

Diabetologia

Journal of the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

**Сахарный диабет.
Современные
представления.
Залевская А.Г.**

АКАДЕМИИ НАУК СССР

И. П. ПАВЛОВ

**ЛЕКЦИИ
ПО
ФИЗИОЛОГИИ**

ПОДАРИЛО 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

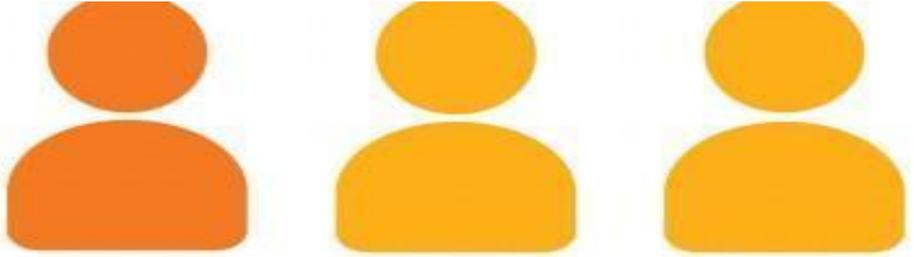


every
7 SECONDS



Every **6 seconds** a
person dies from
diabetes (**5.0 million
deaths**)

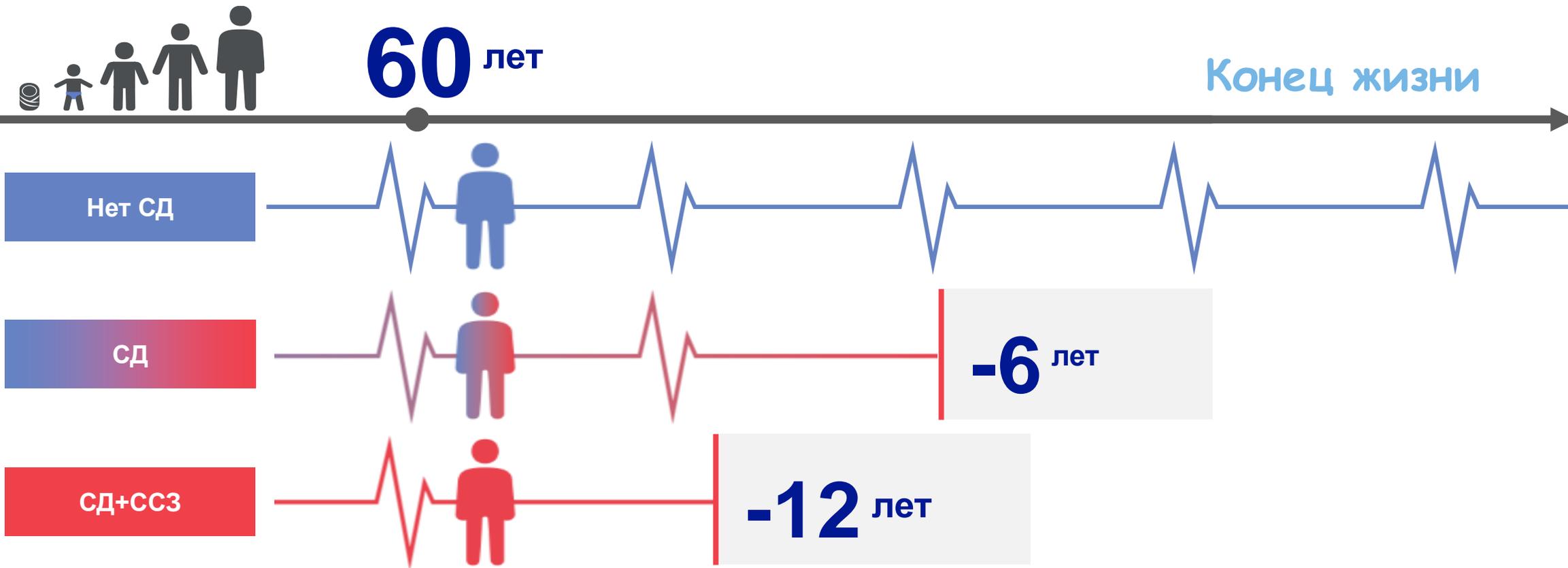
4.9 million deaths in 2014

1 OUT OF **3**  ADULTS

HAS **PREDIABETES,**

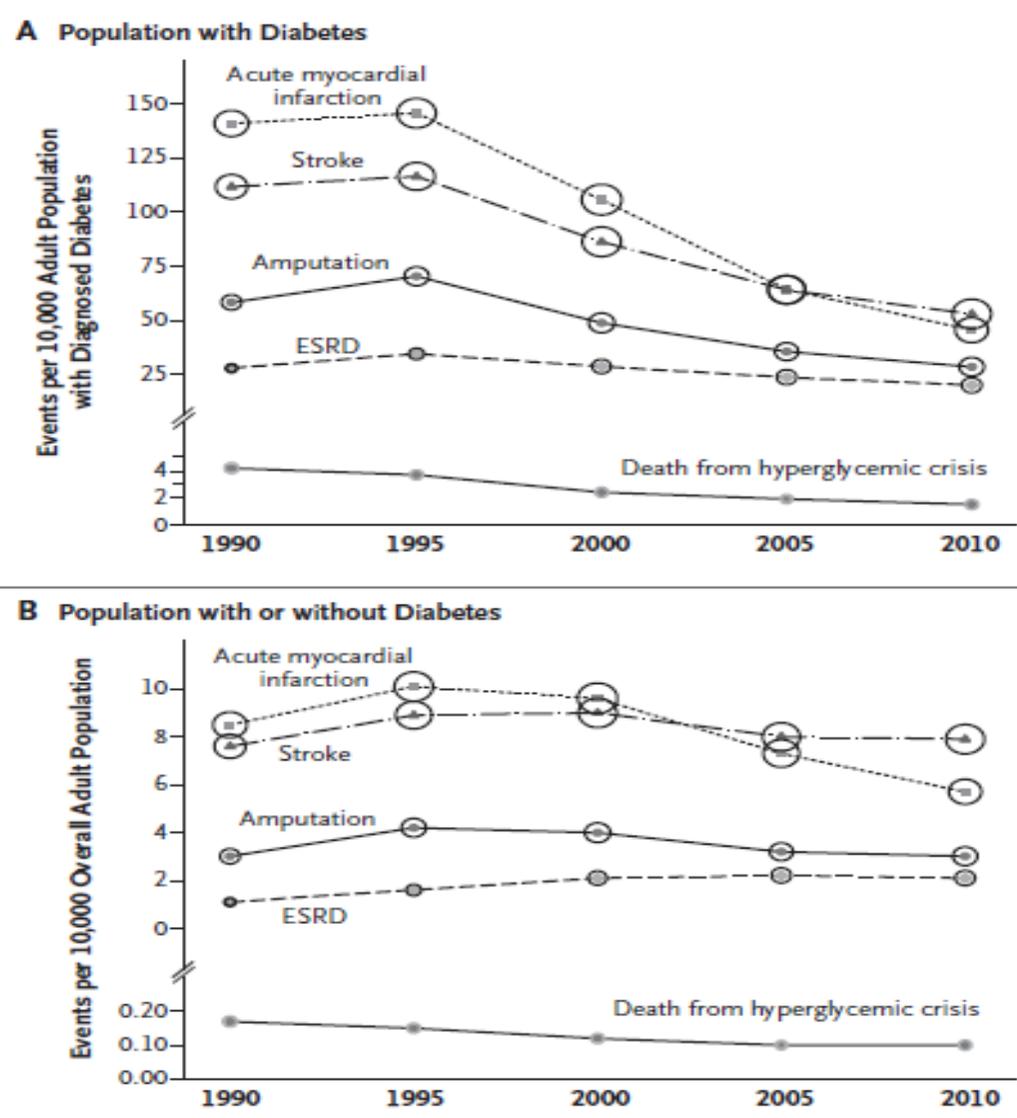
ONLY **10%** **KNOW**
THEY HAVE IT.

Продолжительность жизни снижена на 12 лет у пациентов с СД и предшествующими ССЗ*



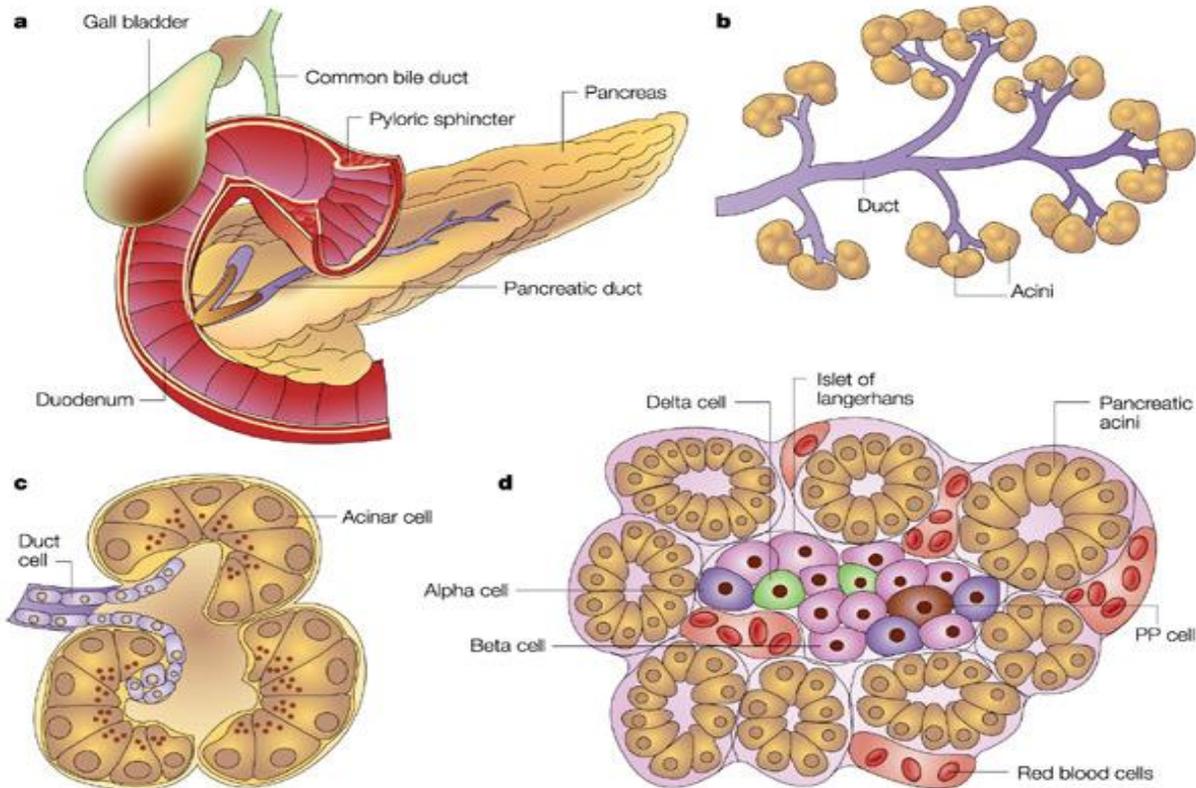
*In this case, CV disease is represented by MI or stroke. *Male, 60 years of age with history of MI or stroke
The Emerging Risk Factors Collaboration. JAMA 2015;314:52*

Динамика осложнений сахарного диабета в США с 1990-2010 гг.



Paul Langerhans (1869)

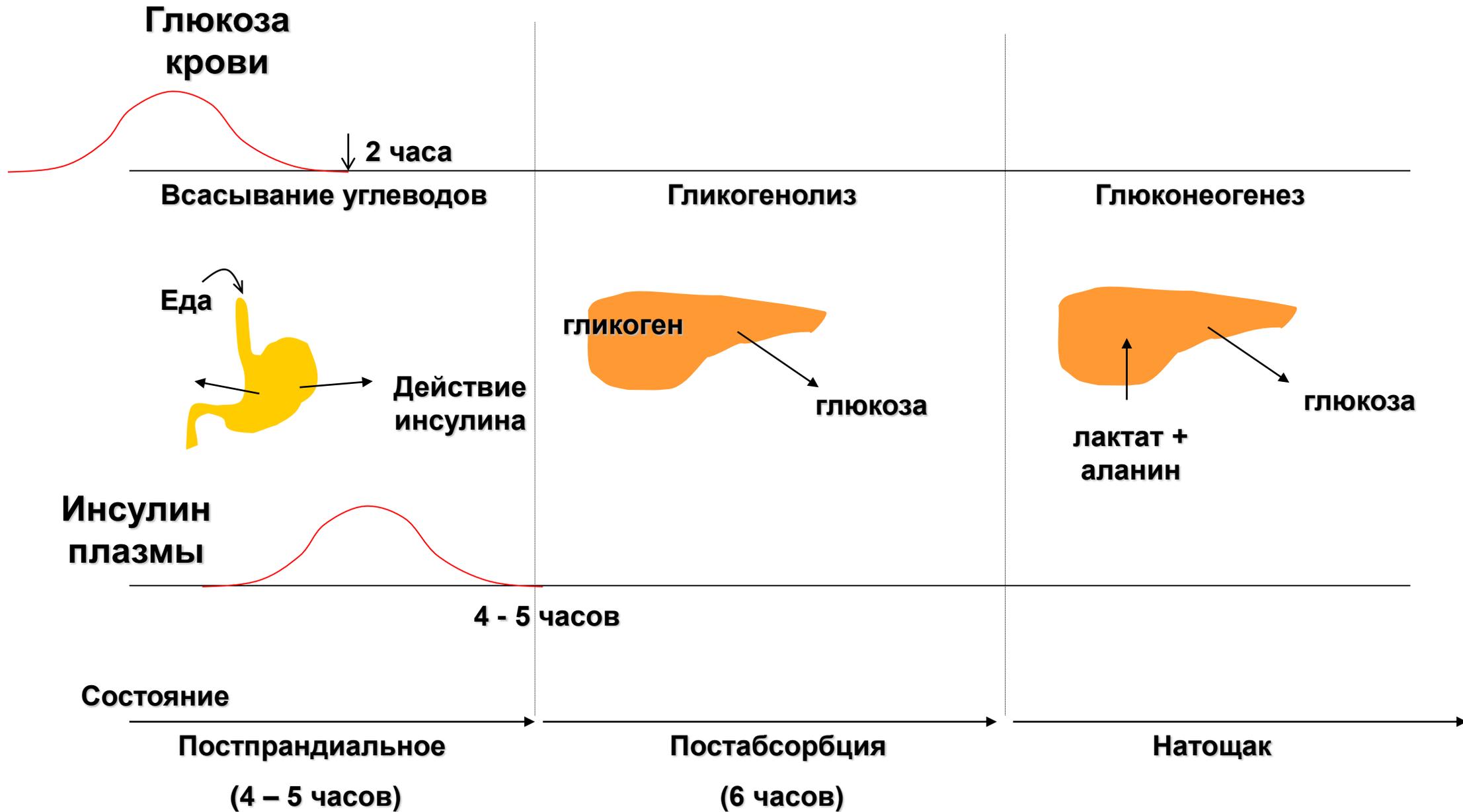
- Островки Лангерганса



“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

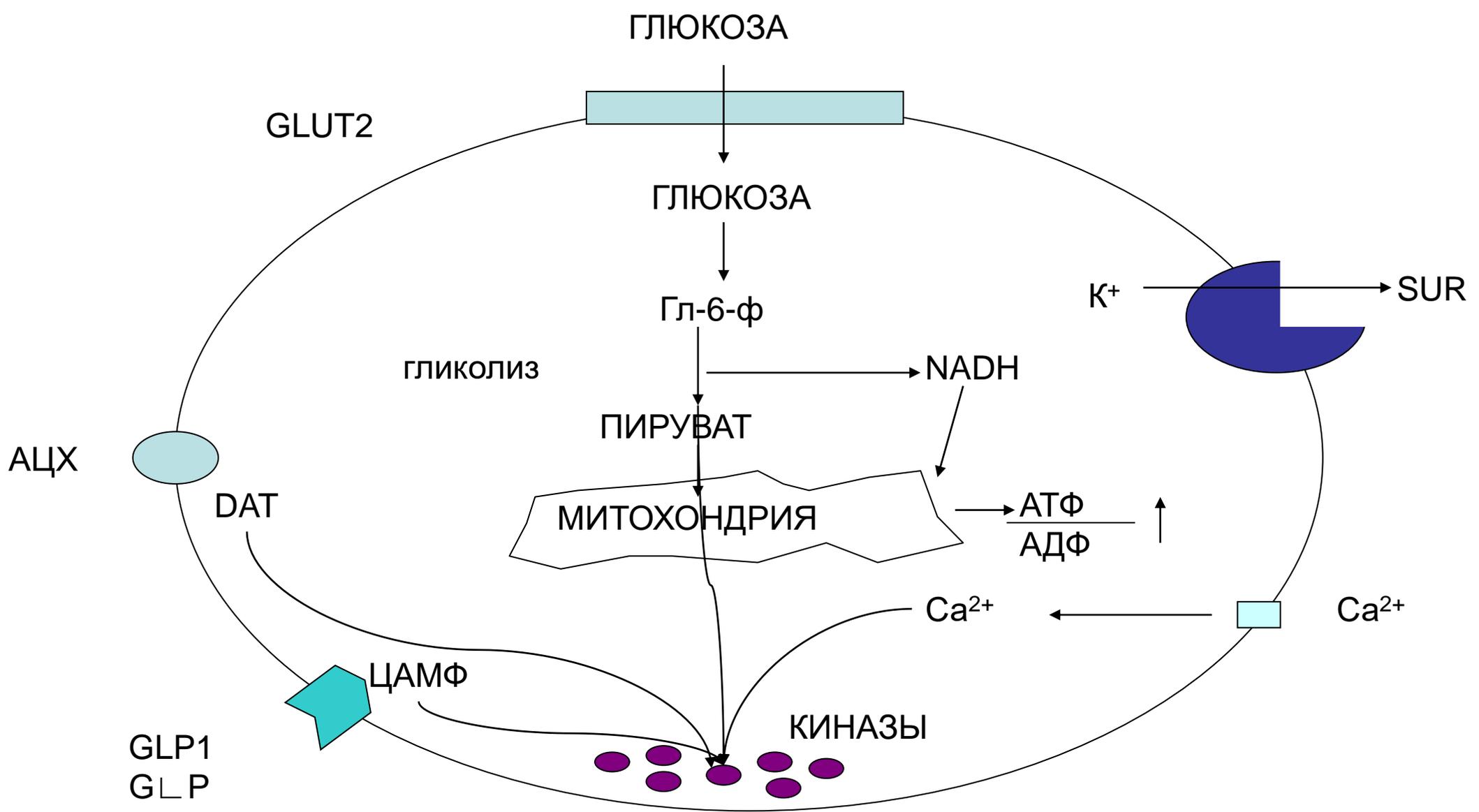




«Уровень глюкозы крови в норме у лиц молодого и среднего возраста абсолютно стабилен в течение ночи и составляет непосредственно

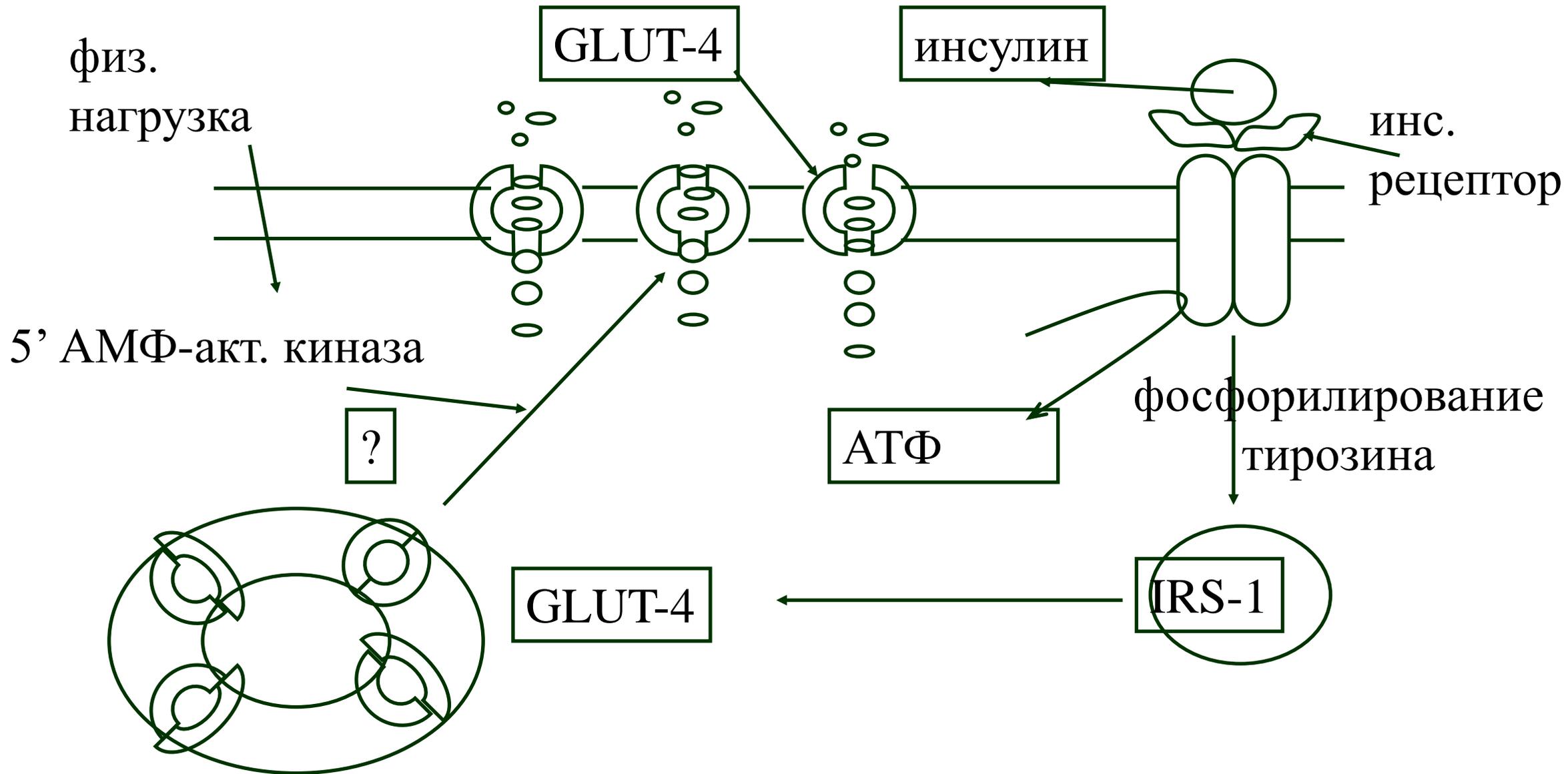
- перед завтраком 4,3 ммоль/л,
- в течение 30 минут после завтрака он поднимается до 7,0 ммоль/л,
- затем снижается, достигая показателя 5,5 ммоль/л в течение почти такого же времени».

P.D.Home, 2000

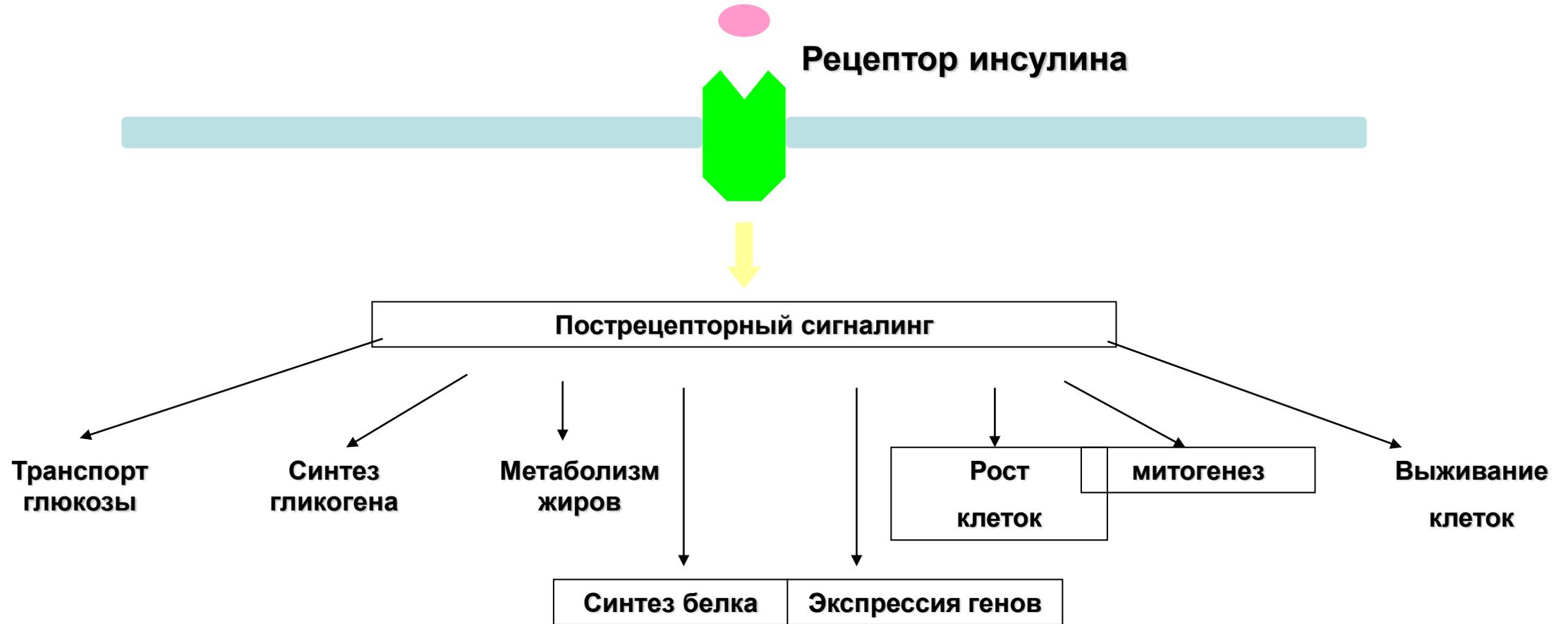


Механизм секреции β-клетки

Действие инсулина



Биологические эффекты инсулина



Секреция инсулина

- Базальная
- Пульсовая (открыта в 1979 году Lang: осцилляции с 8-14 интервалами амплитудой 1,6 mU). Это отражает электрическую активность β -клеток и определяется уровнем гликолиза

! Важна синхронизация

- Стимулированная (двухфазная)

Критерии диагностики ADA с 2014

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

Категории риска сахарного диабета-

HbA1c 5,7-6,4%

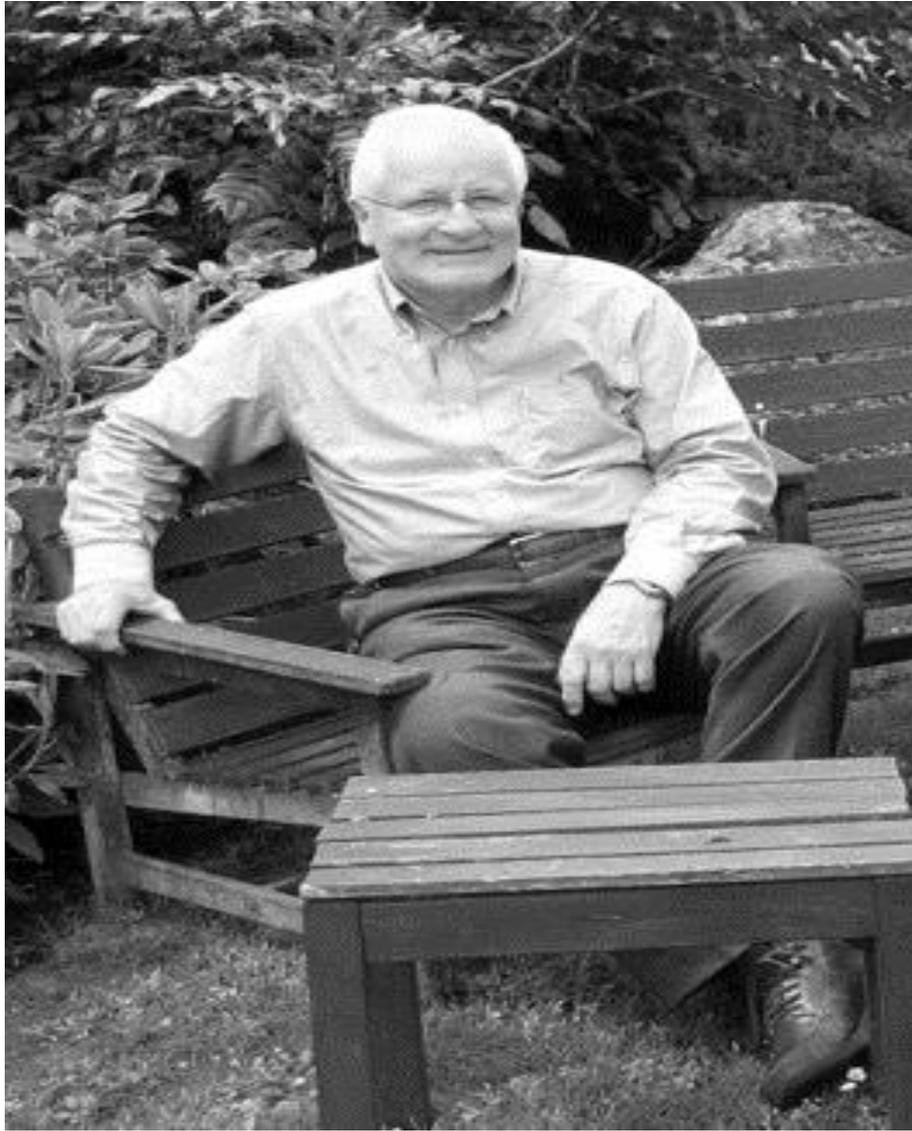
Гликемические критерии:

Глюкоза плазмы натощак >7 ммоль/л

нарушение гликемии натощак-5,6 – 6,9 ммоль/л

Глюкоза плазмы постпрандиально $>11,1$ ммоль/л

нарушение толерантности к глюкозе-7,8-11,1 ммоль/л



Успешный врач смотрит на мир глазами пациента

Классификация

- Сахарный диабет 1 типа
- Сахарный диабет 2 типа
- Другие специфические типы диабета
 1. Генетические дефекты β -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 β -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

Специфические типы СД

5. Диабет, индуцированный лекарственными препаратами и химическими веществами

- Никотиновая кислота
- Глюкокортикоиды
- Тиреоидные гормоны
- α -адреномиметики
- β -адреномиметики
- Тиазиды
- Дилантин
- Пентамидин
- Вакор
- α -интерферон
- Другие

6. Инфекции:

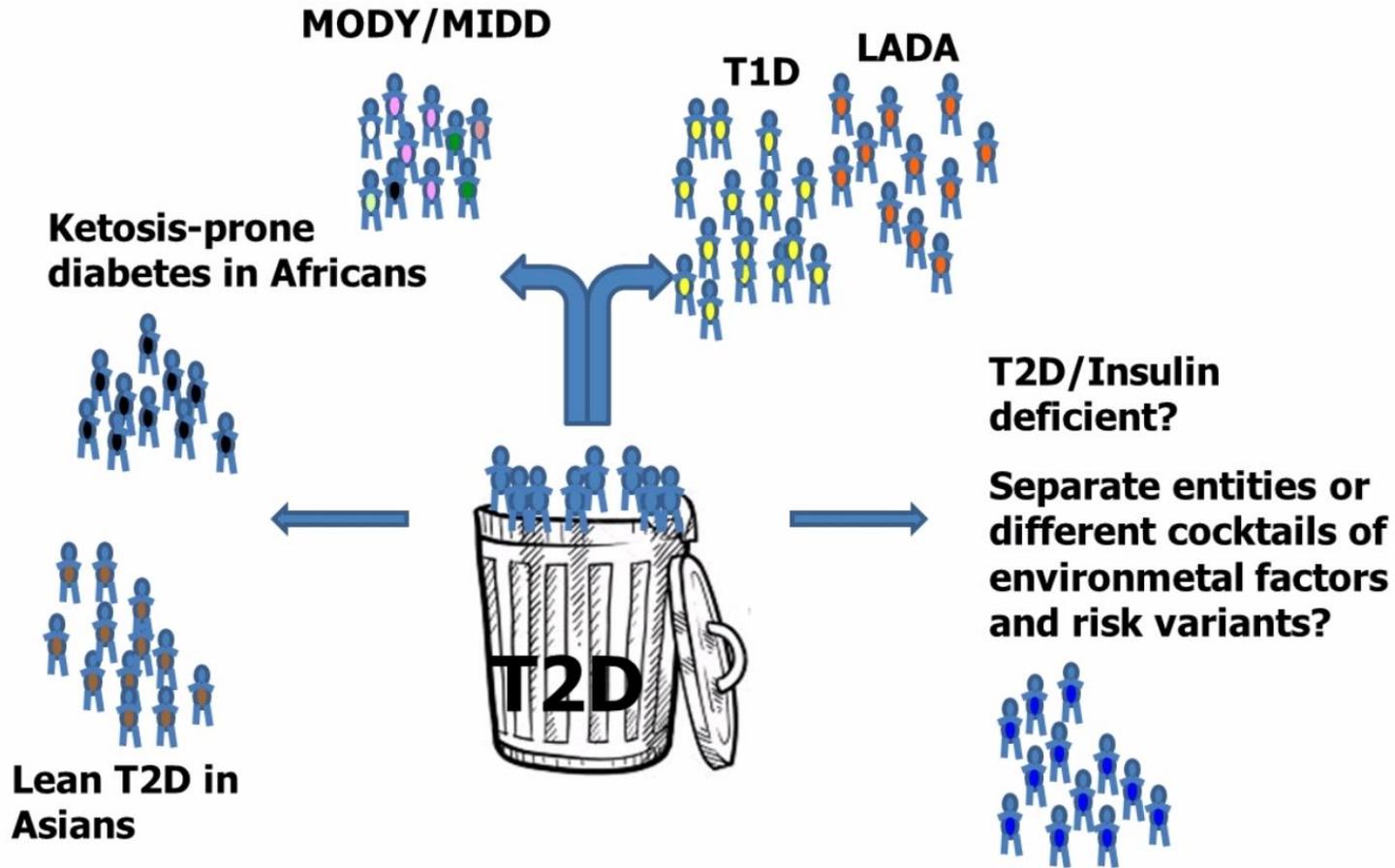
- Врожденная краснуха
- Цитомегаловирус
- Другие

