

Одобрен
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «04» марта 2022 года
Протокол №158

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

1.1 Код(ы) МКБ-10:

Код	Название
E11	Инсулиннезависимый сахарный диабет
E 11.0	с комой;
E 11.1	с кетоацидозом;
E 11.2	с поражением почек;
E 11.3	с поражением глаз;
E 11.4	с неврологическими осложнениями;
E 11.5	с поражением периферического кровообращения;
E 11.6	с другими уточненными осложнениями;
E 11.7	с множественными осложнениями;
E 11.8	с неуточненными осложнениями.

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2019 год (пересмотр 2022 г.)

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

арГПП-1	–	агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа
АД	–	артериальное давление
АССЗ	-	атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание
иДПП-4	–	ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа
иНГЛТ-2	–	ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа
ЛПНП	–	липопротеиды низкой плотности
МАУ	–	Микроальбуминурия
МФ	–	Метформин
НТГ	–	нарушенная толерантность к глюкозе
НГН	–	нарушенная гликемия натощак
ОАК	–	общий анализ крови
ОАМ	–	общий анализ мочи
ОПЖ	–	ожидаемая продолжительность жизни
ПГТТ	–	пероральный глюкозотолерантный тест
СД	–	сахарный диабет

СКФ	–	скорость клубочковой фильтрации
СМ	–	препараты сульфонилмочевины
СМГ	–	суточный непрерывный мониторинг глюкозы
ТЗД	–	Тиазолидиндионы
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
УКИ	–	ультракороткие инсулины
ХБП	–	хроническая болезнь почек
ХЕ	–	хлебные единицы
ХСН	-	хроническая сердечная недостаточность
ЭКГ	–	Электрокардиограмма
ЭНГ	–	Электронейромиография
ЭхоКГ	–	Эхокардиография
HbA1c	–	гликозилированный (гликированный) гемоглобин
Zn T8-Ak	-	аутоантитела против Транспортера-Цинка 8 бета-клеток

1.4 Пользователи протокола: врачи скорой медицинской помощи, врачи общей практики, терапевты, эндокринологи, реаниматологи.

1.5 Категория пациентов: взрослые.

1.6 Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

1.7 Определение [1,2]: Сахарный диабет (СД) – 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.

1.8 Классификация [1]:

Таблица 1. Клиническая классификация СД

СД 1 типа	Деструкция β -клеток поджелудочной железы, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности
СД 2 типа	Прогрессирующее нарушение секреции инсулина на фоне инсулинорезистентности
Другие специфические типы СД	– генетические дефекты функции β -клеток; – генетические дефекты действия инсулина; – заболевания экзокринной части поджелудочной железы; – индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами (при лечении ВИЧ/СПИД или после трансплантации органов); – эндокринопатии; – инфекции; – другие генетические синдромы, сочетающиеся с СД
Гестационный СД	Возникает во время беременности

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ [1,3,6,7]:

Диагностические критерии:

Жалобы*

- слабость;
- недомогание;
- снижение работоспособности;
- апатия;
- кожный и влагилицный зуд.
- полиурия;
- полидипсия;
- жалобы на периодическую нечеткость зрения;
- ощущение жара в стопах;
- судороги в нижних конечностях и парестезии в ночное время;
- дистрофические изменения кожи и ногтей на стопах.

* *жалобы при случайном выявлении гипергликемии могут отсутствовать [6].*

Анамнез:

Заболевание обычно манифестирует в возрасте старше 40 лет, ему предшествует наличие компонентов метаболического синдрома (ожирение, артериальная гипертензия и т.д.).

Физикальное обследование

Пациенты с СД 2 типа имеют:

- признаки ИР: висцеральное ожирение, АГ, черный акантоз;
- увеличение размеров печени;
- признаки дегидратации (сухость слизистых, кожи, снижение тургора кожи, гипотония, гипотермия);
- признаки гипокалиемии (экстрасистолии, мышечная слабость, атония кишечника);
- признаки нейропатии (парестезии, дистрофические изменения кожи и ногтей, язвенные дефекты стоп).

Лабораторные исследования:

- Определение глюкозы крови
- Определение HbA1c

Таблица 2. Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений гликемии, рисунок 1 [1, 3].

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л*	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
НОРМА		
Натошак и через 2 часа после ПГТТ	< 5,6	< 6,1
	< 7,8	< 7,8
Сахарный диабет		
Натошак ** или через 2 часа после ПГТТ или случайное определение***	≥ 6,1	≥ 7,0
	≥ 11,1	≥ 11,1
	≥ 11,1	≥ 11,1

* Диагностика проводится на основании лабораторных определений уровня глюкозы

** Диагноз СД всегда следует подтверждать повторным определением гликемии в последующие дни, за исключением случаев несомненной гипергликемии с острой метаболической декомпенсацией или с очевидными симптомами.

Диагноз гестационного СД может быть поставлен на основании однократного определения гликемии.

*** При наличии классических симптомов гипергликемии.

HbA1c как диагностический критерий СД [3, 6]:

В качестве диагностического критерия СД выбран уровень HbA1c ≥ 6,5% (48 ммоль/моль).

Нормальным считается уровень HbA1c до 5,7%, при условии, что его определение произведено методом National Glicohemoglobin Standardization Program (NGSP), по стандартизованному Diabetes Control and Complications Trial (DCCT).

В случае отсутствия симптомов острой метаболической декомпенсации диагноз должен быть поставлен на основании двух цифр, находящихся в диабетическом диапазоне, например, дважды определенный HbA1c или однократное определение HbA1c + как минимум однократное определение уровня глюкозы.



