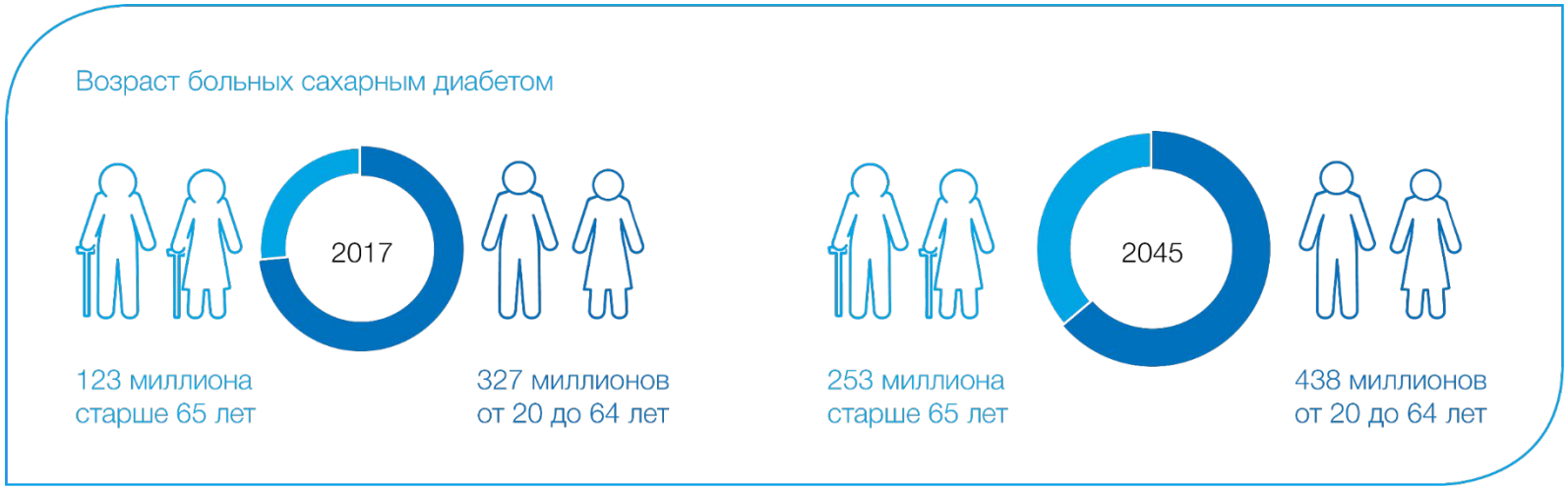
Ведение пациентов с сахарным диабетом 2 типа на амбулаторном этапе

СД – современная эпидемия?
2015 год – 415 млн пациентов с СД
2040 – 642 млн пациентов с СД

IDF Diabetes Atlas · Seventh Edition, 2015

Распространенность сахарного диабета продолжает увеличиваться во всем мире[1]

425 миллионов людей с диабетом во всем мире…



Ожидаемый рост заболеваемости **до 629 млн** к 2045 году

1. IDF Diabetes Atlas; 8th Edition

В мировой популяции с СД 2 типа около 425 миллионов…[1]

40-70% не удаётся достичь HbA1c <7.0%[2,3]

Дополнительные факторы сердечно-сосудистого риска

85%
с избыточной массой тела[4]

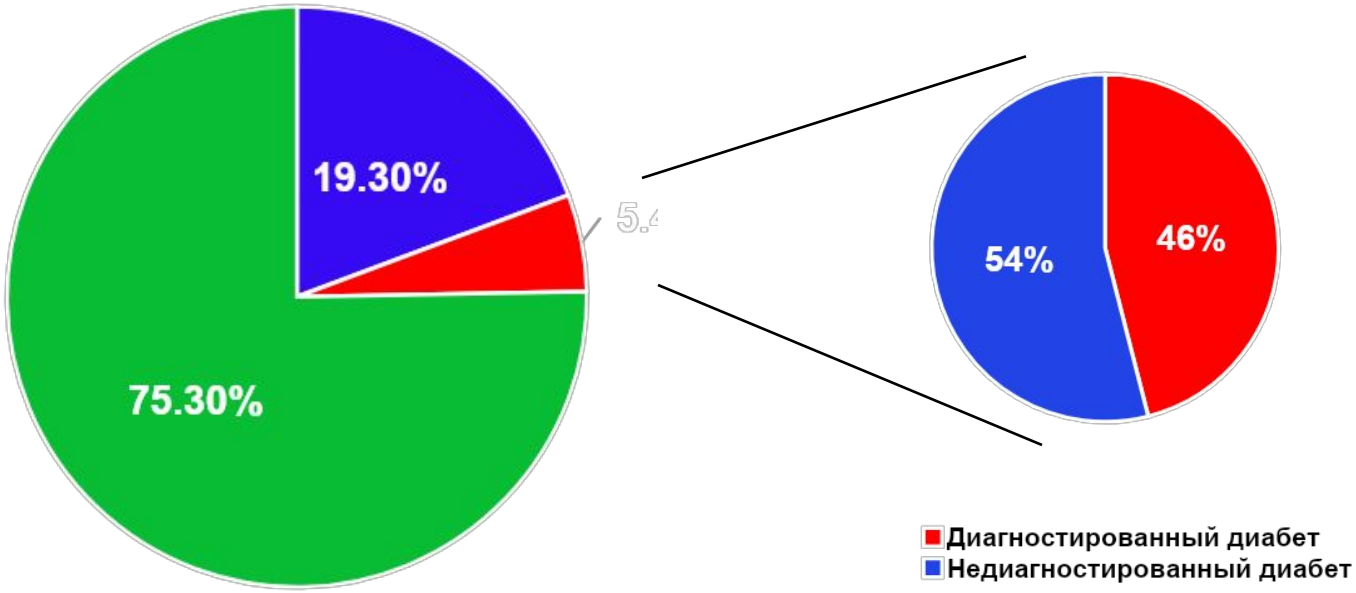
65%
с повышенным Х-ЛПНП[5]

71%
с повышенным АД[5]

У пациентов с СД 2 типа почти вдвое выше риск ССЗ, чем без диабета[6]

1. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*, 8th Edition. Available at: https://www.idf.org/diabetesatlas. Last accessed August 2016; 2. Gakidou E, *et al. Bull World Health Organ* 2011;**89**:172–83; 3. de Pablos-Velasco P, *et al. Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;**80**:47–56; 4. CDC. Available at: http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/comp/fig7_overweight.htm. Last accessed September 2015; 5. CDC. National Diabetes Statistics Report, 2014. Available at: http://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics/2014StatisticsReport.html. Last accessed September 2015; 6. Gregg EW, *et al. N Engl J Med* 2014;**370**:1514–23.

Первое в России исследование распространенности сахарного диабета 2 типа NATION – основные результаты



Предиабет (HbA1c 5,7-6,4%)
Диабет (HbA1c ≥ 6,5%)
Норма (HbA1c ‹5,7%)

Более 50% пациентов не диагностировано

Всего обследовано : 26 620 человек

NATION 2015

Численность больных СД 2 в России на 01.01.2015

- По данным Гос.регистра распространенность СД 2 типа
  – 2,5% (3,7 млн.)
- По данным NATION распространенность СД 2 типа
  – 5,4%
- Расчетная численность больных СД 2 в России
  – более 6 млн. человек
- Каждый второй пациент не знает о своем заболевании
  – около 3 млн. человек

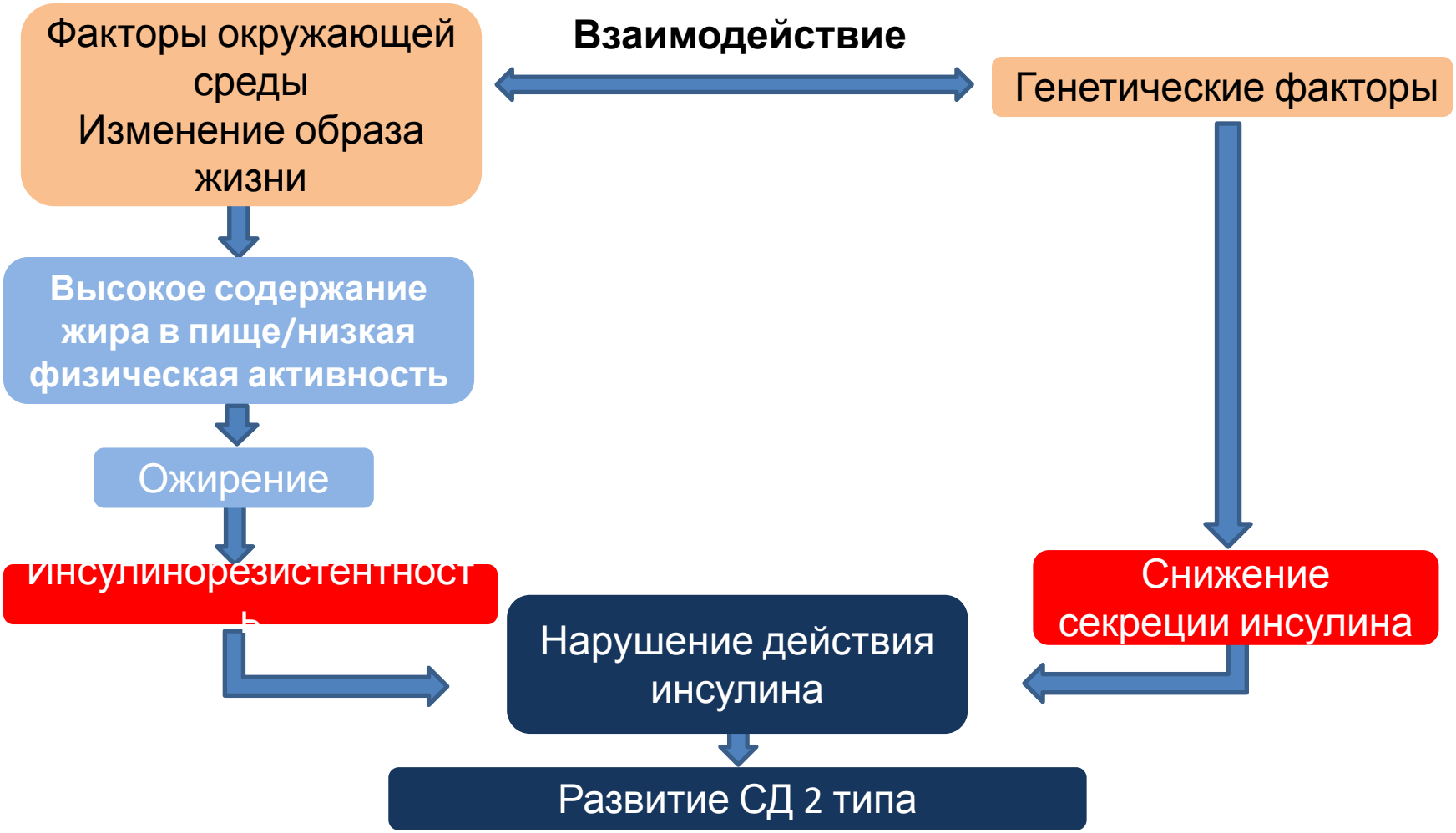
Государственный регистр сахарного диабета Российской Федерации статус на 2014.
NATION 2015

- **СД 2 типа** – нарушение углеводного обмена с **преимущественной инсулинорезистентностью** и **относительной инсулиновой недостаточностью** или **преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее**

Характеристика дебюта СД 2 типа

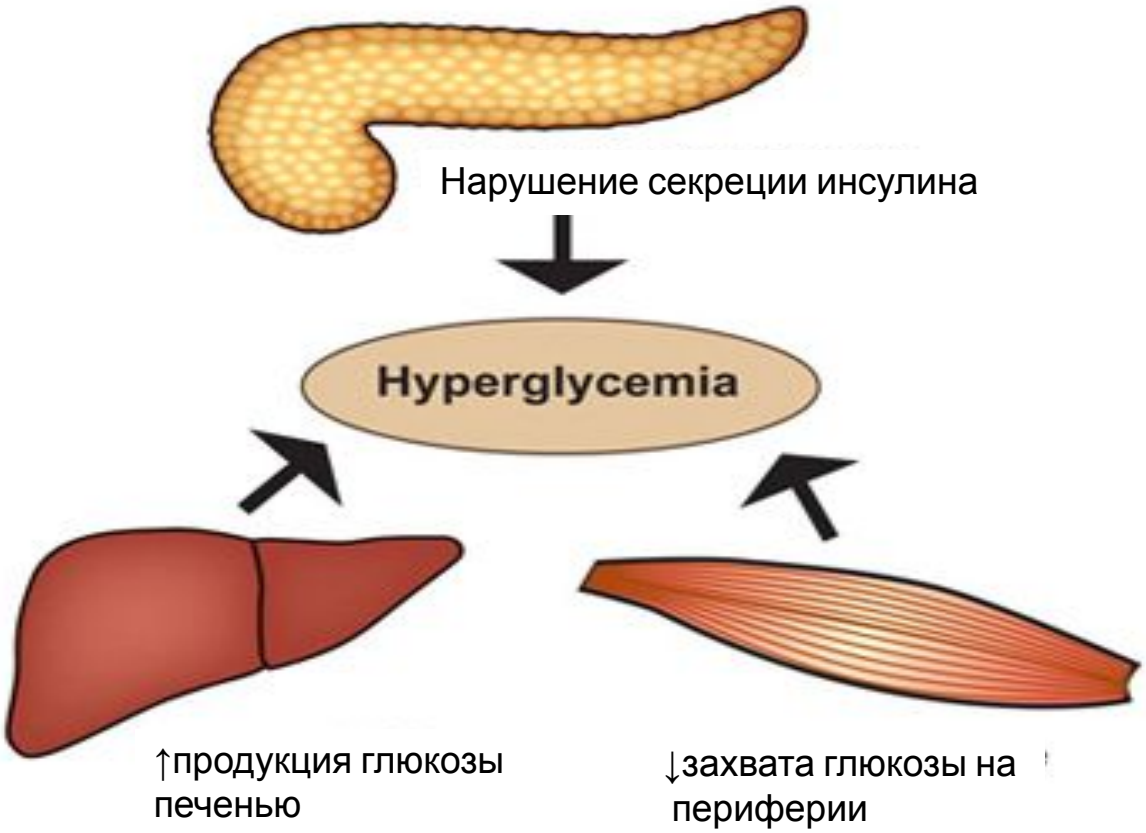
- **Средний и пожилой возраст больных???**
- **Отсутствие очевидных причин, нарушающих углеводный обмен** (панкреатит, прием глюкокортикоидов и др.)
- **Отсутствие потери веса к моменту установления диагноза**
- **Случайное выявление заболевания**
- **Отягощенный семейный анамнез**
- **Отсутствие яркой клинической симтоматики СД и кетоацидоза**
- **Отсутствие антител к островковым клеткам**
- **Сохраненная базальная и стимулированная секреция инсулина при в/в пробе с 1 мг глюкагона** (С-пептид > 0,6 нмоль/л, после стимуляции > 1,1 нмоль/ л)

