

РостГМУ, кафедра внутренних болезней №3;

Городской эндокринологический центр

**«у семи нянек дитя без
глазу...»**

**или кто должен лечить
больного сахарным
диабетом 2 типа**

ВОЛКОВА НАТАЛЬЯ ИВАНОВНА

«Сахарный диабет 2 типа стал одной из самых важных проблем здравоохранения в мире»

Кофи Аннан был вдохновителем и организатором резолюции ООН по сахарному диабету (2006г.), он сказал: «За жизнь одного поколения заболеваемость СД выросла в 7 раз!

По прогнозам к 2025г. больных СД будет 380 млн. человек
Диагностика СД2 типа в России одна из самых низких (75% людей не знают о наличии у них СД)»

ПОРТРЕТ БОЛЬНОГО САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

- В России – 2 394 000 больных СД 2 типа (официально), а реально – 9 576 000 (Дедов И.И. 2008г.)
- Возраст от 40 лет и старше, а реально...
- Сопутствующая патология, а реально...
- У 30% имеются специфические осложнения СД на момент установки диагноза

*кто должен диагностировать и лечить этого
пациента?*

больной М. 59 лет

ДИАГНОЗ:

Основной - сахарный диабет 2 типа, средней степени тяжести

Осложнения - ретинопатия 2 ст., ангиопатия н/к 4 ст., полинейроэнцефалопатия, жировой гепатоз

Сопутствующая патология – гипертоническая болезнь 2 ст., 11 ст, риск 4, ИБС стенокардия напряжения 11 ФК, ХСН 2а, атеросклероз сосудов н/к , ПТФБ, ХВН 2ст, полиостеохондроз позвоночника, аденома простаты 11ст, хр. пиелонефрит, ремиссия, хр. гастрит, деформирующий остеоартроз коленных и тазобедренных суставов ФНС 2

После консультации с «узкими» специалистами назначено **21 препарат** и физиотерапевтическое лечение.

Проблемы ведения больного СД 2 типа:

1 Диагностика

2 «Комплексное лечение»

3 «Тонкости» ведения

критерии диагностики сахарного диабета

<i>тест</i>	<i>норма</i>	<i>НГН</i>	<i>НТГ</i>	<i>СД</i>
Гликемия натощак	< 5,5	5,5-6,1		≥ 6,1
Гликемия через 2 часа	< 7,8		<11,1	≥ 11,1
Случайное определение глюкозы				≥ 11,1

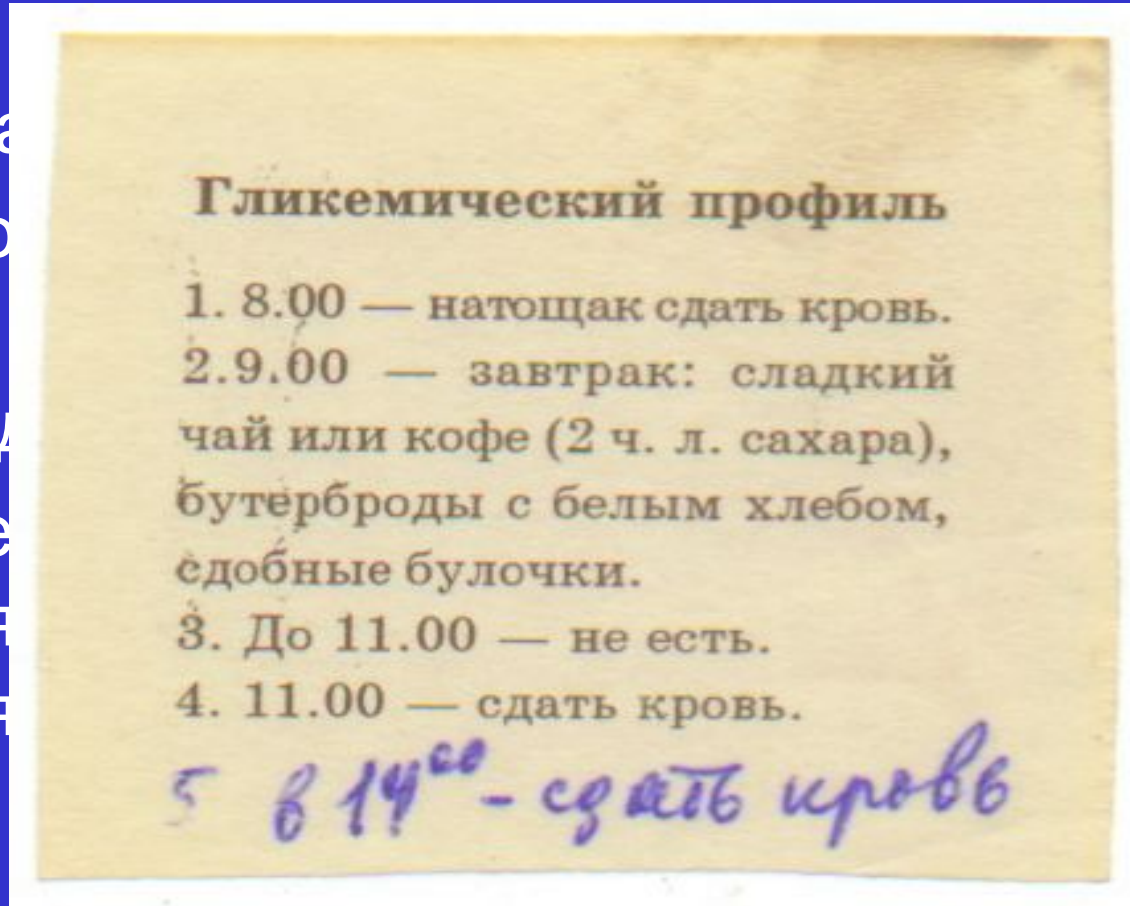
Диагноз СД должен быть подтвержден повторным определением глюкозы в любой день

пероральный глюкозртолерантный тест (ОГТТ)

- Проводится для уточнения диагноза, в группах риска или при сомнительных значениях гликемии
- Гликемия определяется до и через 2 часа после нагрузки глюкозой
- Для взрослых – 75 граммов глюкозы, растворенных в 300 мл воды, выпивается в течение 3-5 минут

ОГТТ, ошибки

- Станда
- До про
- Провод
- Во вре
- нельзя
- нельзя



граммов!

ноза!

