



ФГБОУ ВО Первый Московский Государственный
Медицинский Университет им. И.М. Сеченова

кафедра эндокринологии

Современные подходы к диагностике и лечению сахарного диабета 2 типа

Павлова Мария Геннадиевна

Доцент, к.м.н.

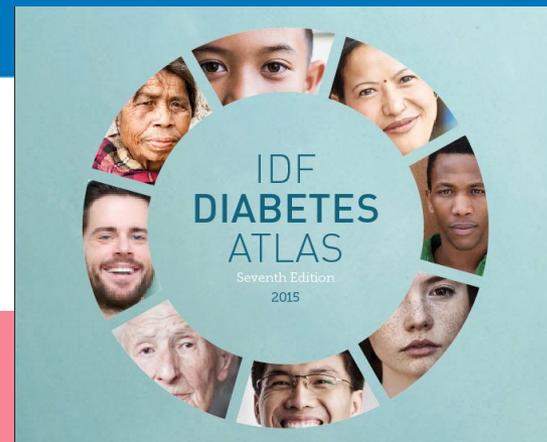
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ - определение

- **Сахарный диабет** - группа метаболических нарушений, характеризующихся гипергликемией, обусловленной дефектом секреции инсулина, действием инсулина или обоими факторами
ВОЗ, 1999 г.
- **Сахарный диабет** - хроническая гипергликемия, которая сопровождается поражением практически всех органов и систем (особенно почек, органов зрения, нервной и сердечно-сосудистой систем, кровеносных сосудов)



International Diabetes Federation

The Global Burden



2011 год - 366 млн человек с диабетом;
2012 год - 371 млн человек с диабетом;
2013 год - 382 млн человек с диабетом;
2015 год - 415 млн человек с диабетом
К 2040 году - 642 млн

✓ Каждые 10 секунд в мире становится на 2 больных сахарным диабетом больше.

Это 7 миллионов в год.

✓ Каждые 7 секунд 1 человек умирает от связанного с диабетом заболевания.

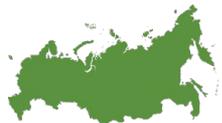
Это 4 миллиона в год.



world diabetes day
14 November



А на самом деле?



NATION — Всероссийское эпидемиологическое исследование распространенности сахарного диабета 2 типа у взрослого населения РФ

26 620

УЧАСТНИКОВ

8

ФЕДЕРАЛЬНЫХ ОКРУГОВ

63

РЕГИОНА



Исследование проведено по инициативе ФГБУ «Эндокринологический научный центр» в рамках меморандума, подписанного между ФГБУ ЭНЦ и «Санофи Россия» 28 февраля 2013 года в Кремле в присутствии президентов России В.В. Путина и Франции Ф. Олланда. Научный руководитель исследования - академик РАН, президент Российской ассоциации эндокринологов И.И. Дедов.

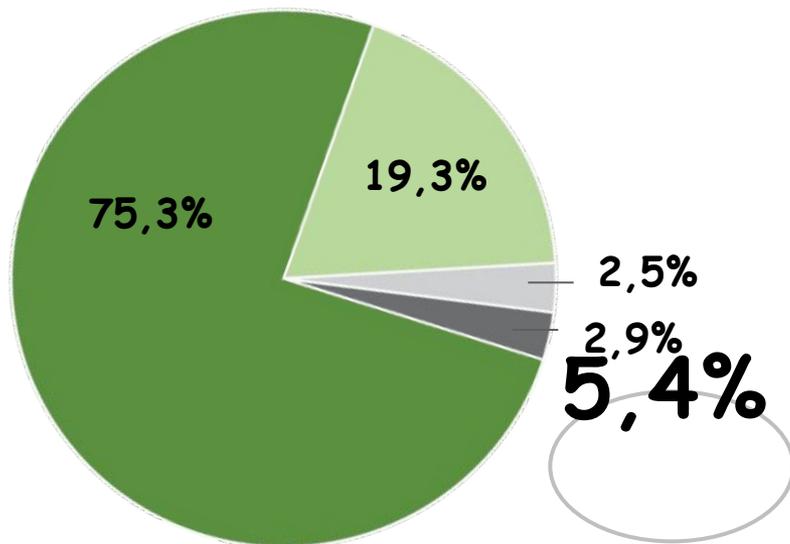
Первое в России масштабное эпидемиологическое исследование по СД2

NATION

Всероссийское эпидемиологическое исследование распространённости сахарного диабета 2 типа у взрослого населения РФ

26 620

УЧАСТНИКОВ



- Норма (HbA1c < 5,7% и отсутствие диагноза в анамнезе)
- Предиабет (5,7% ≤ HbA1c < 6,5% и отсутствие диагноза в анамнезе)
- Диагностированный СД 2 типа (диагноз в анамнезе вне зависимости от значения HbA1c)
- Недиагностированный СД 2 типа (HbA1c ≥ 6,5% и отсутствие диагноза в анамнезе)

Около 6 млн.
человек в России
страдают СД2

Более половины людей с СД2 не знают о наличии у них заболевания

Почти 20% населения РФ находится в стадии предиабета

Диагностика

Диагностические критерии сахарного диабета (ВОЗ, 1999-2006)

Случайное
определение
 $\geq 11,1$ ммоль/л

Пероральный глюкозотолерантный тест
(ПГТТ) с 75 г глюкозы (сухое вещество)

Концентрация глюкозы в ммоль/л
(мг/дл)

Цельная кровь

венозная

капиллярная

Плазма

венозная

Натощак

$\geq 6,1$
(≥ 110)

$\geq 6,1$
(≥ 110)

$\geq 7,0$
(≥ 126)

НbA1c

ГЛИКИРОВАННЫЙ ГЕМОГЛОБИН

«золотой» стандарт в оценке компенсации углеводного обмена у пациентов с СД

С 2011 г. ВОЗ одобрила использование НbA1c для диагностики СД

СД НbA1c $\geq 6,5\%$ (норма -

ADA
 $\leq 5,7\%$

Кратность измерения - 1 раз в 3 мес.

HbA1c



ГЛЮКОЗА ПЛАЗМЫ

Соответствие HbA1c среднесуточному уровню глюкозы плазмы (ССГП) за последние 3 мес.

HbA1c, %	ССГП, ммоль/л	HbA1c, %	ССГП, ммоль/л	HbA1c, %	ССГП, ммоль/л	HbA1c, %	ССГП, ммоль/л
4	3,8	8	10,2	12	16,5	16	22,9
4,5	4,6	8,5	11,0	12,5	17,3	16,5	23,7
5	5,4	9	11,8	13	18,1	17	24,5
5,5	6,2	9,5	12,6	13,5	18,9	17,5	25,3
6	7,0	10	13,4	14	19,7	18	26,1
6,5	7,8	10,5	14,2	14,5	20,5	18,5	26,9
7	8,6	11	14,9	15	21,3	19	27,7
7,5	9,4	11,5	15,7	15,5	22,1	19,5	28,5

Алгоритмы специализированной медицинской помощи
больным сахарным диабетом 7-ый выпуск 2015

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

✓ Сахарный диабет 1 типа

деструкция β -клеток поджелудочной железы, приводящая к развитию абсолютного дефицита инсулина

- А. Аутоиммунный
- Б. Идиопатический

✓ Сахарный диабет 2 типа

Преимущественная инсулинорезистентность и относительная недостаточность инсулина или преимущественный дефект секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

✓ Другие типы сахарного диабета

1. Генетические дефекты функции β -клеток
2. Генетические дефекты действия инсулина
3. Болезни экзокринной части поджелудочной железы
4. Эндокринопатии
5. Индуцированный лекарствами или химическими веществами СД
6. СД инфекционной природы
7. Необычные формы иммуно-опосредованного СД
8. Генетические синдромы, включающие СД

✓ Гестационный сахарный диабет

Гипергликемия, впервые выявленная во время беременности, но не соответствующая критериям «манифестного» СД: глюкоза венозной плазмы натощак $\geq 5,1$ но $< 7,0$ ммоль/л

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

✓ Гестационный сахарный диабет –

Гипергликемия, впервые выявленная во время беременности, но не соответствующая критериям «манифестного» СД: глюкоза венозной плазмы натощак $\geq 5,1$ но $< 7,0$ ммоль/л

✓ Факторы высокого риска развития ГСД:

1. ИМТ > 25 кг/м²
2. Родственники I степени родства с СД
3. ГСД или другие нарушения углеводного обмена в анамнезе
4. Глюкозурия во время данной беременности

✓ Факторы среднего риска развития ГСД:

1. Возраст старше 30 лет
2. Рождение ребенка весом более 4 кг или мертворождение в анамнезе
3. Рождение детей с врожденными пороками развития
4. Привычное невынашивание
5. Быстрая прибавка веса, многоводие

Диагноз

ДИАГНОЗ

4. ТРЕБОВАНИЯ К ФОРМУЛИРОВКЕ ДИАГНОЗА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ*

- Сахарный диабет 1 типа (2 типа) или Сахарный диабет вследствие (указать причину)
- **Диабетические микроангиопатии:**
 - ретинопатия (указать стадию на левом глазу, на правом глазу);
 - состояние после лазеркоагуляции сетчатки или оперативного лечения (если проводились) от... года
 - нефропатия (указать стадию)
- **Диабетическая нейропатия** (указать форму)
- **Синдром диабетической стопы** (указать форму)
- **Диабетическая нейроостеоартропатия** (указать стадию)
- **Диабетические макроангиопатии:**
 - ИБС (указать форму)
 - Сердечная недостаточность (указать функциональный класс по NYHA)
 - Цереброваскулярные заболевания (указать какие)
 - Хроническое облитерирующее заболевание артерий нижних конечностей (указать стадию)
- Артериальная гипертензия (указать степень)
- Дислипидемия
- Сопутствующие заболевания

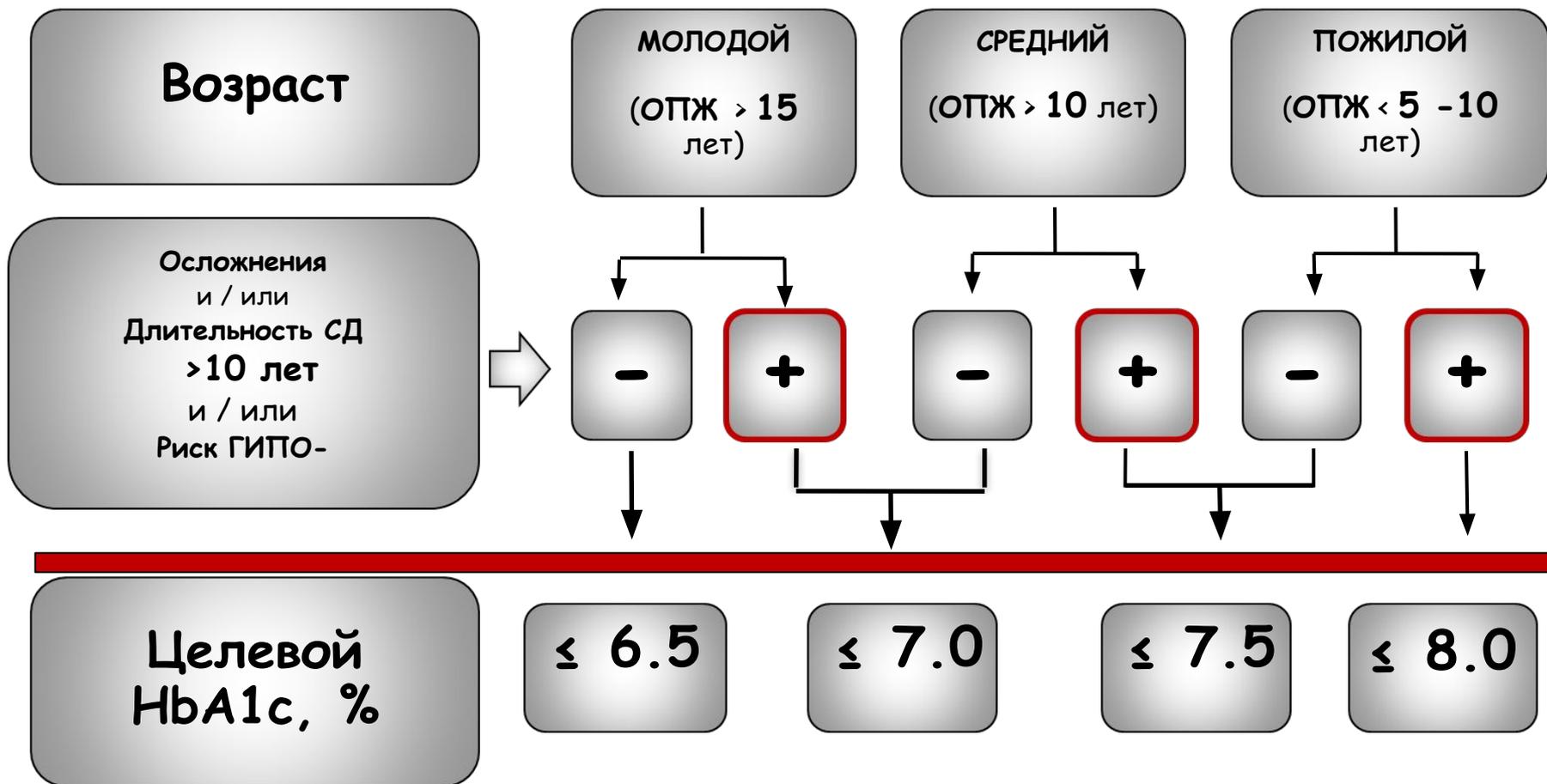
* После формулировки диагноза указать индивидуальный целевой уровень гликемического контроля.

Важно! Понятие тяжести СД в формулировке диагноза исключено. Тяжесть СД определяется наличием осложнений, характеристика которых указана в диагнозе.

Алгоритм

индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c

Алгоритмы
специализированной
медицинской помощи больным
сахарным диабетом 7-ый
выпуск 2015 год



* ОПЖ - ожидаемая продолжительность жизни

Диагноз (пример)

Сахарный диабет 2 типа. Диабетическая микроангиопатия: нефропатия на стадии микроальбуминурии ХБП С3аА2.

Диабетическая периферическая полинейропатия дистальный тип сенсорная симметричная форма. Диабетическая макроангиопатия: ИБС, безболевая? ишемия миокарда. Артериальная гипертензия II

стадии, 2 степени повышения АД, риск 4. Атеросклероз аорты, брахиоцефальных артерий, артерий нижних конечностей.

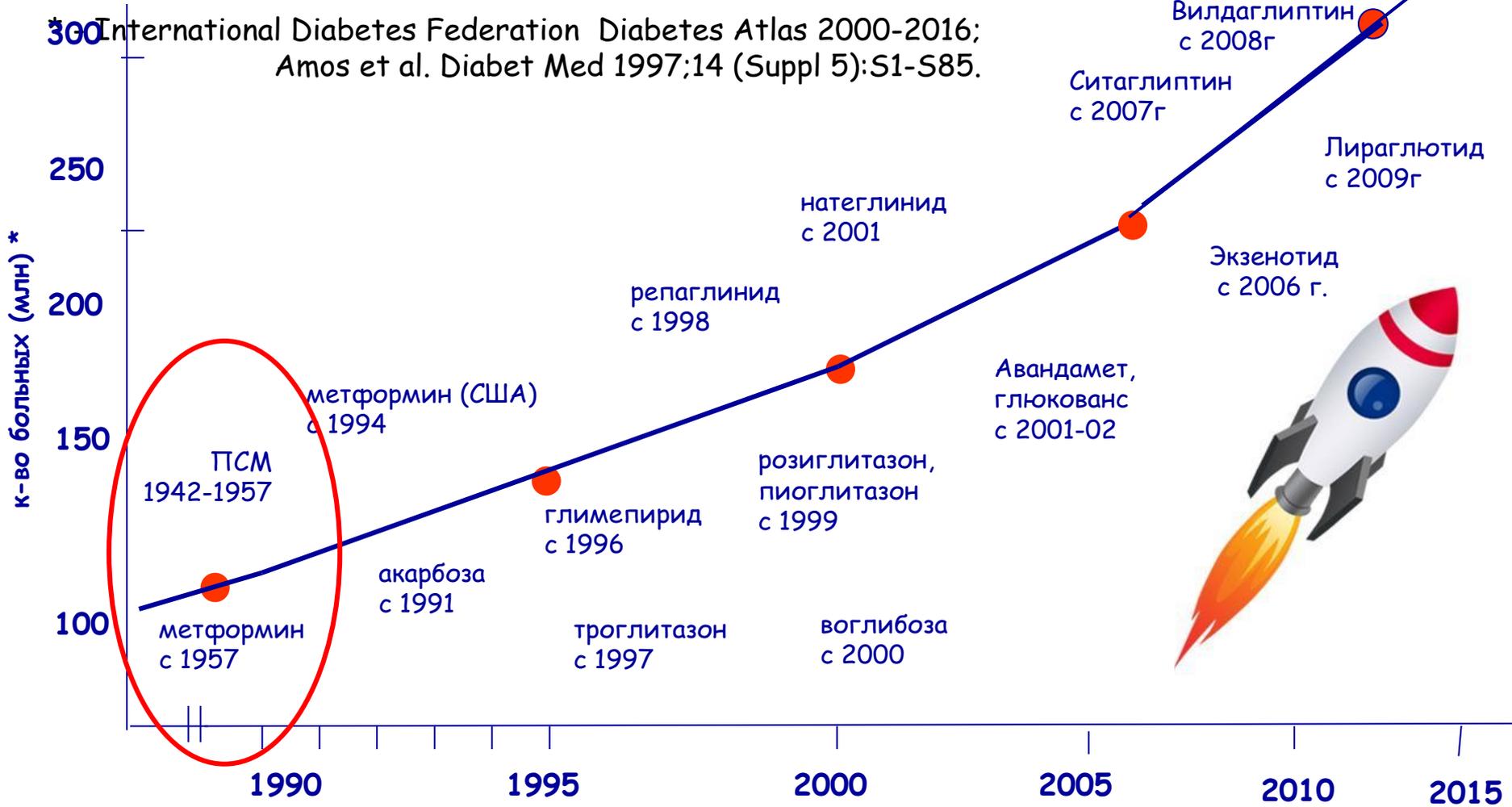
(Целевой уровень HbA1c <7,0% ИЛИ 7,0-7,5%)