СД 2 типа: прогрессирующее, многофакторное заболевание



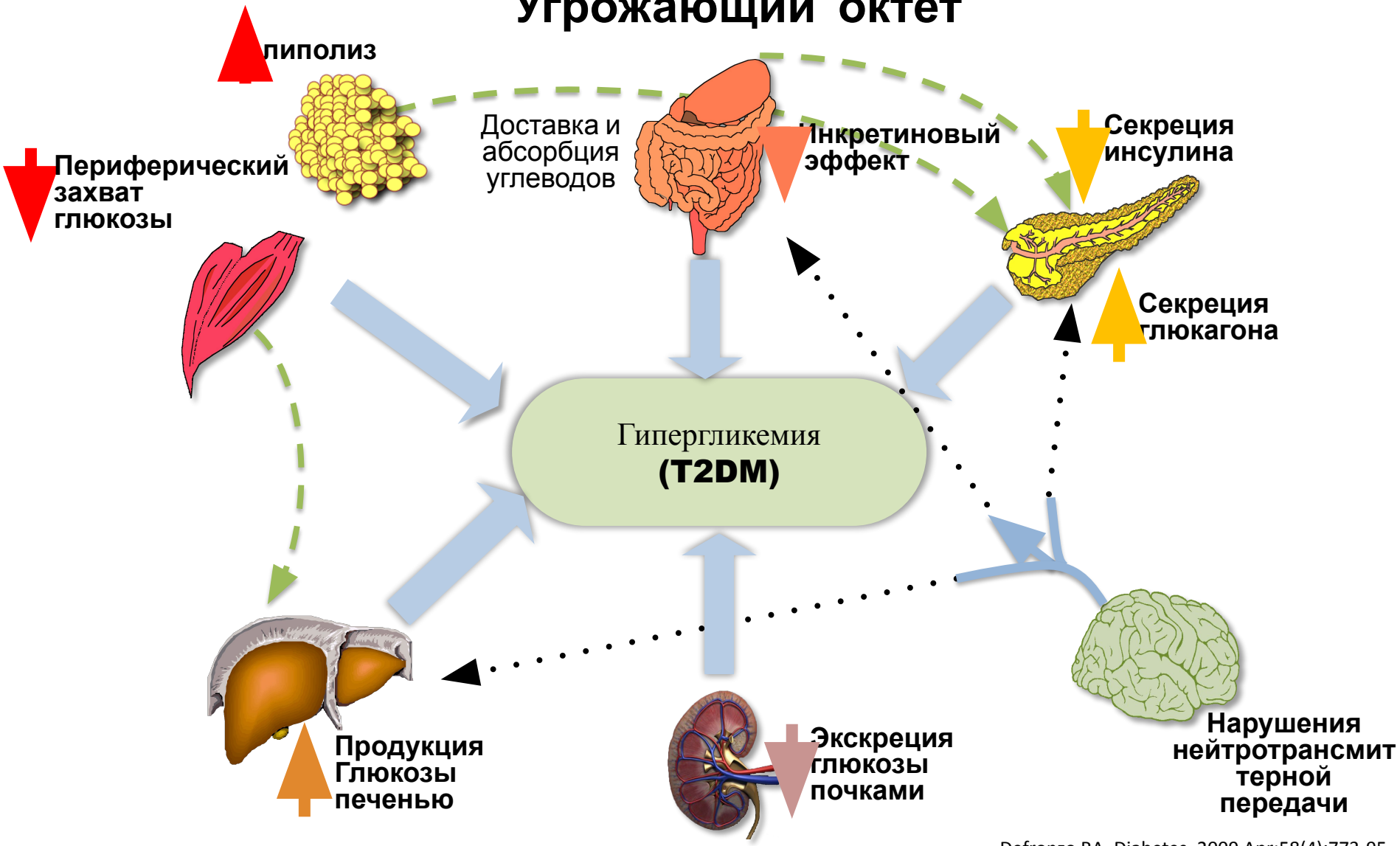
Adapted from Kaku K. JMAJ 2010;53(1):41–6.

Эволюция представлений о патогенезе СД 2 типа
1988 год: Триумвират



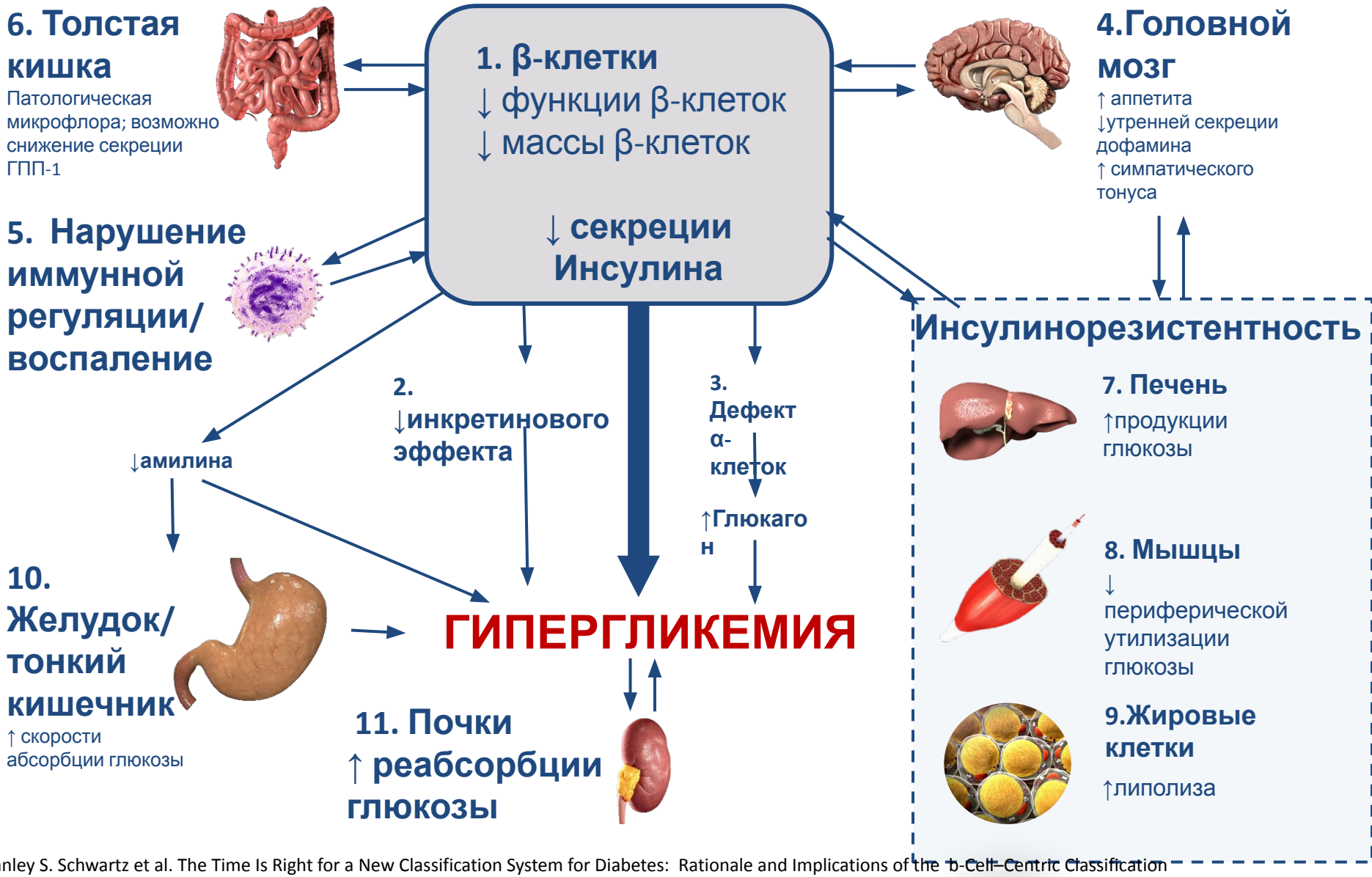
DeFronzo RA. Lilly Lecture: The triumvirate: β-cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM. Diabetes 1988;37:667–687
Defronzo, Ralph A., From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus, Diabetes, 2009, 58, 4, 773-795

2009
Угрожающий октет



Defronzo RA. Diabetes. 2009 Apr;58(4):773-95
Inzucchi SE, Sherwin RS in: *Cecil Medicine* 2011

2016 Новое видение - 11 звеньев патогенеза β-ориентированная модель



Stanley S. Schwartz et al. The Time Is Right for a New Classification System for Diabetes: Rationale and Implications of the b-Cell–Centric Classification Schema. Diabetes Care 2016;39:179–186 | DOI: 10.2337/dc15-1585

Диагностика сахарного диабета

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
НОРМА		
Натощак и через 2 часа после ПГТТ	<5,6	<6,1
	<7,8	<7,8
Сахарный диабет		
Натощак и через 2 часа после ПГТТ Или случайное определение	≥6,1	≥7,0
	≥11,1	≥11,1
	≥11,1	≥11,1
Нарушенная толерантность к глюкозе		
Натощак (если определяется) и через 2 часа после ПГТТ	<6,1	<7,0
	≥7,8 и <11,1	≥7,8 и <11,1

Диагностика СД

- В 2011 году ВОЗ одобрила возможность использования **HвA1c** для диагностики СД
- В качестве диагностического критерия СД выбран уровень **HbA1c ≥ 6,5%**
- Нормальным считается уровень

HbA1c 4-6,0%

Перевод из ммоль/л в мг/дл

- ммоль/л х 18,02 = мг/дл
- Натощак – означает уровень глюкозы утром после предварительного голодания в течение не менее 8 часов и не более 14 часов
- Случайное – означает уровень глюкозы крови в любое время суток вне зависимости от времени приёма пищи
- Пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ). Проводится в случае сомнительных значений гликемии для уточнения диагноза

ЛЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

ЛЕЧЕНИЕ СД 2-ГО ТИПА

Диетотерапия
Физическая активность
Сахароснижающие препараты
Обучение и самоконтроль

Общие принципы начала и интенсификации сахароснижающей терапии

- **Основа лечения** – изменение образа жизни: рациональное питание и повышение физической активности
- Стратификация лечебной тактики в зависимости от **исходного уровня HbA1C,** выявленного при постановке диагноза СД

Терапевтические цели при СД 1 и 2 типа

- Выбор индивидуальных целей лечения зависит от **возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, наличия тяжелых осложнений и риска тяжелой гипогликемии**

Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c[1,2]

<table>
<tr><th rowspan="3">Категории пациентов
Клиничес-кие характе-ристики/ риски</th><th rowspan="3">Молодой возраст</th><th rowspan="3">Средний возраст</th><th colspan="4">Пожилой возраст</th></tr>
<tr><th rowspan="2">Функцио нально независи мые</th><th colspan="3">Функционально зависимые</th></tr>
<tr><th>Без старческой астении и/или деменции</th><th>Старческая астения и/или деменция</th><th>Завершающий этап жизни</th></tr>
<tr><td>Нет атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний[3] и/или риска тяжелой гипогликемии[4]</td><td>< 6,5%</td><td>< 7,0%</td><td>7,5%</td><td rowspan="2">< 8,0%</td><td rowspan="2">< 8,5%</td><td rowspan="2">Избегать гипогликемий и симптомов гипергликемии</td></tr>
<tr><td>Есть атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания и/или риск тяжелой гипогликемии</td><td>< 7,0%</td><td>< 7,5%</td><td>< 8,0%</td></tr>
<tr><td colspan="7">При низкой ожидаемой продолжительности жизни (< 5 лет) цели лечения могут быть менее строгими</td></tr>
</table>

Негликемические цели лечения: показатели контроля липидного обмена

Показатели	Целевые значения, ммоль/л	
	мужчины	женщины
Общий холестерин	< 4,5	
Холестерин ЛНП	< 2,5 (< 1,8 при ССЗ и/или ХБП 3а и более)	
Холестерин ЛВП	> 1,0	> 1,3
Триглицериды	< 1,7	

Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 8-ый выпуск
Сахарный диабет. 2017;20(1S):1-112. DOI: 10.14341/DM20171S8

Негликемические цели лечения: показатели контроля артериального давления (на терапии)

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 А3	> 120 и ≤ 130	> 70 и ≤ 85

Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 8-ый выпуск
Сахарный диабет. 2017;20(1S):1-112. DOI: 10.14341/DM20171S8

