

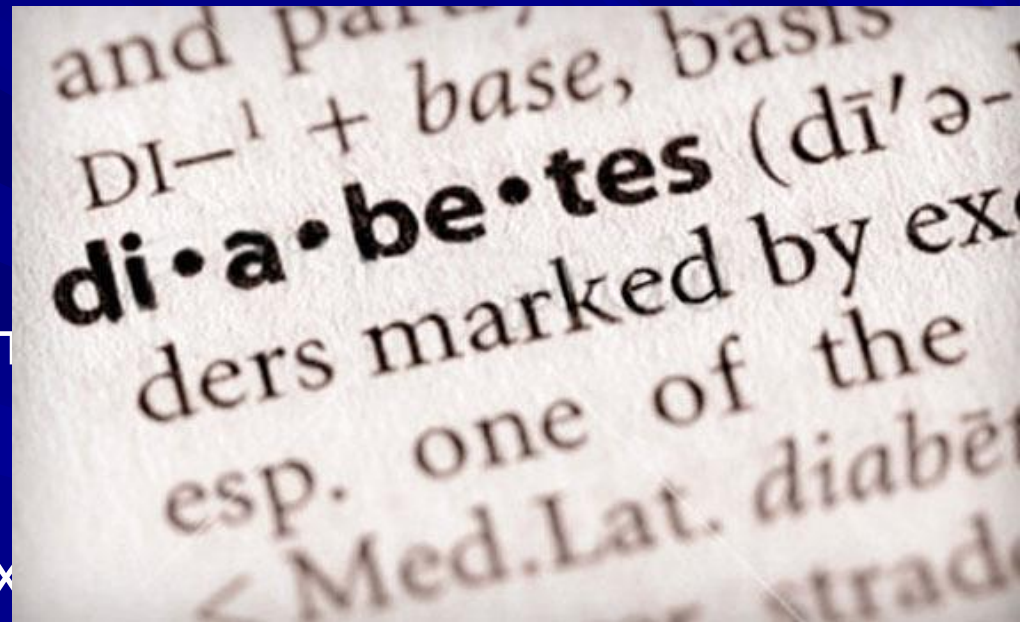
Современные алгоритмы лечения сахарного диабета 2 типа.



Преподаватель: доц.
Болотова В.Ц.

