

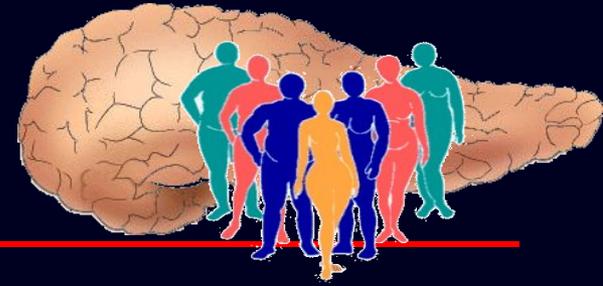
КЛИНИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА И ЛЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Профессор кафедры эндокринологии ММА

Романцова Татьяна Ивановна

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА

определение



Сахарный диабет 2 типа – гетерогенное состояние:

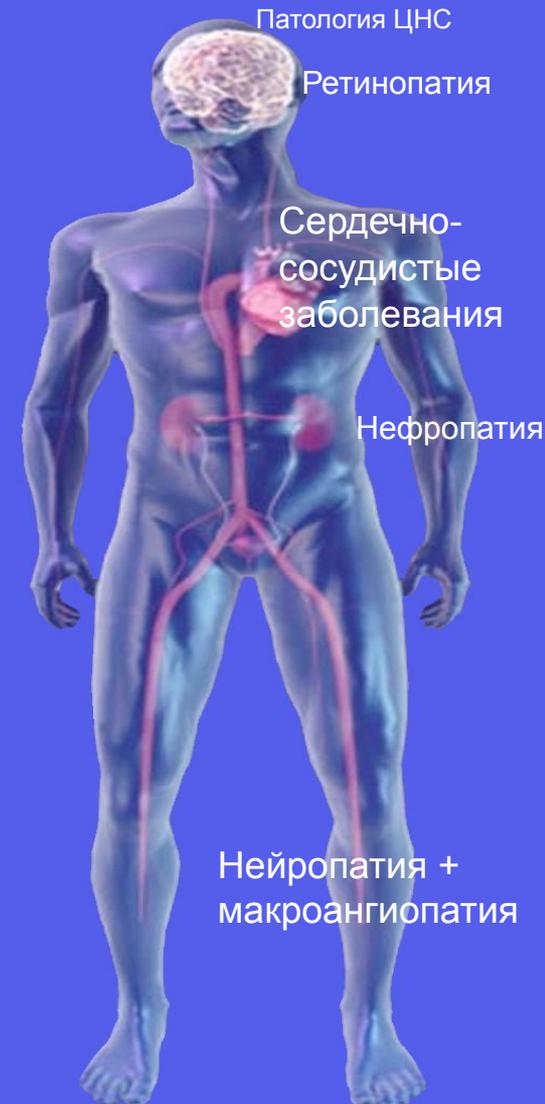
- ✓ преимущественная инсулинорезистентность и относительная недостаточность инсулина
либо
- ✓ преимущественный дефект секреции инсулина
± инсулинорезистентность

- ✓ Среди других форм диабета доля СД 2 типа составляет 85 - 90%
- ✓ Фактическая распространенность в 2- 3 раза превышает регистрируемую по обращаемости

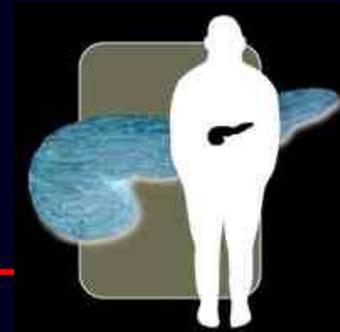
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА

дебют заболевания

- ✓ Гипергликемия - 100%
- ✓ Ожирение - 80%
- ✓ Артериальная гипертензия - 50%
- ✓ Нарушения липидного спектра - 50%
- ✓ Сердечно-сосудистые заболевания - 30%
- ✓ Диабетическая ретинопатия, нейропатия - 3%
- ✓ Диабетическая нефропатия - 5%

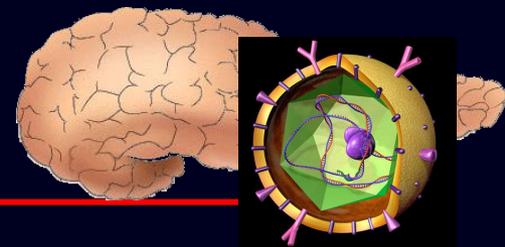


КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СД 2 ТИПА В ДЕБЮТЕ



- ✓ Средний и пожилой возраст больных
- ✓ Отсутствие очевидных причин, нарушающих углеводный обмен (панкреатит, прием глюкокортикоидов и др.)
- ✓ Отсутствие потери веса к моменту установления диагноза
- ✓ Случайное выявление заболевания
(отсутствие яркой клинической симптоматики СД и кетоацидоза)
- ✓ Отягощенный анамнез по СД 2 типа
- ✓ ИМТ ≥ 30 кг/м²
- ✓ ОТ ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин
- ✓ Отсутствие антител к островковым клеткам
- ✓ Отсутствие дефицита инсулина

ХАРАКТЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ LADA

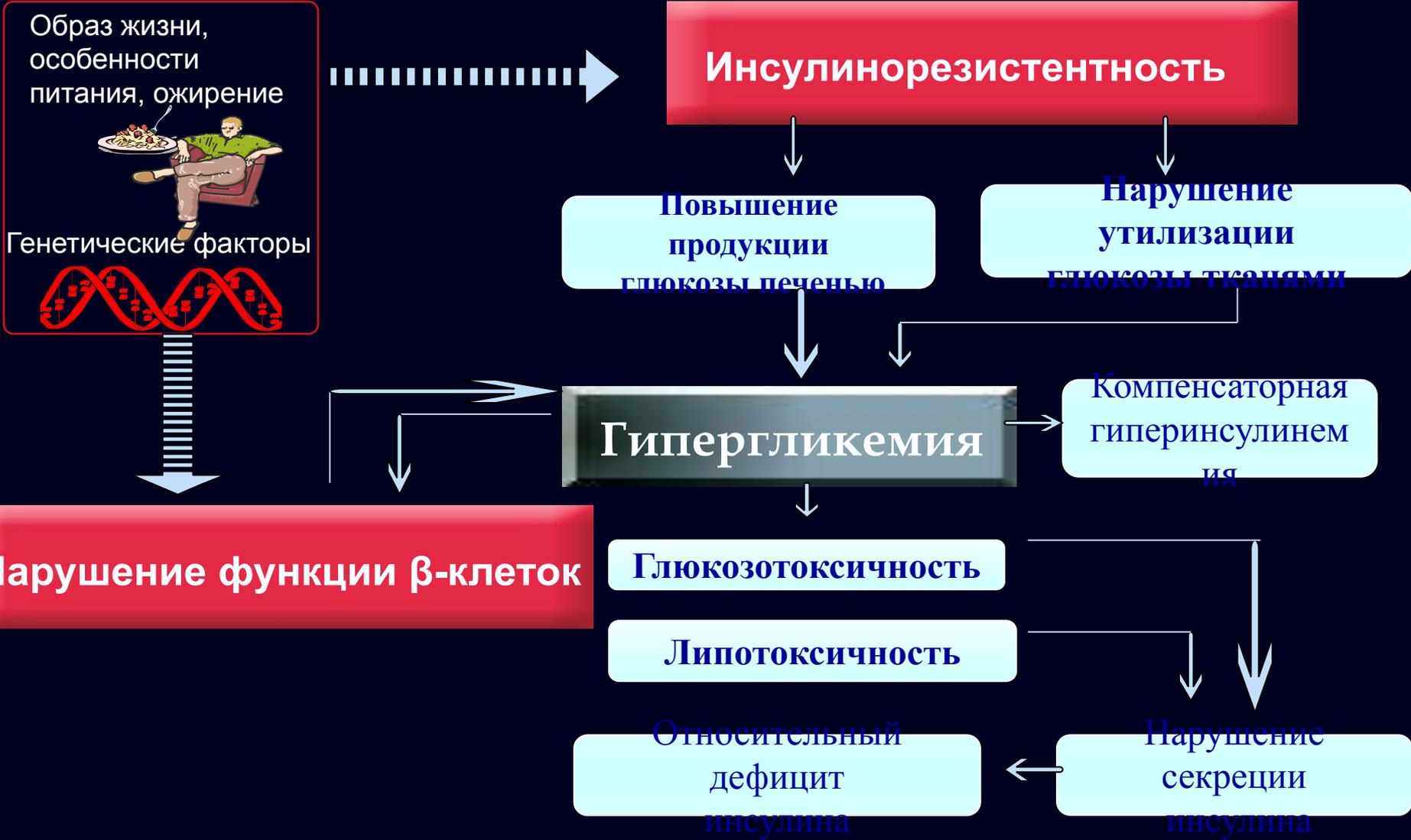


- ✓ Возраст обычно свыше 35 лет
- ✓ Клиническая картина СД 2 типа без ожирения
- ✓ В дебюте - удовлетворительный контроль диетой либо пероральными препаратами
- ✓ Развитие инсулинозависимости в течение 1 - 3 лет

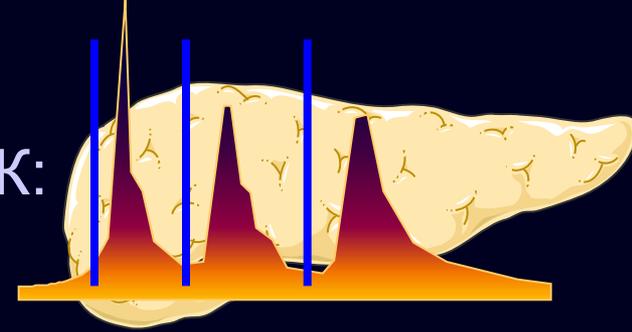
Наличие маркеров СД 1 типа:

- ✓ Низкий уровень С-пептида в сыворотке
- ✓ наличие аутоантител к бета - клетке (ICA) и/или глутаматдекарбоксилазе (GAD)

ПАТОГЕНЕЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА



ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ДЕФЕКТ β - КЛЕТОК: секреция инсулина



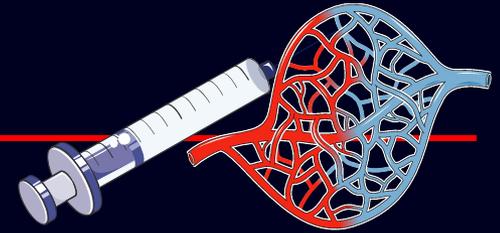
В норме:

- ✓ Пульсирующий тип секреции (10-20-минутные колебания)
- ✓ Быстрое повышение секреции после приема пищи
- ✓ Быстрый возврат к базальному уровню между приемами пищи

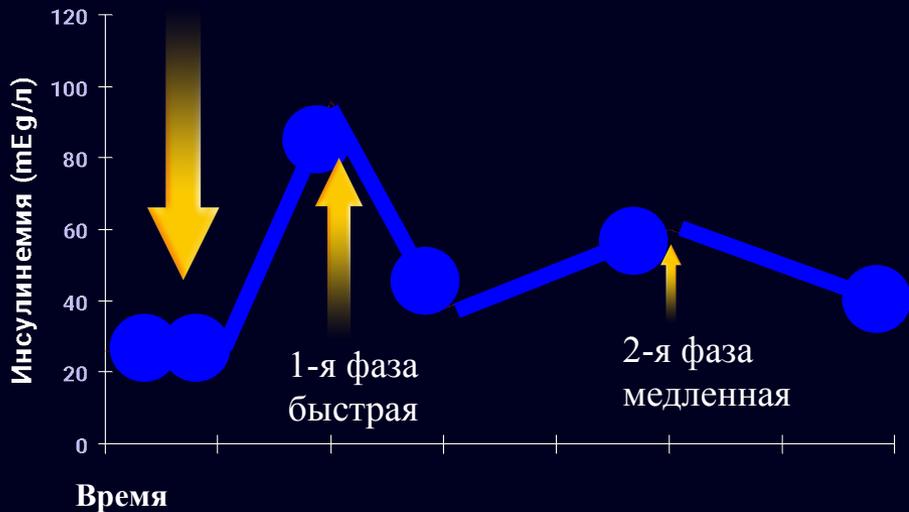
У больного СД 2 типа
(базальная секреция в норме
либо гиперинсулинемия)