SANOFI DIABETES

Требования к формулировке диагноза

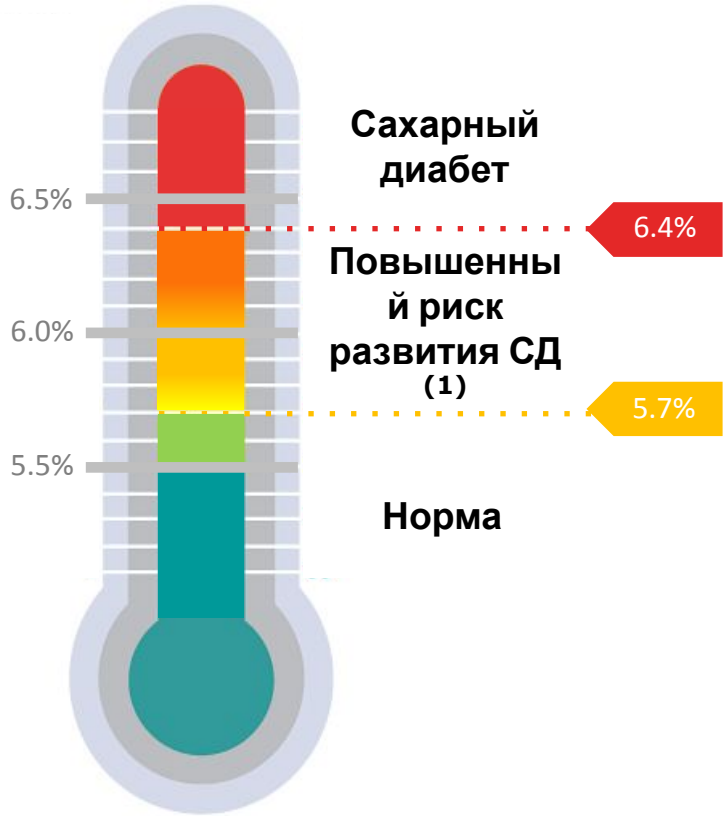
- **Сахарный диабет 1 типа(2 типа) или Сахарный диабет вследствие (указать причину)**
- **Диабетические микроангиопатии** (ретинопатия с указанием ЛФК на каждом глазу или оперативное лечение от …года., нефропатия ст, ХБП)
- Диабетическая нейропатия (указать форму)
- Синдром диабетической стопы (указать форму)
- Диабетическая нейроостеоартропатия (указать стадию)
- **Диабетические макроангиопатии:** ИБС (указать форму), сердечную недостаточность (ФК по NYHA)
- Цереброваскулярные заболевания (указать какие)
- Хроническое облитерирующее заболевание нижних конечностей (указать стадию)
- Артериальная гипертензия (указать степень и риск)
- 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

Терапия пациентов с СД

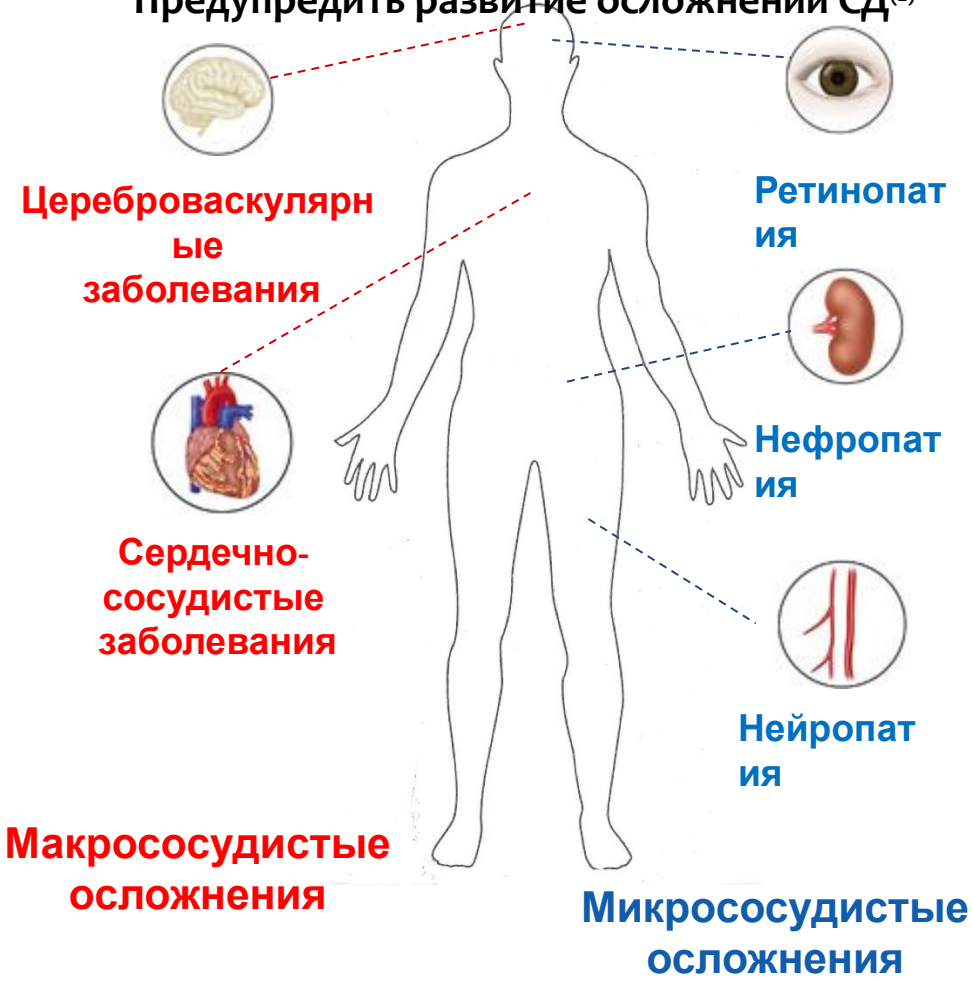
Цель терапии по HbA1c:

достижение показателей близких к нормальным HbA1c <7.0%[1]



Цель терапии

Предупредить развитие осложнений СД[2]



1. ADA, *Diabetes Care* 2010; 33(Supplement 1): S11-S61
2.Fowler MJ, *Clinical Diabetes* 2008; 26(2): 77-82

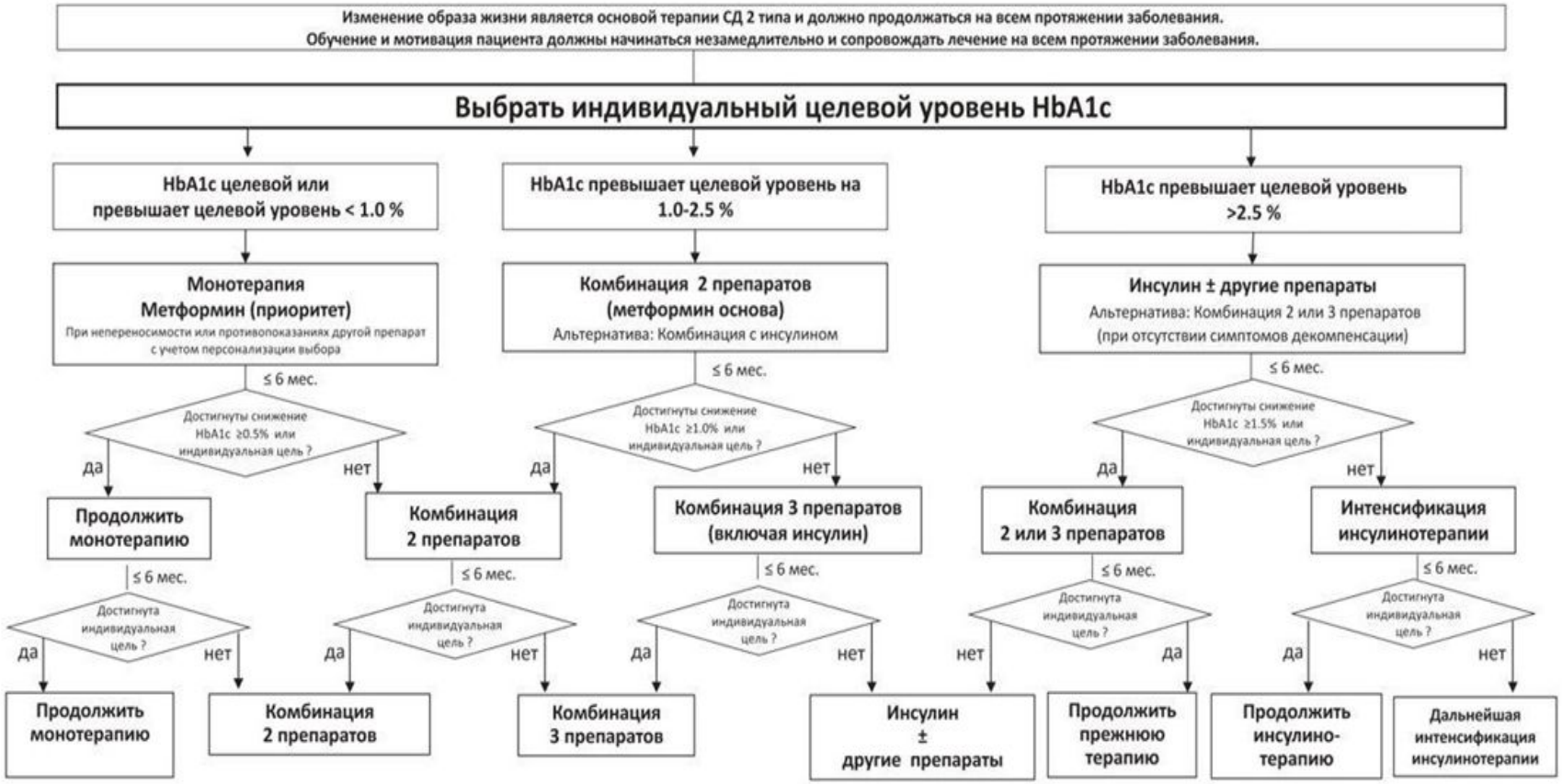
Связь уровня HbA1c с риском развития осложнений СД

Увеличение HbA1c на 1% →

- **18% риск сердечно-сосудистых заболеваний**
- **12-21% риск смерти**
- **37% риск микрососудистых осложнений**

Selvin et al. *Ann Intern Med* 2004;141(6):421-31. Gerstein et al. *Diabetologia* 2005;48(9):1749-55.
Stratton et al. *BMJ* 2000;321(7258):405-12. Monnier et al. *Diabetes Care* 2003;26(3):881-5.

«Стратификация лечебной тактики в зависимости от уровня HbA1c в дебюте»



Индивидуальный подход к больному с определением индивидуального целевого уровня HbA1c должен являться основой выбора стратегии сахароснижающего лечения. Мониторинг эффективности терапии по уровню HbA1c рекомендуется осуществлять каждые 3 мес. Принятие решения об интенсификации не позже, чем через 6 мес. (у лиц с низким риском целесообразно не позже, чем через 3 мес.). Выбор препаратов в составе комбинаций или при непереносимости метформина проводится с учетом рекомендаций по персонализированному выбору (при наличии сердечно-сосудистых факторов риска, АССЗ, ХСН, ХБП, ожирения, риска гипогликемий определенные препараты/классы имеют преимущества). При использовании комбинаций следует учитывать рациональность сочетаний препаратов. Метформин рекомендуется использовать в любой комбинации сахароснижающих средств при отсутствии противопоказаний.

Стратификация лечебной тактики в зависимости от уровня HbA1c в дебюте

- **Если исходный показатель HbA1c находится в целевом диапазоне или превышает индивидуальный целевой уровень менее чем на 1.0 %**, то лечение можно начинать с монотерапии (приоритетным препаратом является метформин при отсутствии противопоказаний).
- При непереносимости метформина или наличии противопоказаний к его приему могут быть назначены другие препараты с учетом рекомендаций по персонализации выбора сахароснижающих препаратов.
- На данном этапе предпочтительны препараты с низким риском гипогликемий. При непереносимости или противопоказаниях к ним возможно начало терапии с альтернативных классов сахароснижающих препаратов (ПСМ/глиниды).
- Эффективным считается темп снижения HbA1c ≥ 0,5 % за 6 мес. наблюдения.

Стратификация лечебной тактики в зависимости от уровня HbA1c в дебюте

- **Если исходный показатель HbA1c превышает индивидуальный целевой уровень на 1.0-2.5**%, то следует рассмотреть в качестве стартовой терапии комбинацию
- 2 сахароснижающих препаратов, воздействующих на разные механизмы развития гипергликемии.
- При использовании комбинированной терапии следует принимать во внимание ее рациональность, а также рекомендации по персонализации выбора сахароснижающих препаратов.
- На данном этапе предпочтительны препараты с низким риском гипогликемий. Эффективным считается темп снижения HbA1c ≥ 1,0 % за 6 мес. наблюдения.