Лечение

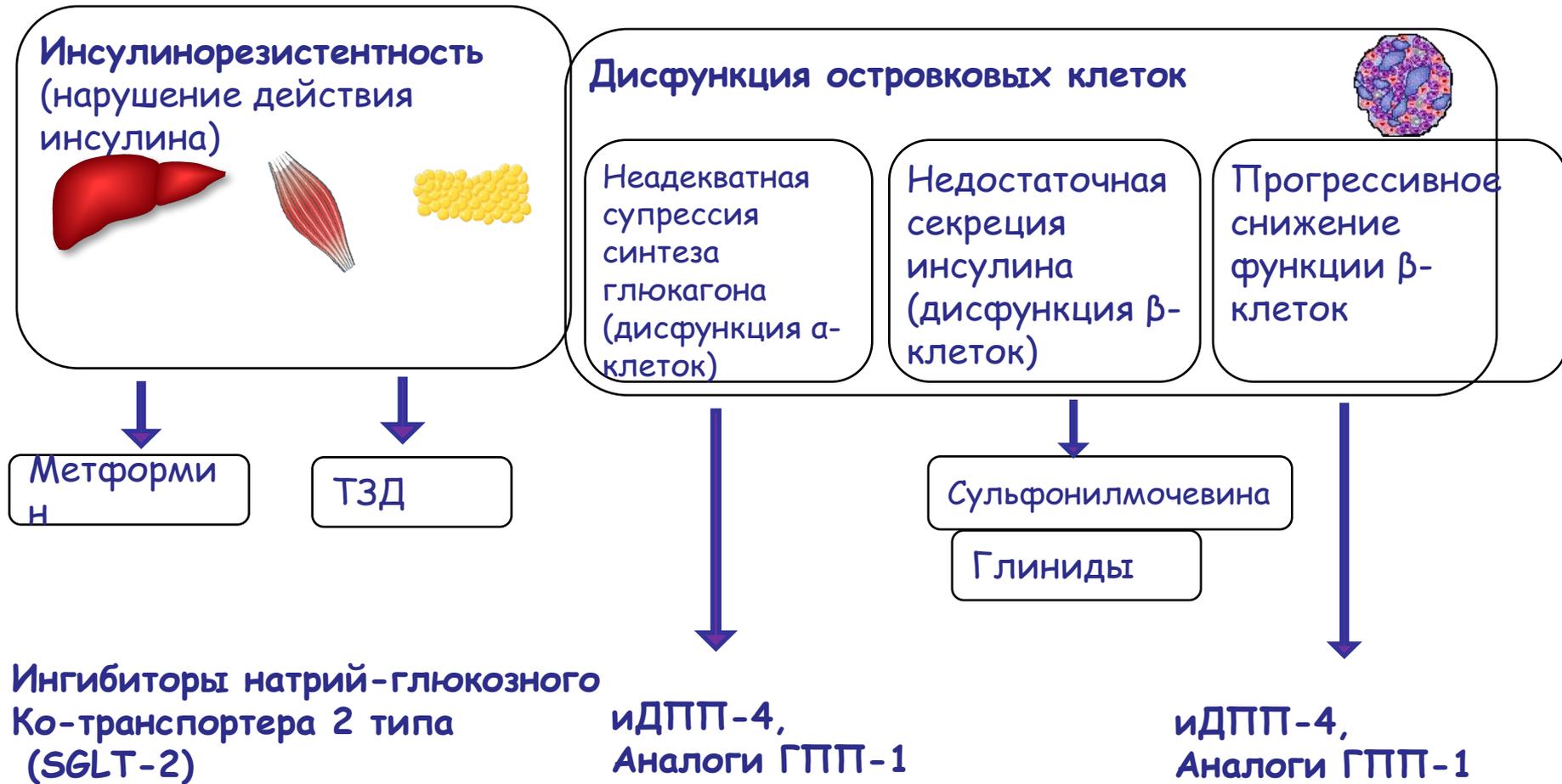
Сахароснижающие препараты в лечении СД 2 типа

Эмпазлифлозин
с 2015г

лечения СД 2 типа

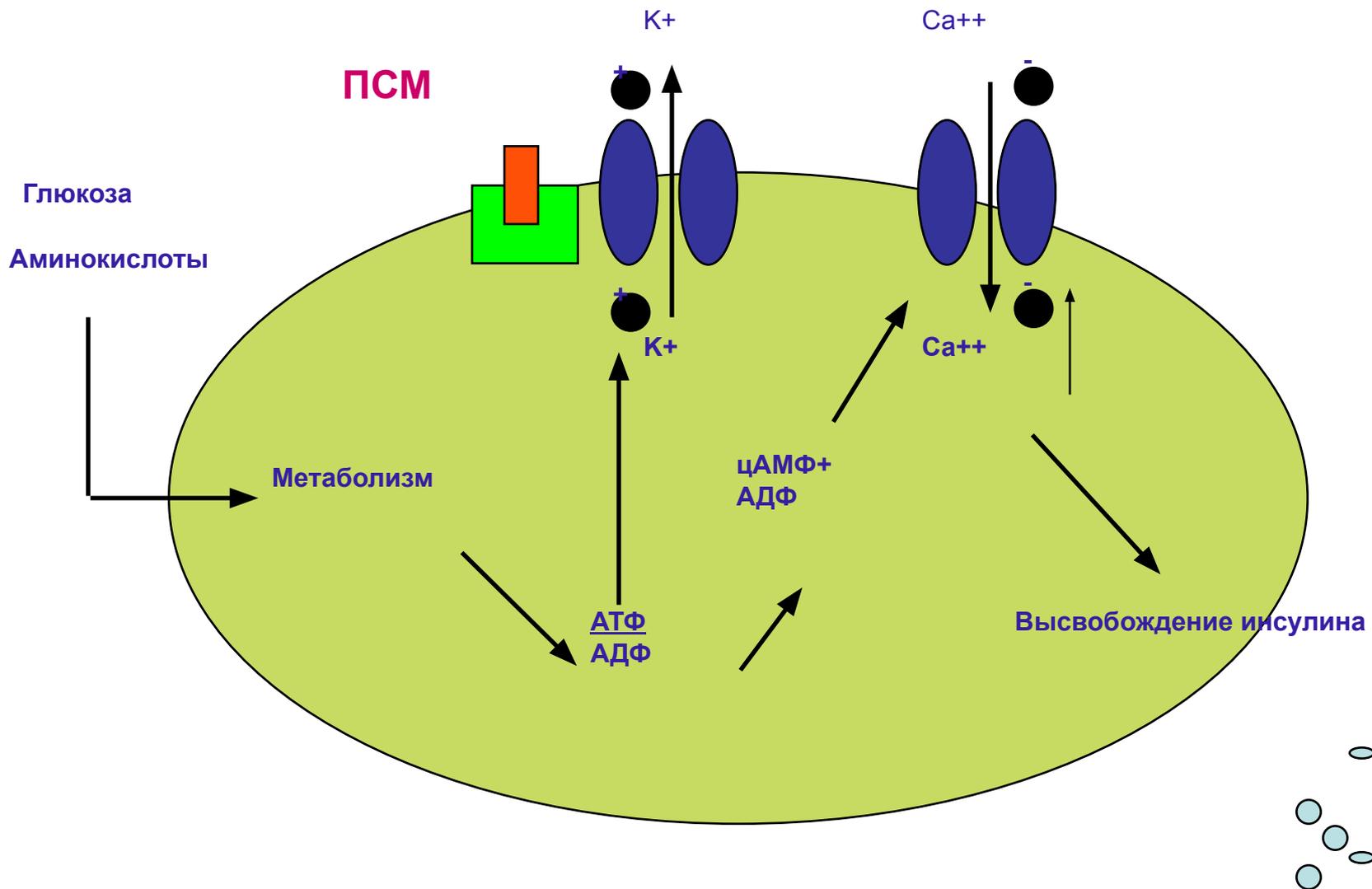


Патогенетические эффекты основных групп пероральных сахароснижающих препаратов



Производные сульфонилмочевины

Механизм действия ПСМ



1942 г. Открытие производных сульфонилмочевины

70 лет



1942 - профессор **Marcelle J. Janbon** сообщает о тяжелой гипогликемии, развившейся у нескольких пациентов с тифом на фоне терапии новым препаратом **VK 57 (Rhone-Poulenc)** из группы сульфаниламидов

1942-1946 - **Auguste Loubatieres**: "...эффект сульфаниламида **VK57** развивается только при сохранной поджелудочной железе, Этот препарат будет эффективен при лечении диабета, обусловленного «парезом секреции инсулина»"

Конец 1950-х - 1960-е гг.

1-ое поколение ТТСМ **фокус на эффективность**

МНН	Доза min - max (мг)	Длительность действия (ч)	Кратность приема (в сутки)	Метаболизм и выведение
Толбутамид	500 - 3000	6 - 12	3	Печень
Толазамид	100 - 1000	12 - 24	2	Печень, почки
Хлорпропамид	100 - 750 (500 - пожилые)	> 48	1	70% - печень, 30% - почки

Особенности и побочные эффекты 1-го поколения:

- связывание с белками плазмы, потребность в высоких дозах препаратов
- межлекарственные взаимодействия (салицилаты, сульфаниламиды, фибраты, варфарин и т.д.)
- антибактериальная активность
- гипогликемии
- потенцирование действия АДГ,
- кардиоваскулярные события

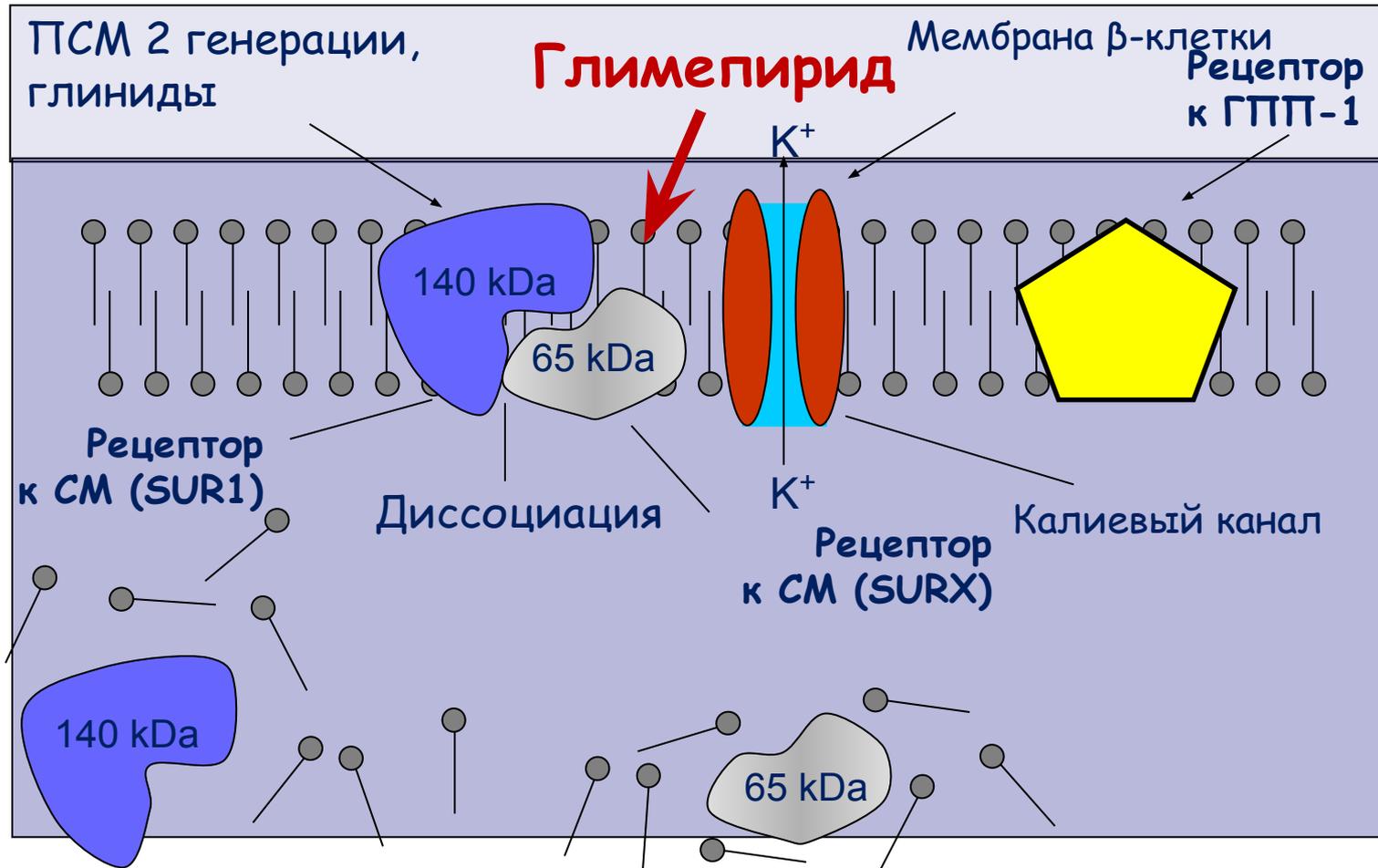
Конец 1960-х - 1970 гг.: 2-ое поколение ПСМ - фокус на параметры безопасности, позже - поиск плейотропных свойств

МНН	Доза min - max (мг)	Длительность действия (ч)	Кратность приема (в сутки)	Метаболизм	Выведение
Глибенкламид (1969)	2.5 - 15	12	1 - 3	Печень, неактивные и активные метаболиты	Почки
Глибенкламид микроионизир.	1.75 - 14	20 - 24	1 - 2		
Гликлазид (1973)	80 - 320	12	1 - 2	Печень, неактивные метаболиты	Почки
Гликлазид МВ	30 - 120	24	1		
Глипизид (1972)	5 - 40	12 - 24	2	90% - печень, неактивные метаболиты	Почки, ЖКТ
Глипизид - GITS	5 - 20	> 24	1		
Гликвидон (1973)	15 - 120	6 - 12	1 - 3	Печень	ЖКТ

Побочные эффекты 2-го поколения: гипогликемии, увеличение веса, часть препаратов противопоказана при ХТН

1995 г. - Глимепирид - ПСМ 3-го поколения:

фокус на долговременную сохранность секреции инсулина, экстрапанкреатические свойства, удобство применения

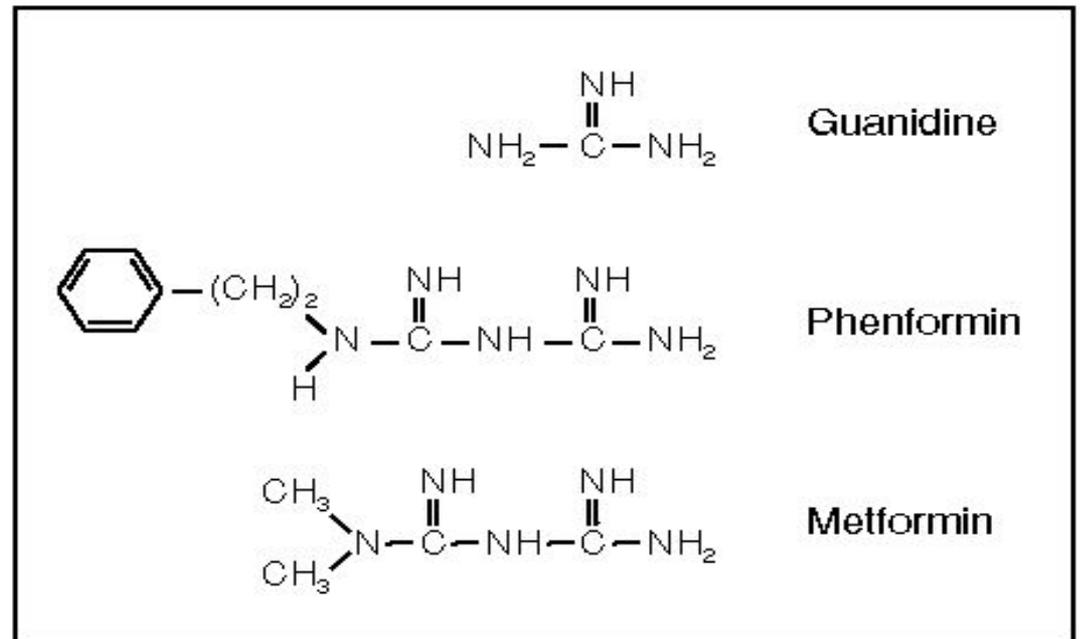
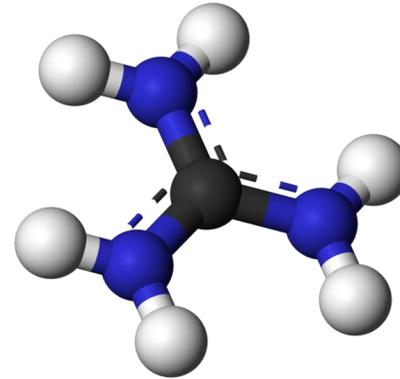