- ✓ Нарушение пульсирующего типа секреции
- ✓ Прандиальный инсулиновый ответ снижен в 2 раза
- ✓ Скорость секреции инсулина снижена
- ✓ Уровень инсулина не возвращается к исходному между приемами пищи

Секреция инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой в норме и при СД 2 типа

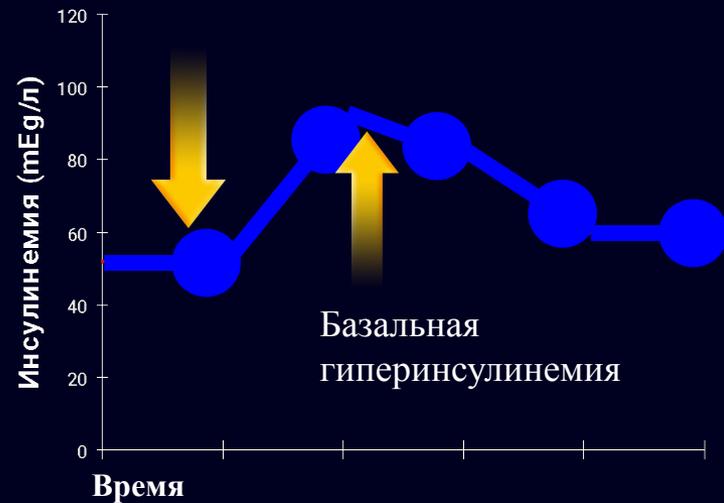


Введение
глюкозы



Двухфазная секреция инсулина в норме

Выпадение первой
секреторной фазы



Секреция инсулина при СД 2 типа

Базальная
гиперинсулинемия

ИЗОФОРМЫ ТРАНСПОРТЕРОВ ГЛЮКОЗЫ



ГЛЮТ 1. Повсеместная локализация



ГЛЮТ 2. Транспорт глюкозы в гепатоцитах, бета-клетках поджелудочной железы, эпителии тонкого кишечника, почках