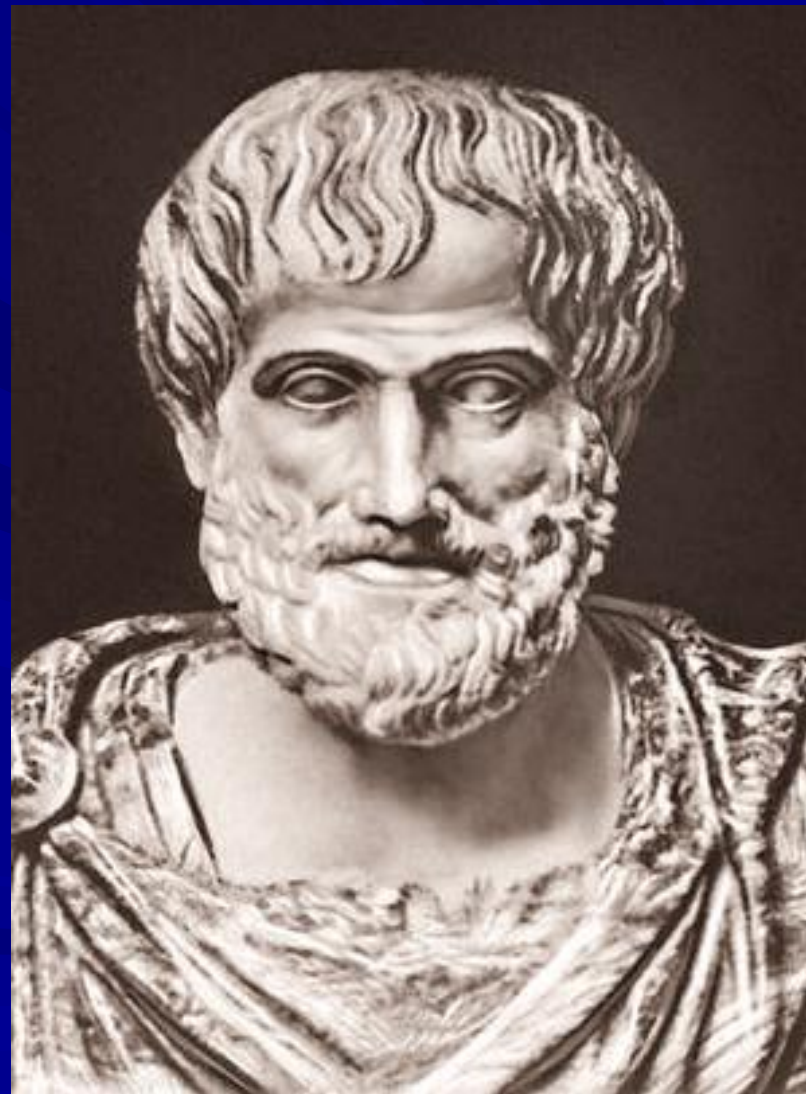
Сахарный диабет

- это эндокринное заболевание, характеризующееся *хроническим повышением уровня сахара в крови* вследствие абсолютного и/или относительного дефицита инсулина. Заболевание приводит к нарушению всех видов обмена веществ, поражению сосудов, нервной системы, а также других органов и систем.



История изучения

- 2й век до н.э..
Греческий врач
Деметриос из
Апамании ввел
термин «**diabetes**»
(διαβαίνω) –
*неспособность
удерживать воду*



История изучения



- 1675 г. - Томас Уиллис показал, что моча у больных СД сладкая – «diabetes mellitus»
- Мэтью Добсон доказал, что сладкий вкус мочи и крови у больных СД обусловлен содержанием сахара.

Классификация

Параметр	СД 1-го типа	СД 2-го типа
Главное отличие	Абсолютная недостаточность инсулина (инсулина в крови слишком мало) из-за разрушения бета-клеток	Относительная недостаточность инсулина (инсулина в крови достаточно или избыток, но клетки тканей становятся малочувствительны к нему)
Семейные формы болезни	Относительно редко, т.к. еще нужна вирусная инфекция	Часто
Возраст начала болезни	Детский и юношеский	Зрелый и старший
Сезонность начала болезни	Осенне-зимний период	В любое время года
Внешний вид	Худые	Ожирение
Начало болезни	Быстрое	Медленное
Симптомы болезни	Тяжелые	Слабые или отсутствуют
Лечение (основное)	Инсулин	Диета, сахароснижающие таблетки

Этиология СД2

Этиология СД-2: взаимодействие генетической предрасположенности и факторов окружающей среды