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

Classification of Diabetes 2014



Классификация сахарного диабета (ВОЗ, 2019)

Сахарный диабет 1 типа
Сахарный диабет 2 типа
Гибридные формы сахарного диабета
Медленно развивающийся иммуноопосредованный СД у взрослых
Склонный к кетозу СД 2 типа
Другие специфические типы сахарного диабета
Моногенные формы сахарного диабета
- генетические дефекты функции β -клеток
- генетические дефекты инсулина
Заболевания эндокринной части поджелудочной железы
Эндокринопатии
СД, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами
Инфекции
Необычные формы иммунологически опосредованного СД
Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с СД
Неклассифицированный сахарный диабет
Эта категория должна использоваться временно, когда нет чёткой диагностической категории, особенно близко ко времени диагностики СД
Гипергликемия, впервые выявленная во время беременности
Манифестный (впервые выявленный) СД у беременных
Гестационный сахарный диабет

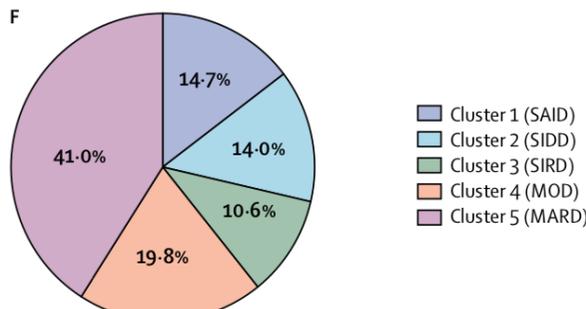
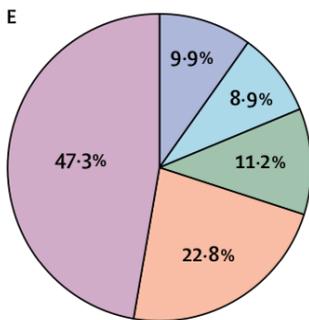
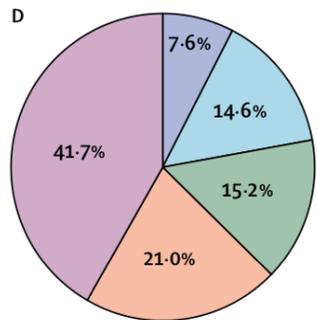
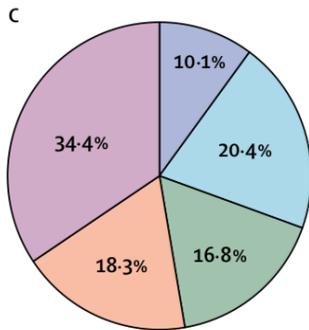
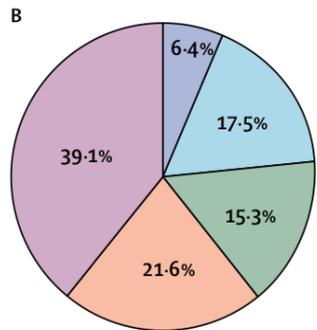
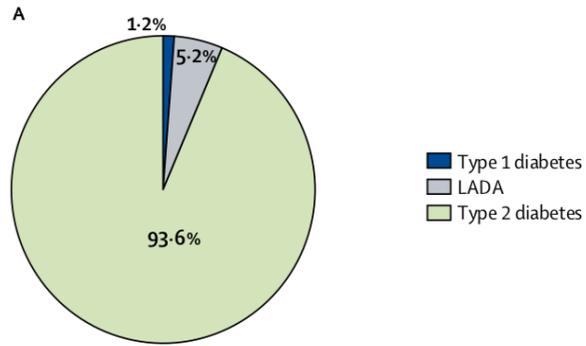
Гибридные формы диабета:

Ранее LADA, характеризуется наличием метаболического синдрома, антител к GAD, более медленной потерей функции β -клеток . Склонный к кетозу СД 2 типа с дефицитом инсулина, которое со временем не требует замещения инсулина, иммуноопосредовано

Неклассифицированные формы СД:

В случае, когда невозможно отнести ни к одной категории заболевания. Используется данное обозначение временно до верификации диагноза в максимально короткие сроки

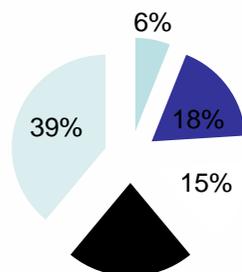
Современное представление о гибридных типах сахарного диабета (концепция кластеров)



LADA=latent autoimmune diabetes in adults
 SAID=severe autoimmune diabetes
 SIDD=severe insulin-deficient diabetes
 SIRD=severe insulin-resistant diabetes
 MOD=mild obesity-related diabetes
 MARD=mild age-related diabetes

Классификация сахарного диабета анализ Шведского регистра и 3 независимых популяций взрослых пациентов с впервые выявленным заболеванием 6 показателей: антитела к GAD, возраст, ИМТ, HbA1c, HOMA-IR, HOMA-B

Кластеры СД



- Кластер 1
- Кластер 2
- Кластер 3
- Кластер 4
- Кластер 5

Кластер 1 тяжёлый аутоиммунный диабет: GAD +, малый ИМТ, ранний возраст, дефицит инсулина, HbA1c

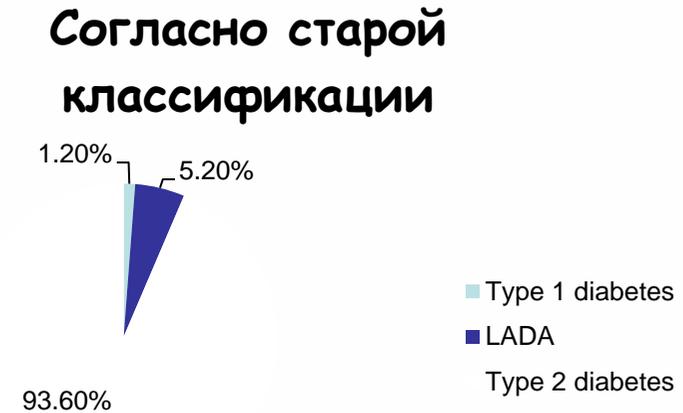
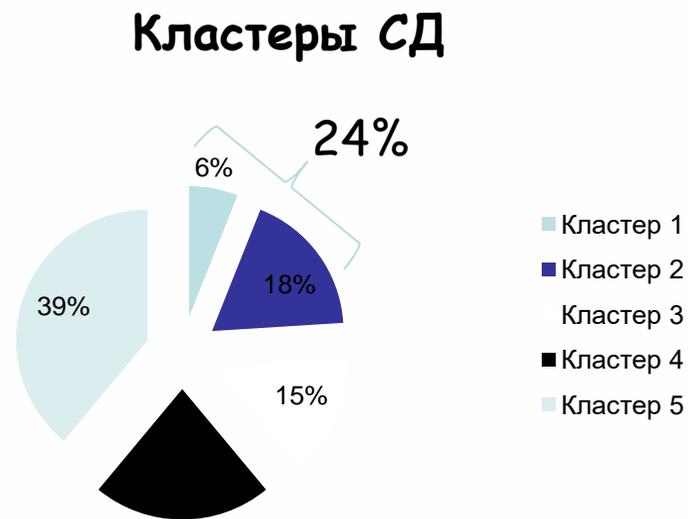
Кластер 2 выраженный инсулин дефицит: GAD-, малый ИМТ, ранний возраст, мало инсулина
Прогрессирующая ретинопатия

Кластер 3 тяжёлая ИР: высокий HOMA IR, большой ИМТ
Прогрессирующее ухудшение функции почек

Кластер 4 умеренный СД:
Большой ИМТ, нет инсулино-р
езистентности, инсулинодефицит

Кластер 5 умеренный СД:
Пожилый возраст, более стабильное течение, нет инсулинорезистентности

Необходимость выбора инсулина в качестве старта терапии с учётом новой классификации 24% против 6-10%

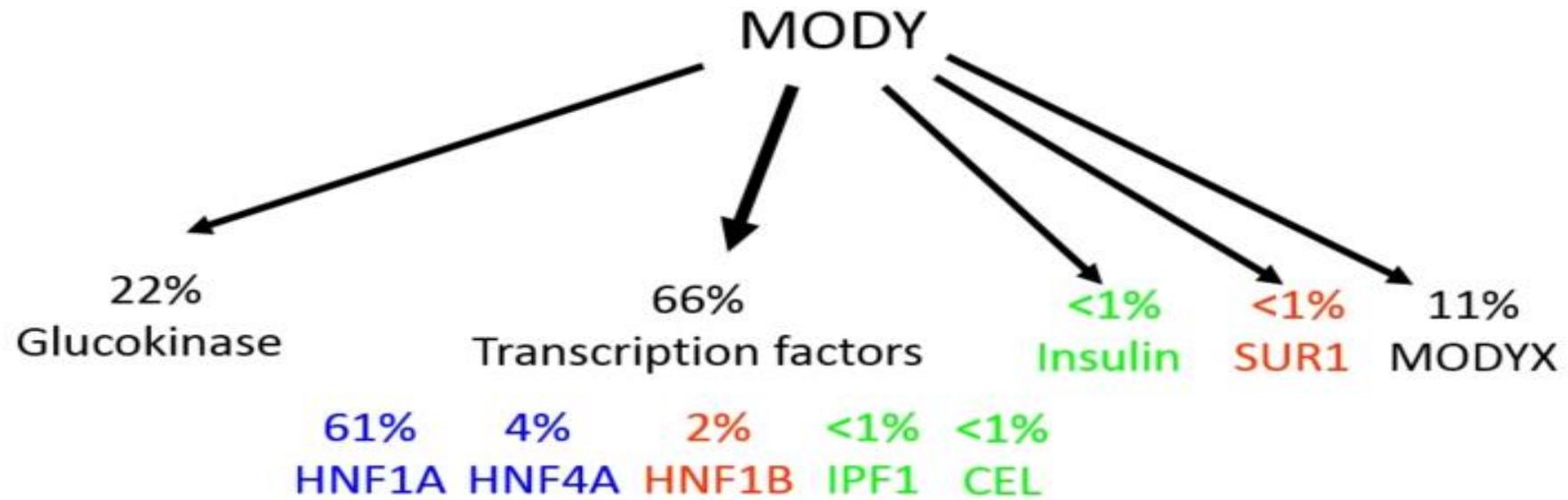


Когда нужно думать о MODY?

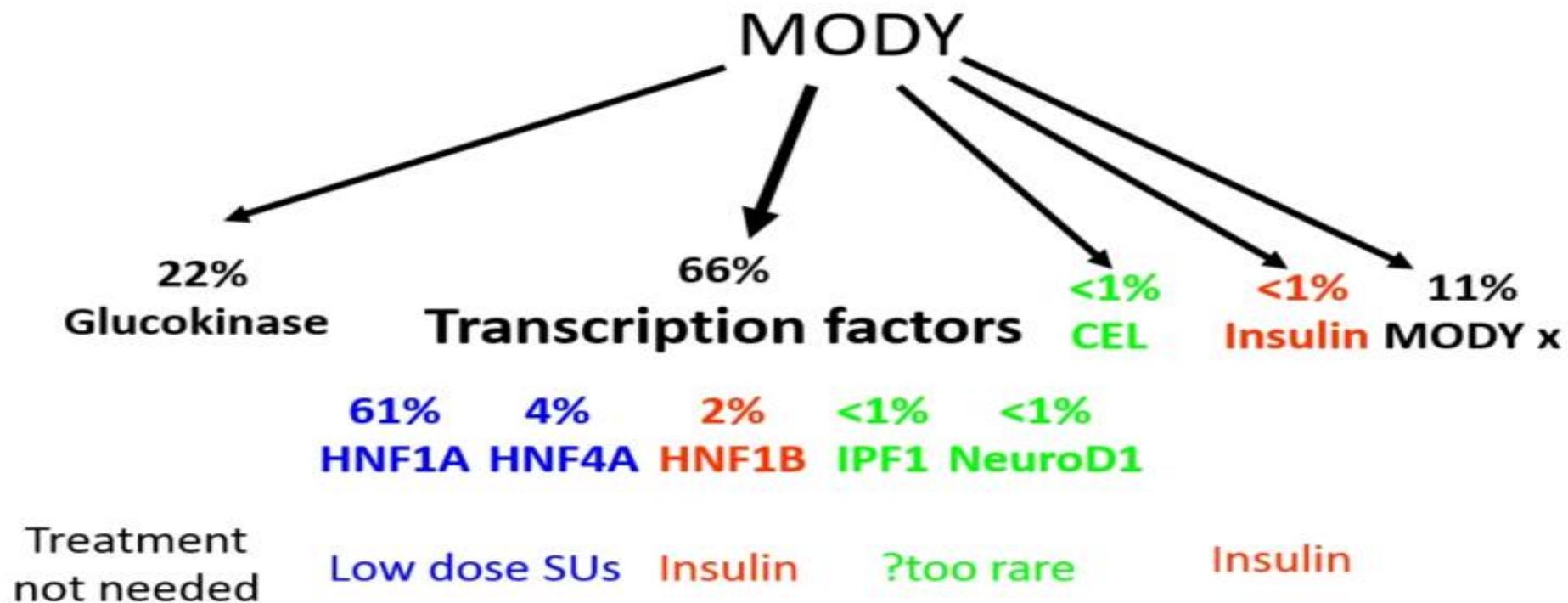
Случаи гипергликемии у пациента

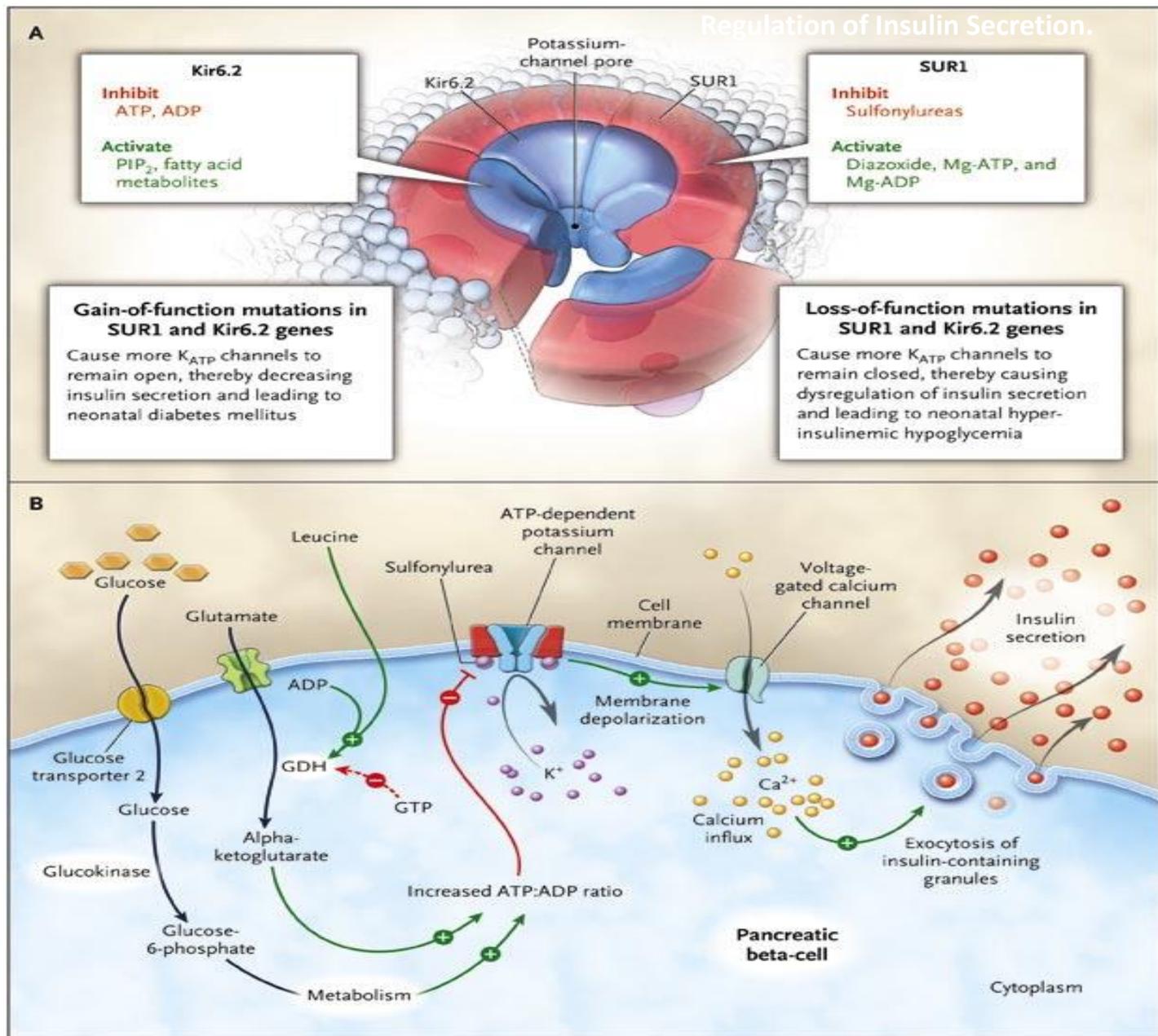
- Дебют в возрасте до 6 недель (мутация KIR6.2/SU)
- Дебют в возрасте до 9 месяцев (мутация GK)
- Один из родителей с СД (СД1/HNF1A/MODY4)

МODY в пост-генетическую эру

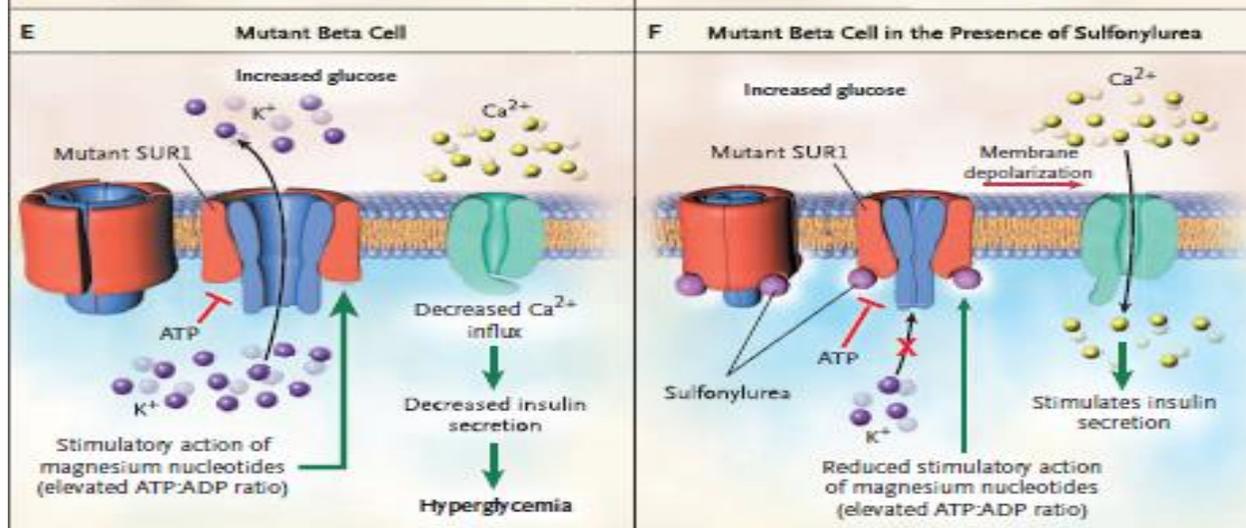
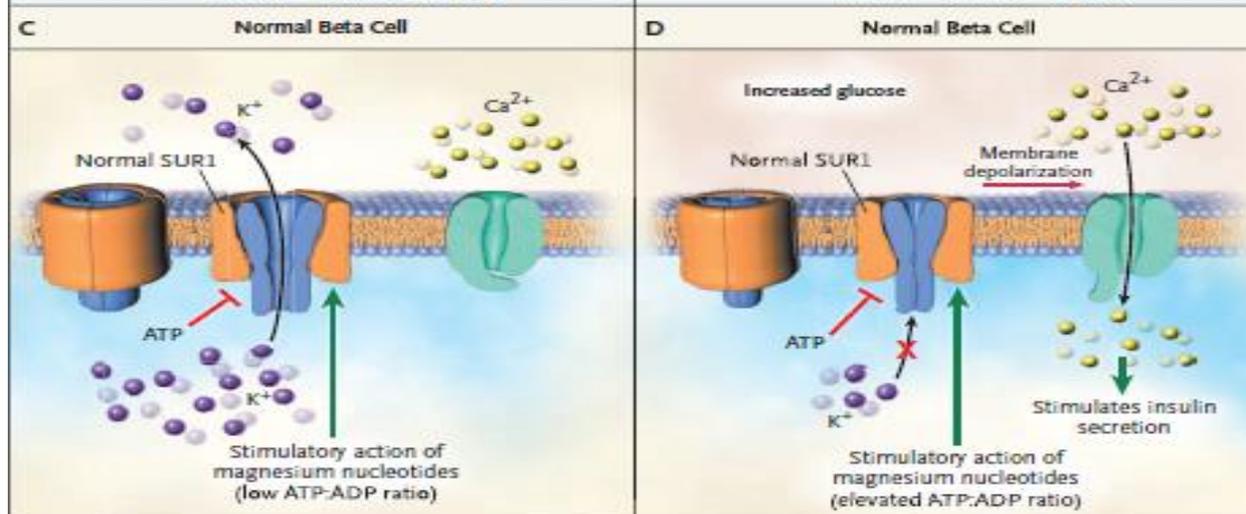
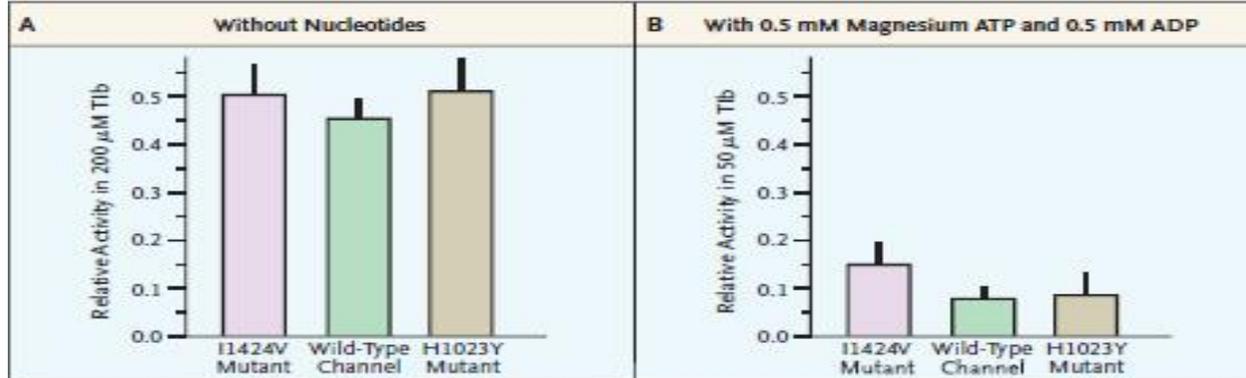


MODY: генетические подтипы и ответ на лечение



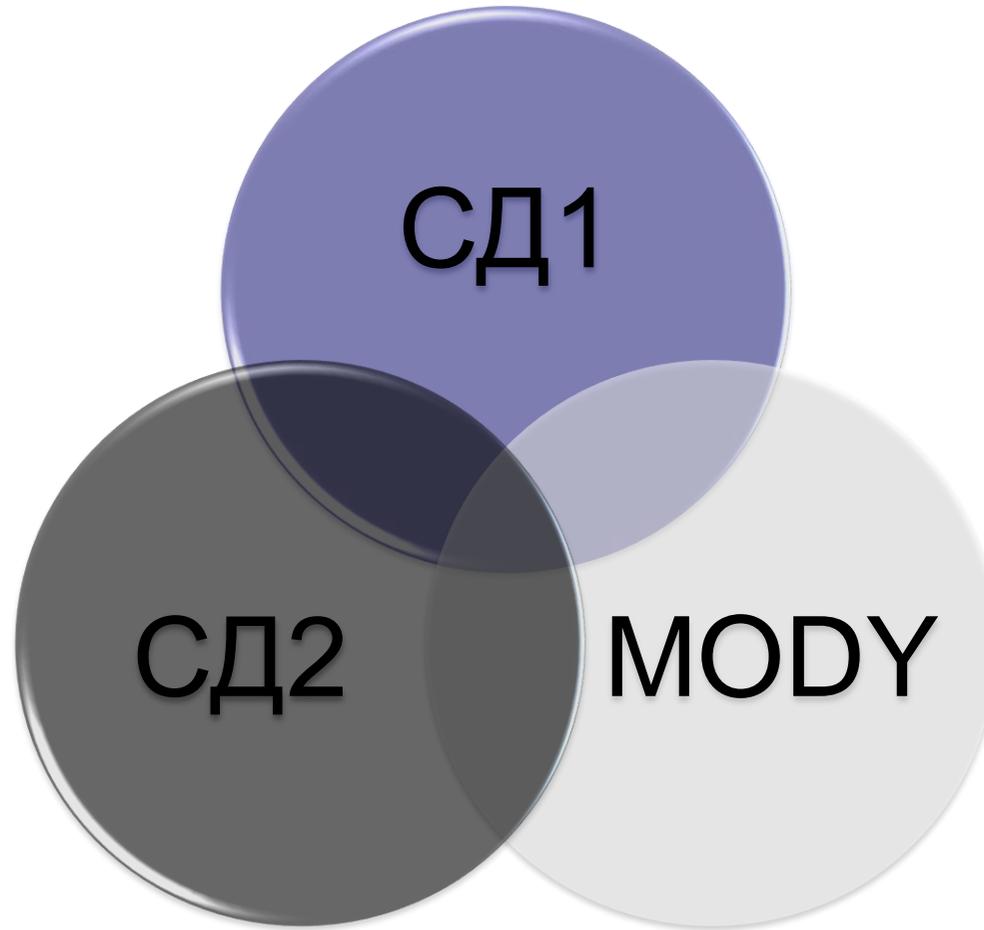


Эффект мутации
KCNJ11
гена, кодирующего
Kir6.2-
субъединицу
АТФ-зависимого
калиевого канала

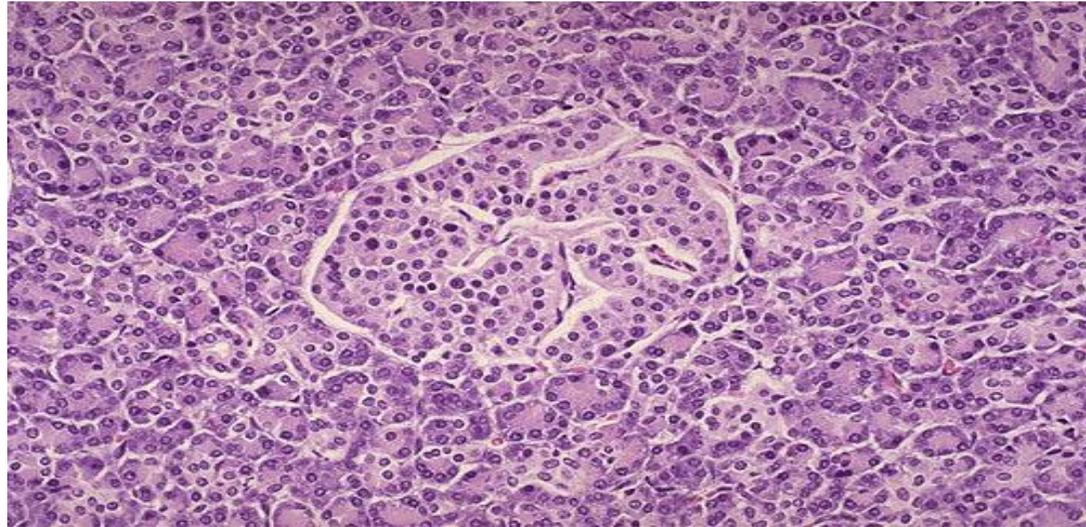


Эффект мутации
ABCC8
 кодирующей **SUR1**
 (ответ к
 препаратам **СМ**)

Сахарный диабет у молодых



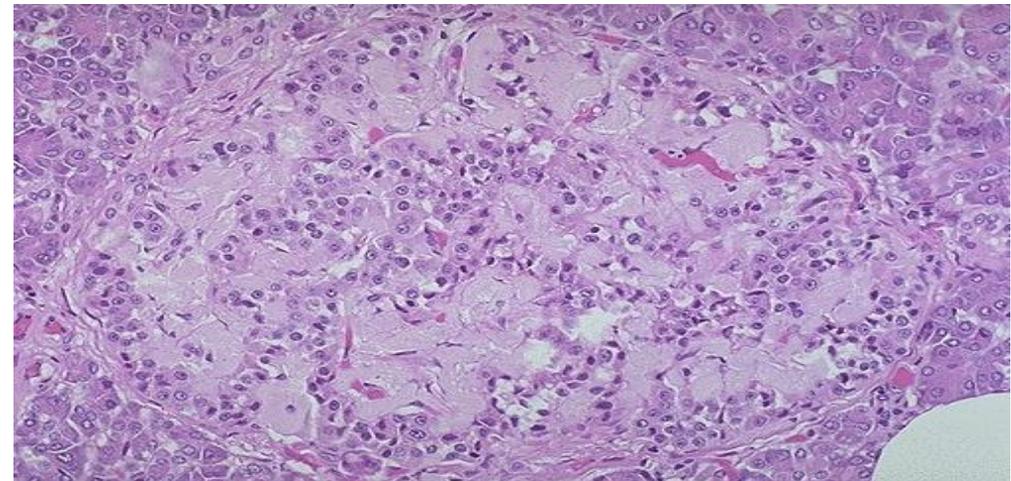
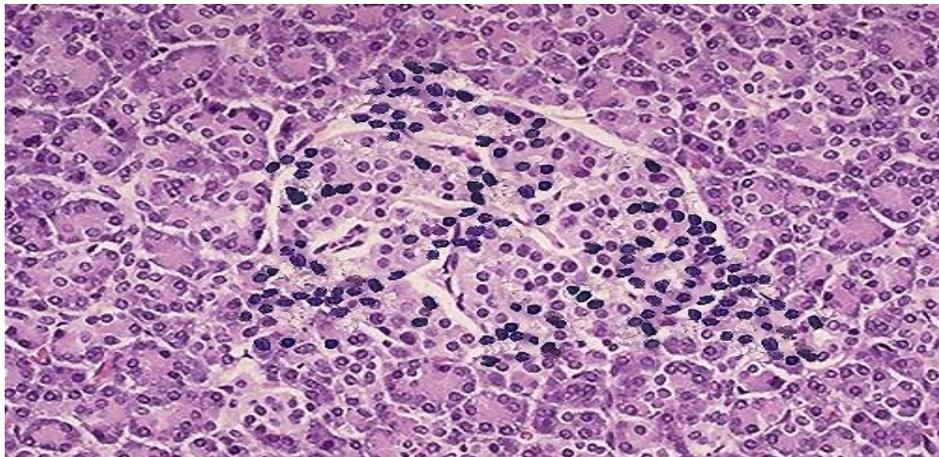
Неизмененные островковые клетки