ГЛЮТ 3. Транспорт глюкозы в нейронах

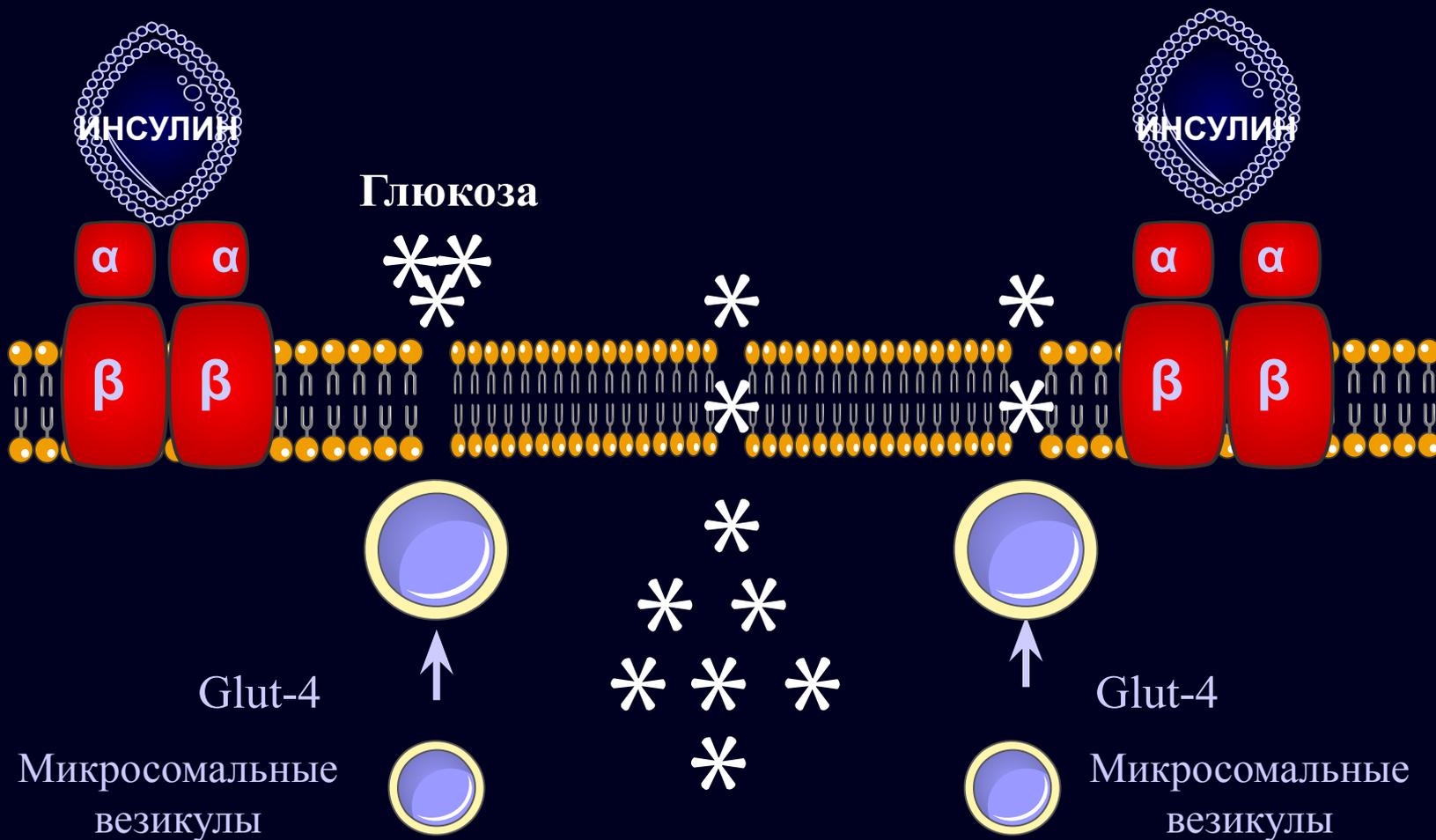


ГЛЮТ 4. Транспорт глюкозы в мышечной и жировой ткани

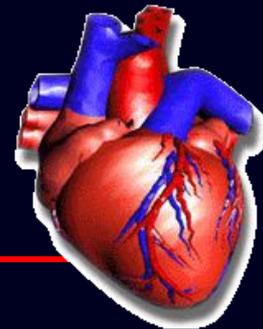


ГЛЮТ 5. Транспорт в клетках кишечника

МЕХАНИЗМ УТИЛИЗАЦИИ ГЛЮКОЗЫ КЛЕТКАМИ В НОРМЕ



Зависимость риска осложнений от показателей HbA1c при СД 2 типа (исследование «UKPDS»)



- При уменьшении уровня HbA1c на 0,9% снижается риск:
- ✓ развития любого осложнения или смерти, связанной с СД, - на 12%
 - ✓ развития микроангиопатии- на 25%
 - ✓ инфаркта миокарда - на 16 %
 - ✓ катаракты - на 24%
 - ✓ развития ретинопатии - на 33 %
-
- ✓ При повышении уровня HbA1c выше 7% риск развития фатального инфаркта миокарда возрастает в 4,5 - 6 раз

Зависимость риска осложнений от показателей АД при СД 2 типа (UKPDS)



Исход : группа А (без лечения).

Цель - АД до 180 /105 мм рт ст

группа Б (каптоприл, атенолол).

Цель - АД до 150 / 85 мм рт ст

В динамике : группа А - АД =154 / 87 мм рт ст

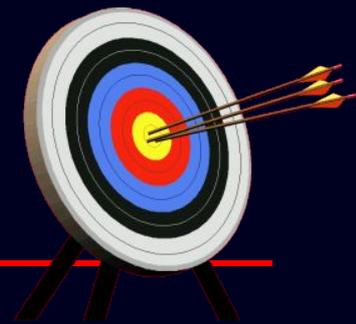
группа Б - АД =144 / 82 мм рт ст

При строгом контроле АД снижается риск:

- ✓ развития осложнений СД - на 24%
- ✓ смерти, связанной с осложнениями СД - на 32%
- ✓ развития микроангиопатии- на 37%
- ✓ инсульта - на 44 %
- ✓ сердечной недостаточности - на 56%
- ✓ развития ретинопатии - на 34 %

КОНТРОЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ СД 2 ТИПА

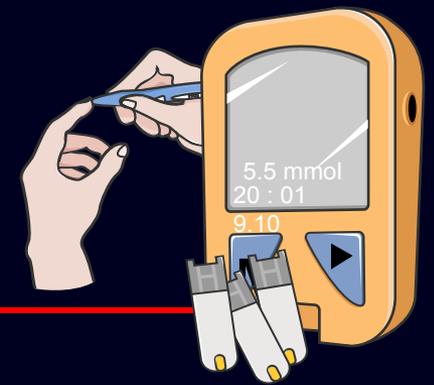
(European NIDDM Policy Group, 1998-1999)



азмы)

Параметры	Низкий риск	Риск макро-ангиопатии	Риск микро-ангиопатии
Глюкоза (ммоль/л) - (вен. плазма) натощак	$\leq 6,1$	$> 6,1$	$\geq 7,0$
-самоконтроль (капил.) натощак	$\leq 5,5$	$> 5,5$	$\geq 6,1$
после еды	$< 7,5$	$\geq 7,5$	> 9
Hb A1c (%)	$\leq 6,5$	$> 6,5$	$> 7,5$
Триглицериды	$< 1,7$	1,7- 2,2	$\geq 2,2$
Холестерин	$< 4,8$	4,8 - 6	$\geq 6,0$
ЛПВП	$> 1,2$	1-1,2	< 1
ЛНП (ммоль/л)	< 3	< 4	≥ 4
АД	$< 140/ 85$		

Индивидуальные критерии компенсации у больных СД 2 типа



Достижение полной компенсации УСЛОВИЯ:

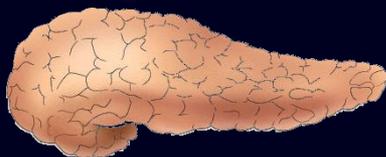
- ✓ сохраннный интеллект
- ✓ наличие личных средств самоконтроля
- ✓ высокий уровень знаний о СД
- ✓ отсутствие в анамнезе ОНМК
- ✓ отсутствие нестабильной стенокардии
- ✓ отсутствие гипогликемии

ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ УРОВЕНЬ ГЛИКЕМИИ



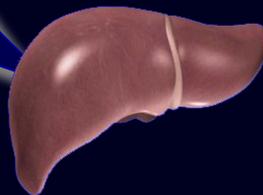
Количество и состав углеводов, поступающих из ЖКТ

