

# **Многофакторное воздействие на сахарный диабет 2 типа**

**Профессор Bart Keymeulen M.D. Ph.D.**

**Университетская больница и Центр изучения диабета**

**Свободный Университет Брюсселя (VUB)**

**Бельгия**

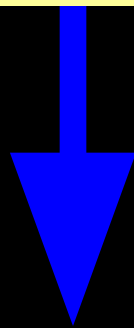
**[Bart.Keymeulen@uzbrussel.be](mailto:Bart.Keymeulen@uzbrussel.be)**

**Ставрополь 2011**

# Диабет 2 типа - общемировое бремя

# Дивный новый мир Диабета

**Гипергликемия**



**Микрососудистые осложнения**

**Слепота**

**Последняя стадия почечной недостаточности**

**Ампутация нижних конечностей**

# Дивный новый мир Диабета

**Гипергликемия**



**Микрососудистые осложнения**

↓ **Качества жизни**

↓ **Ожидаемой продолжительности жизни**

# Дивный новый мир Диабета

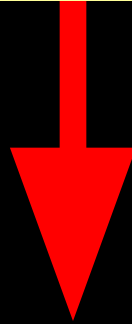
**Гипергликемия**



**Микрососудистые осложнения**  
**Ишемическая болезнь сердца**  
**Инфаркт миокарда**  
**Удар**

# Дивный новый мир Диабета

**Гипергликемия**



**Микрососудистые осложнения**

↓ **Качества жизни**

↓ **Ожидаемой продолжительности жизни**

# Prevalence estimates of diabetes 20-79 years, 2007 (adjusted to world population)

No Data  
< 4%  
4% - 6%

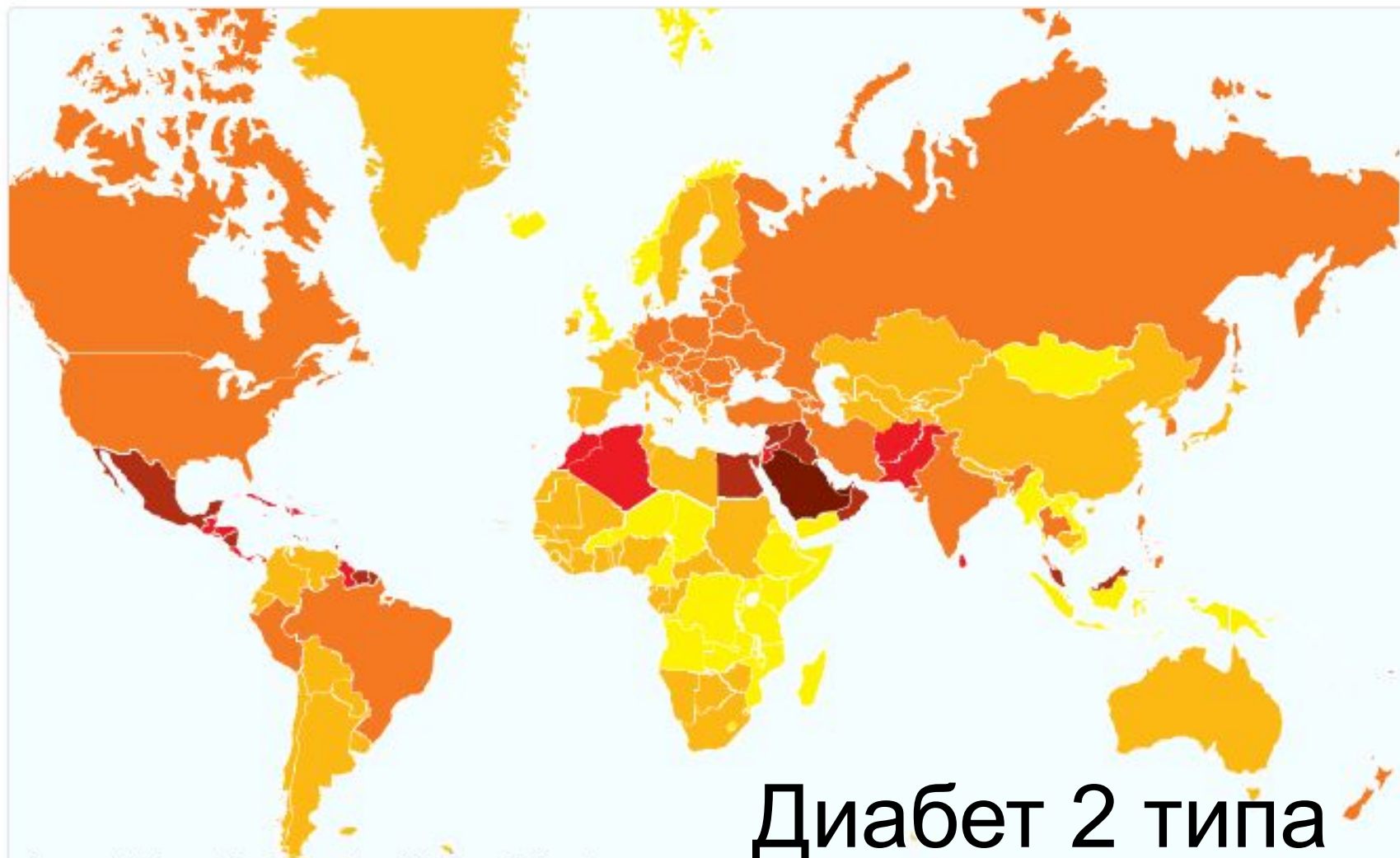
6% - 8%  
8% - 10%  
10% - 14%

14% - 20%  
> 20%

back to home  
back to previous page

Prevalence estimates of diabetes 20-79 years, 2007 (adjusted to wor

Select country



## Диабет 2 типа

Source: Diabetes Atlas, International Diabetes Federation.

## Prevalence estimates of diabetes 20-79 years, 2025 (adjusted to world population)

■ No Data

■ < 4%

■ 4% - 6%

■ 6% - 8%

■ 8% - 10%

■ 10% - 14%

■ 14% - 20%

■ > 20%

Prevalence estimates of diabetes 20-79 years, 2025 (adjusted to wor

Select country





**Общемировое бремя Диабета 2 типа**



**Ранняя диагностика**

# Обследование на диабет (1)

Концентрация глюкозы  
в плазме натощак (FPG)

ммоль/

7.