ить (!),

и (!),

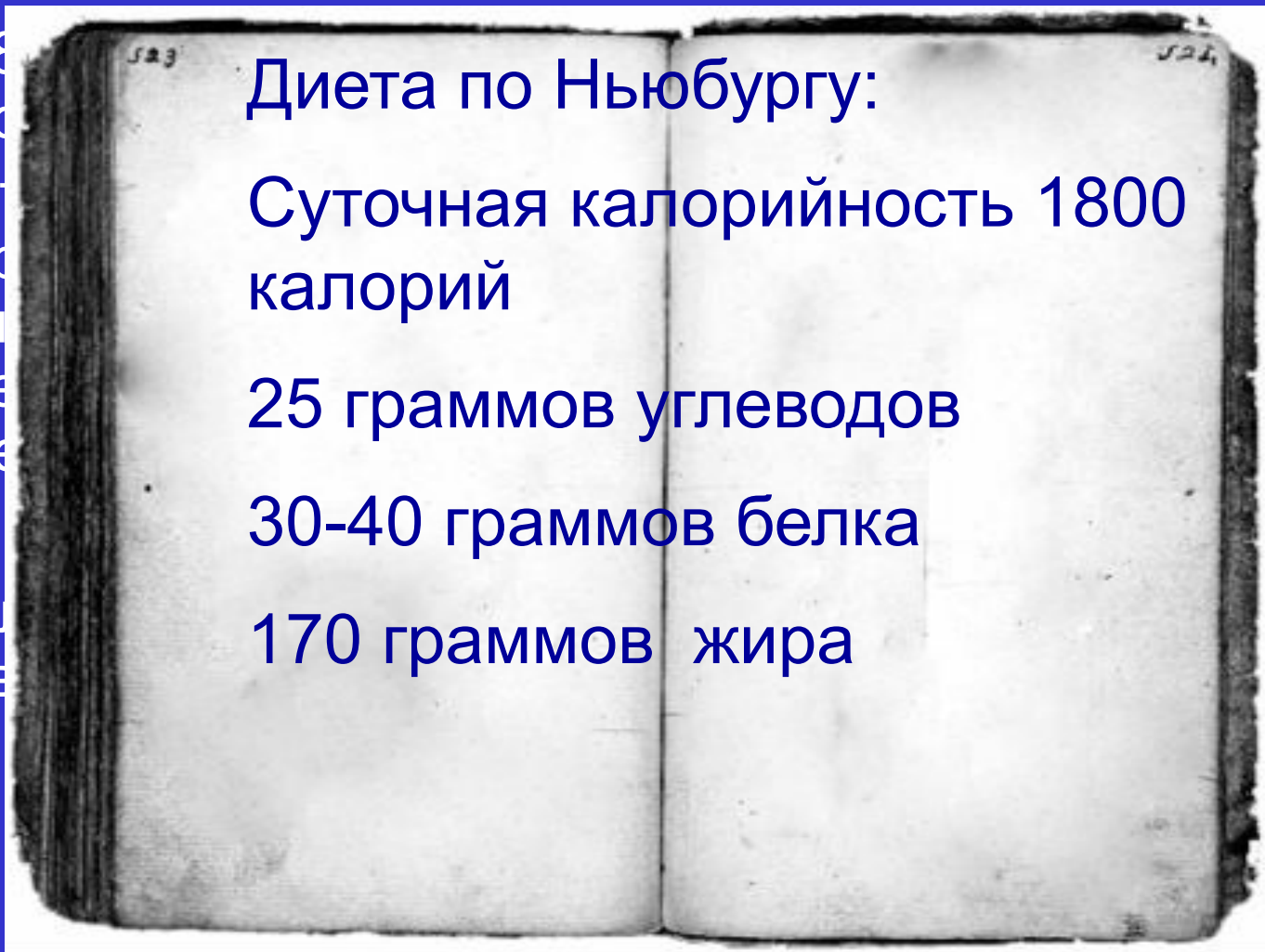
когда диагностика СД не проводится

- На фоне острого заболевания
- У больных с циррозом печени
- На фоне кратковременного приема препаратов, повышающих уровень глюкозы в крови (ГК, тиазидные диуретики, тиреоидные гормоны, β -адреноблокаторы)

**выставлен диагноз
«сахарный диабет 2 типа»,
что делать?**

ЭВОЛЮЦИЯ ВЗГЛЯДОВ НА ДИЕТУ при сахарном диабете

1. 18
бо
2. Э
пр
(п
ве
ле
3. Д
ув



Диета по Ньюбургу:

Суточная калорийность 1800
калорий

25 граммов углеводов

30-40 граммов белка

170 граммов жира

для

/кг

тки)

ЭВОЛЮЦИЯ ВЗГЛЯДОВ НА ДИЕТУ при сахарном диабете

- В годы войны 1914-1918 гг. уменьшилась смертность от СД. Вывод – поменялся характер питания, резко увеличилось употребление углеводов и сократилось употребление жиров и белка.
- Поргес и Адлерсберг предлагают диету 1650-2250 ккал/сутки, преимущественно за счет углеводов

Основные компоненты лечебного питания включают:
коррекцию энергетического баланса, избытка веса и ожирения с помощью диеты (наряду с физической активностью и мерами по модификации поведения (behavior modification) - (B);
увеличение потребления клетчатки и цельных злаков (B);
ограничение потребления жиров (A)
регулирование потребления углеводов в физиологических пределах.
Оценка количества употребляемых углеводов является ключом к управлению гликемией и может проводиться в виде простого подсчета углеводов, алгоритмов замены или оценки, основанной на опыте пациента (carbohydrate counting, exchanges, or experience-based estimation) - (A).
У пациентов с сахарным диабетом учет гликемического индекса продуктов и гликемической нагрузки (glycemic load) позволяет несколько улучшить управление гликемией по сравнению с подсчетом только лишь количества углеводов (B).

60-е годы новая эра в лечении сахарного диабета

- 1959г. – Berson S.A. et Yalow R.S. разработан радиоиммунный метод определения инсулина в сыворотке
- 1959г. – выделены два различных типа СД
- 1942г. – M.Janbon публикует данные о гипогликемических эффектах сульфаниламидов при лечении тифа
- 1956г. – синтезируется толбутамид
- 1957г. – хлорпропамид
- 1957г. – фенформин, буформин, метформин



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Franz J. Ingelfinger 1977г. – «...несмотря на целый ряд достижений в диабетологии, нет явного прогресса в лечении больных сахарным диабетом...»

в 1979г. была создана исследовательская группа по обучению больных диабетом - Diabetes Education Study Group (DESG) Европейской ассоциации по исследованию диабета (European Association for the Study of Diabetes-EASD). Цели DESG:

- а) способствовать развитию разнообразных обучающих методов, проводить анализ их составляющих частей;
- б) распространять обучающие программы в Европе среди врачей, медсестер и диетологов;
- в) исследовать различные методы длительного наблюдения больных, в частности диабетом 2 типа.

ОБУЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ СД

1. Обучение больных является интегрирующим компонентом лечебного процесса при СД. Оно должно обеспечивать больных знаниями и навыками, способствующими достижению конкретных терапевтических целей.
2. Обучающие мероприятия следует проводить со всеми больными СД от момента выявления заболевания и на всем его протяжении. Цели и задачи обучения должны быть конкретизированы в соответствии с актуальным состоянием пациента.
3. Содержание обучающих программ должно соответствовать принятым стандартам диагностики и лечения СД, а их структура – учитывать основные принципы педагогики. Программы подразумевают строго практическую направленность и доступность для восприятия.
5. Обучение больных проводится специально подготовленными медицинскими работниками: диабетологом/эндокринологом, медицинской сестрой, при участии медицинского психолога. Подготовка специалистов по терапевтическому обучению должна проводиться в референс-центрах.

Министерство здравоохранения
и социального развития
Российской Федерации
Российская Академия медицинских наук
ГУ Эндокринологический научный центр РАМН