Бигуаниды

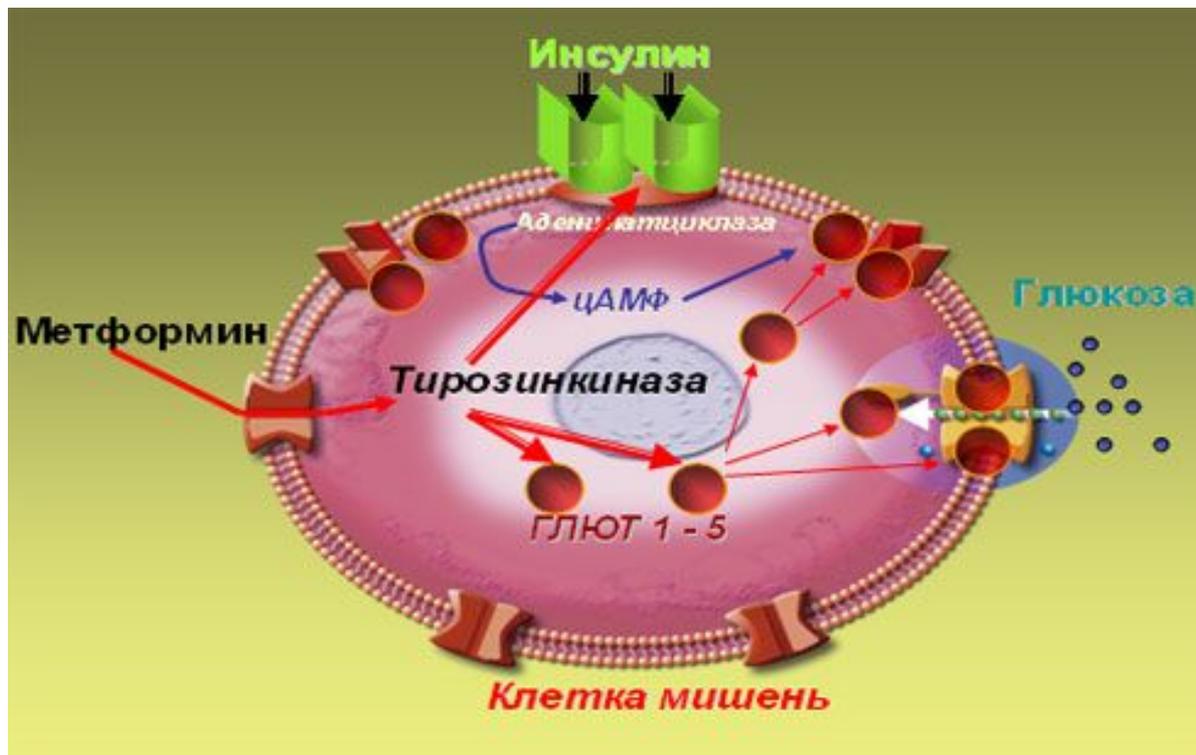
Гуанидин

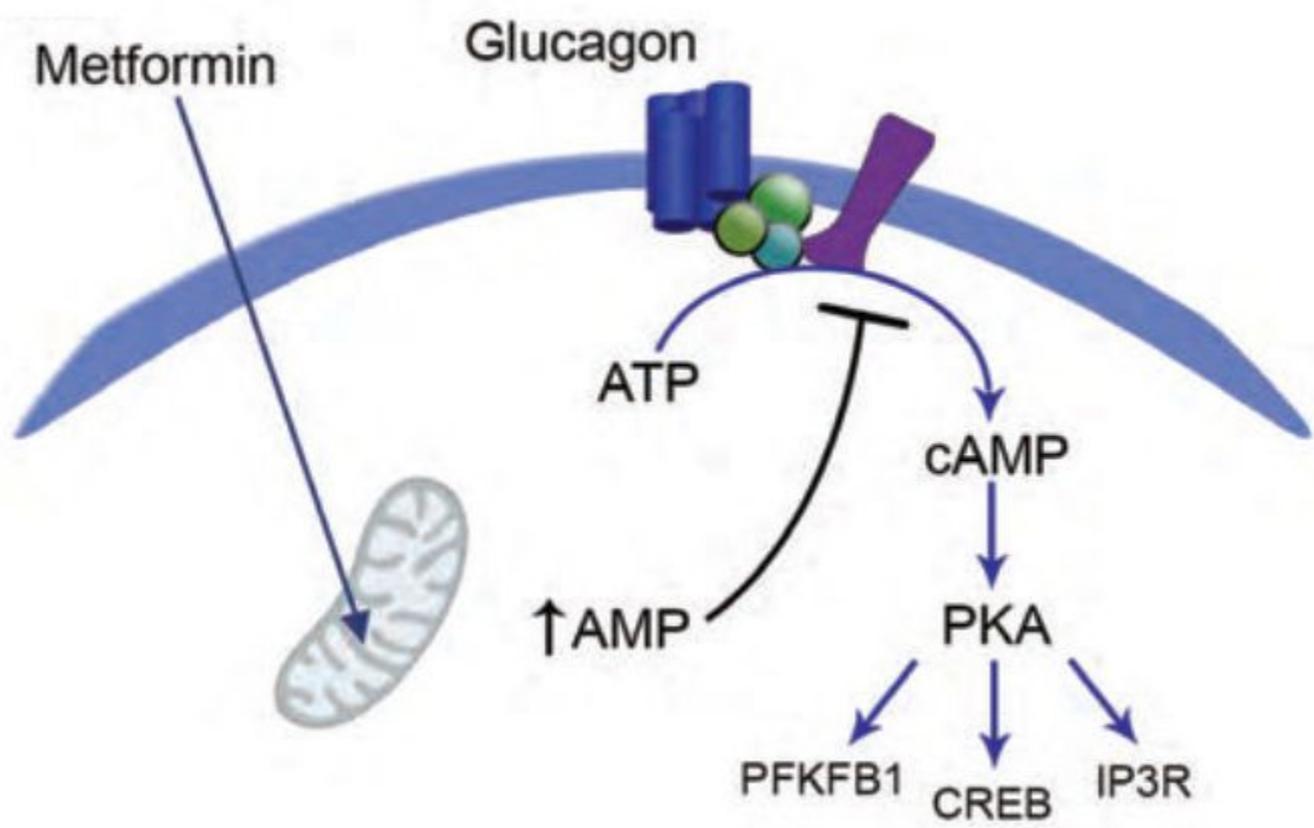


Galega Officinalis
French lilac
Козлятник
лекарственный



Механизм действия метформина





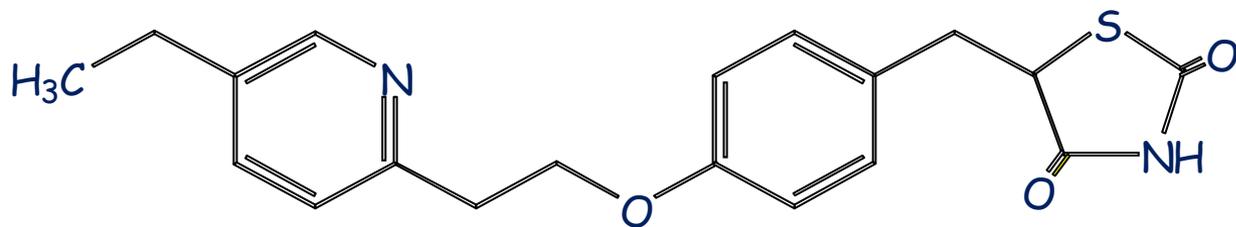
Механизм действия метформина

- Уменьшение продукции глюкозы печенью
- Повышение чувствительности к инсулину периферических тканей
- Повышение утилизации глюкозы в кишечнике
- Анорексигенное действие периферического типа

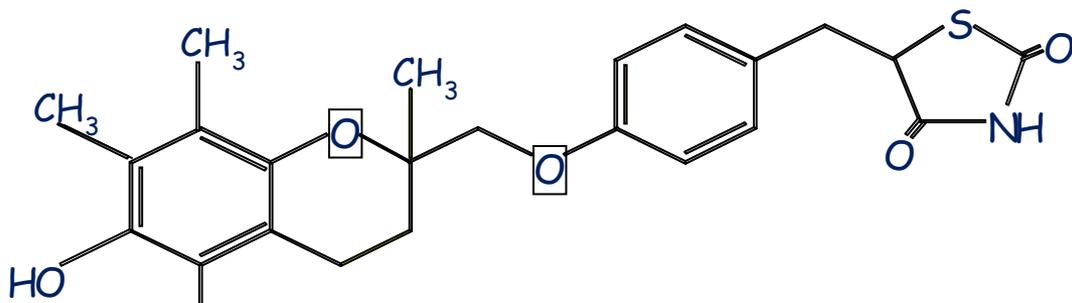
- Улучшение показателей жирового обмена
- Влияние на реологические свойства крови
- Подавление неферментативного гликозилирования белков
- Уменьшение концентрации норадреналина и снижение АД у лиц с инсулинорезистентностью

Тиазолидиндионы

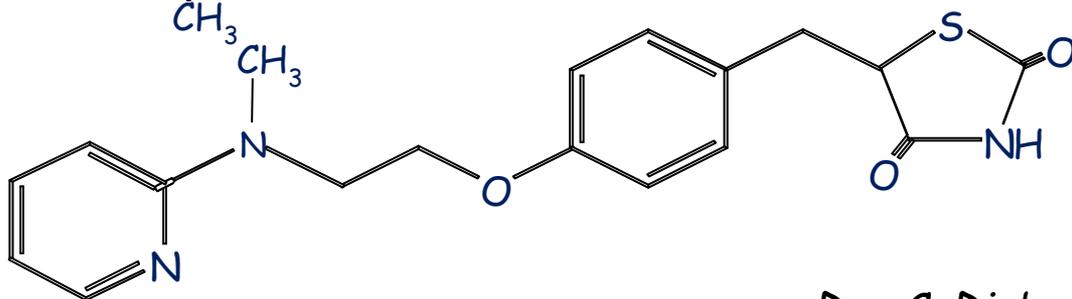
Тиазолидиндионы



Pioglitazone



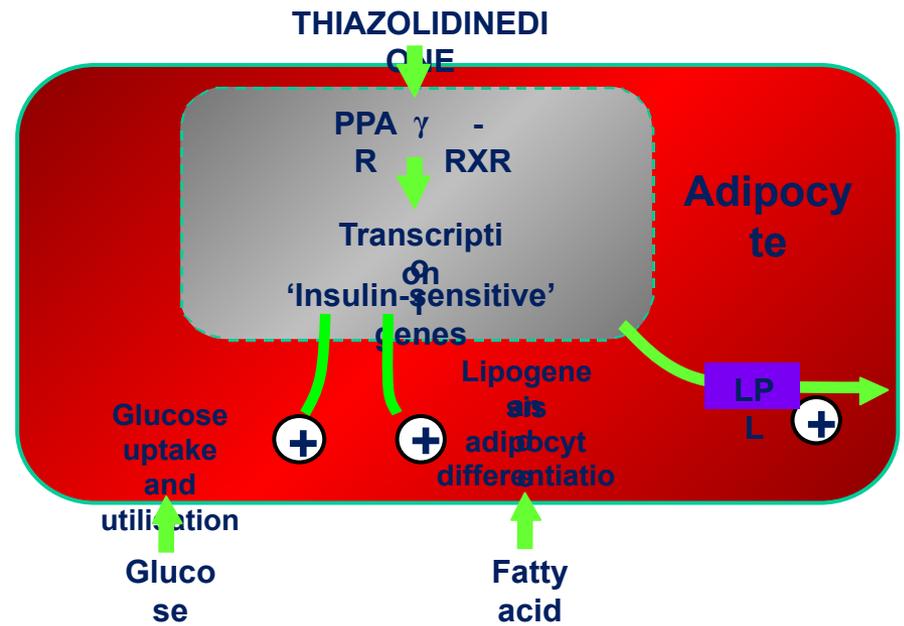
Troglitazone



Rosiglitazone

Механизм действия

- Повышение активности переносчиков глюкозы GLUT-1 и GLUT-4 в мышечной и жировой ткани
- Повышение аутофосфорилирования и киназной активности инсулиновых рецепторов
- Снижение экспрессии TNF- α , усиливающего инсулинорезистентность мышечной и жировой тканей
- **Снижение глюконеогенеза**



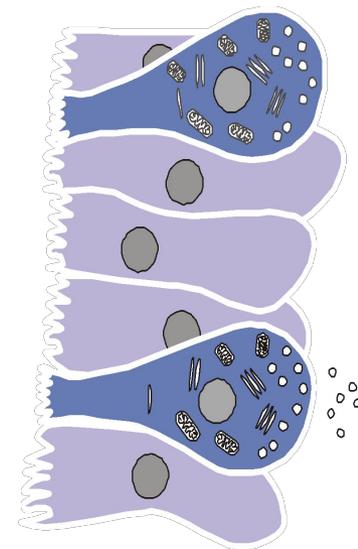
Препараты инкретинового ряда



Жилатье - ящерица-монстр из семейства ядозубов

Инкретины

гормоны пищеварительного тракта,
высвобождаемые в ответ на прием пищи и
способствующие повышению секреции
инсулина в зависимости от концентрации
глюкозы



*Действие инкретинов составляет 60%
инсулинового ответа
в постпрандиальном состоянии!*

Краткая история открытия инкретинов



1932 – Впервые введен термин инкретин³

1966 – Первое описание ДПП-4⁶

1986 – Показано, что действие инкретина ↓ у пациентов с СД 2 типа⁷

1995 – ДПП-4 признан ферментом, который инактивирует ГИП и ГПП-1^{9,10}

1902 – Первое наблюдение влияния факторов кишечника на секрецию поджелудочной железы^{1,2}

1964 – Показано действие инкретина^{1,4,5}

1973 – ГИП идентифицирован в качестве инкретина человека¹

1987 – ГПП-1 идентифицирован в качестве инкретина человека⁸

1. Creutzfeldt W. *Regul Pept.* 2005;128:87–91. 2. Bayliss WM et al. *J Physiol.* 1902;28:325–353. 3. La Barre J. *Bull Acad R Med Belg.* 1932;120:620–634. 4. McIntyre N et al. *Lancet.* 1964;41:20–21. 5. Elrick H et al. *J Clin Endocr.* 1964;24:1076–1082. 6. Hopsu-Havu VK et al. *Histochemie.* 1966;7(3):197–201. 7. Nauck M et al. *Diabetologia.* 1986;29:46–52. 8. Kreymann B et al. *Lancet.* 1987;2:1300–1304. 9. Kieffer TJ et al. *Endocrinology.* 1995;136:3585–3596. 10. Deacon CF et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:952–957.

Открытие и идентификация пептидов ЖКТ

Количество

40

30

20

10



Глюкагоноподобный пептид-1, 1985

- Amphiregulin
- Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)
- Endothelin
- PACAP
- Transforming Growth Factor β (TGF- β)
- Transforming Growth Factor α (TGF- α)
- Gastrocalcin
- Insulin-like Growth Factor I (IGF-I)
- Neurokinin B
- Neurokinin A
- Galanin
- Dynorphin
- Neurotensin
- Enkephalins
- Gastrin-Releasing Peptide (GRP)
- Pancreatic Polypeptide (PP)
- Somatostatin
- Substance-P
- Chymodinin
- Vagogastrone
- Motilin
- Entero-oxyntin

Глюкозо-зависимый инсулиотропный полипептид, 1971

- Enteroglucagon (-GLP-I)
- Pancreozymin (-CCK)
- Urogastrone (-EGF)
- Gastrone
- Enterocrinin
- Duocrinin
- Villikinin
- Enterogastrone
- Incretin (-GIP+GLP-I)
- Cholecystokinin (CCK)

Применение в клинической практике



- Secretin
- Gastrin

1920

1940

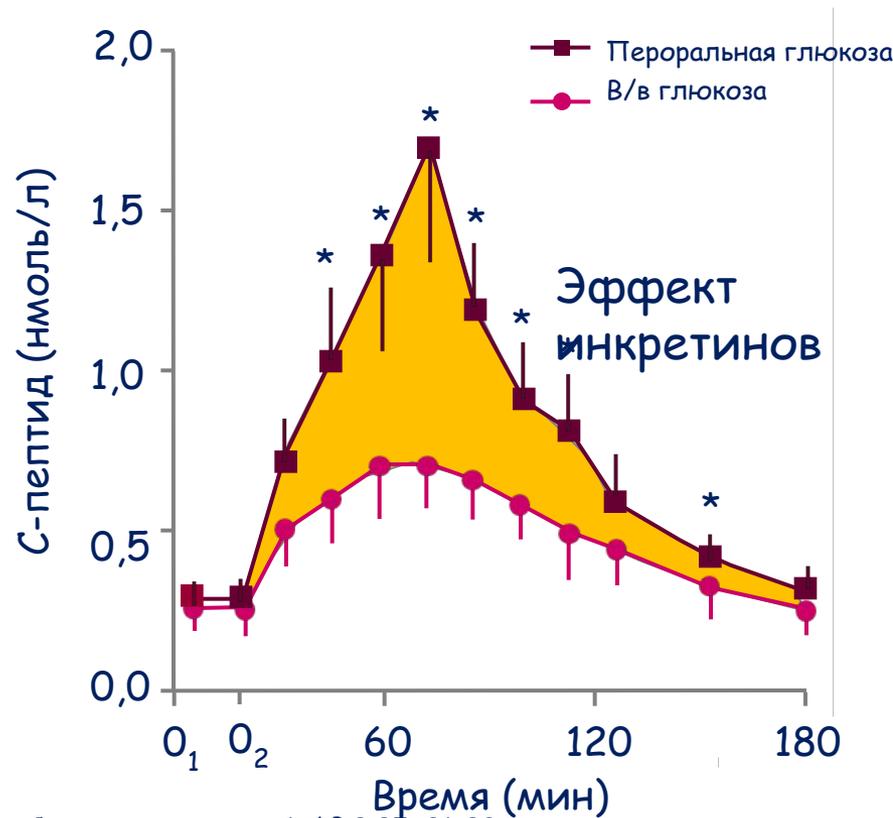
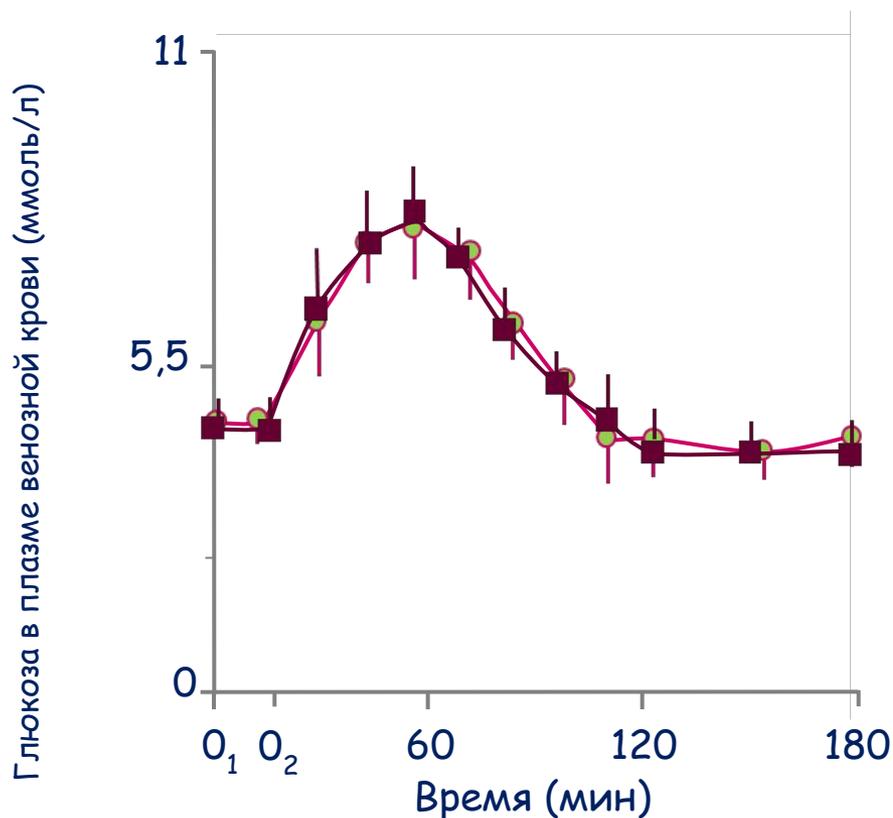
1960

