



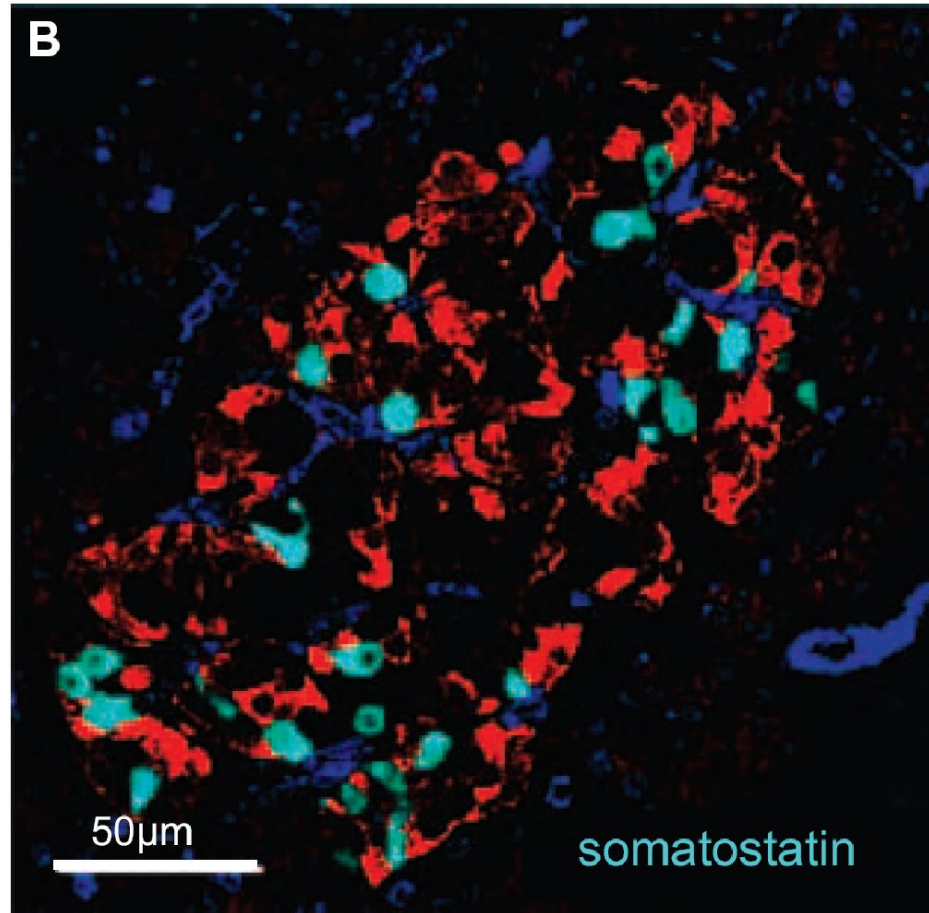
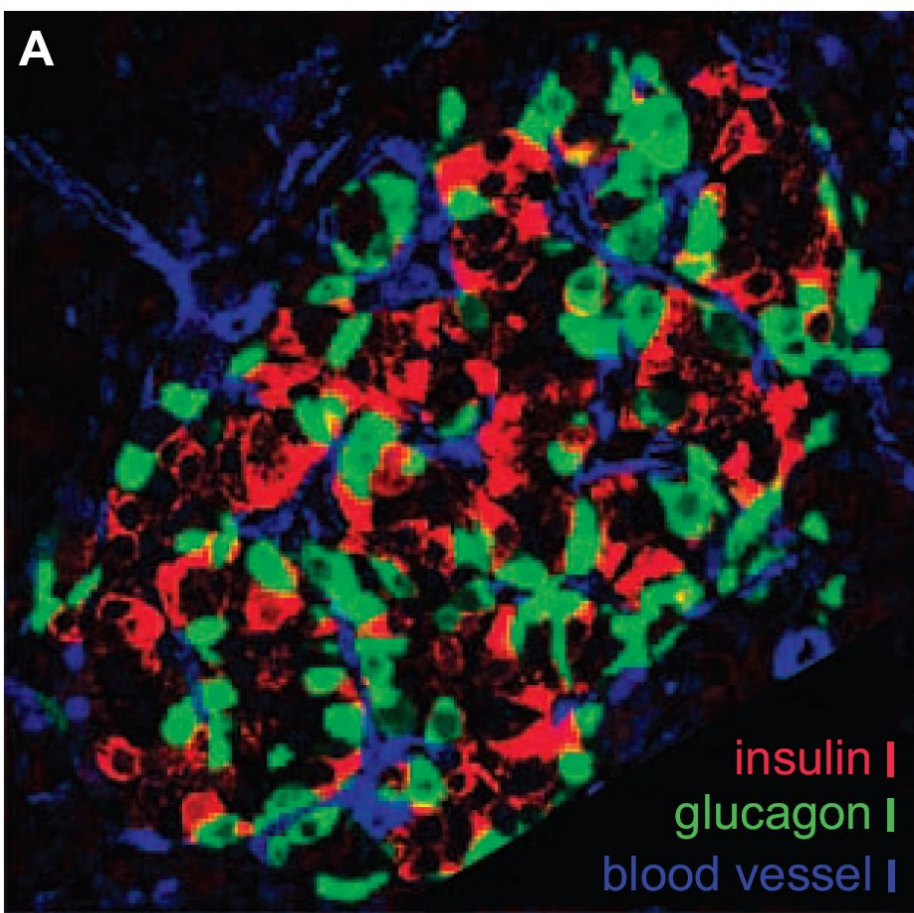
Врачи – занятые люди ☹

Нужно сделать упор на:
обучение, обучение, обучение

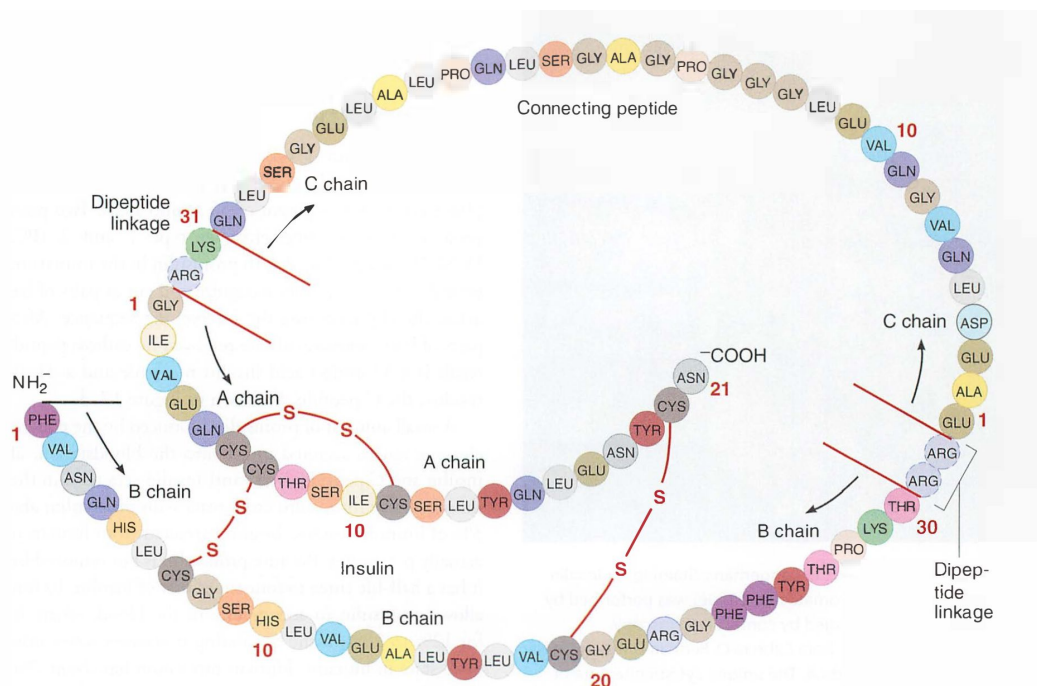
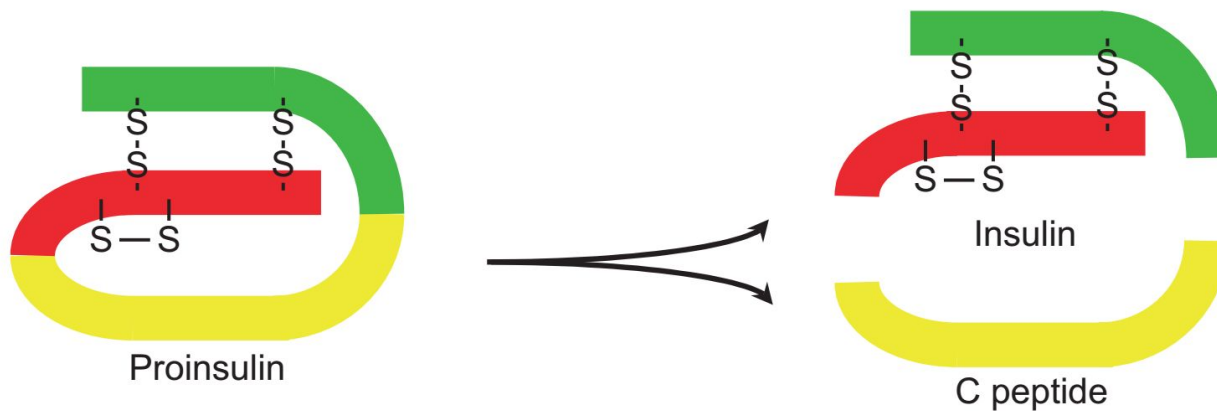
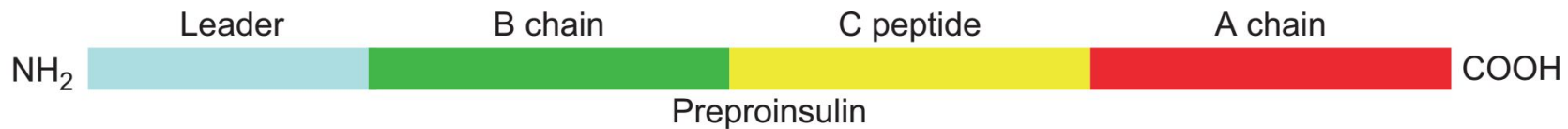


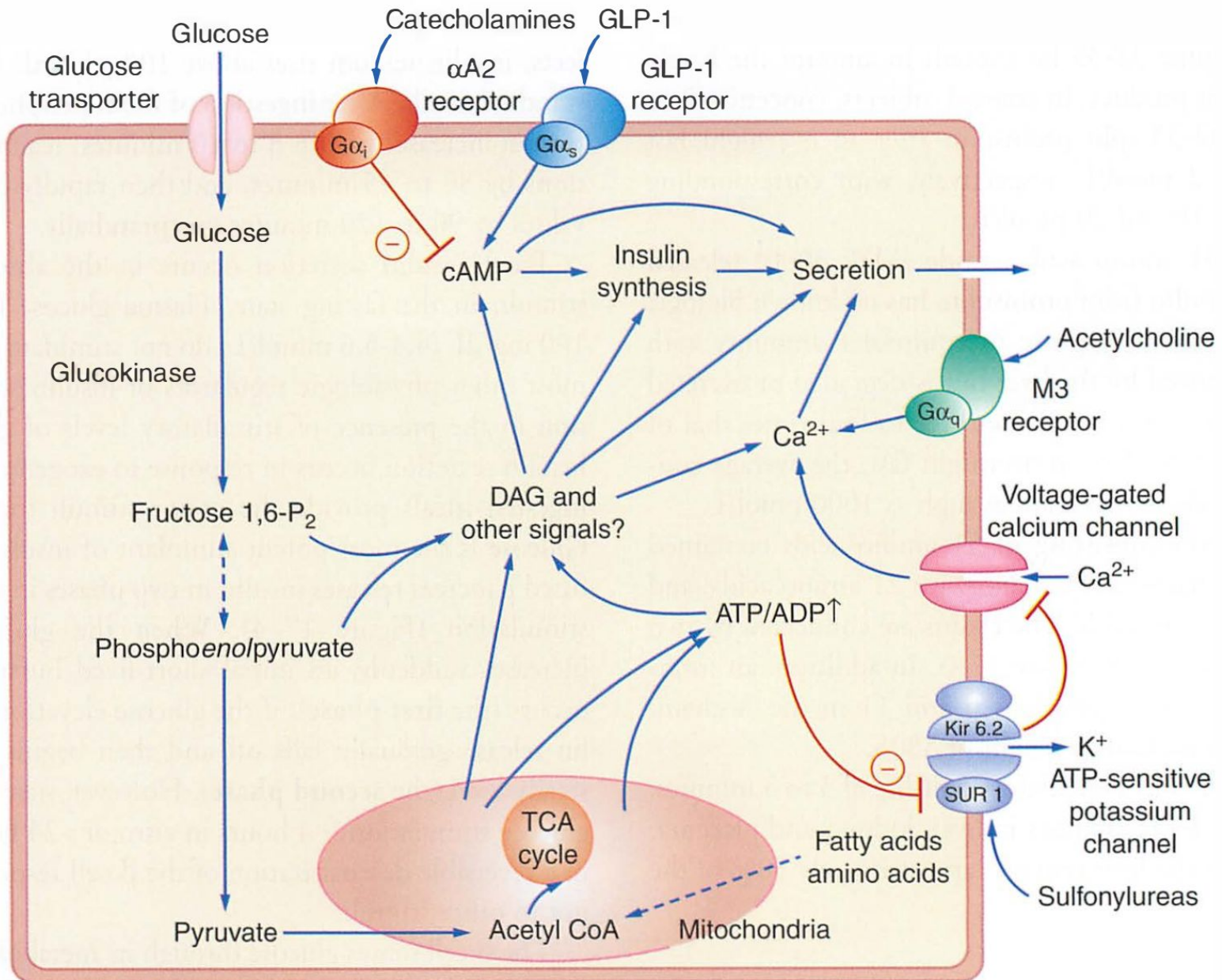
Доктор должен лечить пациентов!
Учить может специальная медсестра, диетолог,
лектор и т.д.

Нанимайте, учите, пользуйтесь их помощью...



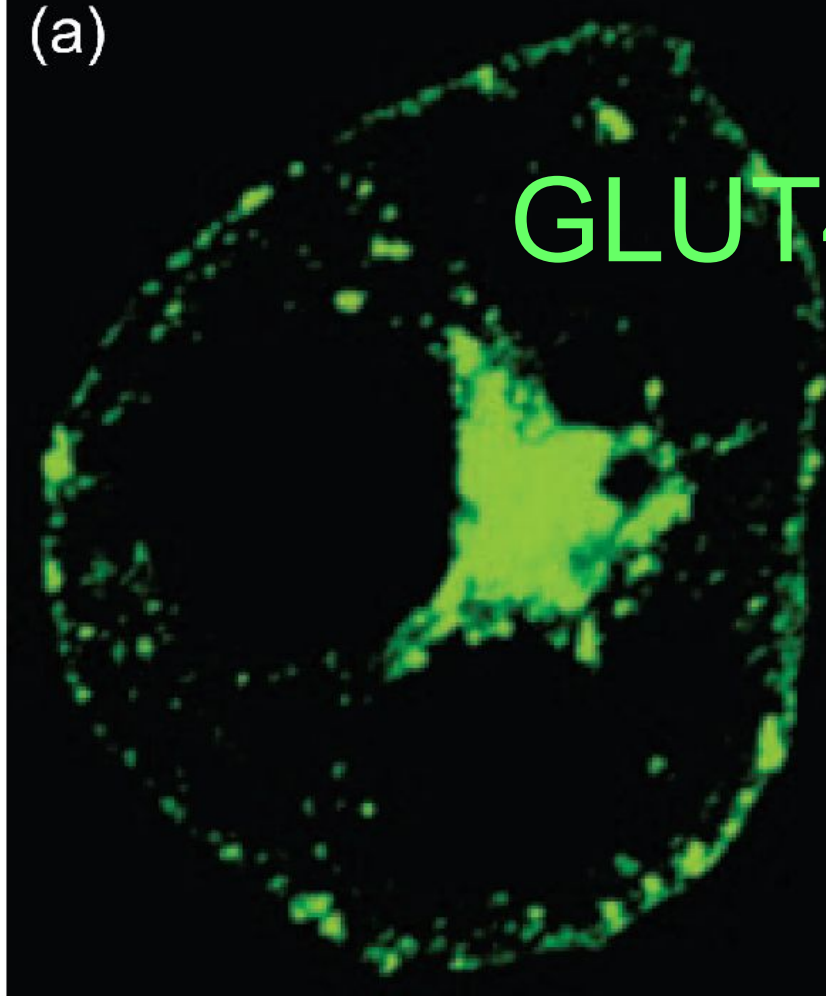
- Бета(60%) - инсулин, проинсулин, С-пептид, IAPP
 - Альфа(30%) - глюкагон, проглюкагон
 - Дельта - соматостатин
 - F- клетки - PP
 - Другие (ε) - грелин
- (При синдроме Золингера-Эллисона: G – гастрин)