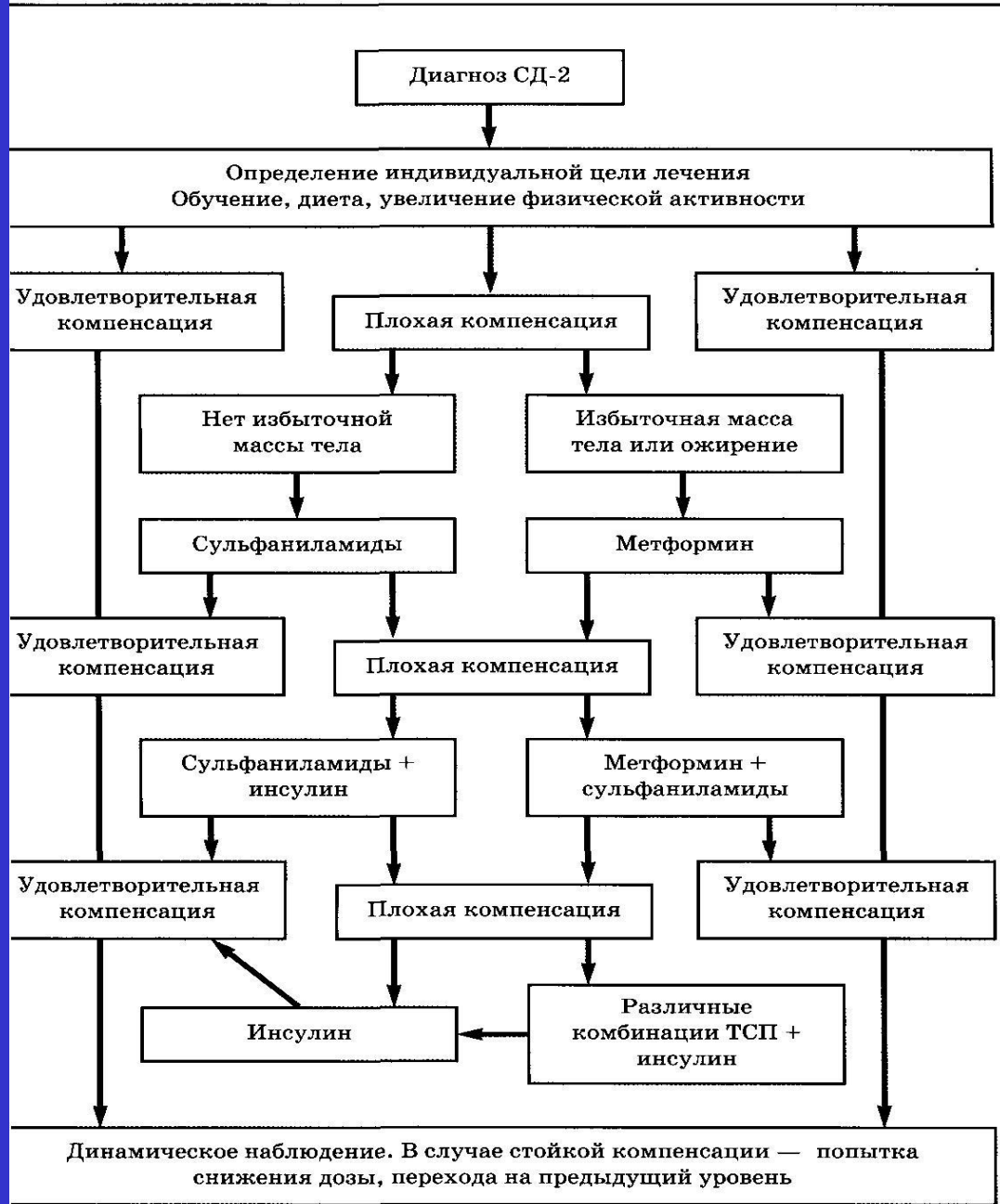
АЛГОРИТМЫ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

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

(ИЗДАНИЕ ВТОРОЕ)

Москва
2006

унок 33. Алгоритм лечения сахарного диабета второго типа



Дедов И.И. Фадеев В.В.
«Введение в диabetологию»
1998г.

**выставлен диагноз
«сахарный диабет 2 типа»,
что делать?**

**изменение подхода к
терапии:
раньше и агрессивней**

алгоритм по управлению СД 2 типа ADA и EASD (2010)

- Усилить вмешательство в образ жизни на каждом визите и контролировать HbA_{1c} каждые 3 мес., до достижения уровня HbA_{1c} is $<7\%$ и затем - каждые 6 мес. Терапия меняется если $HbA_{1c} \geq 7\%$.

Ряд 1: Хорошо подтвержденная терапия



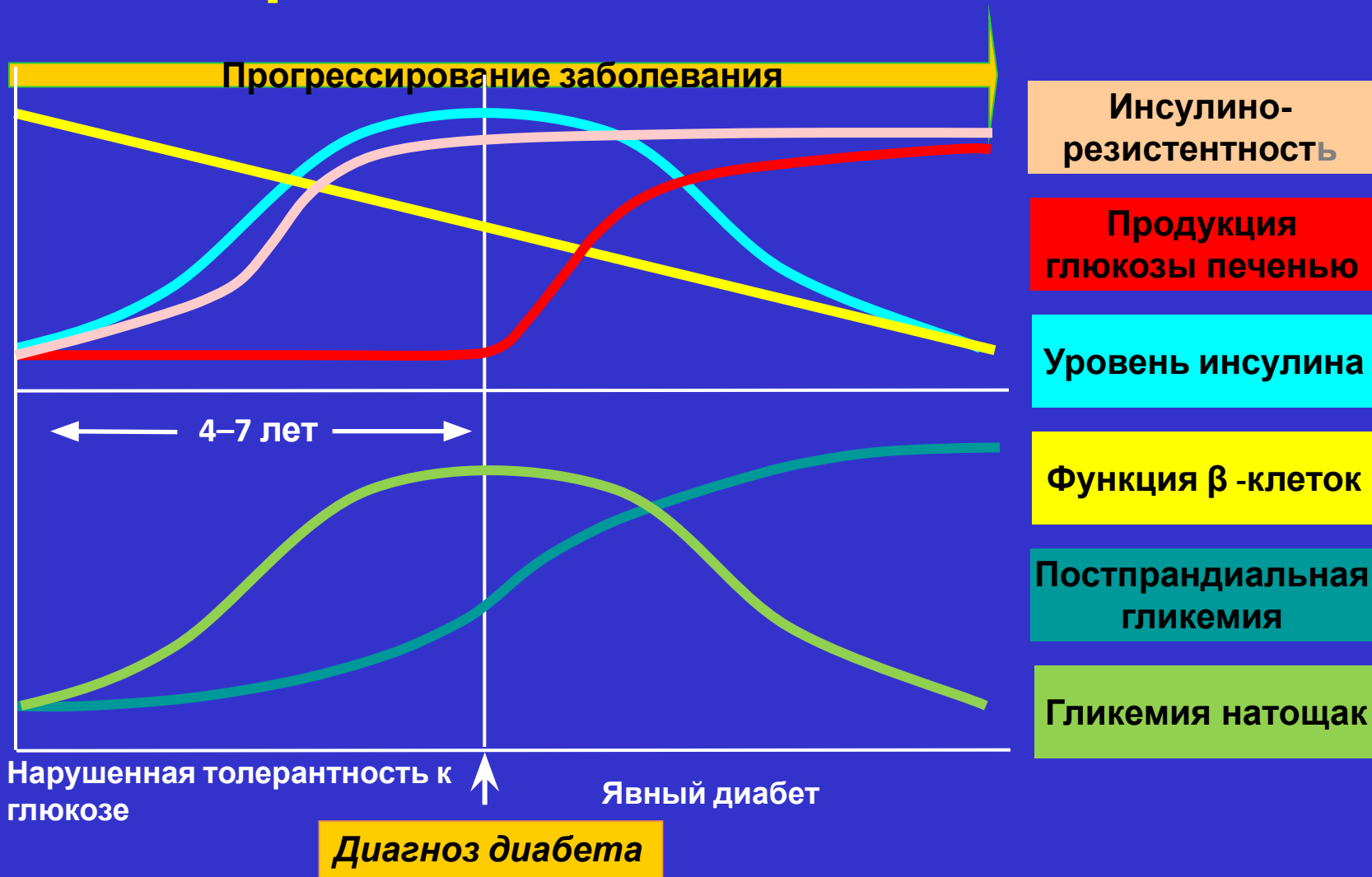
Ряд 2: Менее хорошо подтвержденная терапия



^аПроизводные сульфонилмочевины другие чем глибурид или хлорпропамид.

^бНедостаточный период клинического применения для уверенности в безопасности
Nathan et al., *Diabetes Care* 2008;31:1-11.

стадии развития сахарного диабета 2-го типа



Метформин у пациентов без избыточного веса тела?

«...Гликемический ответ на метформин у пациентов с избыточным весом и с нормальным весом тела одинаков.»

L.A.Donnelly

Вывод: различия в ИМТ не должны влиять на выбор ПССП!