1980

2000

Годы

Действие инкретинов приводит к усилению ответа β -клеток на перорально вводимую глюкозу, в отличие от внутривенного введения

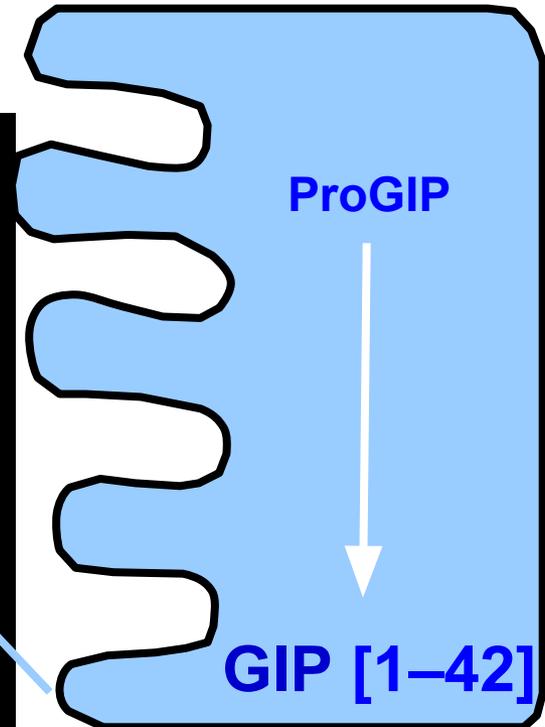
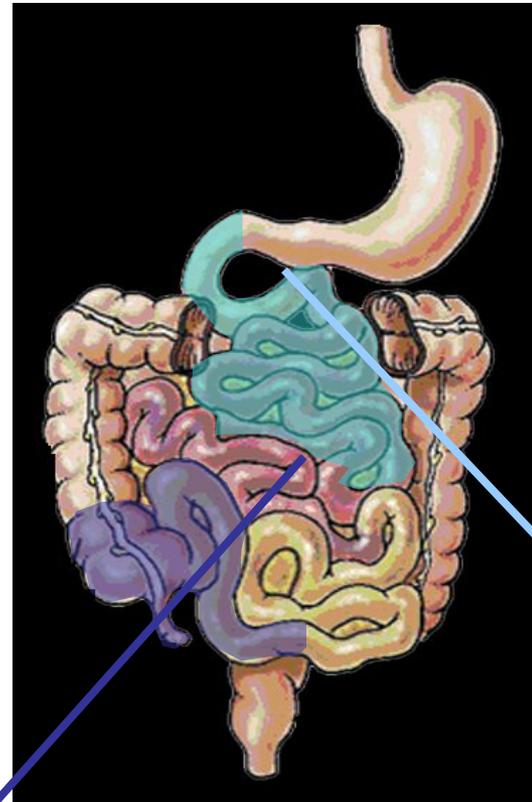
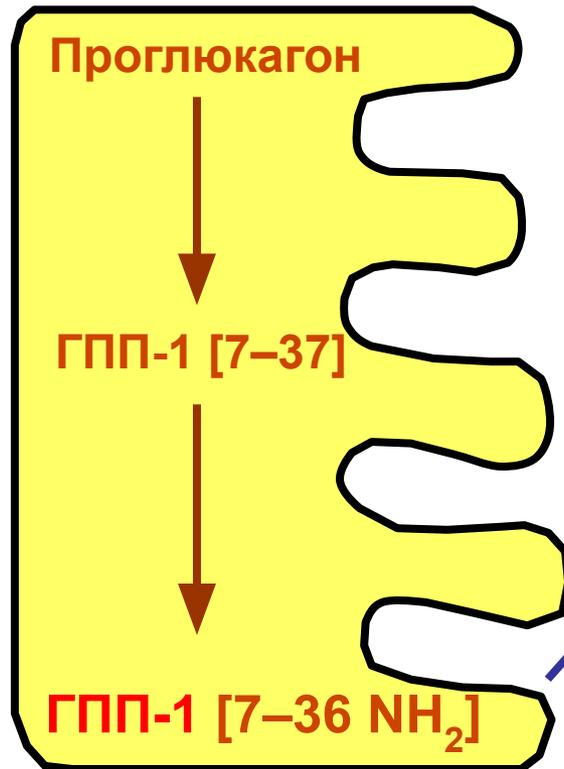


Среднее \pm ст.ош.; n=6; * $P \leq 0,05$; 01-02 = время инфузии глюкозы

McIntyre N, Holdsworth CD, Turner DS. New interpretation of oral glucose tolerance. Lancet. 1964;41:20-21. Nauck J. Clin Endocrinol Metab. 1986;63:492-8.

Инкретины синтезируются и секретируются кишечником в ответ на прием пищи

L-клетка
(подвздошная
кишка)



K-клетка
(тощая
кишка)

Роль инкретинов в гомеостазе глюкозы

ГПП-1

- Выделяется из L-клеток в подвздошной и толстой кишки ^{1,2}
- В зависимости от уровня глюкозы стимулирует секрецию инсулина в бета-клетках ¹
- В зависимости от уровня глюкозы ингибирует секрецию глюкагона в альфа-клетках ¹
- Ингибирует опорожнение желудка ^{a,1,2}
- Снижает потребление пищи и массу тела ^{a,2}

ГИП

- Выделяется из K-клеток в двенадцатиперстной кишке ^{1,2}
- В зависимости от уровня глюкозы стимулирует секрецию инсулина в бета-клетках ¹
- Не влияет на опорожнение желудка ²
- Не оказывает значимого влияния на сытость и массу тела ²

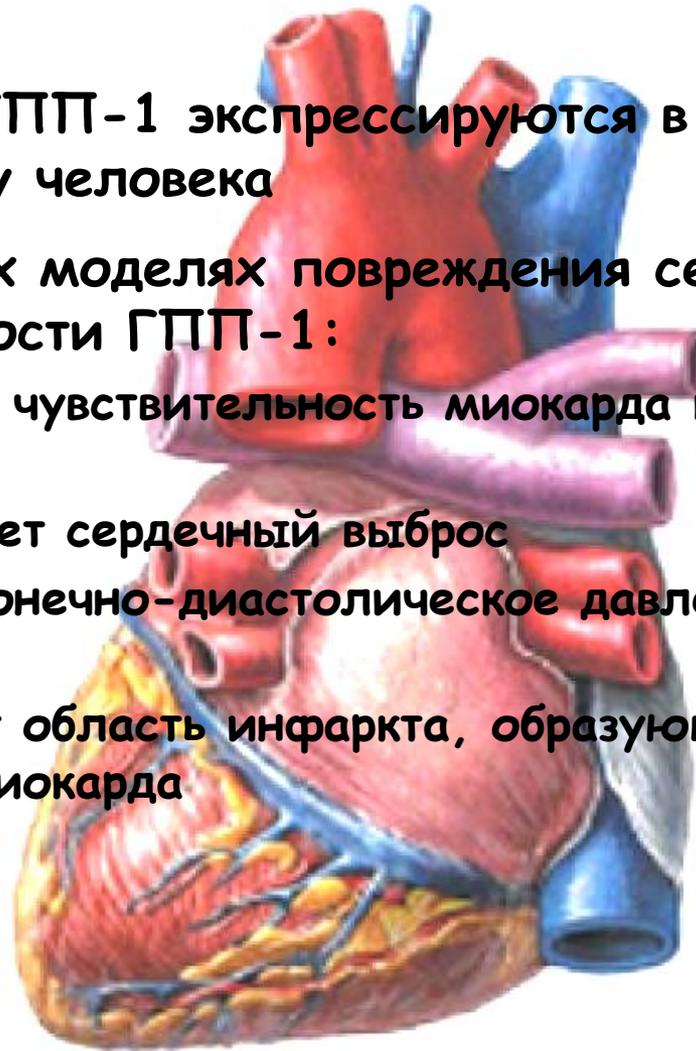
ГИП=глюкозозависимый инсулиотропный пептид; ГПП-1=глюкагоноподобный пептид-1.

^aЭффекты возникают только при фармакологических уровнях ГПП-1.

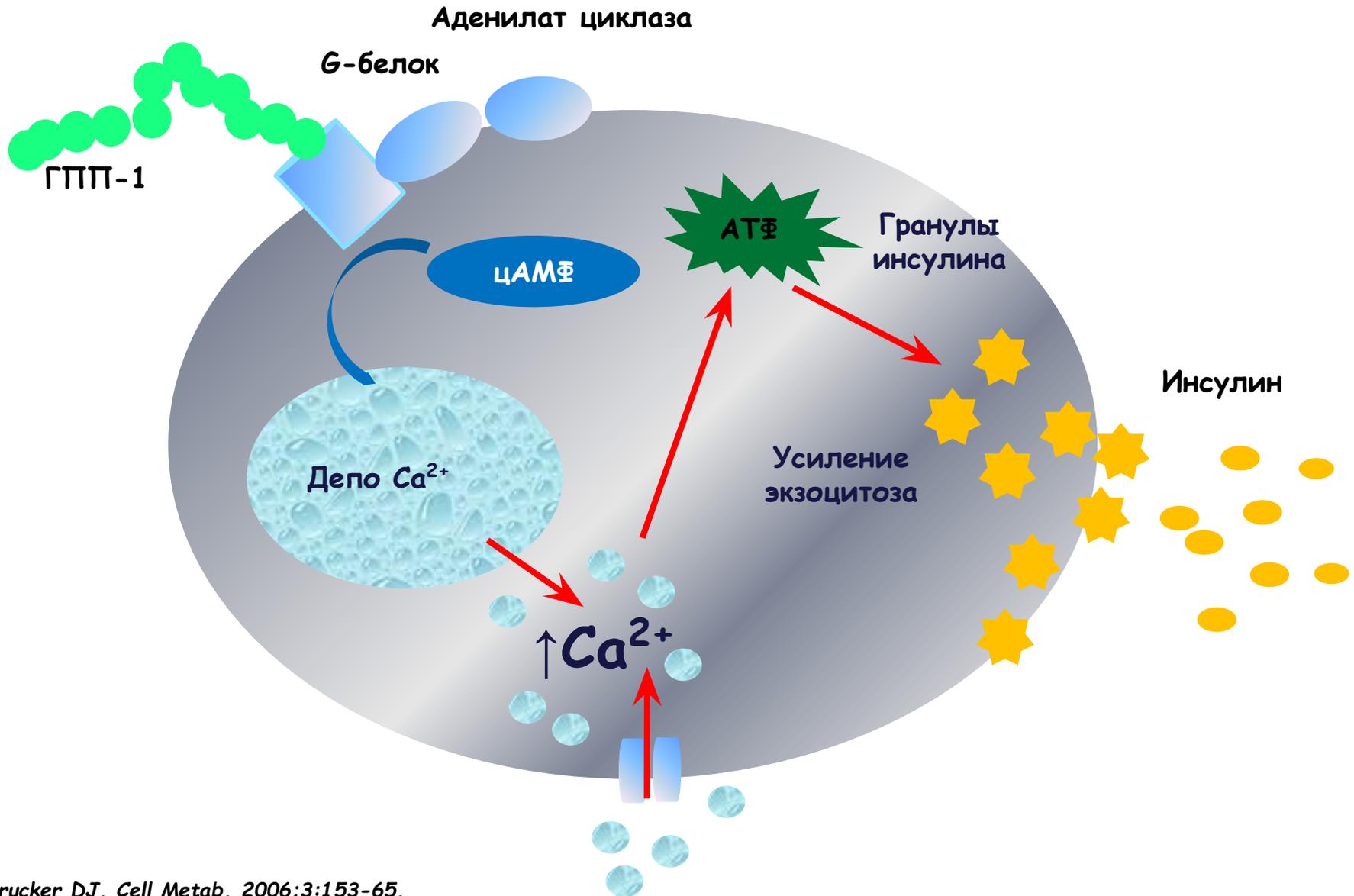
1. Drucker DJ. *Diabetes Care*. 2003;26:2929-2940. 2. Meier JJ et al. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004;18:587-606.

Экспериментальные данные указывают на благоприятное влияние ГПП-1 на сердце

- Рецепторы ГПП-1 экспрессируются в ткани сердца у грызунов и у человека
- На животных моделях повреждения сердца или сердечной недостаточности ГПП-1:
 - > Повышает чувствительность миокарда к инсулину и захват глюкозы
 - > Увеличивает сердечный выброс
 - > Снижает конечно-диастолическое давление в левом желудочке
 - > Уменьшает область инфаркта, образующегося вследствие ишемии миокарда



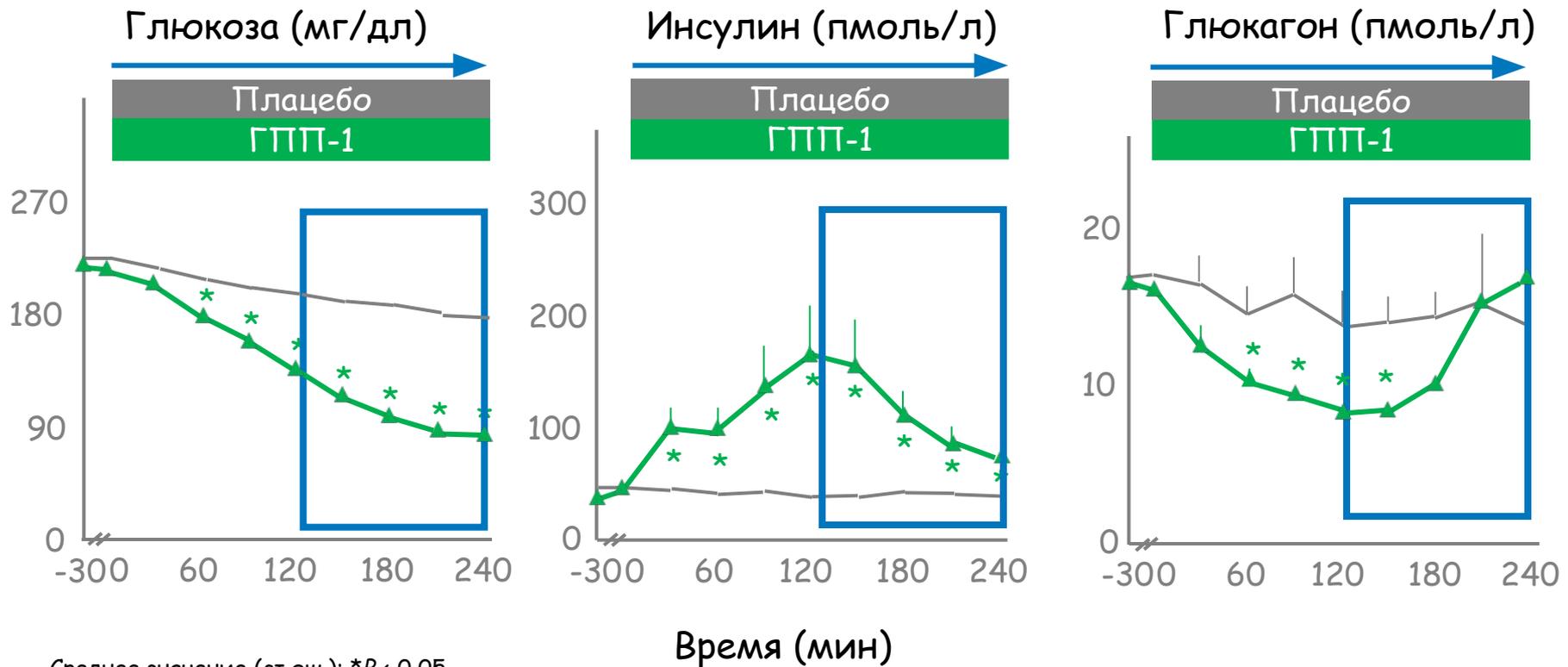
Механизмы усиления секреции инсулина под действием ГПП-1



Глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) вызывает усиление секреции инсулина по глюкозозависимому механизму