0

5.5

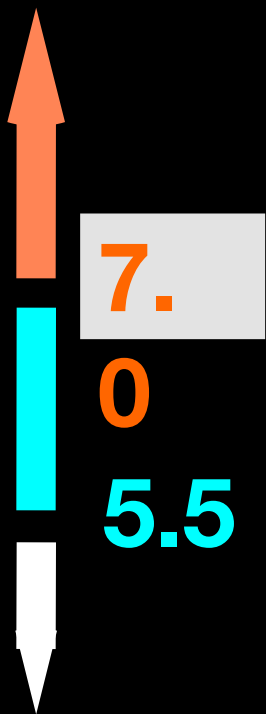
Диабе

т

Нарушенная гликемия натощак

# Обследование на диабет (1)

FP  
ммоль/

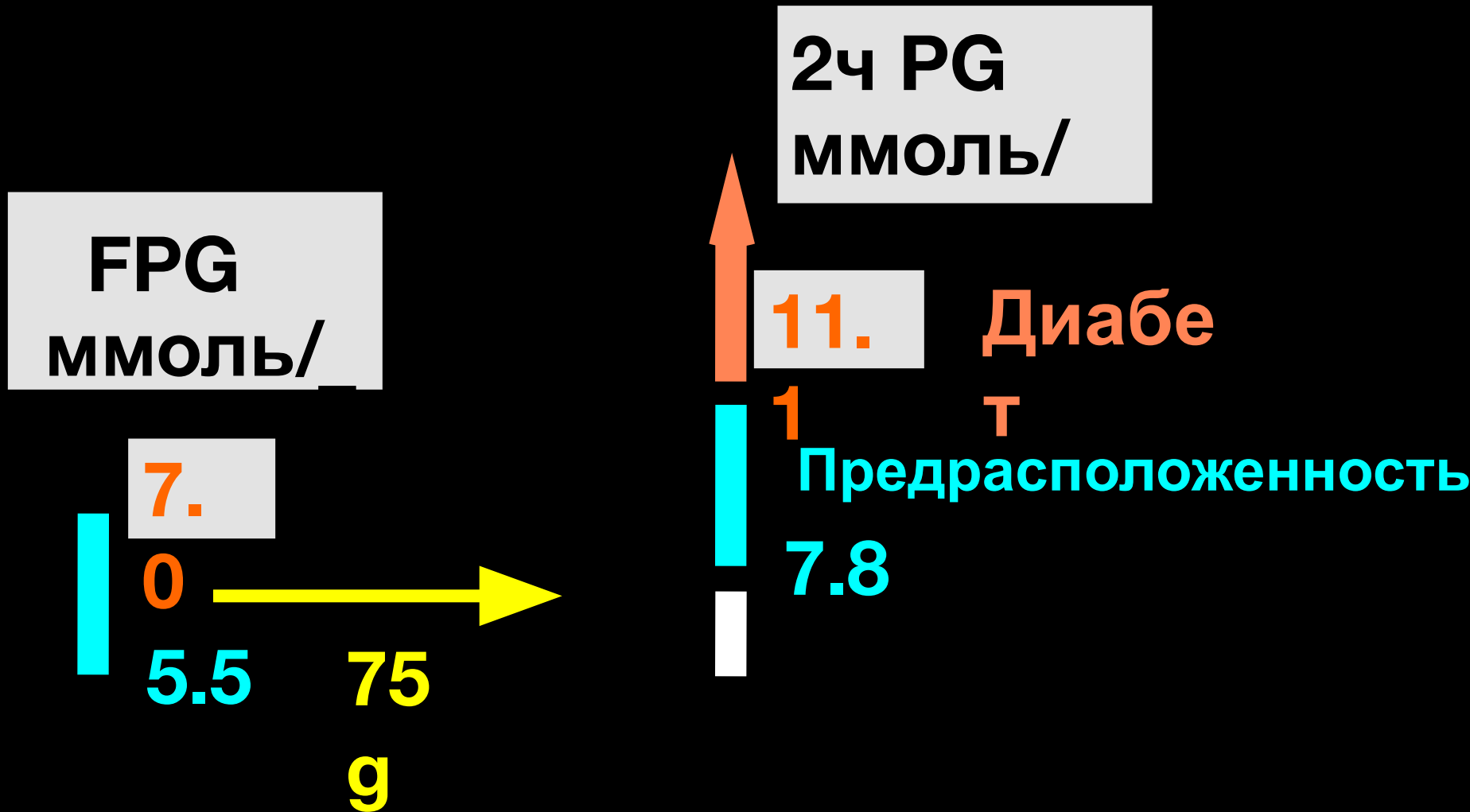


Диабе

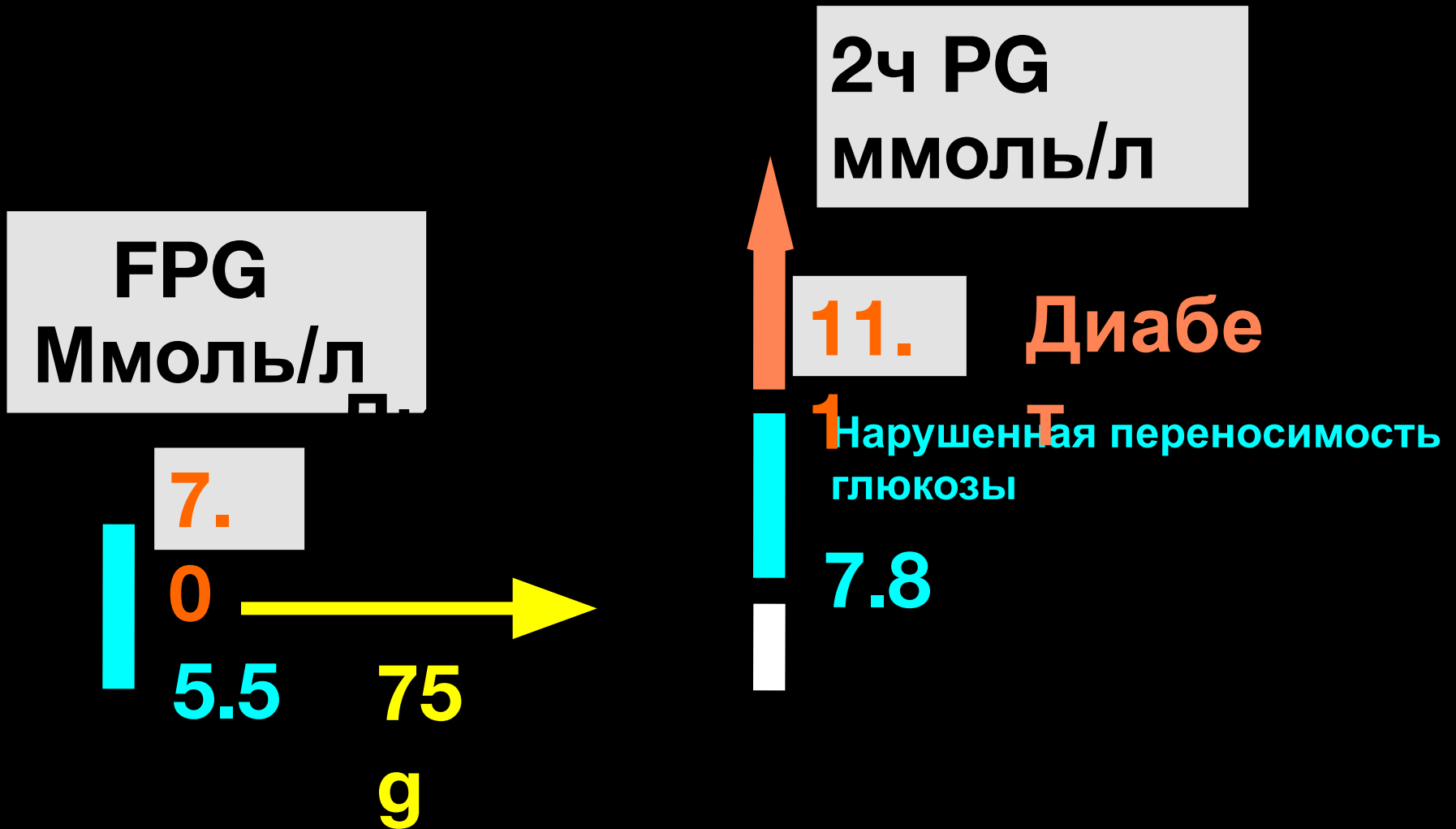
T

Предрасположенность к диабету

# Обследование на диабет (2)

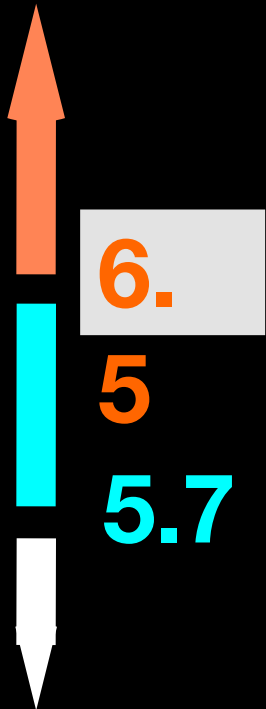


# Обследование на диабет (2)



# Обследованиe на диабет (3)

**HbA<sub>1c</sub>**  
%



**ДИАБЕТ**

**Предрасположенностъ**

# Диабет (4)

Рандомизированная РГ  
Ммоль/л



11.