Рисунок 1. Диагностические критерии СД

Инструментальные исследования (по показаниям):

- ЭКГ – для выявления нарушений ритма, ишемии миокарда, признаков гипертрофии миокарда левого желудочка, систолической перегрузки;
- ЭхоКГ – для выявления признаков дистрофии отдельных участков миокарда, зон ишемии, снижения показателей фракции изгнания, дилатации полостей сердца, гипертрофии миокарда;
- УЗИ органов брюшной полости – для выявления сопутствующей патологии;
- УЗДГ сосудов нижних конечностей – для выявления изменений скоростных показателей тока крови в магистральных артериях и артериях стоп;
- Холтеровское мониторирование - для выявления скрытых подъемов АД, аритмии;
- система СМГ- метод суточного непрерывного мониторирования гликемии с целью подбора и коррекции сахароснижающей терапии, обучения пациентов и вовлечения их в процесс лечения;
- рентгенография стоп – для оценки степени тяжести и глубины повреждения тканей при синдроме диабетической стопы;
- микробиологическое исследование раневого отделяемого при трофических поражениях стоп – для рациональной антибиотикотерапии;
- электромиография нижних конечностей – для ранней диагностики диабетической полинейропатии;
- офтальмоскопия с немидриатическим фотографированием глазного дна - для ранней диагностики диабетической ретинопатии.

Показания для консультации узких специалистов

Таблица 3. Показания для консультаций специалистов [3, 7]

Специалист	Цели консультации
Консультация офтальмолога	Для диагностики и лечения диабетического поражения глаз– по показаниям
Консультация невролога	Для диагностики и лечения осложнений диабета – по показаниям
Консультация нефролога	Для диагностики и лечения осложнений диабета –

	по показаниям
Консультация кардиолога	Для диагностики и лечения осложнений диабета – по показаниям
Консультация ангиохирурга	Для диагностики и лечения осложнений диабета – по показаниям

2.1 Диагностический алгоритм СД 2 типа:

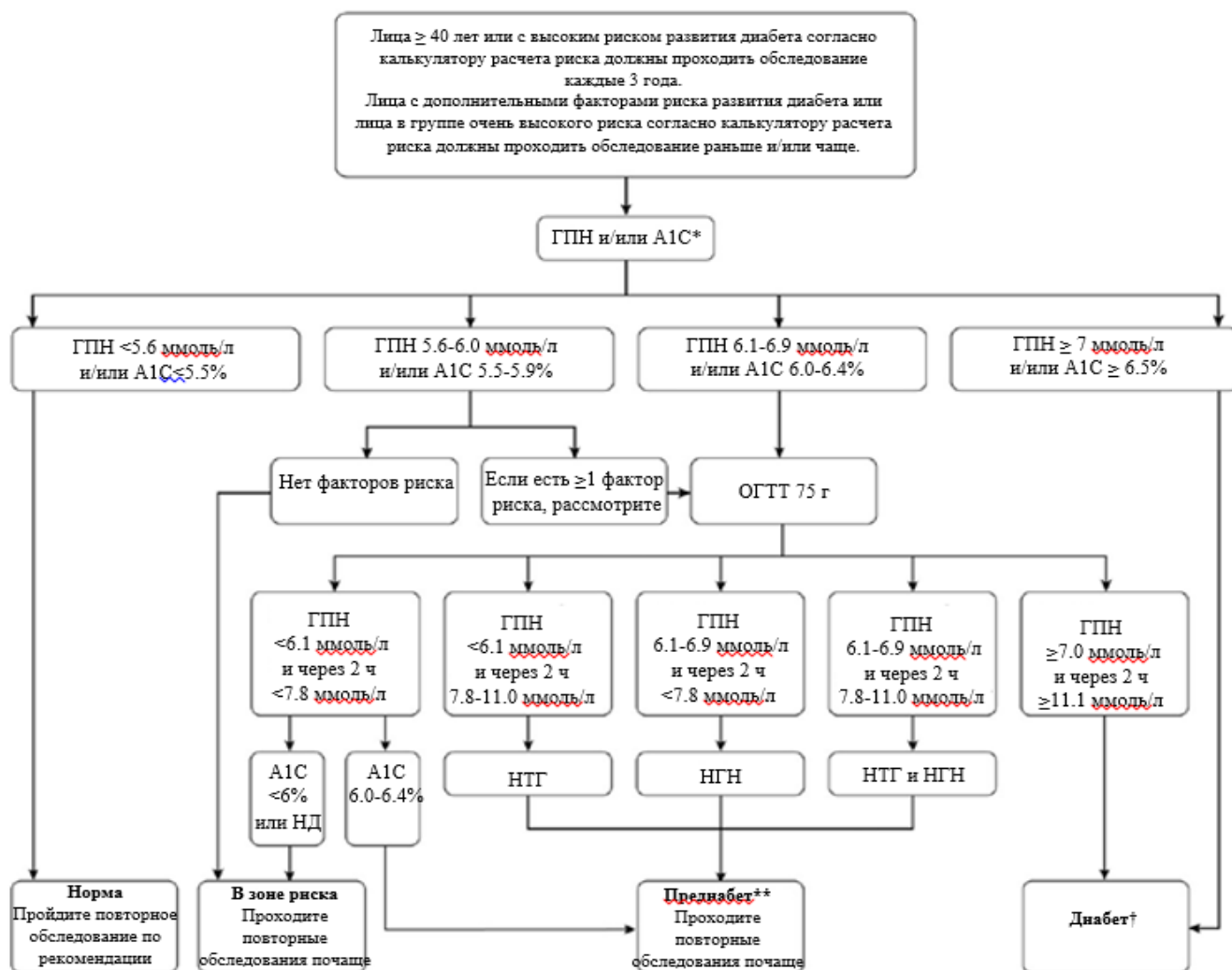


Рисунок 1. Алгоритм скрининга и диагностики сахарного диабета 2 типа.