ИНСУЛИН
ГЛЮКАГОН
СОМАТОСТАТИН
АМИЛИН

СД 1

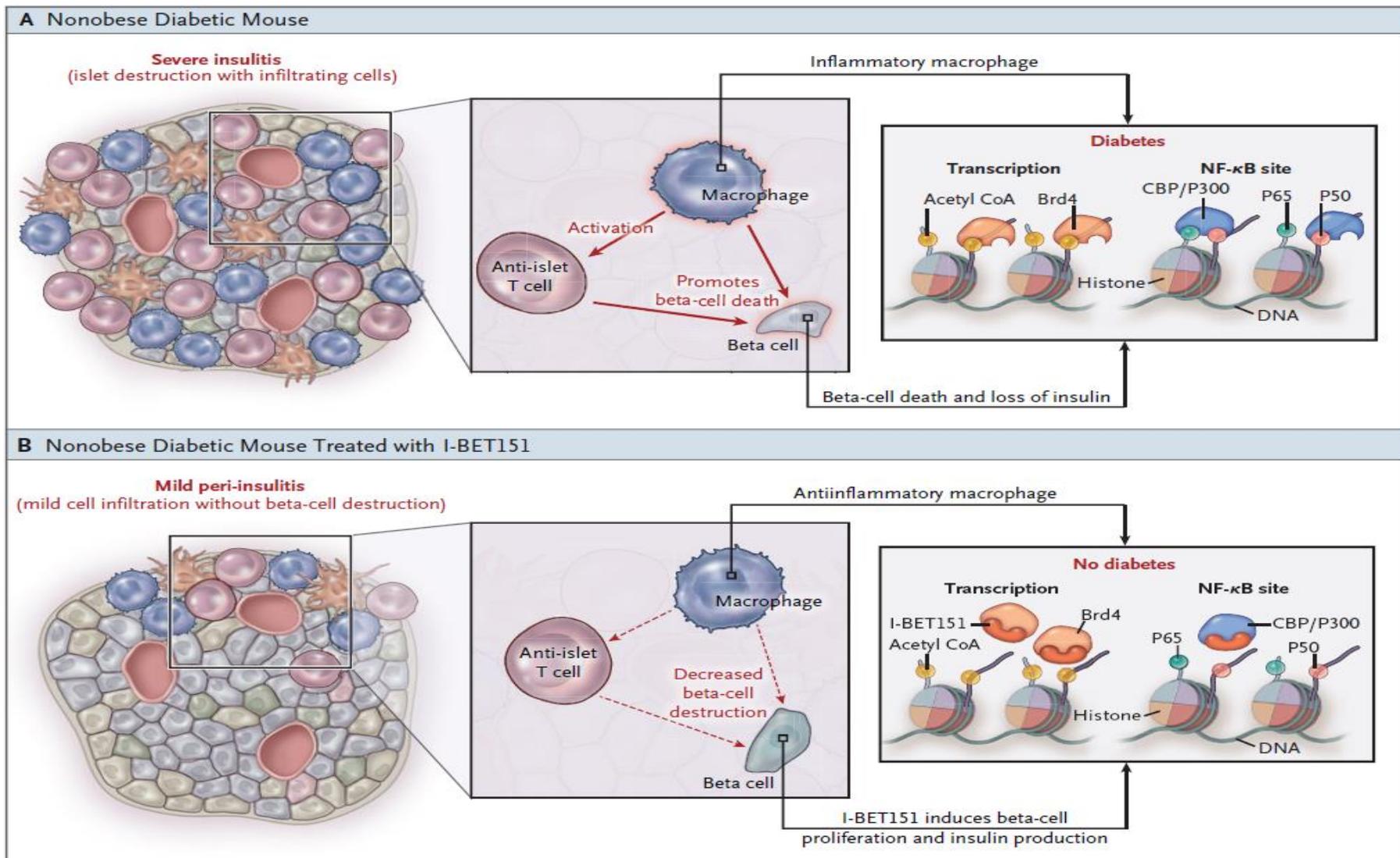
СД 2



Сахарный диабет 1 типа

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

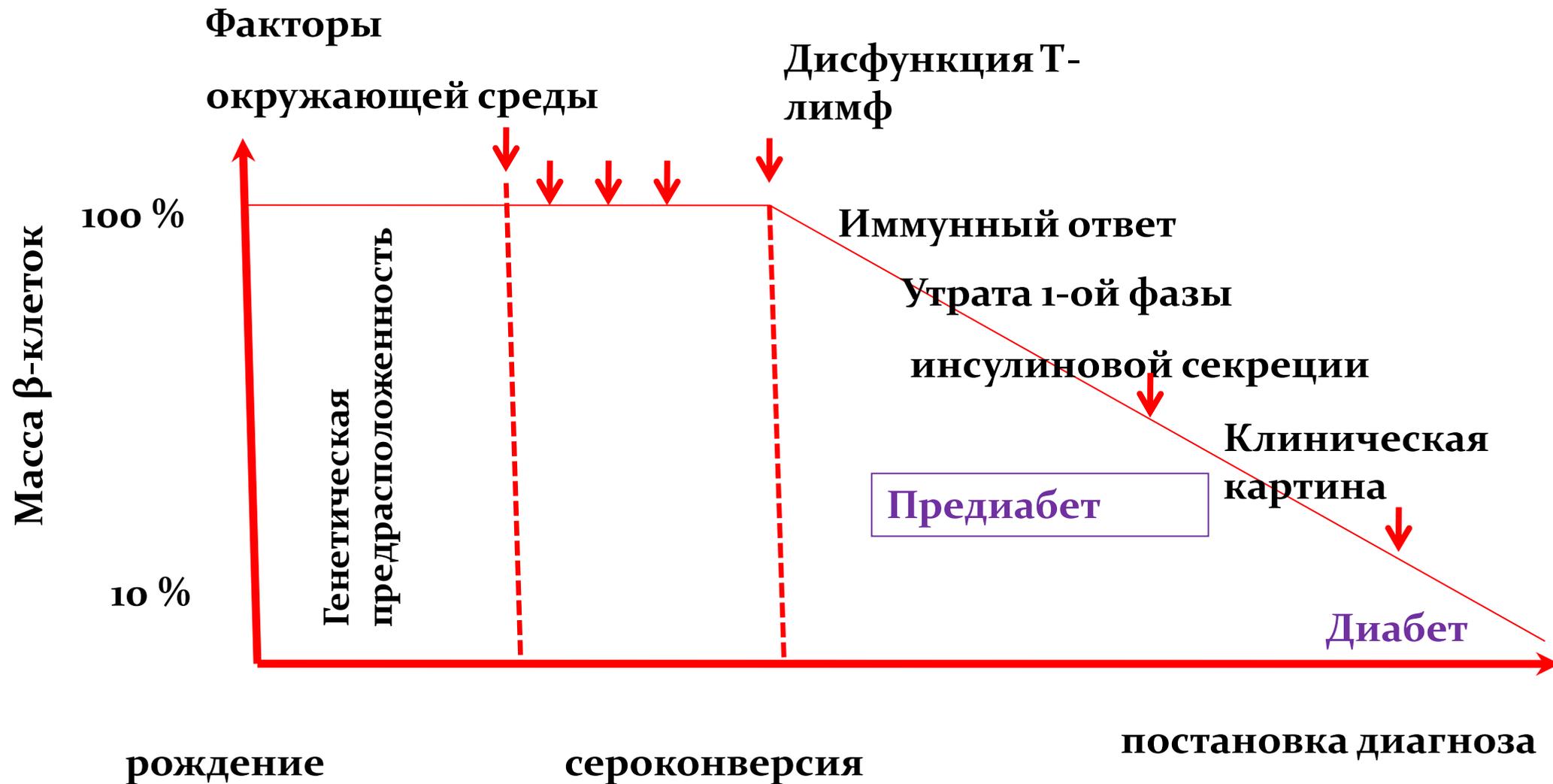
Предположение о возможном предотвращении СД 1 типа (эксперимент)

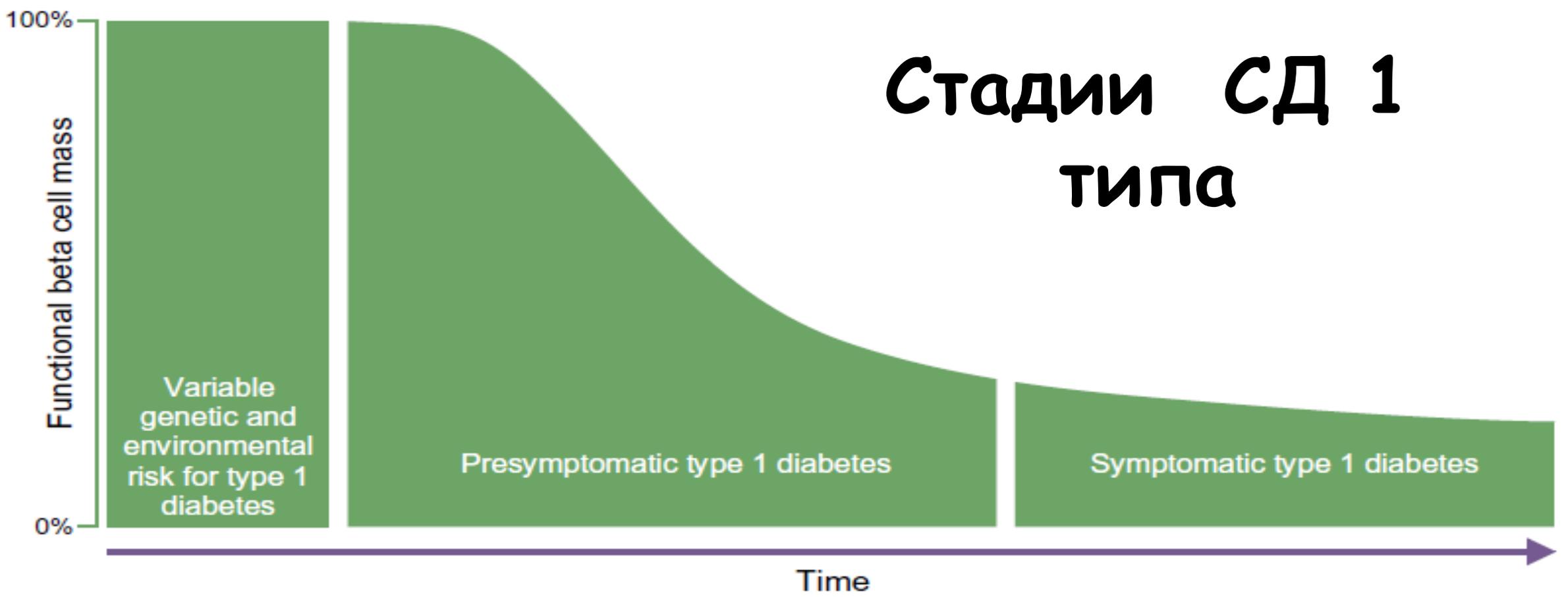
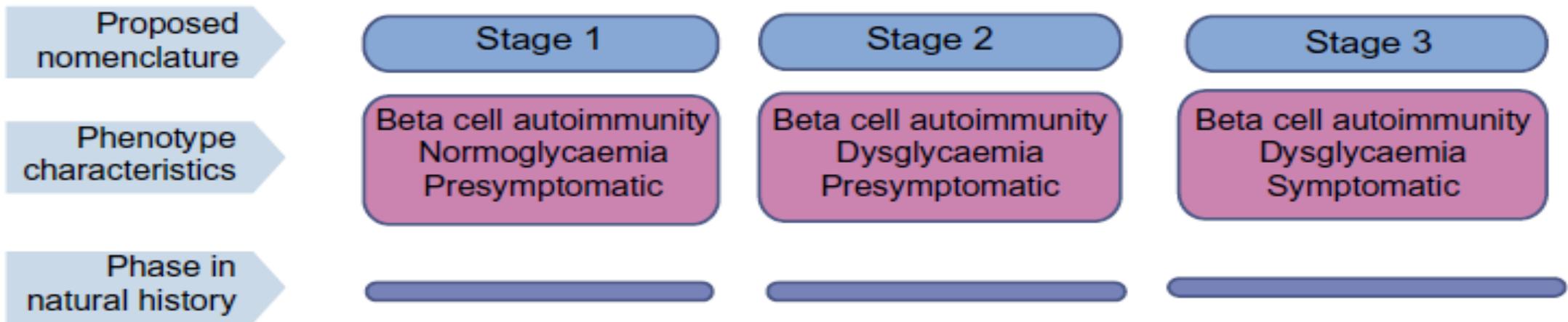


Эмпирический риск развития СД 1-го типа для родственников больных СД 1-го типа.

Родственная связь по отношению к пробанду с диабетом	Риск
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 %.	

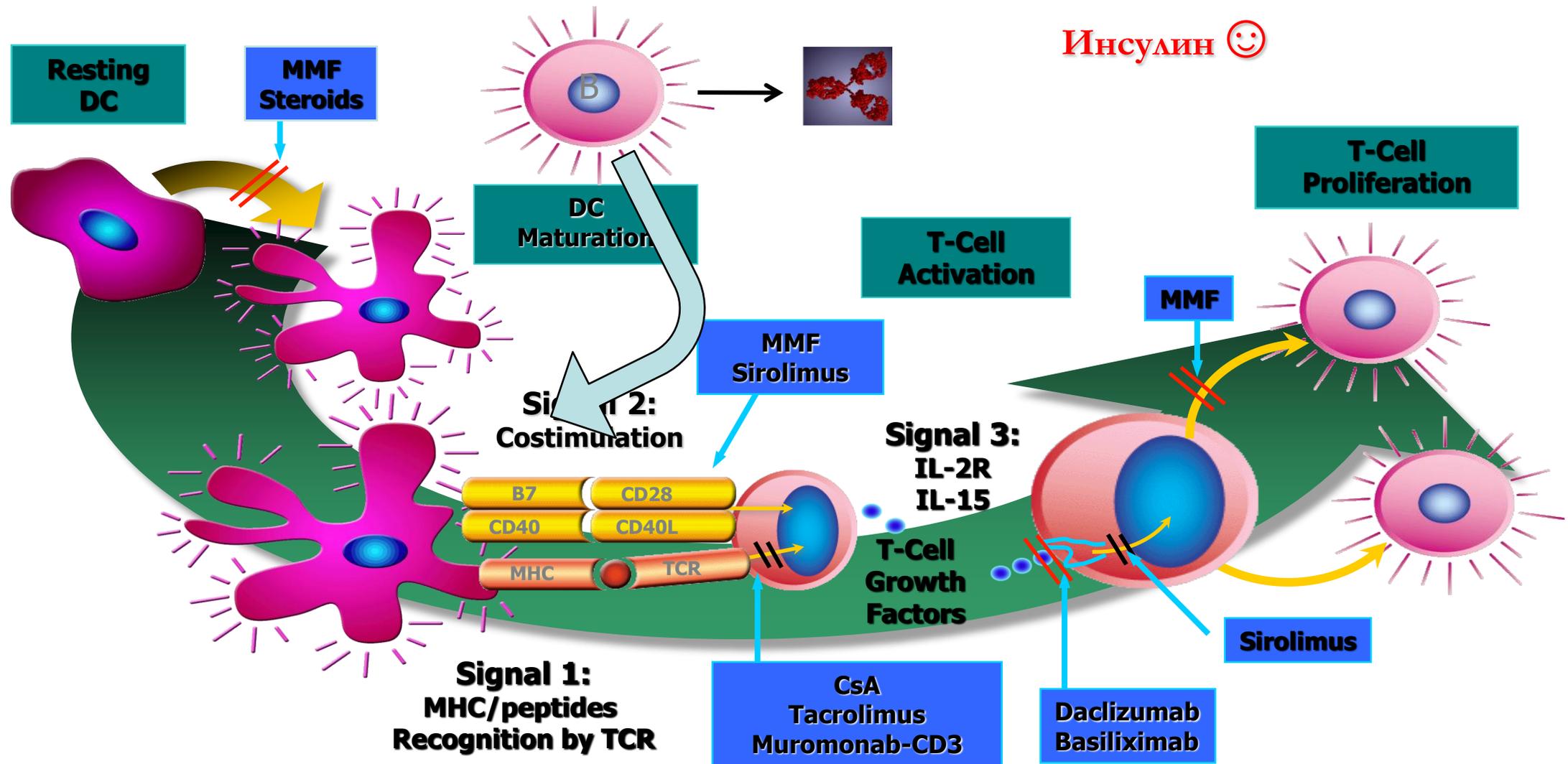
Патогенез СД 1 типа



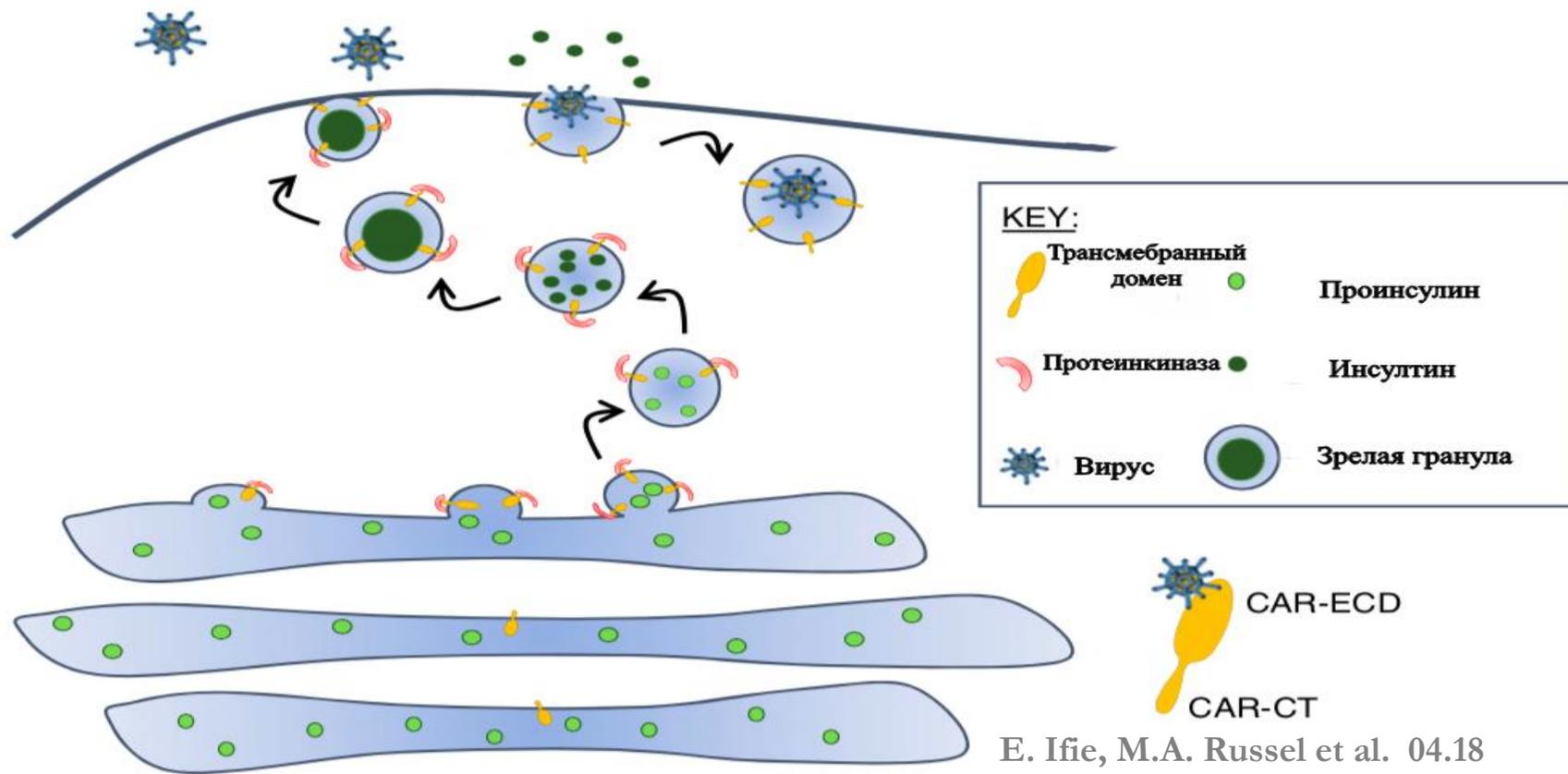


Стадии СД 1 типа

Механизм действия иммуносупрессивных препаратов



Механизм инфицирования вирусом Coxsackie b-клетки



Мнение клинициста

- 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

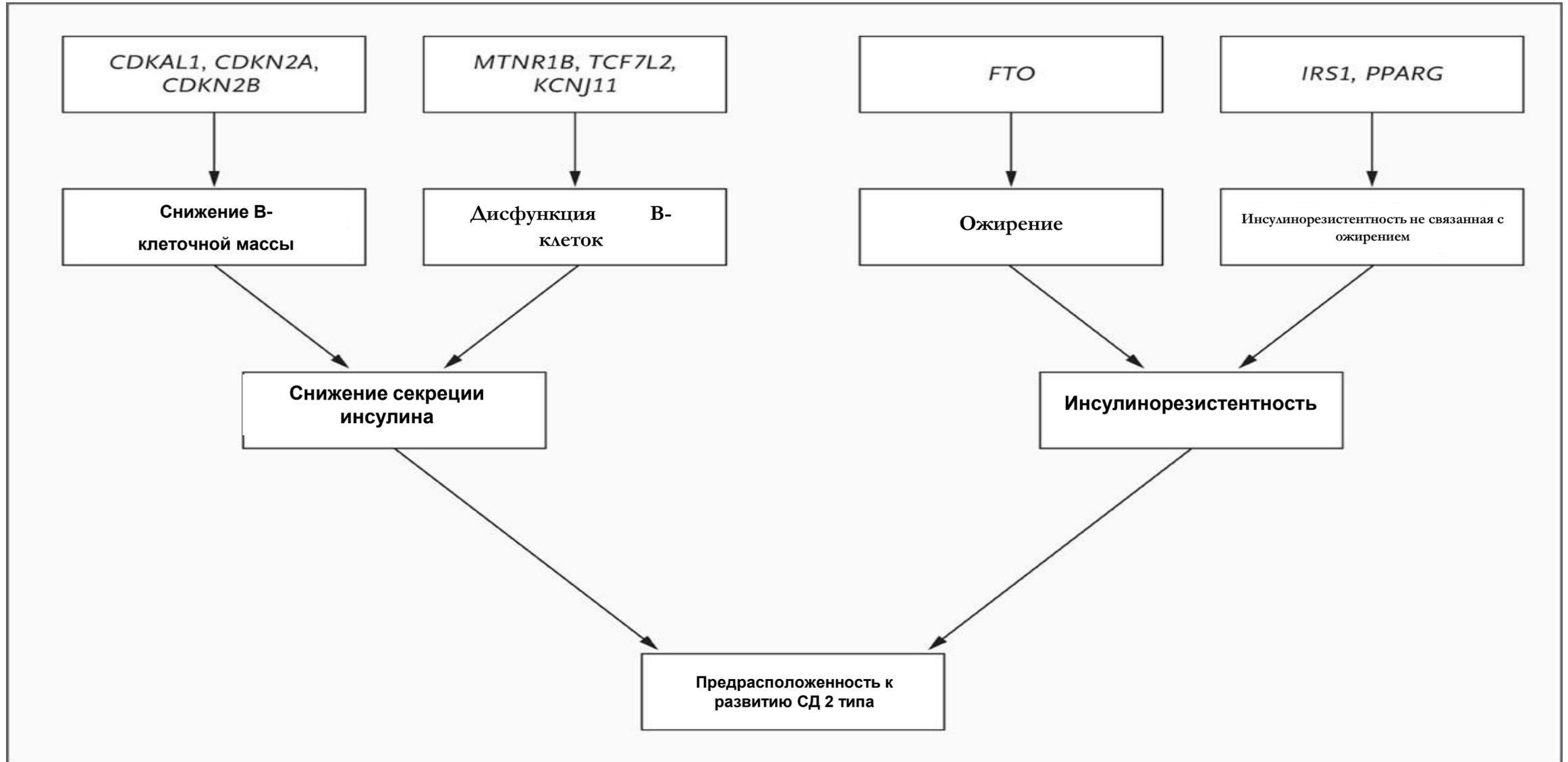
Сахарный диабет 2 типа

тяжелое прогрессирующее заболевание,
характеризующееся наличием
2 фундаментальных дефектов:

- *инсулинорезистентности*
- *нарушенной функции β – клеток*

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

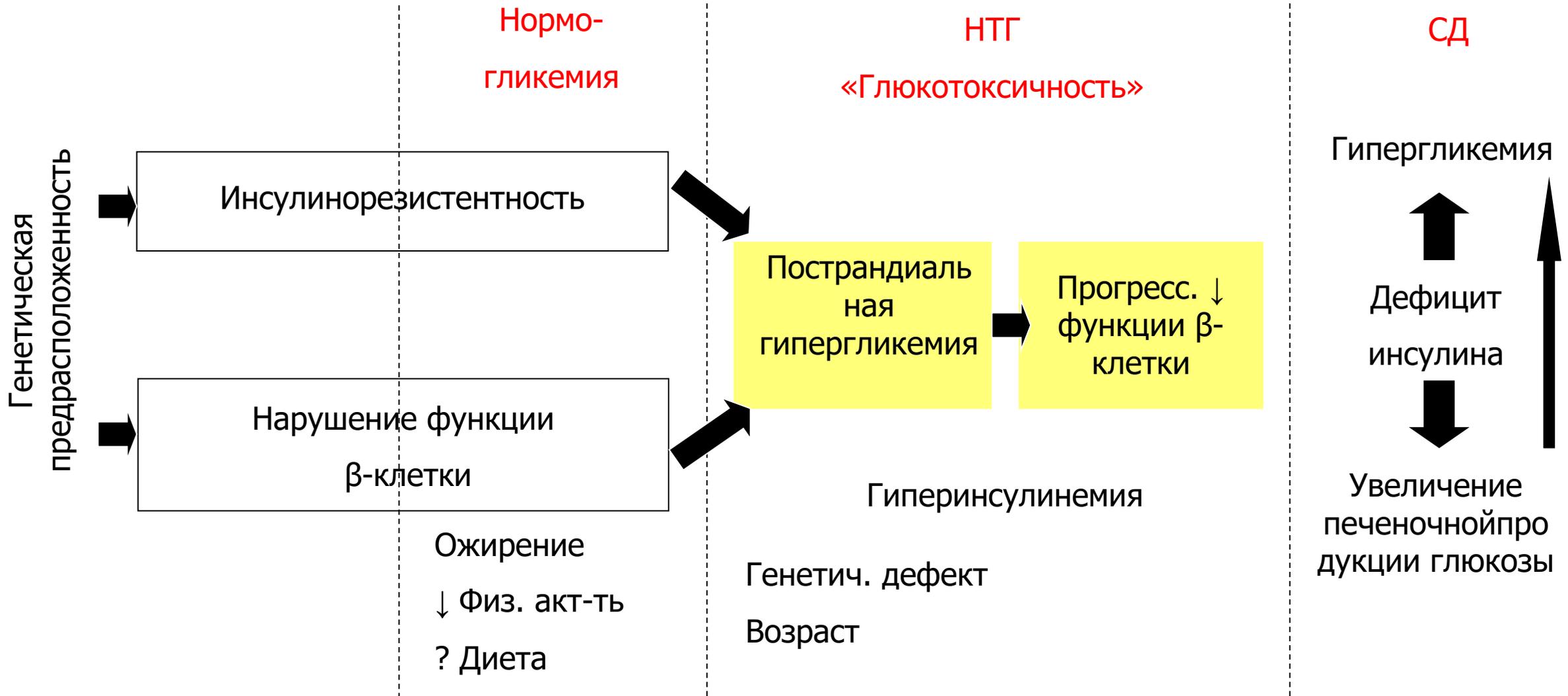
Предрасположенность к СД 2 типа и генетика



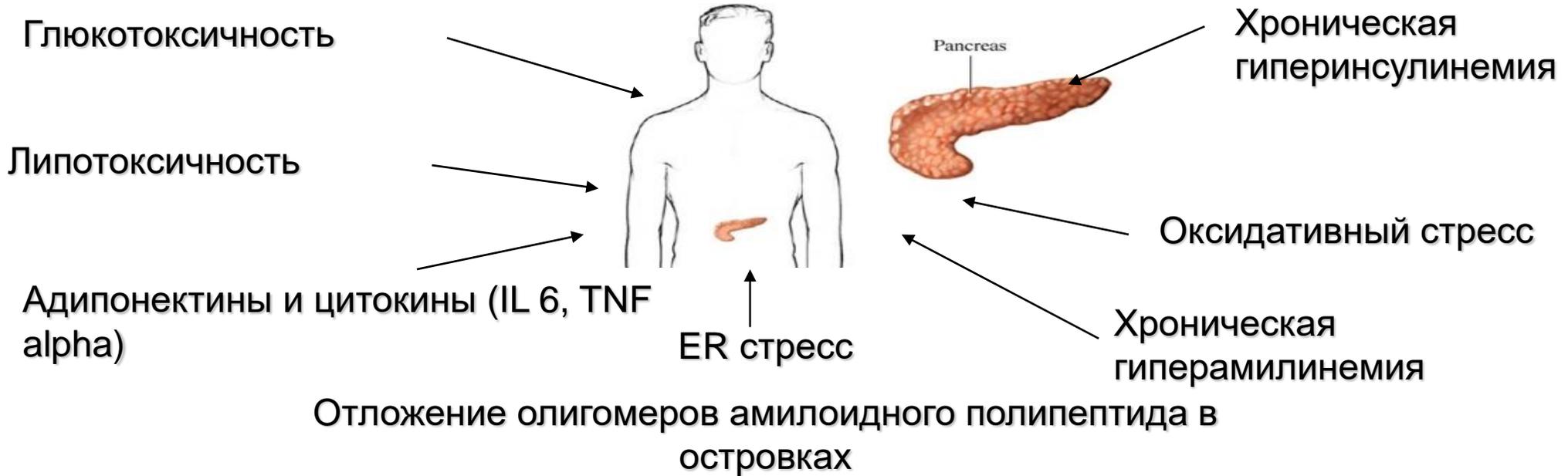
Потенциальная роль TCF7L2 в различных тканях