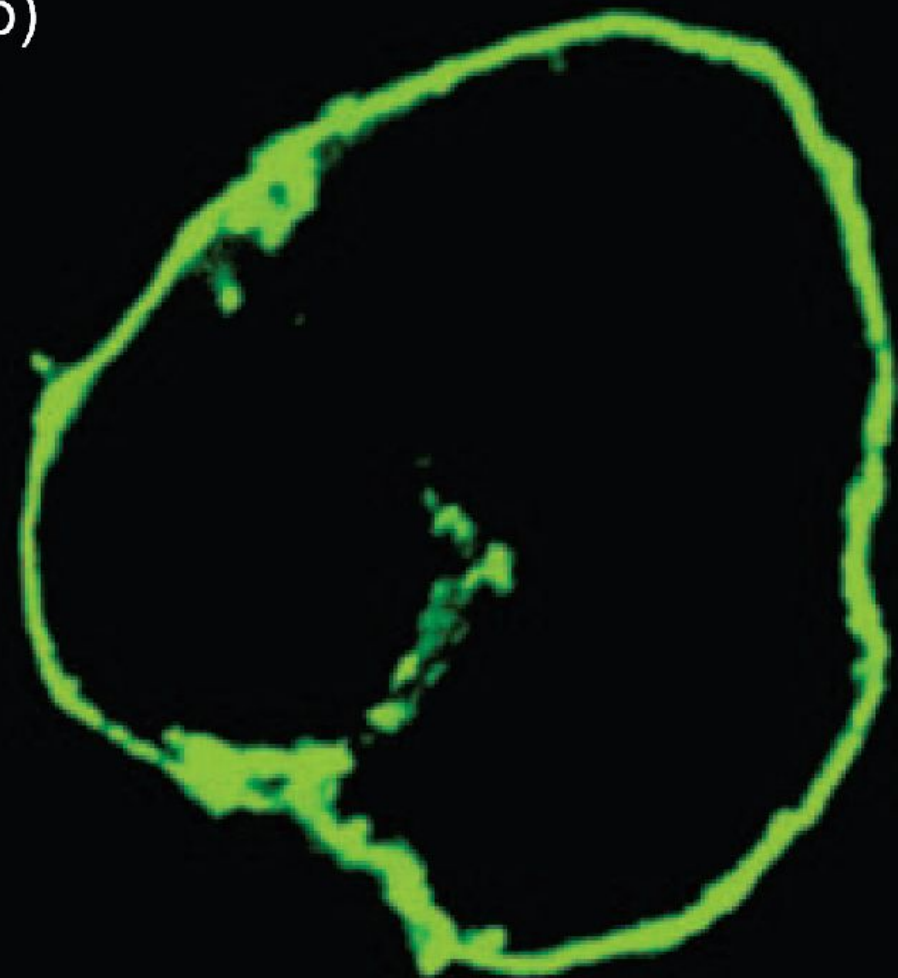
(a)

GLUT4

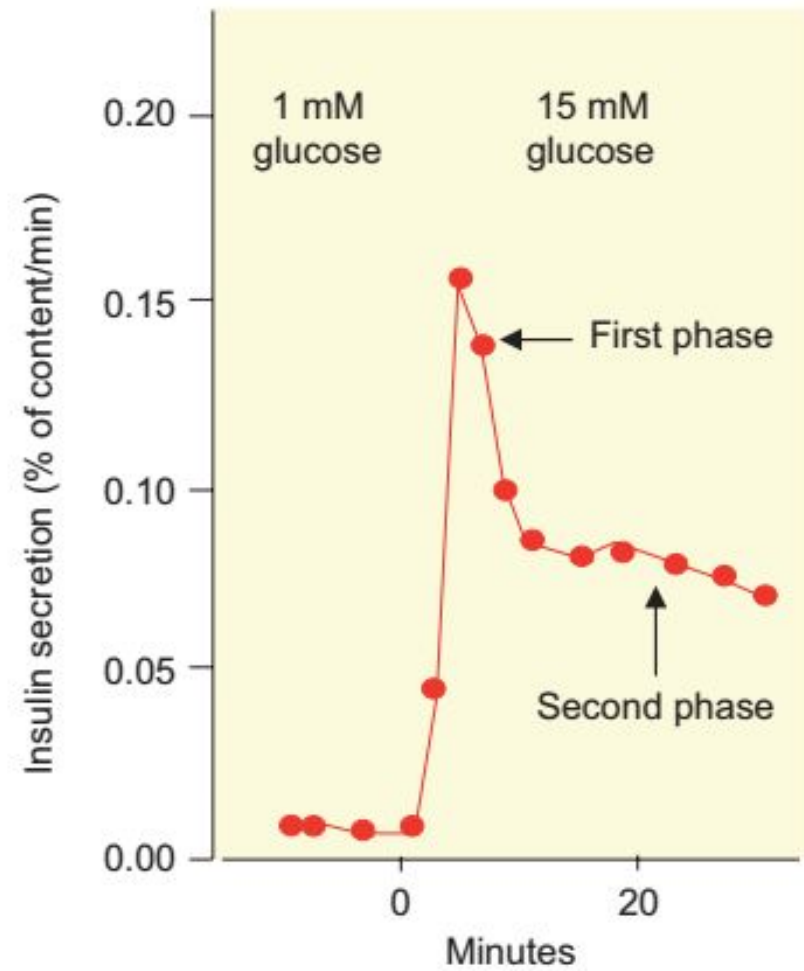
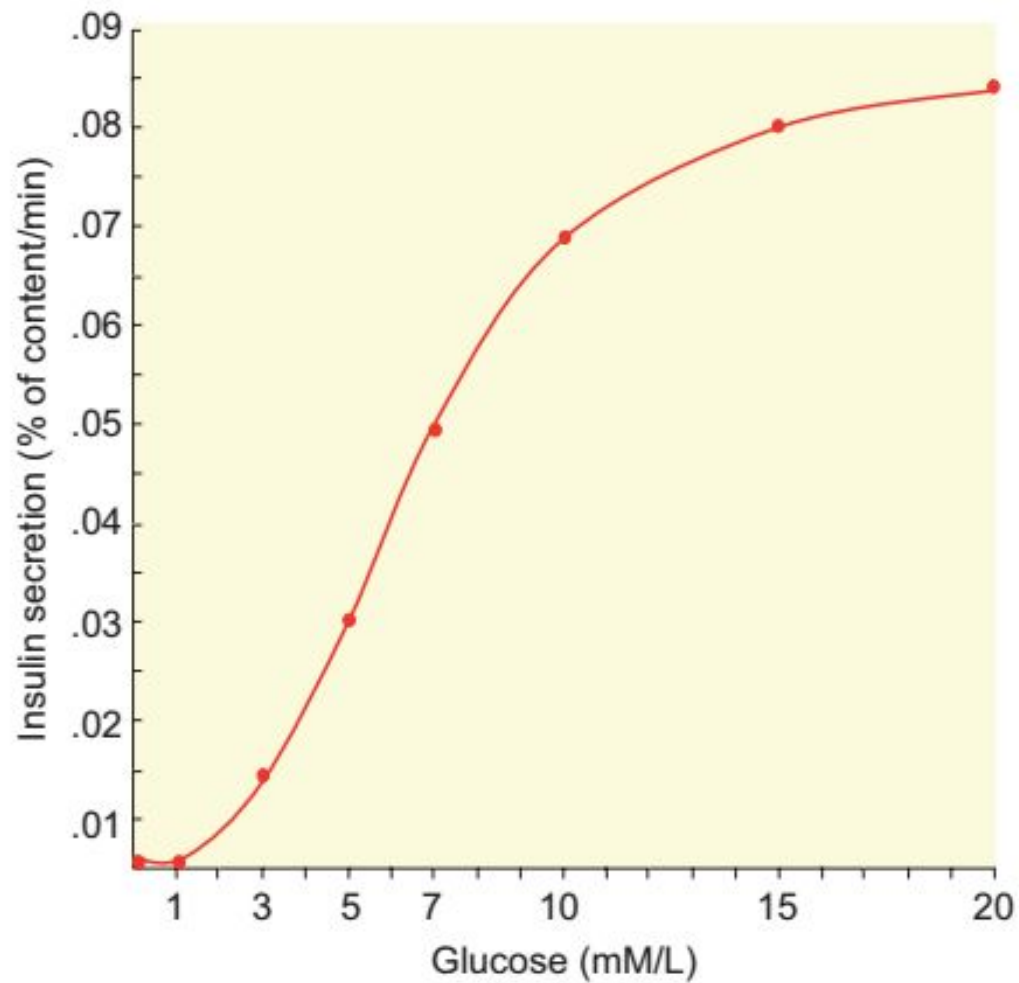


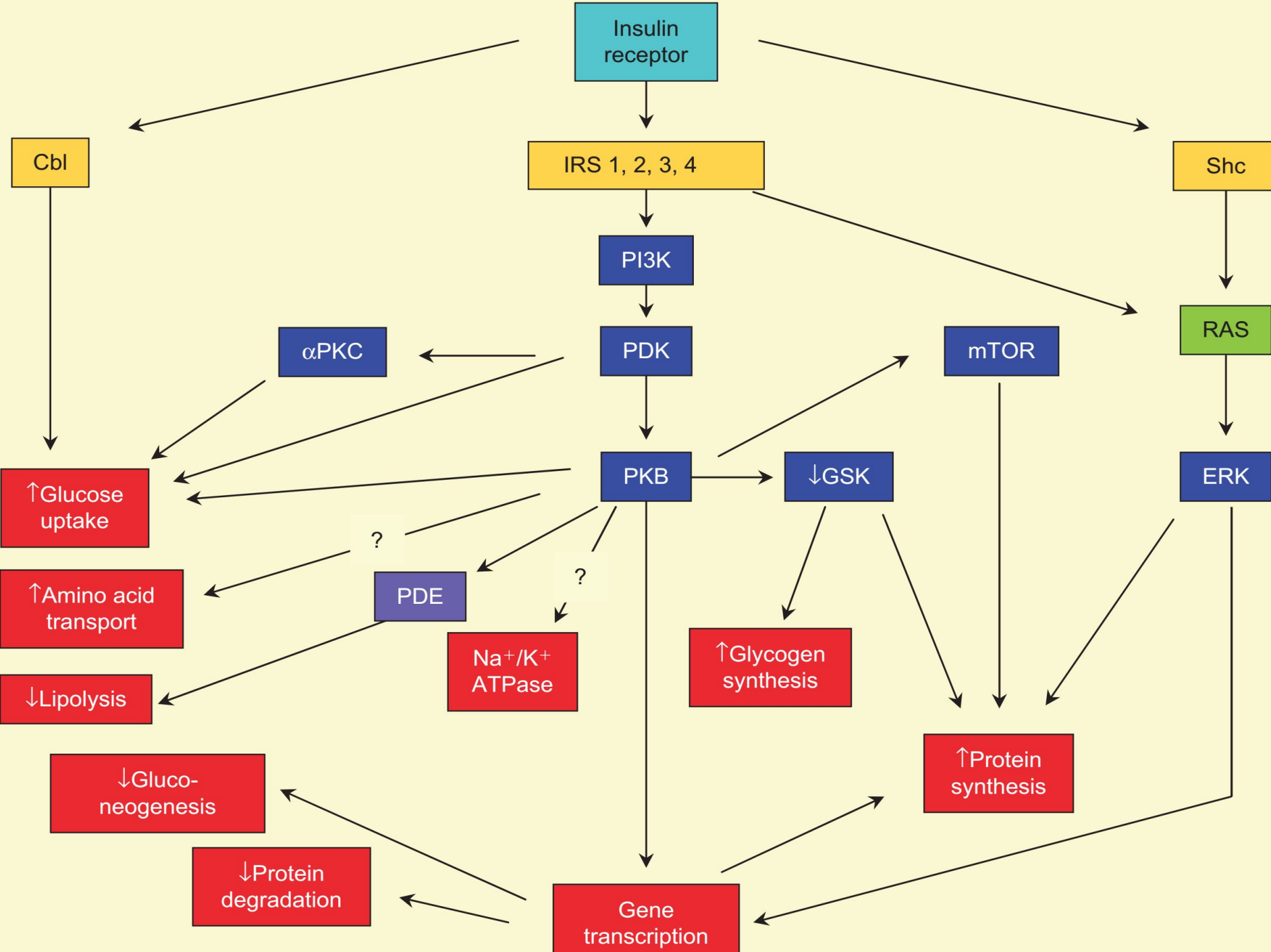
Без инсулина

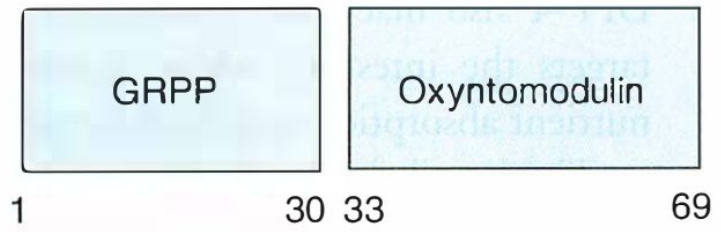
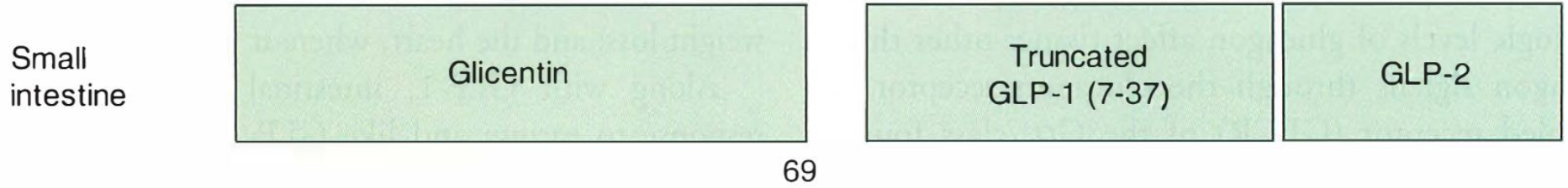
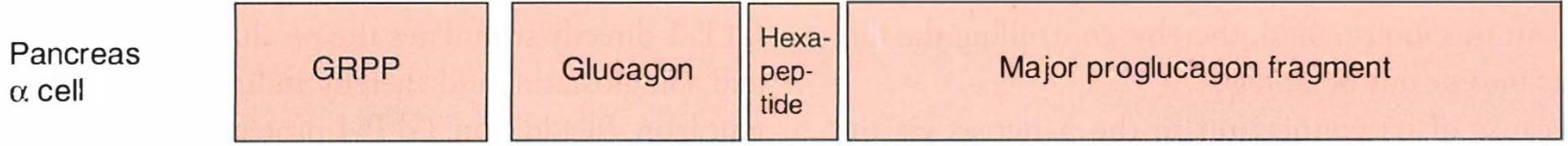
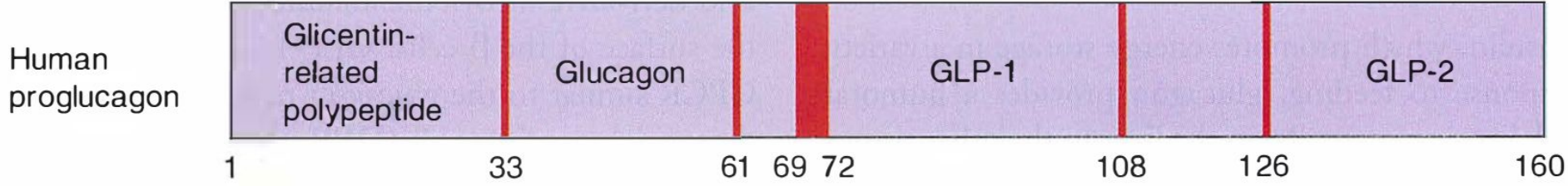
(b)