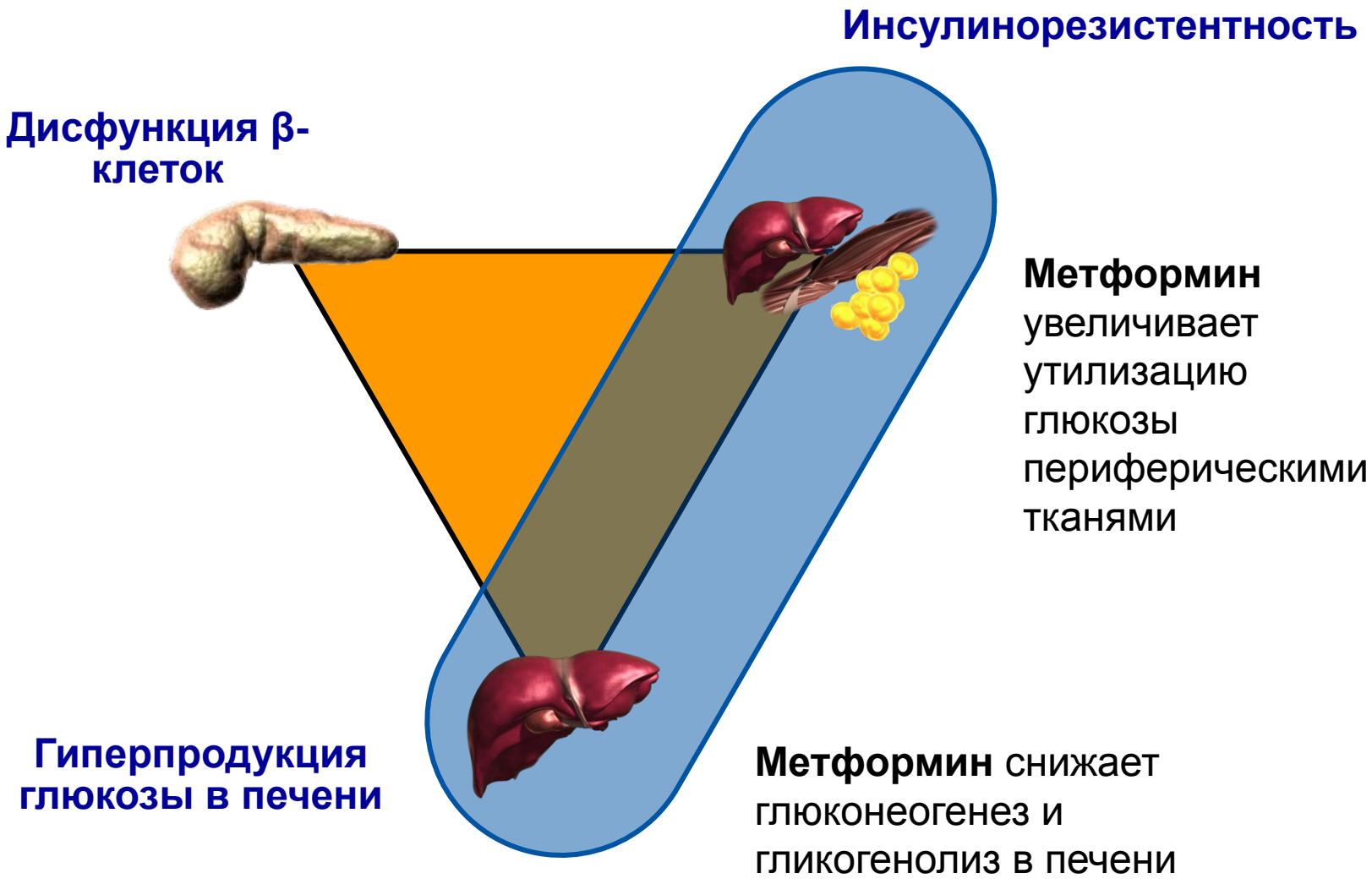
Стратификация лечебной тактики в зависимости от уровня HbA1c в дебюте

- **Если исходный показатель HbA1c превышает индивидуальный целевой уровень более чем на 2.5%**, то данная ситуация часто характеризуется наличием выраженной глюкозотоксичности, для уменьшения которой необходимо начинать инсулинотерапию (или комбинацию инсулина с ПССП), в дальнейшем возможна отмена инсулинотерапии.
- Если в дебюте заболевания исходный уровень HbA1c превышает индивидуальное значение более чем на 2,5%, но при этом отсутствуют выраженные клинические симптомы метаболической декомпенсации (прогрессирующая потеря массы тела, жажда, полиурия и др.), можно начать лечение с альтернативного варианта
- – комбинации 2 или 3 сахароснижающих препаратов, воздействующих на различные механизмы развития гипергликемии. При использовании комбинированной терапии следует принимать во внимание ее рациональность, а также рекомендации по персонализации выбора сахароснижающих препаратов.
- ПСМ могут обеспечить быстрый сахароснижающий эффект. иНГЛТ-2 оказывают сахароснижающий эффект независимо от наличия инсулина в крови, однако не должны использоваться при состояниях с выраженной инсулиновой недостаточностью.
- Эффективным считается темп снижения HbA1c ≥ 1,5% за 6 мес. наблюдения.

Препараты первого ряда для старта терапии:

- метформин
- ингибиторы ДПП-4
- агонисты рецепторов ГПП-1
- ингибиторы SGLT-2

Почему метформин - это первый шаг в терапии СД 2 типа?



Aschner P, et al. Diabetes Care. 2006; 29: 2632–2637.
Abbasi F, et al. Diabetes Care. 1998; 21: 1301–1305.
Kirpichnikov D, et al. Ann Intern Med 2002; 137: 25–33.

Почему метформин - это первый шаг в терапии СД 2 типа?

- Эффективность
  - Снижение глюкозы плазмы натощак на 3.3-3.9 ммоль/л
  - Снижение HbA1c 1.0-2.0%

- Безопасность
  - Низкий риск гипогликемии при монотерапии
  - Нейтральное влияние на вес
  - Улучшает сердечно-сосудистый прогноз у пациентов с СД 2 типа
  - Изученная долгосрочная безопасность*

* При учете противопоказаний: почечная недостаточность, печеночная недостаточность, состояния, сопровождающиеся гипоксией, алкоголизм, ацидоз любой этиологии, беременность и лактация, выраженная декомпенсация СД

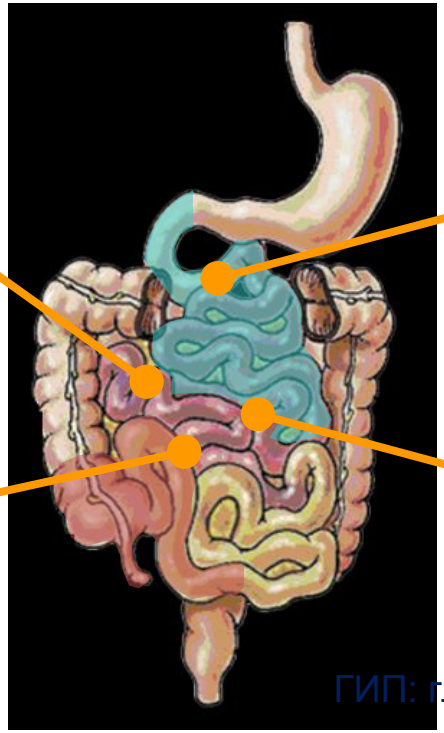
Krentz AJ, Bailey CJ. *Drugs.* 2005;65:385-411

Современная терапия основана на инкретинах: ГПП-1 и ГИП

L-клетки
(подвз. кишка)

ГПП-1

[1]Bell et al 1983



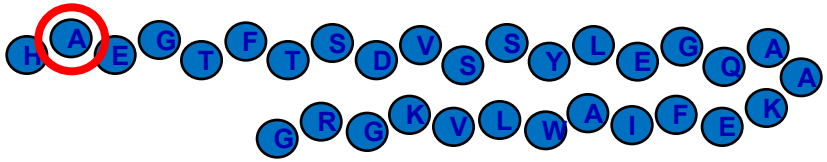
K-клетки (тощая)

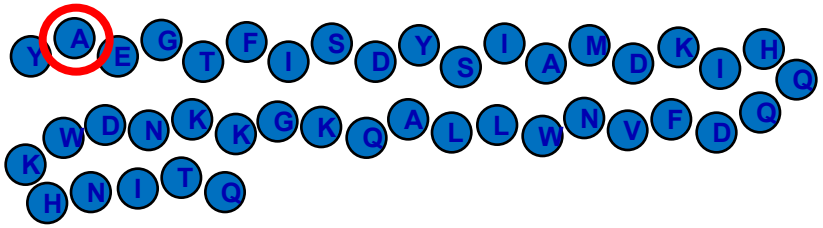
ГИП

[2]Brown et al 1969

ГПП-1: глюкагоноподобный пептид-1

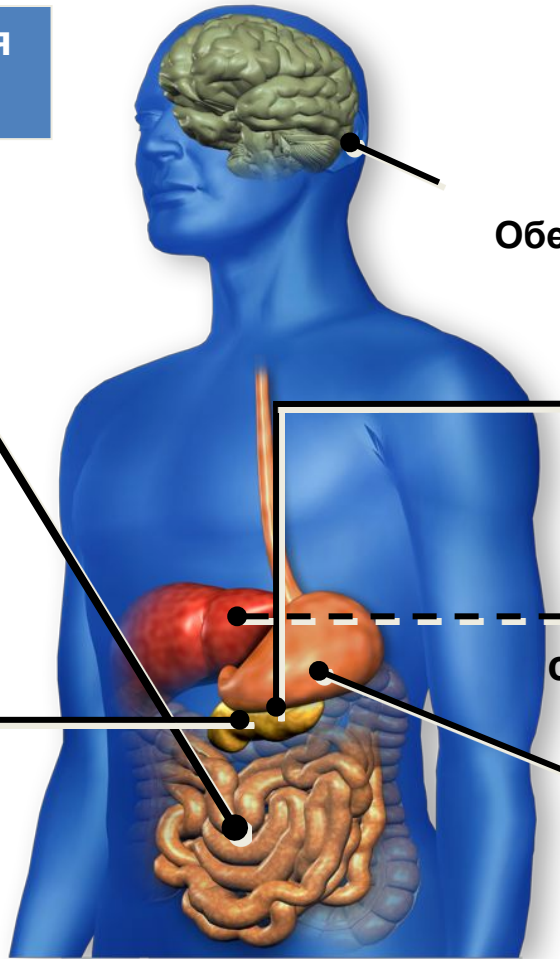
ГИП: глюкозозависимый инсулинотропный полипептид





[1]Bell GI, et al. *Nature*. 1983;302:716–719; [2]Brown JC, et al. *Can J Physiol Pharmacol.* 1969;47:113–114.
Mentlein R, et al. Eur J Biochem 1993; 214: 829 – 835, Deacon CF, et al. Horm Metab Res 2004; 36:761-765-

Эффекты ГПП у человека: понимание естественной роли инкретинов

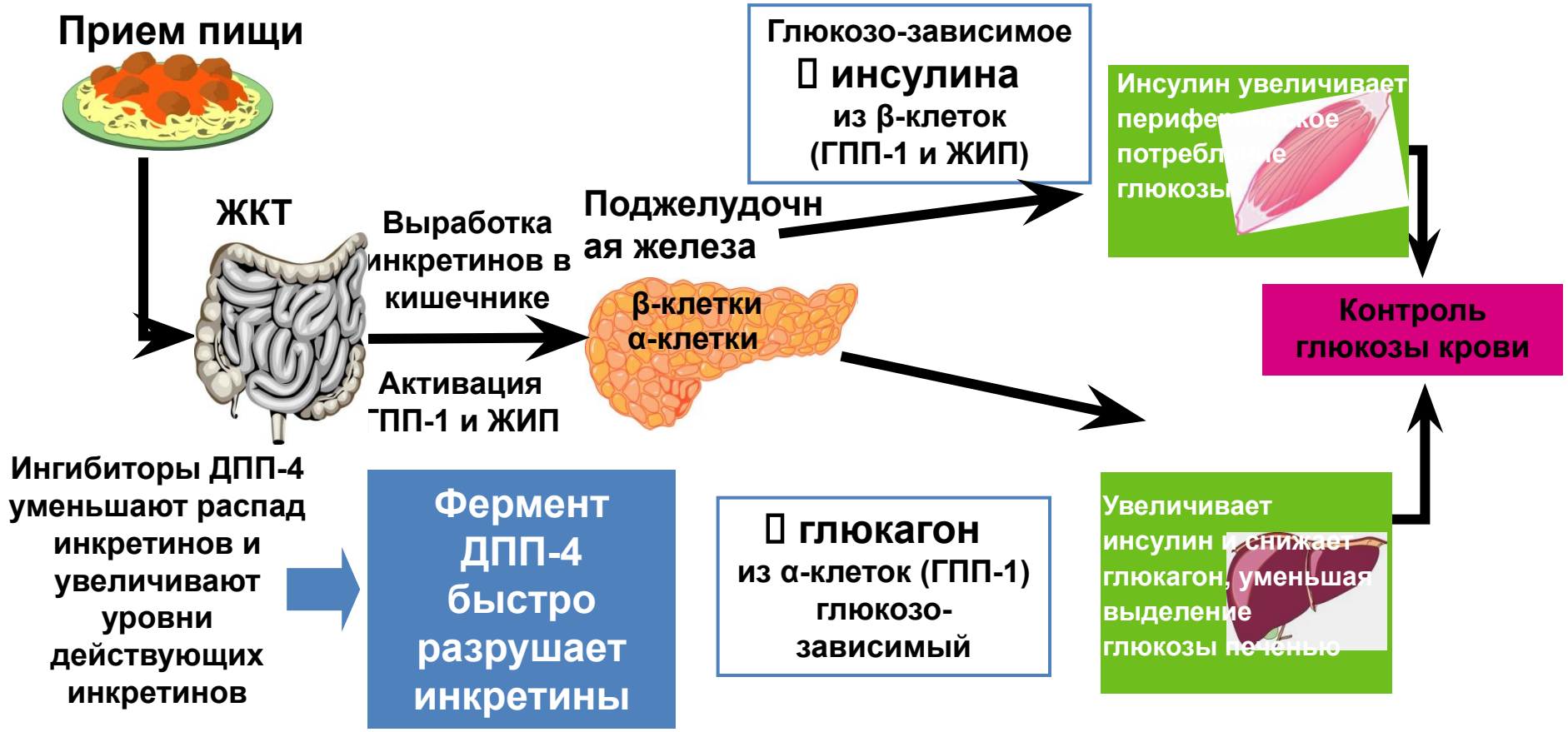


ГПП-1=глюкагоноподобный пептид-1

1. Nauck MA, et al. *Diabetologia* 1993;36:741–744. 2. Larsson H, et al. *Acta Physiol Scand* 1997;160:413–422. 3. Nauck MA, et al. *Diabetologia* 1996;39:1546–1553.
4. Flint A, et al. *J Clin Invest* 1998;101:515–520. 5. Zander et al. *Lancet* 2002;359:824–830

Ингибиторы ДПП-4: механизм действия

Ингибиторы ДПП-4 стимулируют глюкозо-зависимую секрецию инсулина посредством ингибирования распада инкретинов



ДПП-4=дипептидилпептидаза-4; ЖК=желудочно-кишечный; ЖИП=желудочный ингибирующий пептид; ГПП-1=глюкагоноподобный пептид-1