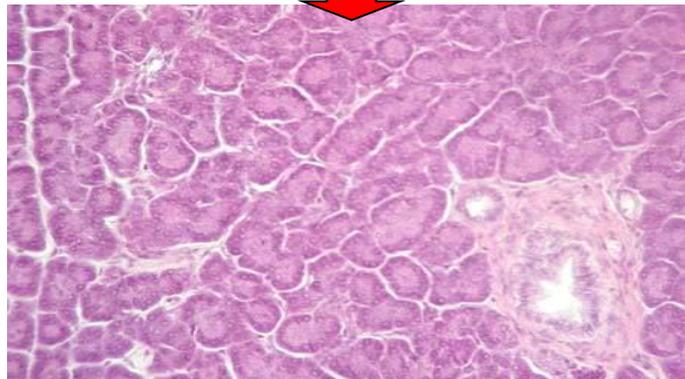
Патогенез СД 2 типа



Судьба β -клетки

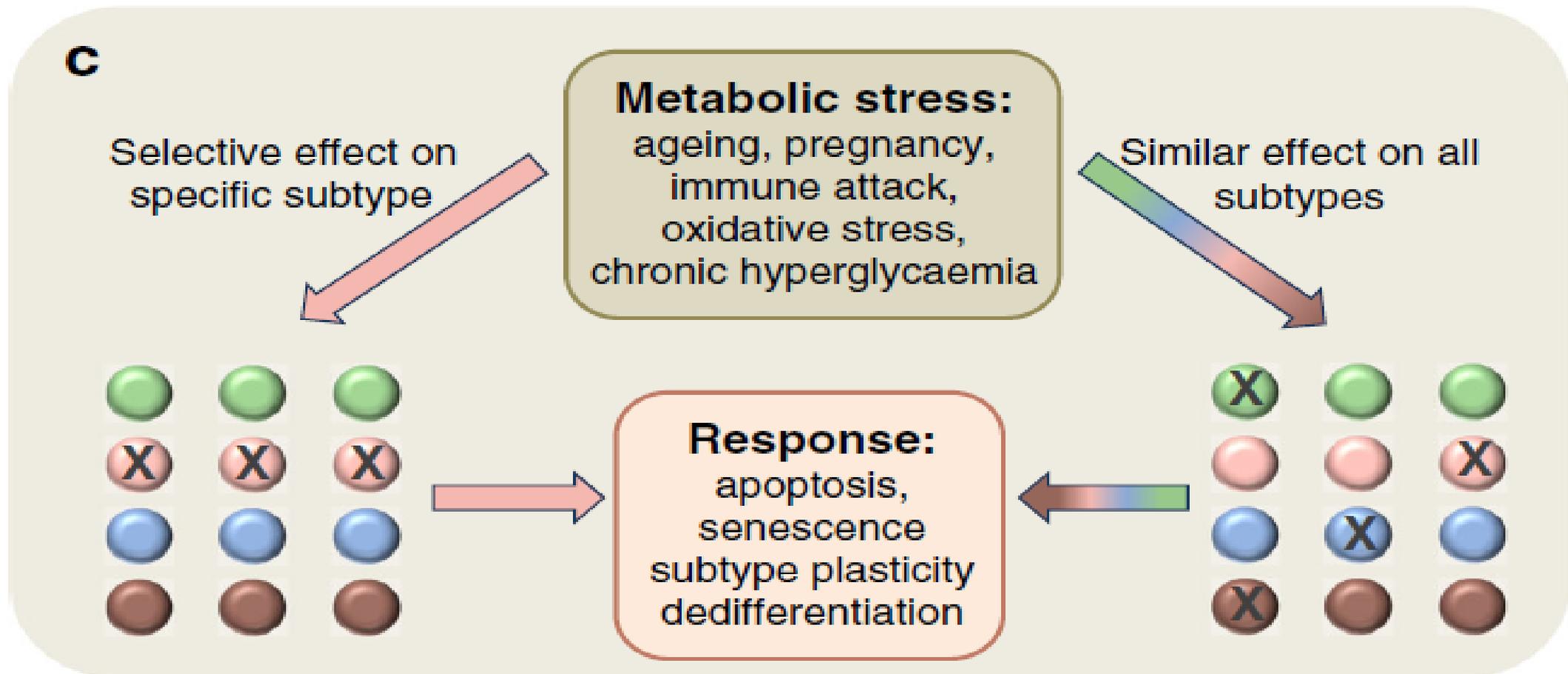


Снижение транскрипции генов



АПОПТОЗ

Влияние метаболического стресса на гетерогенность бета-клеток



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

Kahn CR, 1986

ГЛЮКОТОКСИЧНОСТЬ

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

Метаболическая память

воздействие



ремоделинг



память

инсоляция



загар



меланома

гипергликемия

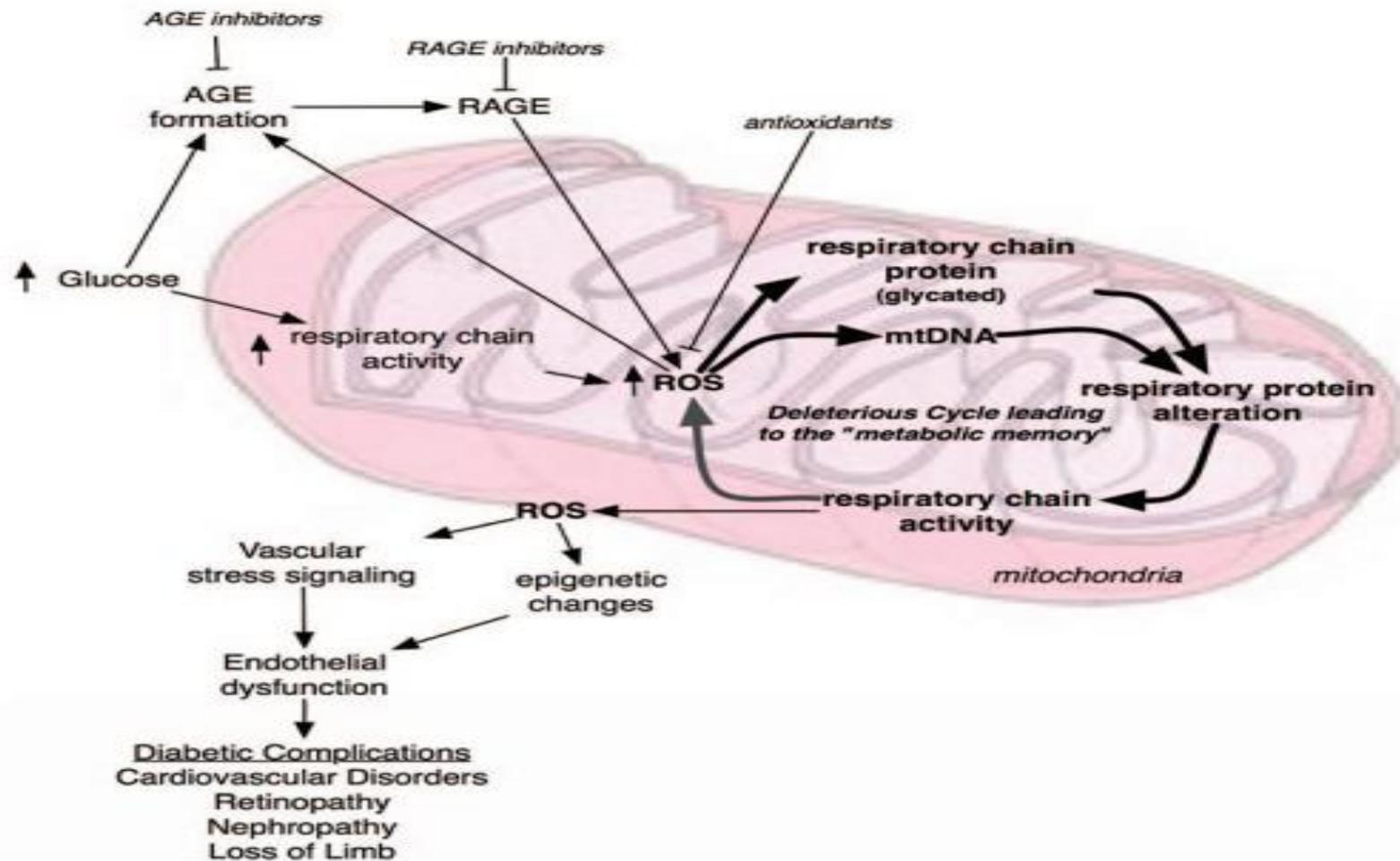


эндотелиальная
дисфункция,
эпигеном



поражение органов-
мишеней

Порочный круг «метаболической памяти»



Эффект метаболической памяти (UKPDS)

оценка через 8,5 лет окончания исследования

Общие конечные точки	1997	2007
Любая конечная точка, связанная с сахарным диабетом	RRR: 12% P: 0.029	9% 0.040
Микрососудистые осложнения	RRR: 25% P: 0.0099	24% 0.001
Инфаркт миокарда	RRR: 16% P: 0.052	15% 0.014
Смертность от всех причин	RRR: 6% P: 0.44	13% 0.007

Постгипергликемическая эугликемия = «гипергликемическая память»

Хроническая гипергликемия



Накопление свободных радикалов

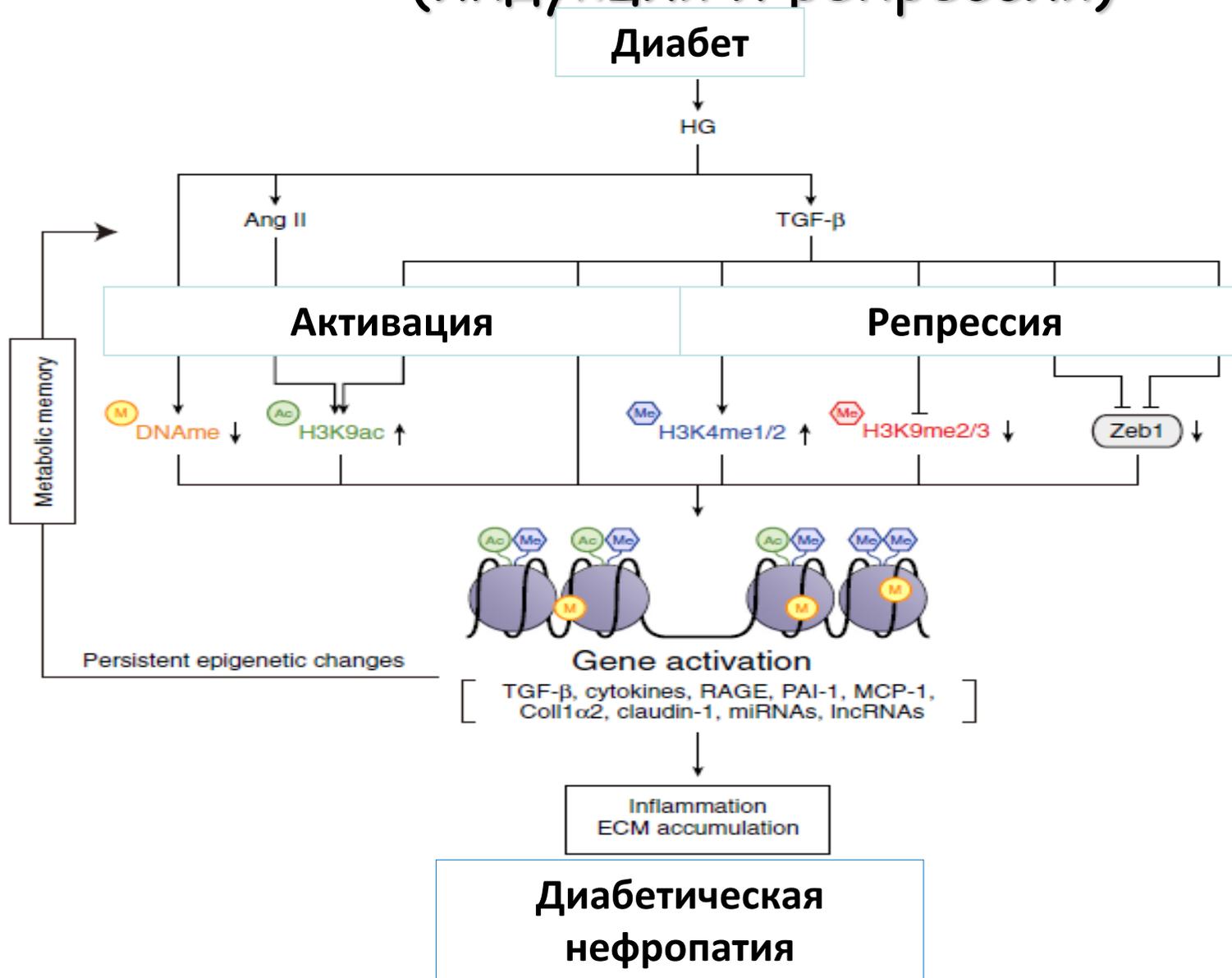


Мутации митохондриальной ДНК



**Сохраняющийся оксидативный стресс
при физиологических концентрациях глюкозы**

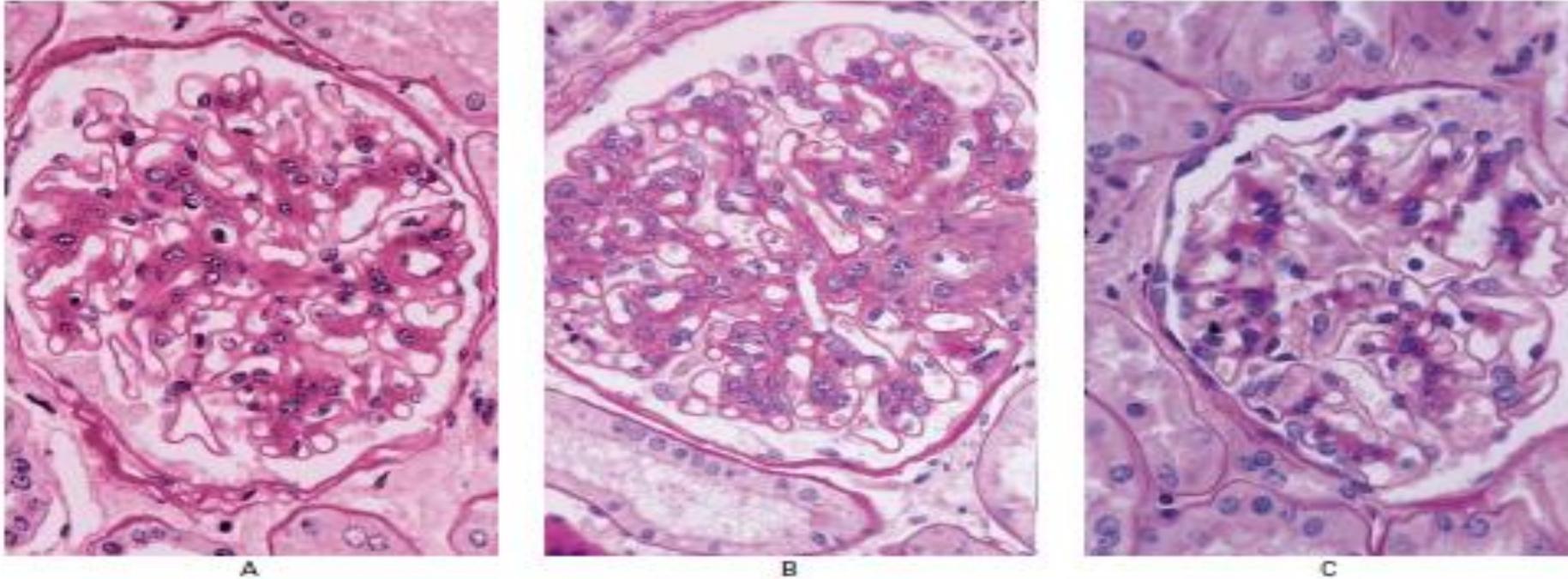
Эпигенетические механизмы диабетической нефропатии (индукция и репрессия)



Эпигенетические механизмы диабетической микроангиопатии и метаболическая память

- Не только биохимические, гемодинамические механизмы лежат в основе поражения сосудов.
- Эпигенетические механизмы – вторичные мессенджеры в реализации конечных морфологических изменений.
- Персистенция эпигенетических модификаций может рассматриваться как ключевой механизм, лежащий в основе метаболической памяти.
- Эпигенетические изменения потенциально обратимы по своей природе.

Обратимость поражения почек после трансплантации поджелудочной железы



Пациентка 31 года, сахарный диабет 1 типа с 4 лет, длительность 27 лет.

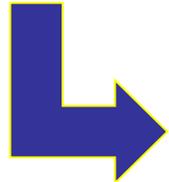
А - исходно

В - через 5 лет после трансплантации поджелудочной железы

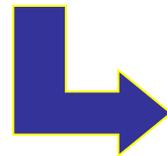
С - через 10 лет после трансплантации (эугликемия)

Сердечно-сосудистый континуум

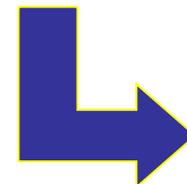
Образование
атеросклеротической бляшки



Развитие
атеросклеротической
бляшки



Клинические проявления
ССЗ

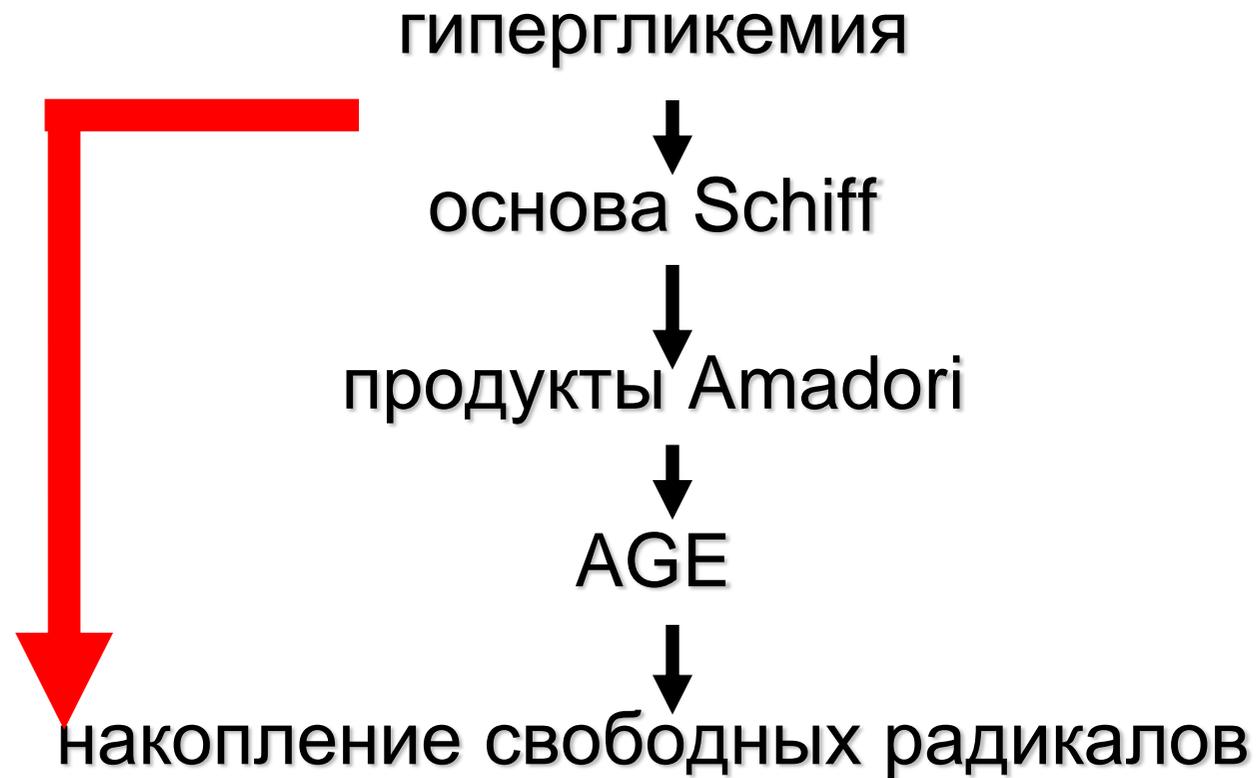


Сердечно-сосудистая
смертность

Гипергликемия



Биохимические последствия гипергликемии



Липотоксичность

это тканевая патология

Стимуляция процессов апоптоза β -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.

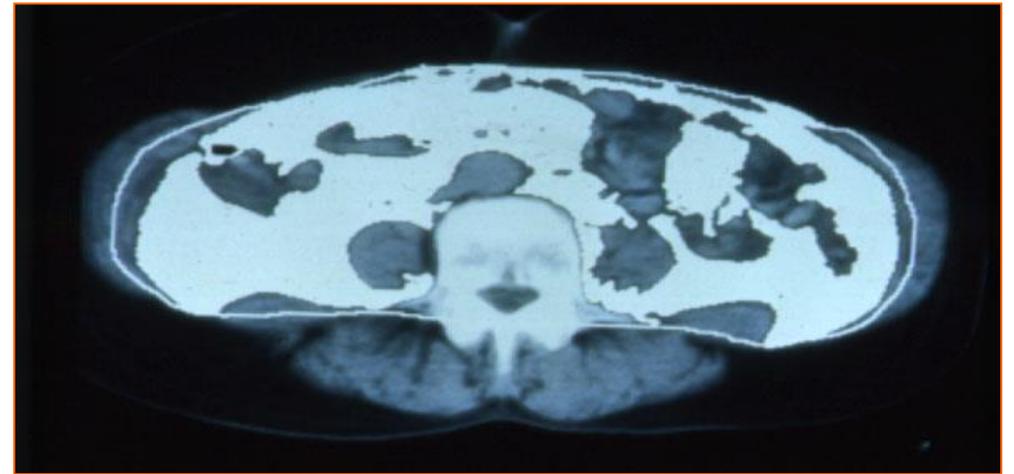
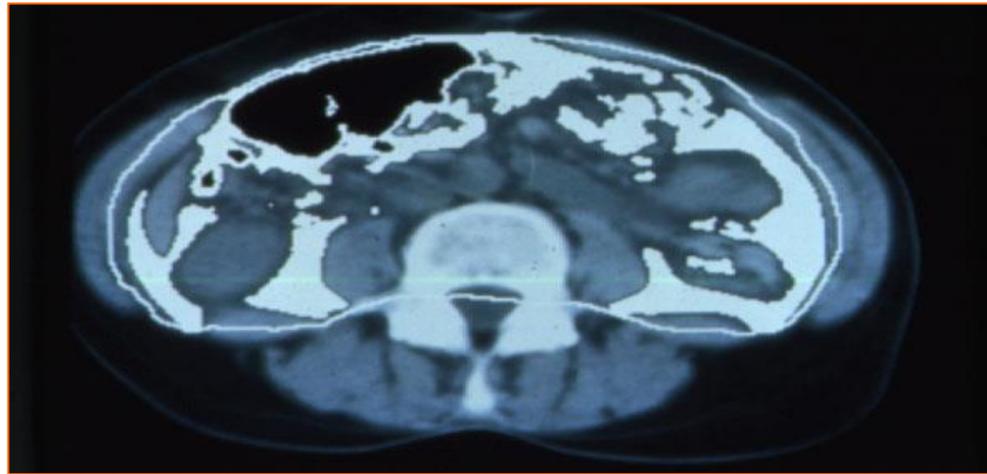
«Глюколипотоксичность»

- ↑ 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)

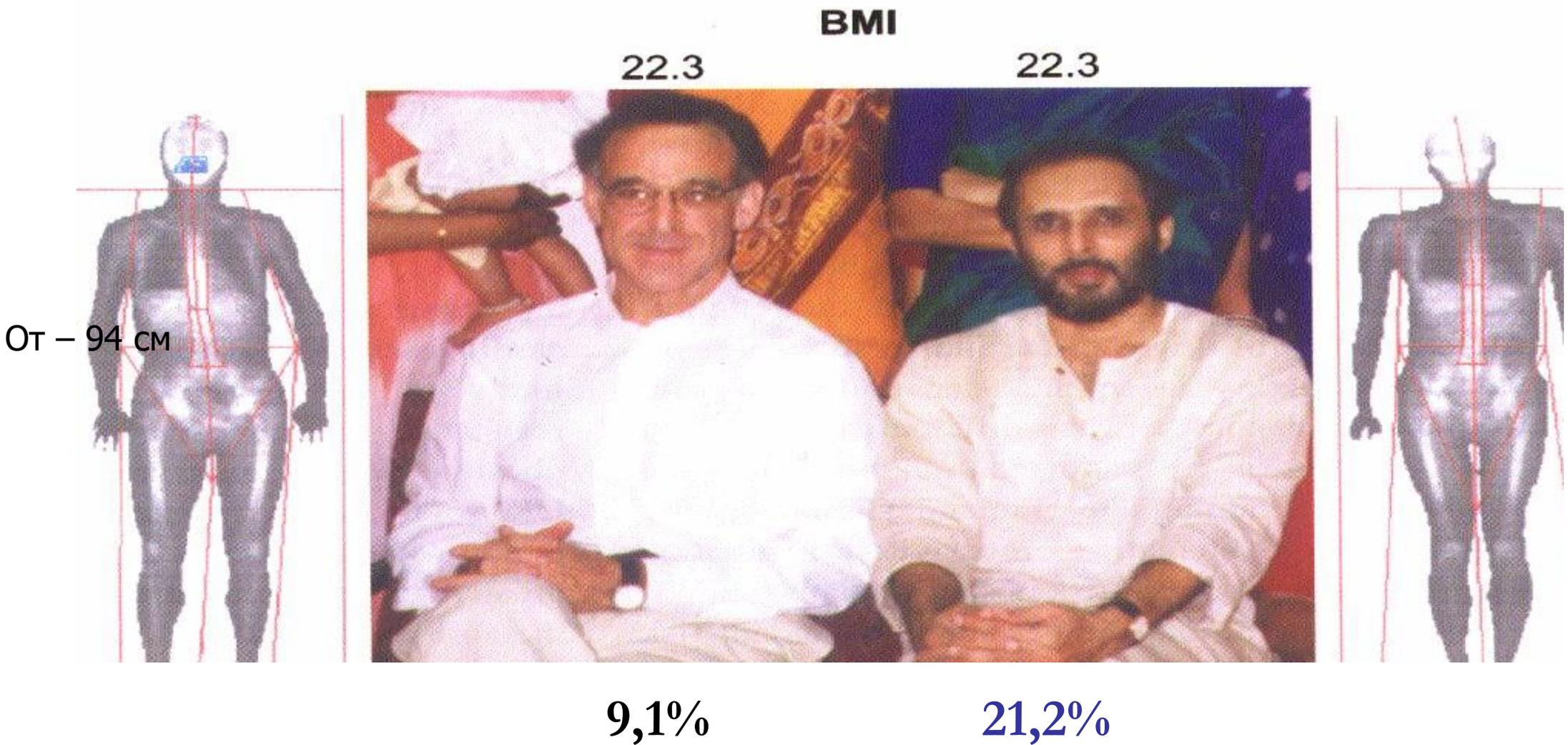
Крах глюкоцентрической парадигмы: важнее лечить ожирение?

- 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



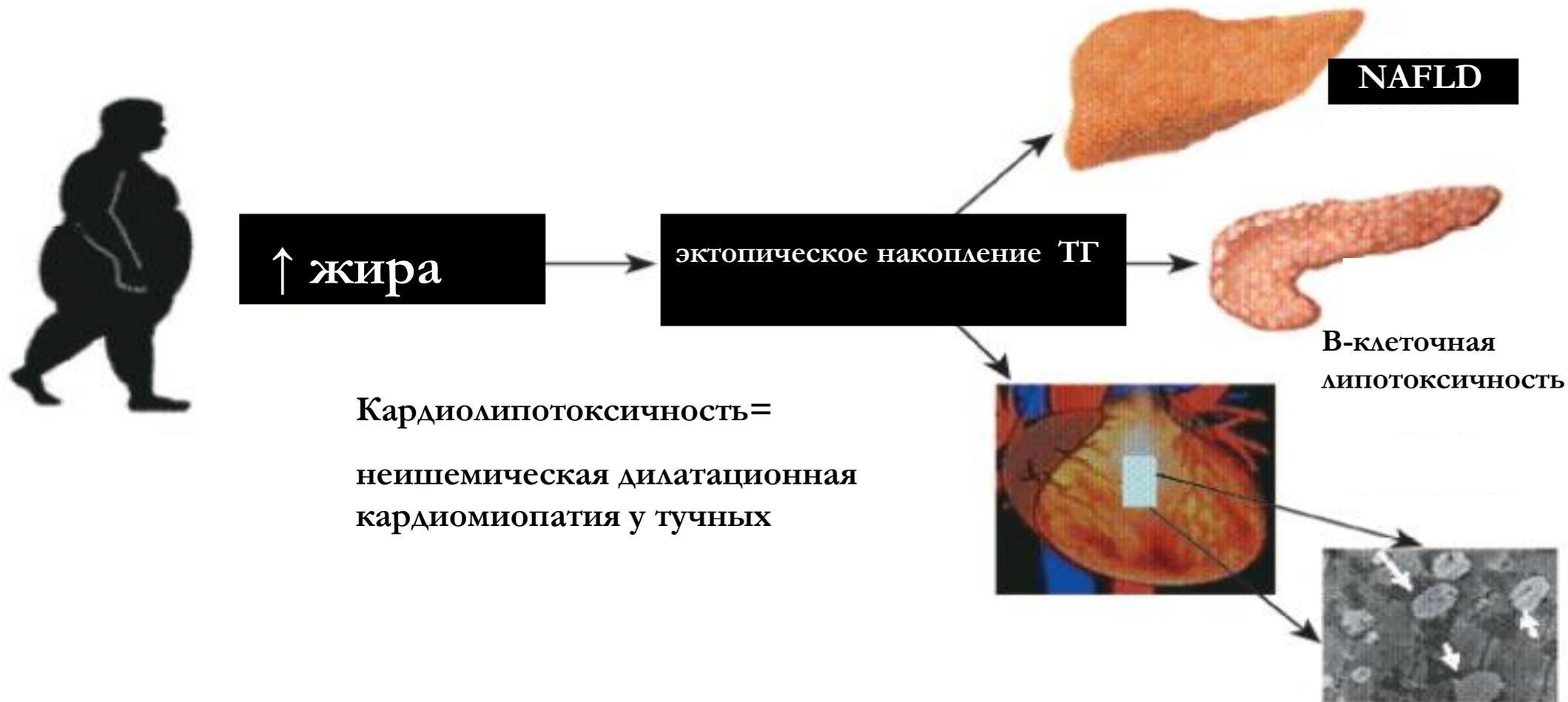
Гипотеза «экономного» генотипа

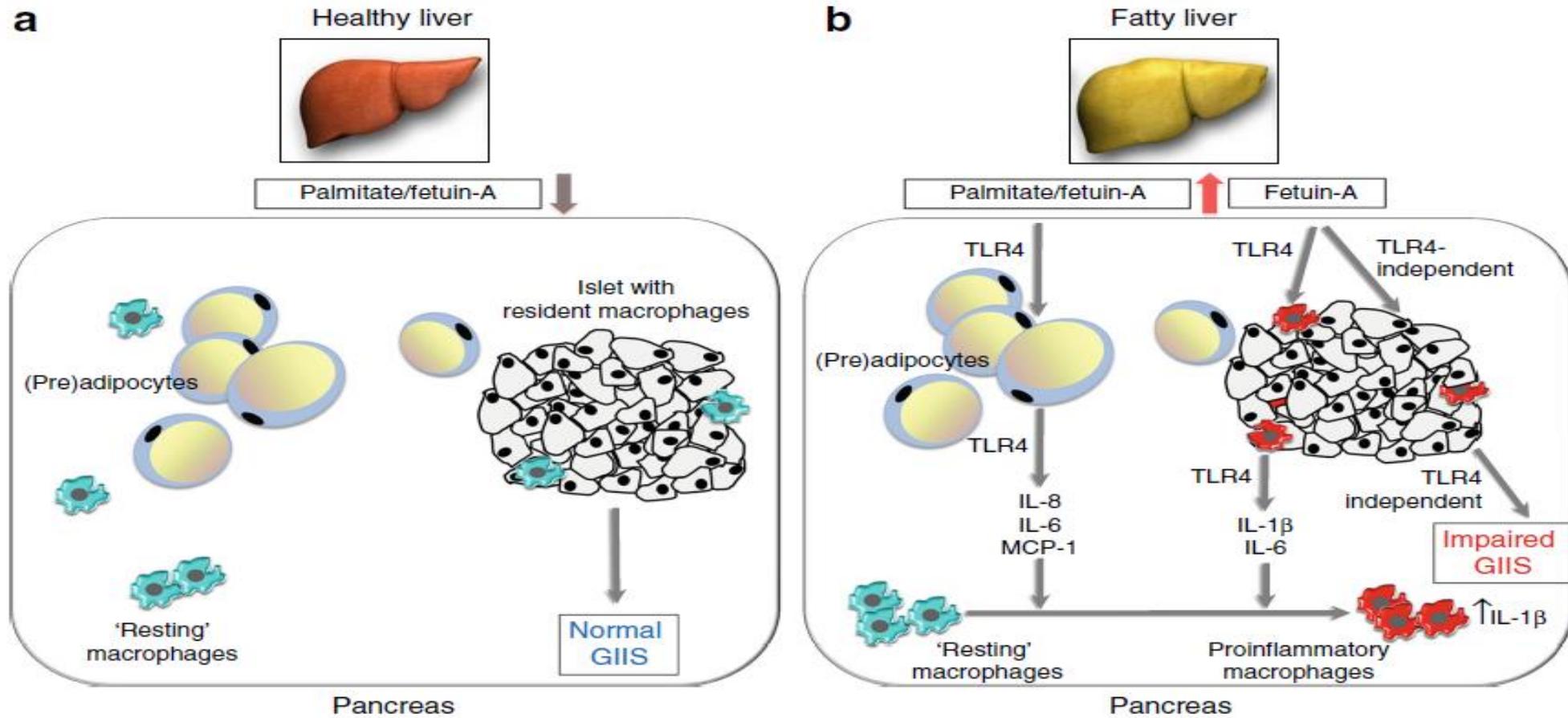
Дополнительные калории и их отложение в виде триглицеридов способствовало выживанию → селекция генов, ответственных за депонирование энергии в организме.

