РОЛЬ ВРАЧА ОБЩЕЙ ПРАКТИКЕ В РАННЕМ ВЫЯВЛЕНИИ И ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ВТОРОГО ТИПА

Внимание к предиабету – возможность профилактического вмешательства

Дегтярёва Людмила Николаевна
доцент кафедры семейной медицины
СЗГМУ им. И.И. Мечникова

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЭНДОКРИНОЛОГОВ

Определение 1

Сахарный диабет — это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов.

Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов

European Society of Endocrinology
the European hormone society

Определение 2

- **Предиабет** — показатели глюкозы в крови имеют промежуточное значение между нормальными и сахарным диабетом 2 типа.[1,2]
- Предиабет характеризуется
  - нарушением гликемии натощак (НГН)

    и/или
  - нарушением толерантности к глюкозе (НТГ)
- Пациенты с предиабетом имеют повышенный риск развития в будущем сахарного диабета 2 типа[1,2,3]

Показатели крови при сахарном диабете и предиабете[1]

	HbA1c (%)	Глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)	ПГТТ (ммоль/л)
Сахарный диабет	≥6.5	≥7,0	≥11,1
Предиабет	5.7–6.4	6,1 - 7,0	7,8 – 11,1
Норма	<5.7 (6.0)	< 6,1	<7,8

ПГТТ, пероральный глюкозотолерантный тест;

1. ADA. *Diabetes Care* 2015;38:S1–S93; 2. de Vegt F, et al. *JAMA* 2001;285(16) :2109–2113; 3. Santaguida PL, et al. Evidence Report/Technology Assessment No. 128. 2005. AHRQ publication no. 05-E026-2

Метаболический синдром и атеросклероз

компенсируется увеличением секреции инсулина

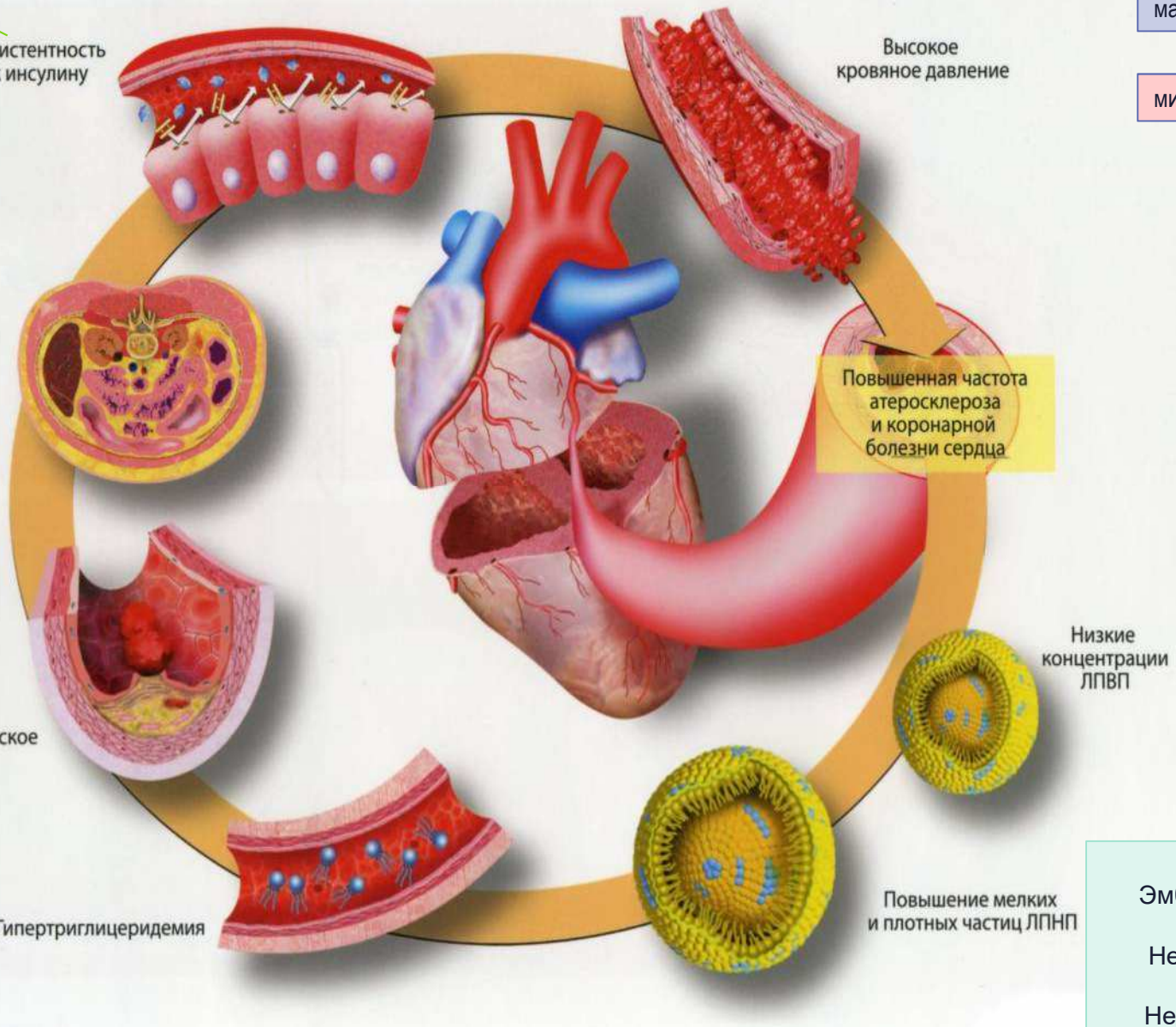
прогрессирующее снижение массы и функции β-клеток