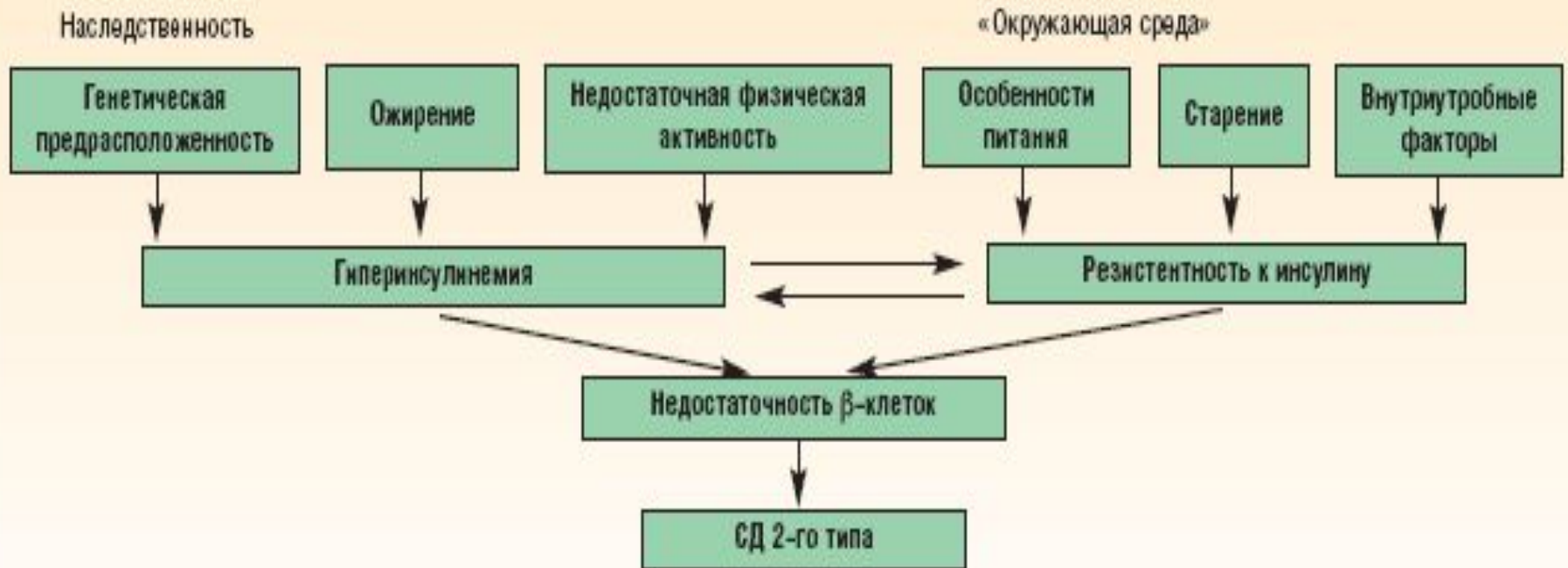
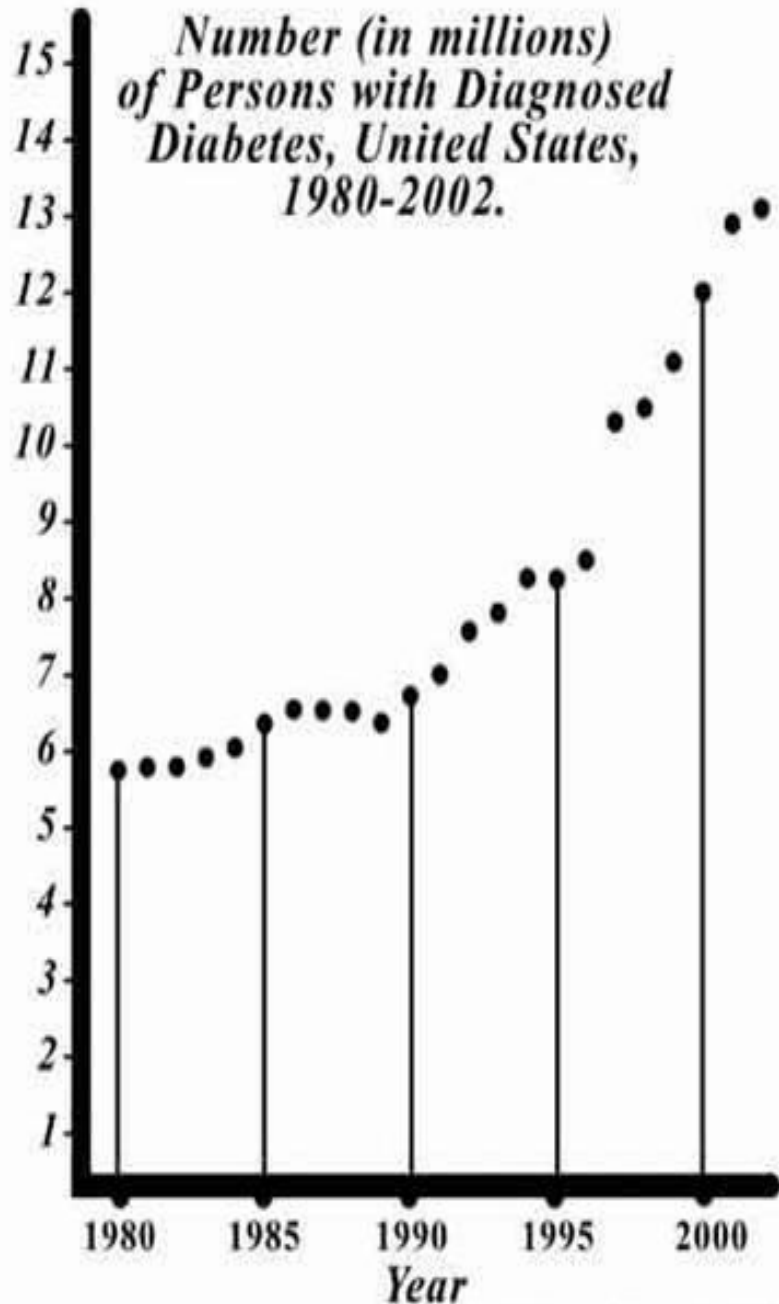