1

ДИАБЕТ\*

При одновременном наличии  
симптомов гипергликемии

# Обследование на диабет



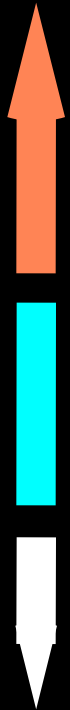
**ДИАБЕТ**

**Предрасположенность**

**Начальный возраст > 45 лет;  
каждые 3 года**



# Обследование на диабет



**ДИАБЕТ**

**Предрасположенность**

**Группы высокого риска  
Начальный возраст > 25 лет;  
каждые 3 года**

# Общемировое бремя Диабета 2 типа



**Ранняя диагностика**

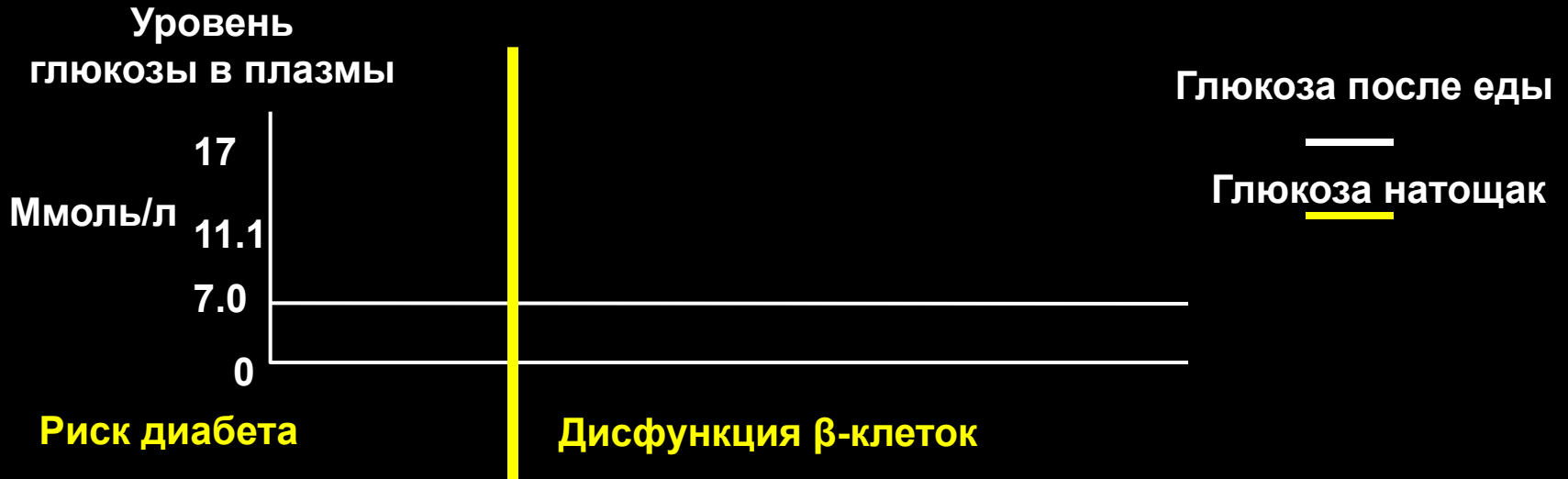


**Раннее многофакотрное  
воздействие**

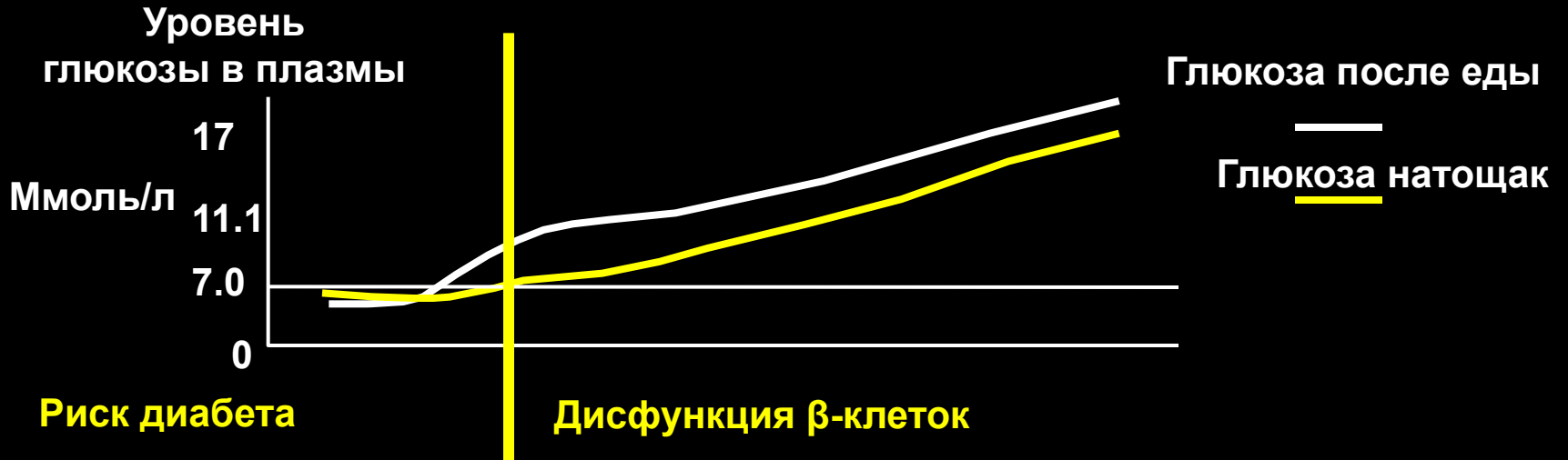
# **Многофакторное воздействие**

## **1 Оптимальный контроль уровня глюкозы**

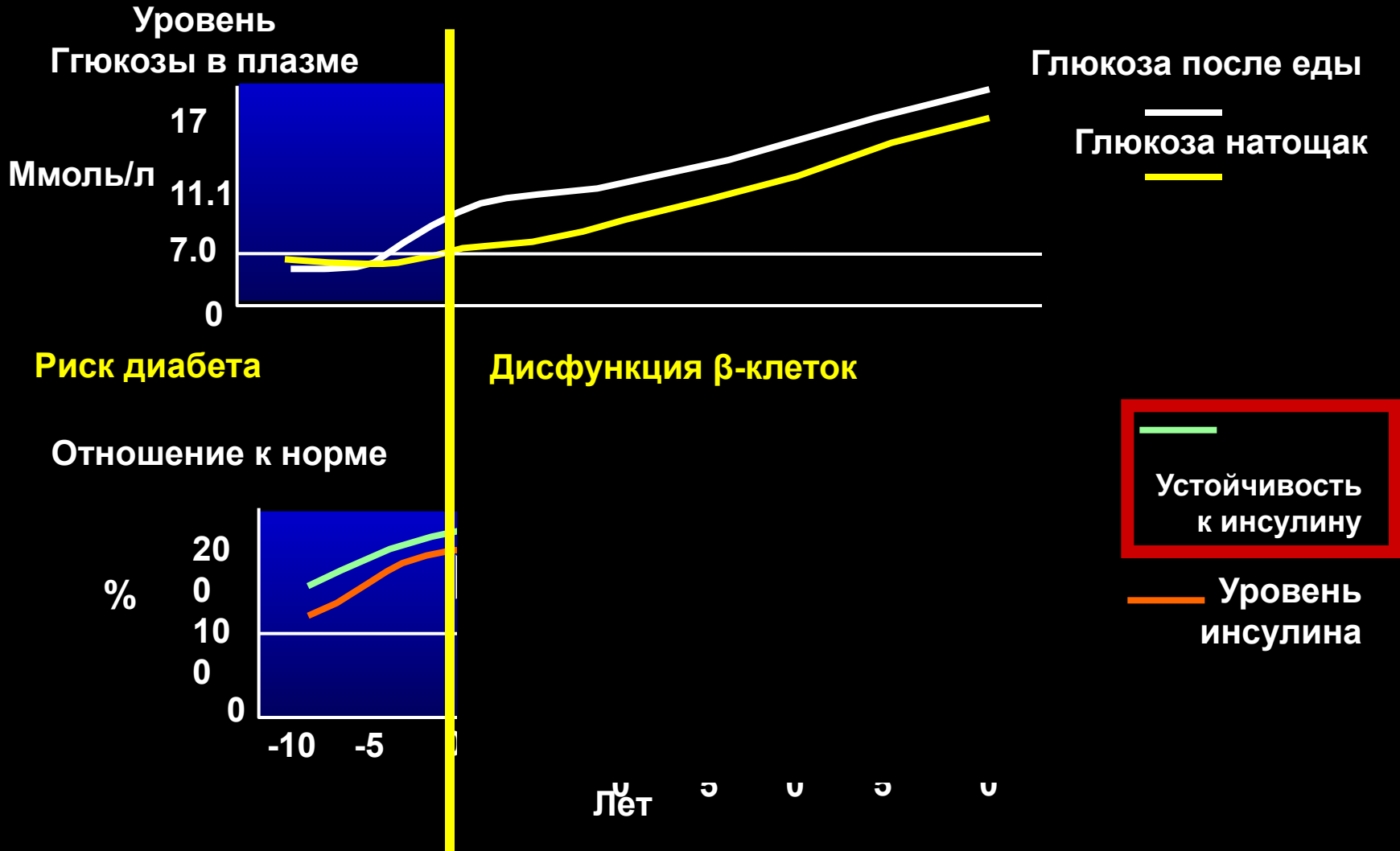
# Диабет 2 типа: течение



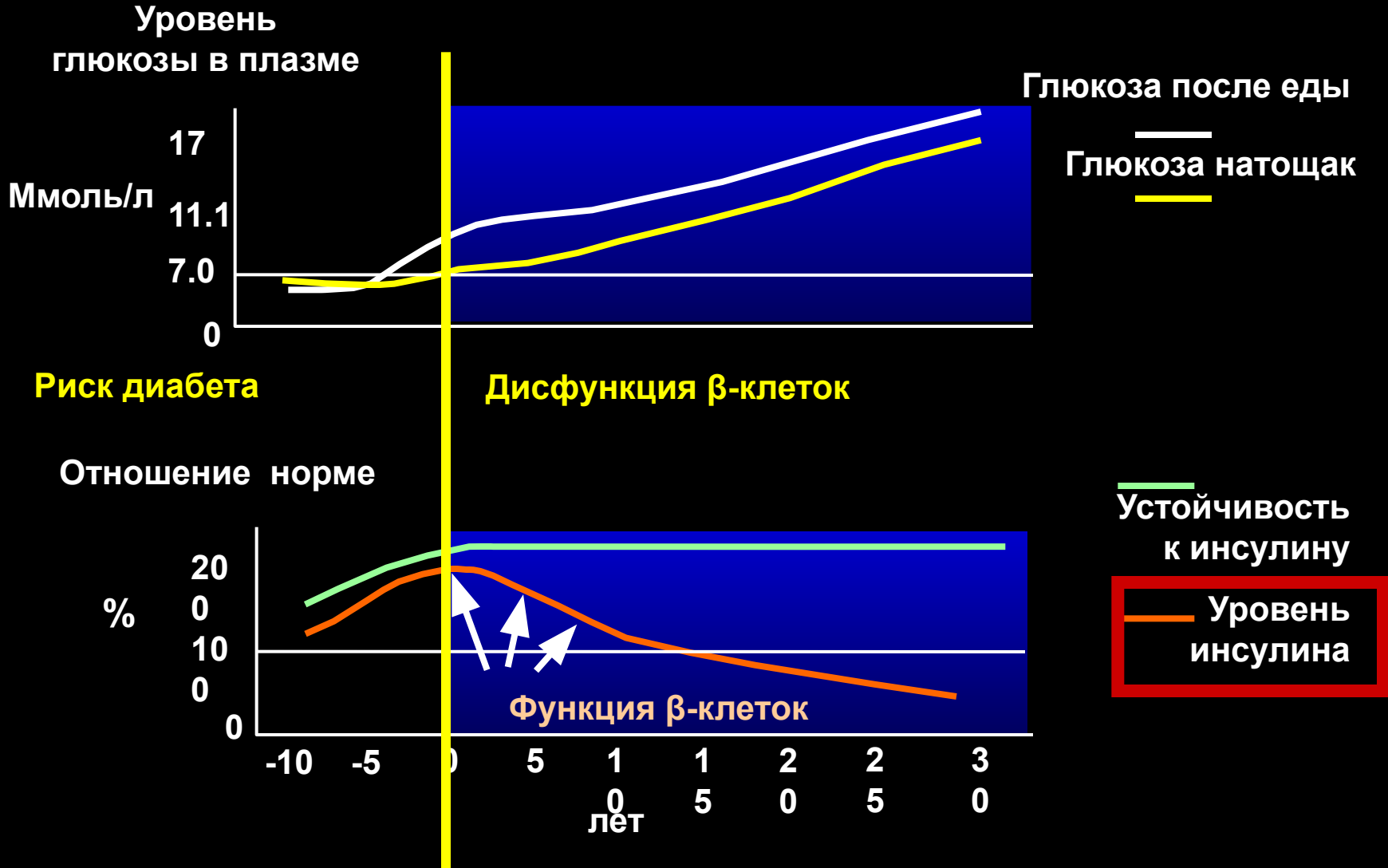