снижение секреции инсулина

нарушение регуляции уровня глюкозы в крови

макроангиопатия

микроангиопатия



Генетика
Эмбриональное развитие
Неправильное питание
Недостаточная физическая активность

Синдром инсулинорезистентности

- ✓ Нарушение толерантности к глюкозе или СД 2 типа
- ✓ Артериальная гипертония
- ✓ Высокий уровень ЛПНП-хс
- ✓ Низкий уровень ЛПВП-хс
- ✓ Нарушение гемостаза
- ✓ Гиперурикемия
- ✓ Микроальбуминурия

→

Инсулинорезистентность

Гиперинсулинемия

Абдоминальное ожирение

↓

Атеросклероз

↓

ИБС

↓

Преждевременная смерть

С.А. Бутрова Синдром инсулинорезистентности при абдоминальном ожирении (Лечащий врач 1999)

У кого больше факторов риска?

Неалкогольный жировой гепатоз

- Два основных процесса («two-hit») :

(а) накопление липидов в гепатоцитах стимулирует инсулинорезистентность, которая является ключевым фактором для развития стеатоза печени;

(б) происходит увеличение провоспалительных цитокинов и адипокинов, митохондриальная дисфункция, оксидативный стресс и стресс эндоплазматического ретикулума, которые приводят к повреждению гепатоцитов, воспалению и фиброзу.

- В основе патогенеза – инсулинорезистентность и хроническое системное воспаление

Синдром поликистозных яичников

- Синдром поликистозных яичников (симптоматические или биохимические признаки гиперандрогении; минимум 9 ановуляторных циклов в течении года, поликистоз - фолликулы от 2 до 9 мм)
- В основе развития СПКЯ лежит **инсулинорезистентность и гиперинсулинемия**, прямое воздействие инсулина и ИФР-1 на яичники приводит к повышению выработки тестостерона
- Инсулин, ИФР-1 и тестостерон препятствуют росту овариального фолликула до овуляции, что ведет к появлению маленьких фолликулов до 10 мм в диаметре
- Частота встречаемости СПКЯ среди женщин репродуктивного возраста колеблется от 5 до 10%
- У пациенток с СПКЯ повышается риск сердечно-сосудистых заболеваний

Необходимость вмешательства?

- Микро- и макрососудистые изменения, развивающиеся на этапе предиабета, ассоциируются с увеличением риска развития ССЗ уже на этапе выявления СД 2 типа[1]
- У большинства пациентов с **предиабетом** развивается СД 2 типа в последующие годы[2]
- Рандомизированные клинические исследования продемонстрировали, что изменение образа жизни и применение лекарственных препаратов приводят к снижению риска развития СД 2 типа[1]

1. Portero McLellan KC et al. Therapeut Clin Risk Managem 2014;10:173-88; 2. Rad Pour O et al. Clin Chemist 2011;57(2):215-220

Управление предиабетом

- Питание
- Физическая активность
- Сахароснижающая терапия
- Обучение и контроль