Ожирение с нормальной массой тела (Normal Weight Obese Syndrome)

	Норма	Ожирение с нормальной массой тела	Ожирение
Масса тела	N	N	Больше N
ИМТ, кг/м ²	Меньше 25	Меньше 25	Больше 25
Кол-во жира, %	Меньше 30	Больше 30	Больше 30

Пути распространения висцерального жира



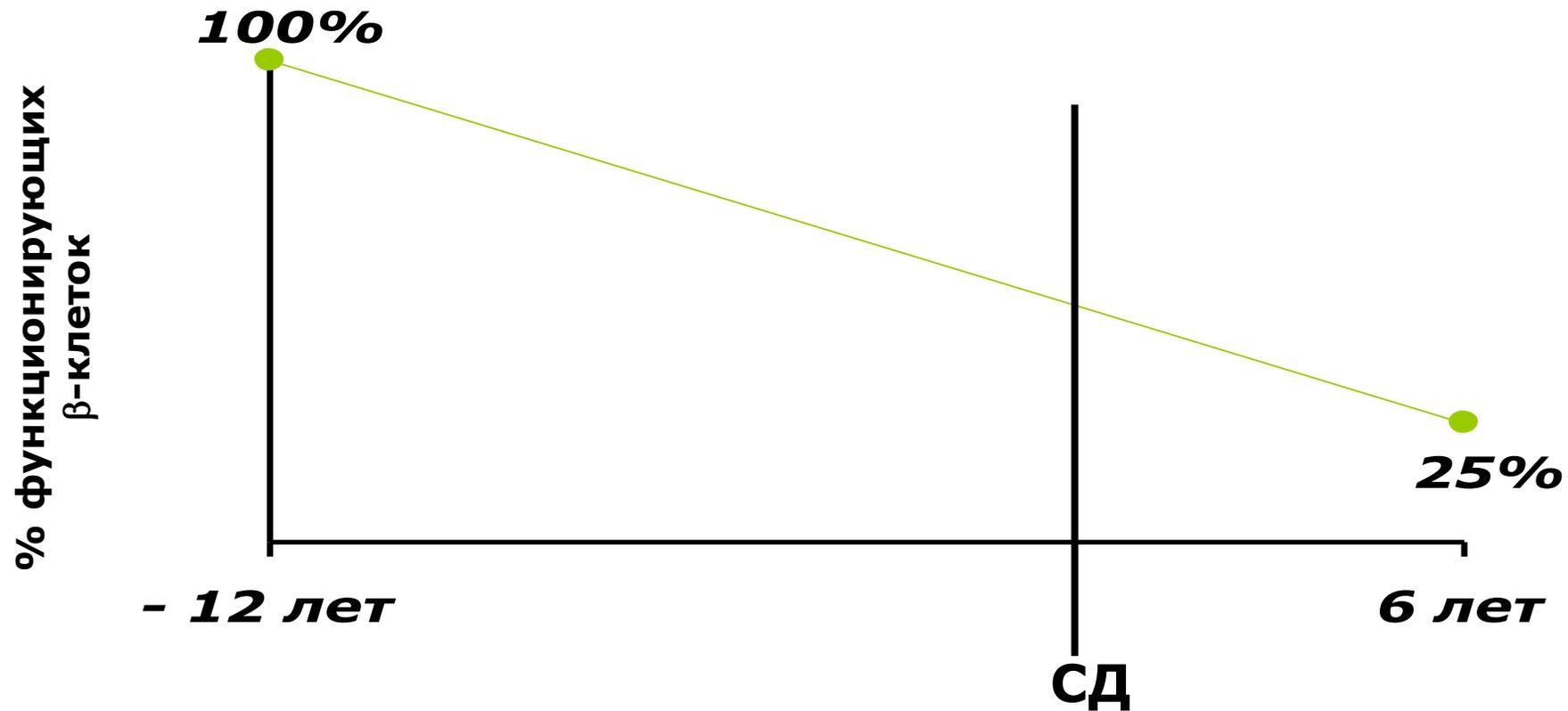


Взаимоотношения печени и поджелудочной железы в норме и при висцеральном ожирении

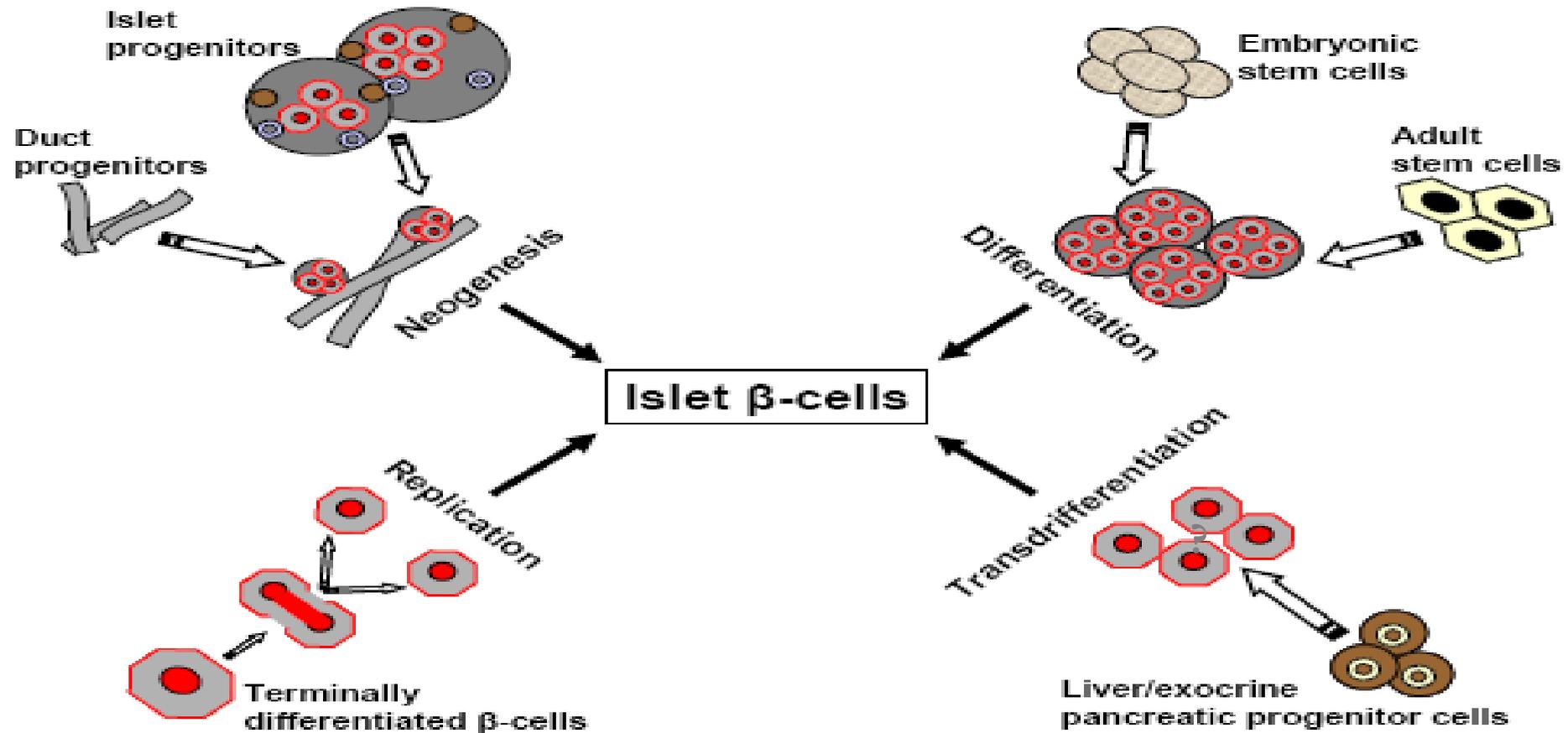
Влияние ожирения на поражение сердца

- Эктопическое накопление жира КМЦ
- Увеличение ИМТ на 5 кг/м² сопровождается увеличением массы миокарда на 10-15%
- Увеличение содержания жира на 1% увеличивает риск диастолической дисфункции левого желудочка на 10% (Fischer, 2002)

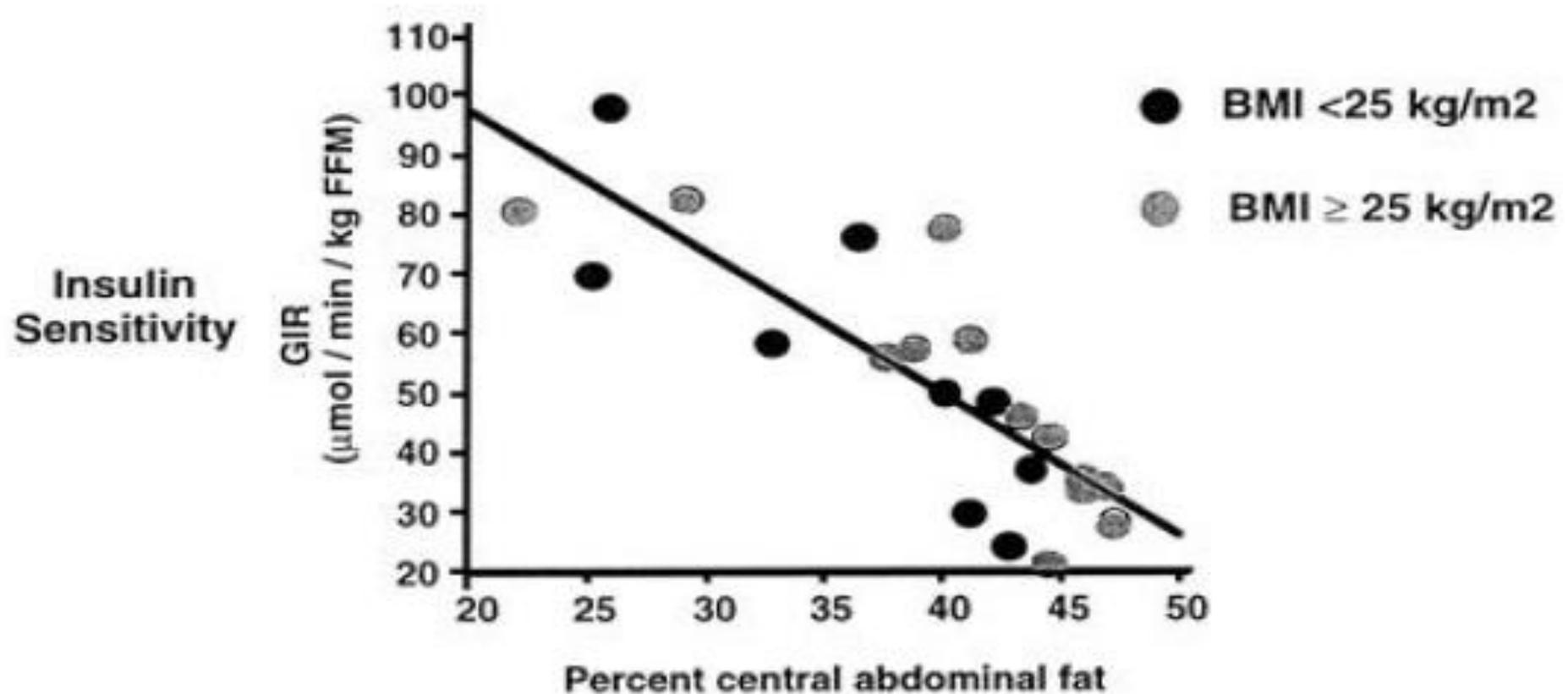
Гипотетическая масса функционирующих β -клеток



Возможные механизмы образования β -клеток



Связь между количеством висцерального жира и чувствительностью к инсулину



- **Гибель β -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 β -клеток

- Скорость репликации и скорость гибели β -клеток зависят от концентрации глюкозы в циркулирующей крови

Оценка терапевтической эффективности:

Evidence-based medicine

- Ретроспективный анализ независимых испытаний;
- Рандомизированные контролируемые исследования;
- Мнение экспертов
- ...

Value-based medicine

(цена - ценность - ?)

- Пациент-ориентированный подход (н-р, индивидуализация)
- Анализ клинически-значимых, а не суррогатных конечных точек
- Стоимость ожидаемых исходов

FDA requirement



- Включение пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском
 - у пациентов с низким риском невозможно оценить влияние препарата на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность в рамках РКИ;
 - можно экстраполировать данные на пациентов с низкими рисками
- Длительность исследования не менее 2 лет

НО...

- РКИ обычно высокоизбирательны, часто исключают:
 - пациентов старшего возраста
 - пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями
 - пациентов, получающих другие препараты, исключающие включение в протокол
- Пациенты, которых мы видим в реальной жизни:
 - чаще всего старше 65 лет
 - страдают от тяжелых болезней
 - получают различные препараты
 - «разнообразные и сложные»



Как я могу быть уверен, что результаты РКИ применимы к моему пациенту?

Безопасно ли применение вашего препарата у моего пациента?



Клинические рекомендации

Клинические рекомендации не должны становиться категорией территориального императива

*Мы нуждаемся в них всегда,
иногда они не нравятся нам,
и мы должны сделать их лучше*

R. Kahn, 2010

Но ... в общей популяции количество больных, соответствующих критериям включения в основные клинические исследования, колеблется от 3 до 39%

A. Peters, 2018

ACCORD

- 10251 пациентов
- Средний возраст -62.2 года
- Средний уровень гликированного гемоглобина – 8.1%
- Группа интенсивного лечения – целевой уровень гликированного гемоглобина – 6.0%, группа стандартного лечения – 7.0-7.9%
- 35% пациентов - анамнестические указания на перенесенные сердечно-сосудистые катастрофы
- 257 смертей в группе интенсивного лечения vs 203 в группе стандартного лечения

ACCORD

Any

Clot

Can

Overprescribe

Recklessly in

Diabetes

Инсулин – 77%

ТЗД – 92%

СМ – 78%

Метформин – 95%

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

« Диабет – это заболевание,
при котором ранняя сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность
ассоциируются
с гипергликемией »

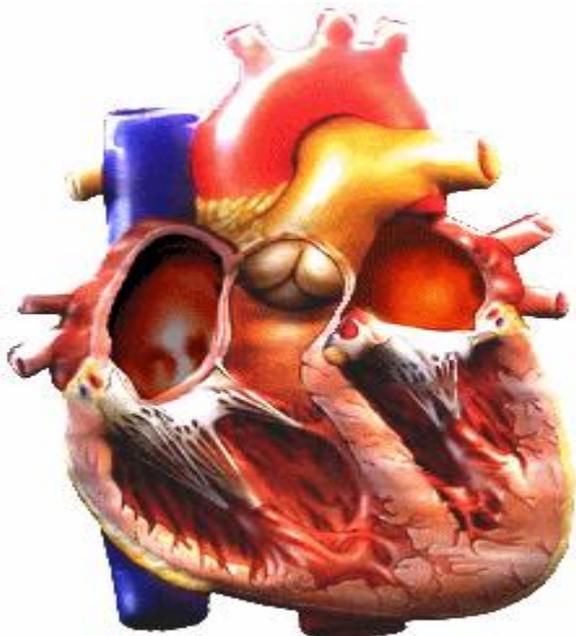
Fisher M, 2000

С гипогликемией?

ACCORD 2009

Гипогликемия: гемодинамические эффекты

ГИПОГЛИКЕМИЯ



- ↑ силы сокращений
- ↑ сердечного выброса
- ↑ периферического систолического АД
- ↓ центрального АД
- ↑ свертываемости крови

У больных СД

- ↑ риска ишемии миокарда (возможно, безболевой), ИМ и ХСН
- ↑ риска аритмий и внезапной сердечной смерти

Характеристики гипогликемии у пациентов с СД 2 типа

Причины:

- Препараты повышающие уровень циркулирующего инсулина крови (СМ, глиниды)
- Инсулинотерапия
- Пропуск приема пищи

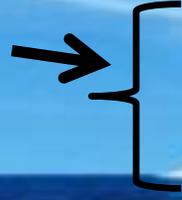
Факторы риска:

- Пожилой возраст
- Длительный стаж сахарного диабета
- Препараты для лечения сопутствующих заболеваний
- ХБП
- Утрата предвестников гипогликемии

Нейрогликопенические симптомы:

- Снижение концентрации
- Слабость
- Усталость
- Раздражительность
- Головная боль
- Тремор
- Спутанность сознания

симптомная
гипогликемия
без потери
сознания

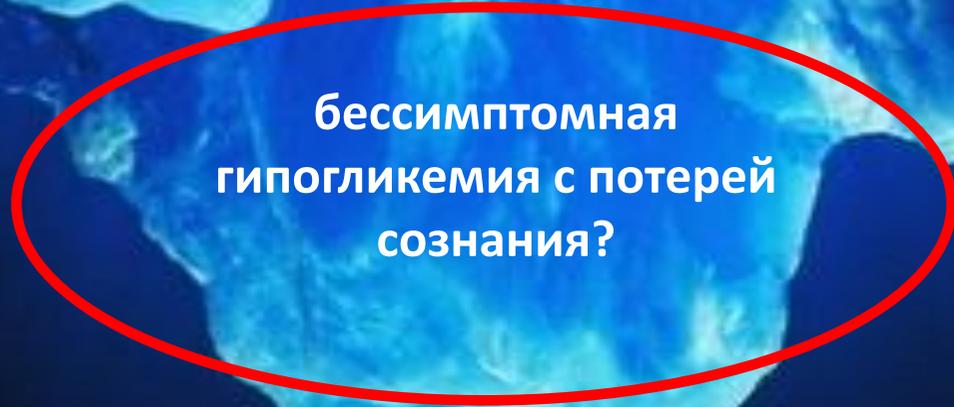


**Симптомная гипогликемия с
потерей сознания**



бессимптомная
гипогликемия
без потери
сознания

бессимптомная
гипогликемия с потерей
сознания?

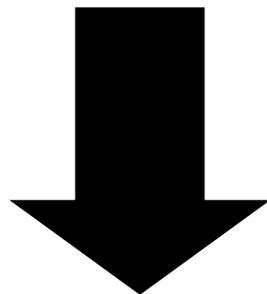


ИБС
Аритмии
Автономная
дисфункция?

Доказательства цели $HbA_{1c} < 6,5\%$

- Эпидемиологические доказательства преимущества для популяции в целом
- Данные РКИ
- Фармакологическая оправданность
- Данные статистики
- Изменение отношения к болезни – пожизненный анализ результатов лечения
- Советы энтузиастов, которые знают, что такое цель

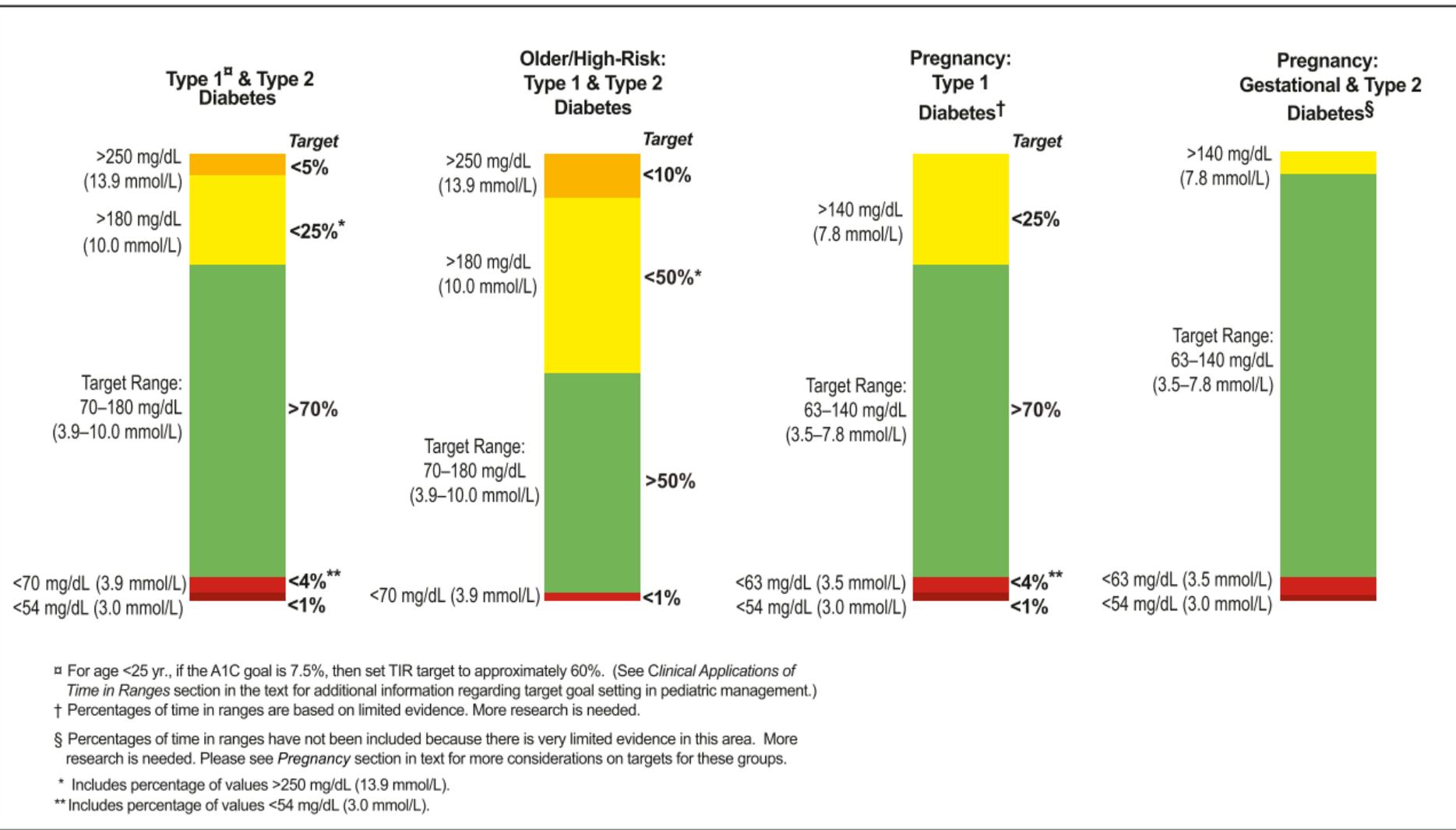
«ЦЕЛЕВОЙ УРОВЕНЬ»



**«УРОВЕНЬ , ХАРАКТЕРНЫЙ ДЛЯ ЗДОРОВОГО
ИНДИВИДУУМА»**

Целевые значения контроля гликемии

	ADA, 2017	IDF, 2016	Нац. стандарты РФ, 2019
HbA_{1c}, %	<7	≤6,5	<7
Натощак/препрандиально, капиллярная плазма (ммоль/л)	3,9-7,2	<5,5	<6,5
Через 2 часа после еды (ммоль/л)	<10	<7,8	<8



Образ жизни...



Образ жизни...

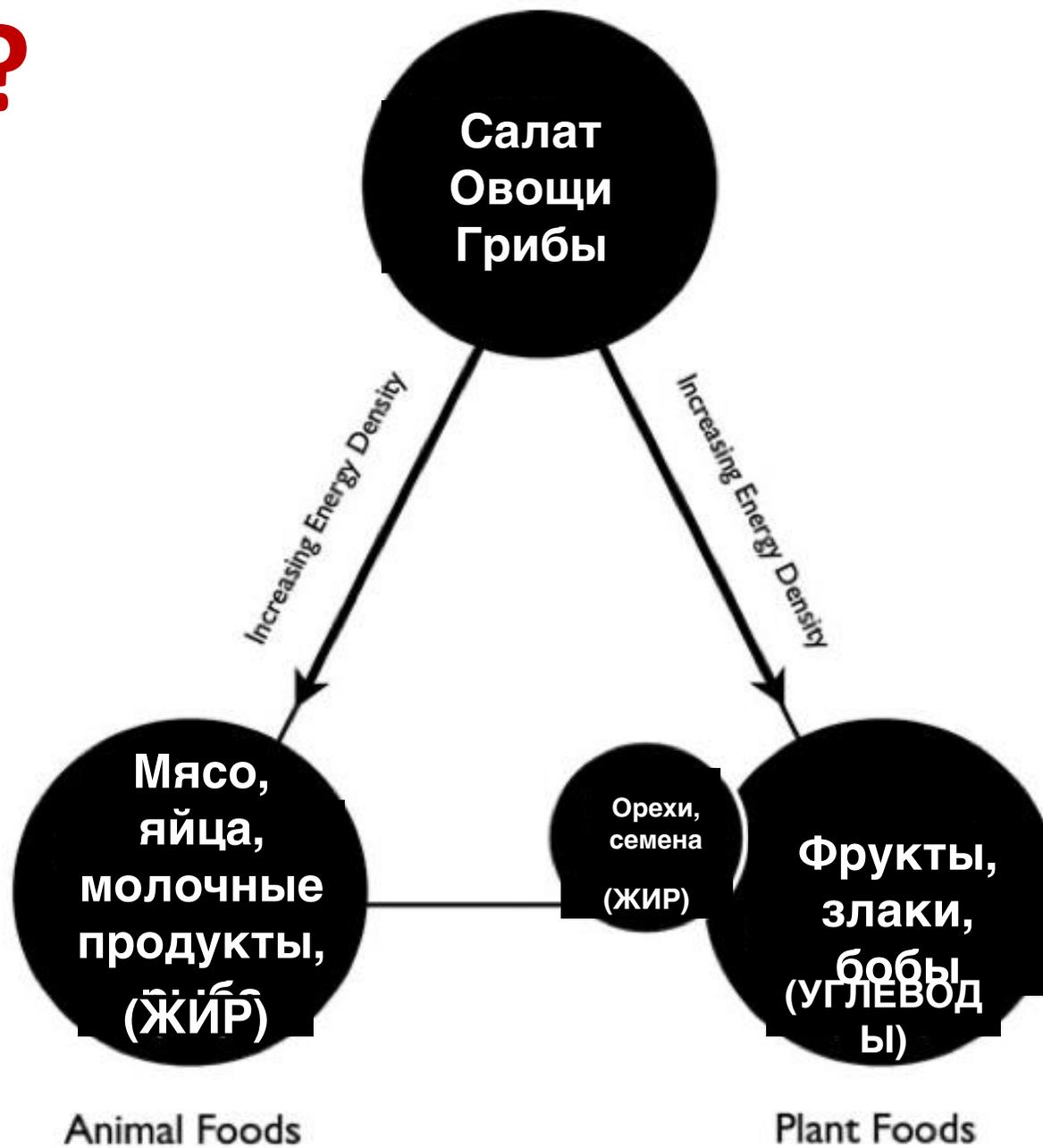
90 %
обсуждений
медицинских
конференций -
фарм.препараты
и 10 % -
изменения ОЖ

Ограничение калорийности пищи -
единственная форма терапии, которая влияет
на ключевые звенья патогенеза СД

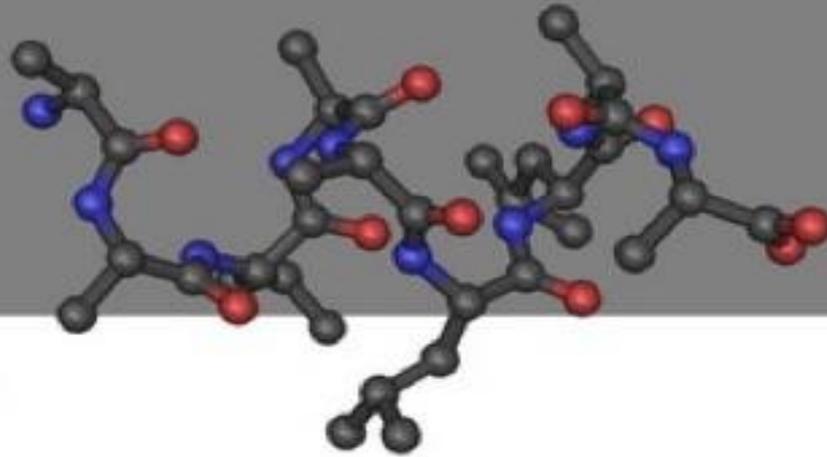
**Фармакотерапия главным образом
представляет собой попытку компенсировать
неудачу ограничения калорийности пищи**

Ни одно
лекарство от
СД не будет
работать, если
не внесены
изменения в
ОЖ

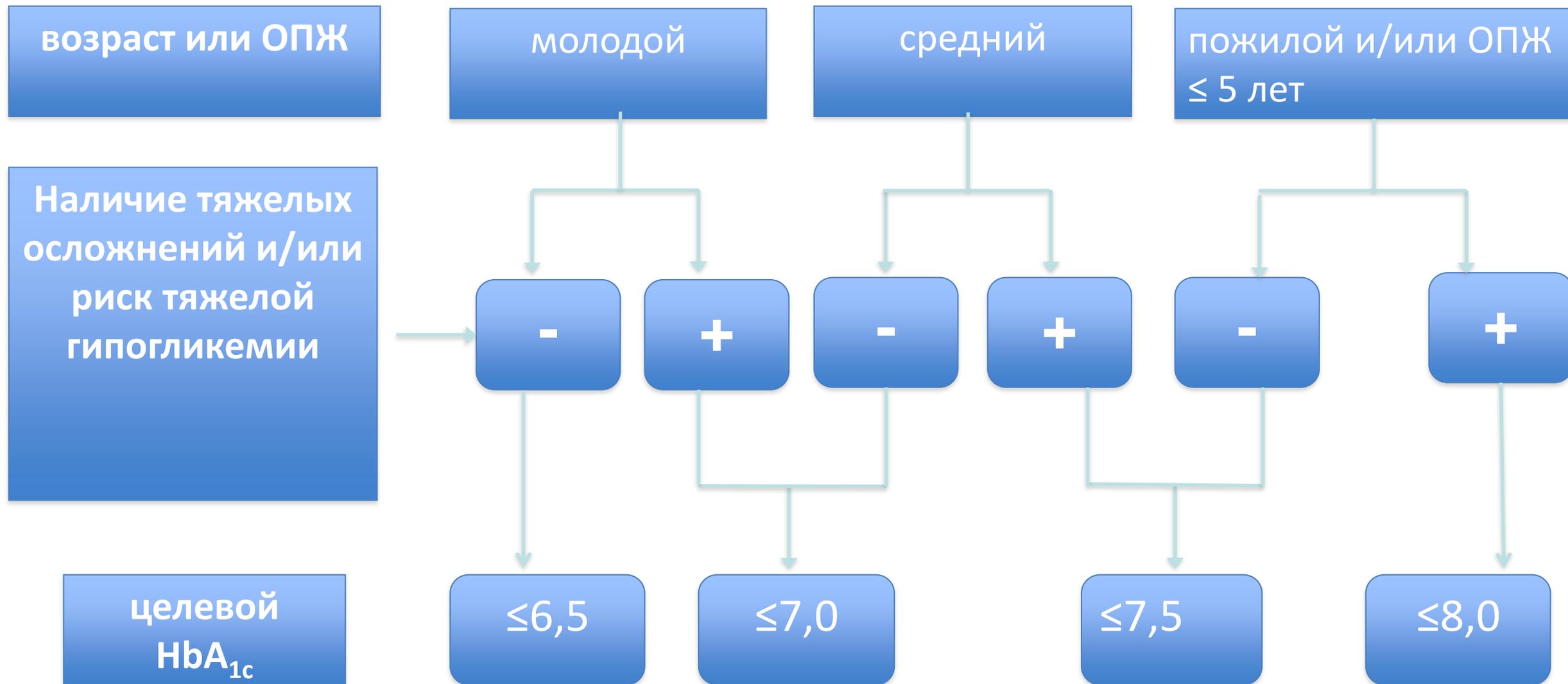
Диета??



Иризин



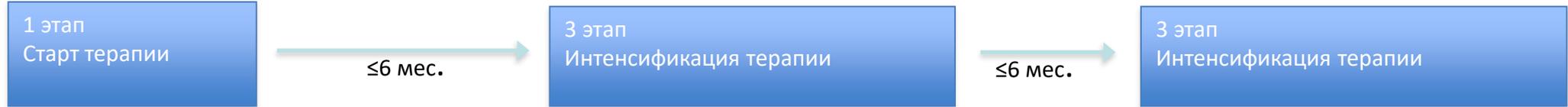
Индивидуализация выбора целевого HbA_{1c} у больных СД2



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

Монотерапия
Метформин,

Альтернативные варианты:
СМ*, иДПП-4, аГПП-1, 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

Инд. цель за 6
мес. достигнута

Комбинация двух
препаратов (продолжить)

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

Комбинация двух
препаратов

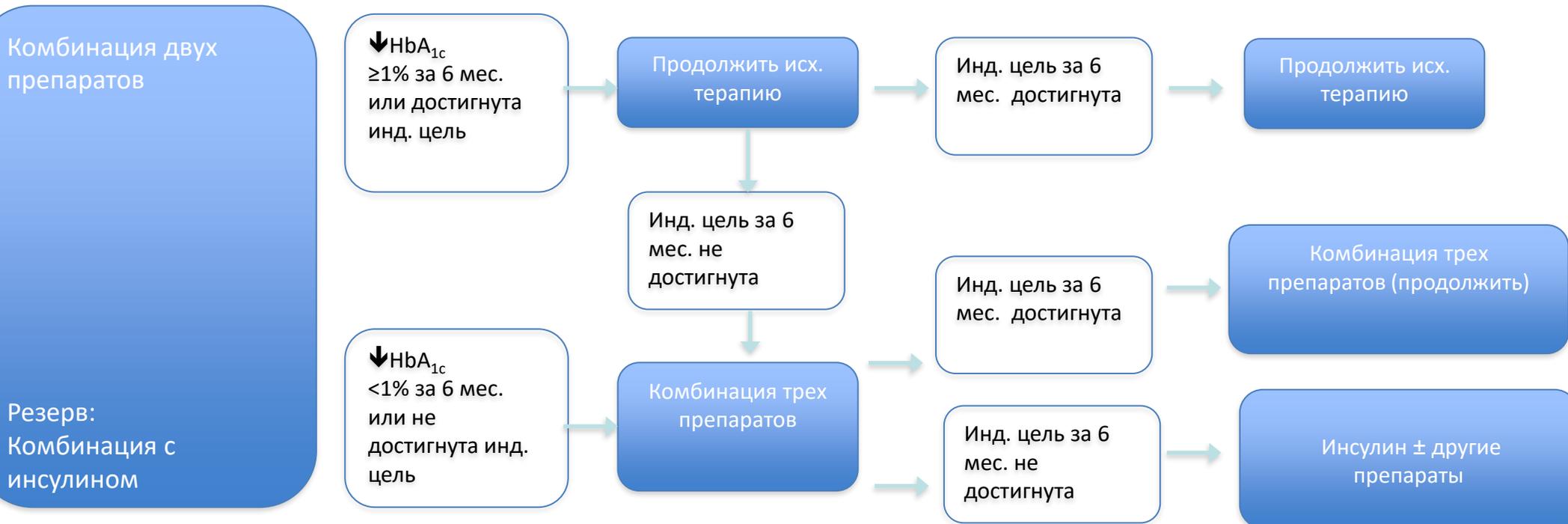
Инд. цель за 6
мес. не
достигнута

Комбинация 3 препаратов
или Инсулин ± другие
препараты

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

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.



Исходный HbA_{1c} 7,6-9,0%

Комбинация двух препаратов
Резерв: Комбинация с инсулином

↓ HbA_{1c} $\geq 1\%$ за 6 мес.
или достигнута инд. цель

↓ HbA_{1c} $< 1\%$ за 6 мес.
или не достигнута инд. цель

Продолжить исх. терапию

Инд. цель за 6 мес. не достигнута

Комбинация трех препаратов

Инд. цель за 6 мес. достигнута

Инд. цель за 6 мес. достигнута

Инд. цель за 6 мес. не достигнута

Продолжить исх. терапию

Комбинация трех препаратов (продолжить)

Инсулин ± другие препараты

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.