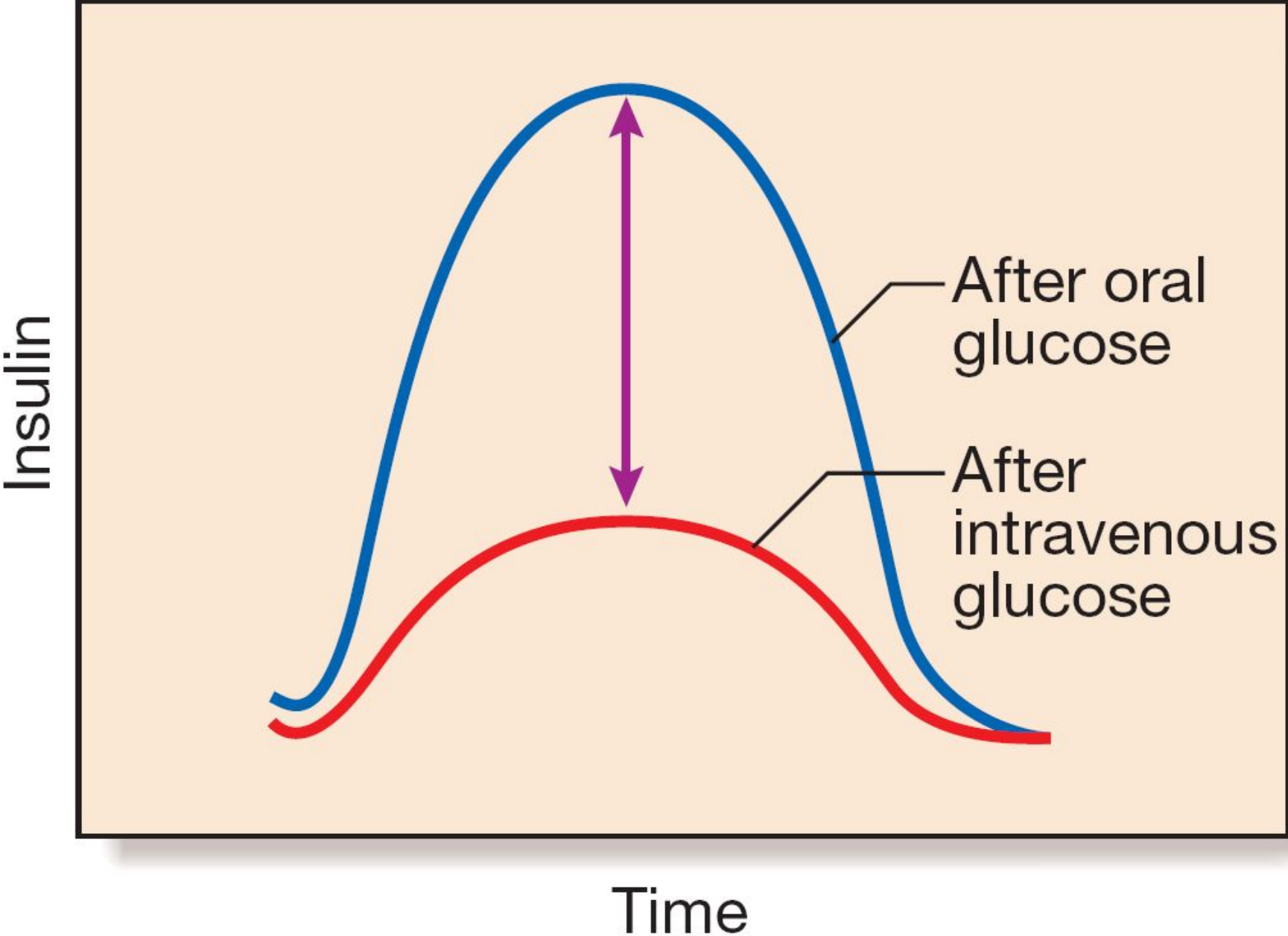
30 мин после
инсулина

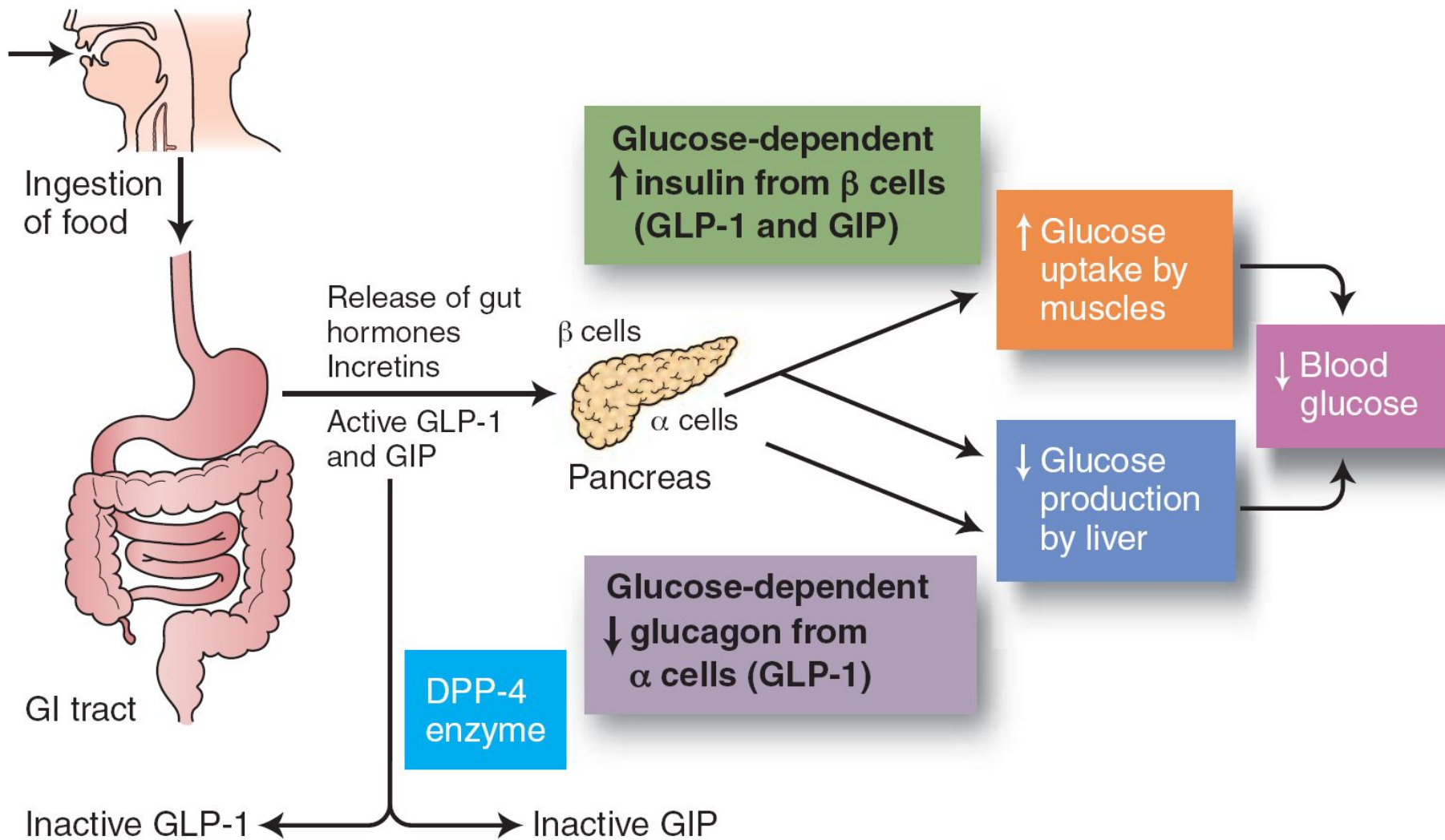






The incretin effect







Hypothalamus
↑ Food intake



Adipose tissue

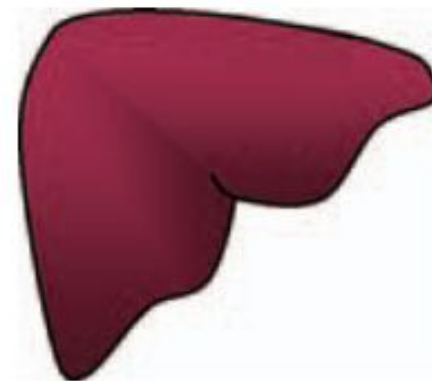
↓ Lipolysis
↓ Fatty acid esterification
↓ Fatty acid synthesis

AMPK



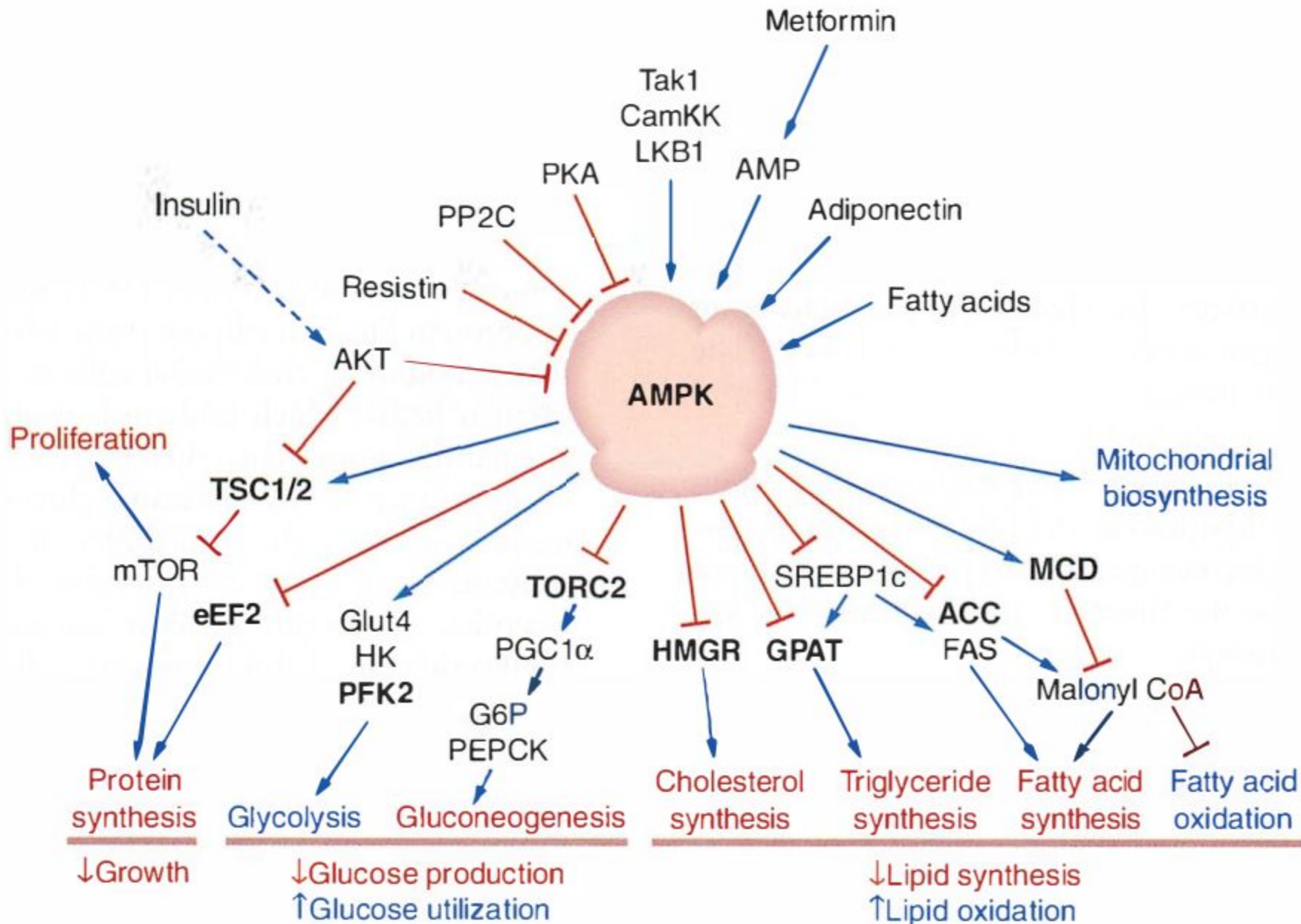
Muscle

↑ Glucose transport
↑ Glycolysis
↓ Glycogen synthesis
↑ Fatty acid oxidation



Liver

↓ Fatty acid synthesis
↓ Gluconeogenesis
↑ Fatty acid oxidation



Группы препаратов	Механизм действия
Препараты сульфонилмочевины (СМ)	<ul style="list-style-type: none"> • Стимуляция секреции инсулина
Глиниды (меглитиниды)	<ul style="list-style-type: none"> • Стимуляция секреции инсулина
Бигуаниды (метформин)(Мет)	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение продукции глюкозы печенью • Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани
Тиазолидиндионы (глитазоны) (ТЗД)	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани • Снижение продукции глюкозы печенью
Ингибиторы α -глюкозидаз	<ul style="list-style-type: none"> • Замедление всасывания углеводов в кишечнике
Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида – 1 (аГПП-1)	<ul style="list-style-type: none"> • Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина • Глюкозозависимое снижение секреции глюкагона и уменьшение продукции глюкозы печенью • Замедление опорожнения желудка • Уменьшение потребления пищи • Снижение массы тела
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (глиптины) (иДПП-4)	<ul style="list-style-type: none"> • Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина • Глюкозозависимое подавление секреции глюкагона • Снижение продукции глюкозы печенью • Не вызывают замедления опорожнения желудка • Нейтральное действие на массу тела
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (глифлозины) (иНГЛТ-2)	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение реабсорбции глюкозы в почках • Снижение массы тела • Инсулиннезависимый механизм действия
Инсулины	<ul style="list-style-type: none"> • Все механизмы, свойственные эндогенному инсулину











Патогенез СД 1 тип

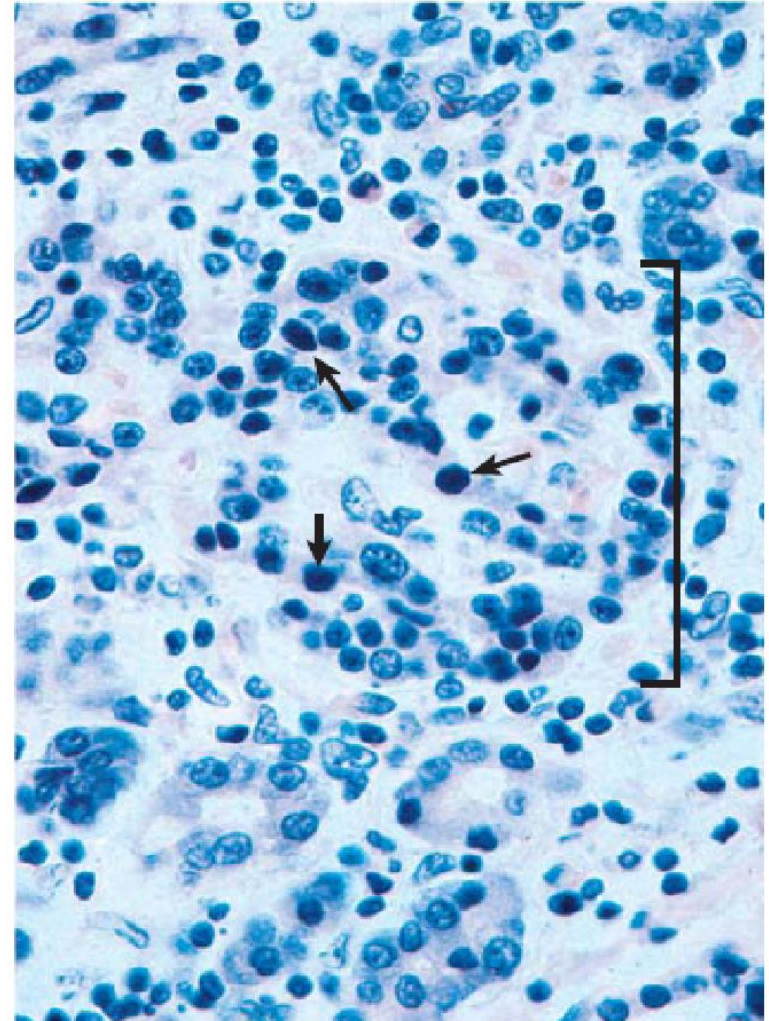
Нарушение ауто-толерантности к островковым АГ