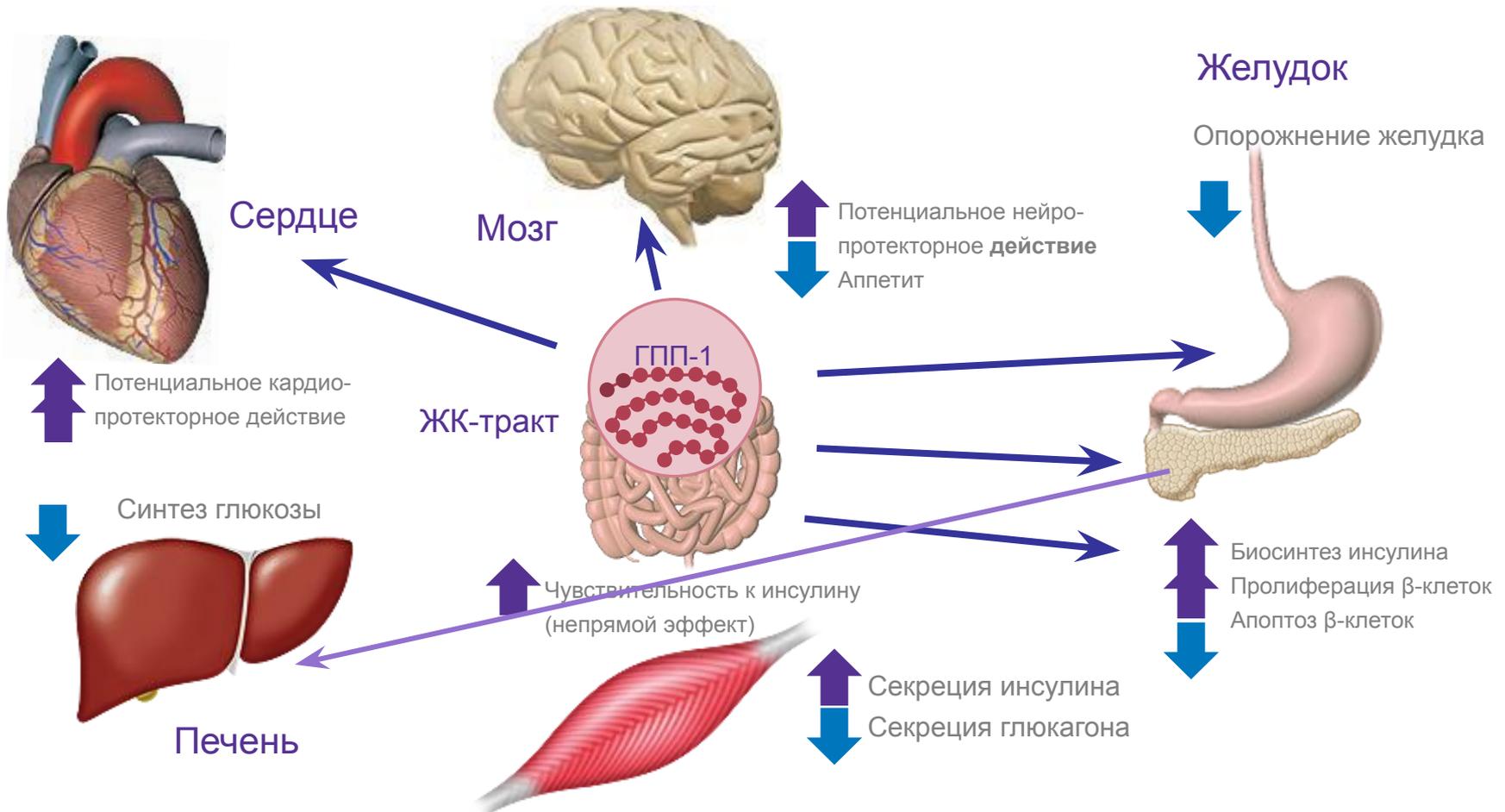
Сахарный диабет 2 типа (n=10)

● Плацебо
▲ ГПП-1



Среднее значение (ст.ош.); *P < 0,05

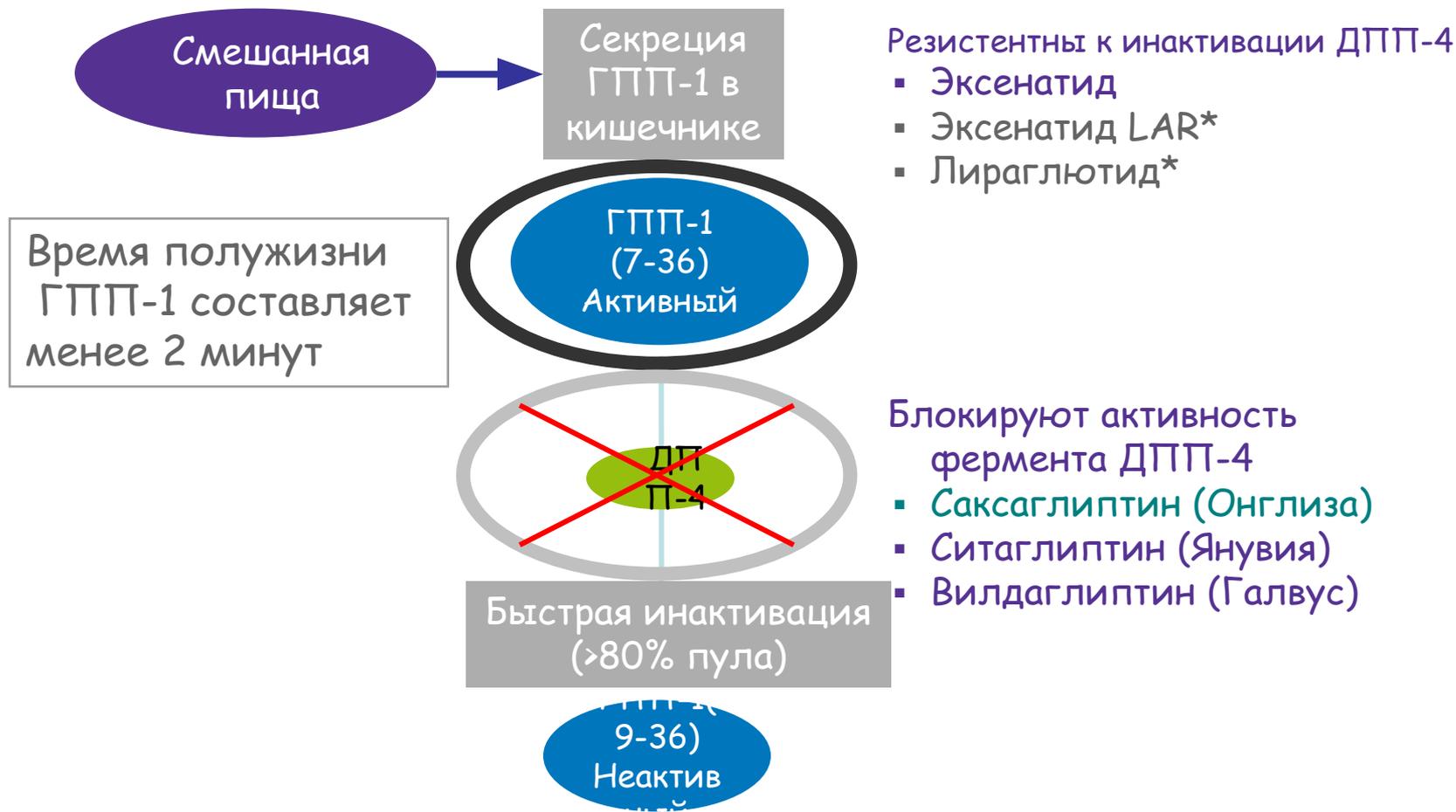
Физиологические зоны приложения действия инкретинов



Эффекты ГПП-1 в периферических тканях

ГПП-1 может оказывать **непосредственное воздействие** на эндокринную функцию поджелудочной железы, сердце, желудок и головной мозг, в то время как его воздействие на печень и мышцы является **опосредованным**.

Секреция и эффекты ГПП-1



Препараты инкретинового ряда

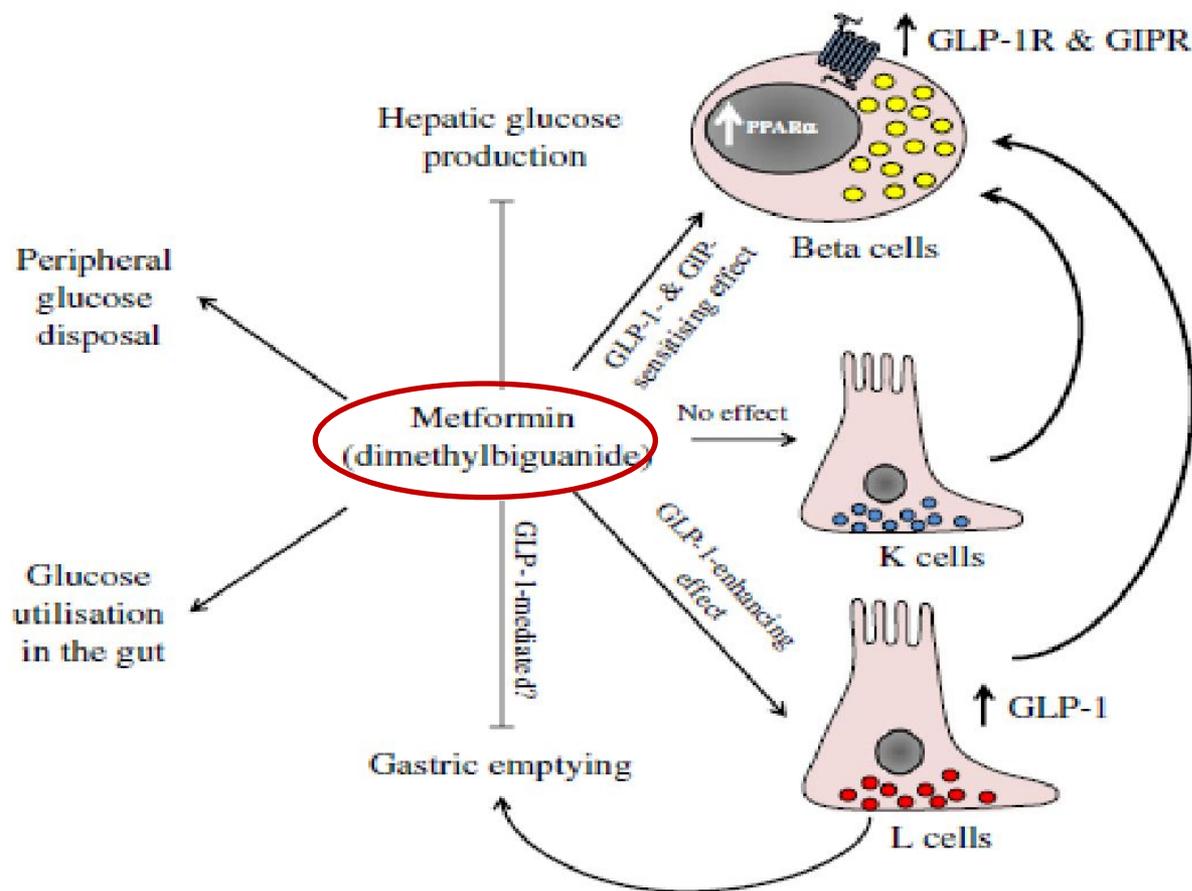
Ингибиторы ДПП-4

1. Ситаглиптин (Янувия)
2. Вилдаглиптин (Галвус)
3. Саксаглиптин (Онглиза)
4. Линаглиптин (Тражента)
5. Алоглиптин (Випидия)

Аналоги/миметики ГПП-1

1. Экзенатид (Баета)
2. Лираглутид (Виктоза)

Метформин действует как ГПП-1 и ГИП



Механизмы действия основных таблетированных препаратов

Монотерапия таблетированным препаратом

		СМ	Глиниды	ТЗД	Мет.	ГППП-1	иДППП-4
Ключевые эффекты	Улучшает секрецию инсулина	✓	✓			✓	✓
	Снижает инсулинорезистентность			✓	✓		
	Снижает продукцию глюкозы в печени			✓	✓	✓	✓

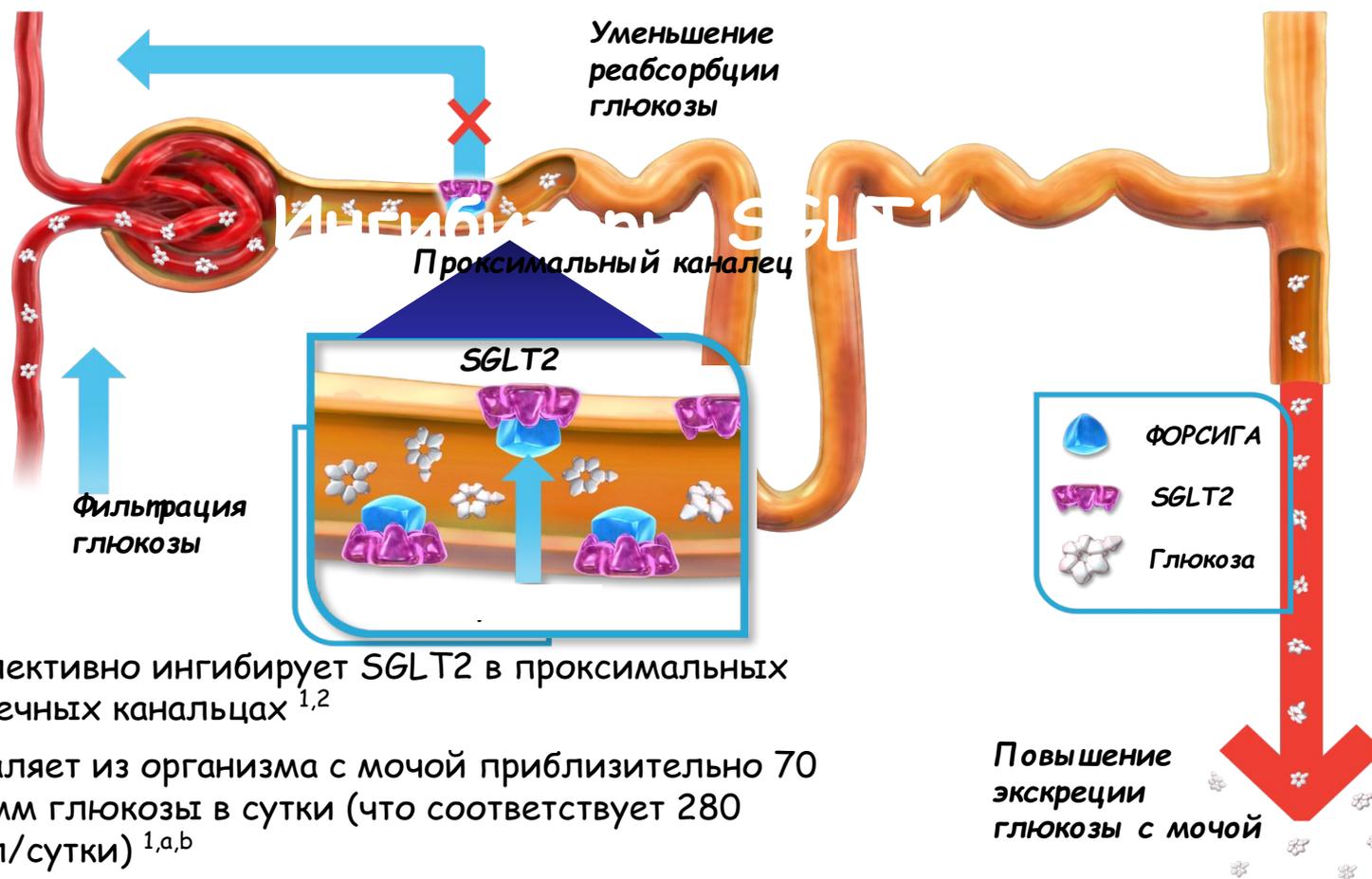
СМ=сульфонилмочевина; ТЗД=тиазолидиндионы; ДППП-4=дипептидилпептидаза 4.

1. Inzucchi SE. *JAMA* 2002;287(3):360-372; 2. Gallwitz B. *Minerva Endocrinol.* 2006;31(2):133-147.

Препараты из группы ингибиторов SGLT2



Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (НГЛТ2, SGLT2)



- Селективно ингибирует SGLT2 в проксимальных почечных канальцах^{1,2}
- Удаляет из организма с мочой приблизительно 70 грамм глюкозы в сутки (что соответствует 280 ккал/сутки)^{1,a,b}

^a Незначительно увеличивают объем суточной мочи (~1 дополнительное мочеиспускание в сутки или ~375 мл/сутки).¹

^b Было показано в ходе проведения 12-недельного исследования с участием здоровых добровольцев и больных с СД 2 типа¹

1. Форсига™ (дапаглифлозин) Summary of Product Characteristics. Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG. Middlesex, United Kingdom; 2012.