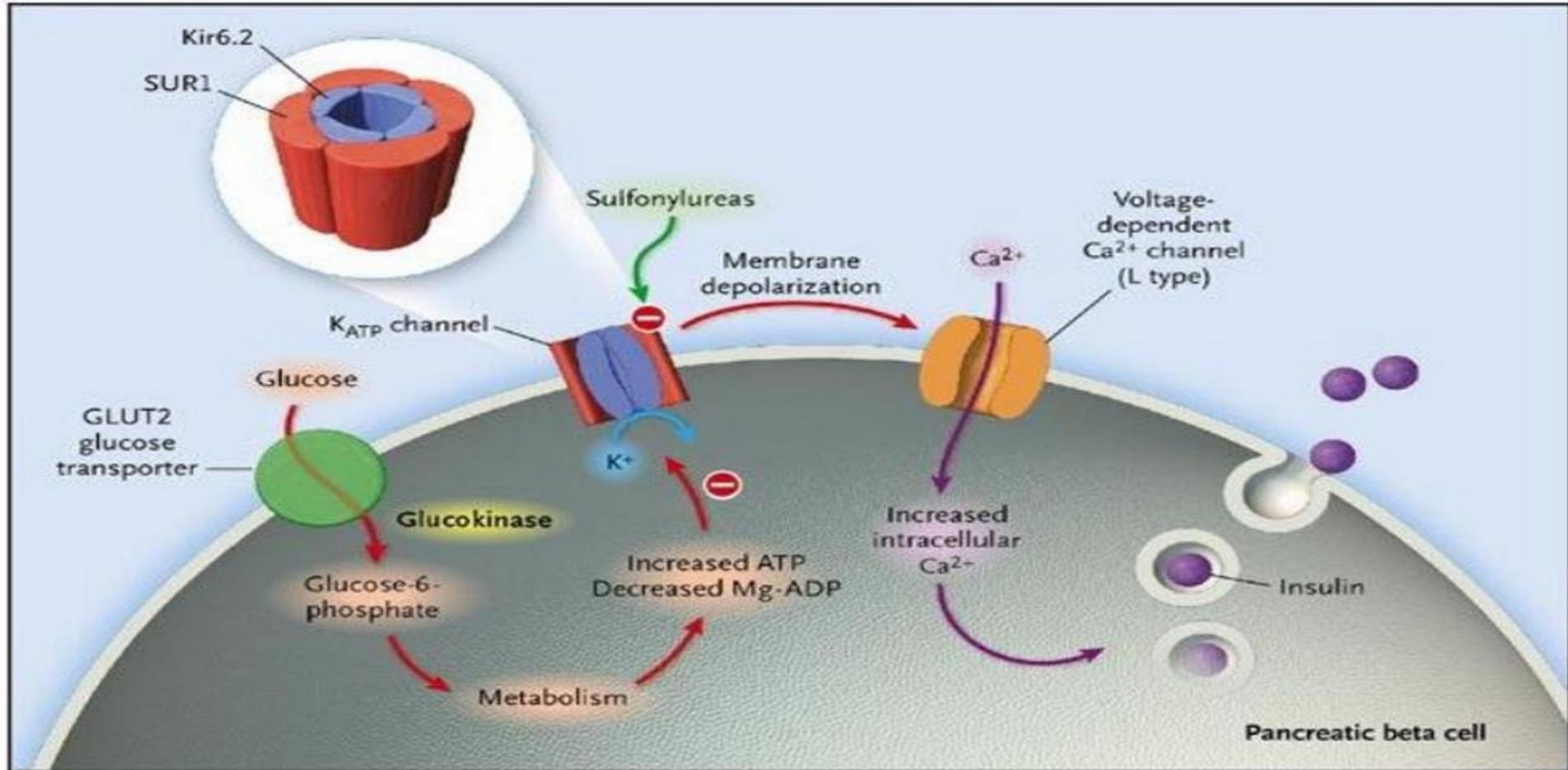
**Терапевтические
вмешательства**

Препараты сульфонилмочевины (СМ)

Обзор

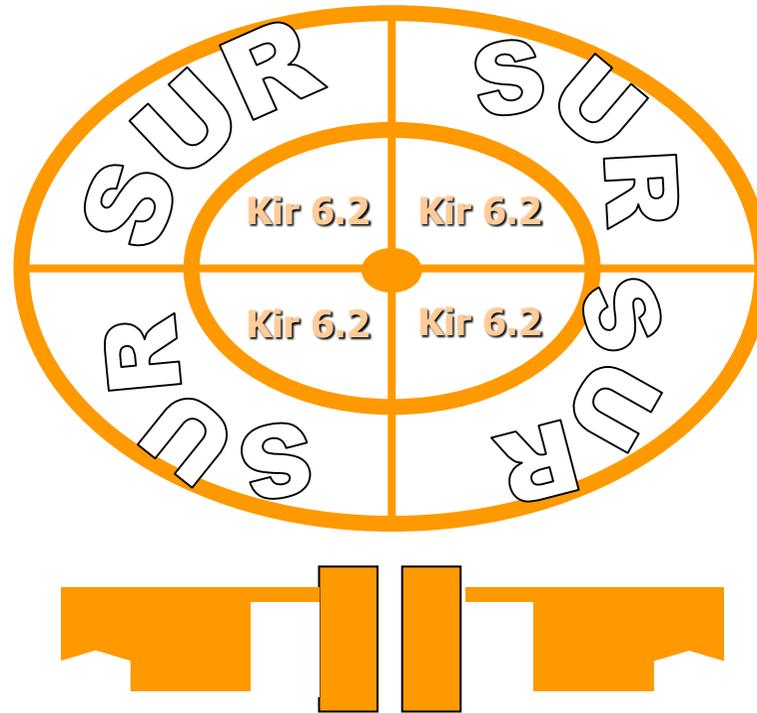
- Одобренная и безопасная терапия
- Приемлемый профиль гликемического контроля
- Недорогое и эффективное лечение в условиях эпидемии СД
- Логичный этап интенсификации терапии после этапа монотерапии метформином

Sulfonylureas



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

Рецепторное взаимодействие



SUR1 : в β -клетках, некоторых нейронах

SUR2A : в кардиомиоцитах

SUR2B : в гладкомышечных клетках

Kir 6.2 : везде

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

Оценка СМ препаратов как класса.

Преимущества

- Нормальный градиент инсулина в v. porta (2:1, 3:1)
- Относительно низкий риск гиперинсулинемии
- Пероральный прием

Недостатки

- Адекватный контроль поддерживается только у 50% пациентов
- Вторичная неэффективность увеличивается ежегодно
- Неэффективность при стрессе

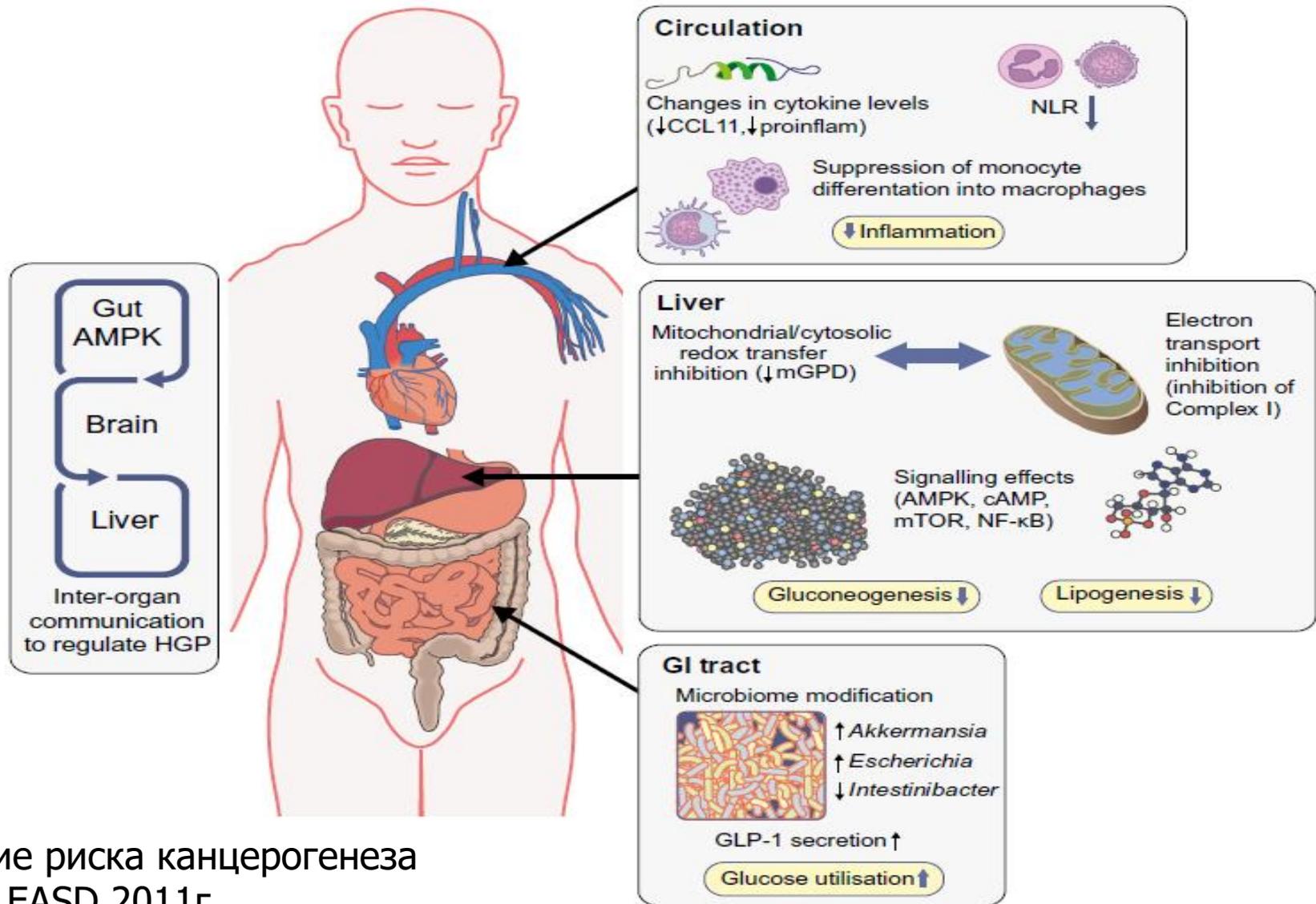
Общие причины вторичной резистентности к СМ препаратам

- Болезнь
 - ✓ ↓ β -клеточной функции
 - ✓ ↑инсулинорезистентности
- Пациент
 - ✓ низкая комплаентность
 - ✓ увеличение массы тела
 - ✓ стресс
 - ✓ сопутствующие заболевания
- Врач
 - ✓ неадекватная доза препаратов
 - ✓ десенситизация при хронической передозировке
 - ✓ нарушение всасывания вследствие гипергликемии
 - ✓ влияние сопутствующей терапии

Бигуаниды

Метформин как препарат первого выбора

- Эффективность
- Низкий риск гипогликемий
- Вес не меняется/снижается



Уменьшение риска канцерогенеза
 EASD 2011г.

Различные эффекты метформина

Эффекты метформина на уровне печени:

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

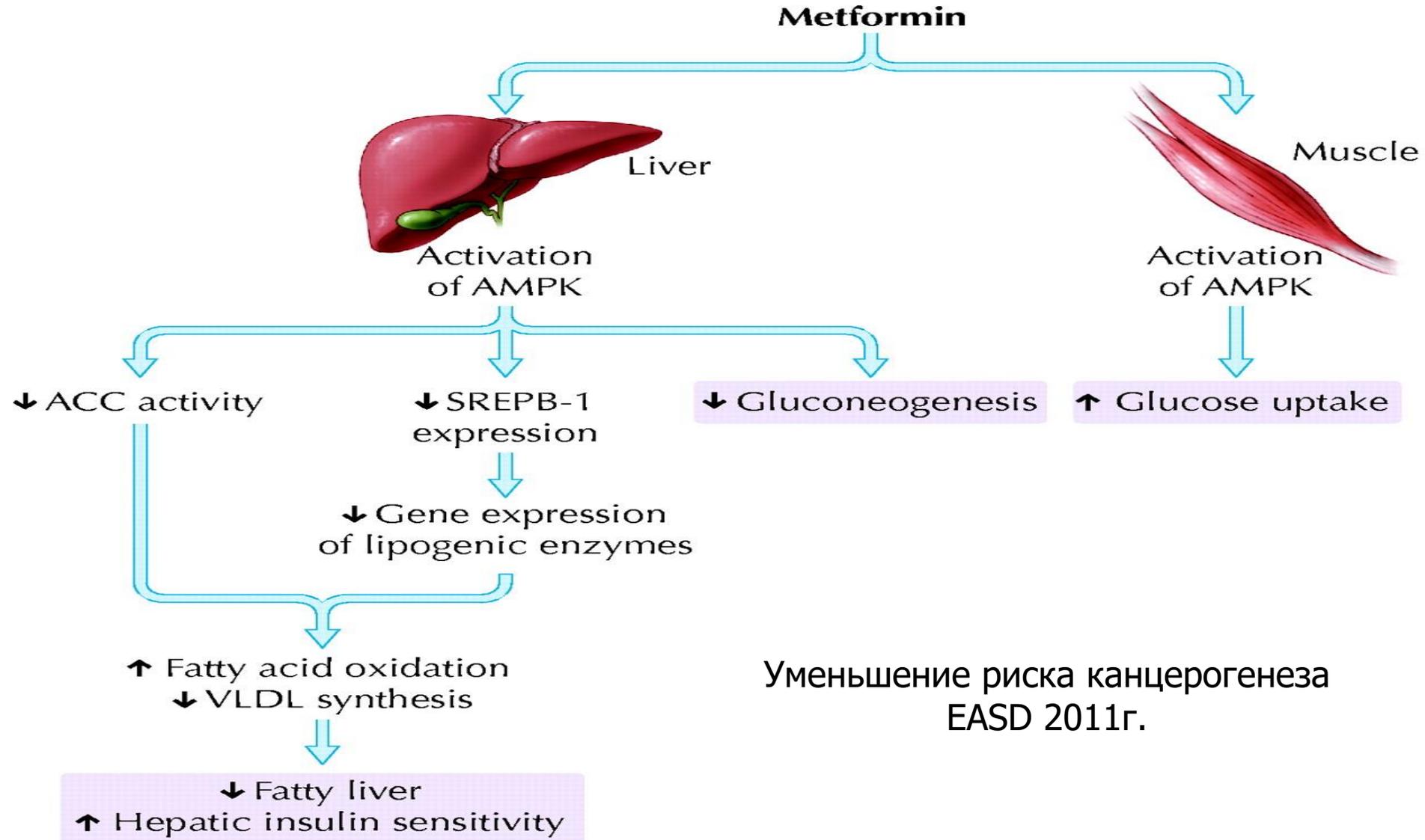
Эффект: снижение уровня глюкозы натощак на 25-30%

Периферическая утилизация глюкозы

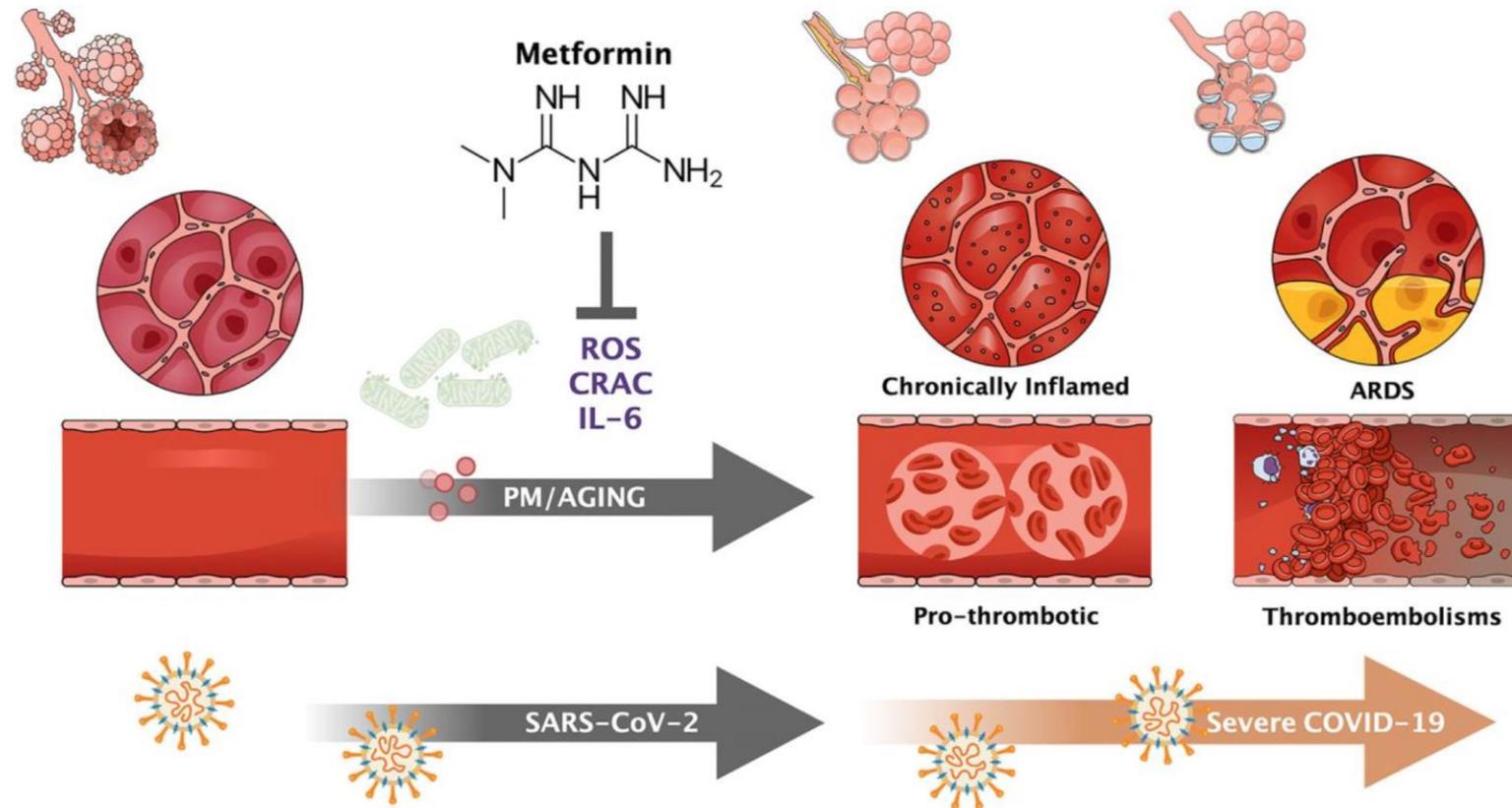
1. ↑ активности тирозинкиназы IR
2. ↑ активности и числа GLUT -4

Эффект: увеличение периферического распределения глюкозы на 22%

Негликемические эффекты метформина



Метформин и цитокиновый шторм (COVID-19)



Ингибиторы дипептидил пептидазы-4

Определение инкретинов

“Gut-derived factors that increase glucose-stimulated insulin secretion”

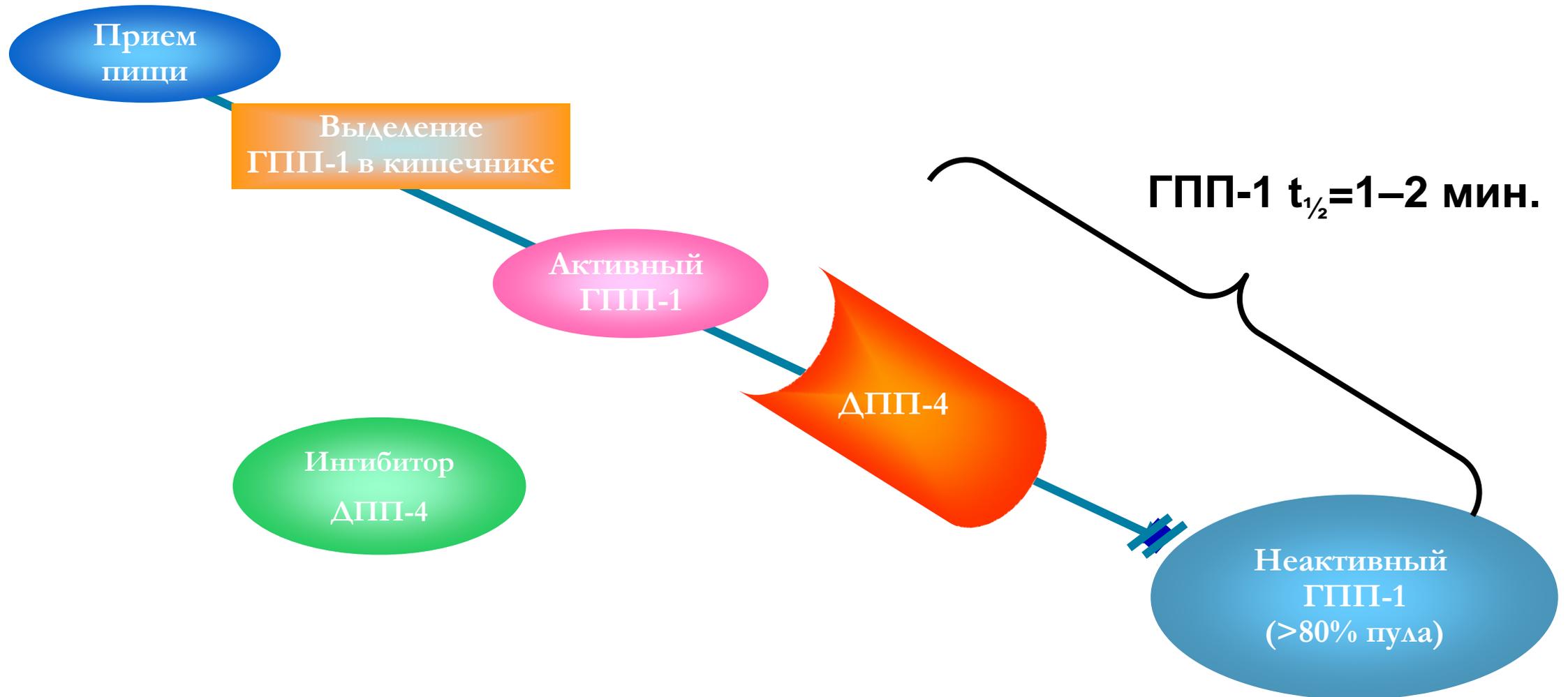
In • cre • tin

Intestine

Secretion

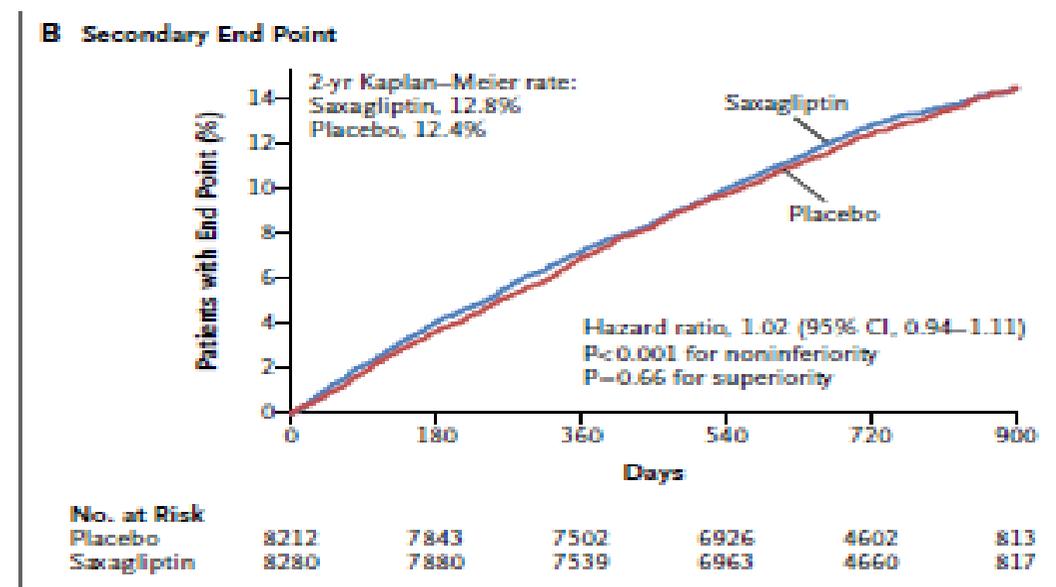
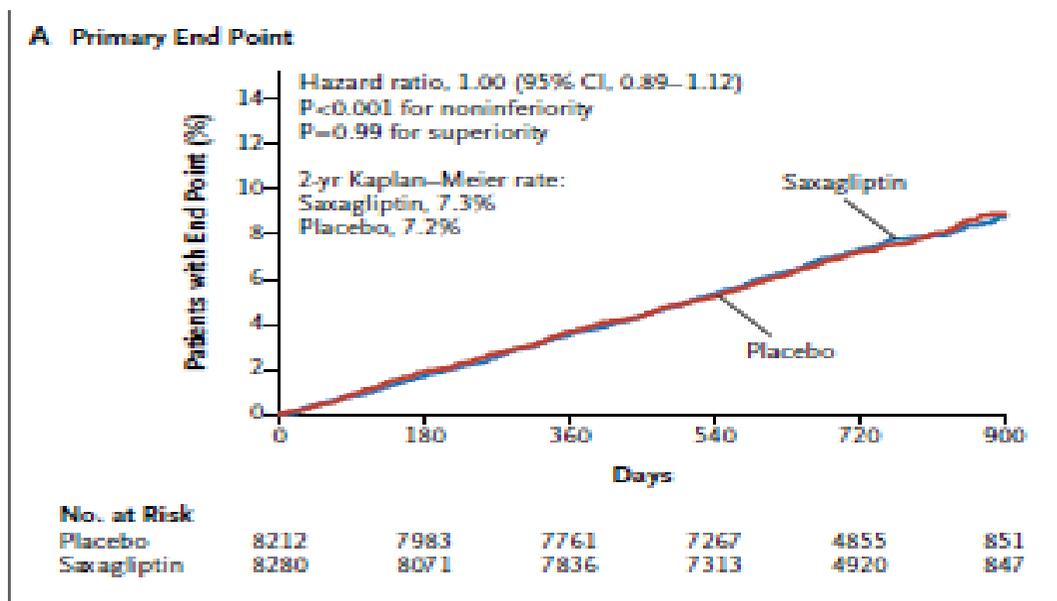
Insulin

Ингибирование ДПП-4 повышает активность ГПП-1



Саксаглиптин и последствия для сердечно-сосудистой системы у пациентов с СД 2т

Benjamin M. Scirica, M.D., M.P.H., Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., Eugene Braunwald, M.D., P. Gabriel Steg, M.D., Jaime Davidson, M.D., Boaz Hirshberg, M.D., Peter Ohman, M.D., Robert Frederick, M.D., Ph.D., Stephen D. Wiviott, M.D., Elaine B. Hoffman, Ph.D., Matthew A. Cavender, M.D., M.P.H., Jacob A. Udell, M.D., M.P.H., Nihar R. Desai, M.D., M.P.H., Ofri Mozenon, M.D., Darren K. McGuire, M.D., Kausik K. Ray, M.D., Lawrence A. Leiter, M.D., and Itamar Raz, M.D., for the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators*



Увеличение риска СН на 27%.

EXAMINE

Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome study

«The patient I'm thinking I wouldn't start on a DPP-4 inhibitor is someone who has current, established heart failure. If they had something 10 years ago and they are perfectly well now, I would be fine with that»

Март 2015

News Alert

BREAKING NEWS

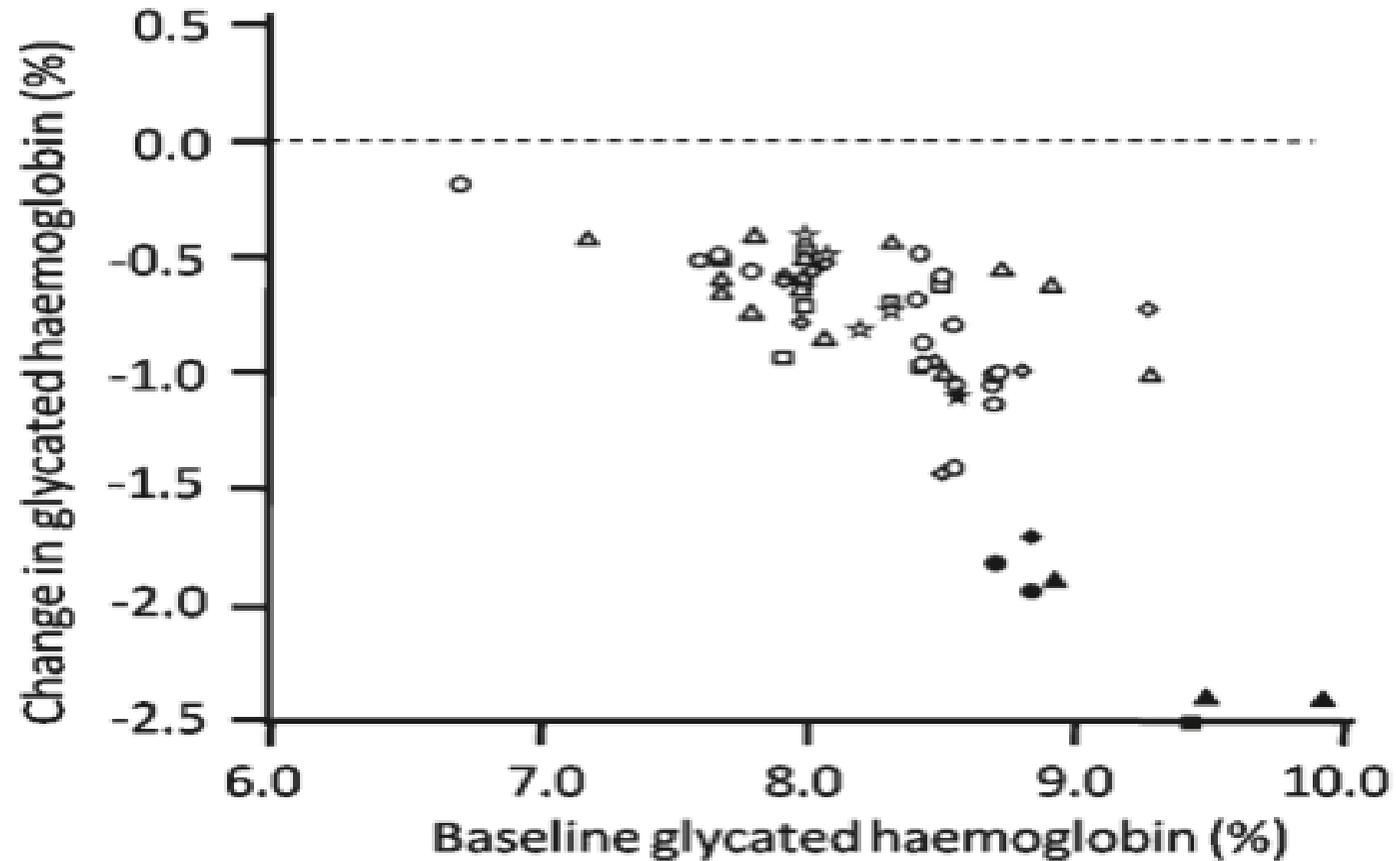
April 5, 2016

FDA Warns of Heart Failure Risk With Two Diabetes Drugs

Medscape Medical News

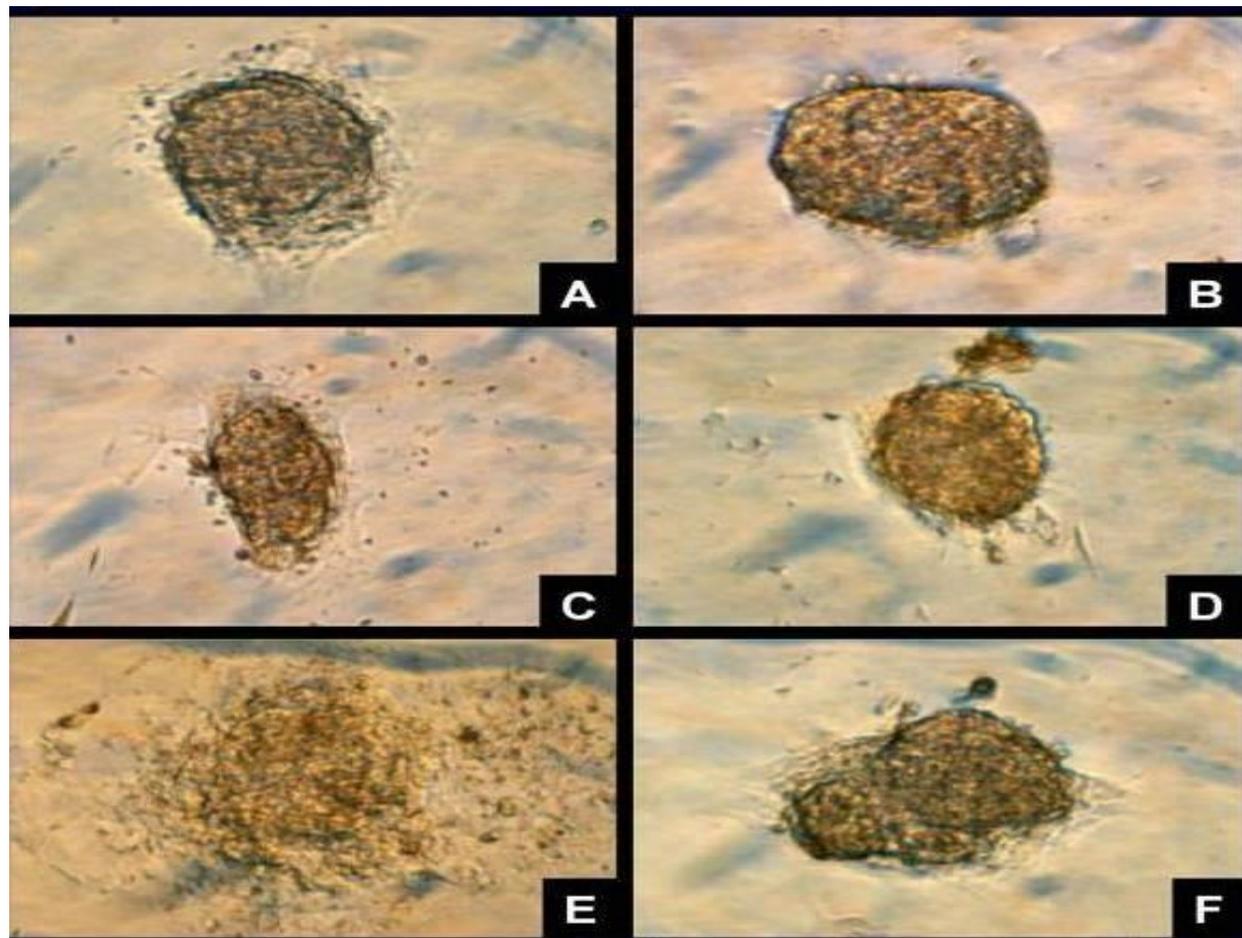
FDA предупреждает об увеличении риска СН при использовании саксаглиптина и алоглиптина

Эффективность в отношении уровня HbA_{1c}



АГОНИСТЫ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1
(АГППП-1)

АГППП-1 и β -клетка



АГОНИСТЫ ГППП-1

Недостатки

- Нет данных по безопасности при длительном использовании
- неподтвержденные данные о связи использования и развитием панкреатита и медуллярной карциномы
- Побочные эффекты в отношении ЖКТ
- Необходимость избегать использования при ХБП

Преимущества

- Снижение массы тела
- Низкий риск развития гипогликемии
- Возможный положительный эффект в отношении β -клеток (исследования на животных)
- Глюкагонстатический эффект

LEADER (2010-2016)



64 года, 13 лет СД, HbA1c 8.4 %
≤1.8 мг/день лираглутида vs
плацебо
(72 % - доказанное ССЗ)

Сердечно-сосудистая
смерть
Нефатальный ИМ
Нефатальный ОНМК

“New Era” of Type 2 Diabetes Treatment as Leader Unveiled? (June 13, 2016)

«LEADER» и «EMPA-REG» могут в корне изменить взгляд на вторую линию терапии сахарного диабета 2 типа.