Синтез и секреция инсулина

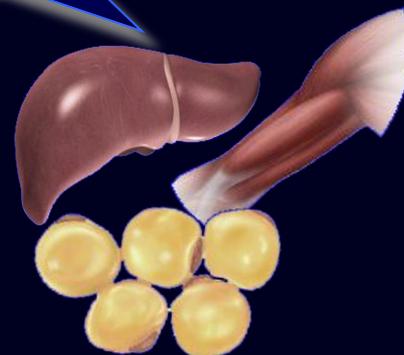


Уровень глюкозы

Продукция глюкозы печенью



Утилизация глюкозы тканями



ОСНОВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ТЕРАПИИ СД 2 ТИПА



- ✓ Диета
- ✓ Дозированные физические нагрузки
- ✓ Обучение больного и самоконтроль
- ✓ Пероральные сахароснижающие средства:
 - ингибиторы альфа-глюкозидазы
 - бигуаниды
 - препараты сульфонилмочевины
 - комбинированные препараты (бигуаниды + СМ)
 - прандиальные регуляторы гликемии
 - тиазолидиндионы
 - инкретиномиметики
- ✓ Инсулинотерапия
 - комбинированная с ПССП
 - монотерапия
- ✓ Профилактика и лечение поздних осложнений

ДИЕТОТЕРАПИЯ СД 2 ТИПА



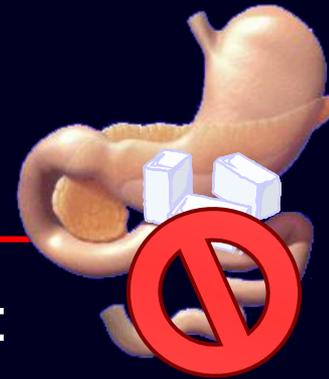
Основные цели:

- ✓ коррекция избыточного веса
- ✓ оптимизация показателей углеводного обмена
- ✓ коррекция дислипидемии
- ✓ сокращение потребления соли (при артериальной гипертензии), белка (при нефропатии)

Основные принципы:

- ✓ сокращение потребления калорий (15-17 ккал/кг при ожирении)
- ✓ углеводы-50-60 %, белки 15-20%, жиры 30 %
- ✓ дробное питание (5-6 раз в день)
- ✓ исключение моно- и дисахаридов
- ✓ ограничение потребления насыщенных жиров
- ✓ ограничение потребления холестерина (менее 300 г в сутки)
- ✓ употребление продуктов с высоким содержанием пищевых волокон
- ✓ сокращение приема алкоголя

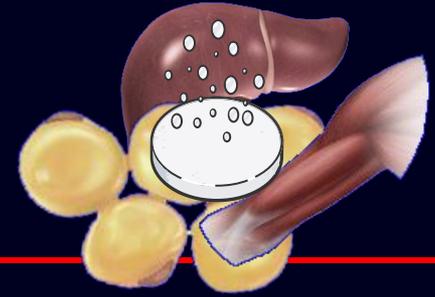
ИНГИБИТОРЫ α -ГЛИКОЗИДАЗЫ: Акарбоза (Глюкобай)



- ✓ Механизм действия (антигипергликемический): подавление гидролиза полисахаридов, уменьшение всасывания моносахаридов из кишечника (предупреждение постпрандиальной гипергликемии)
- ✓ Режим дозирования: по 50-100 мг 3 раза в день, средняя доза - 300 мг в сутки
- ✓ Побочные эффекты: метеоризм, диарея, повышение активности трансаминаз, снижение сывороточного железа
- ✓ Противопоказания: грыжи, неспецифический язвенный колит, диабетическая энтеропатия, гастропарез.

БИГУАНИДЫ: Метформин

(таблетки по 500, 850, 1000 мг)



МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ:

Снижение продукции глюкозы печенью:
подавление глюконеогенеза

Повышение утилизации глюкозы тканями:
увеличение числа и аффинности
рецепторов инсулина, стимуляция
транспортеров глюкозы

Торможение всасывания и усиление
утилизации глюкозы в тонком кишечнике

Угнетение липолиза в жировых
и мышечных тканях

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

- ✓ Лактацидоз
- ✓ Снижение всасывания
витамина В₁₂ и фолиевой кислоты
- ✓ Диспептические явления

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ:

- ✓ Оценка функции печени
и почек, уровня лактата,
коагулограмма, исключение
анемии, сердечно-сосудистой
недостаточности
- ✓ Дозы: от 500 до 2500 мг/сут

Противопоказания к назначению метформина

- ✓ **Нарушения функции почек**

(креатинин крови > 1 ммоль/л, клиренс креатинина < 50 мл/ мин)

- ✓ **Гипоксия любой этиологии**

(сердечно-сосудистые заболевания, заболевания легких, анемия, инфекции)

Временная отмена метформина:

- ✓ **острые осложнения СД**

- ✓ **злоупотребление алкоголем**

- ✓ **беременность и лактация**

- ✓ **лактацидоз в анамнезе**

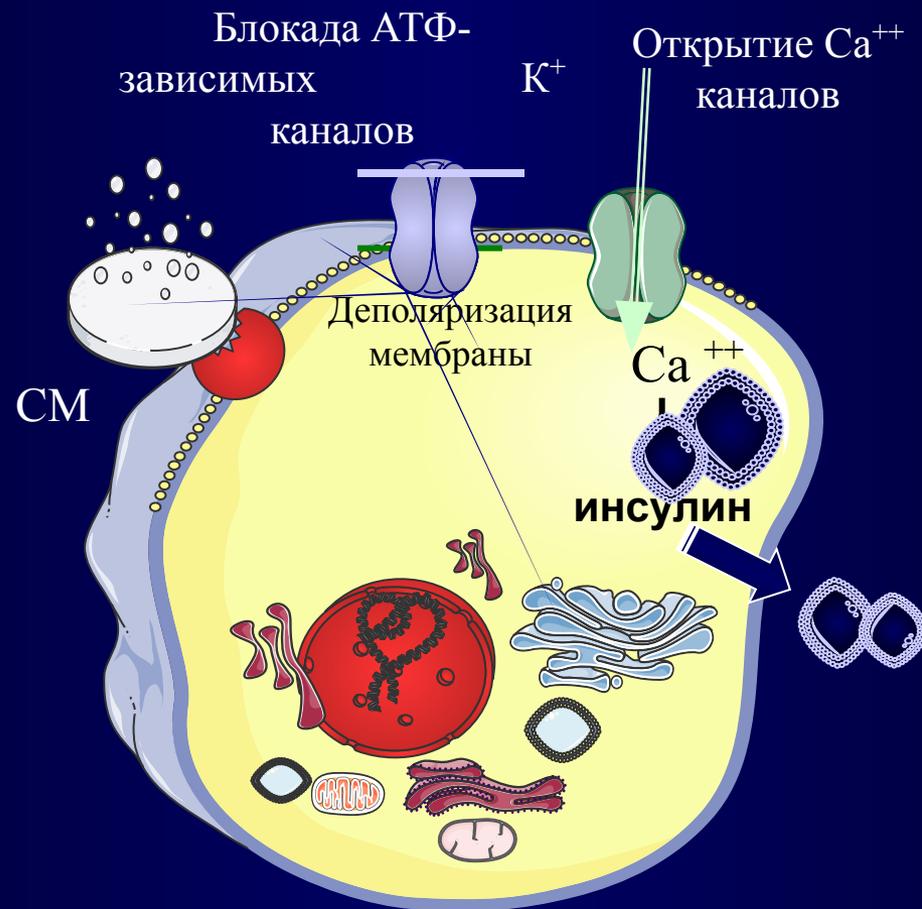
- ✓ **исследования с в/в введением йод-контрастных веществ**