2. Bailey CJ, Day C. Br J Diabetes Vasc Dis. 2010;10(4):193-199.

Препараты из группы ингибиторов SGLT2

- Дапаглифлозин (Форсига)
- Канаглифлозин (Инвокана)
- Эмпаглифлозин (Джардинс)
- Ипраглифлозин (КИ не завершены)

Консенсус Российской Ассоциации Эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД 2 типа

Министерство здравоохранения
Российской Федерации
Российская ассоциация эндокринологов
ФГБУ Эндокринологический научный центр

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

«АЛГОРИТМЫ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ
БОЛЬНЫМ
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ»

Под редакцией И.И. Дегова, М.В. Шестаковой

7-й выпуск

STANDARDS
OF SPECIALIZED DIABETES
CARE

<http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/algosd.pdf>

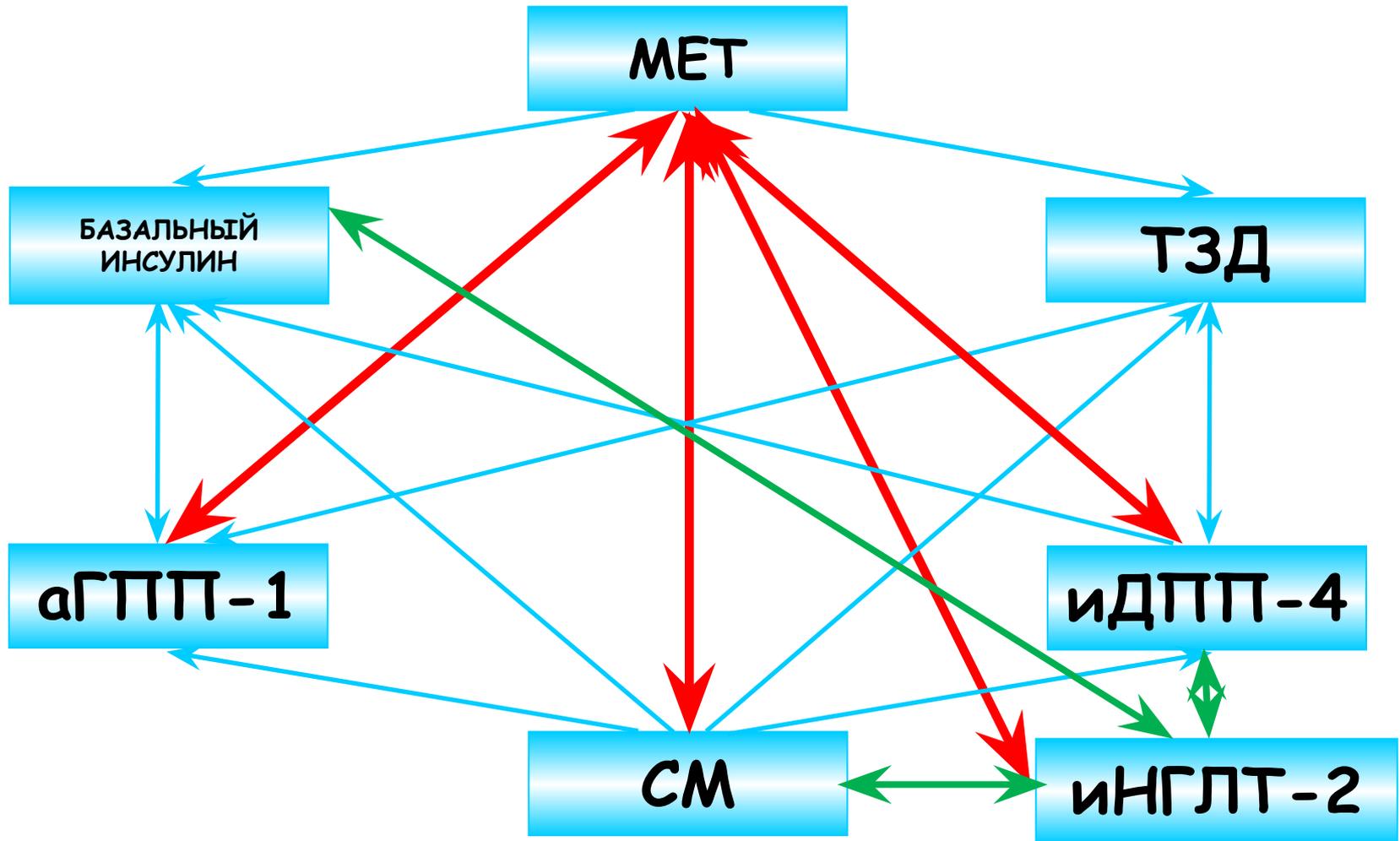
7th Edition

Москва
2015

Стратификация лечебной тактики пациентов с СД 2 типа в зависимости от исходного HbA1c



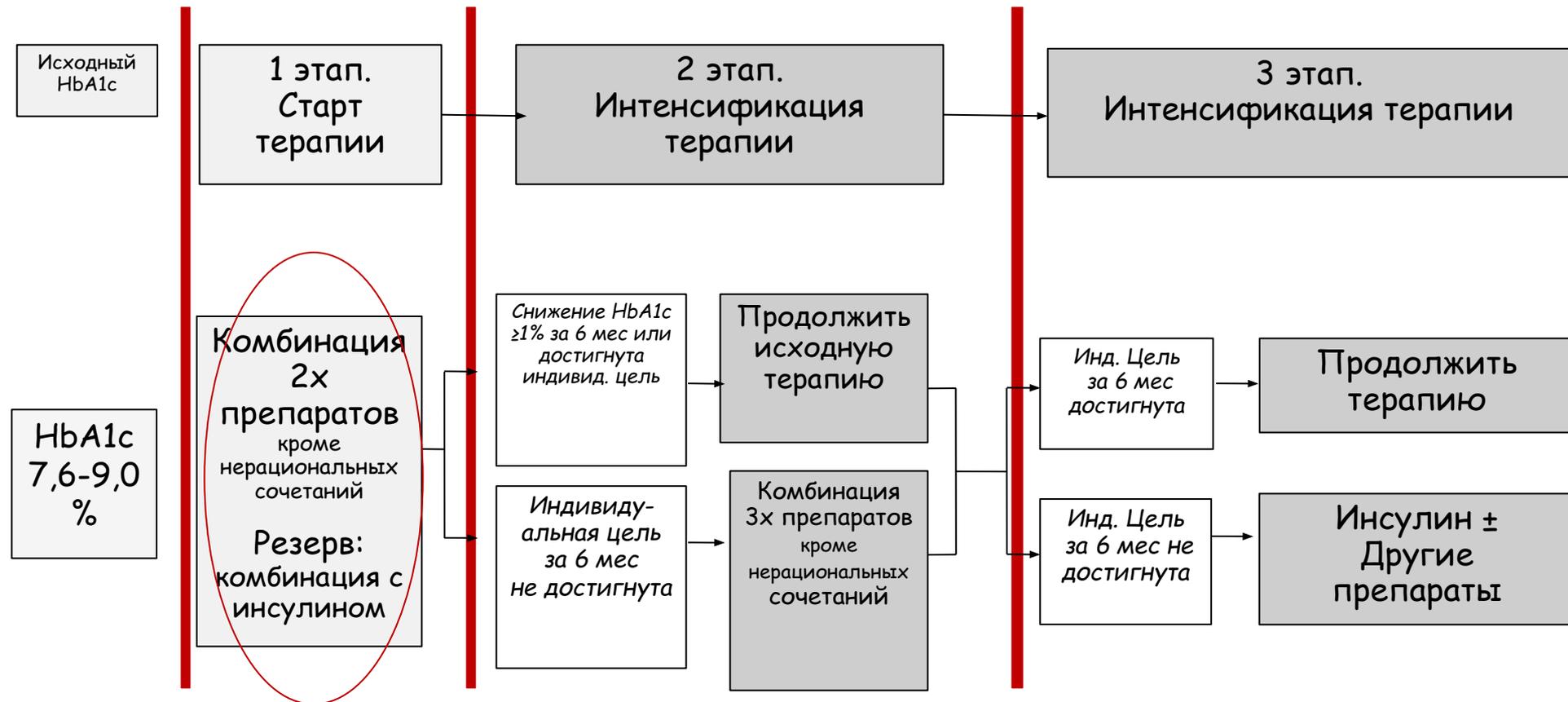
Рациональные комбинации сахароснижающих препаратов



Стратификация лечебной тактики пациентов с СД 2 типа в зависимости от исходного HbA1c

Изменение образа жизни

Выбор индивидуальной цели лечения при HbA1c от 7.6 до 9.0%



Стратификация лечебной тактики пациентов с СД 2 типа в зависимости от HbA1c

Изменение образа жизни

Выбор индивидуальной цели лечения при уровне HbA1c >9%



ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ СД



РАНЬШЕ:

- Сохранение жизни
- Ликвидация симптомов декомпенсации

СЕЙЧАС:

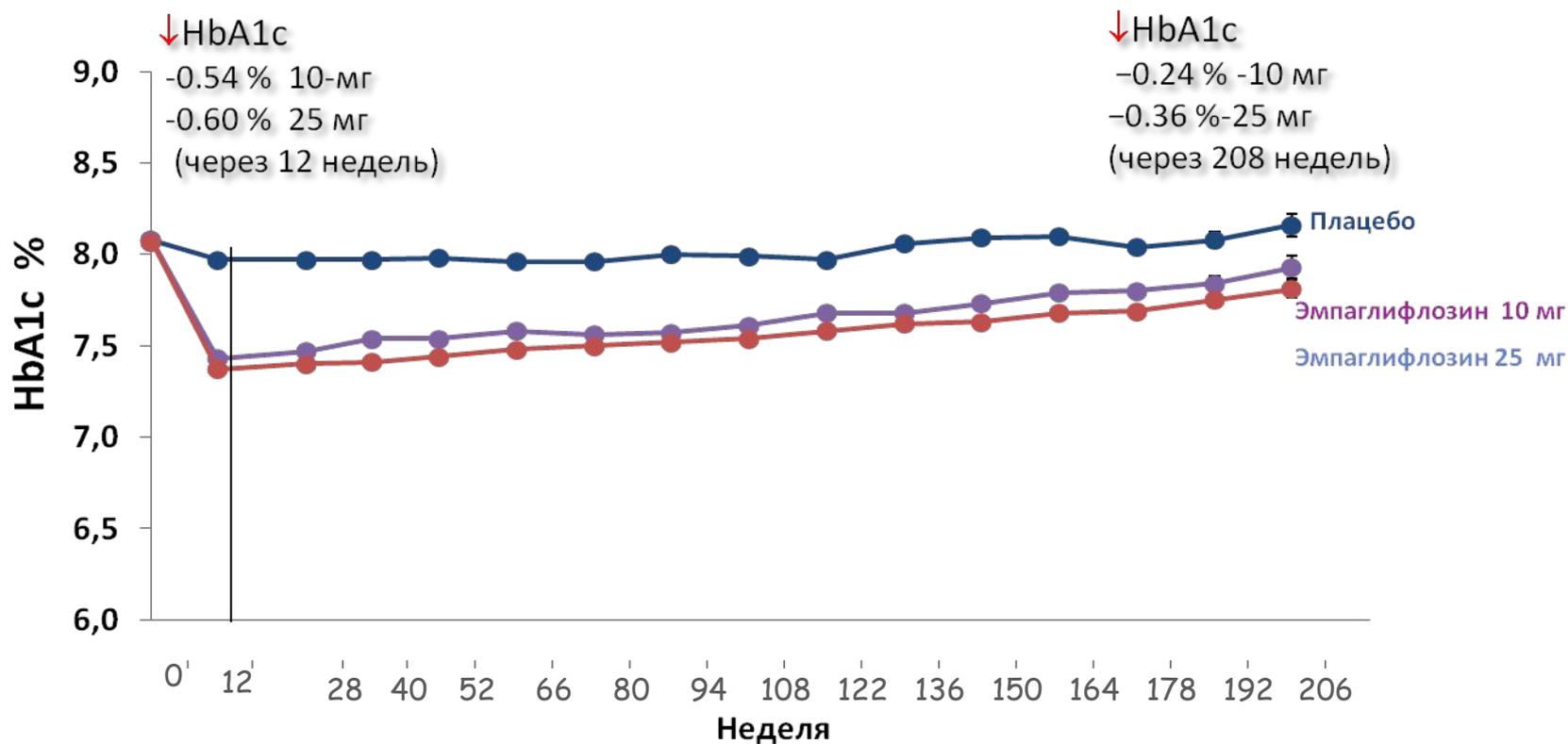
- Достижение целевых показателей метаболического контроля
- Профилактика или лечение осложнений
- Минимизация гипогликемий и их последствий
- Снижение веса
- СС безопасность
- Онкобезопасность
- Минимальное влияние на функцию почек

Эффективность

Сравнительная эффективность ССТ

Группа препаратов	Снижение HbA1c на монотерапии, %
Бигуаниды	1,0-2,0
Тиазолидиндионы	0,5-1,4
Препараты сульфонилмочевины	1,0-2,0
Глиниды	0,5-1,5
Ингибиторы ДПП-4	0,5-1,0
Агонисты рецепторов ГПП-1	0,8-1,8
Ингибиторы α -глюкозидаз	0,5-0,8
Ингибиторы НГЛТ-2	0,8-0,9
Инсулин	1,5-3,5

Динамика HbA1c на фоне длительной терапии иНГЛТ2 (на примере Эмпаглифлозина)



Placebo	2294	2272	2188	2133	2113	2063	2008	1967	1741	1456	1241	1109	962	705	420	151
Empagliflozin 10 mg	2296	2272	2218	2150	2155	2108	2072	2058	1805	1520	1297	1164	1006	749	488	170
Empagliflozin 25 mg	2296	2280	2212	2152	2150	2115	2080	2044	1842	1540	1327	1190	1043	795	498	195

Все пациенты (в том числе те, кто прекратил прием исследуемого препарата или кому были инициированы новые методы лечения) были включены в данную смешанную модель повторного оценочного анализа

Ось X: моменты времени с количеством данных, доступных для предварительно запланированных измерений

Безопасность

Проблемы гликемического контроля

Снижение HbA1c связано с повышенным риском гипогликемий и повышением массы тела



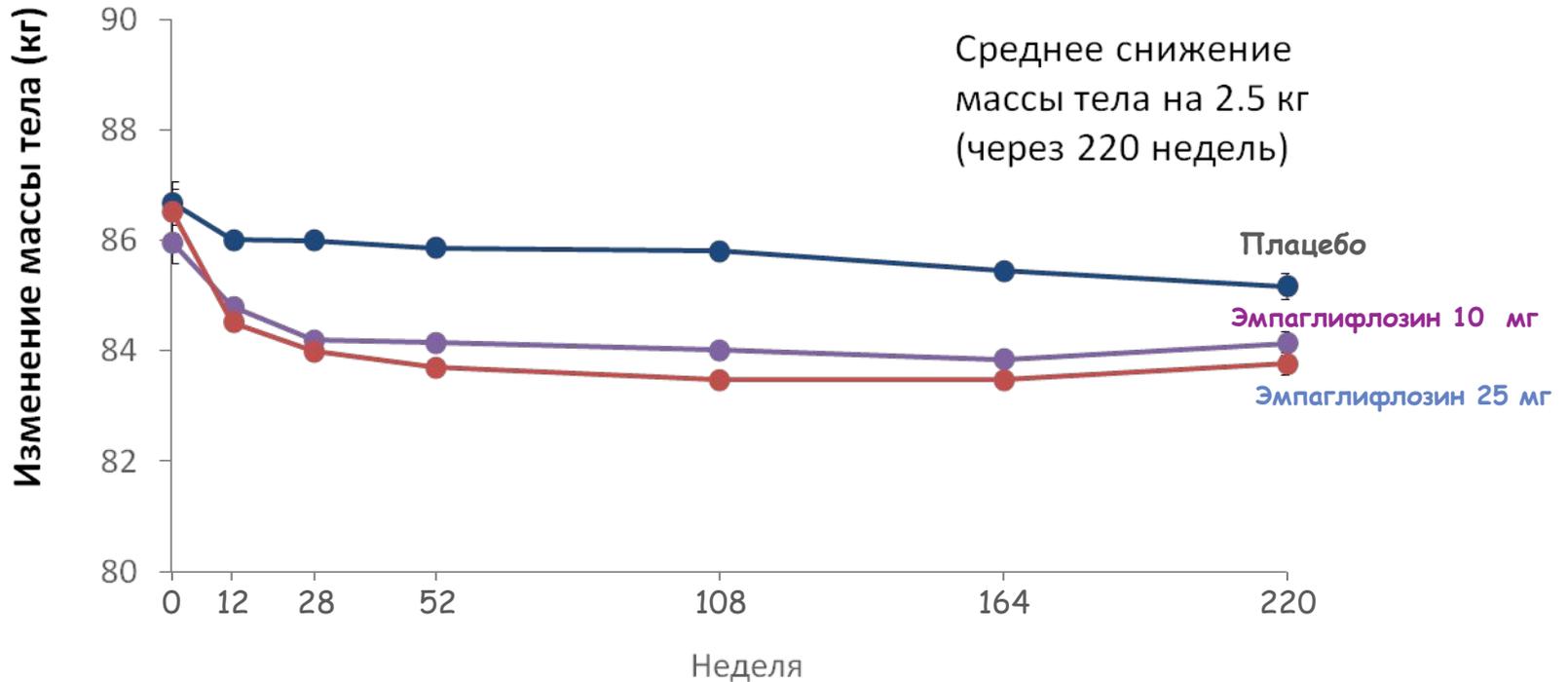
HbA1c=haemoglobin A1c; OAD, oral antidiabetic drugs.
Jacob AN, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2007; 9:386-393;
Kahn SE, et al. *N Engl J Med.* 2006; 355: 2427-2443;
Wright AD, et al. *J Diabetes Complications.* 2006; 20: 395-401.