	Лираглутид	Плацебо	p-value
Риск тяжелых СС-осложнений	13 %	14,9 %	0.01
Риск СС-смерти	4.7 %	6.0 %	0.007
Общий риск смерти	8.2 %	9.6 %	0.02
Риск нефат. ИМ	6.0 %	6.8 %	0.11
Риск нефат. ОНМК	3.4 %	3.8 %	0.30
Риск др. СС-осложнений*	20.3 %	22.7 %	0.005

*реваскуляризация коронарных артерий, нестабильная стенокардия, госпитализация в связи с СН

Тиазолидиндионы (ТЗД)

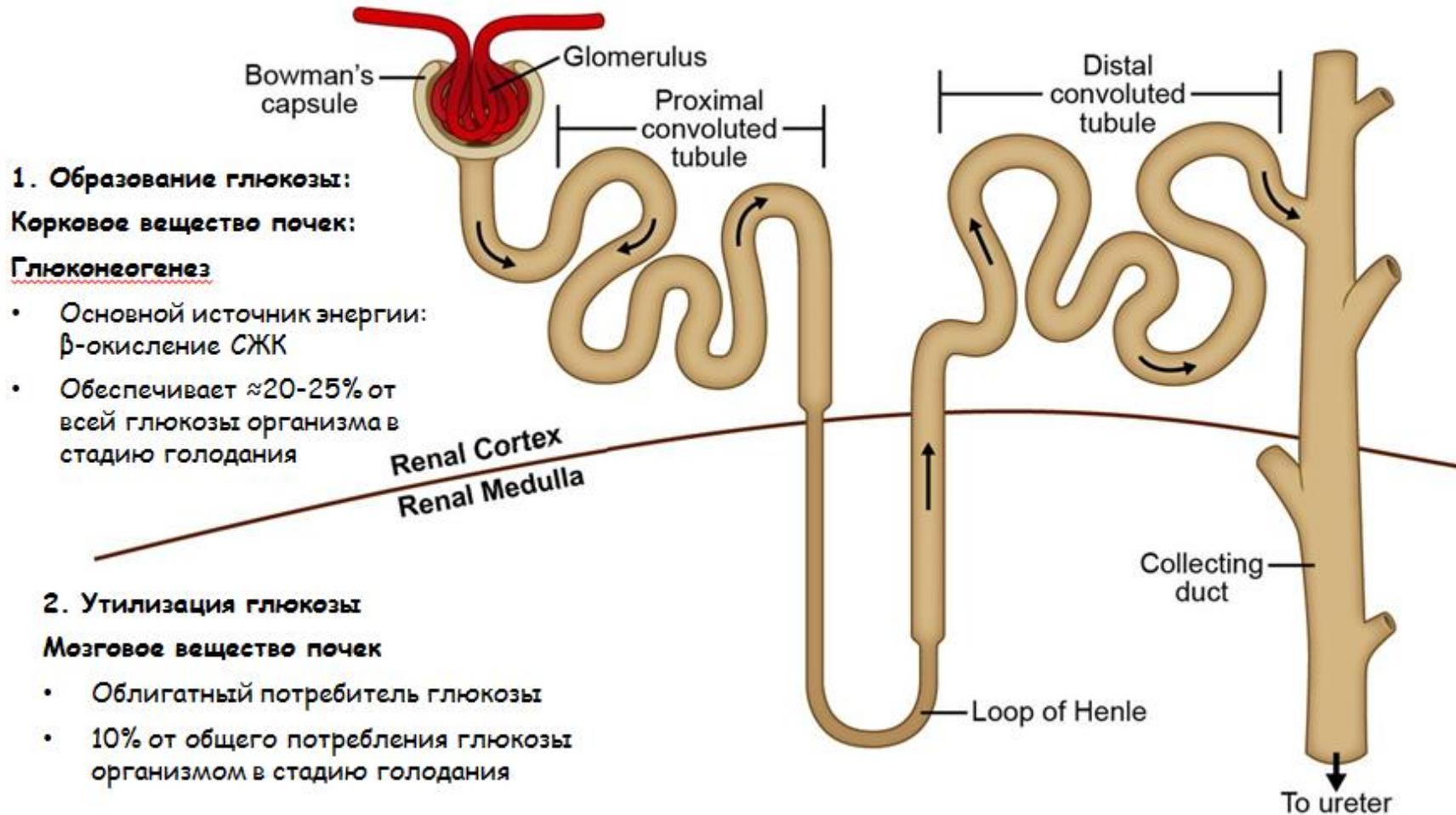
Клинический мониторинг

Агонисты с γ -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 NYHA
 - Использование безопасных доз
- Мочеиспускание/мочевой пузырь
- Остеопороз

Ингибиторы SGLT-2

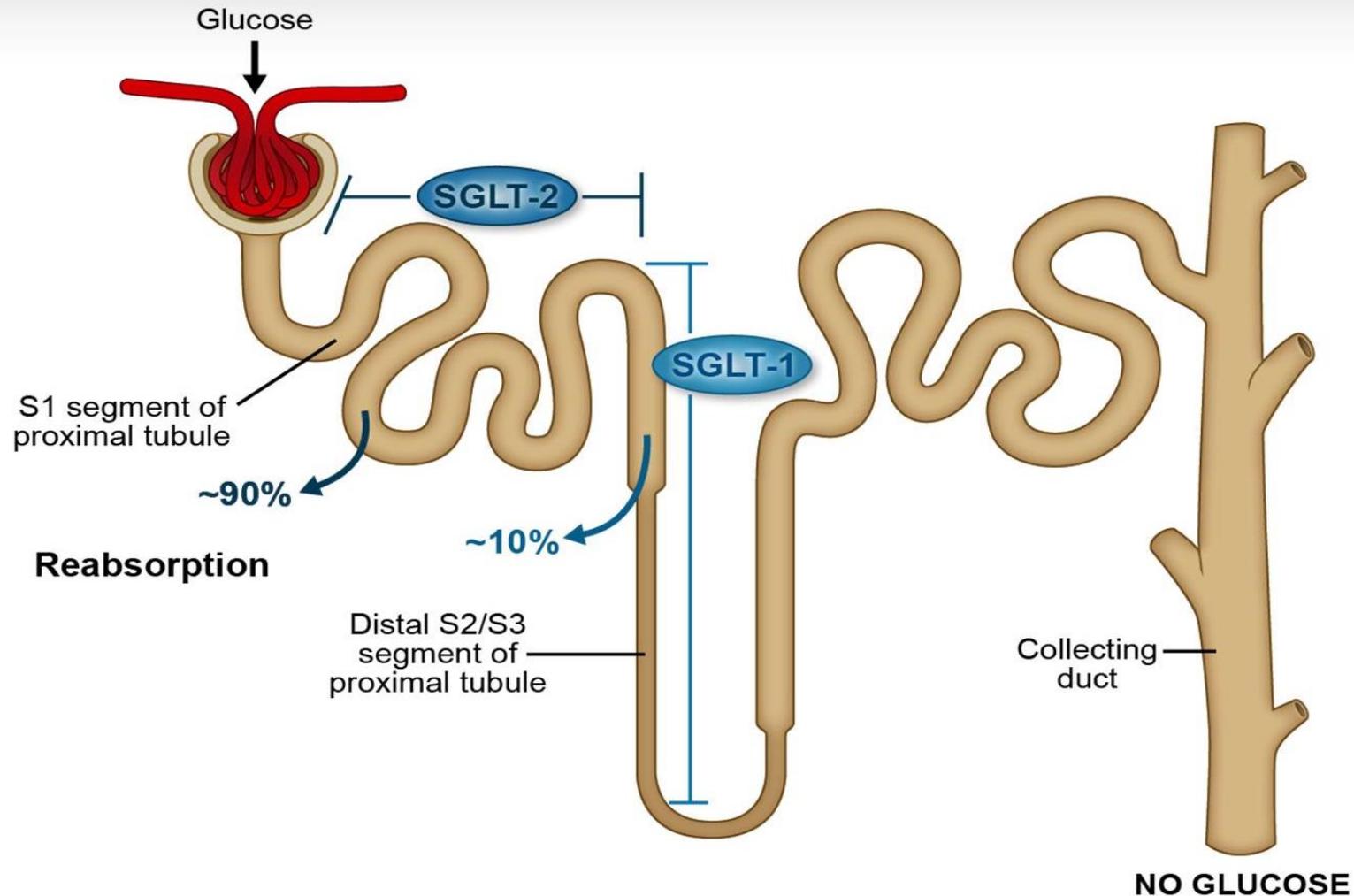
Регуляция уровня глюкозы крови почками



Gerich JE. *Diabet Med.* 2010;27:136-142.^[2]

Tortora GJ, et al. In: Tortora GJ, Derrickson B, eds. *Principles of Anatomy and Physiology*. 13th ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc; 2009:977-1061.^[3]

Реабсорбция глюкозы в почках



EMPA-REG OUTCOME

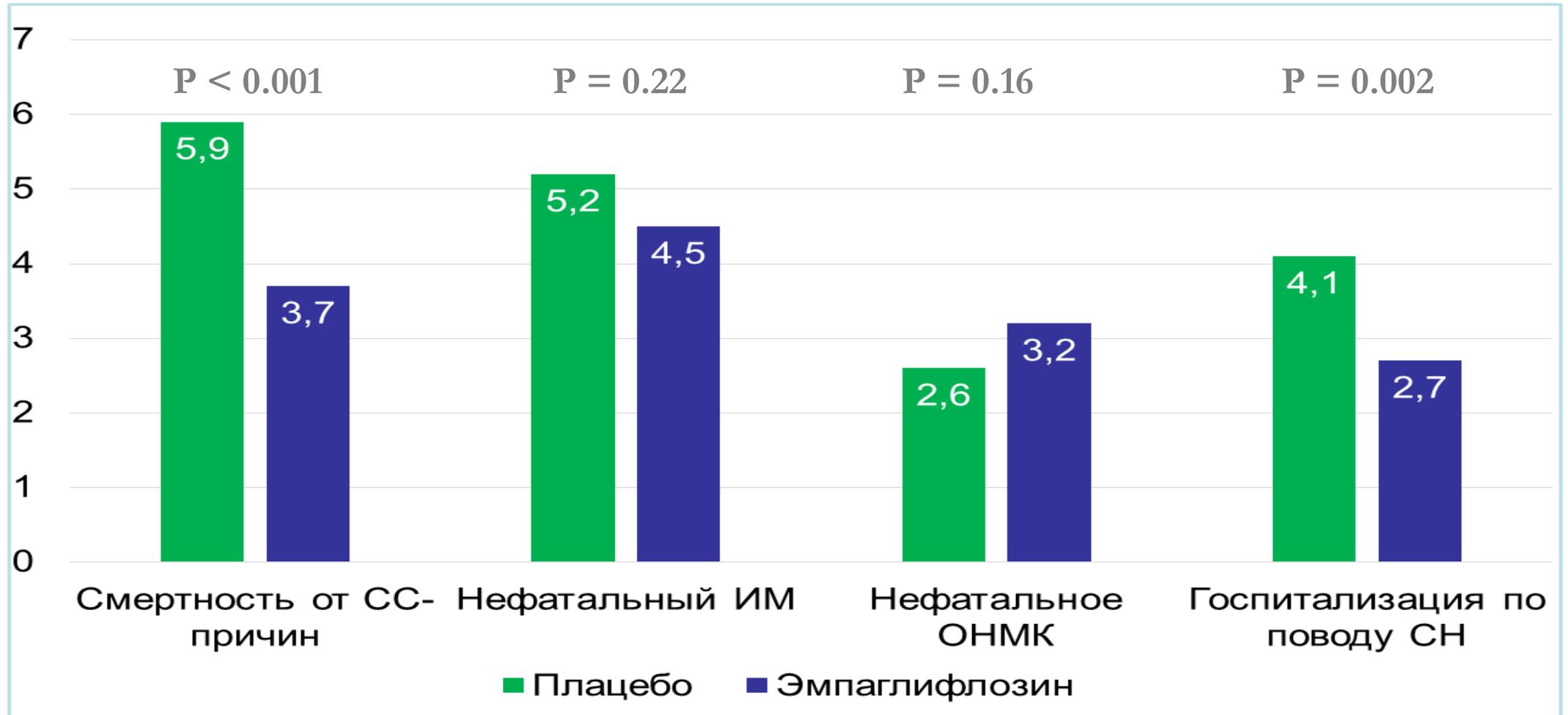
- Пациенты получали препарат в среднем 2,6 года;
- 4687 человек – эмпаглифлозин (10 мг, 25 мг); 2333 человека – плацебо;
- Первичная композитная конечная точка (ПКТ):
 - Смерть от сердечно-сосудистых заболеваний;
 - Нефатальный инфаркт миокарда;
 - Нефатальное ОНМК

$P < 0.001$ (non-inferiority)

$P = 0.04$ (superiority)



Частота наступления вторичных точек, %



Если преобладает АССЗ:

- аГПП-1 с доказанным эффектом на снижение ССЗ: лираглутид > семаглутид > эксенатид)
- иSGLT-2 с доказанным эффектом на снижение ССЗ: **эмпаглифлозин** > канаглифлозин

Преобладает АССЗ

аГПП-1 с доказанными СС преимуществами

ИЛ
И /
И

иSGLT-2 с доказанными СС преимуществами если возможно по СКФ

Если HbA_{1c} выше целевого

Если необходимо усиление терапии или не переносятся аГПП-1 и/или иSGLT-2, необходимо подобрать терапию с доказанной сердечно-сосудистой безопасностью:

- Рассмотрите добавление препарата другого класса (аГПП-1 или иSGLT-2) с доказанным СС преимуществами
- иДПП-4 (если не принимается аГПП-1)
- Базальный инсулин
- ТЗД
- ПСМ

Выбор сахароснижающего препарата у пациентов с установленными АССЗ или ХБП

Преобладает АССЗ



Если HbA_{1c} выше целевого

Если необходимо усиление терапии или не переносятся аГПП-1 и/или иSGLT-2, необходимо подобрать терапию с доказанной сердечно-сосудистой безопасностью:

- Рассмотрите добавление препарата другого класса (аГПП-1 или иSGLT-2) с доказанным СС преимуществами
- иДПП-4 (если не принимается аГПП-1)
- Базальный инсулин
- ТЗД
- ПСМ

Преобладает ХСН или

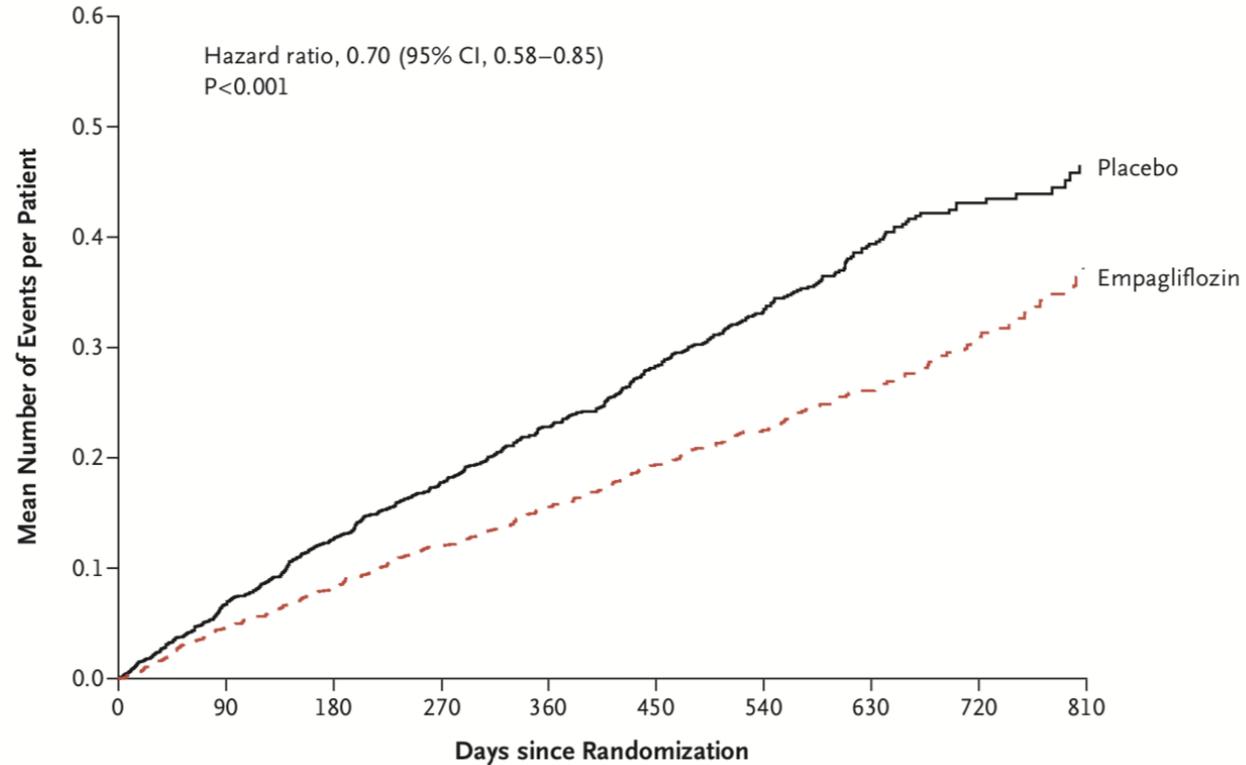
ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНО
иSGLT-2 с доказанным эффектом на снижение ХСН и/или ХБП на основании исследований по СС безопасности и при адекватной СКФ
ИЛИ
Если иSGLT-2 плохо переносится или противопоказан, СКФ ниже разрешенной, добавить аГПП-1 с доказанным СС преимуществами

Если HbA_{1c} выше целевого уровня

- Необходимо избегать ТЗД в случае ХСН
- Выбирайте терапию с подтвержденной сердечно-сосудистой безопасностью:
- Рассмотрите добавление препарата другого класса с доказанным СС преимуществами
- иДПП-4 (не саксаглиптин) в случае ХСН (если не принимается аГПП-1)
- Базальный инсулин
- ПСМ

EMPEROR-reduced trial (n=3730)

B First and Recurrent Hospitalizations for Heart Failure



No. at Risk

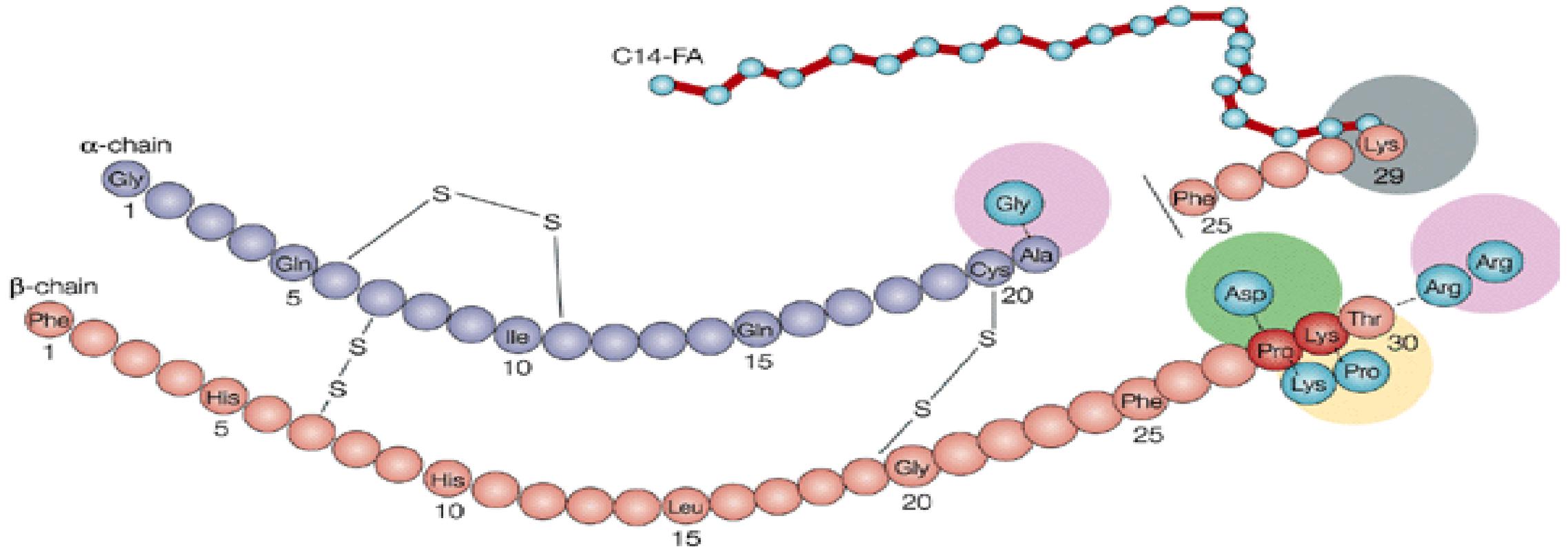
Placebo	1867	1820	1762	1526	1285	1017	732	497	275	135
Empagliflozin	1863	1826	1768	1532	1283	1008	732	495	272	118

Инсулинотерапия

Почему аналоги?

- Предсказуемая фармакодинамика и фармакокинетика
- Снижение вариабельности уровня глюкозы в сравнении с инсулином НПХ, Регуляр
- Более гибкий режим инсулинотерапии
- Обеспечивают более физиологический инсулиновый профиль
- Во многих клинических исследованиях доказано снижение риска развития гипогликемии при использовании длительнодействующих аналогов

Аналоги инсулина



Fast-acting analogues



Insulin lispro



Insulin aspart

Long-acting analogues



Insulin glargine

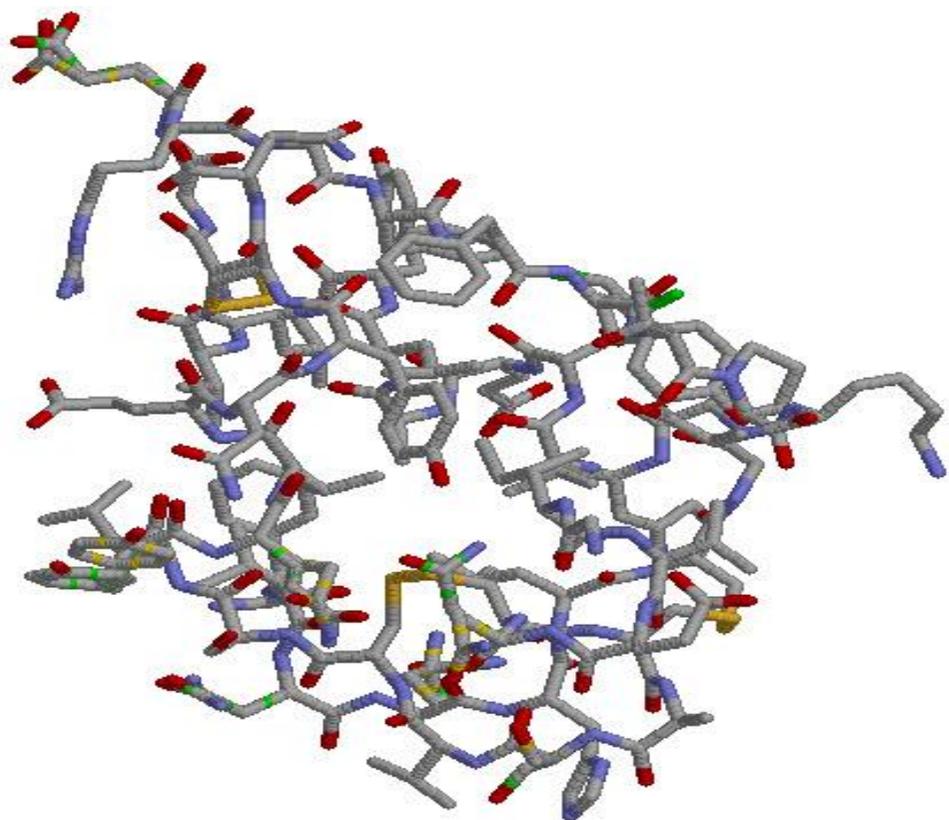


Detemir insulin

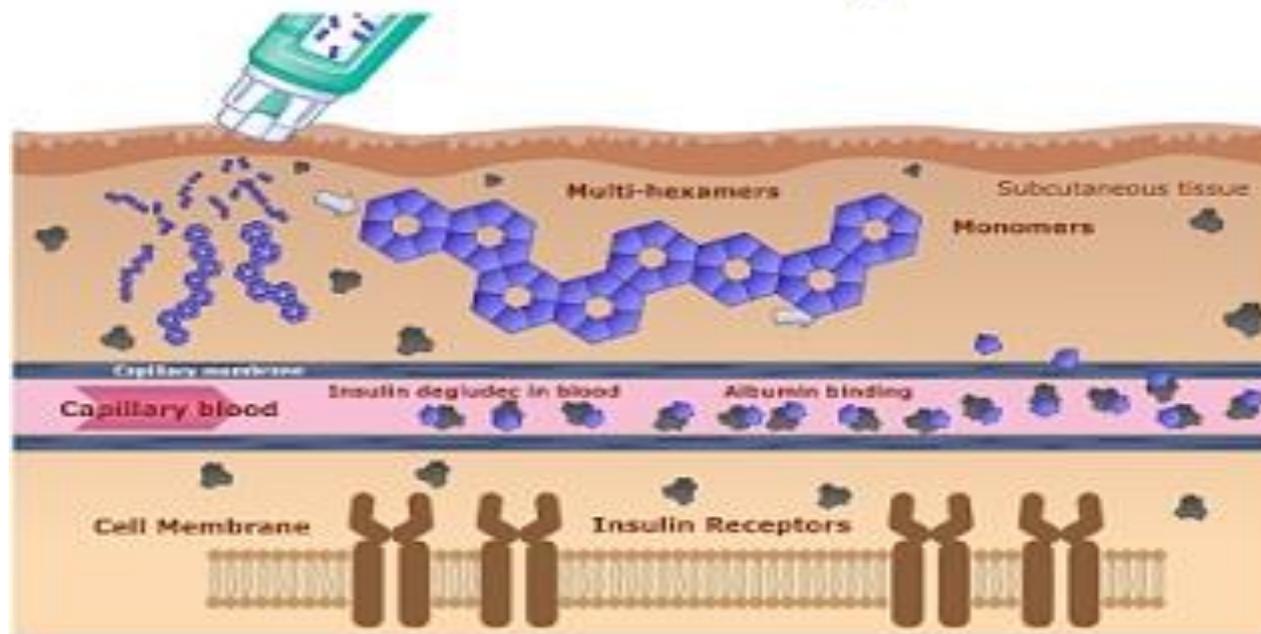


fiasp

Тресиба



Protraction mechanism for Degludec



Правило четырех «более»

Инсулинотерапия:

- **Более** часто
- **Более** рано
- **Более** агрессивно (безопасно в отношении HbA1c)
- **Более** физиологично

Инсулинотерапия при СД 2 - трудный выбор?

- Нелегко научить больного
- Проблемы с весом
- Цена
- Нужно ли покрывать болюсом каждый прием пищи на базальном инсулине?
- Возможно ли выбрать режим с минимальным риском гипогликемий?

Важность новых диетических рекомендаций

1. Необходимо уменьшать энергетическую ценность пищи с целью уменьшения прибывки веса. Это может быть подсчитано исходя их степени глюкозурии.
2. Снижение энергетической ценности пищи должно быть достигнуто путем снижения потребления насыщенных жиров

Рекомендации по диабетической диете:

- Необходимая энергия (24 – 35 ккал/кг идеальной массы/день)
- Распределение энергии:
- Жиры 30 % (моно- и полиненасыщенные жиры ↑ - насыщенные жиры ↓)
- **Углеводы** 55 % (простые сахара ↓ - волокна ↑)
- **Белки** 15 % (животный источник ↓ - растительный источник ↑)
- 5-6 разовое питание (3 основных приема пищи, при необходимости 2-3 промежуточных)
- Примечание: По-видимому , нет необходимости учить пациента системе хлебных единиц, важно разъяснить разницу между продуктами, содержащими жиры и углеводы.

Рекомендуемое снижение калорийности рациона с устранением глюкозурии

- Необходимые параметры:
 1. Объем суточной мочи
 2. Глюкозурия в %
 3. 1гр. Глюкозы – 4 ккал

Пример:

Суточный объем мочи – 2000 мл, глюкозурия – 4%
 $(4 \times 2000) / 100 \times 4 = 320$ ккал.

Таким образом, снижение калорийности рациона на 320 ккал, т.е. рацион калорийностью 1528 ккал может предотвратить увеличение массы тела.