The effects of obesity on glycaemic response to metformin or sulfonylureas in Type 2 diabetes,
L.A.Donnelly/
Diabet.Med 2006: 23,128-133.

Инкретины

- Глюкагон подобный пептид ГПП-1 (GLP-1)
- Глюкозозависимый инсулиотропный пептид ГИП (GIP):

Являются основными интестинальными гормонами,

Секретируются в ответ на прием пищи и стимулируют глюкозозависимую секрецию инсулина

Действие инкретинов составляет 60% инсулинового ответа в постпрандиальном состоянии!

ГПП 1:

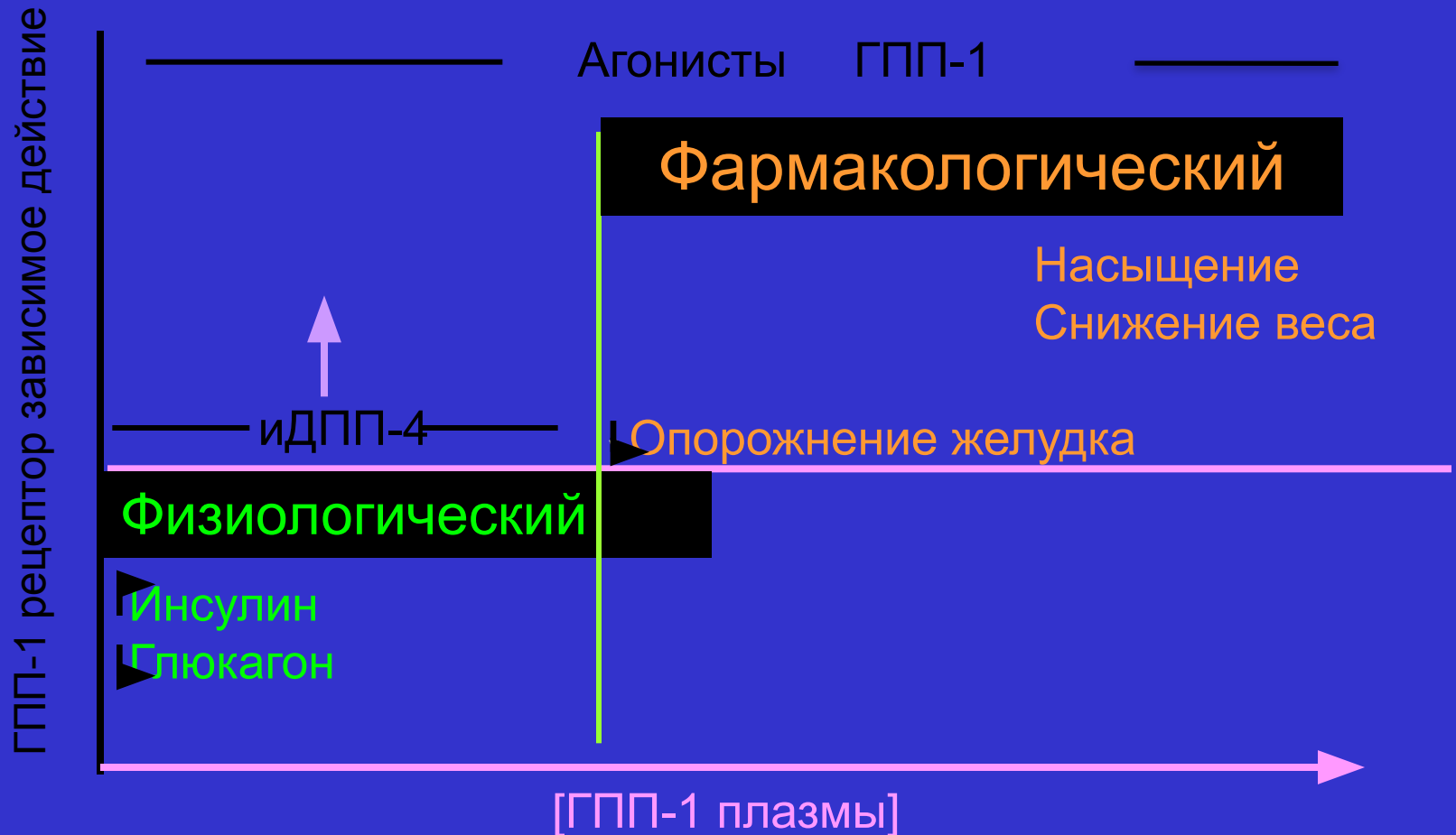
Тарпевтический потенциал при СД 2 типа

СД 2 типа

Действие ГПП-1

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">• ↑ биосинтеза и секреции инсулина• улучшение функции β-клеток• Нарушенная функция β-клеток (чувствительность, проинсулин/инсулин)• Регуляция генов связанных с функцией β-клеток <p>(GLUT 2, глюкокиназа)</p> <ul style="list-style-type: none">• Снижение массы β-клеток• ↓ β-кл. апоптоз <ul style="list-style-type: none">• Гиперсекреция глюкагона• Постпранд. гипергликемия• Переедание, ожирение• Микро- макрососудистые осложнения <p>Может носить вторичный характер</p> <ul style="list-style-type: none">• Резистентность к инсулину | <ul style="list-style-type: none">• ↑ β-кл. пролиферация/дифференцировка >• ↓ секреции глюкагона• ↓ опорожнения желудка• ↑ насыщения, ↓ аппетита → ↓ еды & веса• Имеются кардиопротективные свойства <p>in vitro</p> <ul style="list-style-type: none">• Улучшение чувствительности |
|--|--|

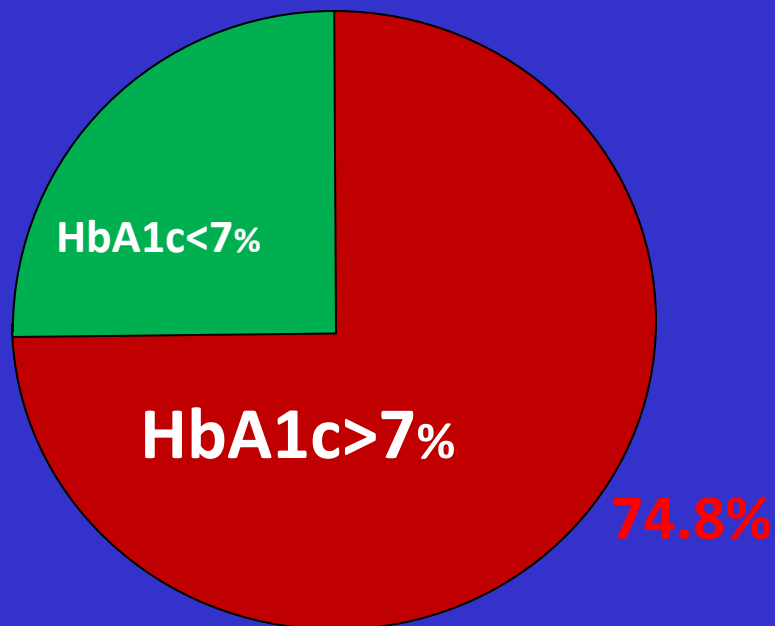
Ингибиторы ДПП-4, ГПП-1, и регуляция гомеостаза глюкозы



СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНКРЕТИН-МИМЕТИКОВ И ИНГИБИТОРОВ ДПП-4

	Инкретин миметики GLP-1R	Ингибиторы DPP-4
Назначение	Инъекции	Перорально
Концентрация GLP-1	Фармакологическая	Физиологическая
Механизм д-ия	GLP-1	GLP-1+GIP
Секреция инсулина \uparrow	+++	+
Секреция глюкагона \downarrow	++	++
Опорожнение желудка	Замедляет	-
Снижение веса	Да	Нет
Массы β -кл-к \uparrow	Да	Да
Тошнота	Да	Нет
Рвота	Да	Нет
Потенциальная иммуногенность	Да	Нет