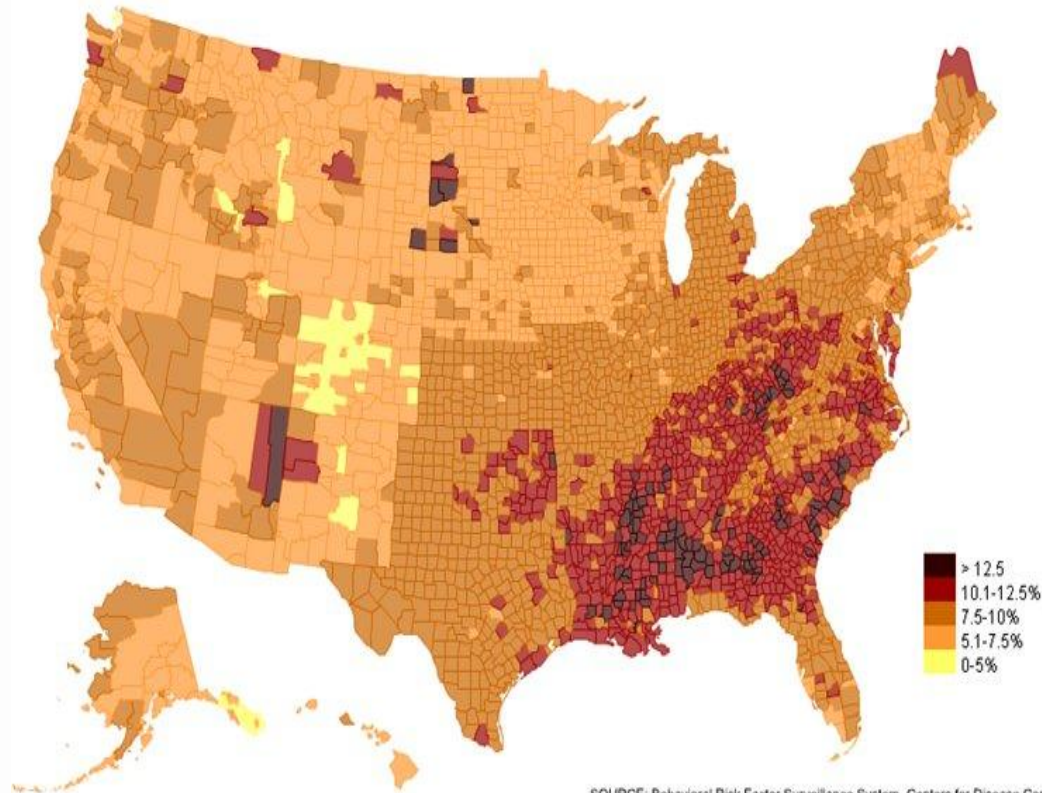