Инсулит (МФ + Лимфоциты)
Аутоиммунная деструкция бета-клеток

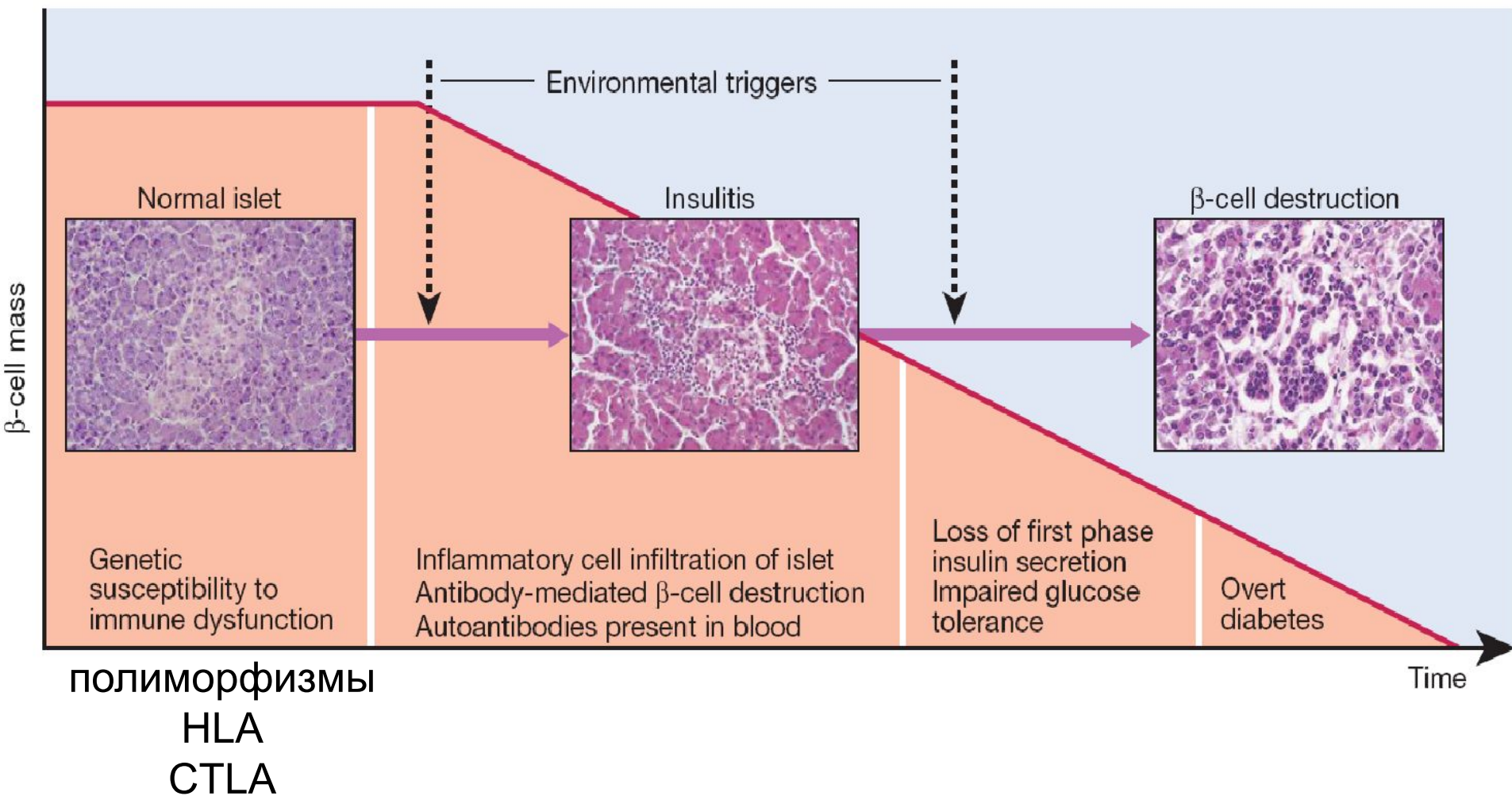


Абсолютная инсулиновая
недостаточность



Патогенез СД 1 тип

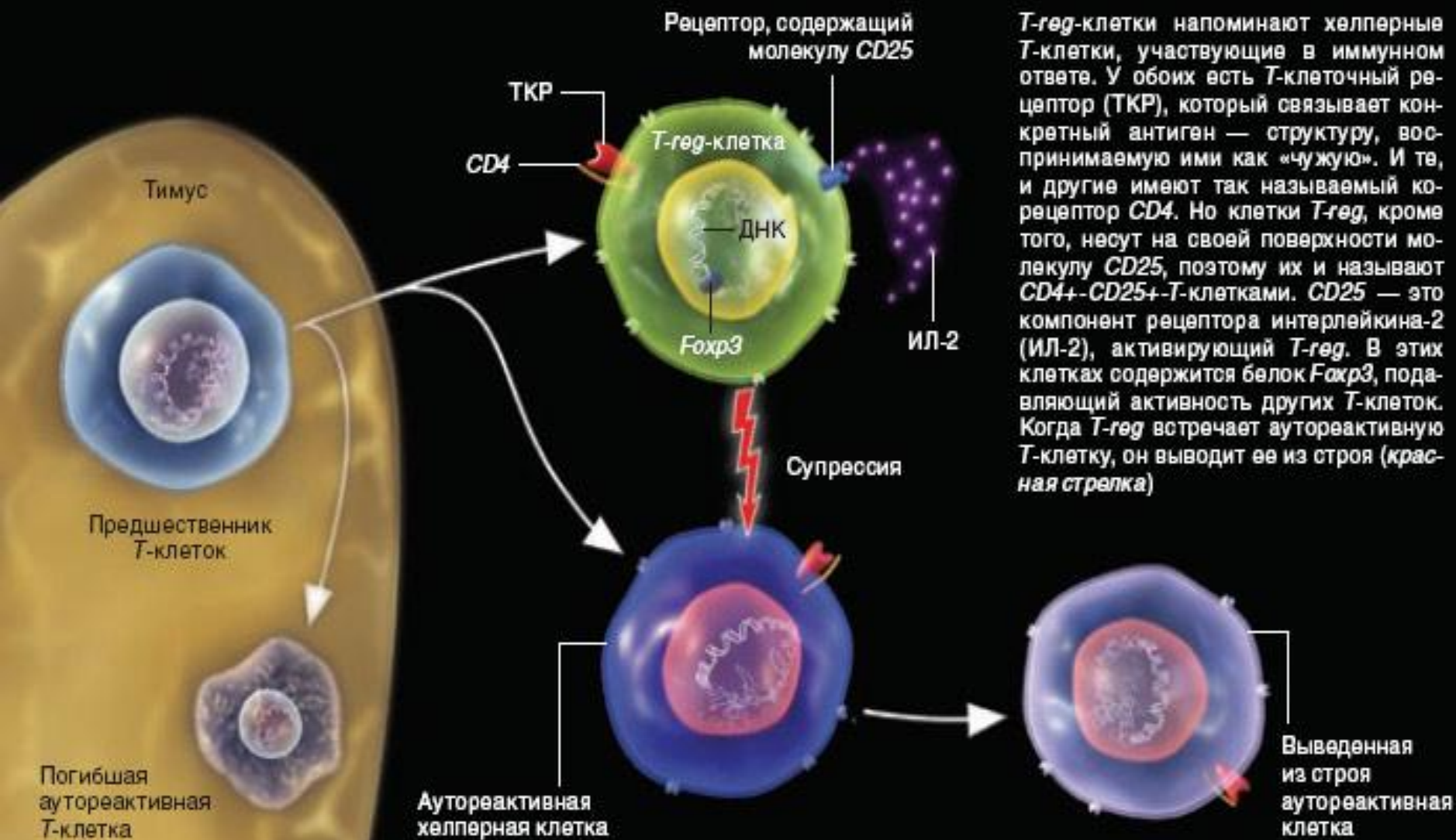
Патогенез СД 1 тип



ИРЕХ-синдром

МЕХАНИЗМ САМОТОЛЕРАНТНОСТИ

T-reg-клетки обеспечивают безопасность компонентов иммунной системы (в том числе и *T*-клеток, противостоящих инфекциям) для самого организма. Все *T*-клетки созревают в тимусе, и многие из них высокоаутореактивны. К счастью, у большинства из них недолгая жизнь: *T-reg*, циркулирующие в крови и плазме, распознают и уничтожают их



T-reg-клетки напоминают хелперные *T*-клетки, участвующие в иммунном ответе. У обоих есть *T*-клеточный рецептор (ТКР), который связывает конкретный антиген — структуру, воспринимаемую ими как «чужую». И те, и другие имеют так называемый корецептор *CD4*. Но клетки *T-reg*, кроме того, несут на своей поверхности молекулу *CD25*, поэтому их и называют *CD4+*-*CD25+*-*T*-клетками. *CD25* — это компонент рецептора интерлейкина-2 (ИЛ-2), активирующий *T-reg*. В этих клетках содержится белок *Foxp3*, подавляющий активность других *T*-клеток. Когда *T-reg* встречает аутореактивную *T*-клетку, он выводит ее из строя (красная стрелка)

Аутоантитела

- Роль в патогенезе неясна
- Диагностическое значение:
 - ❖ anti-insulin
 - ❖ anti-GAD
 - ❖ anti-ICA512

	Sensitivity	Specificity
Glutamic acid decarboxylase (GAD65)	70%-90%	99%
Insulin (IAA)	40%-70%	99%
Tyrosine phosphatase IA2 (ICA512)	50%-70%	99%
Zinc transporter 8 (ZnT8)	50%-70%	99%



20.69 Autoimmune polyendocrine syndromes (APS)*

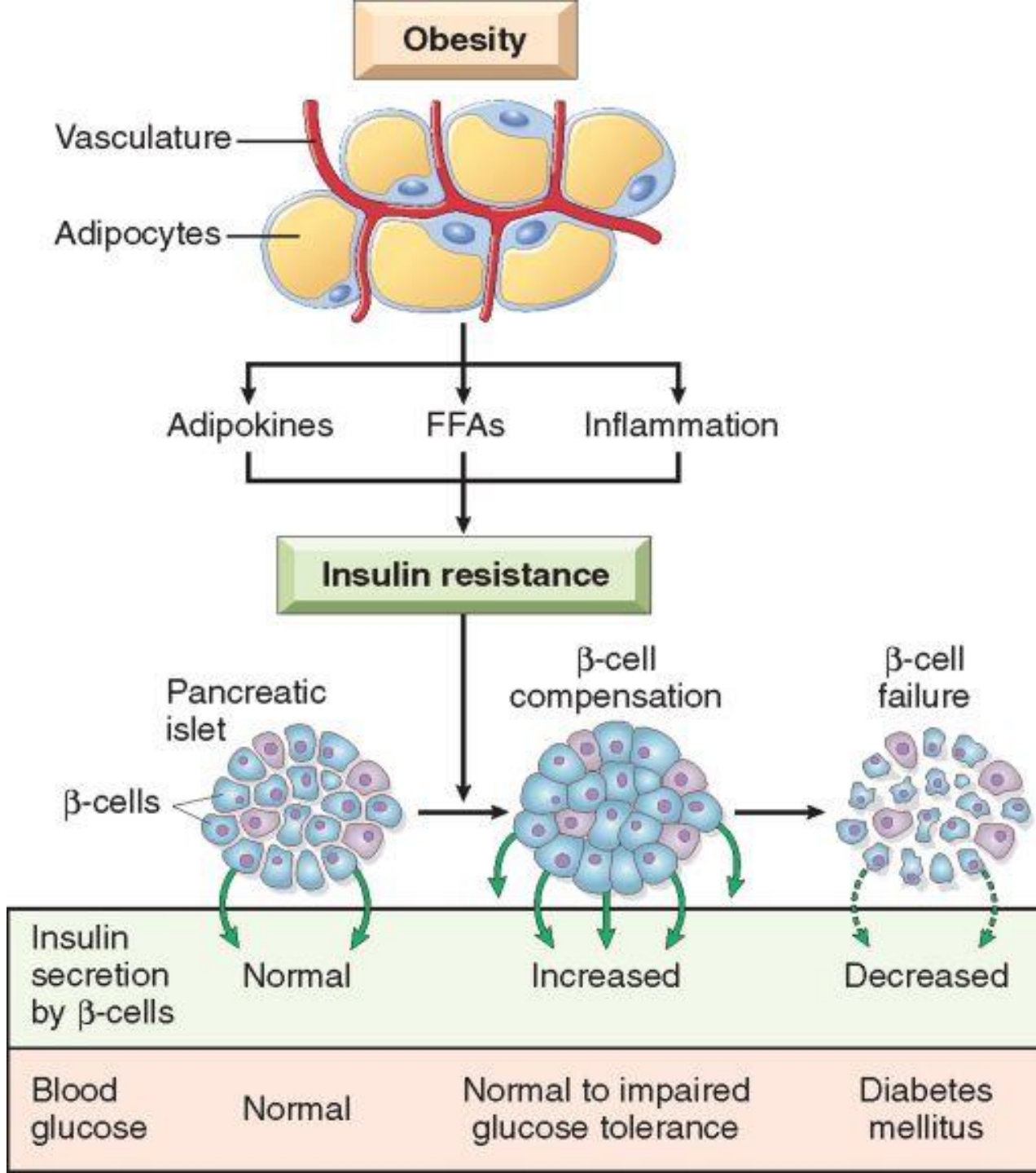
Type 1 (APECED)

- Addison's disease
- Hypoparathyroidism
- Type 1 diabetes
- Primary hypothyroidism
- Chronic mucocutaneous candidiasis
- Nail dystrophy
- Dental enamel hypoplasia

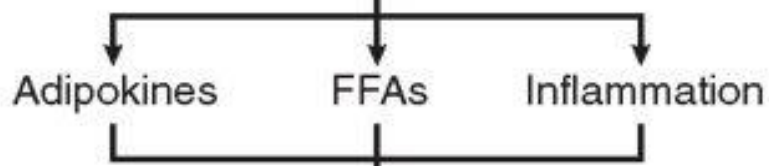
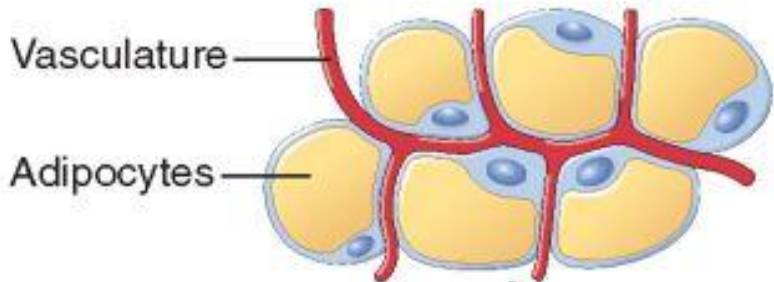
Type 2 (Schmidt's syndrome)

- Addison's disease
- Primary hypothyroidism
- Graves' disease
- Pernicious anaemia
- Primary hypogonadism
- Type 1 diabetes
- Vitiligo
- Coeliac disease
- Myasthenia gravis

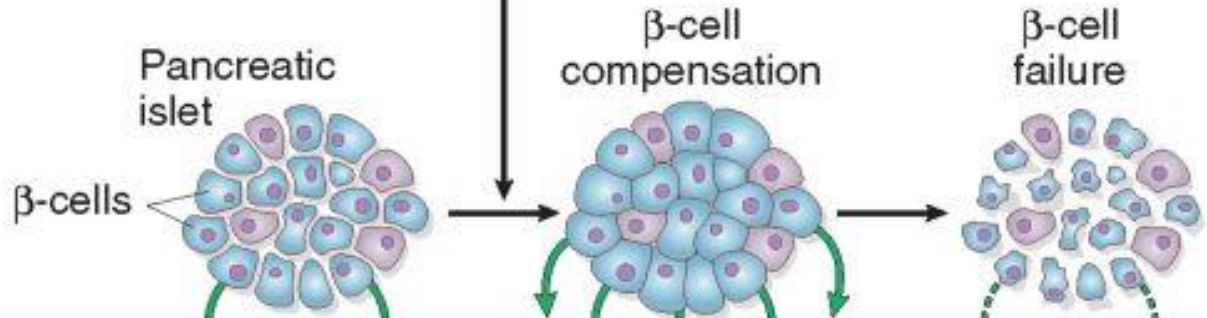
*In both types of APS, the precise pattern of disease varies between affected individuals.



Obesity



Insulin resistance



Insulin secretion by β -cells	Normal	Increased	Decreased
-------------------------------------	--------	-----------	-----------

Blood glucose	Normal	Normal to impaired glucose tolerance	Diabetes mellitus
---------------	--------	--------------------------------------	-------------------

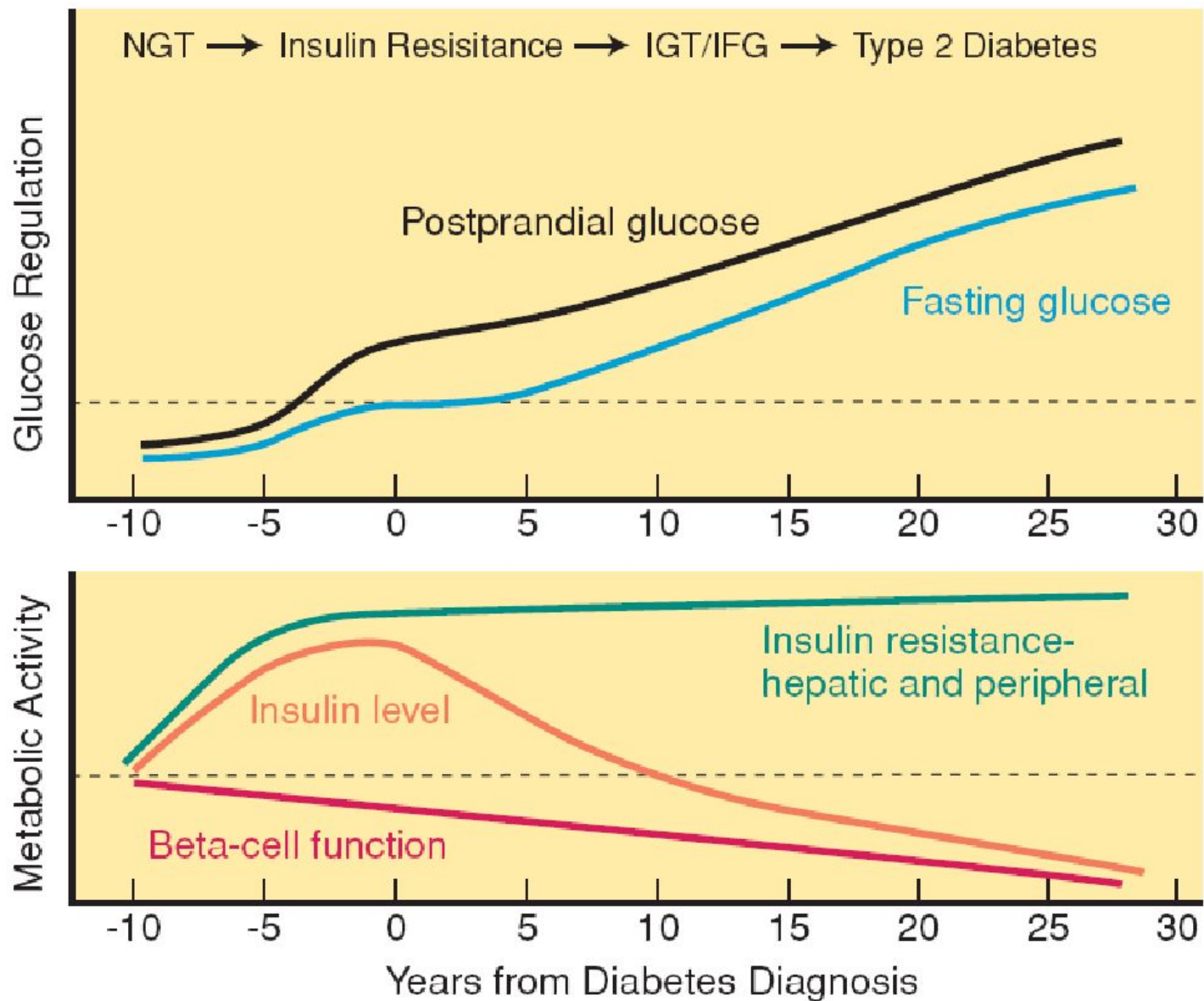


FIGURE 22-6. Glucose regulation and metabolic activity during the development of Type 2 diabetes mellitus. NGT, normal glucose tolerance; IGT, impaired glucose tolerance; IFG, impaired fasting glucose.