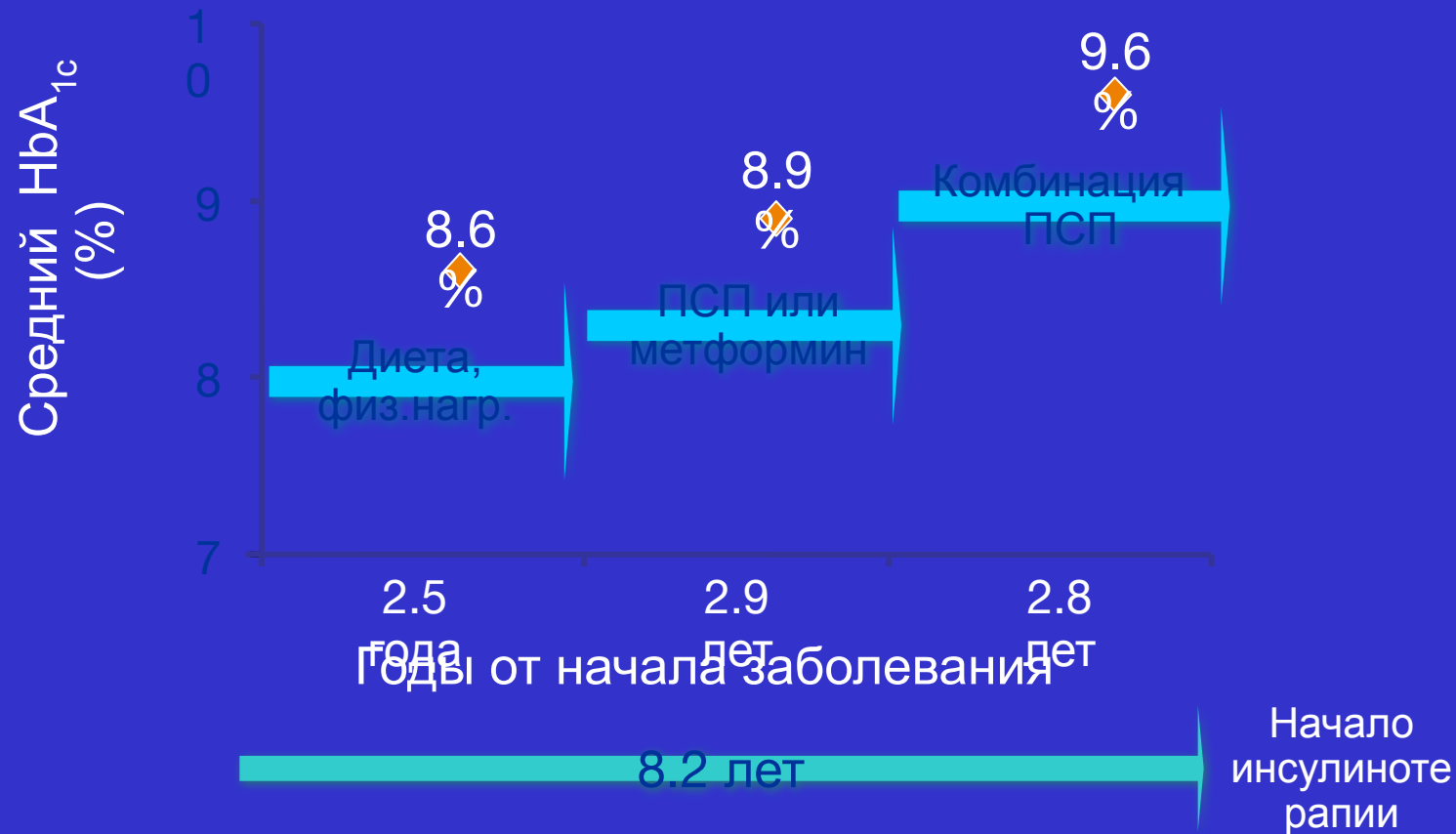
уровень HbA1c у взрослых пациентов с сахарным диабетом в России, 2008г.



Не смотря на появление новых препаратов, эффективных схем по достижению компенсации гликемии, увеличение финансирования лечения СД, 75% больных пребывают в состоянии хронической декомпенсации углеводного обмена!

Обследовано 11 516 пациентов с СД 1 и 2 типа, включая детей, подростков и взрослых

клиническая инертность: «Запаздывание адаптации терапии»

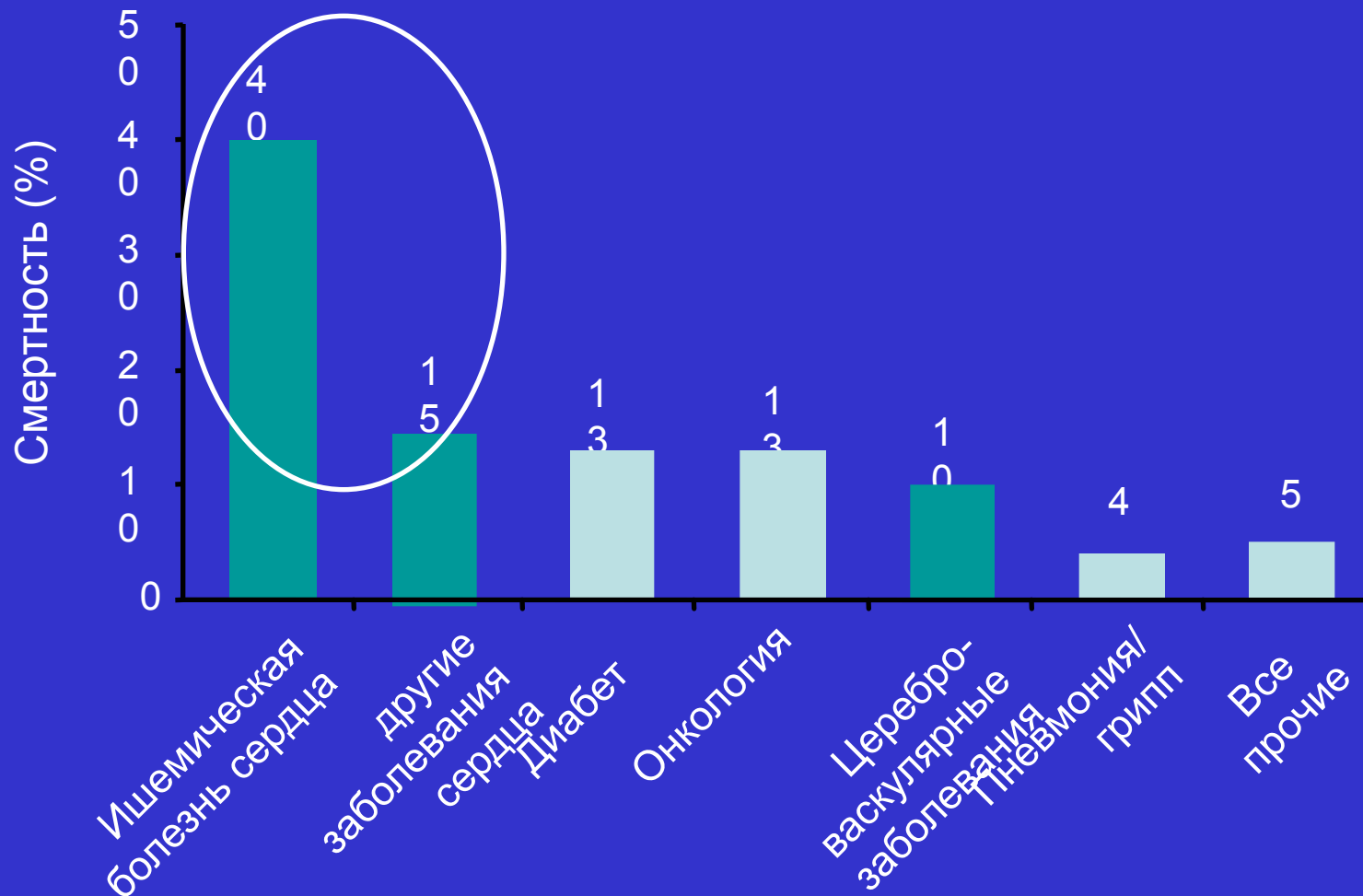


глобальные заблуждения:

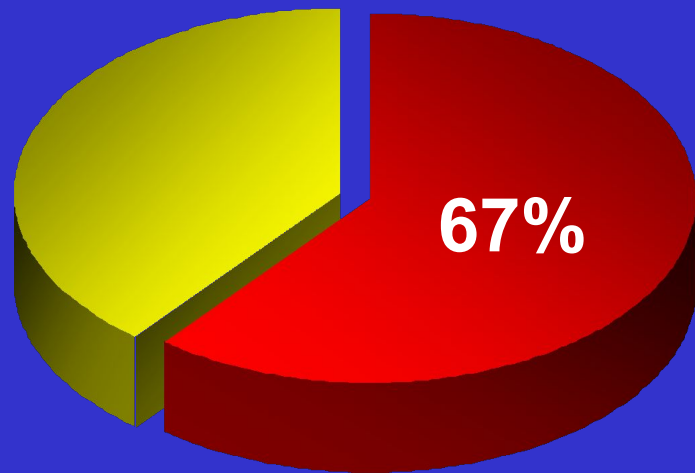
1. Нормогликемия – 5,5!
2. Необходимо раннее и агрессивное лечение СД 2 типа
3. Делегирование части ответственности пациенту
4. Ответственность по выявлению и лечению СД 2 типа одинакова для врачей различных специальностей
5. Метод контроля-HbA1C

**для чего мы лечим
больных СД 2 типа?**

причины смерти у пациентов с сахарным диабетом



причины смертности у больных сахарным диабетом типа 2

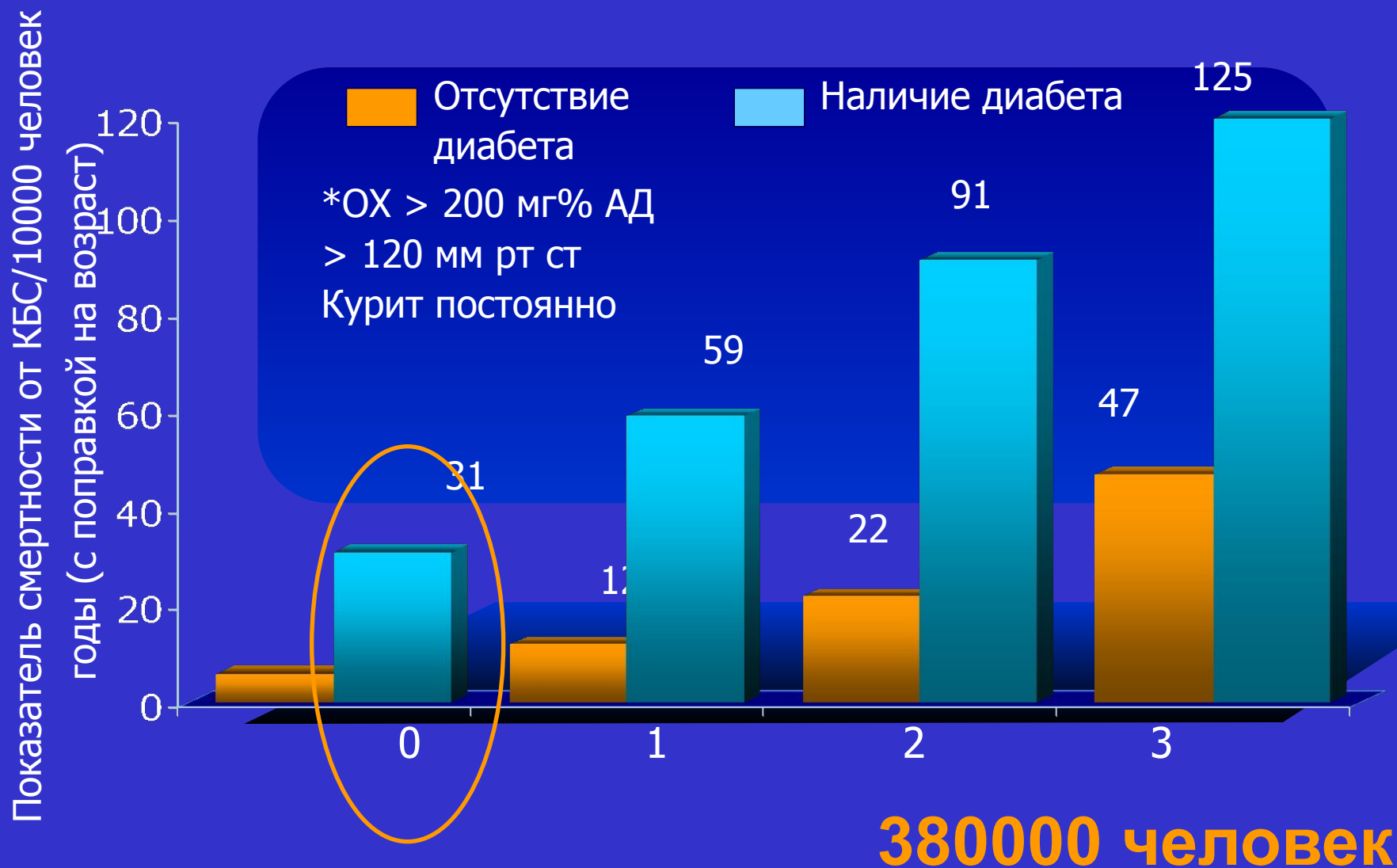


- ИБС, инсульт, болезни периферических сосудов
- Другие

Причины смертности у больных сахарным диабетом типа 2



MRFIT (исследование по воздействию на множественные факторы риска): Диабет увеличивает риск от других факторов риска



Stamler J et al. *Diabetes Care* 1993;16:434-444.

Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных диабетом по сравнению с лицами, не страдающими диабетом

Фактор риска	Тип 1	Тип 2
--------------	-------	-------

Дислипидемия

Гипертриглицеридемия

+

++

Низкий уровень ЛПВП

-

++

Мелкие, плотные ЛНП

-

++

Повышенный уровень апо В

-

++

Гипертензия

Гиперинсулинемия/инсулиновая

+

++

резистентность

-

++

Центральное ожирение

-

++

Атеросклероз в семейном анамнезе

-

+

Курение сигарет

-

-

+ = умеренно повышен по сравнению с контингентом не страдающих диабетом

++ = заметно повышена по сравнению с контингентом не страдающих диабетом

- = не отличается от соответствующего показателя среди лиц, не страдающих

диабетом

Adapted from Chait A, Bierman EL. В кн.: Сахарный диабет Джослина.. Филадельфия: Lea & Febiger, 1994:648-664.

«ТИПИЧНЫЕ» нарушения липидного обмена у больных сахарным диабетом

- ◆ *повышение ТГ*
- ◆ *повышение ОХС*
- ◆ *повышение ХС-ЛПНП*
- ◆ *снижение ХС-ЛПВП*

взаимосвязь между уровнями ХС ЛПНП и ХС ЛПВП и риском смерти у больных СД

снижение ХС ЛПВП
на 0,1 ммоль/л
увеличивает ССС
на 15%.