Рис. 1. Основные факторы развития СД 2-го типа

Ежегодно число
больных ↑ на 6-10%



Source: US Govt. Center for Disease Control



Осложнения

Лечение

1. Модификация образа жизни.
2. Пероральные противодиабетические (гипогликемические) средства.
3. Препараты инсулина.

Классификация ЛП

1. Произв.сульфонилмочевины: бутаамид, букарбан, глипизид, гликвидон
2. Пр.бигуанидина: метформин, беформин, глибутид
3. Пр. тиозолидиндиона: пиоглитазон, росиглитазон.
4. Инг. α -гликозидазы: акарбоза
5. Др. ЛП: репаглинид, старликс

Новые группы ЛП

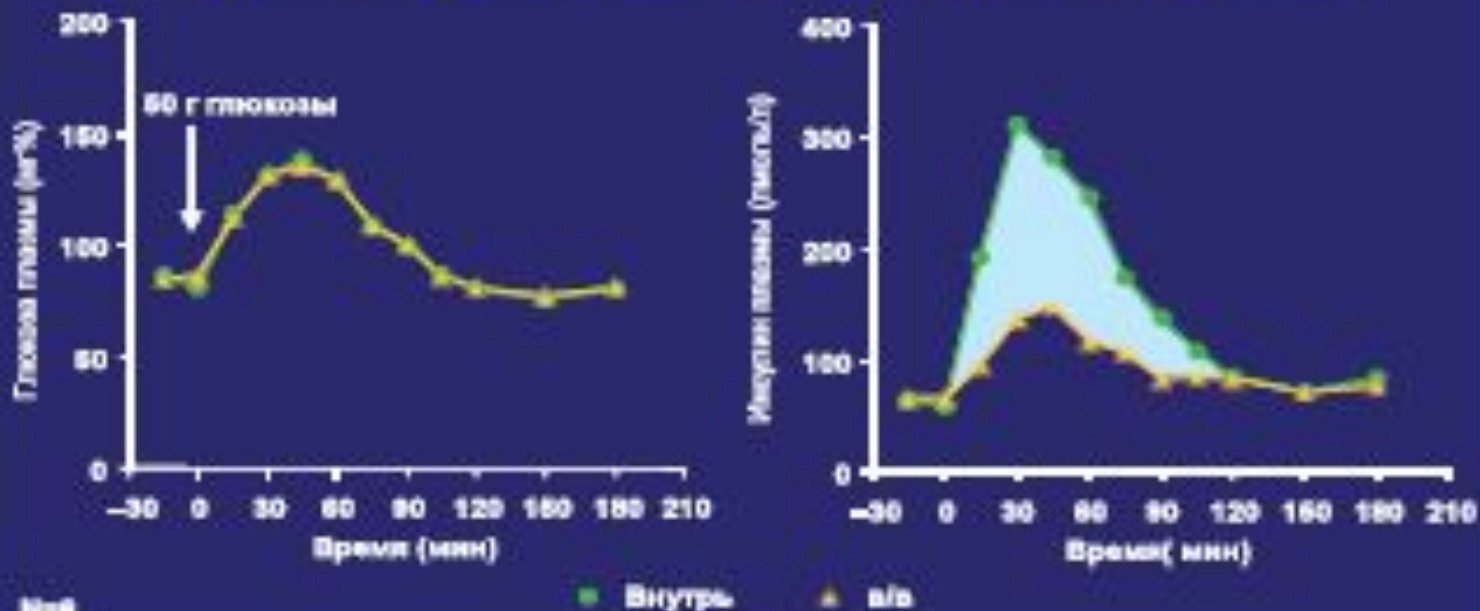
1. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4:
ситаглиптин, линоглиптин,
вилдаглиптин
2. Миметики инкретина: эксенатид,
лираглутид

Новое направление разработки пероральных гипогликемических средств.