Управление СД

- Питание
- Физическая активность
- Сахароснижающая терапия
- Обучение и контроль

Основное

- Предупреждение осложнений – суть лечения
- Лечение – изменение основных жизненных стереотипов и представлений
- Изменение стереотипов – система обучения
- Система обучения – предупреждение осложнений

Возможность изменения образа жизни в повседневной практике

- Успешное изменение образа жизни эффективно в отношени снижения прогрессирования НТГ в сахарный диабет 2 типа[1]
- Интенсивное изменение образа жизни в рамках исследования DPP (Программа по профилактике сахарного диабета) состояло из 16-ти индивидуальных учебных занятий со специалистом (с учетом индивидуальных особенностей) и последующих ежемесячных индивидуальных или групповых занятий. Цель занятий – снижение массы тела на ≥ 7%, соблюдение низкокалорийной диеты с ограничением жиров и умеренные физические нагрузки - ≥150 минут в неделю. [2]
- Мероприятия по изменению образа жизни, которые проводились в исследовании сложно применить в реальной клинической практике[1]
- Системы здравоохранения, особенно в развивающихся странах, могут иметь ограниченные экономические и технические ресурсы [3]
- Большинство участников клинических исследований в последующем снова набирали вес [2, 4]

НТГ, нарушение толерантности к глюкозе; НГН, нарушение гликемии натощак

1. Daniele G et al. Expert Opin Pharmacother 2014;15(14):2003-18; 2. DPP Research Group. *N Engl J Med* 2002;346:393–403; 3. Moutzouri E et al. Eur J pharmacol 2011;672:9-19; 4. DPP Research Group. Lancet 2009;374:1677-86

Группы сахароснижающих препаратов

Группы препаратов	Механизм действия
Препараты сульфонилмочевины	Стимуляция секреции инсулина
Глиниды (меглитиниды)	Стимуляция секреции инсулина
Бигуаниды (метформин)	Снижение продукции глюкозы печенью Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани
Тиазолидиндионы (глитазоны)	Снижение инсулинорезистентности мышечной ткани Снижение продукции глюкозы печенью
Ингибиторы α-глюкозидаз	Замедление всасывания углеводов в кишечнике
Агонисты рецепторов глюка-гоноподобного пептида –1 (аГПП-1)	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)	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)	Снижение реабсорбции глюкозы в почках; • Снижение массы тела • Инсулиннезависимый механизм действия
Инсулины	Все механизмы, свойственные эндогенному инсулину

Патогенетическое лечение метаболического синдрома – влияние на инсулинорезистентность

Метформин – препарат снижающий центральную и периферическую инсулинорезистентность

Начиная с 2009 года Американская Диабетическая Ассоциация в ежегодных стандартах помощи больным СД2 рекомендует Метформин для медикаментозной профилактики СД2 у лиц с предиабетом.