- ✓ **хирургические вмешательства**

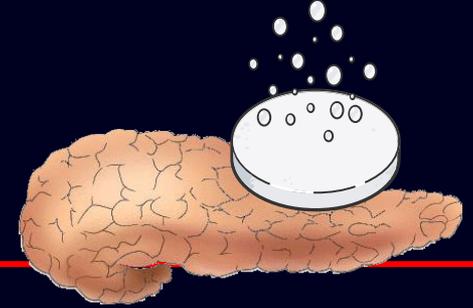
ПРЕПАРАТЫ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ

- ✓ Препараты 1 генерации (*толбутамид, карбутамид и др.*) - не применяются с 1998 г.
- ✓ Препараты 2 генерации
 - глибенкламид (*Манинил, Даонил, Эугликон*)
 - глипизид (*Минидиаб, Глюкоترول*)
 - гликлазид (*Диабетон, Диамикрон, Предиан*)
 - гликвидон (*Глюренорм*)
- ✓ Препараты 3 генерации
 - глимепирид (*Амарил*)

Механизм действия



ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ ГЛИМЕПИРИДА (Амарил)



- ✓ Выраженный сахароснижающий эффект при умеренном приросте инсулина
- ✓ Быстрое начало действия (связывается с субъединицей рецептора 65 кДа)
- ✓ Низкий риск гипогликемии (быстрая диссоциация с рецептором)
- ✓ Однократный режим приема (пролонгированное действие)
- ✓ Выраженное внепанкреатическое действие : усиление захвата глюкозы тканями (стимуляция транслокации ГЛЮТ 4)
- ✓ Антиатерогенный эффект (подавление агрегации тромбоцитов)
- ✓ Отсутствие негативного влияния на сердечно-сосудистую систему (не взаимодействует с АТФ-зависимыми K^+ - каналами миокарда)

ПРАНДИАЛЬНЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ ГЛИКЕМИИ (ГЛИНИДЫ)

- ✓ Быстрое начало действия
- ✓ Короткий период полувыведения (30-60 мин)
- ✓ Короткая продолжительность действия (до 1,5 часа),
- ✓ Низкий риск гипогликемии



Репаглинид (Новонорм)

производное бензойной к-ты

Таблетки по 0,5, 1 и 2 мг

- ✓ Макс. доза 16 мг в сутки

Коррекция дозы не чаще одного раза в неделю

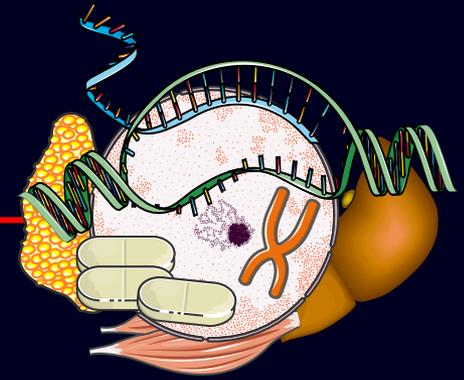
Натеглинид (Старликс)

производное фенилаланина

Таблетки по 60 и 120 мг

- ✓ Макс. доза 540 мг в сутки

ТИАЗОЛИДИНДИОНЫ (глитазоны) - сенситайзеры инсулина



- ✓ Росиглитазон (Авандия)
табл. по 4 мг
- ✓ Пиоглитазон (Актос) -
табл. по 15, 30, 45 мг
 - Регулируют транскрипцию генов, кодирующих пептиды, воздействующие на углеводный, жировой и белковый обмен

- ✓ Повышают чувствительность тканей к инсулину, снижают инсулинорезистентность:
 - ремоделирование жировой ткани
 - блокада действия α -фактора некроза опухоли
 - повышение активности транспортеров глюкозы
 - повышение уровня ЛПВП, снижение уровня триглицеридов

Инкретиномиметики: эксенатид (Баета)