# Диабет 2 типа: течение



# Диабет 2 типа: течение



# Диабет 2 типа: течение



# Диабет 2 типа: лечение

Резистентность к  
инсулину

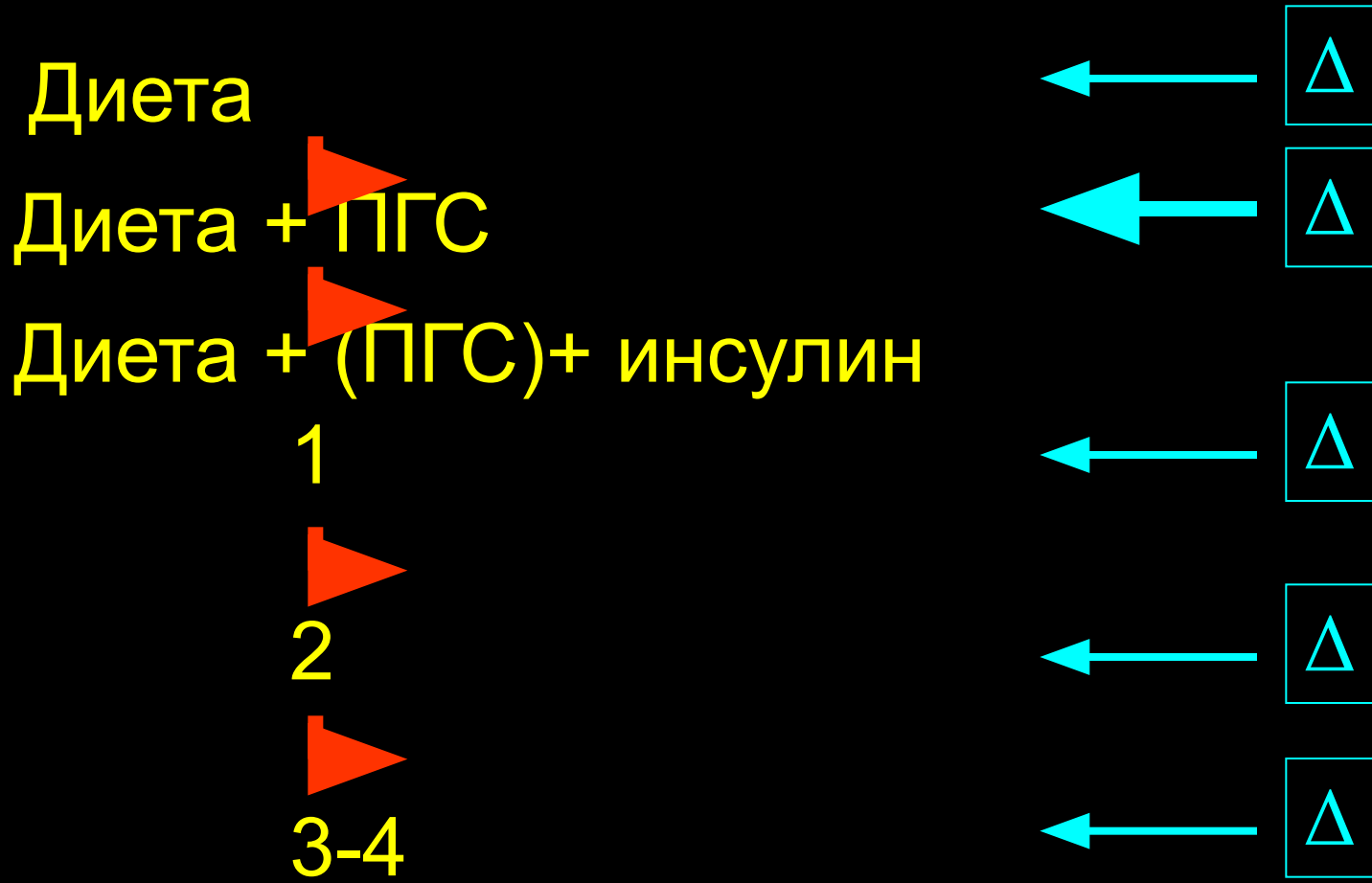
Дисфункция бета-  
клеток

Индивидуальная  $\Delta$

Индивидуальная  $\Delta$



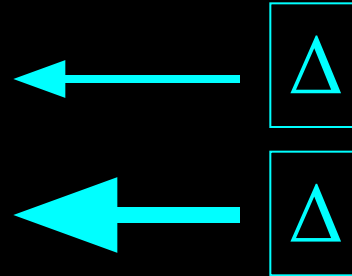
# Диабет 2 типа: лечение



# Диабет 2 типа: лечение

Диета

Диета + ПГС



# Ожидаемое влияние на $HbA_{1c}$

Образ жизни	1.0-2.0%
Метформин	1.0-2.0%
Сульфонилмочевина	1.0-2.0%
Меглитинид	1.0%
Глитазоны	0.5-1.4%
Ингибиторы DPP4	0.5-0.8%
Агонисты GLP-1 п/к	0.5-1.0%

# Ожидаемое влияние на $HbA_{1c}$

Образ жизни	1.0-2.0%
Метформин	1.0-2.0%
Сульфонилмочевина	1.0-2.0%
Меглитинид	1.0%
Глитазоны	0.5-1.4%
Ингибиторы DPP4	0.5-0.8%
Агонисты GLP-1 п/к	0.5-1.0%

A D  P T

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy

Steven E. Kahn, M.B., Ch.B., Steven M. Haffner, M.D., Mark A. Heise, Ph.D.,  
William H. Herman, M.D., M.P.H., Rury R. Holman, F.R.C.P., Nigel P. Jones, M.A.,  
Barbara G. Kravitz, M.S., John M. Lachin, Sc.D., M. Colleen O'Neill, B.Sc.,  
Bernard Zinman, M.D., F.R.C.P.C., and Giancarlo Viberti, M.D., F.R.C.P.,  
for the ADOPT Study Group \*

DECEMBER 7, 2006

# ADOPT исследование: монотерапия

HbA<sub>1c</sub> остается < 7% после 4 лет:

Глибенкламид	26%
Метформин	36%

# Диабет 2 типа: лечение

Резистентность к  
инсулину

Дисфункция бета-  
клеток

Метформин

Сульфонилмочевина

# ADOPT исследование: монотерапия

HbA<sub>1c</sub> остается < 7% после 4 лет:

Глибенкламид	26%
Метформин	36%
Росиглитазон	40%



# Новые препараты

Непредвиденные отдаленные побочные эффекты?