2.2 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Таблица 4. Критерии дифференциальной диагностики СД 1 типа и СД 2 типа

СД 1 типа	СД 2 типа
Молодой возраст, острое начало (жажда, полиурия, похудание, наличие ацетона в моче)	Ожирение, АГ, малоподвижный образ жизни, наличие СД у ближайших родственников
Аутоиммунная деструкция β -клеток островков поджелудочной железы	Инсулинорезистентность в сочетании с секреторной дисфункцией β -клеток
Низкий уровень ИРИ, С-пептида, высокий титр специфических	Повышенный уровень ИРИ, С-пептида в крови, отсутствие специфических

антител:GAD, IA-2, к островковым клеткам, Zn T8-Ak	антител:GAD, IA-2, к островковым клеткам, Zn T8-Ak
--	--

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ [2,3,7,8,11]:

Амбулаторному лечению подлежат пациенты с СД 2 типа без острых осложнений.

Цели лечения:

- достижение индивидуальных целевых уровней гликемии и HbA1c;
- нормализация АД;
- нормализация липидного обмена;
- профилактика осложнений СД.

Таблица 5. Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c*[2, 3]

Критерии	ВОЗРАСТ			
	молодой	средний	Пожилой возраст	
			Без деменции	Старческая деменция
Нет атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и/или риска тяжелой гипогликемии	< 6,5%	<7,0%	<8%	<8,5%
Есть атеросклеротические сердечно-сосудистые тяжелые заболевания и/или риск тяжелой гипогликемии	<7,0%	<7,5%		

*При низкой ожидаемой продолжительности жизни (<5 лет) цели лечения могут быть менее строгими

Таблица 6. Данным целевым уровням HbA1c будут соответствовать следующие целевые значения пре/постпрандиального уровня глюкозы плазмы [2, 3]

HbA1c**	Глюкоза плазмы натощак/ перед едой, ммоль/л	Глюкоза плазмы через 2 часа после еды, ммоль/л
< 6,5	< 6,5	< 8,0
< 7,0	< 7,0	< 9,0
< 7,5	< 7,5	< 10,0
< 8,0	< 8,0	< 11,0

Таблица 7. Целевые показатели липидного обмена больных СД [2, 3]

Группы риска	Целевые значения ХС ЛПНП, ммоль/л
С умеренным сердечно-сосудистым риском	< 2,6
С высоким сердечно-сосудистым риском	<1,8

С очень высоким сердечно-сосудистым риском	<1,4, или снижение на 50%
--	---------------------------

Таблица 8. Целевые показатели АД у больных СД [2, 3]

Возраст	Систолическое АД, мм рт. ст. *	Диастолическое АД мм рт. ст. *
18-65 лет	≥ 120 и < 130	≥ 70 и < 80
> 65 лет	≥ 130 и < 140	

* На фоне антигипертензивной терапии

Тактика лечения СД 2 типа [2, 3, 7, 11]:

- Диетотерапия;
- Физическая активность;
- Обучение и самоконтроль;
- Сахароснижающие препараты.

3.1 Немедикаментозное лечение:

- Диета №9
- Физическая активность – с учетом состояния сердечно-сосудистой системы
- Обучение в Школе диабета
- Самоконтроль и СМГ

3.2 Медикаментозное лечение:

Общие принципы начала и интенсификации сахароснижающей терапии (ССТ):

- при выборе тактики лечения приоритетным является индивидуальный подход к каждому пациенту (целевые значения гликемии, артериального давления, липидов);
- основной частью лечения на протяжении всего заболевания является модификация образа жизни и обучение принципам управления заболеванием;
- стратификация лечебной тактики в зависимости от исходного уровня HbA1c, выявленного при постановке диагноза СД 2 типа и состояния пациента;
- при старте терапии и далее на любом этапе лечения, независимо от исходного уровня HbA1c, необходимо оценивать индивидуальные риски развития атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания (АССЗ) или наличие АССЗ, хронической сердечной недостаточности (ХСН), хронической болезни почек (ХБП), риск гипогликемий, влияние на массу тела;
- мониторинг эффективности ССТ по уровню HbA1c осуществляется каждые 3 мес;
- изменение (интенсификация) ССТ при ее неэффективности (т.е. при отсутствии достижения индивидуальных целей HbA1c) выполняется не позднее чем через 3- 6 мес.