Влияние на вес и риск гипогликемии

Сравнительное влияние на вес и риск гипогликемии ТССТ

Группа препаратов	Вес	Риск гипогликемии
Бигуаниды	- ↓	низкий
Тиазолидиндионы	↑	низкий
Препараты сульфонилмочевины	↑↑	высокий
Глиниды	↑	высокий
Ингибиторы ДПП-4	- ↓	низкий
Агонисты рецепторов ГПП-1	↓	низкий
Ингибиторы α-глюкозидаз	- ↓	низкий
Ингибиторы НГЛТ-2	↓	низкий
Инсулин	↑↑	высокий

Динамика массы тела на фоне ИНГЛТ (на примере эмпаглюфлозина)



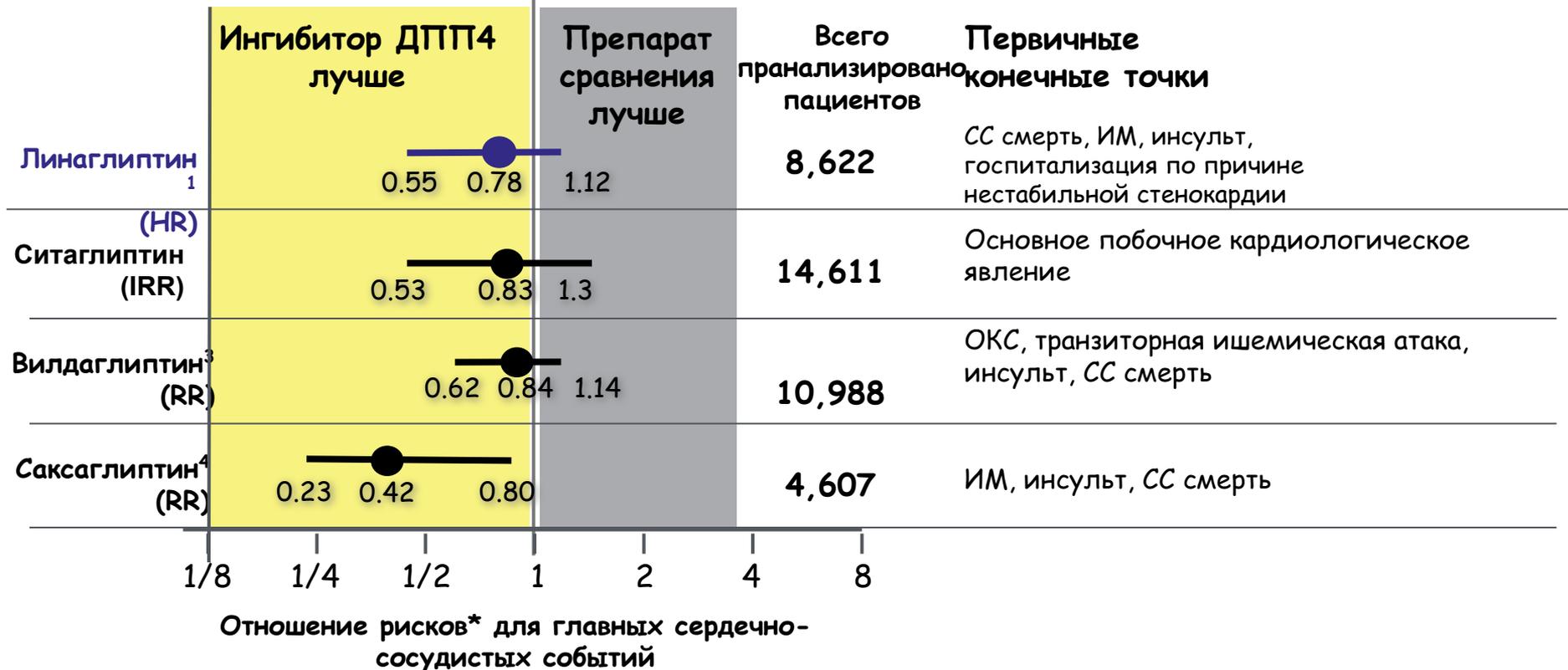
Плацебо	2285	1915	2215	2138	1598	1239	425
Эмпаглифлозин 10 мг	2290	1893	2238	2174	1673	1298	483
Эмпаглифлозин 25 мг	2283	1891	2226	2178	1678	1335	489

Все пациенты (в том числе те, кто прекратил прием исследуемого препарата или кому были инициированы новые методы лечения) были включены в данную смешанную модель повторного оценочного анализа
Ось X: моменты времени с количеством данных, доступных для предварительно запланированных измерений

Сердечно-сосудистая безопасность

Исследования сердечно-сосудистой безопасности и ДПП-4 (мета-анализ)

Риск сердечно-сосудистых событий не повышается у пациентов, получающих иДПП-4



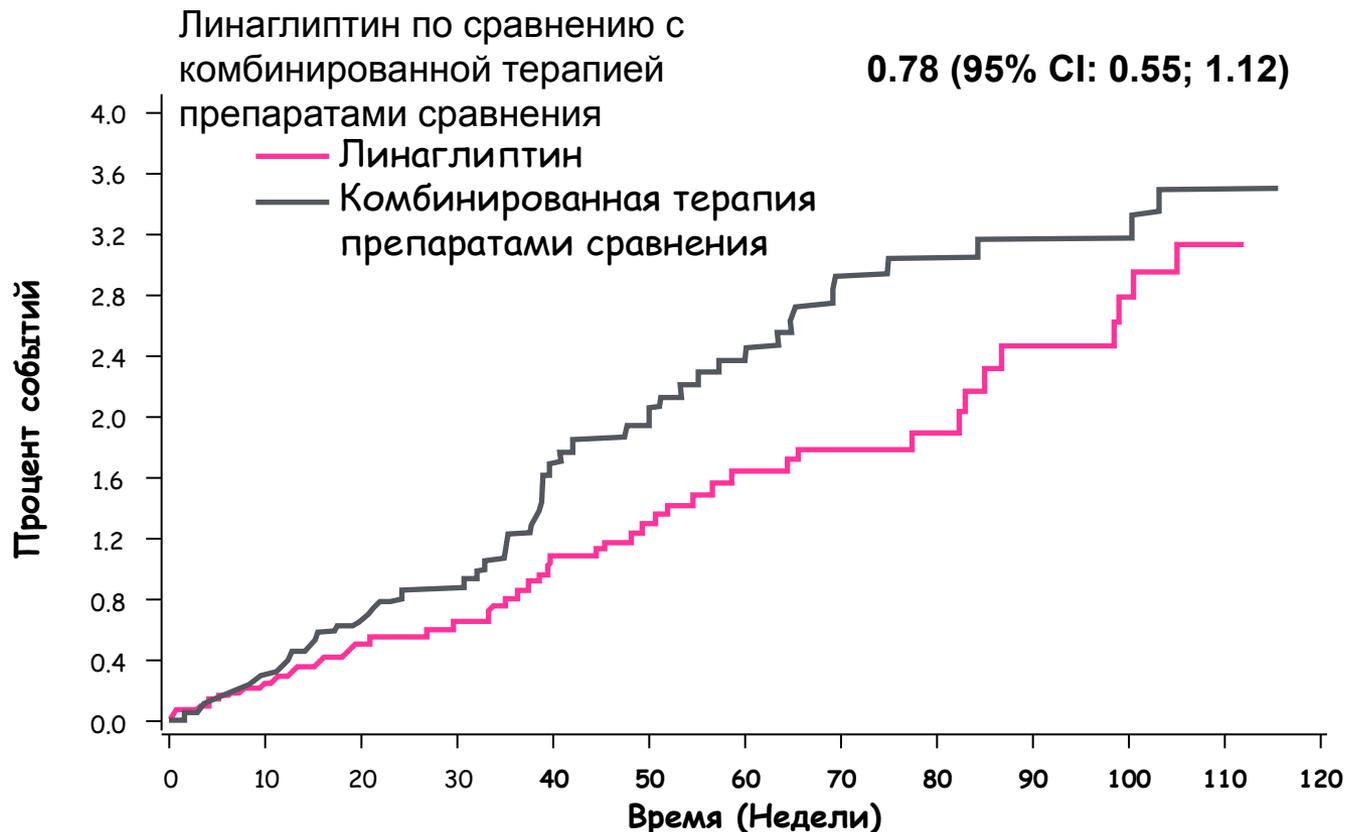
Прямого сравнения иДПП-4 не проводилось

*Except for the Trajenta® data set, which is hazard ratio.

1. Johansen O-E, et al. ADA 2013, Abstract 2013-A-1926; 2. Engel SS, et al. *Cardiovasc Diabetol.* 2013;12:3; 3. Schweizer A, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12:485-494; 4. Frederich R, et al. *Postgrad Med.* 2010;122:16-27; 5. White WB, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2013 Mar 12. [Epub ahead of print]

Отношение рисков для первичных точек

Регрессия Кокса HR (95% ДИ)



Линаглиптин, n
Препараты сравнения n

584	562	490	1891	183	177	129	111	804	639	599	3	0
7	6	0	1621	5	1	2	9	750	631	608	3	0
3612	3412	308		157	152	111	967					
		6		3	7	5						

Исследование EMPA-REG OUTCOME

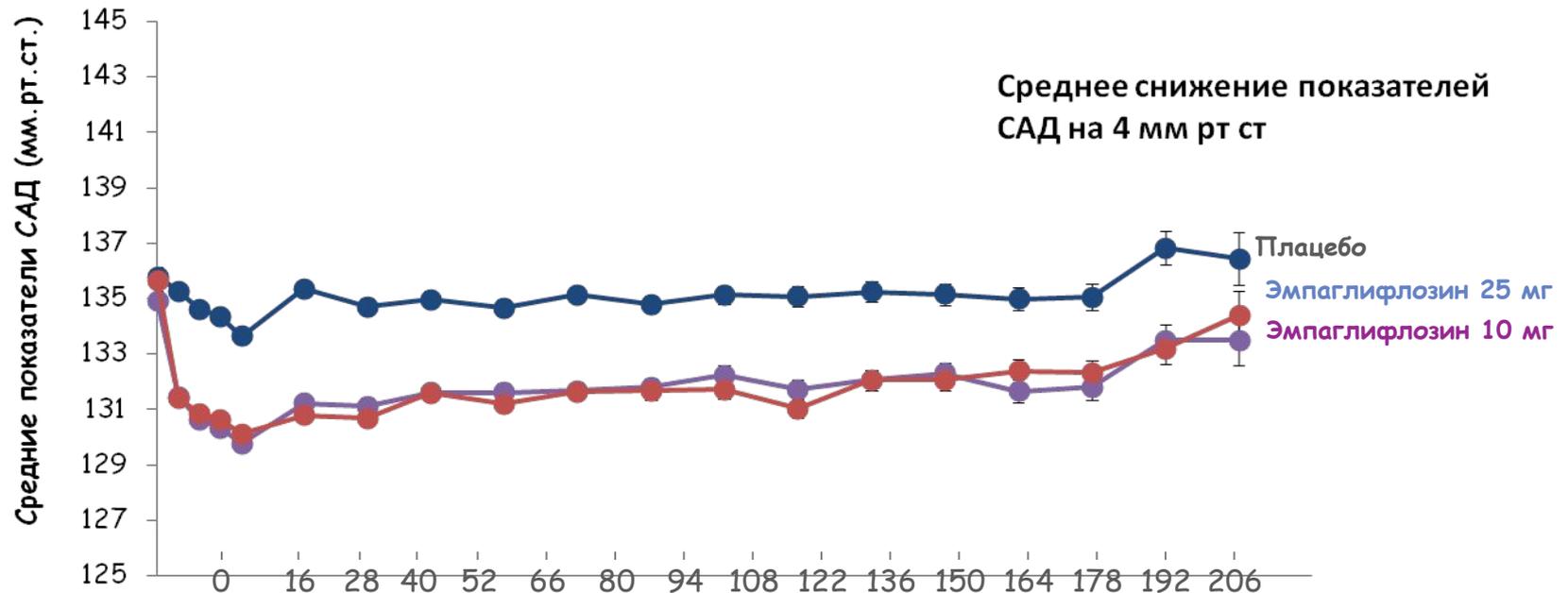
	Плацебо (n=2333)	Эмпаглифлозин 10 мг (n=2345)	Эмпаглифлозин 25 мг (n=2342)
HbA1c, %	8.08 (0.84)	8.07 (0.86)	8.06 (0.84)
Стаж СД 2 типа, лет			
≤5	423 (18.1)	406 (17.3)	434 (18.6)
>5 до 10	571 (24.5)	585 (24.9)	590 (25.2)
>10	1339 (57.4)	1354 (57.7)	1318 (56.3)
Сахароснижающие препараты*			
идТПП 4	193 (8.3)	263 (5.6)	
Метформин	1734 (74.3)	1729 (73.7)	1730 (73.9)
Сульфонилмочевина	992 (42.5)	985 (42.0)	1029 (43.9)
Тиазолидиндионы	101 (4.3)	96 (4.1)	102 (4.4)
Инсулин	1135 (48.6)	1132 (48.3)	1120 (47.8)
Средняя суточная доза	65 (50.6)	65 (47.9)	66 (48.9)

* Монотерапия или в комбинации

Данные (%) для пациентов, получавших ≥1 дозы исследуемого препарата.
Исходные характеристики больных в группах не различались

Zinman B et al., 10.1056/NEJMoa1504720

Динамика систолического АД на фоне приема иНГЛТ (на примере эмпаглифлозина)



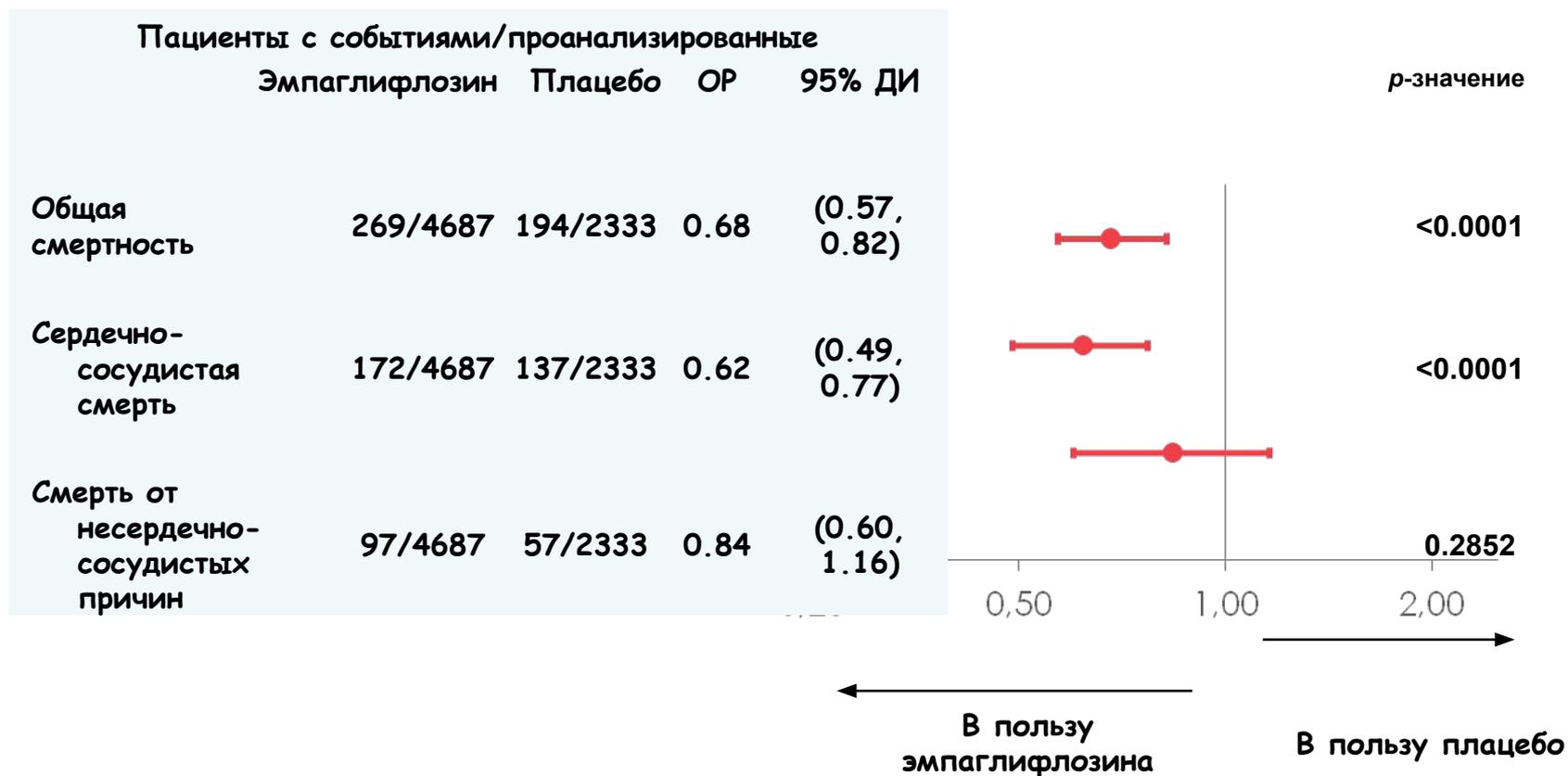
Неделя

Плацибо	2322	2235	2203	2161	2133	2073	2024	1974	1771	1492	1274	1126	981	735	450	171
Эмпаглифлозин 10 мг	2322	2250	2235	2193	2174	2125	2095	2072	1853	1556	1327	1189	1034	790	518	199
Эмпаглифлозин 25 мг	2323	2247	2221	2197	2169	2129	2102	2066	1878	1571	1351	1212	1070	842	528	216

Все пациенты (в том числе те, кто прекратил прием исследуемого препарата или кому были инициированы новые методы лечения) были включены в данную смешанную модель повторного оценочного анализа

Ось X: моменты времени с количеством данных, доступных для предварительно запланированных измерений

Общая смертность, сердечно-сосудистая смерть и смерть от несердечно-сосудистых причин



ОР, отношение рисков, ДИ, доверительный интервал

Zinman B et al., 10.1056/NEJMoa1504720

Сердечно-сосудистая смерть

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

Bernard Zinman, M.D., Christoph Wanner, M.D., John M. Lachin, Sc.D., David Fitchett, M.D., Erich Bluhmki, Ph.D., Stefan Hantel, Ph.D., Michaela Mattheus, Dipl. Biomath., Theresa Devins, Dr.P.H., Odd Erik Johansen, M.D., Ph.D., Hans J. Woerle, M.D., Uli C. Broedl, M.D., and Silvio E. Inzucchi, M.D., for the EMPA-REG OUTCOME Investigators

ABSTRACT

BACKGROUND

The effects of empagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, in addition to standard care, on cardiovascular morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk are not known.

METHODS

We randomly assigned patients to receive 10 mg or 25 mg of empagliflozin or placebo once daily. The primary composite outcome was death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke, as analyzed in the pooled empagliflozin group versus the placebo group. The key secondary composite outcome was the primary outcome plus hospitalization for unstable angina.

RESULTS

A total of 7020 patients were treated (median observation time, 3.1 years). The primary outcome occurred in 490 of 4687 patients (10.5%) in the pooled empagliflozin group and in 282 of 2353 patients (12.1%) in the placebo group (hazard ratio in the empagliflozin group, 0.86; 95.02% confidence interval, 0.74 to 0.99; $P=0.04$ for superiority). There were no significant between-group differences in the rates of myocardial infarction or stroke, but in the empagliflozin group there were significantly lower rates of death from cardiovascular causes (3.7%, vs. 5.9% in the placebo group; 38% relative risk reduction), hospitalization for heart failure (2.7% and 4.1%, respectively; 35% relative risk reduction), and death from any cause (5.7% and 8.3%, respectively; 32% relative risk reduction). There was no significant between-group difference in the key secondary outcome ($P=0.08$ for superiority). Among patients receiving empagliflozin, there was an increased rate of genital infection but no increase in other adverse events.