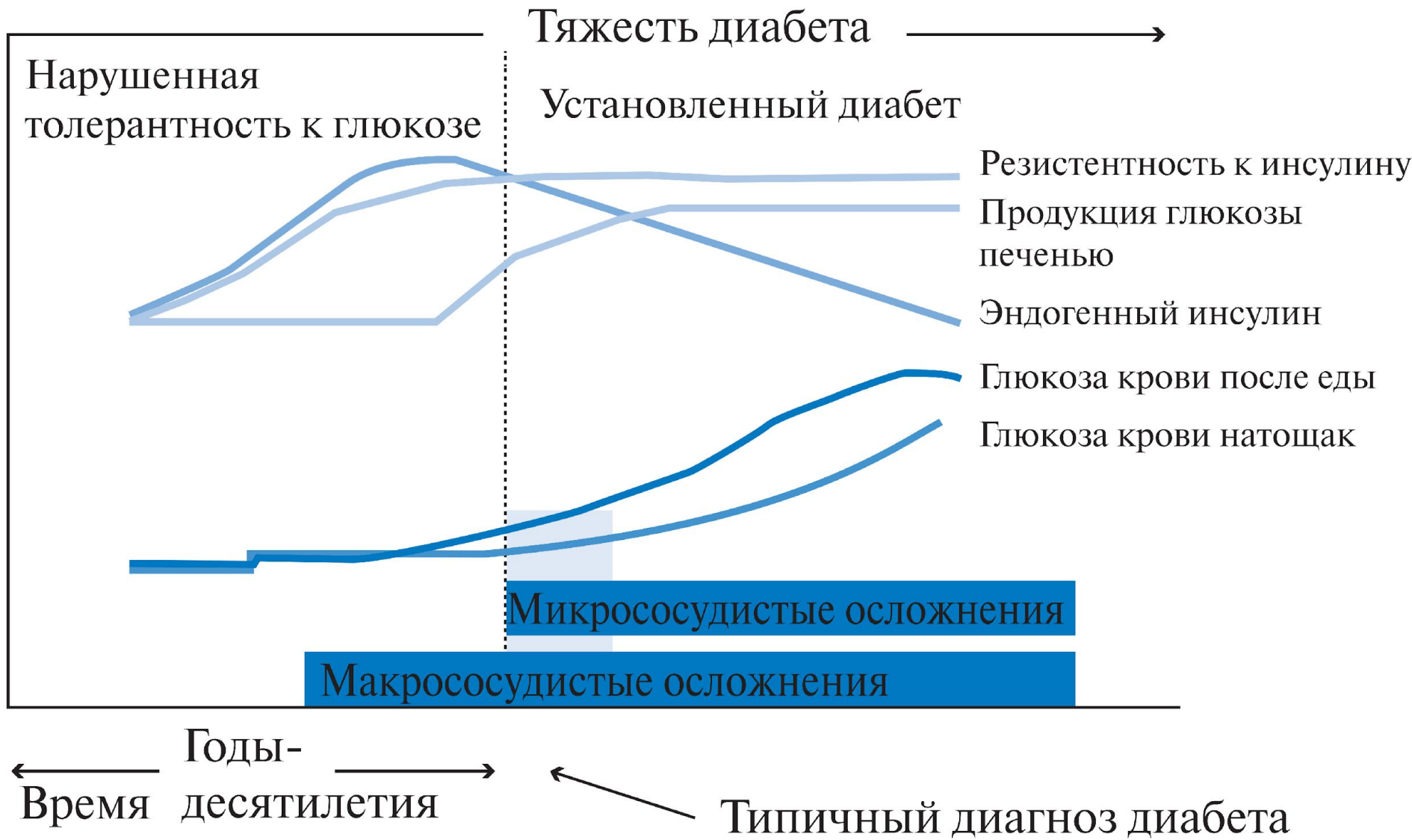
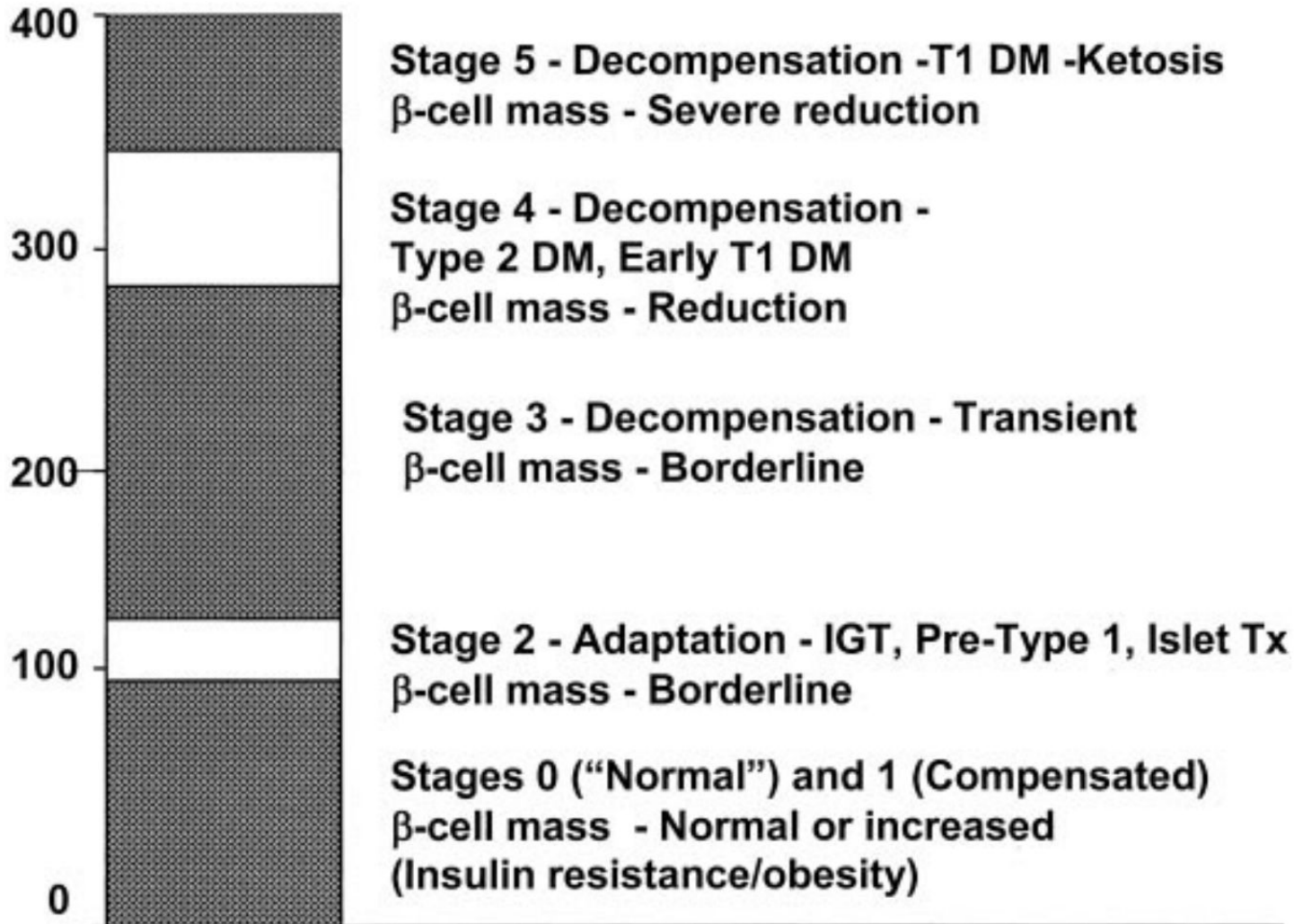


Рис. 5. Гликемический континуум и сердечно-сосудистые заболевания.

СТАДИИ ПО WEIR



Основной критерий:

- центральный (абдоминальный) тип ожирения – окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин

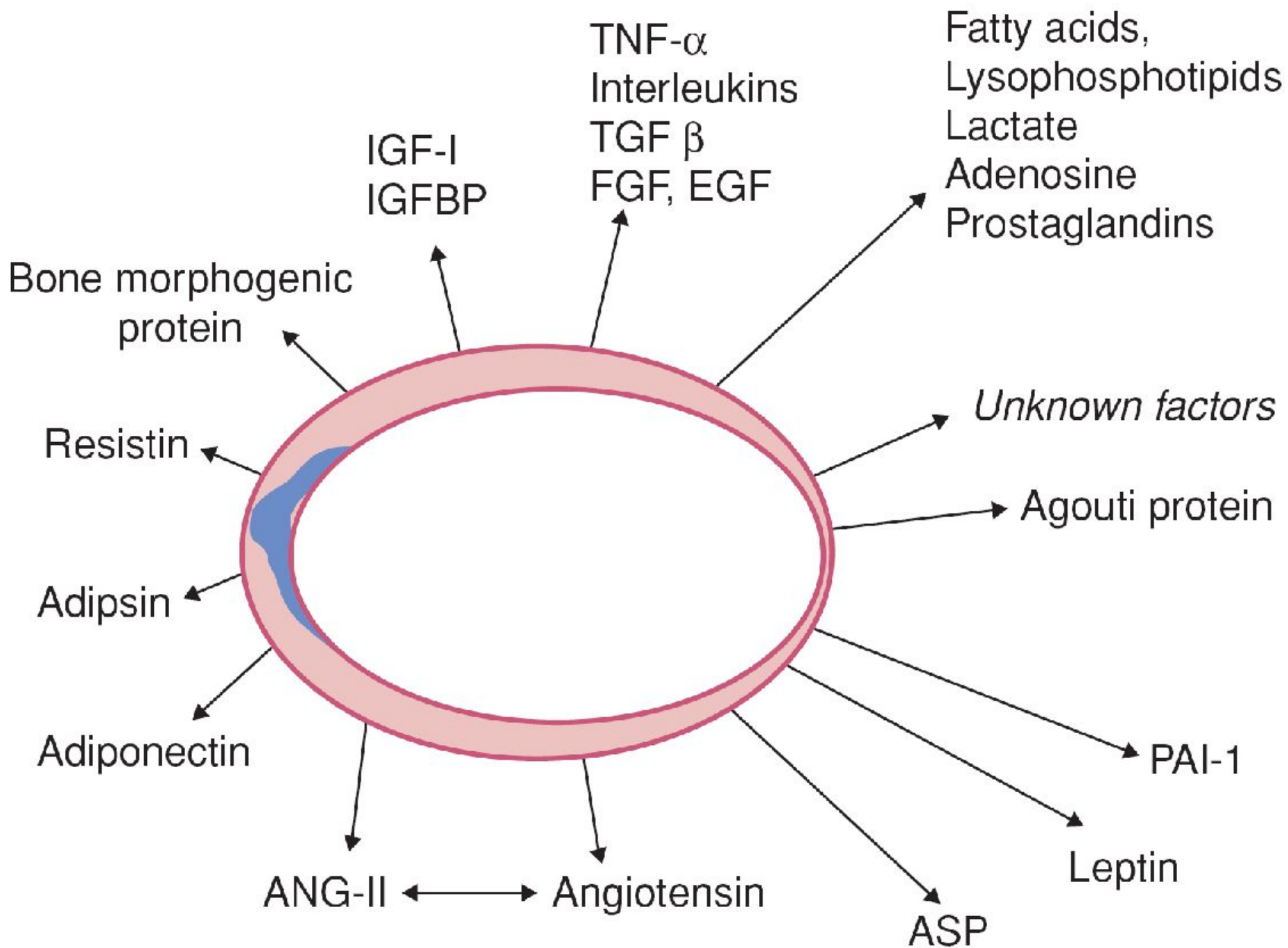
Дополнительные критерии:

- уровень АД >140 и 90 мм рт.ст. или лечение АД препаратами
- повышение уровня триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л)
- снижение уровня ХС ЛПВП ($<1,0$ ммоль/л у мужчин; $<1,2$ ммоль/л у женщин)
- повышение уровня ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л
- нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) - повышенный уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы при ПГТТ ≥ 7.8 и < 11.1 ммоль/л, при условии, что уровень глюкозы плазмы натощак составляет менее 7.0 ммоль/л.
- нарушенная гликемия натощак (НГН) - повышенный уровень глюкозы плазмы натощак ≥ 6.1 и < 7.0 ммоль/л, при условии, что глюкоза плазмы через 2 ч при ПГТТ составляет менее 7.8 ммоль/л.
- комбинированное нарушение НГН/НТГ - повышенный уровень глюкозы плазмы натощак ≥ 6.1 и < 7.0 ммоль/л в сочетании с глюкозой плазмы через 2 ч при ПГТТ ≥ 7.8 и < 11.1 ммоль/л.

Достоверным МС считается при наличии 3 критериев: 1 основного и 2 дополнительных.

Критерий	WHO (ВОЗ) (1999, 2004)	ATP III (2005)	IDF (2005)	ESH/ESC (2007)	ANA/NHBLI (2009)
Инсулинорезистентность (ИР)	+	-	-	-	-
Сахарный диабет 2 типа	СД 2 типа, или НТГ или гипергликемия натощак, или клэмп-тест*	-	+	-	-
ИМТ	ИМТ ≥ 30 кг/м ² и/или ОТ/ОБ $> 0,9$ (М) $> 0,85$ (Ж)	-	-	-	-
ОТ (см)		≥ 88 для женщин ≥ 102 см для мужчин	≥ 80 для женщин ≥ 94 см для мужчин (европеоидов)*	≥ 88 для женщин ≥ 102 см для мужчин	Показатели специфичны для популяций и стран. Для жителей Европы ≥ 80 для женщин; ≥ 94 см для мужчин
Глюкоза натощак ммоль/л.	См. ИР	$\geq 5,6$ ммоль/л	$\geq 5,6$ ммоль/л	$\geq 5,6$ ммоль/л	$\geq 5,6$ ммоль/л
АД (мм рт. ст.)	$\geq 140 / \geq 90$	$\geq 130/85$	$\geq 130/\geq 85$	$\geq 135/\geq 85$	$\geq 130/\geq 85$
ТГ (ммоль/л)	$\geq 1,7$	$\geq 1,7$	$\geq 1,7$	$\geq 1,7$	$\geq 1,7$
ХС ЛПВП (ммоль/л)	$< 0,9$ (м) $< 1,02$ (ж)	$< 1,03$ (м) $< 1,29$ (ж)	$< 1,03$ (м) $< 1,29$ (ж)	$< 1,0$ (м) $< 1,2$ (ж)	$< 1,0$ (м) $< 1,3$ (ж)
Альбуминурия	> 20 мкг/мин или отношение альбумин/креатинин ≥ 30 мг/г	-	-	-	-

*– обязательный критерий; WHO – World Health Organization; ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения; ATP III – Adult Treatment Panel III of National Cholesterol Education Program (Национальная образовательная программа США, III панель); IDF – International Diabetes Federation (Международная диабетическая федерация); ESH/ESC – European Society of Hypertension / European Society of Cardiology (Европейское общество артериальной гипертензии/ Европейское общество кардиологов); ANA/NHBLI – American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute (Американская ассоциация сердца/ Национальный институт сердца, легких и крови).



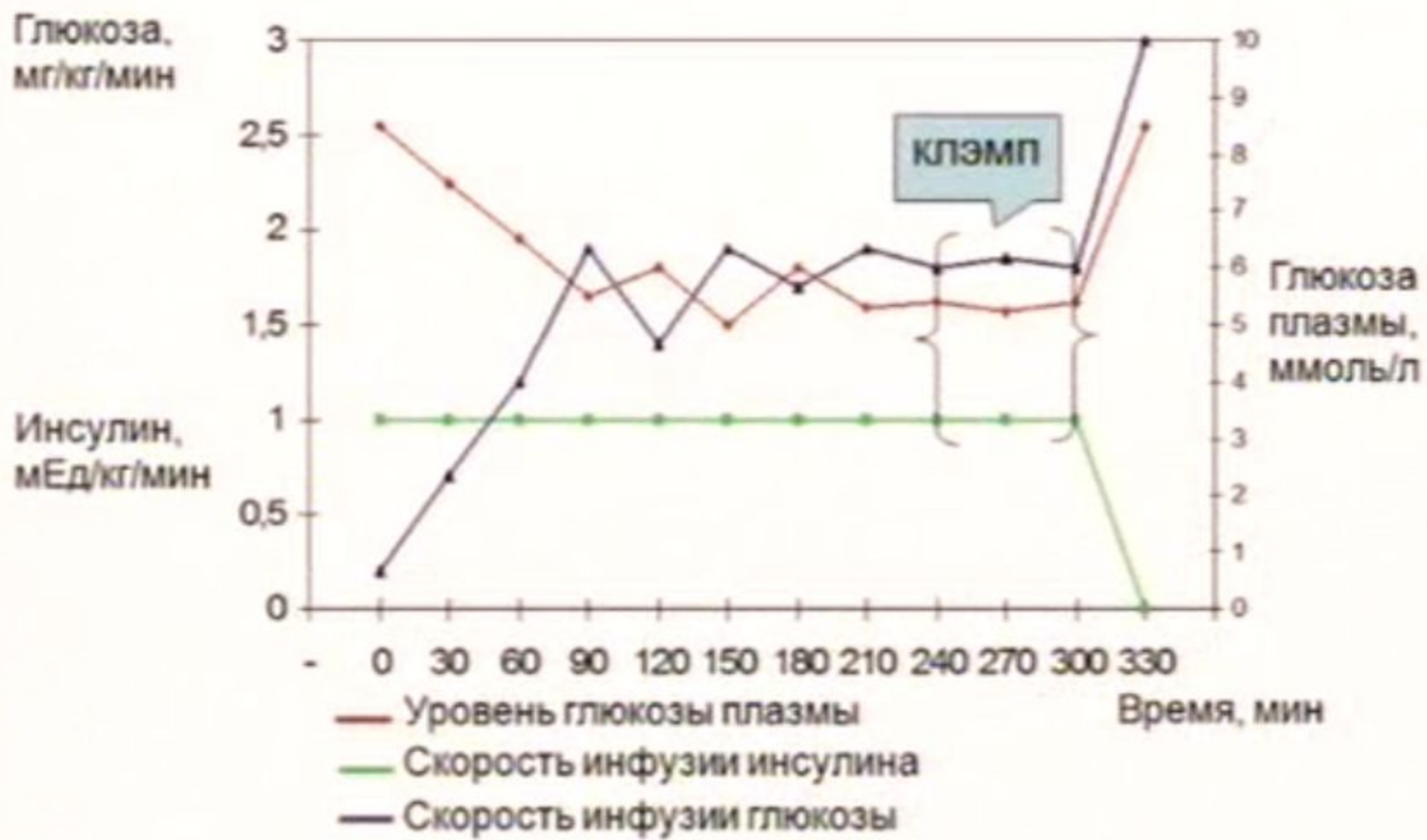
Жировая ткань

источник провоспалительных цитокинов



Гиперинсулинемический эугликемический

КЛЭМП



КОЭФФИЦИЕНТ УТИЛИЗАЦИИ ГЛЮКОЗЫ (M-ИНДЕКС)