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):

Таблица 9. Сахароснижающие препараты, используемые для лечения СД 2 типа

Фармакологическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Препараты СМ	Гликлазид	Перорально	А
	Глимепирид		А
	Глибенкламид		А
Глиниды	Репаглинид	Перорально	А
Бигуаниды	Метформин	Перорально	А
ТЗД (глитазоны)	Пиоглитазон	Перорально	А
Ингибиторы α -глюкозидаз	Акарбоза	Перорально	А
арГПП-1	Дулаглутид	Подкожно	А
	Лираглутид		А
	Ликсисенатид		А
	Эксенатид		А
	Семаглутид		А
	Семаглутид	Перорально	А
иДПП-4	Ситаглиптин	Перорально	А
	Алоглиптин		А
	Вилдаглиптин		А
	Линаглиптин		А
иНГЛТ-2	Эмпаглифлозин	Перорально	А
	Дапаглифлозин		А
	Канаглифлозин		А
Комбинированные препараты	Ситаглиптин+Метформин	Перорально	А
	Алоглиптин+Метформин		
	Вилдаглиптин+Метформин		
	Линаглиптин+Метформин		
	Дапаглифлозин+Метформин		
	Эмпаглифлозин+Метформин		
	Канаглифлозин+Метформин		
	Линаглиптин+Эмпаглифлозин		
Инсулины ультракороткого действия (аналоги инсулина человека)	Инсулин лизпро	Подкожно или внутривенно	А
	Инсулин аспарт		А
	Инсулин глулизин		А
Инсулины короткого	Инсулин растворимый	Подкожно	А

действия	человеческий генно-инженерный	или внутривенно	
Инсулины средней продолжительности действия	Изофан-инсулин человеческий генно-инженерный	Подкожно	A
Инсулины длительного действия (аналоги инсулина человека)	Инсулин гларгин 100 ЕД/мл	Подкожно	A
	Инсулин детемир 100 ЕД/мл	Подкожно	A
Инсулины сверхдлительного действия (аналоги инсулина человека)	Инсулин деглудек	Подкожно	A
	Инсулин гларгин 300 ЕД/мл		A
Готовые смеси инсулинов короткого действия и НПХ-инсулинов	Инсулин двухфазный человеческий генно-инженерный	Подкожно	A
Готовые смеси аналогов инсулина ультракороткого действия и протаминированных аналогов инсулина ультракороткого действия	Инсулин лизпро двухфазный 25/75	Подкожно	A
	Инсулин лизпро двухфазный 50/50		A
	Инсулин аспарт двухфазный		A
Готовые комбинации аналогов инсулина сверхдлительного действия и аналогов инсулина ультракороткого действия	Инсулин деглудек + инсулин аспарт в соотношении 70/30	Подкожно	A
Комбинированные инъекционные препараты длительного и сверхдлительного инсулина и арГПП-1	Инсулин гларгин + ликсисенатид	Подкожно	A
	Инсулин деглудек + лираглутид		A

Таблица 10. Сравнительная эффективность, преимущества и недостатки сахароснижающих препаратов:

Группа препаратов	Снижение HbA1c на монотерапии, %	Преимущества	Недостатки	Примечания
Средства, влияющие на инсулинорезистентность				
МФ	1,0 – 2,0	– низкий риск гипогликемии – не влияет на массу тела – улучшает липидный профиль – доступен в	– желудочно-кишечный дискомфорт – потенциальный кардиопротективный эффект (не доказан в	Противопоказан при сниженном СКФ ≤ 30 мл/мин, при печеночной недостаточности; заболеваниях, сопровождающихся гипоксией; алкоголизме;

		<p>фиксированных комбинациях (с СМ, ИДПП-4)</p> <ul style="list-style-type: none"> – снижает риск инфаркта миокарда у пациентов с СД 2 типа и ожирением – снижает риск развития СД 2 типа у лиц с НТГ – низкая цена 	<p>комбинации с СМ)</p> <ul style="list-style-type: none"> – риск развития ЛА (редко) - Возможен дефицит вит В12 	<p>ацидозе любого генеза; беременности и лактации. Препарат должен быть отменен в течение 2 суток до и после выполнения рентгеноконтрастных процедур.</p>
<p>ТЗД (глитазоны) – пиоглитазон</p>	0,5 – 1,4	<ul style="list-style-type: none"> – снижение риска макрососудистых осложнений (пиоглитазон) – низкий риск гипогликемии – улучшение липидного спектра крови – потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток – снижение риска развития СД 2 типа у лиц с НТГ 	<ul style="list-style-type: none"> – прибавка массы тела – периферические отеки – увеличение риска переломов трубчатых костей у женщин – медленное начало действия – высокая цена 	<p>Противопоказаны при заболеваниях печени; отеках любого генеза; сердечной недостаточности любого функционального класса; ИБС в сочетании с приемом нитратов; кетоацидозе; в комбинации с инсулином; при беременности и лактации</p>
Средства, стимулирующие секрецию инсулина (секретогоги)				
<p>Препараты СМ – гликлазид – глимепирид – глибенкламид</p>	1,0 – 2,0	<ul style="list-style-type: none"> – быстрое достижение эффекта – опосредованно снижают риск микрососудистых осложнений – нефро- и кардиопротекция (гликлазид) – низкая цена 	<ul style="list-style-type: none"> – риск гипогликемии – быстрое развитие резистентности – прибавка массы тела – нет однозначных данных по сердечно-сосудистой безопасности, особенно в комбинации с МФ 	<p>Противопоказаны при почечной (кроме, гликлазида, глимепирида и гликвилона) и печеночной недостаточности; кетоацидозе; беременности и лактации.</p>
<p>Глиниды – репаглинид</p>	0,5 – 1,5	<ul style="list-style-type: none"> – контроль постпрандиальной гипергликемии – быстрое начало действия – могут быть использованы у лиц с нерегулярным режимом питания 	<ul style="list-style-type: none"> – риск гипогликемии (сравним с СМ) – прибавка массы тела – нет информации по долгосрочной эффективности и безопасности – применение кратно количеству приемов пищи – высокая цена 	<p>Противопоказаны при почечной (кроме репаглинида) и печеночной недостаточности; кетоацидозе; беременности и лактации.</p>