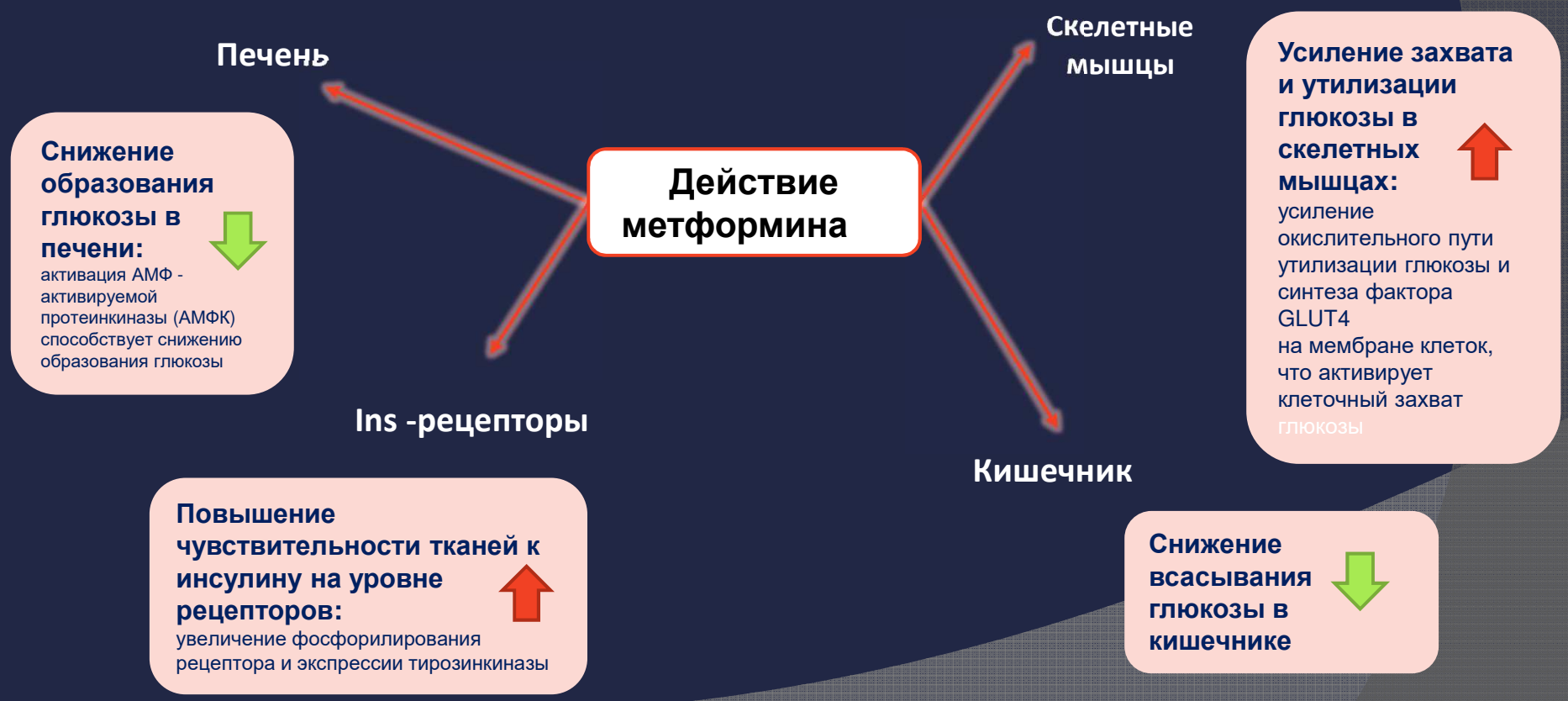
Международные рекомендации по предиабету

Ассоциация	Год	Рекомендации
ADA[1]	2013	Пациенты с НТГ, НГН или HbA1c в пределах 5,7 - 6,4%, должны быть направлены на современные эффективные профилактические программы… Назначение метформина при данных показателях следует особенно рекомендовать при ИМТ > 35кг/м2, возрасте менее 60 лет или при гестационном сахарном диабете в анамнезе.
ADS/ ADEA[2]	2007	…Для профилактики сахарного диабета, люди с предиабетом , с избыточной массой тела или ожирением, нуждаются в коррекции образа жизни. Медикаментозное лечение также может быть рекомендовано, но при условии неэффективности изменения образа жизни в течение 6 месяцев.
CDA[3]	2008	Интенсивное изменение образа жизни… может привести к снижению риска развития СД2 у пациентов с НТГ на 60%. Развитие СД2 при предиабете также может быть предотвращено медикаментозным лечением: метформин (снижает риск на ≈ 30%), акарбоза (снижает риск на ≈ 30%) и тиазолидиндионы (снижают риск на ≈ 60%).
ESC/ EASD[4]	2006	Людям с высоким риском СД2 должна быть разработана индивидуальная программа изменения образа жизни, и, при необходимости, назначено медикаментозное лечение, уменьшающее риск развития диабета, или задерживающее его появление. Данные мероприятия также снижают риск сердечно-сосудистых заболеваний. У людей с НТГ, развитие СД2 может быть отсрочено с помощью определённых препаратов (таких как метформин, акарбоза, росиглитазон).
IDF[5]	2006	..когда изменение образа жизни не приводит к желаемому снижению массы тела, и/или улучшению толерантности к глюкозе, лечащим врачом должна быть рассмотрена возможность назначения метформина в дозе 250 – 850 мг 2 р/сут (в зависимости от переносимости) для профилактики СД 2. Акарбоза также может быть рекомендована в случае переносимости препарата … Препаратом следующего ряда для пациентов с ожирением является орлистат.