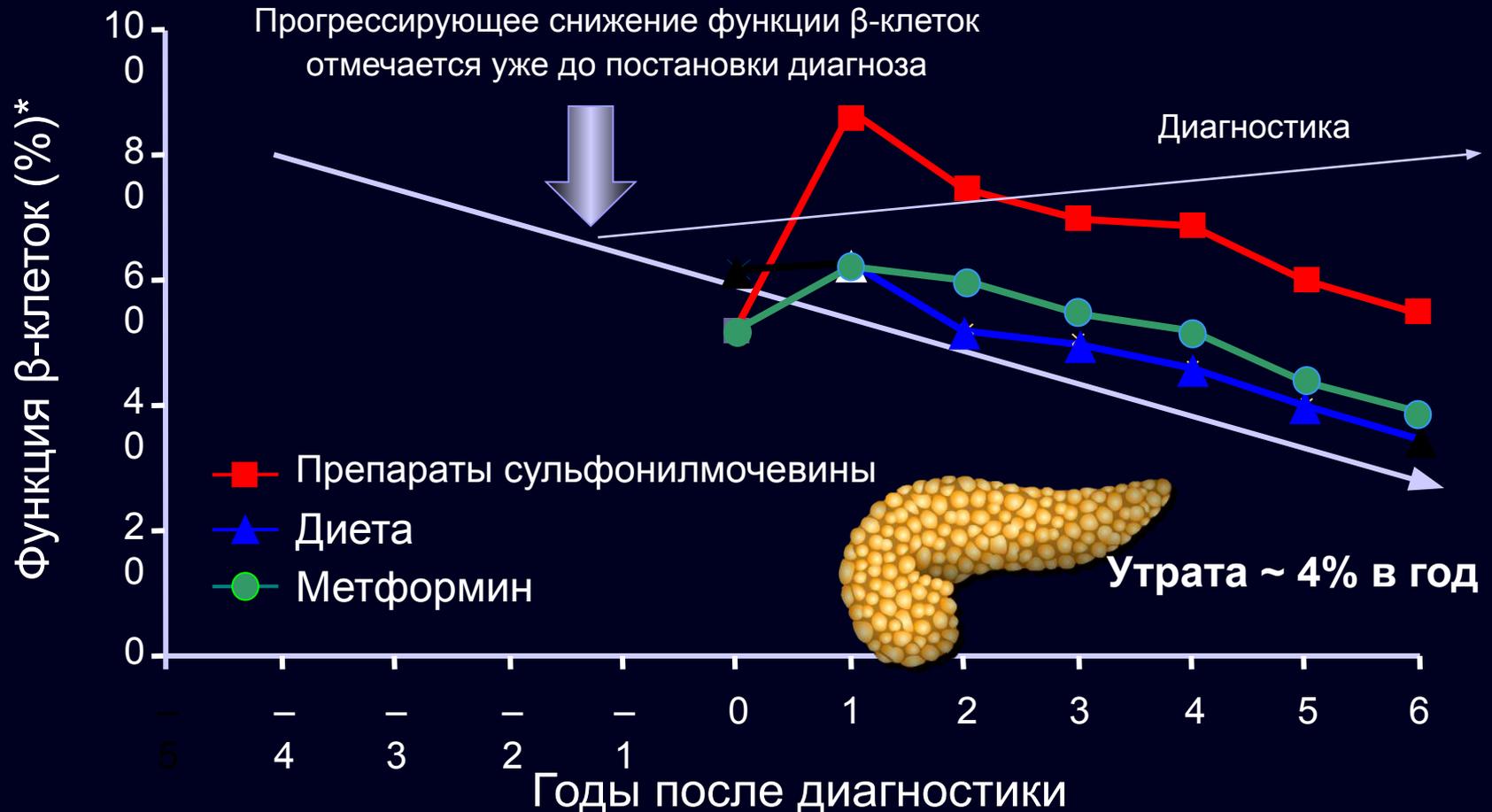
Глюкагоноподобный пептид-1

- ✓ Секретируется L- клетками кишечника
- ✓ Стимулирует секрецию инсулина по глюкозо-зависимому механизму
- ✓ Снижает продукцию глюкозы печенью путем подавления секреции глюкагона
- ✓ Подавляет перистальтику желудка, снижает аппетит
- ✓ Усиливает пролиферацию и неогенез β -клеток

Эксенатид (Баета)

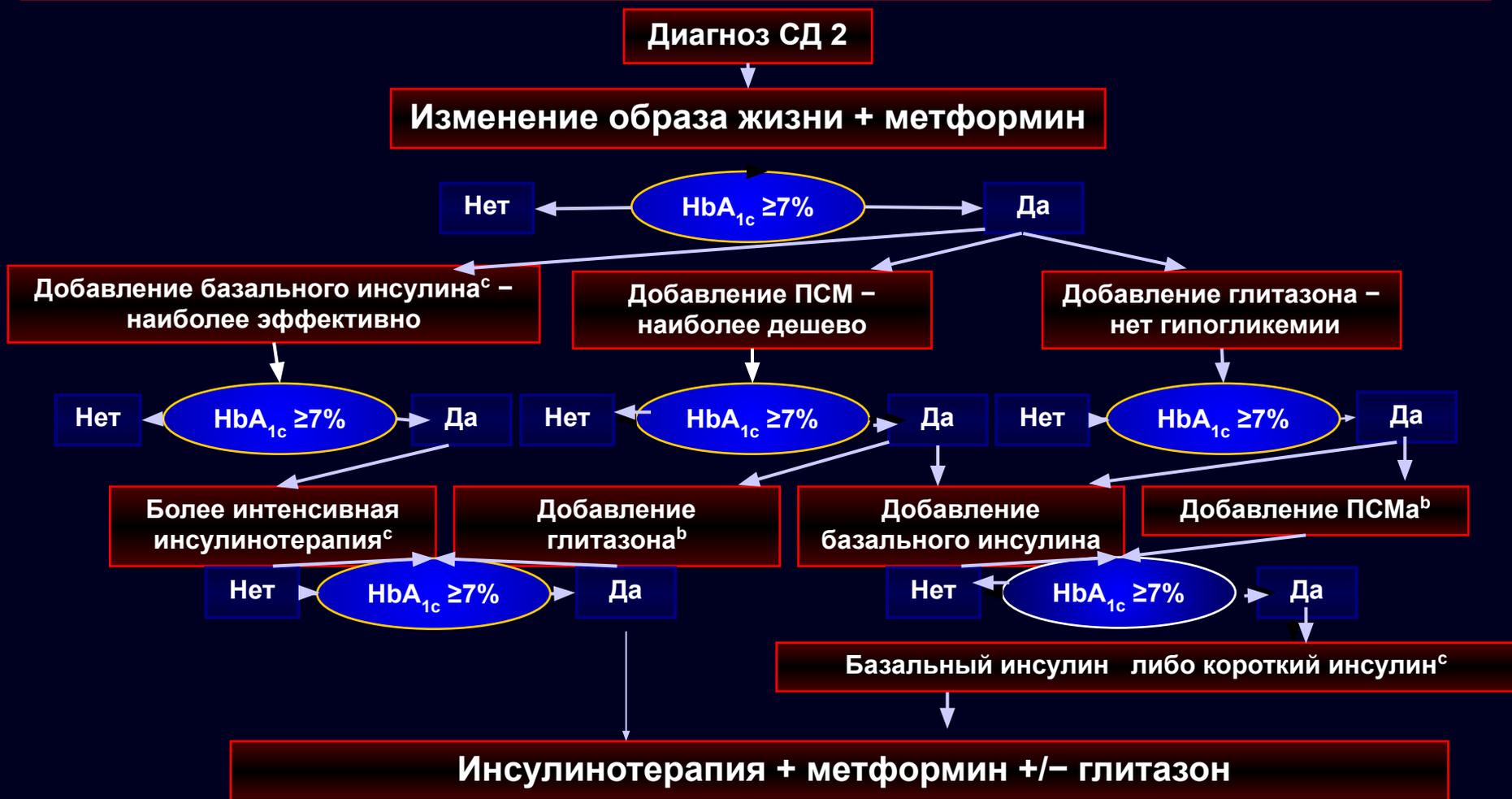
- ✓ Эксенатид – синтетический аналог белка слюнных желез ящерицы Gila Monster (эксендин-4)
- ✓ Связывается с рецепторами ГПП-1
- ✓ НАЗНАЧАЕТСЯ с метформином, препаратами сульфонилмочевины или их комбинацией
- ✓ Подкожные инъекции по 5 мкг за 1 час до еды дважды в сутки (ч-з месяц при необходимости по 10 мкг дважды)