Средства с инкретиновой активностью				
иДПП-4 – ситаглиптин – вилдаглиптин – линаглиптин – алоглиптин	0,5 – 1,0	– низкий риск гипогликемий – не влияют на массу тела – доступны в фиксированных комбинациях с МФ – потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток	– потенциальный риск панкреатитов у ситаглиптина (не подтвержден) – высокая цена	Возможно применение на всех стадиях ХБП, включая терминальную с соответствующим снижением дозы (линаглиптин без снижения дозы). Противопоказаны при тяжелой печеночной недостаточности (кроме линаглиптина); кетоацидозе; беременности и лактации
арГПП-1 – эксенатид – лираглутид – ликсисенатид – дулаглутид – семаглутид	0,8 – 1,8	– низкий риск гипогликемии – снижение массы тела – снижение АД – потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток	– желудочно-кишечный дискомфорт – формирование антител (преимущественно на эксенатиде) – потенциальный риск панкреатита (не подтвержден) – инъекционная форма введения (кроме таблетированной формы семаглутида) – высокая цена	Противопоказаны при тяжелой почечной и печеночной недостаточности; кетоацидозе; беременности и лактации, у детей и подростков в возрасте до 18 лет (кроме лираглутида)
Средства, блокирующие всасывание глюкозы				
Ингибитор альфа-глюкозидаз – акарбоза	0,5 – 0,8	– не влияет на массу тела – низкий риск гипогликемии – снижает риск развития СД 2 типа у лиц с НТГ	– желудочно-кишечный дискомфорт – низкая эффективность – прием 3 раза в сутки	Противопоказан при заболеваниях ЖКТ; почечной и печеночной недостаточности; кетоацидозе; беременности и лактации.
Средства, ингибирующие реабсорбцию глюкозы в почках				
Ингибиторы НГЛТ-2 – дапаглифлозин – эмпаглифлозин – канаглифлозин	0,8- 0,9	– низкий риск гипогликемии – снижение массы тела – эффект не зависит от наличия инсулина в крови – умеренное снижение АД – снижение общей и сердечно-сосудистой смертности, частоты госпитализаций по поводу	–риск урогенитальных инфекций –риск гиповолемии –риск кетоацидоза –высокая цена	- Противопоказаны при кетоацидозе, беременности, лактации - Требуется коррекция дозы при снижении СКФ: прекратить прием эмпаглифлозина и дапаглифлозина при устойчивом рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м ² , канаглифлозина менее 30 мл/мин/1,73 м ² - Требуется осторожность при

		ХСН у лиц с подтвержденными ССЗ		назначении: – в пожилом возрасте (см. инструкцию к применению) – при хронических урогенитальных инфекциях – при приеме мочегонных средств - Препарат должен быть отменен в течение 2 суток до и после выполнения рентгеноконтрастных процедур, больших оперативных вмешательств.
ИНСУЛИНЫ				
Инсулины	1,5 – 3,5	– высокая эффективность – снижает риск микро- и макрососудистых осложнений	– высокий риск гипогликемии – прибавка массы тела – требует частого контроля гликемии – инъекционная форма	Нет противопоказаний и ограничений в дозе. Инсулины являются биологическими продуктами и они не взаимозаменяемы. При смене инсулинов необходимо учитывать вопросы взаимозаменяемости и вести непрерывную оценку «польза-риск» [3], [26].

Таблица 11. Рациональные комбинации сахароснижающих препаратов [3].

	Мет-формин	иДПП-4	ПСМ/глиниды	ТЗД	иНГЛТ-2	арГПП-1	Базальный инсулин ³	Инсулин короткого действия ³
Мет-формин		+	+	+	+	+	+	+
иДПП-4	+		+	+	+	НР	+	НР
ПСМ/глиниды	+	+		+	+	+	+	НР
ТЗД	+	+	+		+	+	НР ¹	НР ¹
иНГЛТ-2	+	+	+	+		+ ²	+	+
арГПП-1	+	НР	+	+	+ ²		+	НР
Базальный инсулин ³	+	+	+	НР ¹	+	+		+
Инсулин короткого действия ³	+	НР	НР	НР ¹	+	НР	+	

Примечания:

+ рациональная комбинация; НР нерациональная комбинация;

¹ за исключением подтвержденных случаев выраженной инсулинорезистентности;

² у отдельных препаратов не внесена в инструкцию;