From the Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute, Mount Sinai Hospital (B.Z.) and the Divisions of Endocrinology (B.Z.) and Cardiology (D.F.), University of Toronto — all in Toronto; the Department of Medicine, Division of Nephrology, Würzburg University Clinic, Würzburg (C.W.); Boehringer Ingelheim Pharma, Biberach (E.B., S.H.), and Boehringer Ingelheim Pharma, Ingelheim (M.M., H.J.W., U.C.B.) — all in Germany; the Biostatistics Center, George Washington University, Rockville, MD (J.M.L.); Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Ridgefield, CT (T.D.); Boehringer Ingelheim Norway, Asker, Norway (O.E.J.); and the Section of Endocrinology, Yale University School of Medicine, New Haven, CT (S.E.I.). Address reprint requests to Dr. Zinman at Mount Sinai Hospital, 60 Murray St., Suite 15-024, Box 17, Toronto, ON M5T 3L9, Canada, or at zinman@lunenfeld.ca.

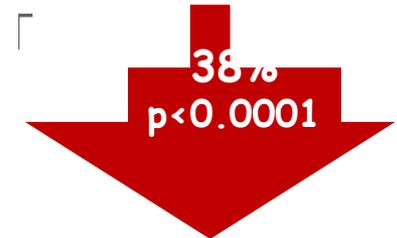
This article was published on September 17, 2015, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa1504720

Copyright © 2015 Massachusetts Medical Society.

Пациенты с событиями (%)

Плацебо



Эмпаглифлозин

7
48

ОР, отношение р



2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)

Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC

Recently, empagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose co-transporter 2, reduced hospitalization for HF and mortality, but not myocardial infarction or stroke, in patients with diabetes at high cardiovascular risk, some of whom had HF.¹³⁰ In the absence of other studies with drugs from this group, the results obtained with empagliflozin cannot be considered as a proof of a class effect.

Nawwar Al-Attar (UK), John James Atherton (Australia), Johann Bauersachs (Germany), A. John Camm (UK), Scipione Carerj (Italy), Claudio Ceconi (Italy), Antonio Coca (Spain), Perry Elliott (UK), Çetin Erol (Turkey), Justin Ezekowitz (Canada), Covadonga Fernández-Golfín (Spain), Donna Fitzsimons (UK), Marco Guazzi (Italy),

* Corresponding authors: Piotr Ponikowski, Department of Heart Diseases, Wrocław Medical University, Centre for Heart Diseases, Military Hospital, ul. Weigla 5, 50-981 Wrocław, Poland, Tel: +48 261 660 279, Tel/Fax: +48 261 660 237, E-mail: piotrponikowski@fwwsk.pl

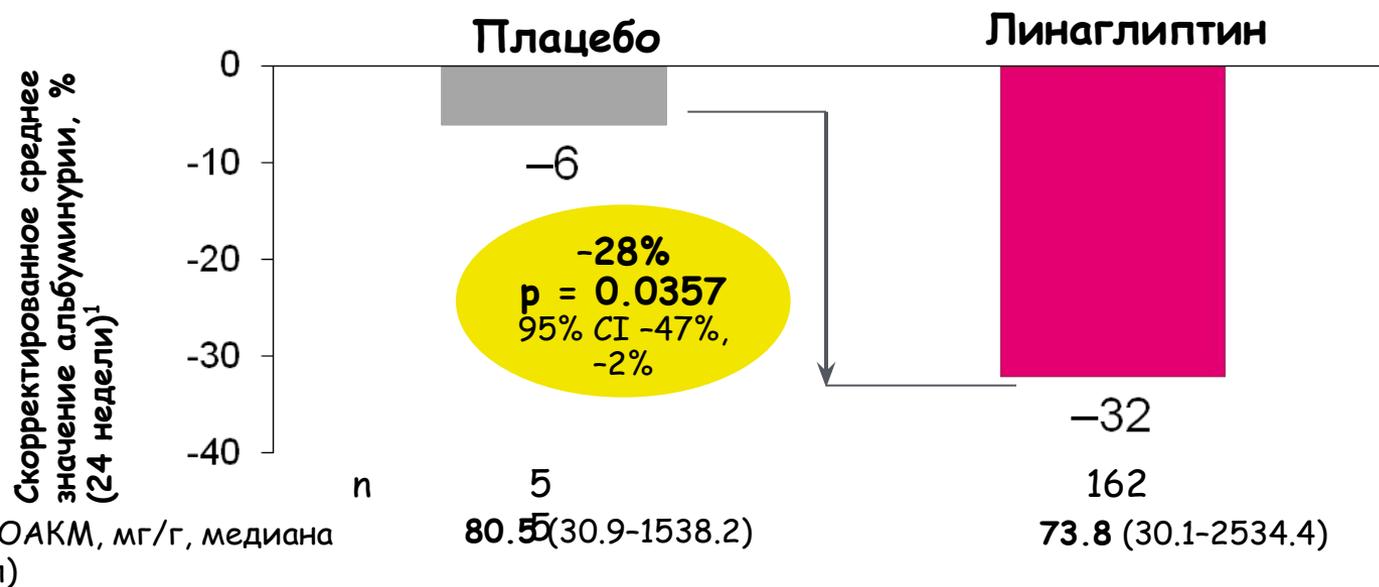
Влияние на функцию почек

ДСТП, допустимые к применению на различных стадиях ХБП

ПРЕПАРАТЫ	СТАДИЯ ХБП
• Метформин*	• С1 – 3а
• Глибенкламид (в т. ч. микронизированный)	• С1 – 2
• Гликлазид и гликлазид МВ	• С1 – 4*
• Глимепирид	• С1 – 4*
• Гликвидон	• С1 – 4
• Глипизид и глипизид ретард	• С1 – 4
• Репаглинид	• С1 – 4
• Натеглинид	• С1 – 3*
• Пиоглитазон	• С1 – 4
• Росиглитазон	• С1 – 4
• Ситаглиптин	• С1 – 5
• Видаглиптин	• С1 – 5*
• Саксаглиптин	• С1 – 5*
• Линаглиптин	• С1 – 5
• Алоглиптин	• С1 – 5*
• Эксенатид	• С1 – 3
• Лираглутид	• С1 – 3
• Ликсисенатид	• С1 – 3
• Акарбоза	• С1 – 3
• Дапаглифлозин	• С1 – 2
• Эмпаглифлозин	• С1 – 3а
• Канаглифлозин**	• С1 – 3а
• Инсулины	• С1 – 5

Объединенный анализ альбуминурии на фоне терапии Линаглиптином

Мета-анализ 4 клинических исследований (24 недели)*



* Данные клинических исследований; не является показанием к применению

1. Критерии включения: Устойчивая альбуминурия 30-3000 мг/сут ; СКФ > 30.

*MARLINA (1218.89) - цель подтверждения концепции снижения альбуминурии на фоне терапии Линаглиптином .
Groop P-H. Diabetes Care.2013. Accepted.

Пациентка Н., 60 лет

- **Жалобы на** на постоянную ноющую боль в ногах, повышение гликемии до 12 ммоль/л натощак и до 18 ммоль/л в течение суток, периодически возникающее сердцебиения, ощущение пербоев в работе сердца.
- **Анамнез заболевания**
- Семейный анамнез по эндокринопатиям не отягощён.
- Избыточный вес с детства. Постепенная прибавка массы тела с 25 лет после третьих родов (1980г).
- Впервые повышенный уровень гликемии натощак (8,5 ммоль/л) выявлен в 2007 году (51 год, ИМТ 38,7 кг/м²).
- В 2008 году назначена таблетированная сахароснижающая терапия: Манинил, Сиофор, позже Манинил заменен на Диабетон. Гликемия на этом фоне до 9 ммоль/л натощак.

Пациентка Н., 60 лет

• Анамнез заболевания

- В 2009 года стационарно обследована в клинике эндокринологии ММА им.И.М. Сеченова, подобрана комбинированная сахароснижающая терапия (Метформин 2000 мг/сут.+ Амарил 4 мг/сут.+ Лантус 24 ЕД на ночь).
- В 2010 году в МОНИКИотменён Амарил, назначен Хумулин Р по 6-8 перед основными приёмами пищи.
- На момент обследования : Лантус 40 ЕД в 22:00, Хумалог 6-8 ЕД перед основными приемами пищи.
- При обследовании на предмет осложнений диабета выявлены **диабетическая периферическая полинейропатия, непролиферативная ретинопатия OU.**
- С 2005 года повышение АД максимально до 180/100 мм рт. ст.
- В 2005 году перенесла ОИМ, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий.
- С 2010 года ХСН III ст. (по NYHA).
- Получает Конкор 5 мг, Диувер 10 мг, Индапамид ретард 1,5 мг, Лозартан 50 мг утром и вечером, Амлодипин 10 мг
- С 2010 года - доброкачественное новообразование правой почки (ангиомиолипома)

Пациентка Н., 60 лет

Рост 163 см, вес 105 кг, ИМТ 39 кг/м².

- **Биохимический анализ крови**

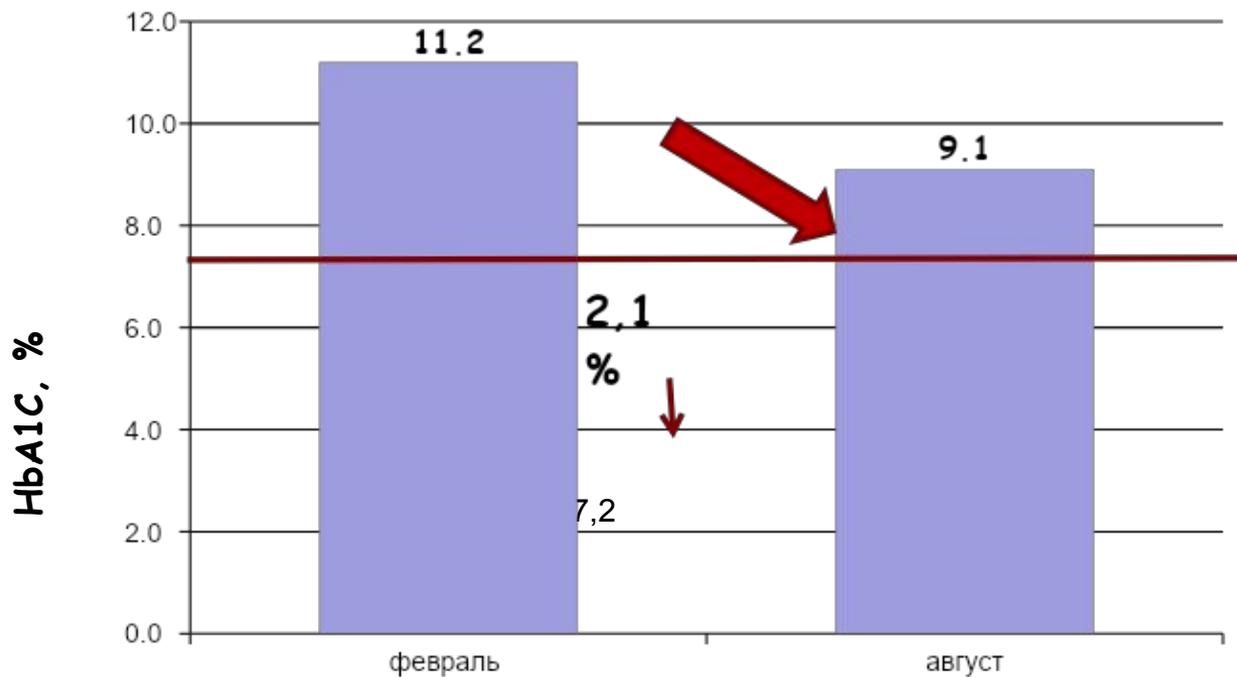
- Общий белок 77.3 (норма 57-82 г/л)
 - Альбумин 44.1 (норма 32-48 г/л)
 - Креатинин 0.7 (норма 0,5-0,9 мг/дл), СКФ (расчёт по MDRD) 90.7 мл/мин/1,73м²
 - Азот мочевины 5.3 (норма 3,2-8,2 ммоль/л)
 - Билирубин общий 18.8 (норма 3-21 мкмоль/л)
 - Холестерин 7.71 (норма до 4.5 ммоль/л), Триглицериды 3.47 (норма до 1.7 ммоль/л), Калий 4.8 (норма 3,5 - 5,5 ммоль/л),
- **ЭКГ** : Синусовая брадикардия, ЧСС 54 уд/мин. PQ 0.16, QRS 0.09, QT 0,42. Горизонтальное положение ЭОС. Нельзя исключить рубцовые изменения в передне-перегородочной области, верхушке левого желудочка.

Пациентка Н., 60 лет

- **Клинический диагноз:**

- Сахарный диабет 2 типа. Диабетическая микроангиопатия: пролиферативная ретинопатия, OS - макулярный отёк. Диабетическая периферическая полинейропатия, дистальный тип, сенсорная симметричная форма. Диабетическая макроангиопатия: ИБС: стенокардия напряжения 2ФК, постинфарктный кардиосклероз (ИМ в 2005г), пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. ГБ III стадии, 3 степени, риск 4. ХСН 2а, 2 ФК по НУНА. Ангиомиолиптома правой почки. Ожирение IIст. OU - катаракта. Целевой уровень HbA1c 7,5-8.0%.

Динамика HbA1c



Февраль: Креатинин 0.7 мг/дл, СКФ (расчёт по MDRD) 90.7 мл/мин/1.73м²

Август: Креатинин 0.67, СКФ (расчёт по MDRD) 95 мл/мин/1.73м²

Показания к инсулинотерапии при СД 2 типа

- У лиц с впервые выявленным СД 2 типа – при уровне HbA1c > 9 % и наличии выраженной клинической симптоматики декомпенсации;
- • у лиц с анамнезом СД 2 типа – при отсутствии достижения индивидуальных целей гликемического контроля на комбинированной терапии другими сахароснижающими препаратами;
- • при наличии противопоказаний к назначению или непереносимости других сахароснижающих препаратов;
- • при кетоацидозе;
- • при необходимости оперативного вмешательства, острых интеркуррентных и обострениях хронических заболеваний, сопровождающихся декомпенсацией углеводного обмена (возможен временный перевод на инсулинотерапию).

Целевые значения гликемии в периоперационном периоде и отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)

Клиническая ситуация	Целевые значения глюкозы плазмы*	Обоснование
Тяжелые больные ОРИТ	6,1 – 10 ммоль/л, у отдельных больных – 6,1 – 7,8 ммоль/л	Снижение смертности, сокращение сроков госпитализации, уменьшение частоты инфекционных осложнений
Крайне тяжелые хирургические пациенты	4,4 – 6,1 ммоль/л	Уменьшение ранней летальности, числа осложнений, сроков пребывания в ОРИТ и сроков госпитализации, частоты инфекционных осложнений

Выбор метода анестезии: при диабетической вегетативной нейропатии высокая эпидуральная и высокая спинальная анестезия противопоказана

Плановые операции

1. Малые хирургические вмешательства (местное обезболивание, амбулаторные): специальная подготовка не требуется.
2. Средние и большие хирургические вмешательства (в условиях стационара, требующие изменения питания, регионарной анестезии или наркоза):

Накануне операции при исходно хорошей компенсации:

Терапия до операции	Если ужинать можно	Если ужинать нельзя
Вечером ИКД + ИПД	Обычная доза ИКД + ИПД	Обычная доза ИПД
Вечером только ИПД	Обычная доза ИПД	Дозу ИПД уменьшают на 20–50 %
Препараты сульфонилмочевины или глиниды	Прием в обычной дозе	Уменьшение дозы вдвое
Другие ПССП	Отменяют, при необходимости назначают инсулин	Отменяют, при необходимости назначают инсулин

В день операции и в послеоперационном периоде, при исходно хорошей компенсации

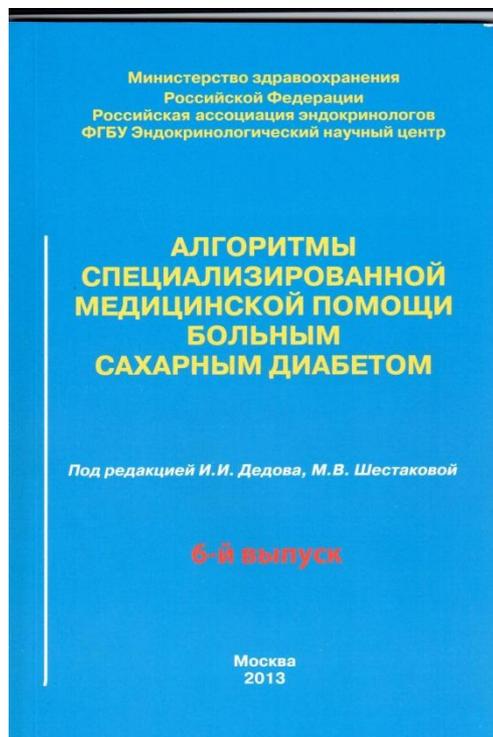
Терапия до операции	Терапия в периоперационном периоде
<i>Малые операции и инвазивные диагностические процедуры</i>	
Диета	Определять гликемию каждые 3–4 часа
ПССП	Определять гликемию каждые 3–4 часа. Возобновить прием ПССП перед первым приемом пищи
Инсулин	До операции – не завтракать, ввести 50 % обычной утренней дозы ИПД. До и во время операции – инфузия 5 % глюкозы, определять гликемию ежечасно

Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 6-ый выпуск 2013

В день операции и в послеоперационном периоде, при исходно хорошей компенсации

Терапия до операции	Терапия в периоперационном периоде
<i>Операции средней тяжести</i>	
Диета	В/в инфузия 5 % глюкозы до первого приема пищи, определять гликемию каждые 2–3 ч
ПССП	В/в инфузия 5 % глюкозы до первого приема пищи, определять гликемию ежечасно. Инсулин иметь наготове. Возобновить прием ПССП перед первым приемом пищи
Инсулин	До и во время операции – инфузия 5–10 % глюкозы, определять гликемию ежечасно. Дробная инсулинотерапия или непрерывная в/в инфузия

Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 6-ый выпуск 2013





Благодарю за внимание!

Павлова Мария Геннадиевна, к.м.н.
mgr.med@gmail.com