1. ADA. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl. 1):S31–S32; 2. Twigg AM et al. MJA 2007;186:461-5; 3. CDA 2008; http://www.diabetes.ca/files/cpg2008/cpg-2008.pdf; 4. ESC/EASD 2006; http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/ diabetes.aspxd 5. Alberti KG, et al. *Diabetic Med* 2007;24:451–463; 3.; 4

Механизм действия метформина

- Метформин – представитель класса бигуанидов, снижающий тощаковый и постпрандиальный уровень глюкозы (ППГ) в плазме
- Метформин контролирует уровень гликемии, усиливая действие инсулина в печени и скелетных мышцах[2]



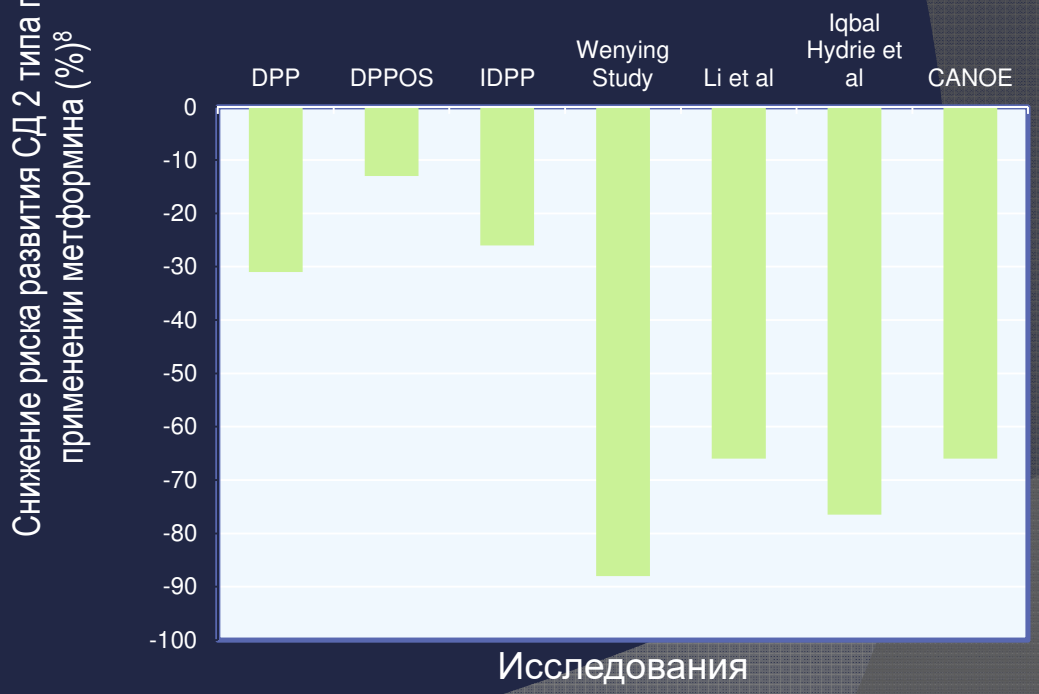
АМФ, аденозинмонофосфат; АМФК, АМФ-активируемая протеинкиназа; ППГ, постпрандиальная глюкоза

1. Violett B, et al. *Clin Sci* 2012;122:253–270; 2. Giannarelli R, et al. *Diabetes Metab* 2003;29(4 Pt 2):6S28–6S35; 3. UKPDS. *Lancet* 1998;12(352):854–865

Эффективность метформина при предиабете: краткий обзор

- Показано значительное снижение риска прогрессирования предиабета (главным образом НТГ) в сахарный диабет у населения следующих стран:
  - США (исследования DPP[1], DPPOS[2,3])
  - Индия (исследование IDDP)[4]
  - Китай[5,6]
  - Пакистан[7]
  - Канада (исследование CANOE, в комбинации с росиглитазоном)[8]
- Исследования DPP и DPPOS: эффективность и безопасность препарата Глюкофаж® при предиабете (15-лет наблюдения)[1–3,9]

Данные клинических исследований о влиянии метформина на риск развития сахарного диабета



DPP, Программа по профилактике СД; DPPOS, Продленная программа по профилактике СД; IDPP, Индийская программа по профилактике СД; НТГ нарушение толерантности к глюкозе