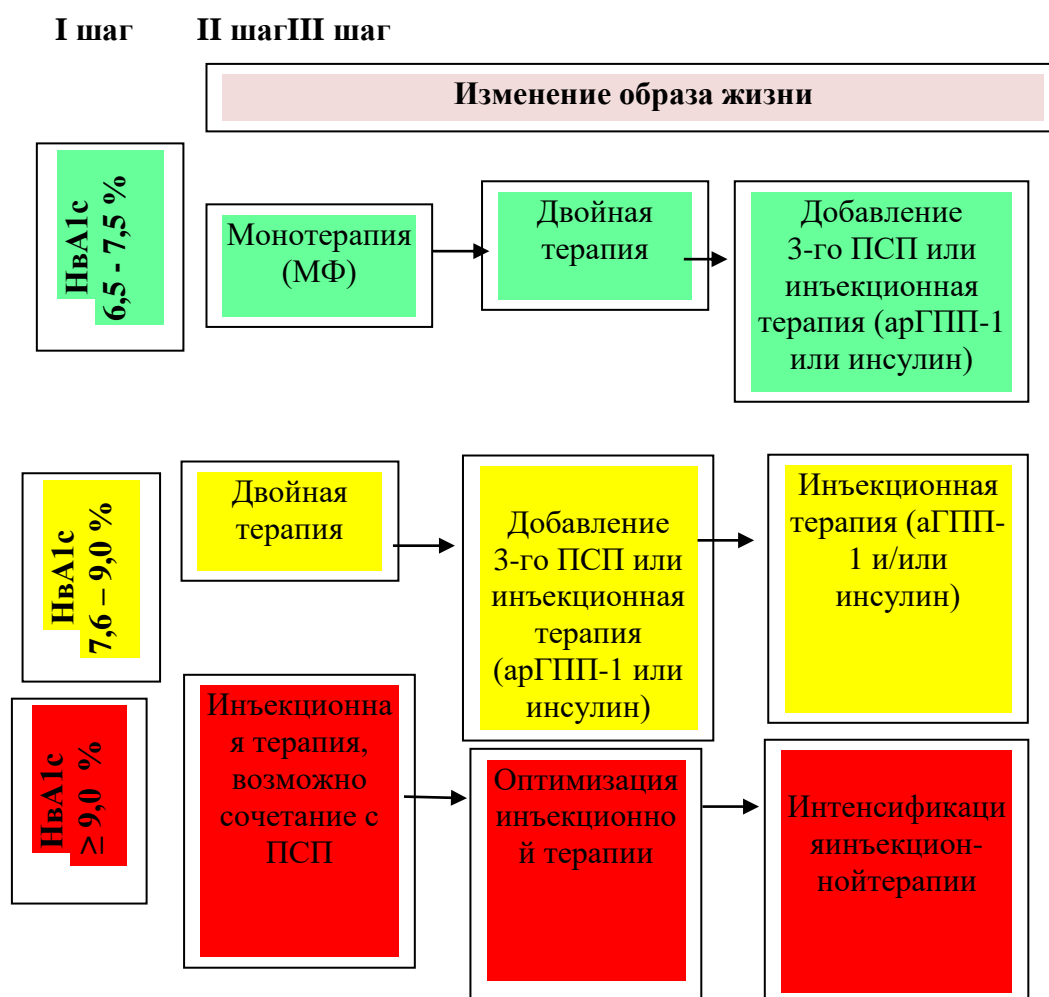
³ включая аналоги инсулина

Нерациональные комбинации сахароснижающих препаратов

- ПСМ + Глинид
- арГПП-1 + нДПП-4
- Два ПСМ
- ТЗД + инсулин*
- ИКД (ИУКД) + нДПП-4, или арГПП-1, или Глинид, или ПСМ

* За исключением подтвержденных случаев выраженной инсулинорезистентности

При выборе стартовой и поддерживающей сахароснижающей терапии СД 2 следует придерживаться следующего Алгоритма [5]:



* - кроме глибенкламида

Порядок расположения препаратов не отражает приоритетности при их выборе

- метформин является приоритетным препаратом для инициации медикаментозной терапии СД 2 типа, при условии переносимости препарата и отсутствии противопоказаний;

- пациентам с АССЗ рекомендуется использование в составе сахароснижающей терапии арГПП-1 или иНГЛТ-2, обладающих доказанными сердечно-сосудистыми преимуществами, с целью снижения сердечно-сосудистых и почечных рисков;
- у пациентов с ХБП рекомендуется использование в составе сахароснижающей терапии иНГЛТ-2 или арГПП-1 для снижения рисков прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых событий;
- у пациентов с ХСН или с высоким риском развития ХСН рекомендуется использование в составе сахароснижающей терапии иНГЛТ-2;
- у больных с высоким риском гипогликемий рекомендуется рассмотреть в составе сахароснижающей терапии препараты, характеризующиеся низким риском их развития: метформин, иДПП-4, арГПП-1, иНГЛТ-2, ТЗД.

3.2 Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения): нет.

3.3 Хирургическое вмешательство: нет

3.4 Дальнейшее ведение:

Таблица 12. Перечень лабораторных показателей, требующих динамического контроля у пациентов СД 2 типа:

Лабораторный показатель	Частота обследования
Самоконтроль гликемии	В дебюте заболевания и при декомпенсации – ежедневно несколько раз в день. В дальнейшем, в зависимости от вида ССТ: - на интенсифицированной инсулинотерапии: не менее 4 раз ежедневно; - на ПССТ и/илиа ГПП-1 и/или базальном инсулине: не менее 1 раза в сутки в разное время суток + 1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сутки) в неделю; - на готовых смесях инсулина: не менее 2 раз в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сутки) в неделю; - на диетотерапии: 1 раз в неделю в разное время суток;
HbA1c	1 раз в 3 месяца
Биохимический анализ крови (общий белок, холестерин, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицериды,	1 раз в год (при отсутствии изменений)

билирубин, АСТ, АЛТ, креатинин, расчет СКФ, К, Na,)	
ОАК	1 раз в год
ОАМ	1 раз в год
Определение в моче соотношения альбумина и креатинина	1 раз в год
Определение кетоновых тел в моче и крови	По показаниям
Определение ИРИ	По показаниям

**При появлении признаков хронических осложнений СД, присоединении сопутствующих заболеваний, появлении дополнительных факторов риска вопрос о частоте обследований решается индивидуально.*