Структурные математические модели определения резистентности к инсулину

Простые расчетные индексы

соотношение глюкозы и инсулина плазмы натощак
ГТН/ИРИ

индекс Raynaud - 40/ИРИ

Структурные математические модели определения резистентности к инсулину

Наиболее принятые расчетные индексы

- HOMA (homeostasis model assessment) - модель оценки гомеостаза (Matthews DR et al., 1985).

$$(HOMA-IR) = \frac{ИРИ \text{ (мкЕд/мл)} \times ГПН \text{ (ммоль/л)}}{22,5}$$

- QUICKI (quantitative insulin-sensitivity check index) количественный индекс чувствительности к инсулину =

$$\frac{1}{\log ИРИ + \log ГПН}$$

AFFYMETRIX®

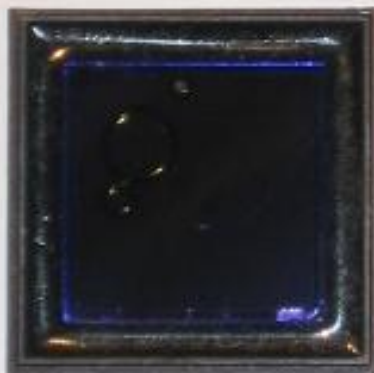


@52001900552056050706401000885092

GeneChip®

1/2
2

Human Genome
U133 Plus 2.0



P/N: 520019

Lot #: 4010008

Exp. Date: 05/07/06

For Research Use Only

AFFYMETRIX®

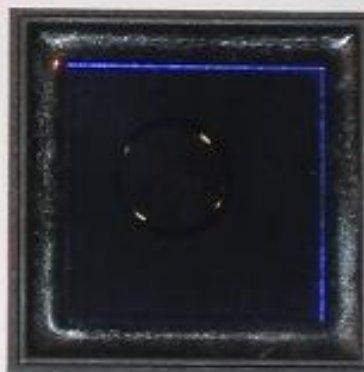


@52002900588841112406401511225338

GeneChip®

1/2
2

Mouse Genome
430 2.0 Array



P/N: 520029

Lot #: 4015112

Exp. Date: 11/24/06

For Research Use Only

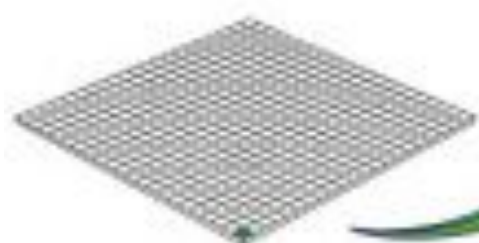
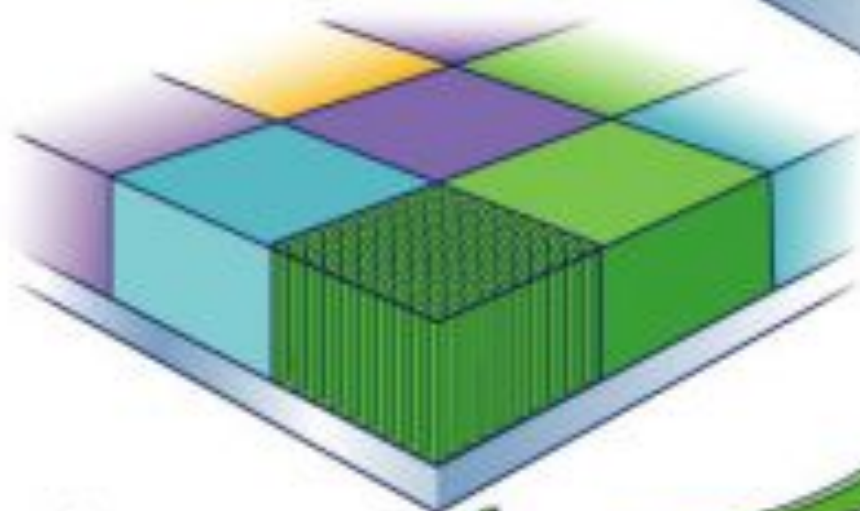
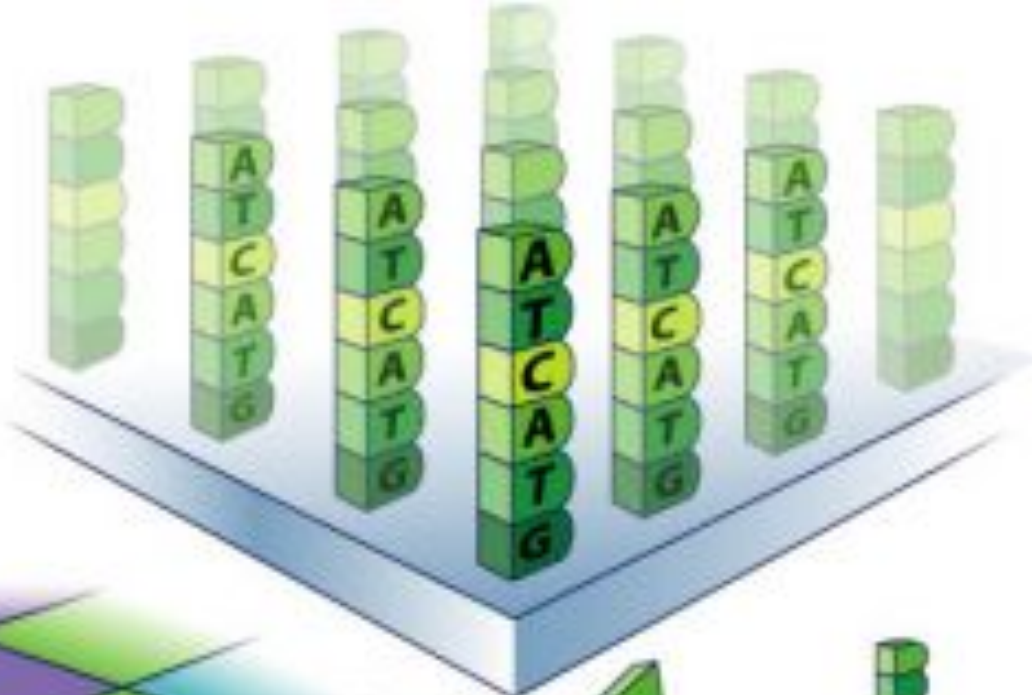


1.28 см



1.28 см

Фактические размеры
микрочипа



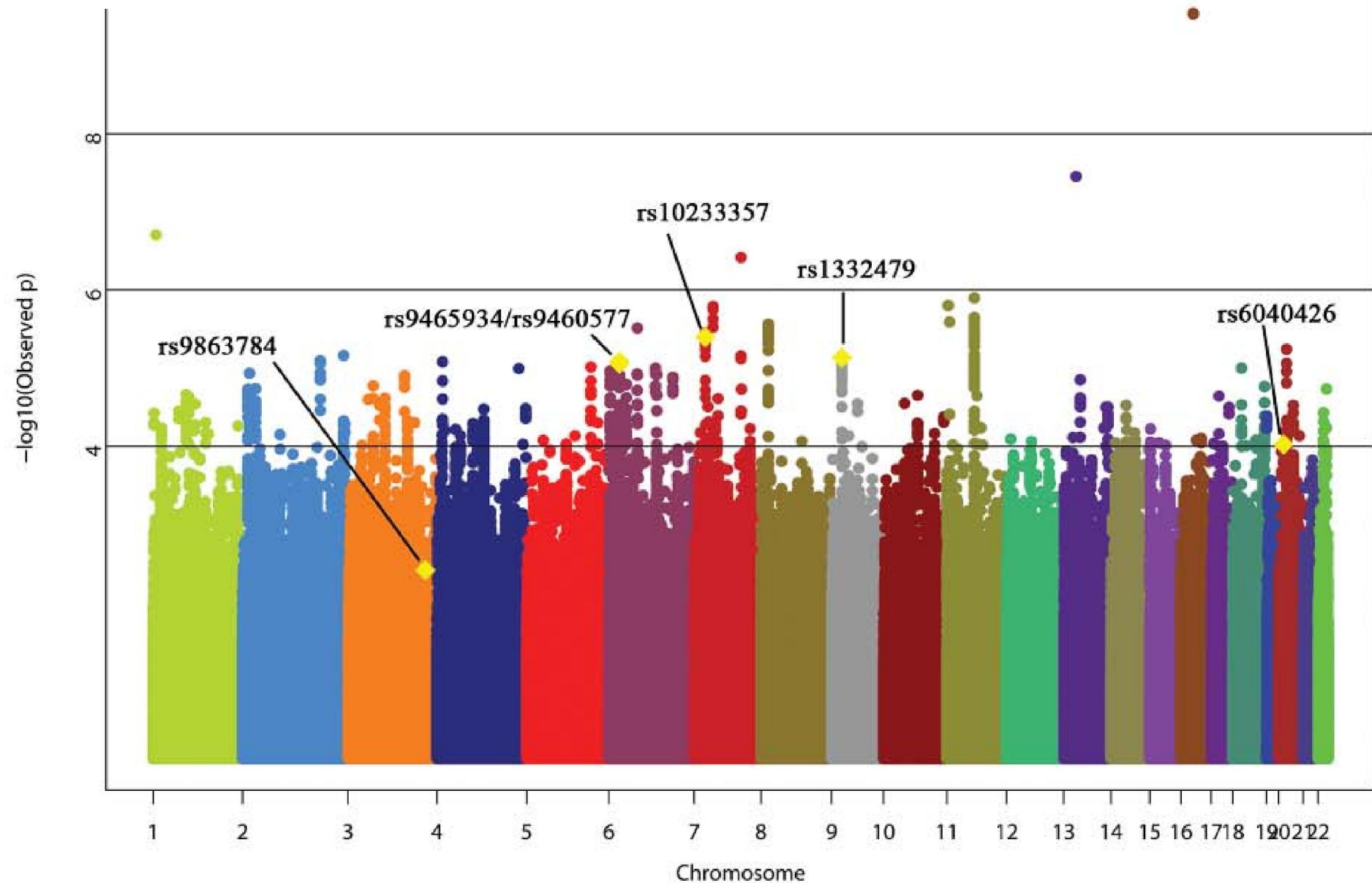
На микрочипе около миллиона проб

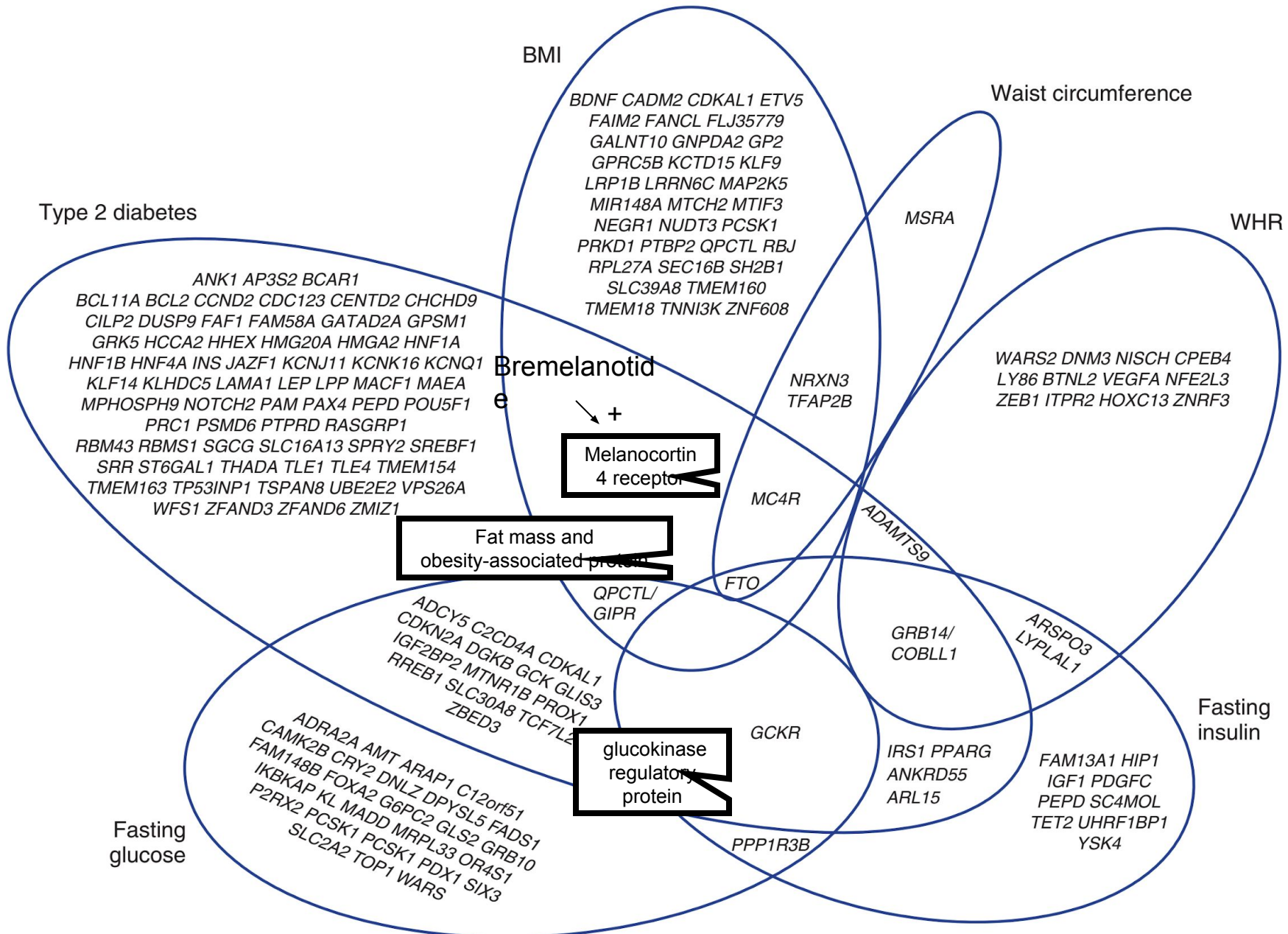
В каждой пробе — миллионы
одинаковых зондов



Длина зонда — 25 нуклеотидов

Манхэттенский график





Very high-risk

Subjects with any of the following:

- Documented cardiovascular disease (CVD), clinical or unequivocal on imaging. Documented CVD includes previous myocardial infarction (MI), acute coronary syndrome (ACS), coronary revascularisation (percutaneous coronary intervention (PCI), coronary artery bypass graft surgery (CABG)) and other arterial revascularization procedures, stroke and transient ischaemic attack (TIA), and peripheral arterial disease (PAD). Unequivocally documented CVD on imaging is what has been shown to be strongly predisposed to clinical events, such as significant plaque on coronary angiography or carotid ultrasound.
- DM with target organ damage such as proteinuria or with a major risk factor such as smoking, hypertension or dyslipidaemia.
- Severe CKD (GFR <30 mL/min/1.73 m²).
- A calculated SCORE ≥10% for 10-year risk of fatal CVD.

In patients at VERY HIGH CV risk^d, an LDL-C goal of <1.8 mmol/L (70 mg/dL) or a reduction of at least 50% if the baseline LDL-C^e is between 1.8 and 3.5 mmol/L (70 and 135 mg/dL) is recommended.

I

B

High-risk

Subjects with:

- Markedly elevated single risk factors, in particular cholesterol >8 mmol/L (>310 mg/dL) (e.g. in familial hypercholesterolaemia) or BP ≥180/110 mmHg.
- Most other people with DM (some young people with type 1 diabetes may be at low or moderate risk).
- Moderate CKD (GFR 30–59 mL/min/1.73 m²).
- A calculated SCORE ≥5% and <10% for 10-year risk of fatal CVD.

In patients at HIGH CV risk^d, an LDL-C goal of <2.6 mmol/L (100 mg/dL), or a reduction of at least 50% if the baseline LDL-C^e is between 2.6 and 5.2 mmol/L (100 and 200 mg/dL) is recommended.

I

B

3.2. ЦЕЛЕВЫЕ УРОВНИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Показатели	Целевые значения, ммоль/л*	
	Мужчины	Женщины
Общий холестерин	< 4,5	
Холестерин ЛНП	< 2,5**	
Для лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или ХБП С 3а и более	< 1,8**	
Холестерин ЛВП	> 1,0	> 1,3
Триглицериды	< 1,7	

* **Перевод из ммоль/л в мг/дл:**

Общий холестерин, холестерин ЛНП, холестерин ЛВП: ммоль/л × 38,6 = мг/дл.