Adapted from Miller S, St Onge EL. *Ann Pharmacother* 2006;40:1336–1343

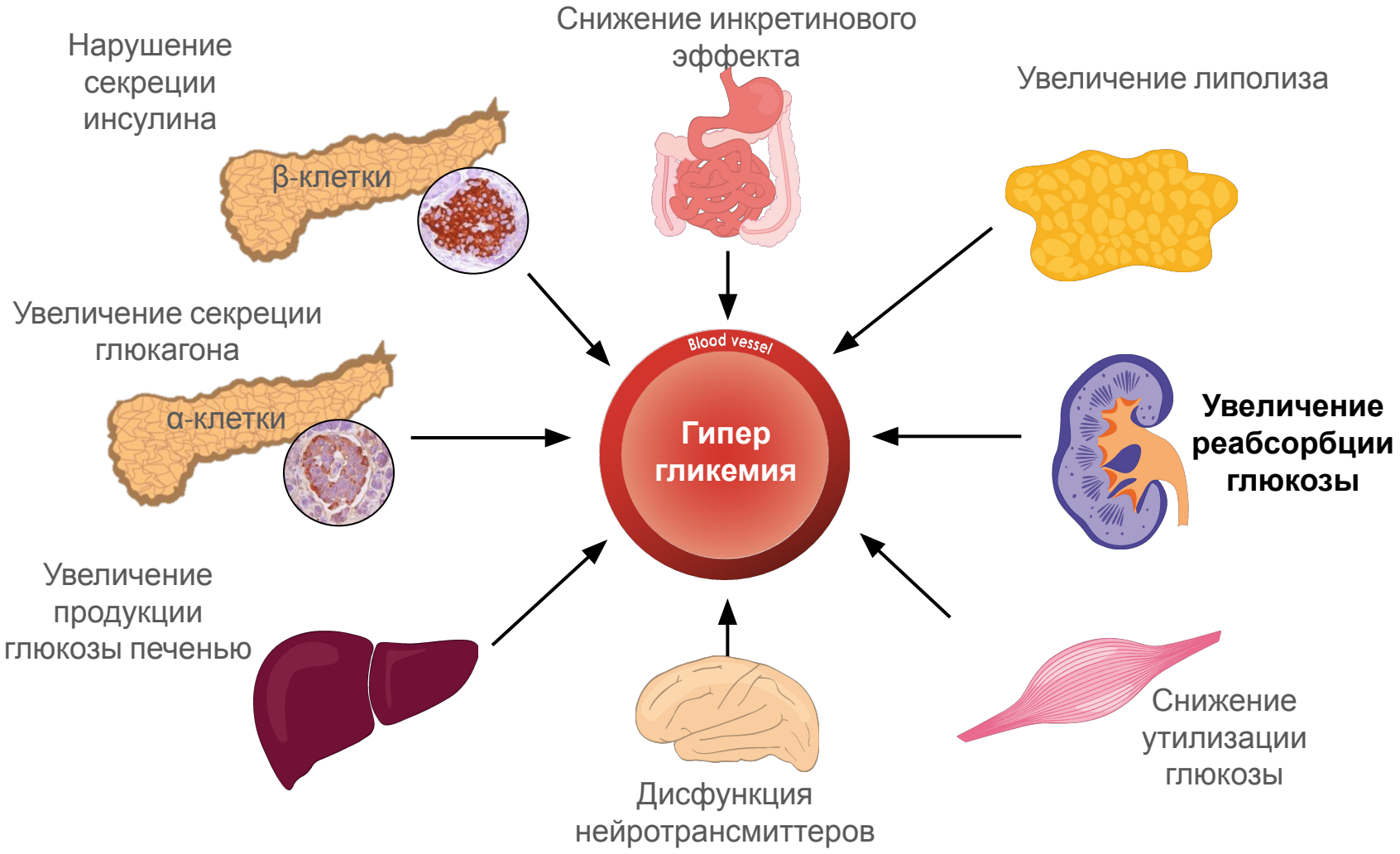
Ингибиторы ДПП4

- Доступные на сегодняшний день молекулы:
  - Ситаглиптин (Янувия)
  - **Вилдаглиптин (Галвус) 50 мгх2 раза/сут**
  - Саксаглиптин (Онглиза)
  - Линаглиптин (Тражента)
  - **Алоглиптин (Випидия) 12,5-25 мг/сут**
- Инкретиннаправленная терапия
  - Ингибирование фермента ДПП-4, увеличение постпрандиальных уровней ГПП-1 и ГИП

Рекомендации ADA/EASD использовать комбинацию метформина и и- ДПП-4 у пациентов, кто не достиг целевого HbA_{1c} за 3 месяца монотерапии метформином.

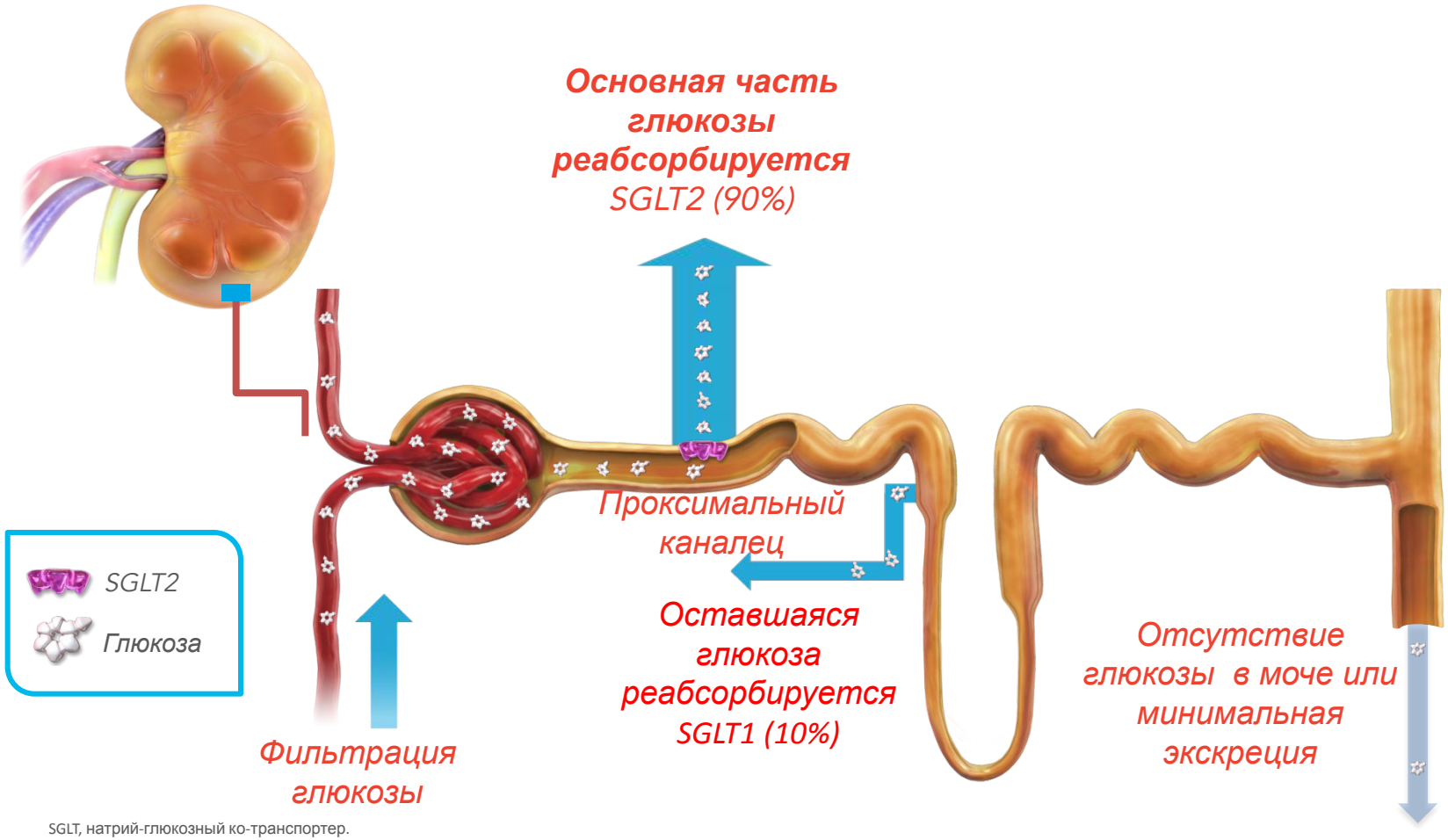
- ADA, American Diabetes Association; CV, cardiovascular; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4; GIP, gastric inhibitory polypeptide; GLP-1, glucagon-like peptide-1; HbA_{1c}, glycated hemoglobin
- 1. Inzucchi S, et al. *Diabetologia* 2015;58:429–442; 2. Inzucchi S, et al. *Diabetes Care* 2012;35:1364–1379

Патофизиологические механизмы гипергликемии ‘Зловещий октет’



Адаптировано: DeFronzo RA. *Diabetes* 2009;**58**:773–95. ©Wolters Kluwer Health.

Фильтрация и реабсорбция глюкозы в норме



SGLT, натрий-глюкозный ко-транспортер.

1. Wright EM. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;**280**:F10–18; 2. Lee YJ, *et al. Kidney Int Suppl* 2007;**106**:S27–35; 3. Hummel CS, *et al. Am J Physiol Cell Physiol* 2011;**300**:C14–21.

Ингибиторы SGLT-2

- Представители этого класса - это дапаглифлозин **(Джардинс 10-25 мг)** канаглифлозин
- **(Форсига - 10 мг),** эмпаглифлозин
- Эти соединения ингибируют SGLT2 в проксимальном отделе нефрона, блокируя реабсорбцию глюкозы и увеличивая, таким образом, глюкозурию
  - И-SGLT2 менее эффективны у пациентов со сниженной функцией почек (СКФ <45–60 мл/мин/1.73 м^2)

Рекомендации ADA/EASD использовать комбинацию метформина и и- ДПП-4 у пациентов, кто не достиг целевого HbA_{1c} за 3 месяца монотерапии метформином.

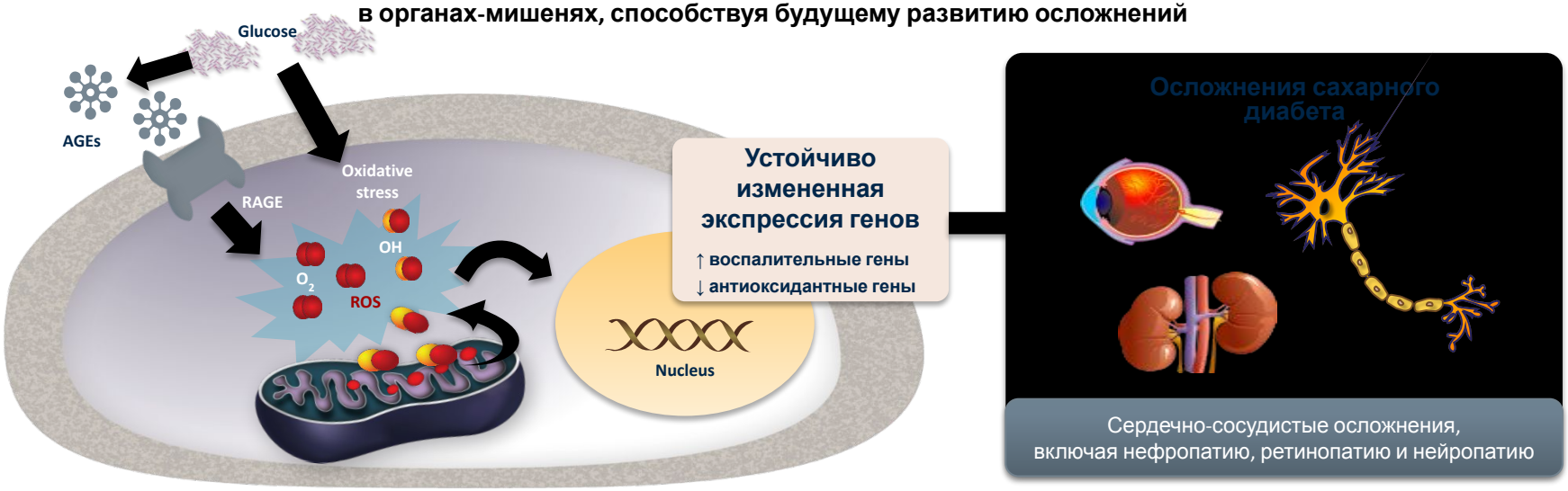
FDA беспокоится, и-SGLT-2 могут приводить к развитию ДКА. При первых симптомах пациенты должны обратиться к врачу.