# ADOPT: переломы костей

	Росиглитазон (N = 1456)	Метформин (N = 1454)	Глибенкламид (N = 1441)
Мужчины	32 (4.0%)	29 (3.4%)	28 (3.4%)
<b>Женщины</b>	<b>60 (9.3%)</b>	30 (5.1%)	21 (3.5%)
<b>Плечо, кисть</b>	<b>22 (3.4%)</b>	10 (1.7%)	9 (1.5%)
<b>Стопа</b>	<b>36 (5.6%)</b>	18 (3.1%)	8 (1.3%)
Бедро	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0 (0.0%)
Позвоночник	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)

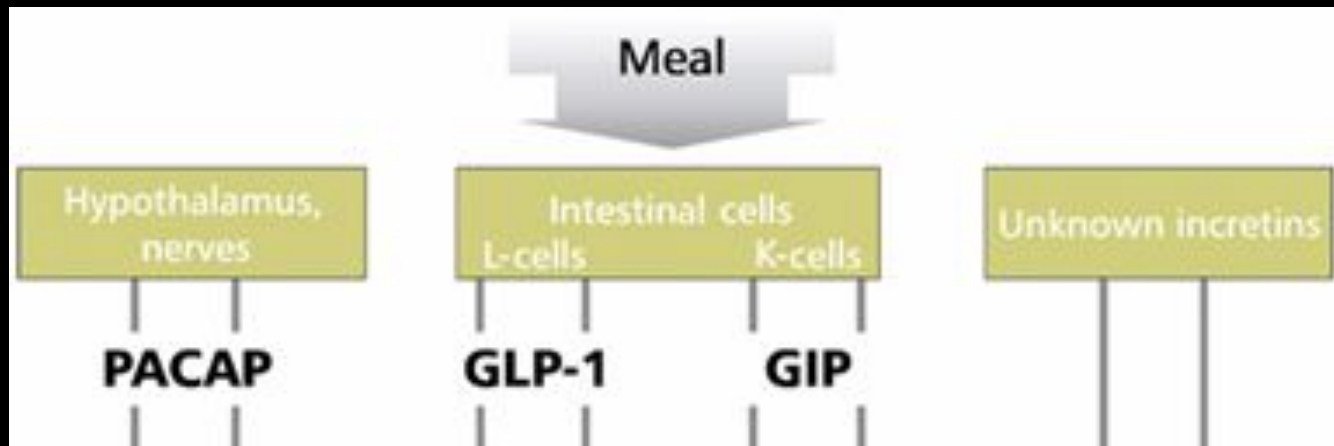
После длительных обсуждений мы заключили, что применение росиглитазона для лечения диабета 2 типа связано с большим риском ишемической болезни сердца, чем плацебо, метформин или сульфонилмочевина.

**Таблица 1. Результаты FDA мета-анализа 42 рандомизированных испытаний сравнения Росиглитазона с другими препаратами и плацебо**

Побочные явления	Росиглита зон (n = 8604)	Контроль (n = 5633)	Отклонение (95% дп)	P
% БОЛЬНЫХ				
Ишемия	2,0	1,5	1,4 (1,1-1,8)	0,02
Тяжелая ишемия	1,0	0,8	1,4 (1,0-2,1)	0,06
Инфаркт миокарда, смерть от остановки сердца или удар	0,73	0,67	1,2(0,7–1,8)	0,40

# Новые препараты

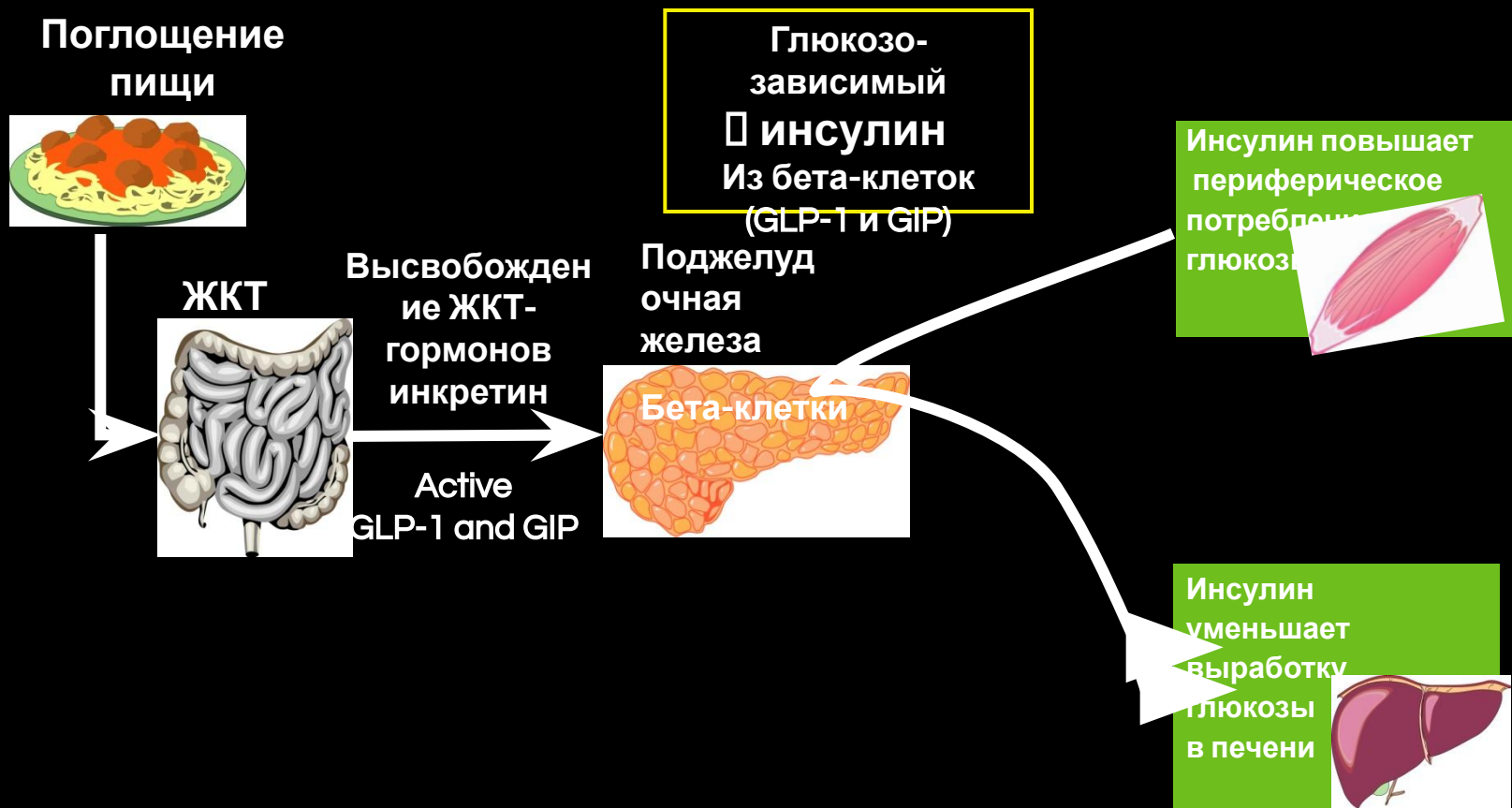
Образ жизни	1.0-2.0%
Метформин	1.0-2.0%
Сульфонилмочевина	1.0-2.0%
Глиниды	1.0%
Глитазоны	0.5-1.4%
Ингибиторы DPP4	0.5-0.8%
Эксенатид п/к	0.5-1.0%