1. DPP Research Group. *N Engl J Med* 2002;346:393–403; 2. DPP Research Group. *Lancet* 2009;374:1677–1686; 3. DPPOS. Lancet Diabetes Endocrinol, published online September 14, 2015. http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00291-0-4. Ramachandran A, et al. *Diabetologia* 2006;49:289–297; 5. Wenying Y, et al. *Chin J Endocrinol Metab* 2001;17:131–134; 6. Li CL, et al. *Diabet Med* 1999;16:477–481; 7. Iqbal Hydrie MZ, et al. *J Nutr Metab* 2012;867604; 8. Zinman B, et al. *Lancet* 2010;376:103–111; 9. Hostalek U, et al. *Drugs* 2015;75:1071–1094

Исследование DPP. Резюме:

- Согласно данным DPP, метформин был менее эффективен, чем интенсивное изменение образа жизни.[1]
- Интенсивное изменение образа жизни главным образом сводилось к снижению массы тела >7%, строгой низкокалорийной диете с ограничением жиров и умеренным физическим нагрузкам 150 минут в неделю.[1]
  - Приверженность (особенно длительная) к мероприятиям по интенсивному изменению образа жизни низкая. В социальной среде реализация данного метода крайне сложна.
- По сравнению со стандартным изменением образа жизни (более легко реализуемым) метформин был более эффективен.[1]

1. DPP Research Group. *N Engl J Med* 2002;346:393–403

Выводы после исследований

- Изменение образа жизни с низкокалорийным питанием, физические нагрузки не менее 150 минут в неделю и снижение массы тела на 5-7% - первичная стратегия профилактики СД [1].
- Изменение образа жизни со снижением массы тела может быть трудно осуществимым мероприятием в повседневной практике[2].
- Медикаментозное лечение является обоснованным выбором, как дополнение к диете и физическим нагрузкам, у пациентов без достаточного клинического ответа на изменение образа жизни[2,3].
- Польза от терапии должна быть сопоставима с безопасностью и переносимостью лечебного воздействия[4].

1. Ratner R et al. Med Clin N Am 2011;95:385-95 2. Daniele G et al. Expert opin Pharmacother 2014;15(14):2ßß3-18; 3. Lau WC et al. Can J Diabet 2015;39:134-41; 4. Matfin G et al. Ther Adv Endocrinol Metab 2010;1(1):-14

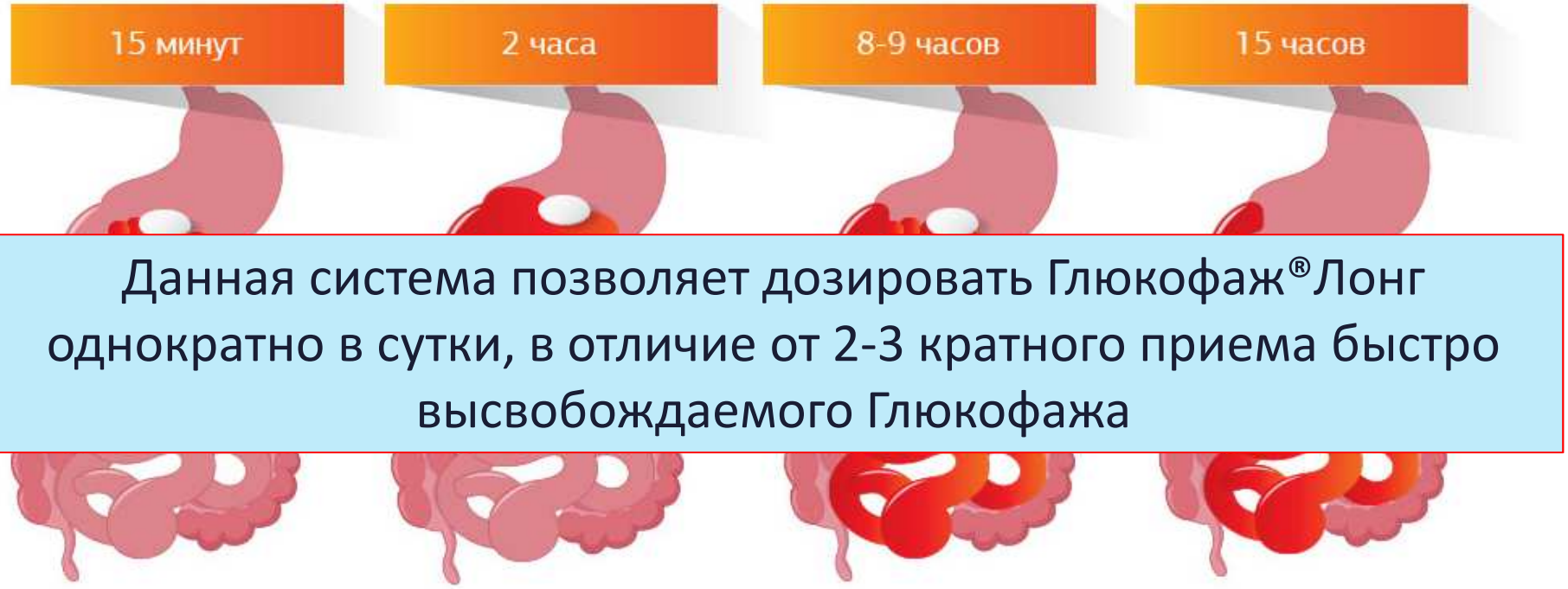
Метформин: молекулярные и метаболические эффекты