Триглицериды: ммоль/л × 88,5 = мг/дл.

** или снижение холестерина ЛНП на 50% и более от исходного уровня при отсутствии достижения целевого уровня.

3.3. ЦЕЛЕВЫЕ УРОВНИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Возраст	Систолическое АД, мм рт.ст.*	Диастолическое АД, мм рт.ст.*
≤ 70 лет	> 120 и ≤ 140	> 70 и ≤ 85
> 70 лет	> 120 и ≤ 150	> 70 и ≤ 90
Любой при наличии ХБП АЗ	> 120 и ≤ 130	> 70 и ≤ 85

* нижняя граница целевых показателей АД относится к лицам на антигипертензивной терапии.

Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c*

	Возраст		
	Молодой	Средний	Пожилой и/или ОПЖ < 5 лет
Нет тяжелых макрососудистых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии **	< 6,5%	< 7,0%	< 7,5%
Есть тяжелые макрососудистые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии	< 7,0%	< 7,5%	< 8,0%

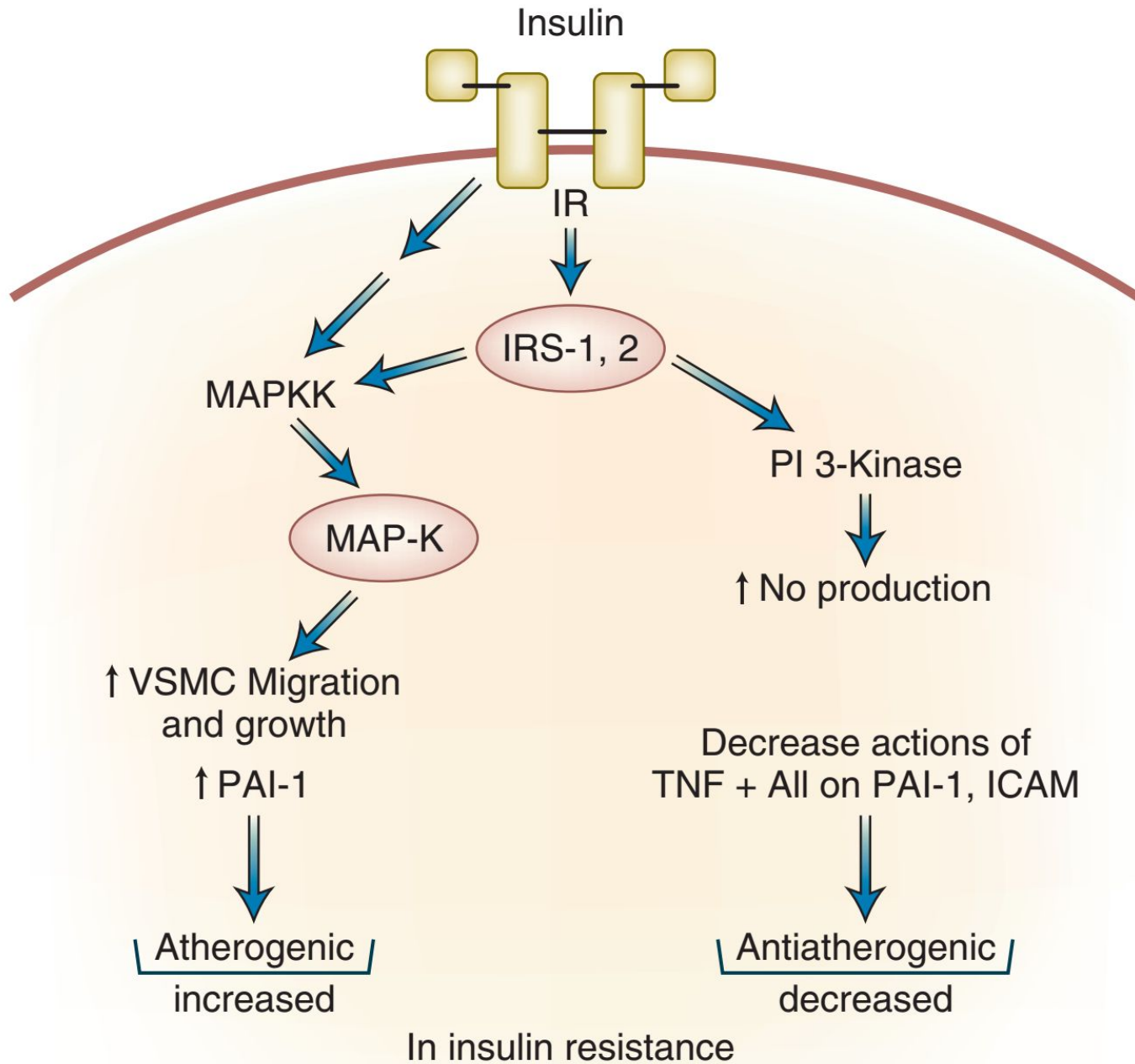
ОПЖ — ожидаемая продолжительность жизни.

* Данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным женщинам. Целевые значения гликемического контроля для этих категорий больных рассмотрены в соответствующих разделах.

** - основными критериями риска тяжелой гипогликемии являются: тяжелая гипогликемия в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность СД, ХБП С3 и выше, деменция.

*** Нормальный уровень в соответствии со стандартами DCCT: до 6%.

+ БАБ



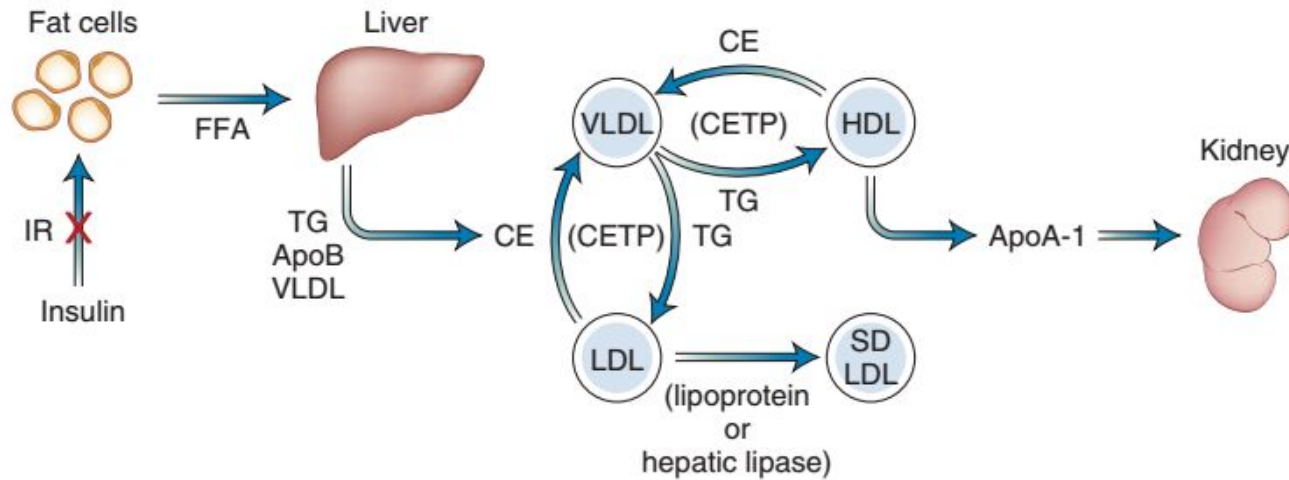
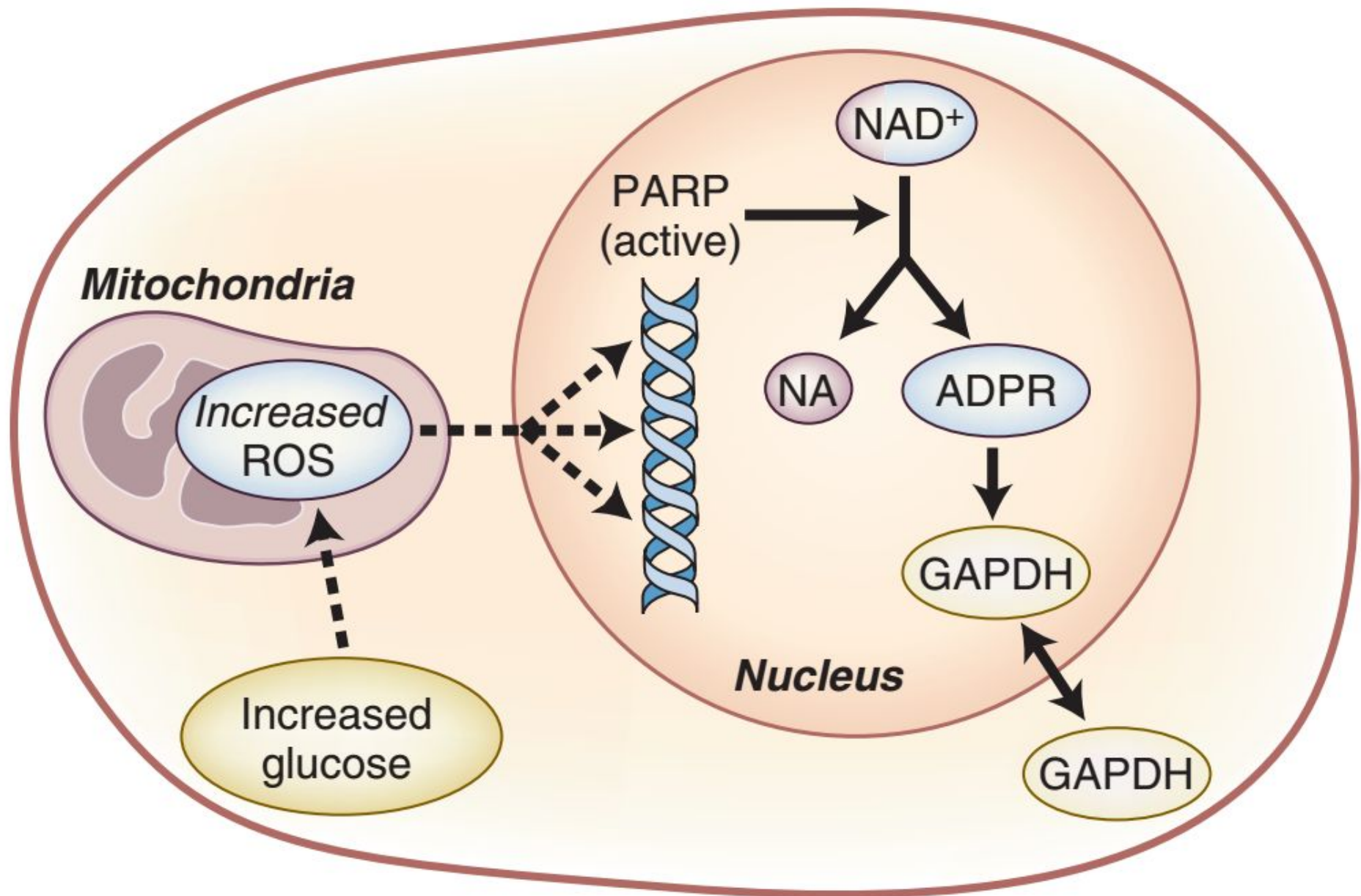
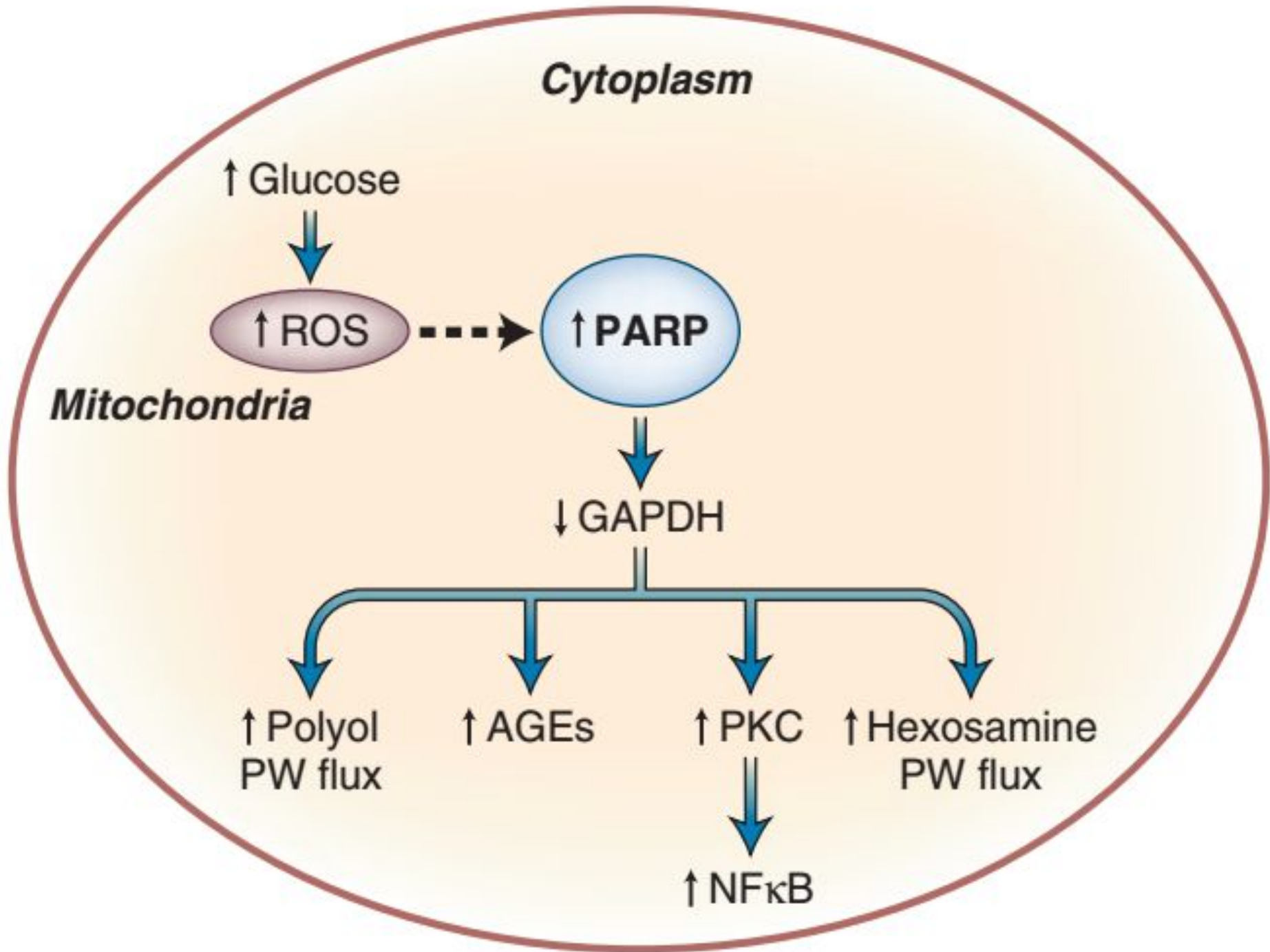


Figure 33-8 Schematic summary relating insulin resistance (IR) to the characteristic dyslipidemia of type 2 diabetes mellitus. IR at the adipocyte results in increased free fatty acid (FFA) release. Increased FFA flux stimulates secretion of very low density lipoprotein (VLDL), causing hypertriglyceridemia. VLDL stimulates a reciprocal exchange of triglyceride (TG) to cholesteryl ester (CE) from both high-density lipoprotein (HDL) and low-density lipoprotein (LDL), catalyzed by CE transfer protein (CETP). TG-enriched HDL dissociates from apolipoprotein (Apo) A-1, leaving less HDL for reverse cholesterol transport. TG-enriched LDL serves as a substrate for lipases that convert it to atherogenic small, dense (SD) LDL particles. (From Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest.* 2000;106:453-458.)