**GLP-1= глюкагон-подобный пептид 1 (L-клетки в дистальном отделе тонкого кишечника)**

**GIP= глюкозо-зависимый инсулиотропный пептид (K-клетки в проксимальном отделе кишечника)**

# Инкретины регулируют гомеостаз глюкозы путем воздействия на функции островных клеток



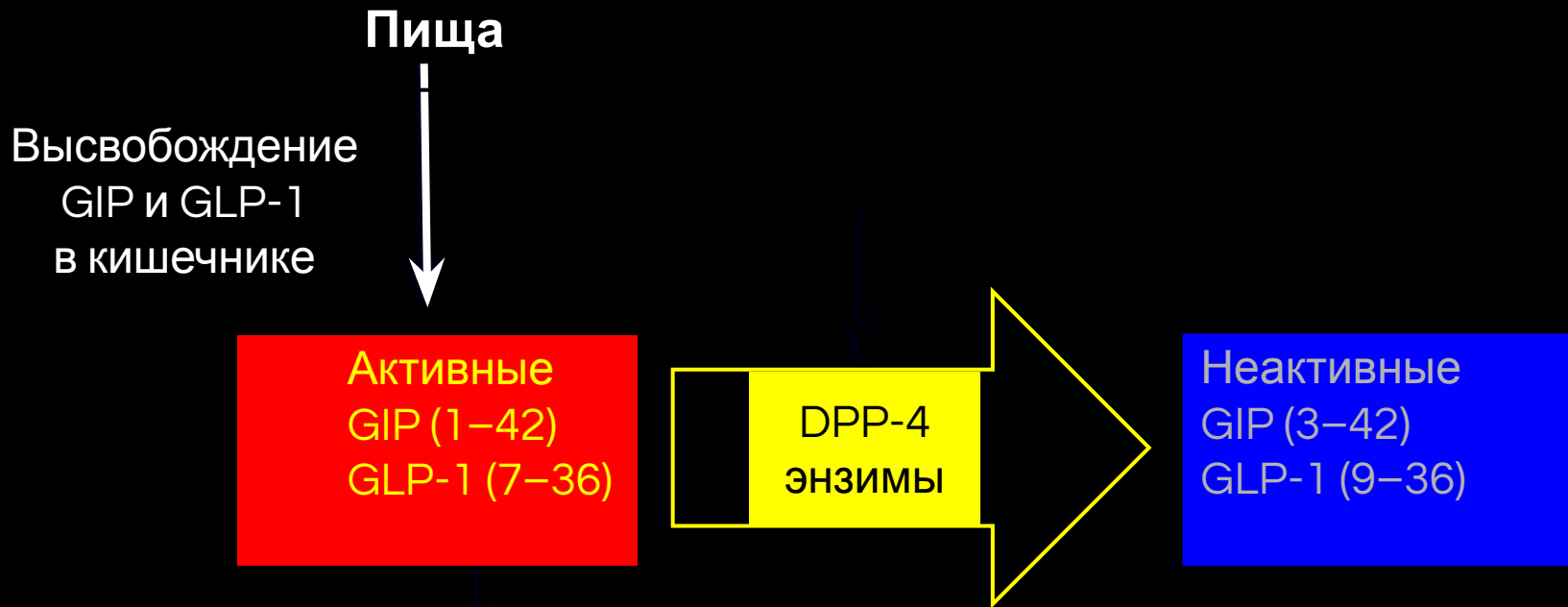
Пища

Высвобождение  
GIP и GLP-1  
в кишечнике

Активные  
GIP (1-42)  
GLP-1 (7-36)

DPP-4  
ЭНЗИМЫ

Неактивные  
GIP (3-42)  
GLP-1 (9-36)

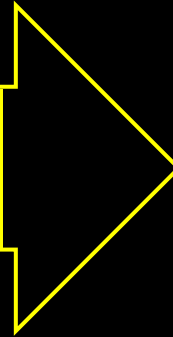


# АГОНИСТ GLP-1

Пища



DPP-4  
ЭНЗИМ





# АГОНИСТЫ GLP-1



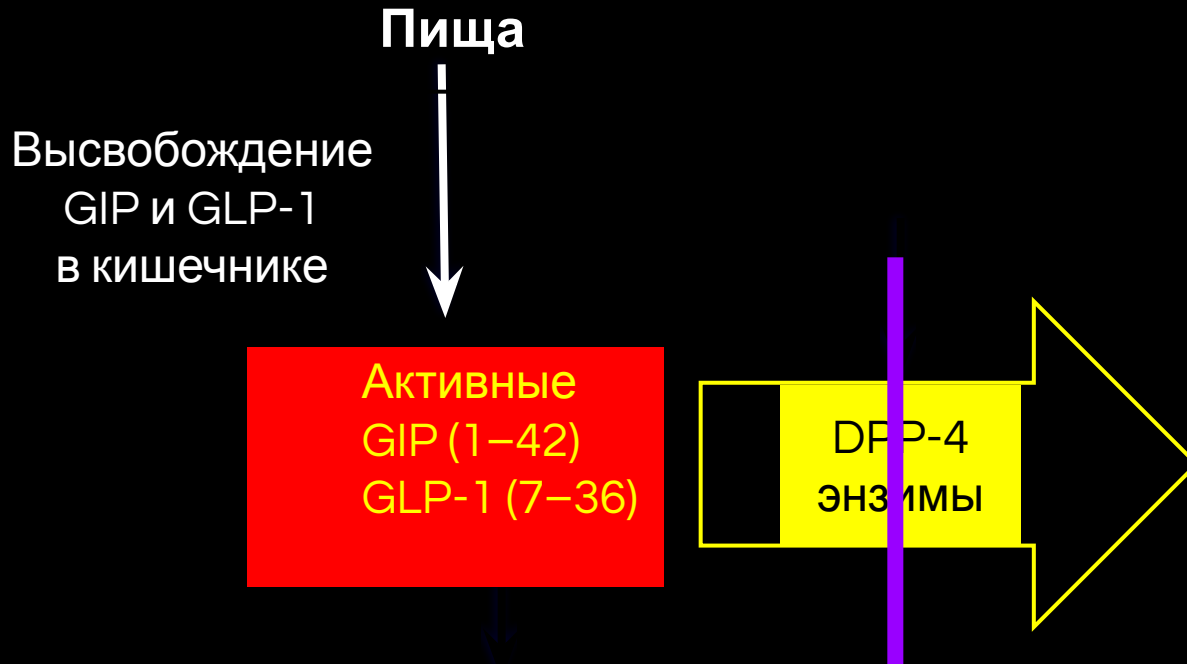
- Эксенатид
- 2х п/к /день



- Лираглутид
- 1х п/к /день



# Ингибиторы DPP-4



## **Licensing drugs for diabetes**

Surrogate end points are not enough, robust evidence of benefits and harms is needed