повышение ХС
ЛПНП на 1
ммоль/л,
повышает ССС на
57%

повышением ТГЦ на 1 ммоль/л,
повышает риск ССЗ на 37% у женщин и
14% у мужчин

Европейские рекомендации по контролю липидов у больных ИБС

Целевые уровни, ммоль/л

ХС-ЛНП

Общий ХС

Общая популяция

< 3.0

<5 .0

ИБС < 2.5

<4.5

Сахарный диабет

<2.5

< 4.5

оптимальные значения липидных параметров плазмы для больных атеросклерозом, лиц высокого и очень высокого риска (SCORE \geq 5) и СД 2 типа

параметры	Ммоль/л
ОХС	< 4,5 желательно <4,0
ХС ЛНП	< 2,0
ХС ЛВП	>1,0 (м), 1,2 (ж)
ТГ	< 1,7

Критерии компенсации СД типа 2, соответствующие низкому риску развития сосудистых осложнений

Артериальное давление < 130/80 мм рт.ст

Общий холестерин < 175 мг/дл(4,4ммоль/л)

Холестерин ЛПНП < 100 мг/дл(2,5ммоль/л)

Холестерин вторичная профил. < 70 мг/дл(1,8 ммоль/л)

Холестерин ЛПВП > 46 мг/дл (1,2 ммоль/л)

Триглицериды < 150 мг/дл (1,7 ммоль/л)

29-30 June 2007: Implementation Meeting
for the ESC-EASD Guidelines on Diabetes,
Pre-diabetes and Cardiovascular Diseases

Рекомендации ESC/EASD 2007 г.:

«Лечение больных сахарным диабетом с
целью снижения кардиоваскулярного
риска»

European Heart Journal 2007; 28 (1): 88-136

что особенного в этих рекомендациях?

- совместный согласительный документ кардиологов и эндокринологов
- рекомендации даны с позиции медицины доказательств (по поводу всех рекомендаций указаны классы и уровни доказанности)
- даны четкие рекомендации по основным проблемам больных сахарным диабетом 2 типа

Дислипидемия

Блок рекомендаций

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Высокий уровень ХС ЛПНП и низкий уровень ХС ЛПВП считаются факторами риска ССЗ у больных СД	I	A
Статины являются препаратами первого выбора терапии, направленной на снижение уровня ХС ЛПНП у пациентов с СД	I	A
У больных СД, страдающих ССЗ, статины необходимо назначать независимо от исходного уровня ХС ЛПНП, целевые значения которого должны составлять <1,8-2,0 ммоль/л (<70-77 мг/дл)	I	B
Вопрос о применении статинов следует рассматривать при назначении лечения взрослым пациентам с СД 2 типа без ССЗ в случае, если концентрация общего ХС >3,5 ммоль/л (>135 мг/дл); целью лечения является снижение уровня ХС ЛПНП на 30-40%	IIb	B
Ввиду высокого риска смертности от ССЗ считается, что при СД 1 типа всем больным старше 40 лет показана терапия статинами. Решение о целесообразности назначения статинов пациентам в возрасте 18-39 лет, страдающим СД 1 или 2 типа, должно приниматься с учетом других факторов риска, таких как нефропатия, плохой гликемический контроль, ретинопатия, гипертензия, гиперхолестеринемия, симптомы метаболического синдрома или данные семейного анамнеза о раннем поражении сосудов	IIb	C
У больных диабетом с гипертриглицеридемией >2 ммоль/л (177 мг/дл), которая удерживается после нормализации уровня ХС ЛПНП вследствие применения статинов, рекомендуется интенсифицировать статинотерапию. Таким образом можно достичь второстепенной цели лечения – снижения уровня холестерина не-ЛПВП. В некоторых случаях целесообразна комбинированная терапия с использованием в качестве дополнительных препаратов эзитимиба, никотиновой кислоты или фибратов	IIb	B

^aКласс рекомендаций.

^bУровень доказательности.

Общий холестерин

< 175 мг/дл(4,4ммоль/л)

< 3,5 ммоль/л (135 мг/дл)

Холестерин ЛПНП

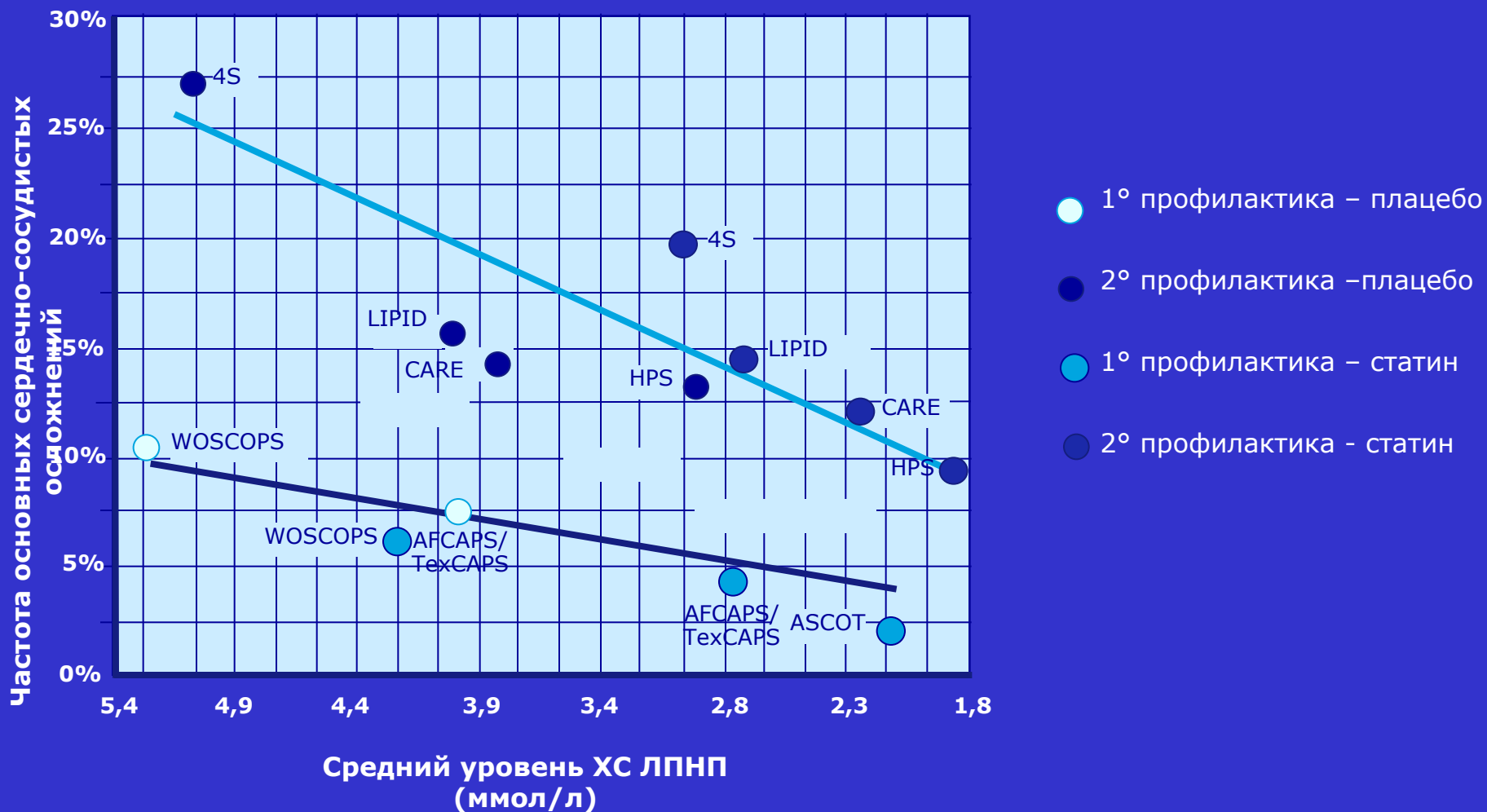
< 100 мг/дл(2,5ммоль/л)

<1,8 ммоль/л (70 мг/дл)

