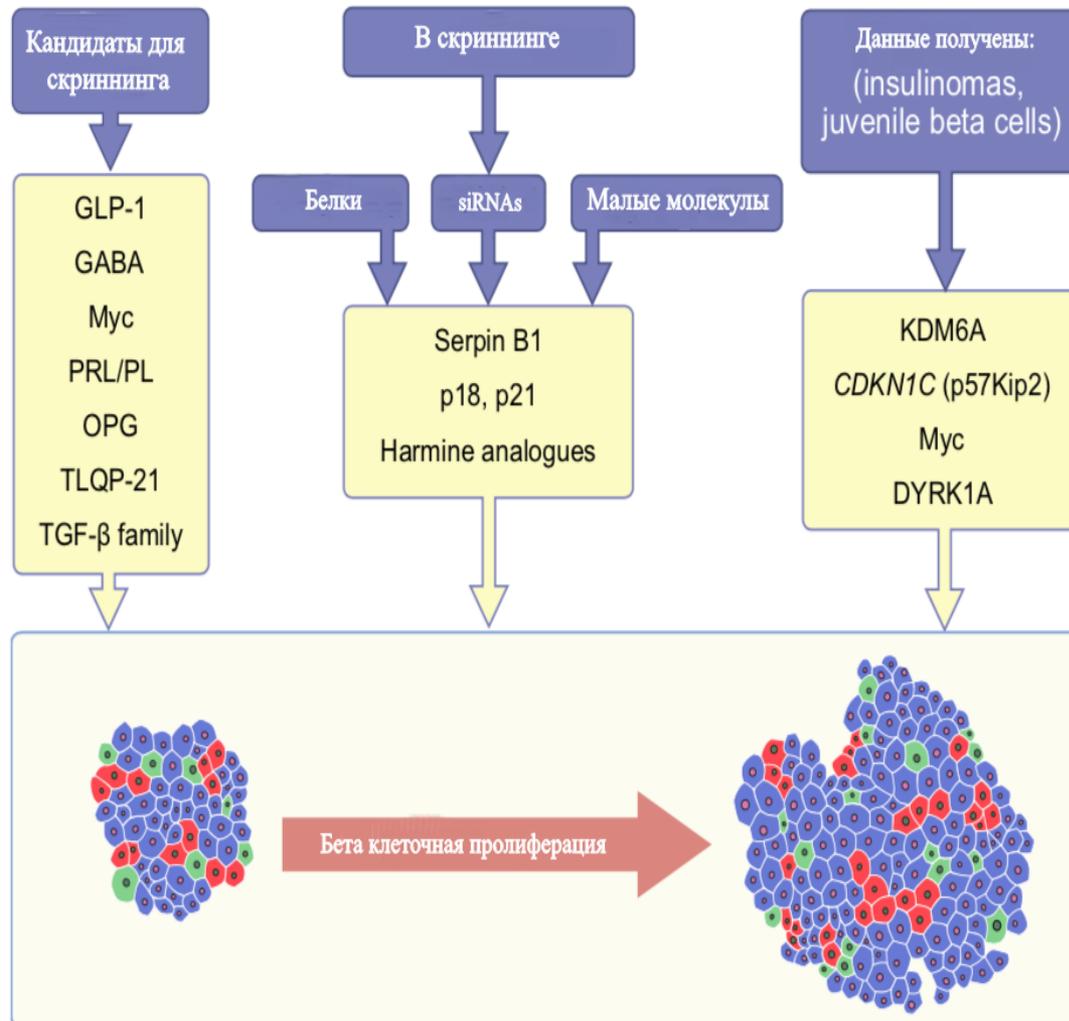
# Nocturnal Glucose Control with an Artificial Pancreas at a Diabetes Camp

Moshe Phillip, M.D., Tadej Battelino, M.D., Eran Atlas, M.Sc.,  
Olga Kordonouri, M.D., Natasa Bratina, M.D., Shahar Miller, B.Sc.,  
Torben Biester, M.D., Magdalena Avbelj Stefanija, M.D., Ido Muller, B.Sc.,  
Revital Nimri, M.D., and Thomas Danne, M.D.

# Home Use of an Artificial Beta Cell in Type 1 Diabetes

H. Thabit, M. Tauschmann, J.M. Allen, L. Leelarathna, S. Hartnell, M.E. Wilinska, C.L. Acerini, S. Dellweg, C. Benesch, L. Heinemann, J.K. Mader, M. Holzer, H. Kojzar, J. Exall, J. Yong, J. Pichierri, K.D. Barnard, C. Kollman, P. Cheng, P.C. Hindmarsh, F.M. Campbell, S. Arnolds, T.R. Pieber, M.L. Evans, D.B. Dunger, and R. Hovorka, for the APCam Consortium and AP@home Consortium\*

# Предполагаемые стратегии регенерации $\beta$ -клеток



# POEMs

(patient oriented end-point that matter)

- **Пациент-ориентированные конечные точки**
  - Снижение смертности
  - Снижение частоты инвалидизации
  - Улучшение качества жизни
- **Валидированные суррогатные параметры**
  - Артериальное давление
  - Общий холестерин и другие липиды
  - Вес
  - Уровень гликемии

# Напутствие...

- Лечить **болезнь** (диабет), а не симптомы (гипергликемию)
- Лечить **пациента**, а не уровень его гликемии



<b>Глюкоза (мм/л)</b>	<b>Инфузия мл/ч</b>	<b>Инсулина ед/ч</b>	<b>Инфузия глюкозы 40%</b>
<b>&lt;4</b>	<b>1,0</b>	<b>0,5</b>	<b>30</b>
<b>4-6</b>	<b>2,0</b>	<b>1,0</b>	<b>27</b>
<b>6-8</b>	<b>4,0</b>	<b>2,0</b>	<b>25</b>
<b>8-11</b>	<b>6,0</b>	<b>3,0</b>	<b>22</b>
<b>11-14</b>	<b>8,0</b>	<b>4,0</b>	<b>17</b>
<b>14-16</b>	<b>10,0</b>	<b>5,0</b>	<b>15</b>
<b>&gt;16</b>	<b>12,0</b>	<b>6,0</b>	<b>0</b>

**ПРИМЕЧАНИЕ:**

1. 250 ед.инсулина короткого действия в 500 мл. физ. р-ра
2. Глюкоза – ежечасно

<b>Глюкоза (мм/л)</b>	<b>Инсулин (ед)</b>
<b>0-4</b>	<b>0</b>
<b>4-8</b>	<b>4</b>
<b>8-12</b>	<b>6</b>
<b>12-16</b>	<b>8</b>
<b>&gt;16</b>	<b>10</b>
<b>22.00 инсулин средней продолжительности действия</b>	<b>10-14 ед.</b>