Лицензирование препаратов для диабетиков

Недостаточно применять конечные суррогаты, необходимо оценить рис и пользу

# Диабет 2 типа: лечение

диета

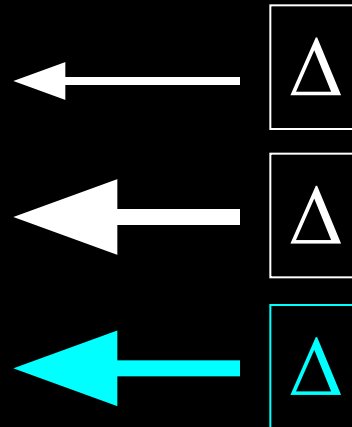
Диета + ПГС

Диета+ (ПГС)+ инсулин

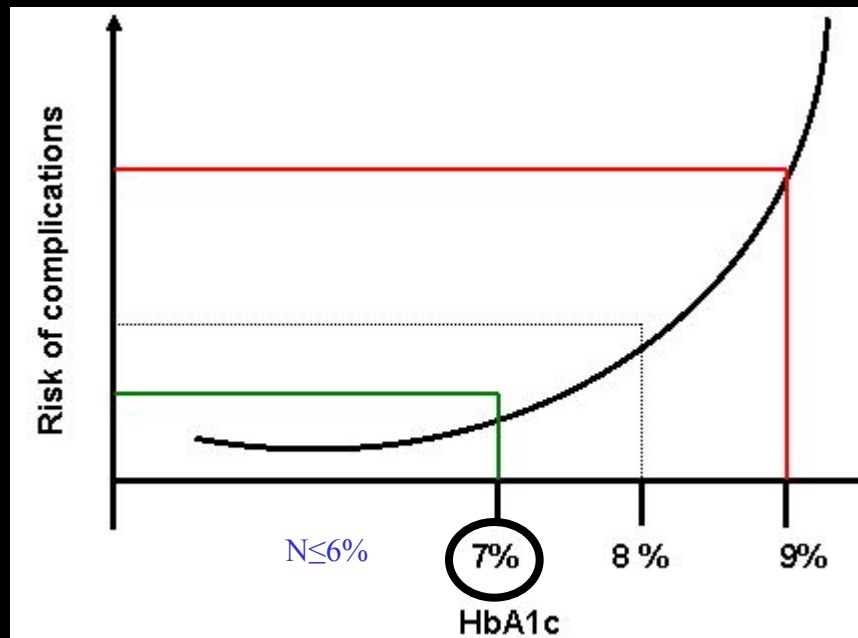
1

2

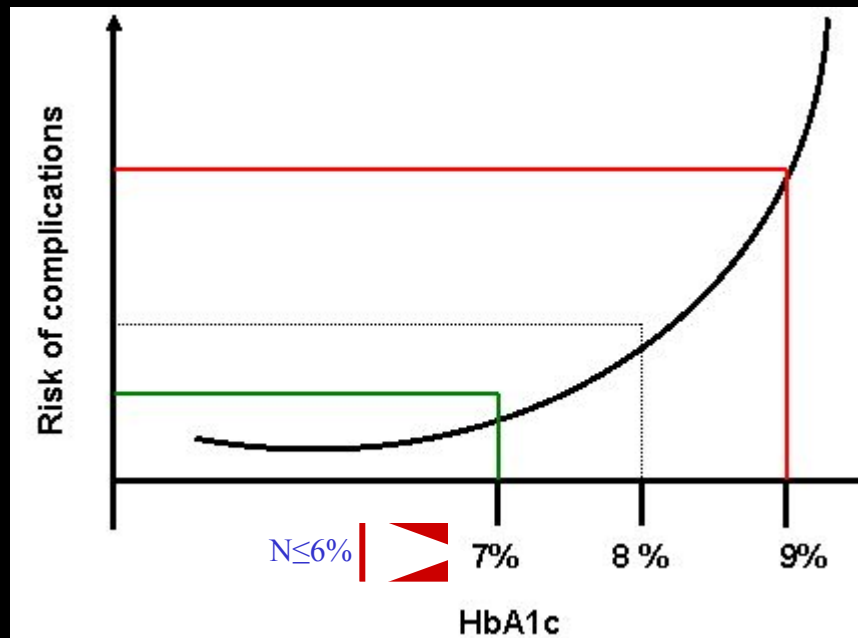
3-4



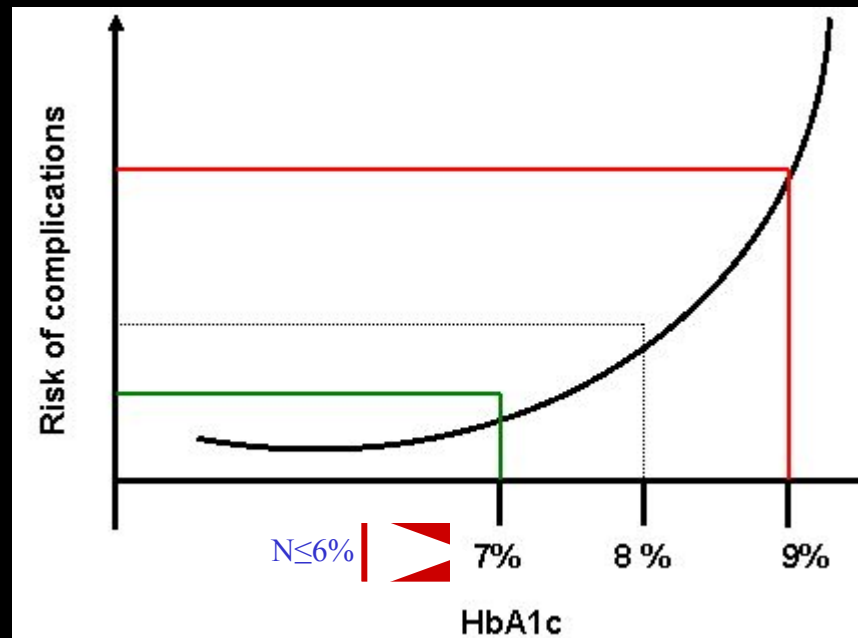
# Что такое оптимальный контроль глюкозы?



# Что такое оптимальный контроль глюкозы?



# Что такое ОПТИМАЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ ГЛЮКОЗЫ?



?

ACCORD

ADVANCE

VADT

# Оптимальный контроль глюкозы при диабете 2 типа?

	ACCORD	ADVANCE	VADT
<b>Характеристики (протокол)</b>			
HbA1c цели (%)	<6 vs 7.0-7.9	<.6.5 vs местные руководства	<6.0 vs плановое разделение 1.5
<b>Характеристики (протокол)</b>			
Первичный исход	Не смертельный ИМ, удар, смерть от заболеваний ССС	Микро- и макро- васкулярные явления	Не смертельный ИМ, удар, смерть от заболеваний ССС, госпитализация с серд. недостаточностью РТИ



# Оптимальный контроль глюкозы при диабете 2 типа?

	ACCORD	ADVANCE	VADT
Характеристики в процессе изучения			
Последующие наблюдения(лет)	3.5*	5	5.6

✦ Раннее окончание

Оригинальная статья

# Тяжелая гипогликемия б риск сосудистых осложнений и смерти

Sophia Zoungas, M.D., Ph.D., Anushka Patel, M.D., Ph.D., John Chalmers, M.D., Ph.D., Bastiaan E. de Galan, M.D., Ph.D., Qiang Li, M.Biostat., Laurent Billot, M.Sc., Mark Woodward, Ph.D., Toshiharu Ninomiya, M.D., Ph.D., Bruce Neal, M.D., Ph.D., Stephen MacMahon, D.Sc., Ph.D., Diederick E. Grobbee, M.D., Ph.D., Andre Pascal Kengne, M.D., Ph.D., Michel Marre, M.D., Ph.D., Simon Heller, M.D., for the ADVANCE Collaborative Group

N Engl J Med  
Volume 363(15):1410-1418  
October 7, 2010



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

# Что такое оптимальный контроль глюкозы?

Продолжительность диабета < 10 лет и  
отсутствие СС анамнеза: доводит HbA<sub>1c</sub>  
FAST почти до 6% без признаков  
тяжелой гипогликемии

Другие пациенты: HbA<sub>1c</sub> < 7%