- ADA, American Diabetes Association; EASD, European Association for the Study of Diabetes; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HbA_{1c}, glycated hemoglobin; SGLT2, sodium glucose co-transporter 2

1. Inzucchi S, et al. *Diabetologia* 2015;58:429–442; 2. Inzucchi S, et al. *Diabetes Care* 2012;35:1364–1379
2. FDA Drug Safety Communication. Retrieved from http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm446845.htm on 28-08-15

Ранний гликемический контроль формирует «Метаболическую память»

Некоторые данные свидетельствуют о том, что гипергликемия оставляет отпечаток в органах-мишенях, способствуя будущему развитию осложнений

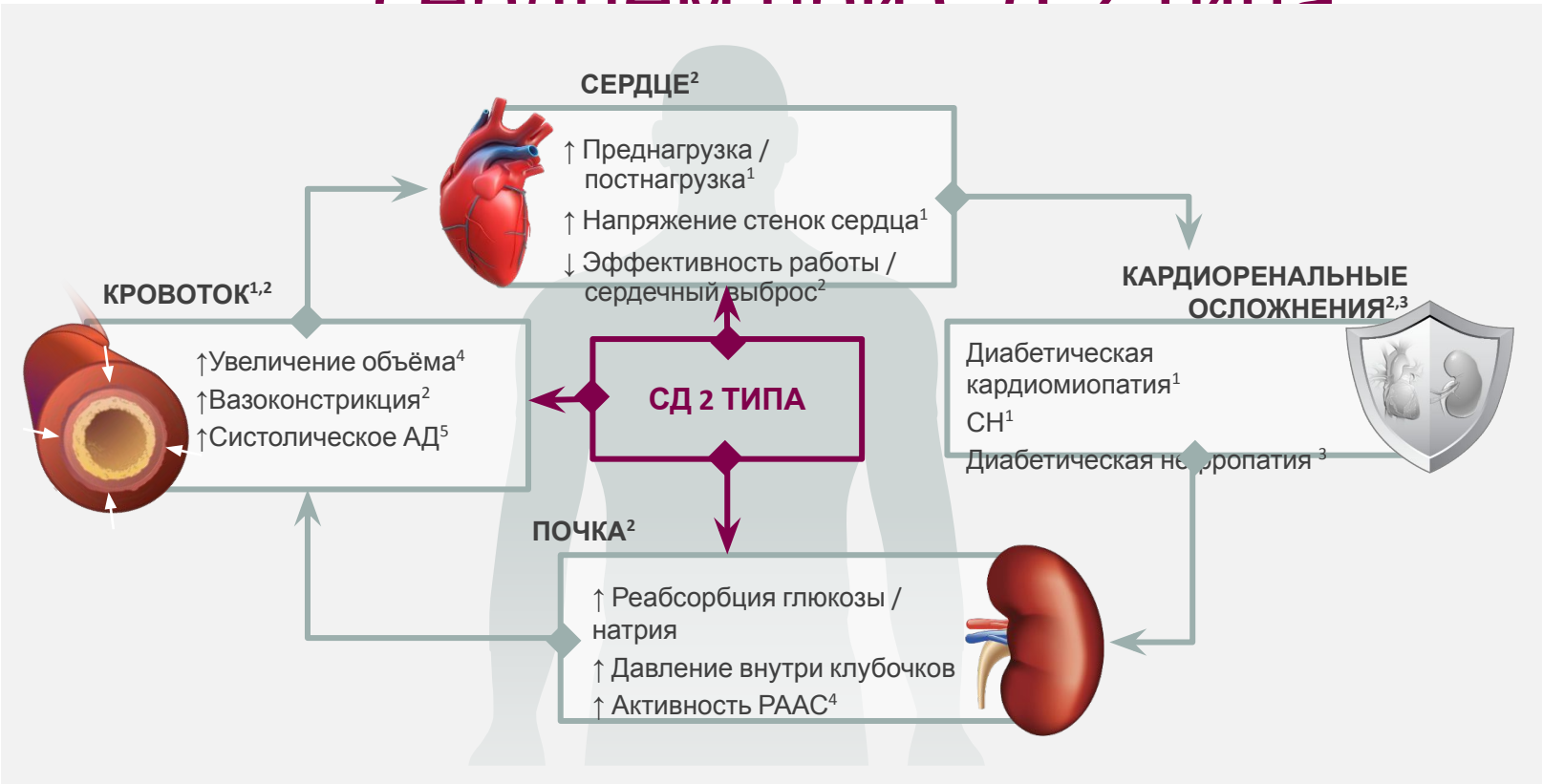


Появление «метаболической памяти» предполагает раннее интенсивное лечение гипергликемии, направленное на нормализацию метаболического контроля, что может свести к минимуму долгосрочные осложнения СД2 типа

AGE, конечный продукт гликирования; RAGE, receptor for AGE; ROS, reactive oxygen species

1. Ceriello A. *Vascul Pharmacol.* 2012; 57:133–138.

Двунаправленное патофизиологическое взаимодействие между почками и сердцем при СД 2 типа



1. Muralidaran Y, et al. *J Diabetes Metab.* 2015, 6:10. 2. Sattar N, et al. *Diabetologia*. 2016;59(7):1333-1339. 3. Wanner C, *Am J Cardiol*. 2017;120(1S):S59-S67. 4. Sattar N, et al. *Circulation*. 2018;138:7–9. 5. Mazidi M, et al. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(6):e004007.

Эффекты, благодаря которым ингибиторы НГЛТ2 улучшают исходы течения СН

ИНГИБИРОВАНИЕ НГЛТ-2

- Снижение пред- и постнагрузки[1,2]
- Улучшение энергетического метаболизма миокарда[2]
- Ремоделирование сердца[1,2]

КЛИНИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

- Снижение АД[1]
- Улучшение сократимости сердца

Профилактика повреждения миокарда / сердечной недостаточности[1,2]

Улучшение функции сердца
Уменьшение проявлений сердечной

ЛЖ = левый желудочек; NHE1 = натрий-водородная обменная система типа 1 (sodium-hydrogen exchanger 1); АД = артериальное давление.

1. Heerspink HJL, et al. *Kidney Int*. 2018;94(1):26-39. 2. Tamargo J. *Eur Cardiol*. 2019;14(1):23-32. 3. Verma S, et al. *Diabetes Care*. 2016;39(12):e212-e213. 4. Verma S. Presented at: American Heart Association Scientific Sessions; Nov. 10-12, 2018; Chicago.

Потенциальные механизмы, благодаря которым ингибиторы НГЛТ2 улучшают состояние почек

ИНГИБИРОВАНИЕ НГЛТ2

- Уменьшение давления в клубочках[1]
- Снижение нагрузки на почки и гипоксии[1,2]
- Улучшение нейрогормональных параметров
- Уменьшение выраженности воспаления / фиброза[1,2]

КЛИНИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

- Стабилизация рСКФ [2]
- ↓ Артериальное давление[1]
- ↓Повреждение клубочков / канальцев[1,2]
- ↓Ишемическое повреждение почек[1]

Профилактика диабетической нефропатии[1,2]

Улучшение функции почек[2]

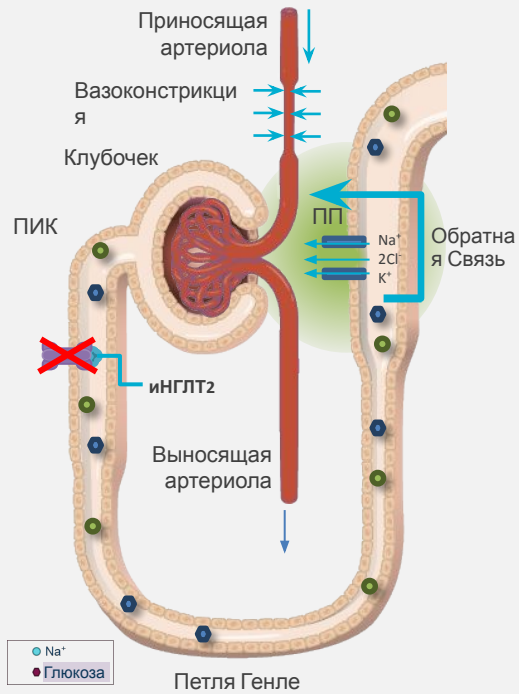
рСКФ = расчетная скорость клубочковой фильтрации; Hb = гемоглобин (hemoglobin); РААС = ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

1. Heerspink HJL, et al. *Kidney Int*. 2018;94(1):26-39. 2. Tamargo J. *Eur Cardiol*. 2019;14(1):23-32. 3. Shin SJ, et al. *PLoS One*. 2016;11:e0165703. 4. Sano M. *J Cardiol*. 2018;71(5):471-476.

Ингибиторы НГЛТ2 восстанавливают обратную связь между канальцами и клубочками, уменьшая клубочковую гипертензию

ИНГИБИРОВАНИЕ иНГЛТ2

- **Уменьшение давления в клубочках**
- **Вазоконстрикция приносящих артериол**
- **Снижение клубочковой гиперфильтрации**



иНГЛТ2 уменьшают реабсорбцию Na^+ в проксимальных канальцах и усиливают его поступление в область плотного пятна[1-3]

↓

восстанавление обратной связи между канальцами и клубочками

↓

вазоконстрикция приносящих артериол и уменьшения давление / гиперфильтрации в клубочках [1-3]

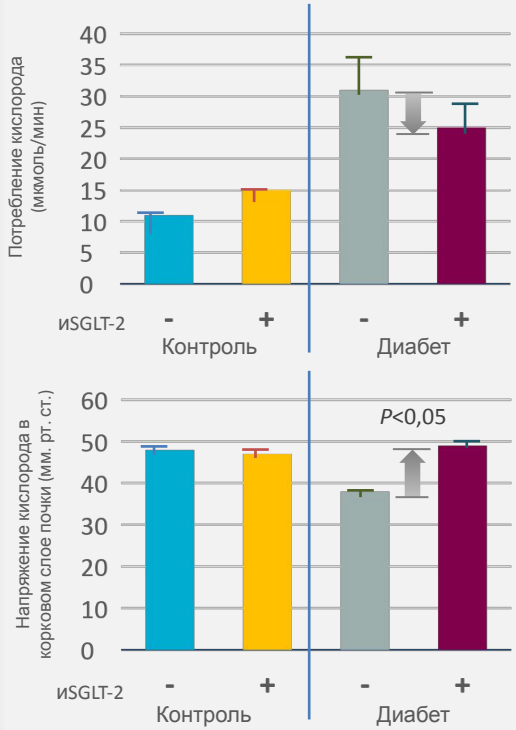
АПФ = ангиотензинпревращающий фермент; K^+ = калий; ПП = плотное пятно; ПИК = проксимальный извитой каналец.

1. Heerspink HJL, et al. *Kidney Int.* 2018;94(1):26-39. 2. Thomas MC, et al. *Diabetologia*. 2018;61:2098–2107. 3. Wanner C, *Am J Cardiol*. 2017;120(1S):S59-S67.
4. Heerspink HJL, et al. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(1):368-375.

Ингибиторы НГЛТ2 уменьшают нагрузку на почки и почечную гипоксию у пациентов с СД типа 2 [1,2]

ИНГИБИРОВАНИЕ НГЛТ2

- **Снижение нагрузки на почки и уменьшении гипоксии[3,4]**
- **Снижение транспорта растворимых веществ**
- **Снижение потребности в**



Реабсорбция растворимых веществ в проксимальных канальцах потребляет значительный объём энергии

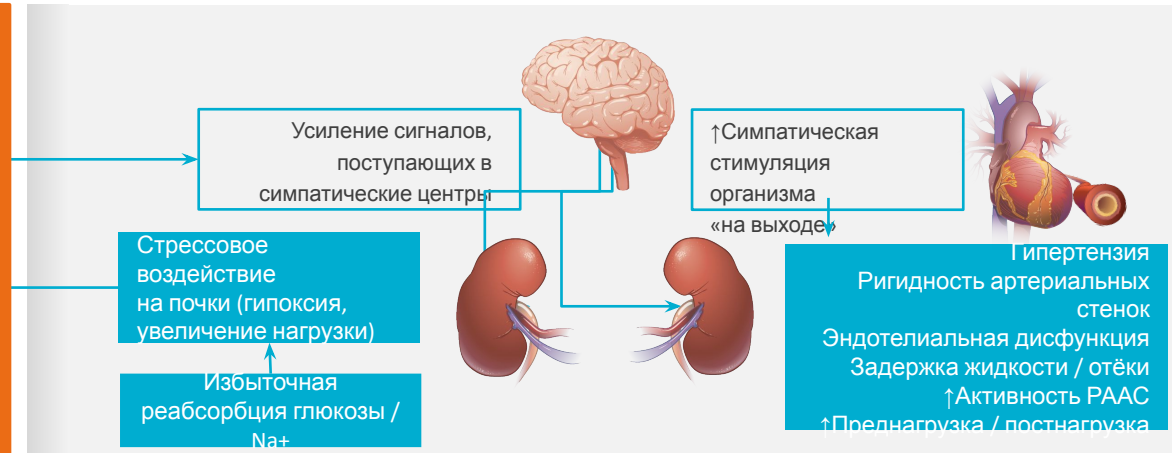
иНГЛТ2 уменьшают реабсорбцию натрия и глюкозы ↓ снижение потребности в кислороде ↓ уменьшение повреждения проксимальных канальцев[2]

1. O'Neill J, et al. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015(3);309:F227-F234. 2. Dekkers CCJ, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(8):1988-1993. 3. Heerspink HJL, et al. *Kidney Int*. 2018;94(1):26-39. 4. Tamargo J. *Eur Cardiol*. 2019;14(1):23-32.

Благоприятные эффекты ингибиторов НГЛТ2 могут быть опосредованы снижением центральной гиперактивности симпатической нервной системы и интраренальной активации РААС

ИНГИБИРОВАНИЕ SGLT-2

- **Улу нейро-гормональных параметров**
- **Снижение интраренально й активности РААС[2]**
- **Снижение активности симпатической нервной**

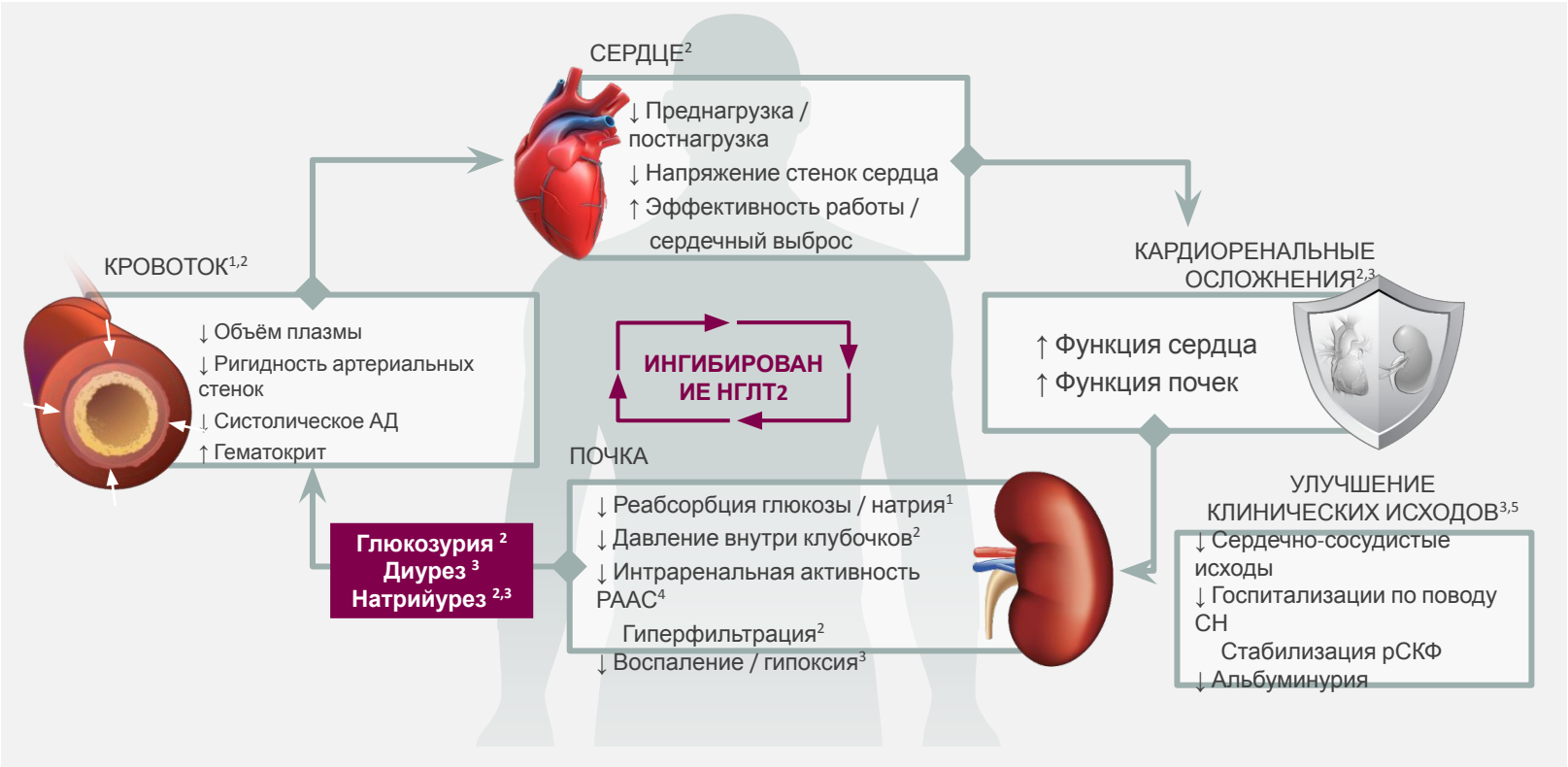


В моделях сахарного диабета на животных терапия дапаглифлозином привела к значительному снижению содержания ангиотензина II и ангиотензиногена в моче[4]

ХСН = хроническая сердечная недостаточность; РААС = ренин-ангиотензин-альдостероновая система; СД2 = сахарный диабет типа 2.