Эффекты	Описание
Снижение массы тела	• Снижение аппетита и увеличение секреции ГПП-1
Антигипергликемический	• Снижение всасывания углеводов (воздействие на постпрандиальную гликемию) • Ингибирование глюконеогенеза в печени: ингибирование цикла Кребса и/или окислительного фосфорилирования через активацию AMPK • Усиление инсулин-опосредованного транспорта глюкозы в скелетных мышцах: активизация экспрессии и перемещения из внутриклеточного пула ГЛЮТ-4
Антилипидемический	• Увеличение эстерификации СЖК и ингибирование липолиза в жировой ткани
Протекторный в отношении β-клеток	• Снижение глюкозо – и липотоксичности: сохранение β-клеточной массы
Гепатопротекторный	• Снижение печеночной инсулинорезистентности и улучшение липидного профиля
Онкопротекторный	• Непрямой эффект: через снижение инсулинорезистентности и снижение уровня ИФР-1 • Прямой эффект: через AMPK-зависимый и AMPK-независимые клеточные пути
Кардиопротекторный	• Снижение массы тела и улучшение липидного профиля в течение длительного времени приема препарата • Неопределенные серологические или эндотелиальные факторы такие как ингибитор активатора плазминогена-1

СЖК – свободные жирные кислоты

Cicero AFG, et al. Arch Med Aci 2012;8(5):907–17.

Уникальная[1] система диффузии через гелевый барьер GelShield обеспечивает постепенное и равномерное высвобождение метформина из таблетки Глюкофаж® Лонг[2]



Данная система позволяет дозировать Глюкофаж®Лонг однократно в сутки, в отличие от 2-3 кратного приема быстро высвобождаемого Глюкофажа

Глюкофаж® Лонг абсорбирует воду из желудка и увеличивается в размере

Увеличенная таблетка остается в желудке, пока метформин медленно высвобождается

С медленным и контролируемым высвобождением больше метформина попадает в кровь и меньше остается в желудочно-кишечном тракте

Неактивные компоненты препарата Глюкофаж® Лонг выводятся в неизменном виде через кишечник

1. Патент W099/47128. Патенстная защита до 2019 г.
2. Timmins P. Clin Pharmacokinet 2005; 44:721-729

И снова критерии

- **Предиабет** — показатели глюкозы в крови имеют промежуточное значение между нормальными и сахарным диабетом 2 типа.[1,2]
- Предиабет характеризуется
  - нарушением гликемии натощак (НГН)

    и/или
  - нарушением толерантности к глюкозе (НТГ)
- Пациенты с предиабетом имеют повышенный риск развития в будущем сахарного диабета 2 типа[1,2,3]

Показатели крови при сахарном диабете и предиабете[1]

	HbA1c (%)	Глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)	ПГТТ (ммоль/л)
Сахарный диабет	≥6.5	≥7,0	≥11,1
Предиабет	5.7–6.4	6,1 - 7,0	7,8 – 11,1
Норма	<5.7 (6.0)	< 6,1	<7,8

ПГТТ, пероральный глюкозотолерантный тест;

1. ADA. *Diabetes Care* 2015;38:S1–S93; 2. de Vegt F, et al. *JAMA* 2001;285(16) :2109–2113; 3. Santaguida PL, et al. Evidence Report/Technology Assessment No. 128. 2005. AHRQ publication no. 05-E026-2

Предиабет: лечить или не лечить?