Ведение пациентов с СД 2 типа при ОИМ, кардиохирургических вмешательствах

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

ПРИМЕЧАНИЕ:

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

Ведение пациентов с СД 2 типа в послеоперационном периоде

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

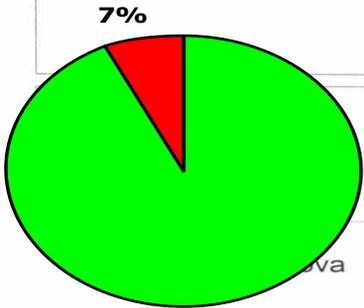
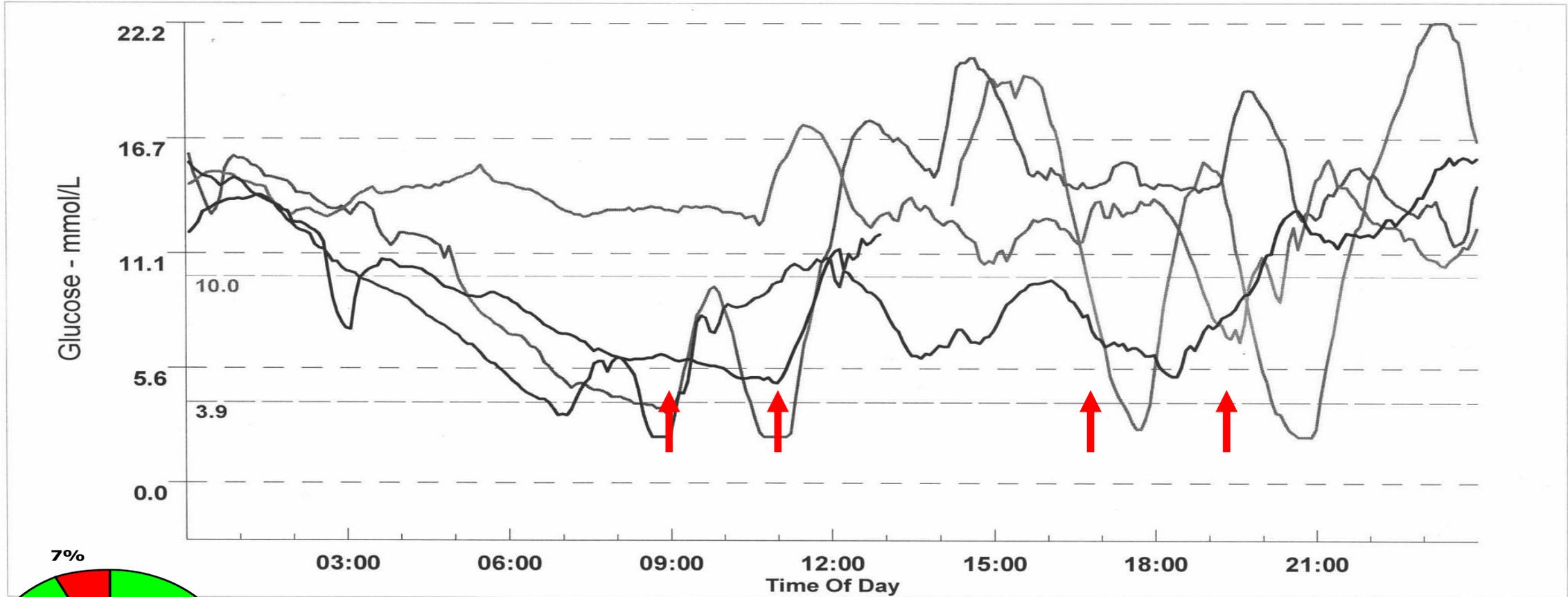
NRH 16+16 ЕД

Пациент Л., 37 лет

Sen **Actrapid 8+4+6 ЕД**

6.06.07-10.06.07

MiniMed Solutions: CGMS Sensor
MMT-7310 3.0C



Sunday

Tuesday

Thursday

Monday

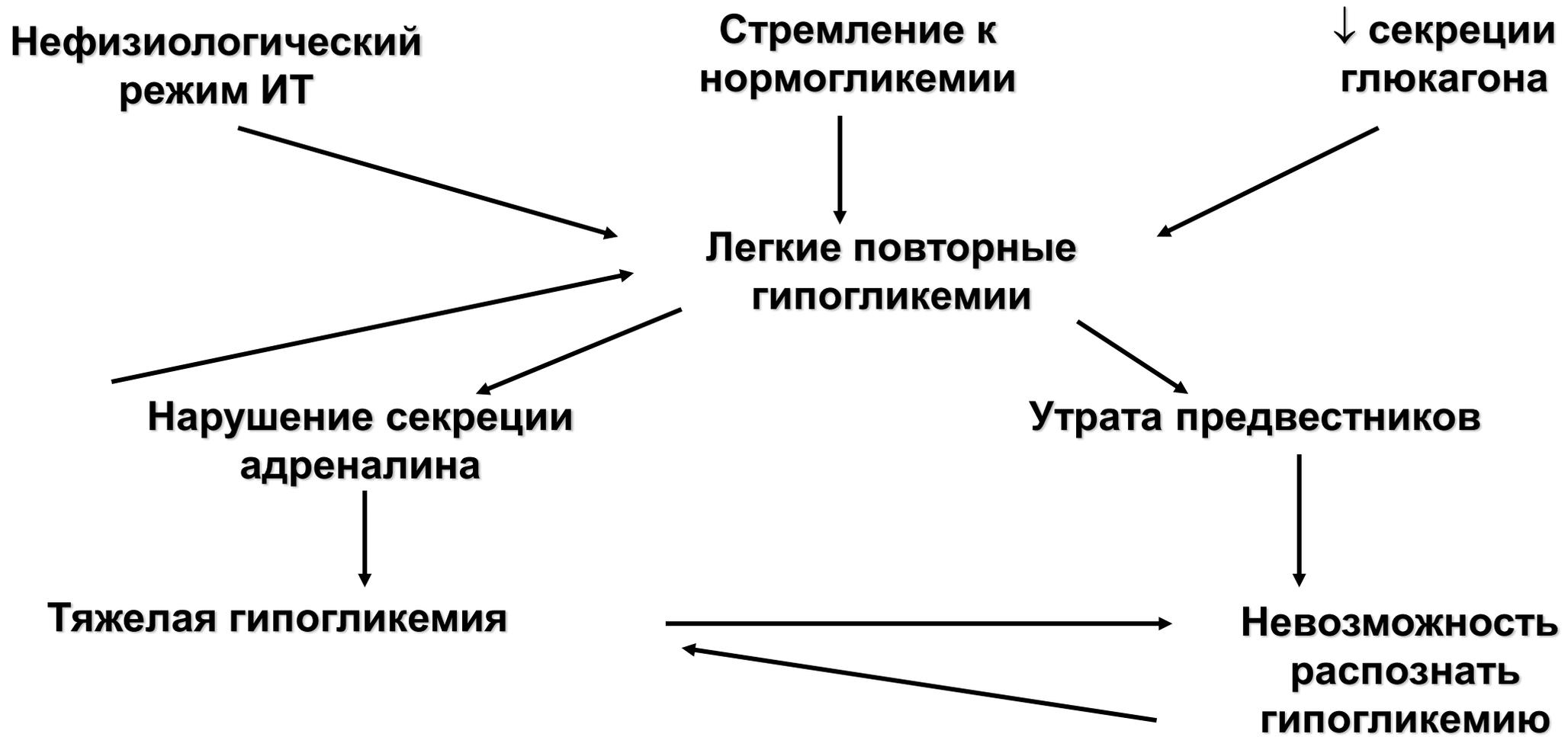
Wednesday

Friday

СУГ=11,8 ммоль/л

HbA1c 10,4%

Report Printed: 19-Oct-07 15:11



«Порочный круг»

Расчет доз инсулина

Суточная доза инсулина (СДИ)=
идеальная масса тела \times 0,5 или 0,7 или
0,9

Если длительность сахарного диабета
до 5 лет - 0,5

Если от 5 до 10 лет - 0,7

Если больше 10 лет - 0,9

Расчет дозы базального инсулина

Два способа:

1. 50% от суточной дозы инсулина
2. $0.2 \times$ идеальная масса тела

Рекомендуется использовать оба метода и вычислить среднее из полученных значений

Расчет дозы болюсного инсулина

Доза болюсного инсулина = инсулин на коррекцию уровня глюкозы +
инсулин на еду (на ХЕ)

1. Инсулин на коррекцию уровня глюкозы Для того чтобы рассчитать количество инсулина на коррекцию уровня глюкозы, необходимо знать:

- уровень глюкозы крови на данный момент
- целевые значения уровня глюкозы
- коэффициент чувствительности

Коэффициент чувствительности показывает, на сколько ммоль/л 1 единица инсулина снижает уровень глюкозы крови.

Для расчета коэффициента чувствительности (ISF) используется «правило 100»,

Коэффициент Чувствительности (КЧ, ISF) = $100 / \text{СДИ}$

Расчет дозы болюсного инсулина

Доза болюсного инсулина = инсулин на коррекцию уровня глюкозы +
инсулин на еду (на ХЕ)

2. Инсулин на еду (на ХЕ)

Для того чтобы рассчитать дозу инсулина на еду, необходимо знать:

- сколько хлебных единиц или грамм углеводов в еде 1ХЕ = 12 граммам углеводов (в мире 1ХЕ соответствует 10-15 граммам углеводов)
- соотношение инсулин/углеводы (или углеводный коэффициент). Соотношение инсулин/углеводы (или углеводный коэффициент) показывает сколько грамм углеводов покрывает 1 ЕД инсулина.

Для расчета используется «правило 450» или «500».

Соотношение инсулин/углеводы = 500/СДИ

Sensor Modal Day

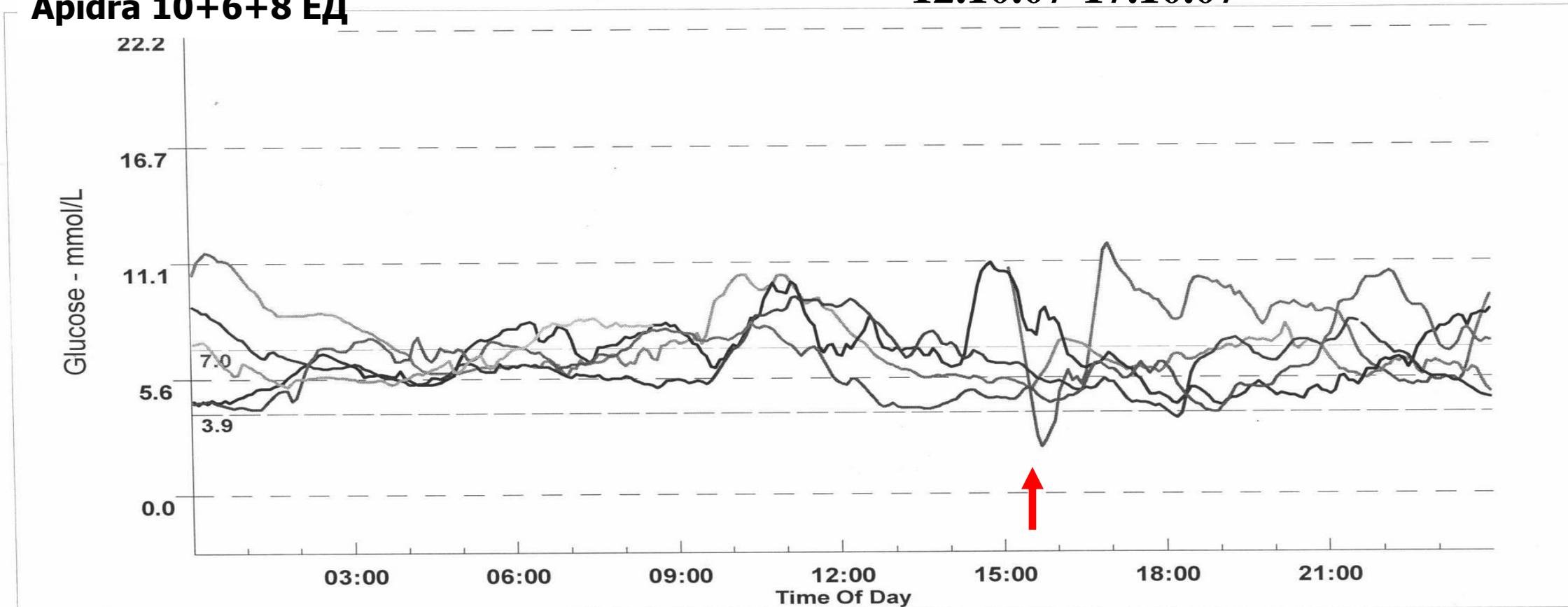
Lantus 22 ЕД

Apidra 10+6+8 ЕД

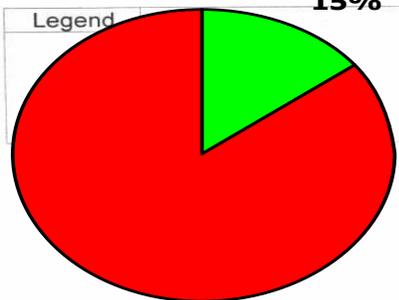
MiniMed Solutions: CGMS Sensor

12.10.07-17.10.07

MMT-7310 3.0C



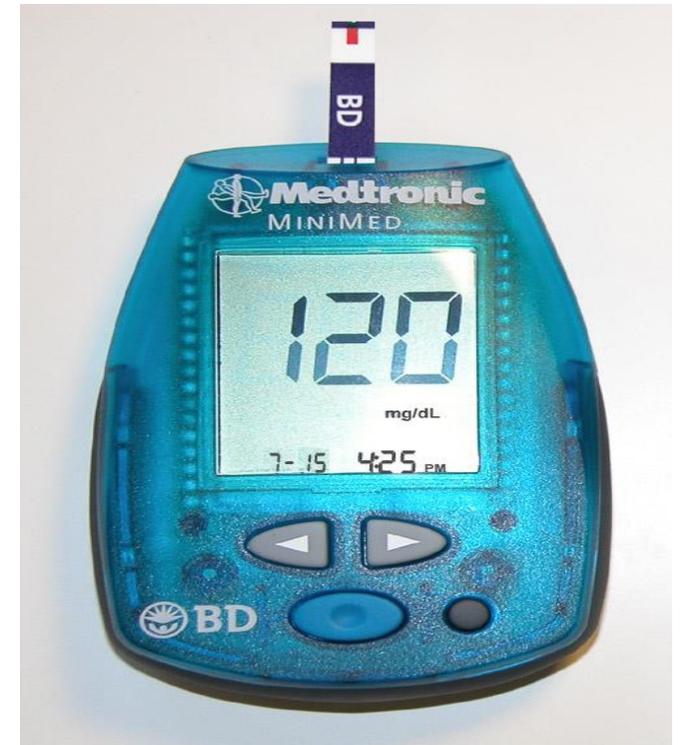
Legend	Sunday	Tuesday	Thursday	Saturday
	Monday	Wednesday	Friday	



СУГ=6,4 ммоль/л
HbA1c 6,5%

Report Printed: 17-Oct-07 09:46

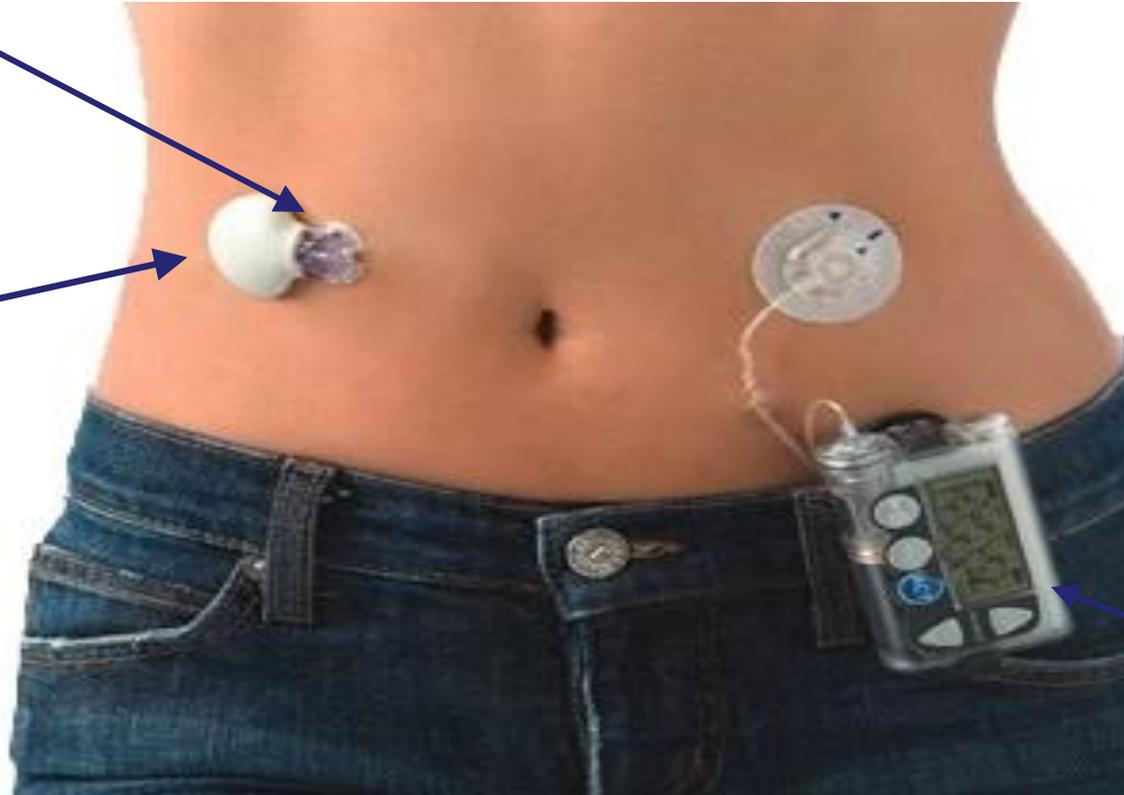
Искусственная β -клетка?



Непрерывное мониторирование уровня глюкозы в режиме реального времени

Сенсор

Трансмиситтер

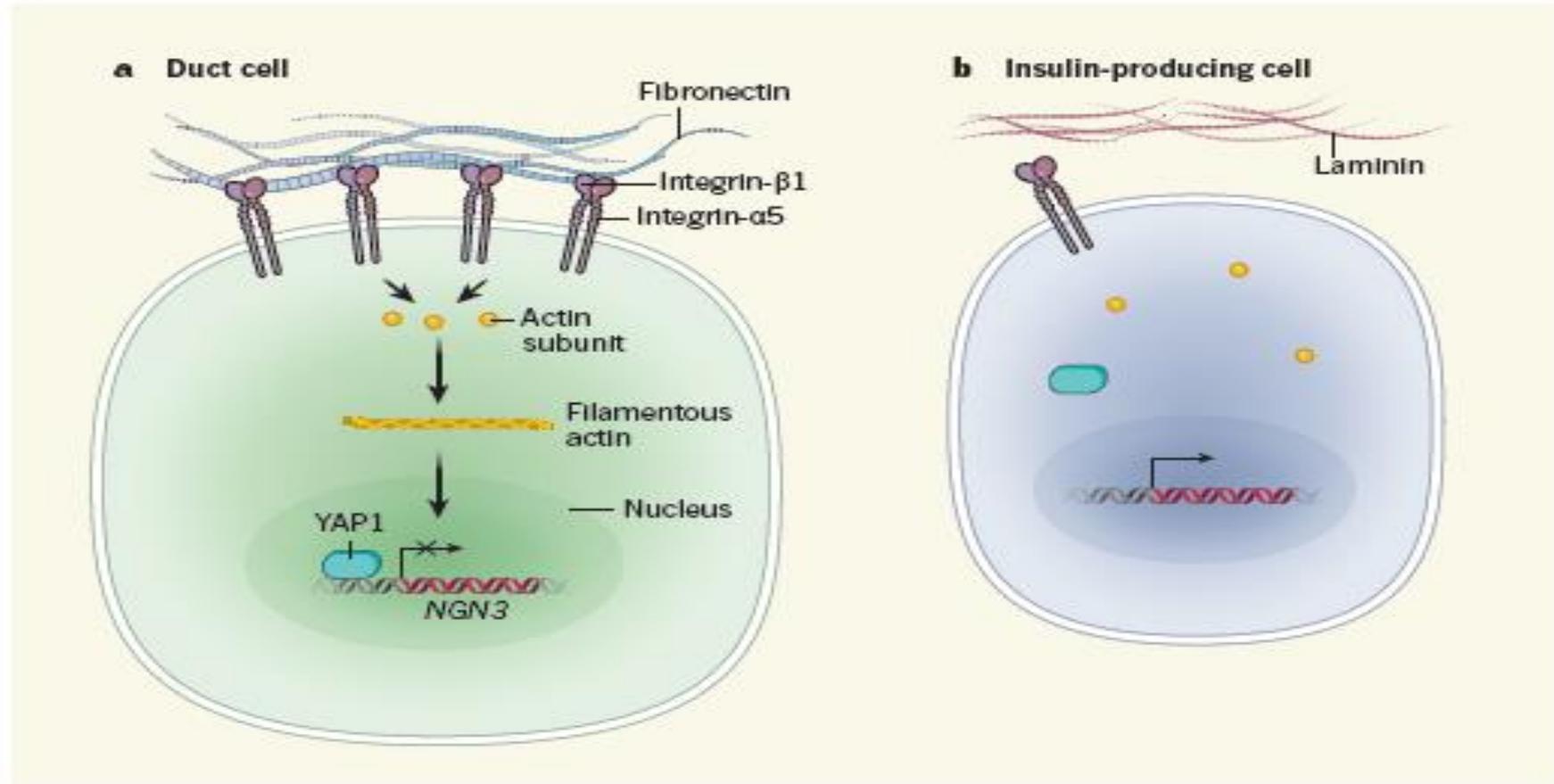


Записывающее устройство

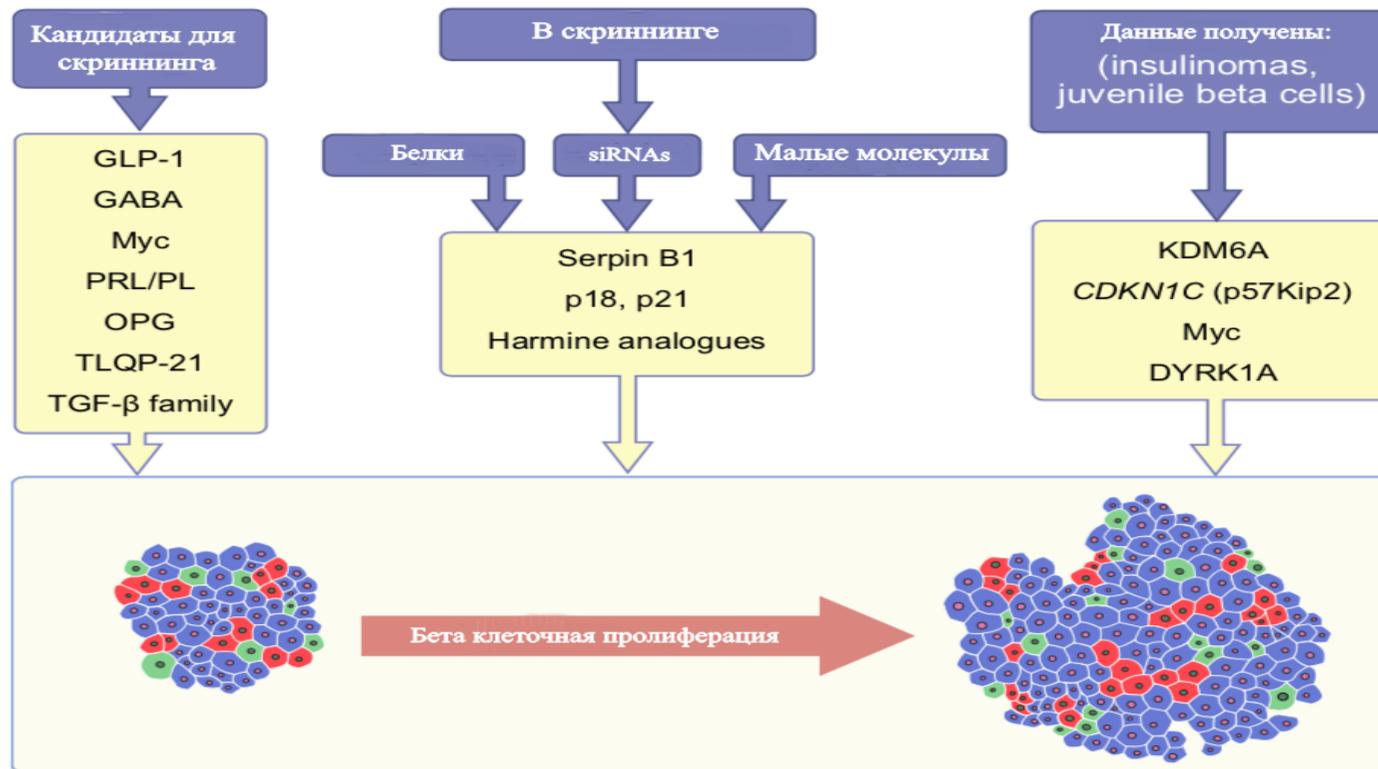
Один из наиболее важных уроков DCST

«...врачи должны сопротивляться искушению, что все дело в нонкомплайенсе, дело в отказе от поиска истинных причин недостаточной компенсации...»

Окружение влияет на образование бета-клетки



Предполагаемые стратегии регенерации β -клеток



Попытки создать зрелые бета-клетки из стволовых клеток



Сентябрь 2020 года

Consensus Report

Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

Melanie J. Davies^{1,2}, David A. D'Alessio³, Judith Fradkin⁴,
Walter N. Kernan⁵, Chantal Mathieu⁶, Geltrude
Mingrone^{7,8}, Peter Rossing^{9,10}, Apostolos Tsapas¹¹,
Deborah J. Wexler^{12,13} **and** John B. Buse¹⁴†

THE LANCET

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

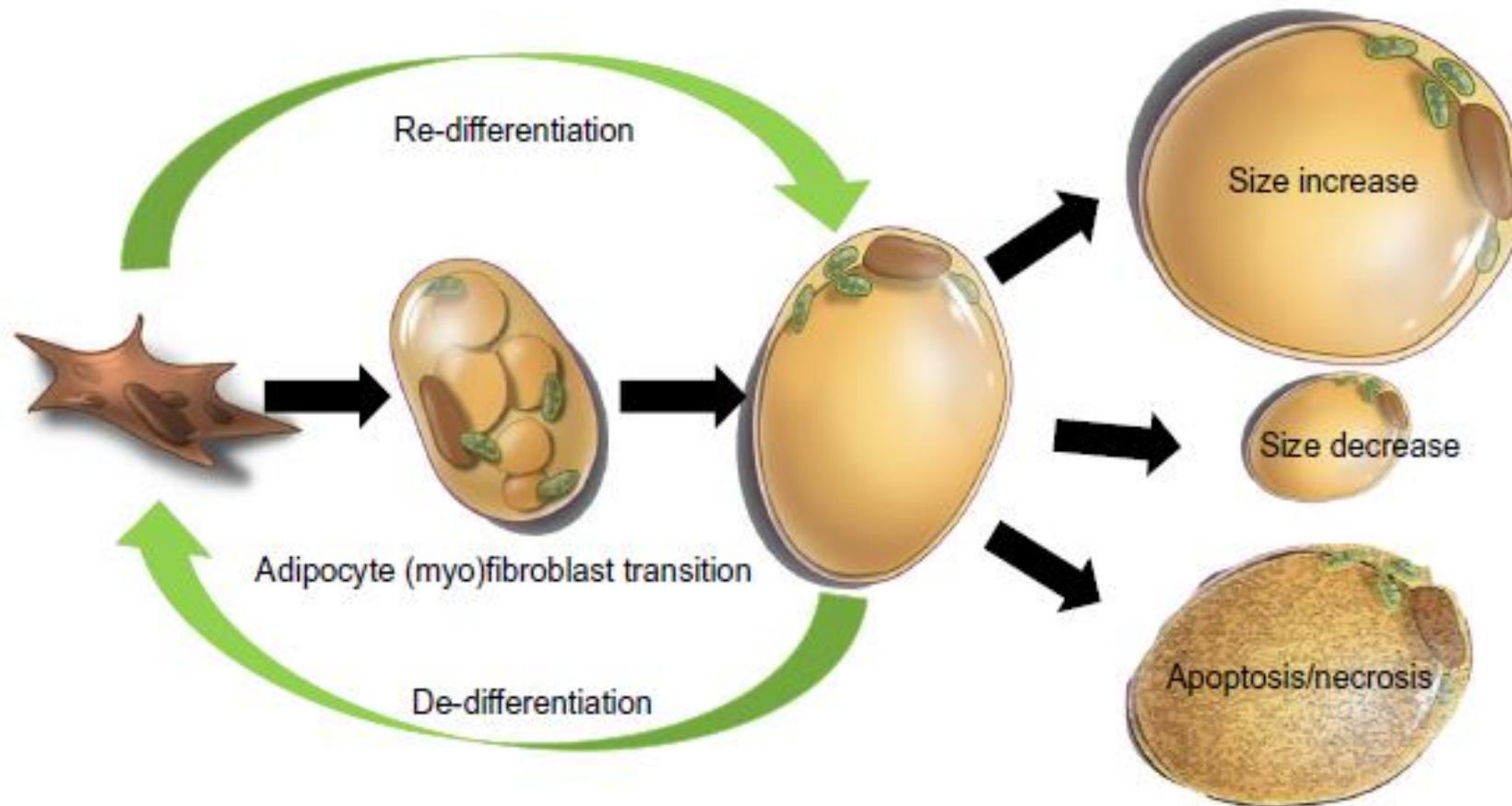
www.thelancet.com

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

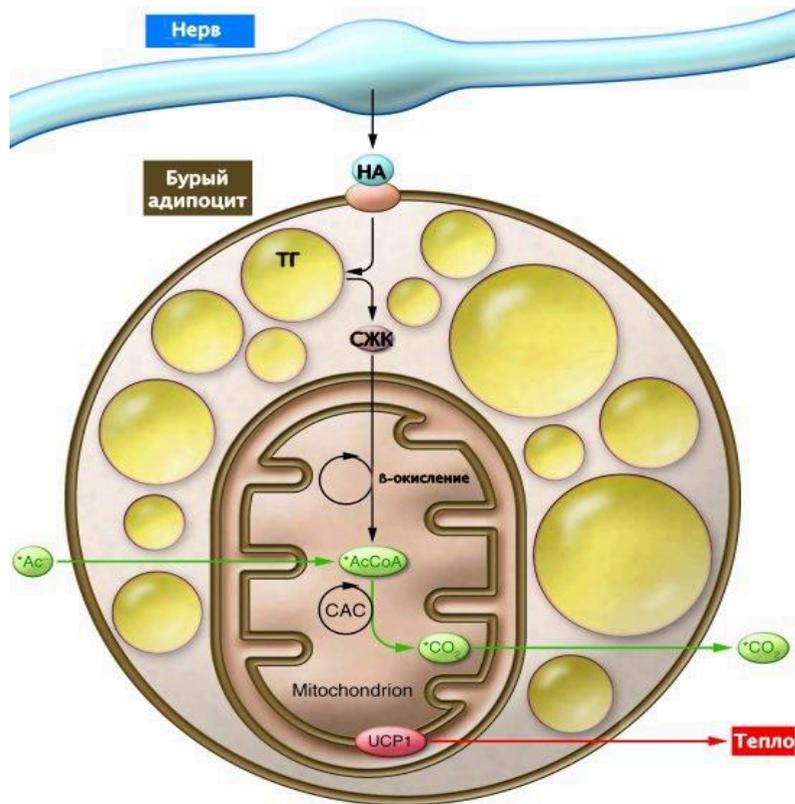
See Editorial page 2193



Варианты дифференцировки адипоцитов



Метаболизм в бурых адипоцитах



При воздействии норадреналина на β3-адренорецепторы происходит активация термогенина (UCP1), который разобщает окисление и фосфорилирование и энергия высвобождается в виде тепла Cannon et al. 2012

Если преобладает АССЗ:

- аГПП-1 с доказанным эффектом на снижение ССЗ: лираглутид > семаглутид > эксенатид)
- иSGLT-2 с доказанным эффектом на снижение ССЗ: **эмпаглифлозин** > канаглифлозин

Преобладает АССЗ

аГПП-1 с доказанными СС преимуществами

ИЛ
И /
И

иSGLT-2 с доказанными СС преимуществами если возможно по СКФ

Если HbA_{1c} выше целевого

Если необходимо усиление терапии или не переносятся аГПП-1 и/или иSGLT-2, необходимо подобрать терапию с доказанной сердечно-сосудистой безопасностью:

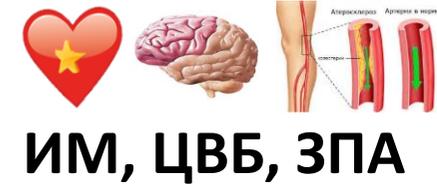
- Рассмотрите добавление препарата другого класса (аГПП-1 или иSGLT-2) с доказанным СС преимуществами
- иДПП-4 (если не принимается аГПП-1)
- Базальный инсулин
- ТЗД
- ПСМ

Механизм повышения СС риска при СД: эволюция представлений

Классические представления

↑ Липиды
↑ Глюкоза
↑ АД
↑ Риск тромбообразования

Ускорение атерогенез



Новые представления

↑ Инсулин
↑ H^+ SGLT-2
↑ Гломерулярной гиперfiltrации
↑ Активности тубулогломерулярной оси
↑ Др. механизмы?

Задержка NA^+ и глюкозы

Увеличение внутрисосудистого объема

↑ Волемического статуса

Гемодинамический и гломерулярный стресс

ХСН

ХБП

Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 8 выпуск 2017 - персонализация выбора

ПРОБЛЕМА	РЕКОМЕНДОВАНЫ (ПРИОРИТЕТ)	БЕЗОПАСНЫ/НЕЙТРАЛЬ НЫ	НЕ РЕКОМЕНДОВАНЫ
Подтвержденные сердечно-сосудистые заболевания(кроме сердечной недостаточности)	иНГЛТ-2 (Эмпаглифлозин 2) аГПП-1 (Лираглутид)	Метформин СМ иДПП-4 иНГЛТ-2 ³ ТЗД Акарбоза Инсулины	СМ(глибенкламид)
Сердечная недостаточность	иНГЛТ-2 (Эмпаглифлозин ²)	Метформин иДПП-4 аГПП-1 иНГЛТ-2 ³ Акарбоза Инсулины(осторожность на старте)	СМ(глибенкламид) ТЗД иДПП-4(саксаглиптин)
ХБП С 1-3а (СКФ ≥ 45 мл/мин/1,73 м ²)	иНГЛТ-2 (Эмпаглифлозин ²) СМ(Гликлазид МВ) аГПП-1 (Лираглутид)	Метформин СМ ТЗД иДПП-4 аГПП-1 иНГЛТ-2(дапаглифлозин не рекомендован при СКФ < 60мл/мин/1,73м ²) Инсулины Акарбоза	СМ(глибенкламид) при СКФ < 60мл/мин/1,73м ²

² По данным исследования EMPA-REG OUTCOME.

³ Исследования сердечно-сосудистых и почечных аспектов безопасности других препаратов класса иНГЛТ-2 продолжаются.