- Вытяжка из слизистой оболочки кишечника обладает способностью стимулировать секрецию инсулина
- Оральное введение глюкозы стимулирует секрецию инсулина в большей степени, чем ее внутривенное введение, в связи с действием специальных веществ – **инкретинов** (ГПП-1 и ГИП)

Подтверждение действия инкретинов в ЖКТ : различный ответ на пероральный прием и в/в введение глюкозы

Пероральный глюкозотолерантный тест в сравнении с в/в инфузией



Adapted from Nauck MA, et al. *J Clin Endocrinol/Metab.* 1996; 69: 400-406.

Рис. 1. Влияние инкретинов на секрецию инсулина

Эффекты ГПП-1 и ГИП

- Потенцируют глюкозостимулированную секрецию инсулина. Эффект ГПП-1 и ГИП проявляется только при повышенной концентрации глюкозы в крови.
- ГПП-1 тормозит секрецию глюкагона
- ГПП-1 повышает чувствительность к глюкозе глюкозорезистентных β -клеток
- ГИП стимулирует транскрипцию и транслокацию гена проинсулина
- ГИП стимулирует рост, дифференцировку, пролиферацию и выживание β -клеток

Миметики инкретина

- При СД2 секреция ГПП-1 снижена на 20-30%, активность его в норме. Секреция ГИПа нормальная, но активность его снижена
- Агонист рецепторов ГПП-1 – эксенатид
- Природный эксенатид (эксендин-4) был выделен из секрета слюнных желез ящерицы-ядозуба (*Gila monster*)
- Оказывает эффекты, характерные для ГПП-1
- Побочные эффекты – тошнота (52%), рвота (19%), гипогликемия (27%)

Инг DPP4

- Период существования ГПП-1 и ГИП равен нескольким минутам
- Они инактивируются дипептидилпептидазой -4
- Это распространенный фермент, отщепляют у энзимов 2 последний АК (Ала или Про)