Cytoplasm

↑ Glucose

↑ ROS

↑ PARP

Mitochondria

↓ GAPDH

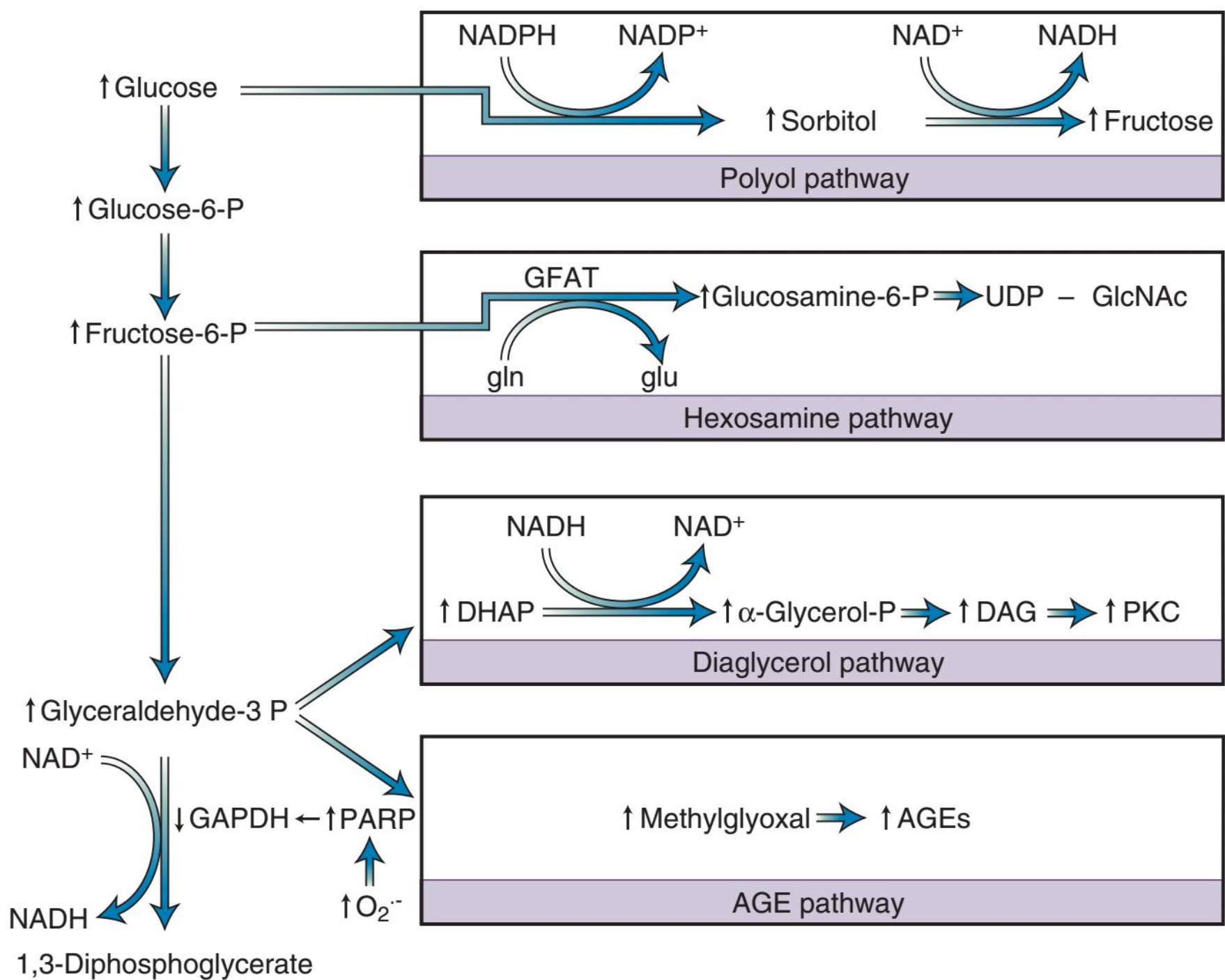
↑ Polyol
PW flux

↑ AGEs

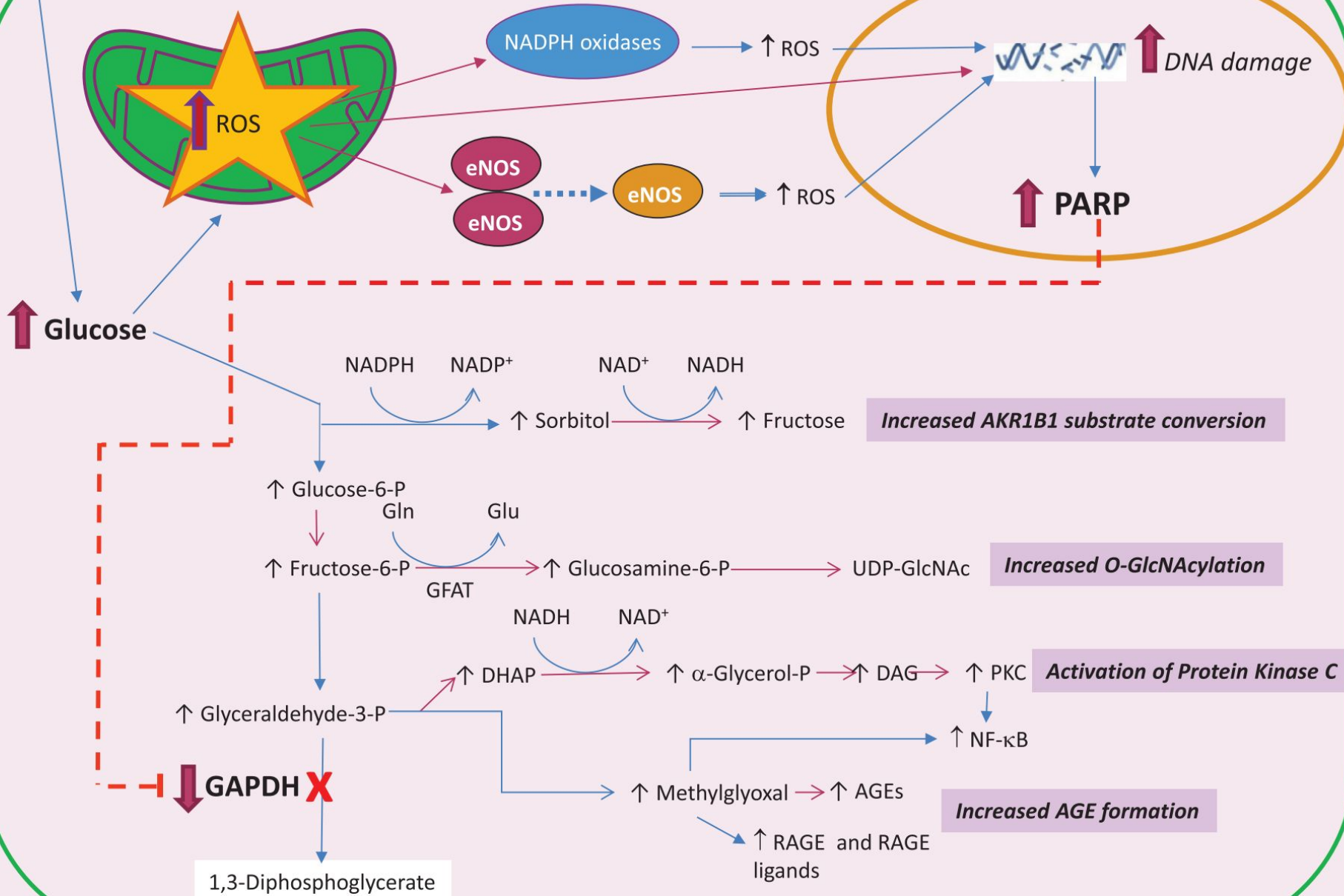
↑ PKC

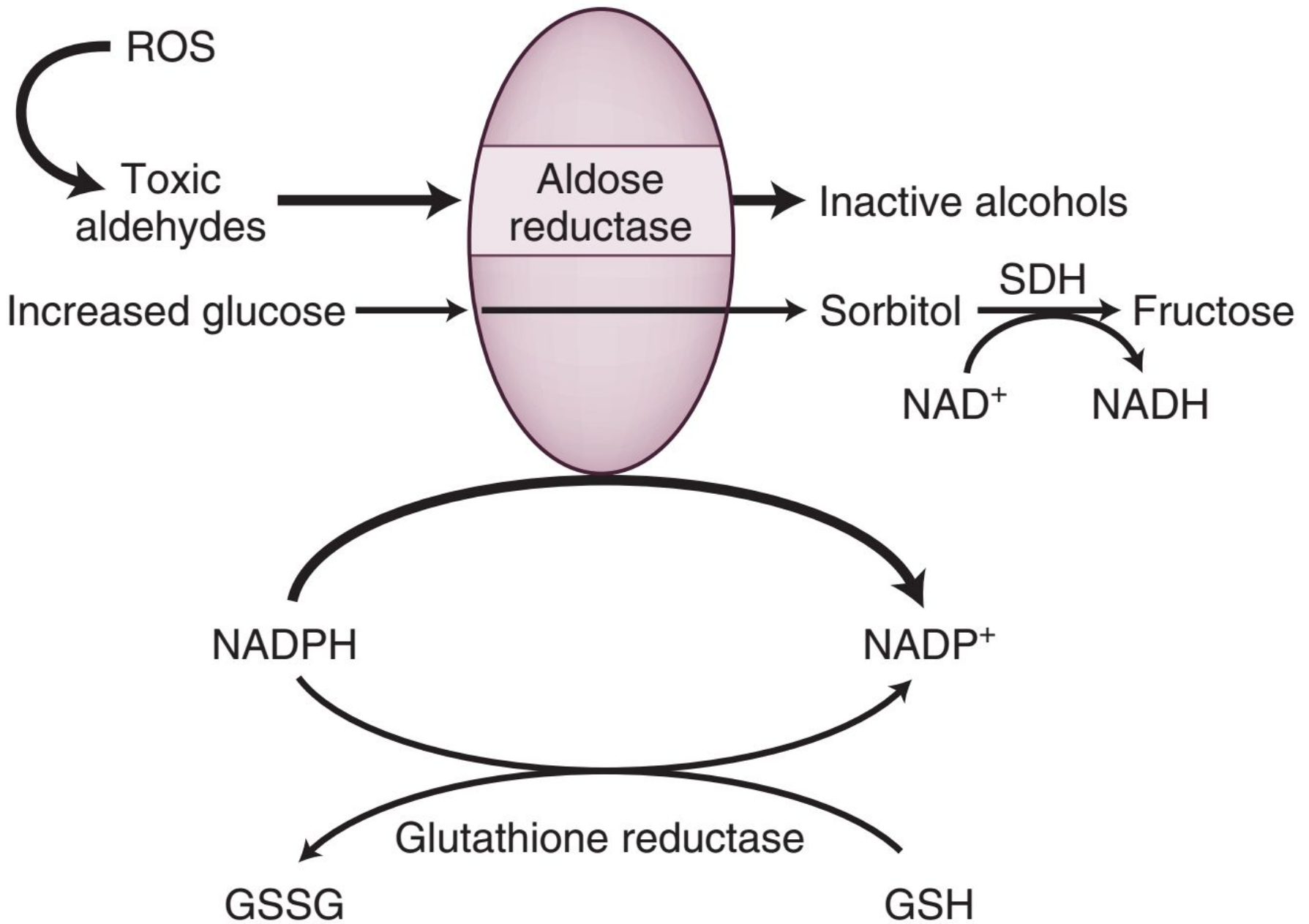
↑ Hexosamine
PW flux

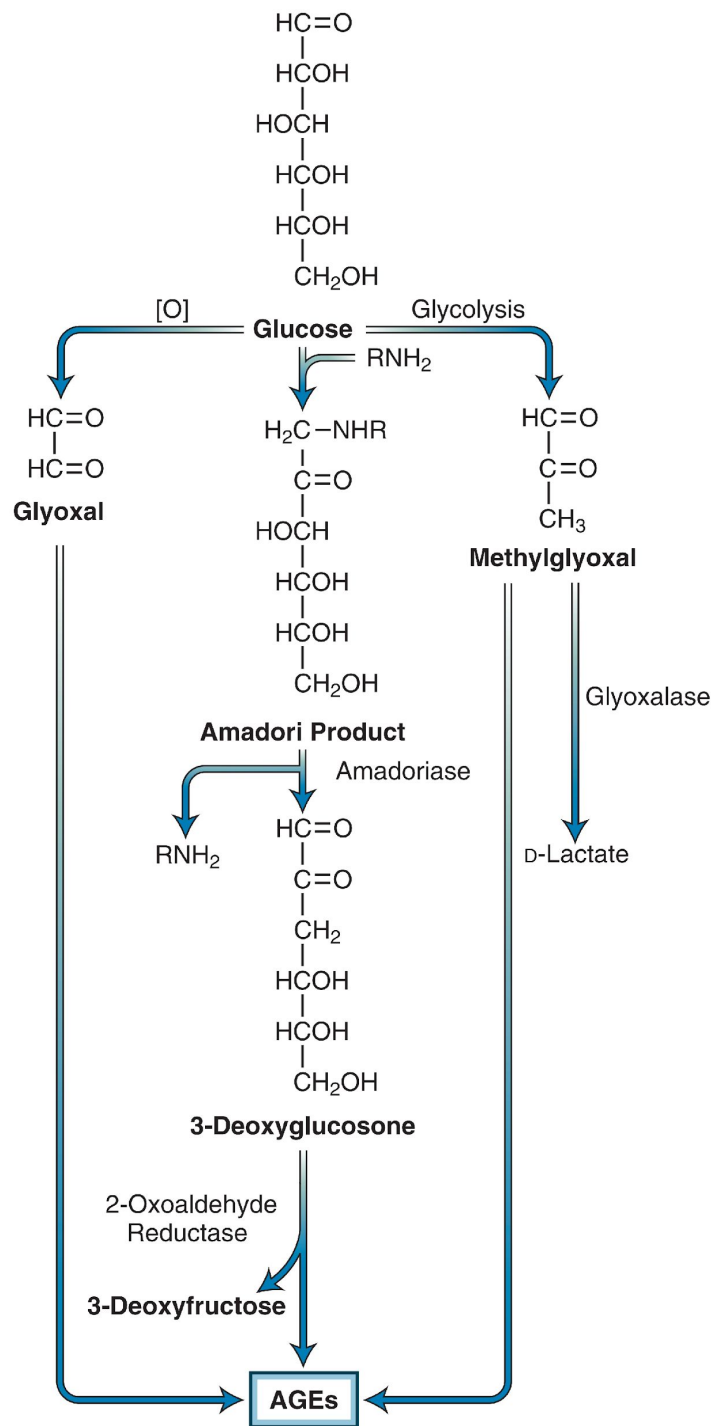
↑ NFκB

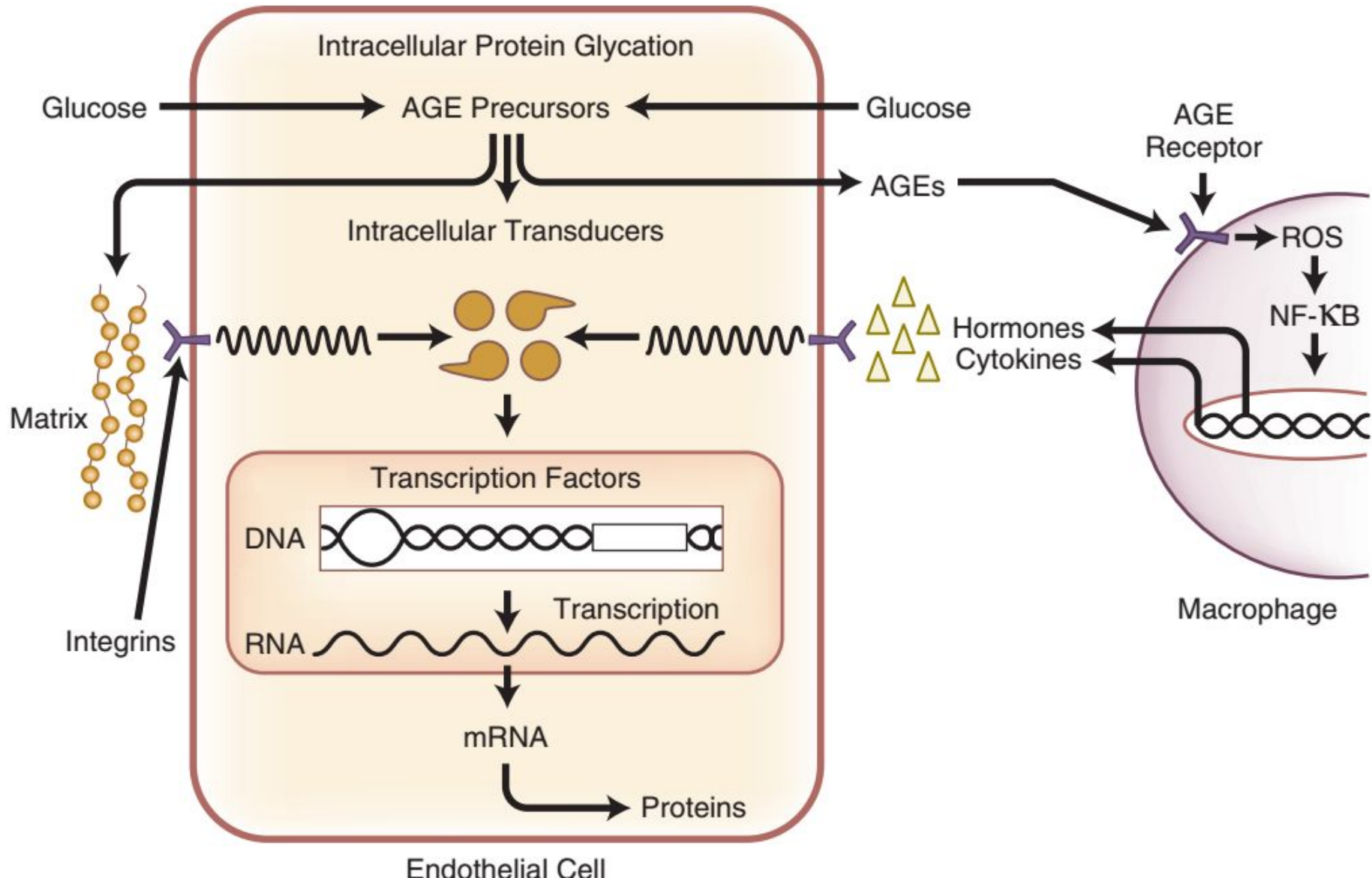


Diabetes











AGE у Ваших пациентов можно легко измерить – неинвазивный метод !

Данное устройство быстро (<30 сек) неинвазивно измеряет содержание AGE в тканях и рассчитывает риск развития осложнений и смерти от диабета

AGE-ридер



den Dekker, M. A., Zwiets, M., van den Heuvel, E. R., de Vos, L. C., Smit, A. J., Zeebregts, C. J., ... & Mulder, D. J. (2013). Skin autofluorescence, a non-invasive marker for AGE accumulation, is associated with the degree of atherosclerosis. *PloS one*, 8(12), e83084.