International Diabetes Federation

РАЭ РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЭНДОКРИНОЛОГОВ

EASD

Лечить!

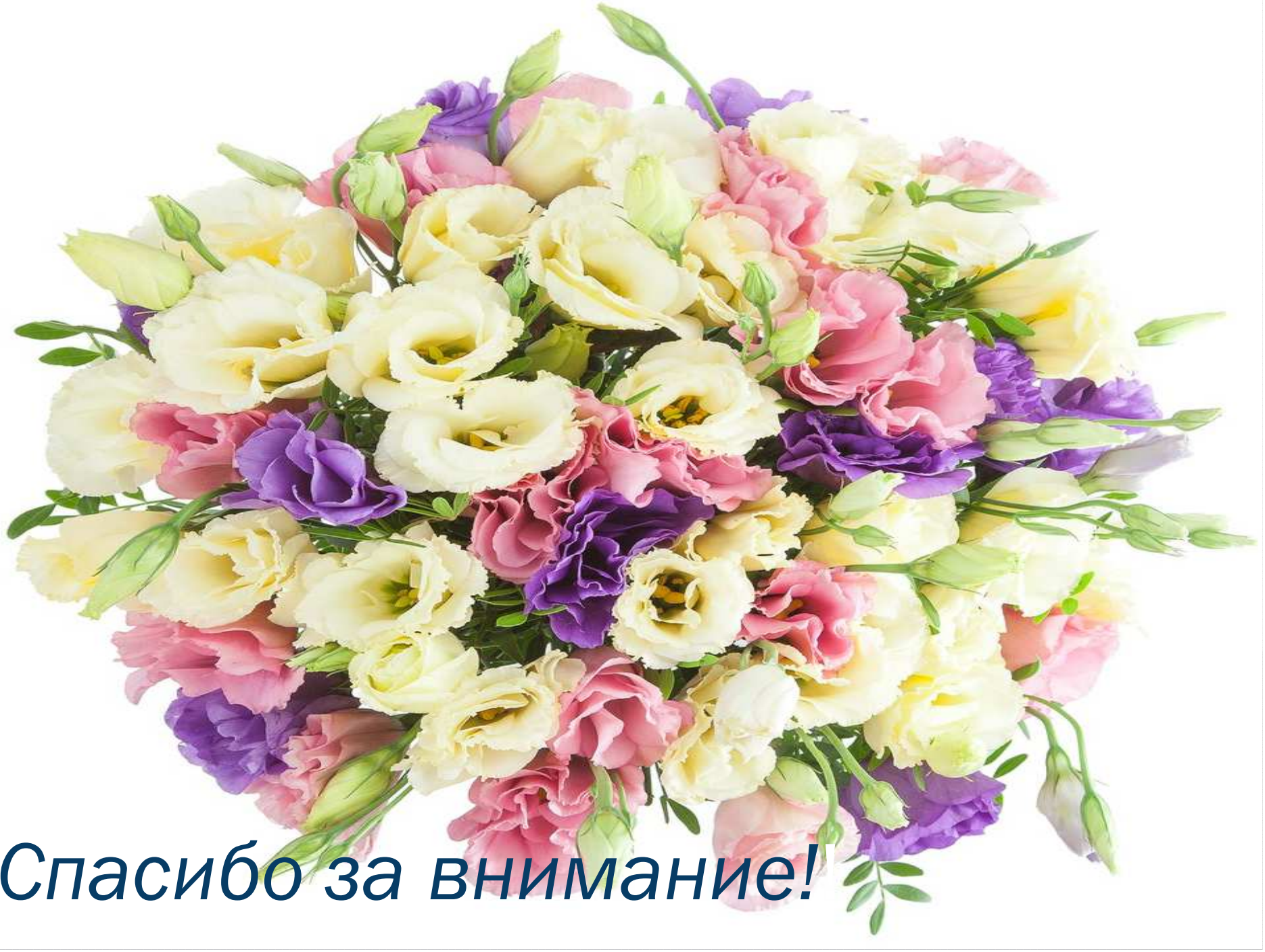
Canadian Diabetes Association

ads Australian Diabetes Society

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®

American Diabetes Association®

European Society of Endocrinology
the European hormone society



Спасибо за внимание!