Рис. 2. Механизм действия DPP-4

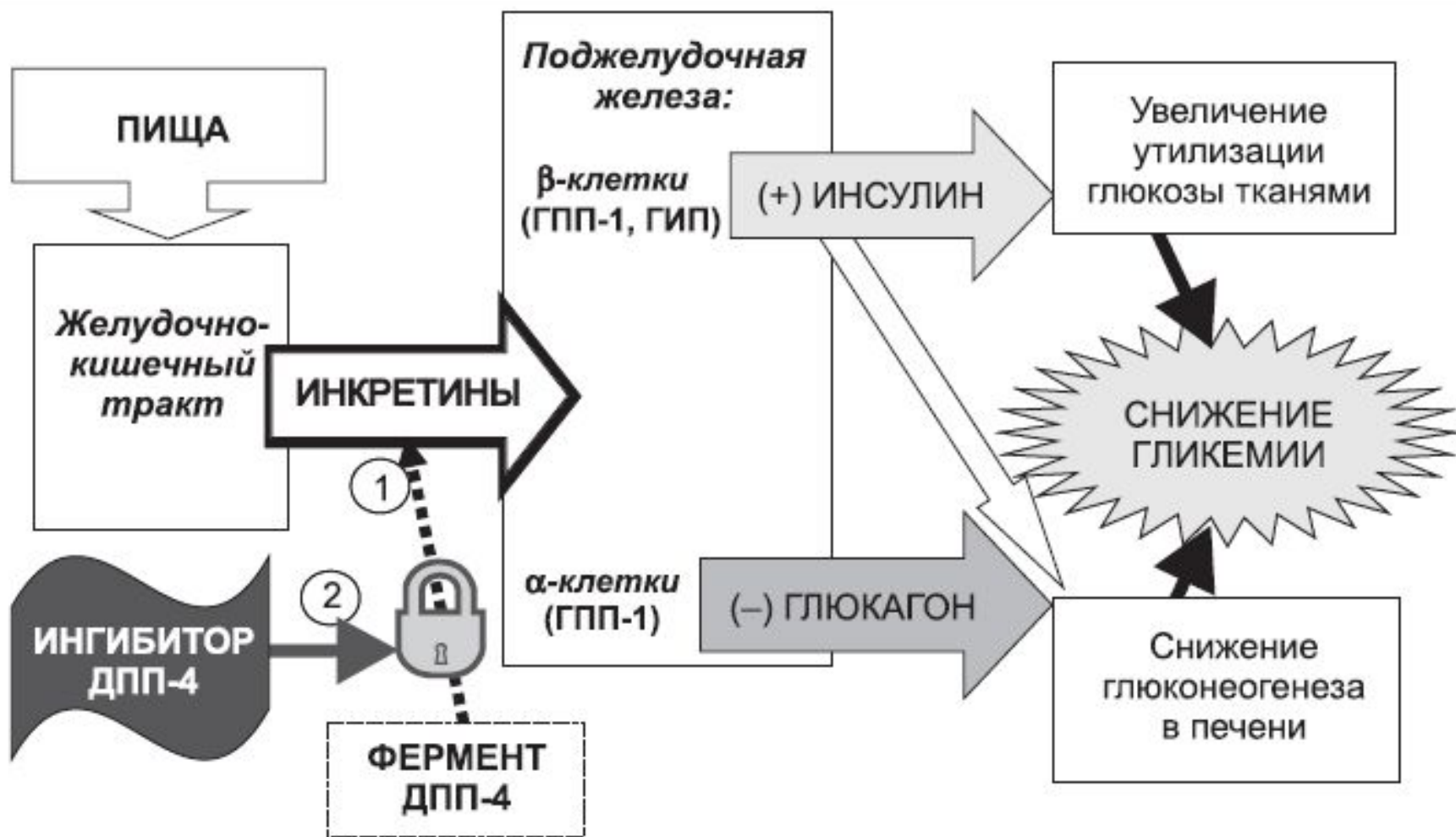


Рисунок 1. Схема действия инкретинов и ингибиторов ДПП-4: ① – фермент ДПП-4 превращает активные инкретины в неактивные метаболиты; ② – ингибитор ДПП-4 препятствует инактивации инкретинов

Эффекты:

- ингибирование ДПП-4 (основное действие);
- повышение уровней ГПП-1 и ГИП (требуемый эффект);
- влияние на функции островков поджелудочной железы (усиление инсулинового ответа бета-клеток и уменьшение глюкагонового ответа альфа-клеток на глюкозу) и резистентность к инсулину;
- влияние на гликемический профиль (снижение уровня глюкозы натощак и после приема пищи) и эндогенную продукцию глюкозы;
- снижение уровня липидов после приема пищи;
- влияние на опорожнение желудка.

Цели лечения

1. Снижение ССС рисков.
2. Снижение риска сосудистых осложнений.
3. Контроль массы тела.
4. Предотвращение гипогликемий.

Схема лечения

Уровень Glu при использовании стандартной схемы лечения



Данные последних исследований

- Интенсификация лечения ведет к повышению риска возникновения тяжелых гипогликемий: **↑ смертности на 22%** (хотя риск СССосл. ↓ на 10%)
- Если пациент перенес тяжелую гипогликемию, **риск смерти ↑ на 25%**

Целевой уровень Glu 6,5 – 8,0%

Основные принципы фармакотерапии

1. При выявлении СД2 – сразу назначение метформина.
2. Лечение основано на применении метформина, Инг DPP4, тиазолидиндионов и миметиков инкретина.