Таблица 13. Перечень инструментальных обследований, необходимых для динамического контроля у пациентов СД 2 типа *[3, 7]

Метод инструментального обследования	Частота обследования
СМГ	По показаниям, не реже 4-х раз в год
Контроль АД	При каждом посещении врача. При наличии АГ –самоконтроль АД
Осмотр ног и оценка чувствительности стоп	При каждом посещении врача
ЭНГ нижних конечностей	1 раз в год
ЭКГ	1 раз в год
ЭКГ (с нагрузочными тестами)	1 раз в год
Рентгенография органов грудной клетки	1 раз в год
УЗДГ сосудов нижних конечностей и почек	1 раз в год
УЗИ органов брюшной полости	1 раз в год
Фотосъемка глазного дна (фундус-камера)	1 раз в год, по показаниям - чаще

**При появлении признаков хронических осложнений СД, присоединении сопутствующих заболеваний, появлении дополнительных факторов риска вопрос о частоте обследований решается индивидуально.*

3.5 Индикаторы эффективности лечения:

- достижение индивидуальных целей НВА1с и гликемии;
- достижение целевых показателей липидного обмена;
- достижение целевых уровней АД;
- развитие мотивации к самоконтролю.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации:

- состояние декомпенсации углеводного обмена, некорректируемое в амбулаторных условиях;
- часто повторяющиеся гипогликемии в течение месяца и более;
- прогрессирование неврологических и сосудистых (ретинопатия, нефропатия) осложнений СД 2 типа, синдром диабетической стопы;
- беременные с СД 2 типа, выявленным во время беременности.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

комы -гиперосмолярная, гипогликемическая, кетоацидотическая, молочнокислая.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

6. Осуществляется подбор адекватной сахароснижающей терапии.

5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента: нет.

5.2 Немедикаментозное лечение: смотрите подпункт 3.2 пункта 3.

5.3 Медикаментозное лечение: смотрите подпункт 3.3 пункта 3.

5.3.1 Рекомендации по контролю гликемии у пациентов с СД 2 типа и ОКС с подъемом сегмента ST/без подъема сегмента ST

- Гипергликемия – один из основных предикторов неблагоприятных исходов у больных ОКС.
- Гипогликемия может усиливать ишемию миокарда, приводить к гемореологическим нарушениям и отрицательно влиять на течение ОКС у больных СД.
- Целевой уровень гликемии у больных с ОКС рекомендуется поддерживать в следующем диапазоне:
 - глюкоза плазмы перед едой в течение суток 6,1–7,8 ммоль/л
 - при наличии медицинских показаний, препятствующих достижению строгого контроля гликемии, допустимо ее повышение до 10,0 ммоль/л
 - необходимо избегать снижения глюкозы плазмы менее 6,0 ммоль/л.
- Выбор сахароснижающей терапии для достижения целевого уровня гликемии зависит от клинической ситуации и должен быть индивидуализирован с учетом рекомендаций Консенсуса ADA/EASD (2018), ADA (2021), ESC/EASD (2019), Казахстанского консенсуса по диагностике и лечению сахарного диабета (2019).

Сахароснижающая терапия при ОКС:

- тиазолидиндионы и бигуаниды при развитии ОКС должны быть немедленно отменены (УД 1А). Тиазолидиндионы могут вызывать задержку жидкости, способствуя тем самым развитию застойной сердечной недостаточности;
- метформин противопоказан больным СД и ОКС из-за риска развития лактатацидоза при развитии тканевой гипоксии и неизученного влияния на ранние и отдаленные клинические исходы ОКС;
- перед проведением рентгеноконтрастных вмешательств/исследований следует отменить иНГЛТ-2 и метформин;
- наличие у больного СД 2 типа ОКС не является показанием к переводу на инсулинотерапию. Многие больные могут продолжать проводимую ранее сахароснижающую терапию. Показания к назначению инсулина в целом такие же, как у больных без ОКС (УД 1С);
- при назначении инсулинотерапии наиболее оптимальным методом быстрого и управляемого достижения компенсации углеводного обмена является непрерывная в/в инфузия инсулина короткого (ультракороткого) действия.

5.3.2 Рекомендации по сахароснижающей терапии у больных СД 2 и ХСН

- Отсутствуют данные о положительном влиянии строгого контроля гликемии на сердечно-сосудистые события у больных СД с ХСН (УД 1А);
- Предпочтение должно отдаваться средствам с доказанной способностью снижать риск сердечно-сосудистых событий и/или кардиоваскулярную смертность, сердечную недостаточность, частоту гипогликемий, набора веса;
- Метформин безопасен при лечении больных СД с ХСН (сохраненной фракцией выброса), однако он противопоказан больным с тяжелой почечной или печёночной недостаточностью из-за риска развития лактатацидоза и ОПП (УДД 2, УУР А);
- Инсулин приводит к задержке натрия и способен усугубить задержку жидкости, что может привести к нарастанию ХСН (УД 3В);
- Препараты сульфонилмочевины также могут усугублять ХСН и должны использоваться с осторожностью (УД 1А);
- Тиазолидиндионы приводят к задержке натрия и воды, увеличивая риск прогрессирования ХСН, в связи с чем их назначение не рекомендуется у больных с ХСН (УД 2А);
- Ингибиторы ДПП-4 не увеличивают риск сердечно-сосудистых событий и тяжесть ХСН (УД 1А);
- Агонисты рецепторов ГПП-1 не увеличивают госпитализацию по поводу ХСН у больных СД (УД 1А);

- Ингибиторы НГЛТ-2 предотвращают развитие и уменьшают тяжесть ХСН, а также увеличивают выживаемость (УД 1А).