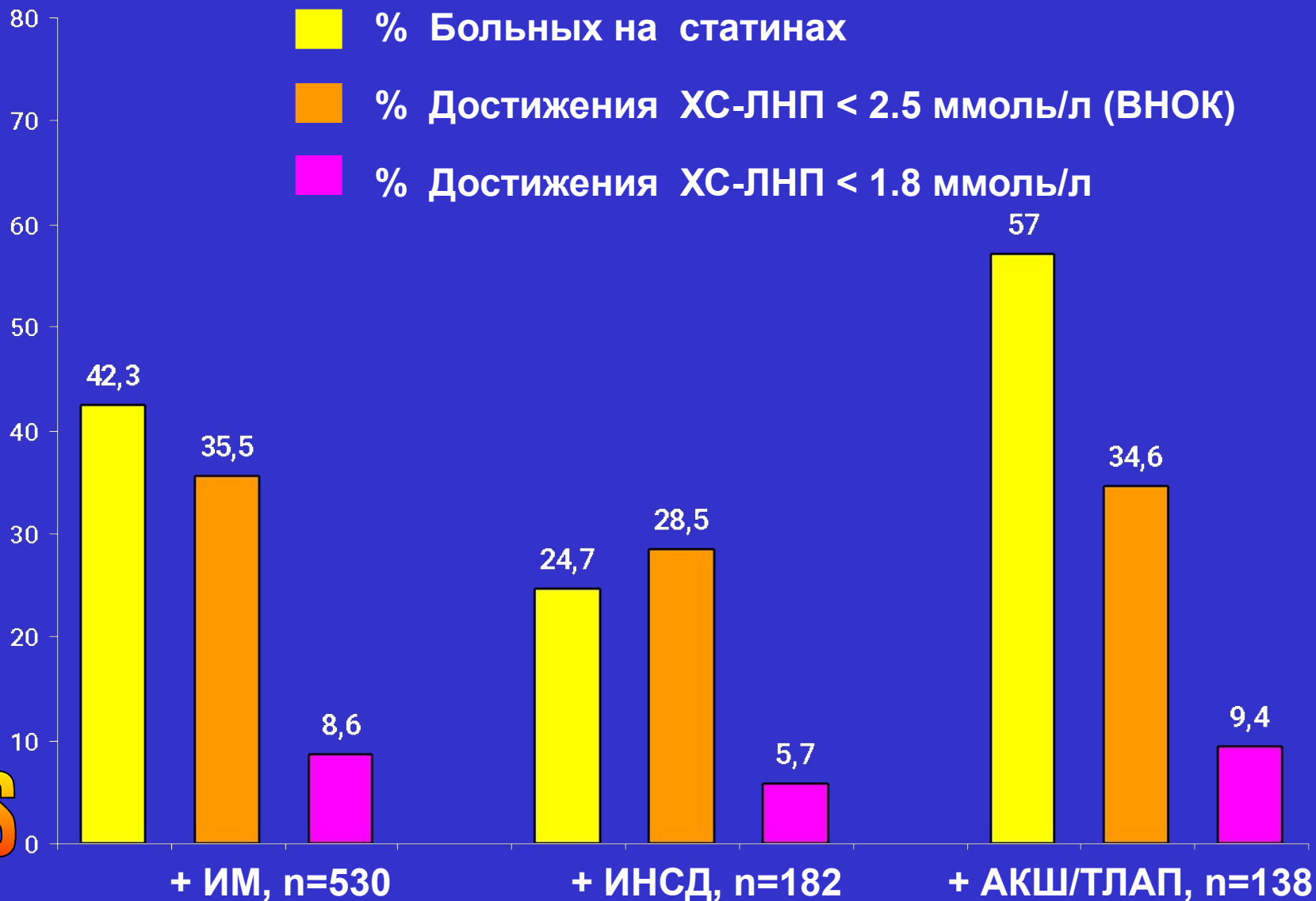
рекомендации ESC/EASD 2007 г:

«Что касается первичной профилактики, есть все основания придерживаться рекомендаций Американской ассоциации по изучению диабета, основанных на результатах исследований HPS и CARDS, в которых предлагается применять статины независимо от исходного уровня ЛПНП с целью его снижения на 30-40%. После завершения исследования ACCORD будут получены данные об эффективности применения комбинации статины/фибраты при СД»

Взаимосвязь между уровнем ХС ЛПНП и частотой сердечно-сосудистых осложнений – концепция «чем ниже, тем лучше»



статины в группах очень высокого риска



MSS

Эффективность статинов в снижении ХС-ЛНП, ммоль/л (%).

	10 мг	20 мг	40 мг
Симвастатин	1.31 (- 23%)	1.54 (- 32%)	1.78 (- 37%)
Правастатин	0.95 (- 20%)	1.17 (- 24%)	1.38 (- 29%)
Аторвастатин	1.79 (- 31%)	2.07 (- 43%)	2.36 (- 49%)
Розувастатин	1.84 (- 38%)	2.32 (- 48%)	2.56 (- 53%)

- ◆ АГ –
- ◆ Дезантиагреганты-
- ◆ препараты тиоктовой кислоты
- ◆ Препараты сулодексида
- ◆ Витамины группы В
- ◆ «волшебные препараты»-

Effect of B-Vitamin Therapy on Progression of Diabetic Nephropathy: A Randomized Controlled Trial

House AA, Eliasziw M, Cattran DC, et al
JAMA. 2010;303:1603-1609

Гипотеза: лечение витаминами группы В может замедлить прогрессирование ДБП и предотвратить поражение сосудов через снижение концентрации уровня гомоцистеина, а также улучшить эндотелиальную функцию.

КТО: 238 больные СД 1 и 2 типа с ДБП (уровень протеинурии более 500мг/д), 2 группы (плацебо и получающие вит. группы В).

Оценка: СКФ через 18 и 36мес, уровень гомоцистеина, частота возникновения сосудистых осложнений.

Результаты: снижение СКФ на 16,5мл/мин/1.73 м² в группе пациентов принимавших витамины группы В и на 10.7 мл/мин/1.73м² в группе плацебо, значительная разница 5.8 мл/мин/1.73 м² (95% доверительный интервал, -10.6 к -1.1 мл/мин/1.73 м² ; P =0.02). Однако, уровень гомоцистеина в первой группе снизился до 2,2ммоль/л, а в группе плацебо повысился до 2,6ммоль/л (статистически значимая разница -4.8 ммоль/л (95% доверительный интервал, -6.1 к -3.7 ммоль/л; P < 0.001).

- Результаты исследования удивляют и в большей степени разочаровывают. Несмотря на то что уровень гомоцистеина значимо снизился, *прогрессирование нефропатии четко свидетельствует о том, что нужно избегать назначения высоких доз витаминов группы В.*

- *В общей популяции лечение витамины группы В не дало никаких преимуществ в отношении ССЗ. Таким образом, пациенты должны быть предупреждены о негативных последствиях и избегать лечения высокими дозами вит. группы В.»*

информация к размышлению

Дозы витаминов в исследовании:

1 таб - фолиевая кислота 2,5 мг, *Вит В6 - 25мг/сут* ,
Вит В12 -1 мг/сут.

<http://jama.ama-assn.org/cgi/content/short/303/16/1603?rss=1>

Дозировка витаминов в препаратах:

Мильгамма

ампула (2мл) - Вит В1 - 100мг, *Вит В6 - 100мг, Вит В12- 1мг*
драже - *Вит В1- 100мг, Вит В6 — 100мг.*

Комбилипен ампула (2мл) - Вит В1 - 100мг, *Вит В6 - 100мг,*
Вит В12- 1мг.

Бенфолипен драже - *Вит В1- 100мг, Вит В6 - 100мг, Вит В12*
- 2мкг.

Загадка: Что нужно
делать когда видишь
зеленого человечка?

Ответ: Переходить улицу