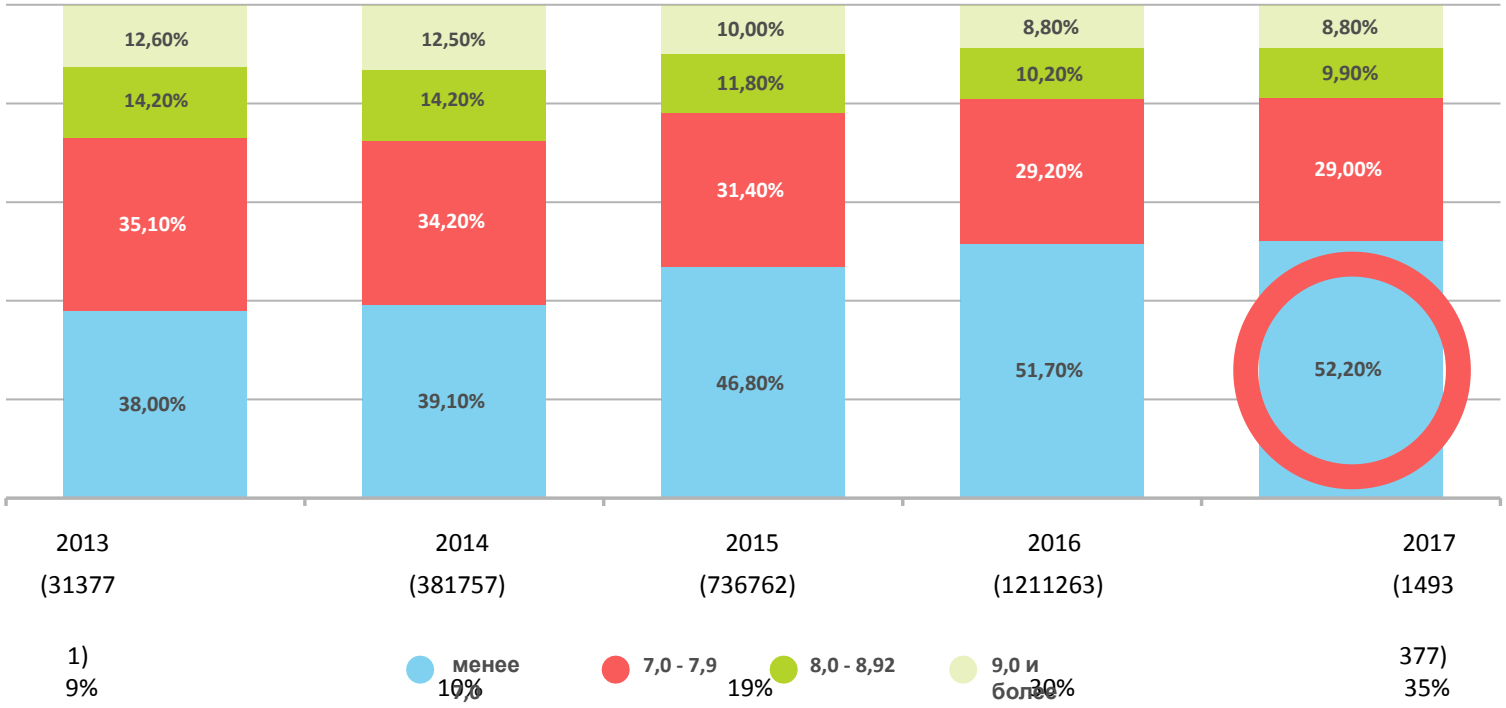
1. Sano M. J Cardiol. 2018;71(5):471-476. 2. Heerspink HJL, et al. *Kidney Int.* 2018;94(1):26-39. 3. Ansary TM, et al. *Int J Mol Sci*. 2019;20:629; doi:10.3390/ijms20030629. 4. Shin SJ, et al. *PLoS One*. 2016;11:e0165703.

Ингибиторы НГЛТ2 улучшают гемодинамику у пациентов с сахарным диабетом типа 2, что способствует профилактике кардиоренальных осложнений



1. Sattar N et al. *Diabetologia*. 2016;59(7):1333-1339. 2. Verma S et al. *JAMA Cardiol*. 2017;2(9):939-940. 3. Scheen RJ. *Circ Res*. 2018;122:1439-1459.
4. Shin SJ, et al. *PLoS One*. 2016;11:e0165703. 5. Tamargo J. *Eur Cardiol*. 2019;14(1):23-32.

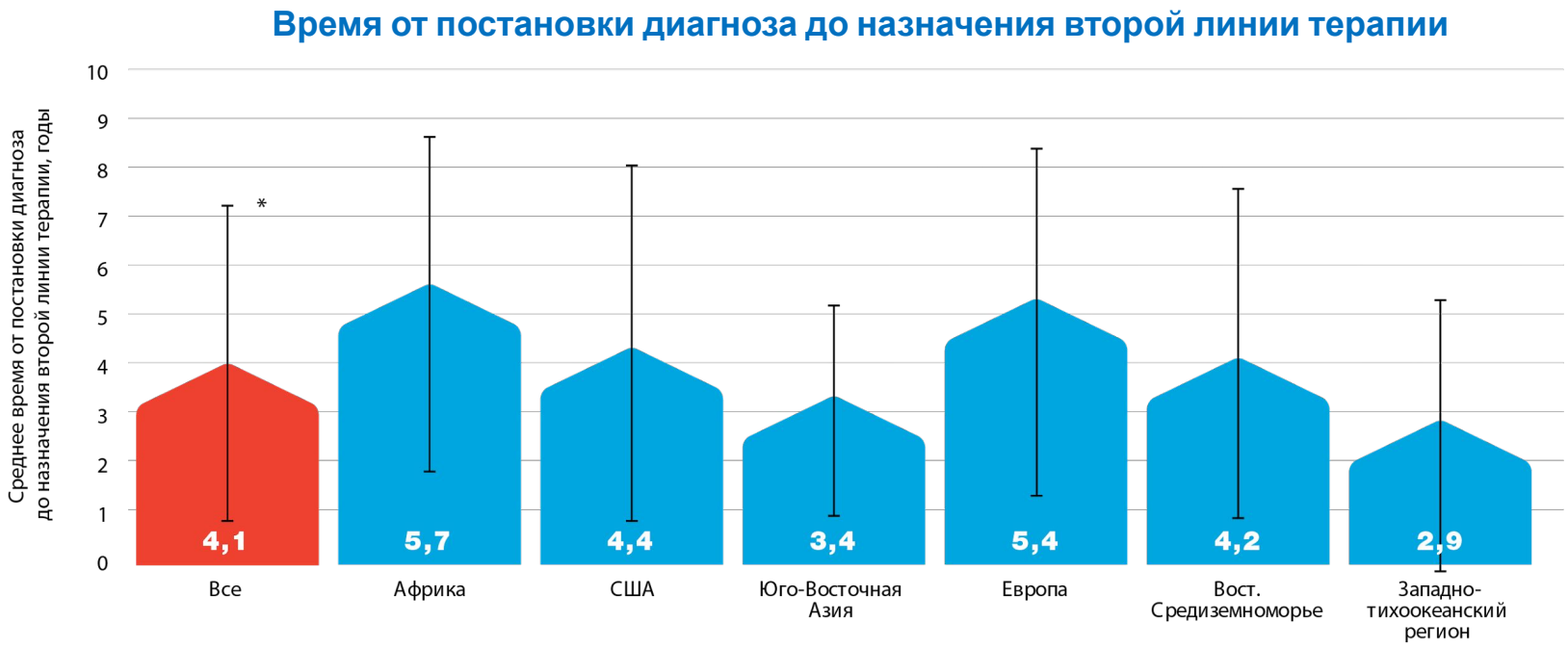
В России только половина пациентов достигает HBA1C<7%



Hb1AC - гликированный гемоглобин

Сахарный диабет. 2018;21(3):144-159 САХАРНЫЙ ДИАБЕТ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ, СМЕРТНОСТЬ, ПАРАМЕТРЫ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И СТРУКТУРА САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ПО ДАННЫМ ФЕДЕРАЛЬНОГО РЕГИСТРА САХАРНОГО ДИАБЕТА, СТАТУС 2017 Г. И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова, А.В. Железнякова, М.А. Исаков*

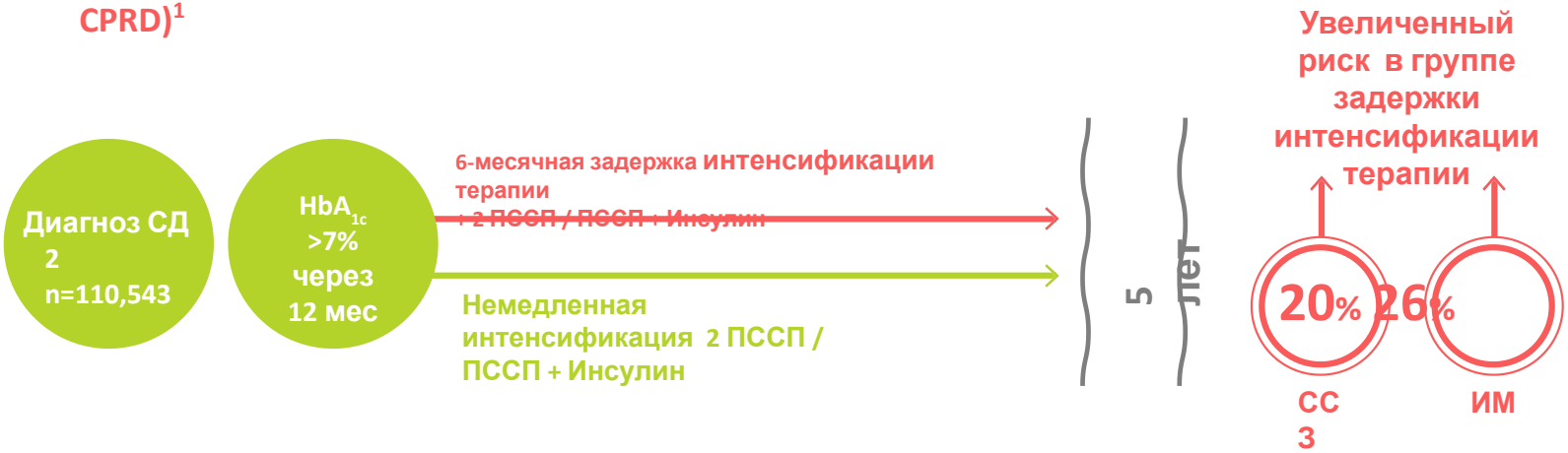
От постановки диагноза до назначения 2-ой линии терапии в среднем проходит более 4х лет



Khunti K etal. Diabetes 2017;66 Suppl.I:A447

Задержка в интенсификации терапии на 6 месяцев увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД2 типа[1,2]

Британская клиническая практика (база данных CPRD)[1]



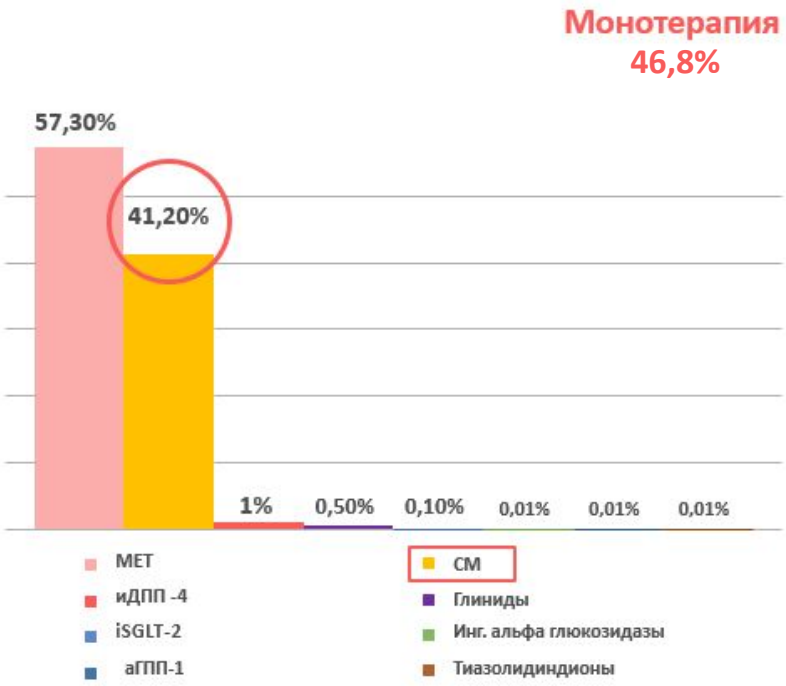
Отсрочка терапии приводит к:[1]