Основные принципы фармакотерапии

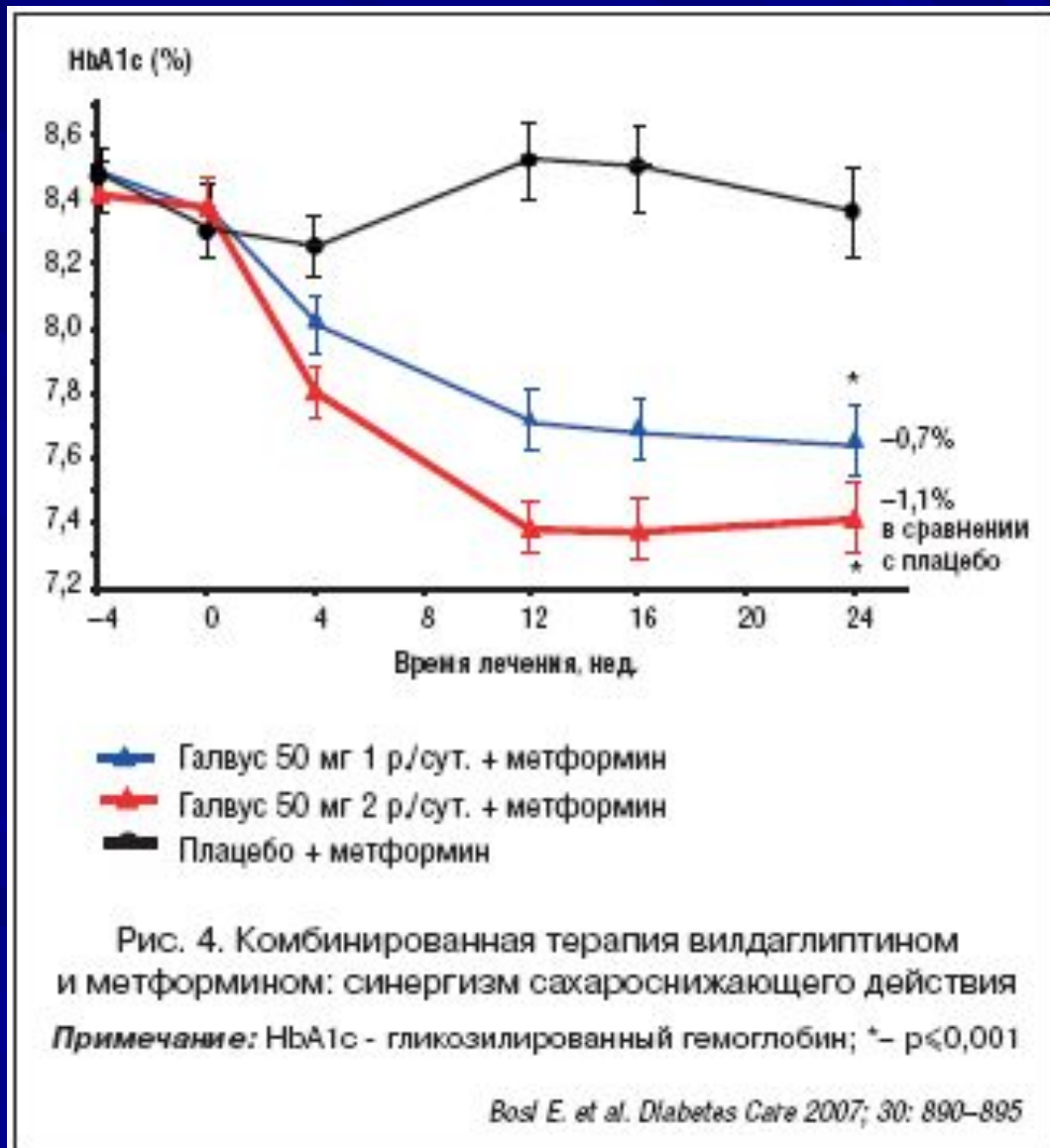
3. Лечение проводится в 3 шага (ступени):

1) назначение метформина (или др. ЛП при необходимости);

2) добавление еще одного ЛП из другой группы;

3) добавление третьего ЛП из другой группы

77% больных достигают целевых значений при раннем назначении Инг DPP4



Основные принципы фармакотерапии

4. Индивидуализированный выбор целей лечения.
5. Лечить нужно не только гипергликемию, но и многие другие показатели: АД, Росм., холестерин, массу тела и т.д.