Функция β -клеток снижается по мере увеличения длительности диабета



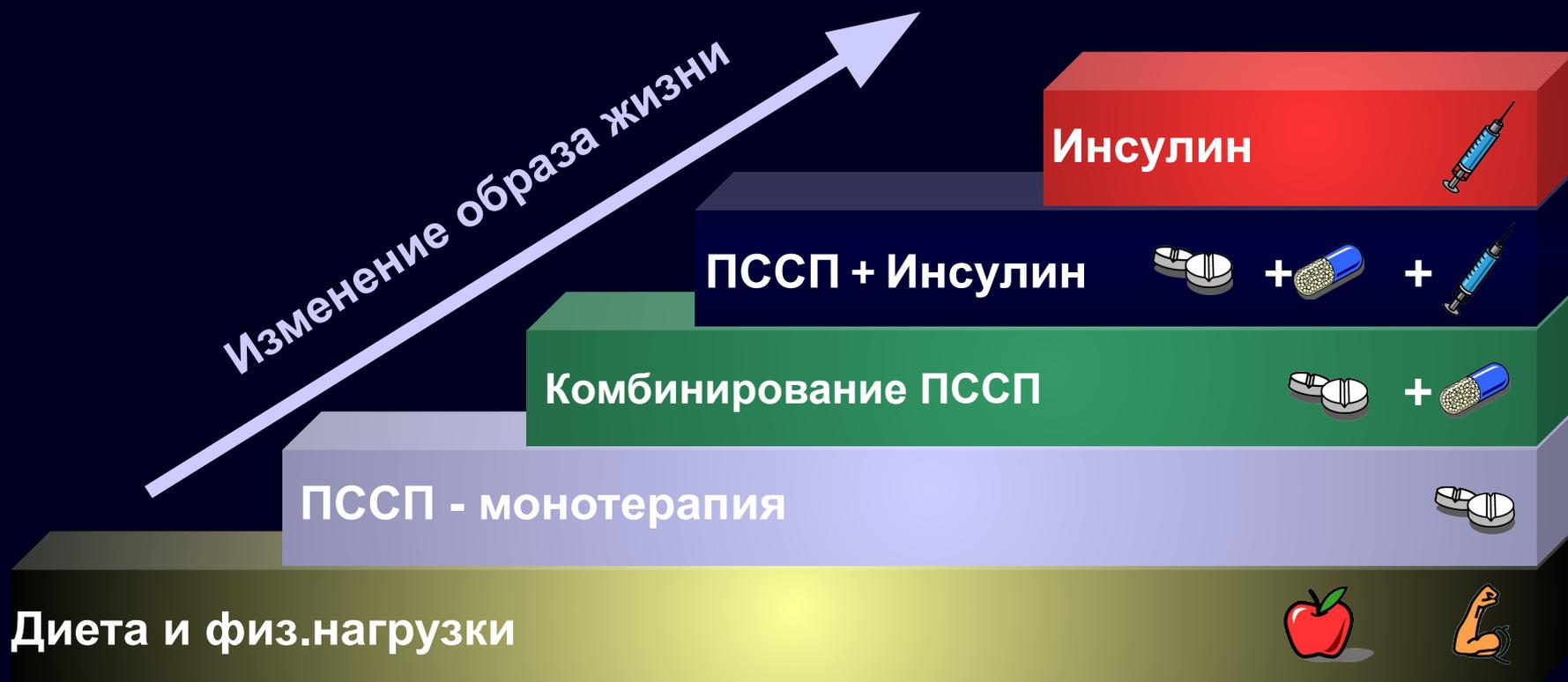
*Beta-cell function measured by homeostasis model assessment (HOMA).
Adapted from UKPDS 16 Group. *Diabetes*. 1995;44:1249–1258.

Алгоритм лечения СД 2 типа (консенсус ADA/EASD, 2006)



Проверка HbA_{1c} каждые 3 месяца до $HbA_{1c} < 7\%$, затем каждые 6 месяцев

Тактика терапии СД 2 типа



Благодарю за внимание ! Вопросы ?