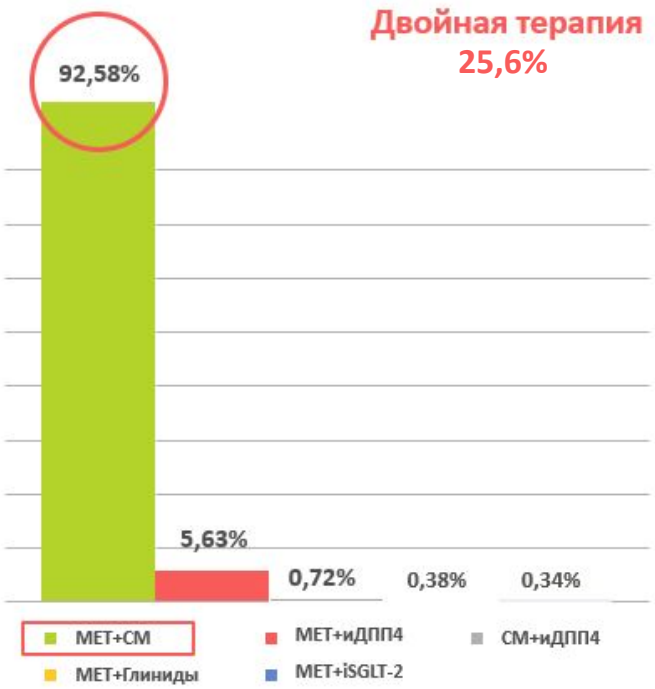
- Значимо повышенному риску ИМ (ОР 1,26 ДИ 1,13 - 1,40; p<0,01)
- Значимо повышенному риску СС событий (ОР 1,20, 95% ДИ 1,13 - 1,28; p<0,01)

ПССП – пероральные сахароснижающие препараты, СД– сахарный диабет, Hb1Ac – гликированный гемоглобин

1. Paul S. et al. Diabetologia. 2013; 56(Suppl1):S534. 2. Holman RR et al. N Engl J Med. 2008; 359:1577–1589.

Чем мы лечим пациентов с СД2 типа?





СД – сахарный диабет, МЕТ – метформин, иДПП4 – ингибитор дипептидилпептидазы 4 типа, iSGLT-2 –ингибиторы натрий глюкозного транспортера 2 типа, аГПП1 – агонисты глюкагонподобного пептида, СМ-сульфонилмочевина

Сахарный диабет. 2018;21(3):144-159 САХАРНЫЙ ДИАБЕТ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ, СМЕРТНОСТЬ, ПАРАМЕТРЫ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И СТРУКТУРА

САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ПО ДАННЫМ ФЕДЕРАЛЬНОГО РЕГИСТРА САХАРНОГО ДИАБЕТА, СТАТУС 2017 Г. И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова, А.В. Железнякова, М. А. Исаков*

Какие пероральные сахароснижающие препараты рекомендованы пациентам с СД2 типа и факторами СС-риска?

Проблема	Рекомендованы (приоритет)	Безопасны / нейтральны	Не рекомендованы
Наличие сердечнососудистых факторов риска	**иНГЛТ-2** аГГП1	метформин, ПСМ, иДПП-4. ТЗД. акарбоза	
Сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза	**иНГЛТ-2** аГГП1 (лираглутид, дулаглутид, сумаглутид)	метформин. ПСМ. иДПП-4. арГПП-1. ТЗД. акарбоза	ПСМ (глибенкламид)
Сердечная недостаточность	**иНГЛТ-2**	метформин. ПСМ (осторожность при выраженной декомпенсации). иДПП-4. арГПП-1, акарбоза	ПСМ (глибенкламид). ТЗД. иДПП-4 (саксаглиптин)
ХБП С 1-3а (СКФ * 45 мл/мин/1,73 м2	**иНГЛТ-2** аГПП-1 (лираглутид, семаглутид), ПСМ (гликлазид МВ)	метформин, ПСМ, иДПП-4, арГПП-1. ТЗД. акарбоза	ПСМ (глибенкламид при СКФ < 60 мл/мин/1.73 м2)
ХБП С 3б-5 (СКФ <45 мл/мин/1,73 м2)		метформин (до ХБП С3б), ПСМ (до ХБП С4). иДПП-4, аГПП1(лираглутид, дулаглутид до ХБП С4)	метформин (при СКФ < 30 мл/минЛ.73 м2). ПСМ (глибенкламид). иНГЛТ-2 (ипраглифлозин при СКФ<30 мл/мин/1,73 м^2). ТЗД, акарбоза, иДПП-4 (гозоглиптин)
Ожирение	**иНГЛТ-2,** аГГП1, метформин	иДПП-4. акарбоза	ПСМ. ТЗД
Гипогликемии	препараты с низким риском: метформин, иДПП-4. **иНГЛТ-2.** ТЗД, акарбоза, аГПП-1		препараты с высоким риском: ПСМ/глиниды

РЕКОМЕНДАЦИЯ ЭКСПЕРТОВ 2019

ой помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 9-й выпуск. – М.: УП ПРИНТ; 2019.

Если уровень гликированного гемоглобина выше целевого более, чем на 1%, рациональным является старт терапии с комбинации препаратов

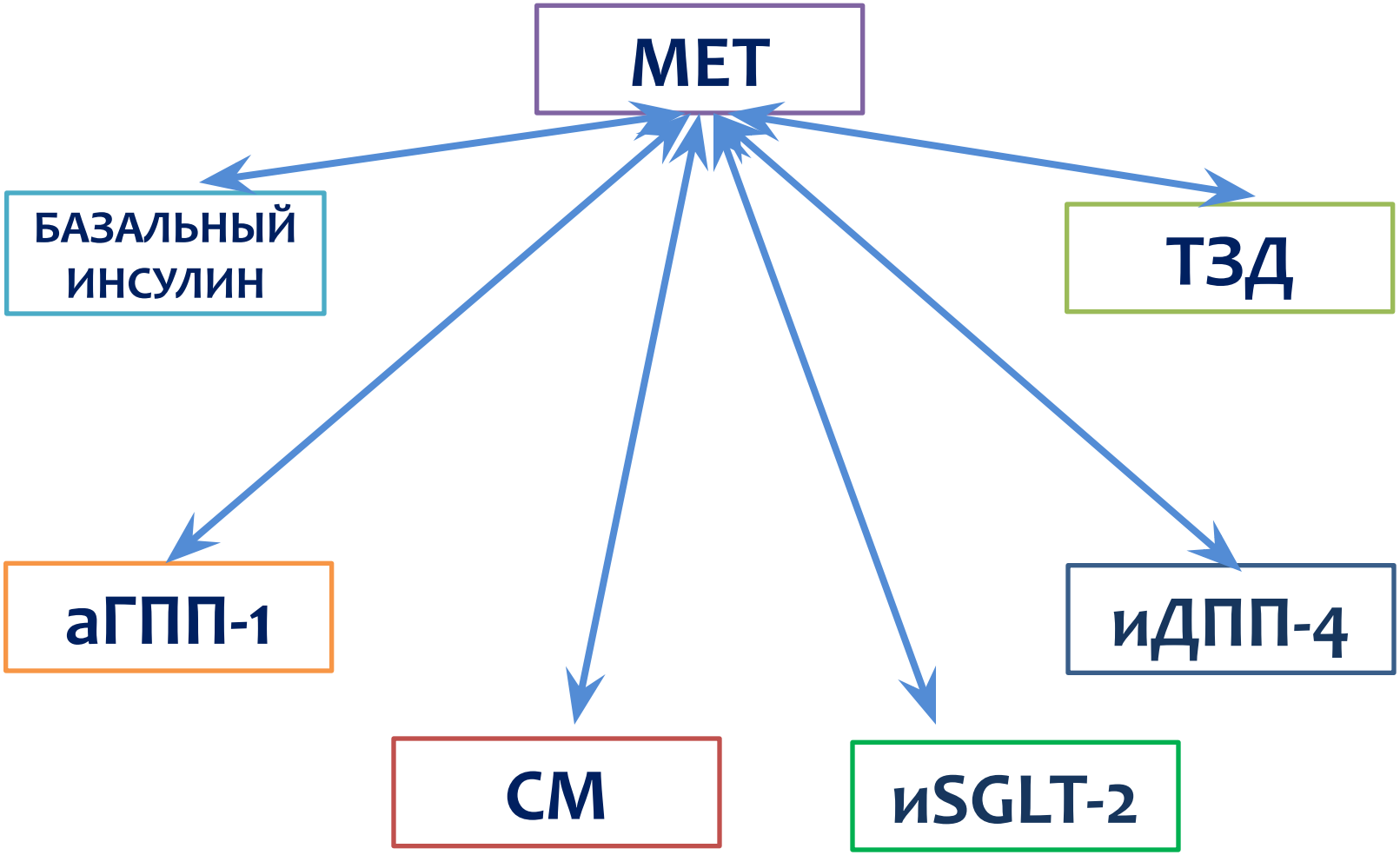
АЛГОРИТМЫ 2019 ВЫДЕЛЯЮТ ИНГЛТ-2 В ПРИОРИТЕТНУЮ ЛИНИЮ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ СД2 ТИПА С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ФАКТОРАМИ РИСКА, ССЗ, СН И ХБП

Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. 9-й выпуск.-М.: УП ПРИНТ, 2019

Рациональные комбинации сахароснижающих средств

- Метформин + ингибитор SGLT-2
- Метформин + иДДП-4
- Метформин + аГПП-1
- Метформин + базальный инсулин
- Метформин + производные сульфонилмочевины

Рациональные комбинации сахароснижающих препаратов



Инсулинотерапия при сахарном диабете 2 типа

Показания:

- У лиц с впервые выявленным СД2 - при уровне HbA1c > 9% и наличии выраженной клинической симптоматики декомпенсации
- У лиц с анамнезом СД 2- при отсутствии достижения индивидуальных целей гликемического контроля на комбинированной терапии максимально переносимыми дозами других сахароснижающих препаратов

- При наличии противопоказаний к назначению или непереносимости других сахароснижающих препаратов
- При кетоацидозе
- При неодходимости операционного вмешательства, острых интеркуррентных и обострениях хронических заболеваний, сопровождающихся декомпенсацией углевдного обмена (возможен временный перевод на инсулинотерапию)

Перед плановым переводом больного на инсулинотерапию необходимо:

- Обучить пациента методам самоконтроля
- Предупредить о возможности гипогликемии, информировать о ее симптомах и методах устранения, профилактики
- Пересмотреть принципы диетотерапии

Общие рекомендации по выбору режима инсулинотерапии:

Образ жизни	Течение заболевания	Выбор режима инсулинотерапии
•Пациент неохотно обсуждает необходимость начала инсулинотерапии/ проявляет готовность использовать наиболее простой режим инсулинотерапии •Размеренный образ жизни •Низкая физическая активность	•Неэффективность диеты и максимальной дозы других сахароснижающих препаратов и их комбинаций •Уровень HbA1c выше целевого на 1 – 1,5% •Гипергликемия натощак	•Аналог инсулин длительного действия 1 раз в день + ПССП •Инсулин средней продолжительности действия (НПХ) 1 – 2 раза в день + ПССП

Образ жизни	Течение заболевания	Выбор режима инсулинотерапии
•Живет один •Не может справляться с интенсивным режимом инсулинотерапии	•Неэффективность диеты и максимальной дозы других сахароснижающих препаратов и их комбинаций •Уровень HbA1c выше целевого более чем на 1,5% •Постпрандиальная гипергликемия	•Готовая смесь аналога инсулина ультракороткого действия и протаминированного аналога инсулина ультракороткого действия 2 раза в день ± ПССП •Готовая смесь инсулина короткого действия и средней продолжительности действия (НПХ) 2 раза в день ± ПССП

Образ жизни	Течение заболевания	Выбор режима инсулинотерапии
•Активный образ жизни •Физические нагрузки, занятия спортом •Мотивация к самоконтролю •Способность справляться с требованиями к режиму инсулинотерапии и частоте инъекций	•Уровень HbA1c выше целевого более, чем на 1,5% •Гипергликемия натощак и после еды	•2 инъекции аналога инсулина длительного действия утром и вечером + аналог инсулина ультракороткого действия перед завтраком, обедом и ужином •2 инъекции инсулина средней продолжительности действия (НПХ) утром и вечером + инсулин короткого действия перед завтраком, обедом и ужином

Самоконтроль гликемии больных СД 2 типа

Показатель	Частота обследования
Самоконтроль гликемии	•В дебюте заболевания и при декомпенсации – ежедневно несколько раз! •В дальнейшем в зависимости от вида сахароснижающей терапии: 1. На интенсифицированной инсулинотерапии: ежедневно не менее 3 раз в сутки 2. На пероральной сахароснижающей терапии и /или базальном инсулина: не менее 1 раза в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 3 раз в сутки) в неделю; 3. На диетотерапии: 1 раз в неделю в разное время суток

Показатель	Частота обследования
HbA1c	1 раз в 3 месяца
Общий анализ крови	1 раз в год
Общий анализ мочи	1 раз в год
Микроальбуминурия	2 раза в год
Биохимический анализ крови (общий холестерин, ХЛВП, ХЛНП, триглицериды, билирубин, АЛТ, АСТ, мочевина, креатинин, калий)	Не менее 1 раза в год
Контроль АД	При каждом посещении врача. При наличии АГ – самоконтроль АД
ЭКГ	1 раз в год

Спасибо за внимание!