5.4 Хирургическое вмешательство:

Метаболическая (бариатрическая) хирургия

Метаболическая хирургия у лиц с СД ставит целью не просто уменьшить массу тела пациента, но также добиться благоприятных метаболических эффектов (нормализации гликемии и показателей липидного обмена).

1. Метаболическая хирургия рекомендуется для лечения СД 2 типа у взрослых пациентов с ИМТ $> 35 \text{ кг/м}^2$, не достигших контроля гликемии после нескольких попыток нехирургического лечения ожирения (изменения образа жизни и медикаментозной терапии) (УД 1А).

2. Решение о проведении операции должно основываться на мнении мультидисциплинарной команды, включающей эндокринолога, хирурга, терапевта/кардиолога, диетолога, психиатра, при необходимости - других специалистов (УД 1А).

3. Метаболическая хирургия не рекомендована лицам с обострением язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки; онкологическими заболеваниями, продолжительность ремиссии которых после лечения составляет менее 5 лет; психическими расстройствами: тяжелыми депрессиями, психозами (в том числе, хроническими), злоупотреблением психоактивными веществами (алкоголем, наркотическими и иными психотропными), некоторыми видами расстройств личности (психопатиями); заболеваниями, угрожающими жизни в ближайшее время, тяжелыми необратимыми изменениями со стороны жизненно важных органов (ХСН III-IV функциональных классов, печеночная, почечная недостаточность и др.); беременным женщинам (УД 4 С).

4. В раннем послеоперационном периоде рекомендуется частый мониторинг гликемии – не менее 4 раз в сутки. При возникновении гипогликемии на фоне исходной сахароснижающей рекомендуется постепенная отмена препаратов (УД 3В).

5. В послеоперационном периоде рекомендуется длительное, часто пожизненное наблюдение с определением статуса усвоения макро- и микронутриентов. При необходимости рекомендовано восполнение дефицита витаминов/нутриентов (УД 3В).

5.5 Дальнейшее ведение: смотрите подпункт 3.5 пункта 3.

5.6 Индикаторы эффективности лечения: смотрите подпункт 3.6 пункта 3.

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

6.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Нурбекова Акмарал Асылевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова»;
- 2) Базарбекова Римма Базарбековна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологией АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», Председатель РОО «Ассоциация врачей-эндокринологов Казахстана»;
- 3) Данырова Лаура Бахытжановна – кандидат медицинских наук, заведующая курсом эндокринологии АО «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней»;
- 4) Танирберген Ажар Танирбергенкызы – клинический фармаколог отдела клинических испытаний лекарственных препаратов АО «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней».

6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

6.3 Рецензенты:

- 1) Таубалдиева Жаннат Сатыбаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней НАО «Медицинский университет Астана».
- 2) Дурманова Айгуль Калыбаевна – доктор медицинских наук, заведующая программой общей терапии Департамента внутренней медицины КФ «University Medical Center».

6.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

6.5 Список использованной литературы:

- 1) AmericanDiabetesAssociation. Standards of medical care in diabetes - 2021. DiabetesCare, 2021, Sep;44(9):2182. doi: 10.2337/dc21-ad09. Epub 2021 Jun 16.
- 2) Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). DiabetesCare 2018 Dec; 41(12): 2669-2701.
- 3) Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова, 10-й выпуск. Москва, 2021.
- 4) World Health Organization. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Abbreviated Report of a WHO Consultation. World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/CHP/CPM/11.1).

- 5) Базарбекова Р.Б., Досанова А.К., Нурбекова А.А., Раисова А.М., Даньярова Л.Б., Консенсус по диагностике и лечению сахарного диабета, издание 5-ое. Алматы, 2019.
- 6) 2019 ESC Guidelines on diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal* (2019) 00, 1-69
- 7) Zhang M, Zhang L, Wu B, Song H, An Z, Li S. Dapagliflozin treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014 Mar;30(3):204-21.
- 8) Raskin P. Sodium-glucose cotransporter inhibition: therapeutic potential for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013 Jul;29(5):347-56.
- 9) Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, et al. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 83-90.
- 10) Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2014; 37: 1650-9.
- 11) Nisly SA, Kolanczyk DM, Walton AM. Canagliflozin, a new sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, in the treatment of diabetes. // *Am J Health Syst Pharm*. – 2013. – 70(4). – P. 311–319.
- 12) Lamos EM, Younk LM, Davis SN. Canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013;9(6):763–75.
- 13) White NH, Chase HP, Arslanian S, Polonsky W, Traylor L, Gao L, Wei W, Ameer B, Stuhr A, Vlajnic A. Improved treatment satisfaction in patients with type 1 diabetes treated with insulin glargine 100U/mL versus NPH insulin: An exploration of key predictors from two randomized controlled trials. *J Diabetes Complications*. 2017 Mar;31(3):562-568.
- 14) L. L. Ilag, M. A. Deeg, T. Costigan, P. Hollander, T. C. Blevins, S. V. Edelman, et al. Evaluation of immunogenicity of LY2963016 insulin glargine compared with Lantus® insulin glargine in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obesity and Metabolism*, January 8, 2016.
- 15) Fogelfeld L, Dharmalingam M, Robling K, Jones C, Swanson D, Jacober S. A randomized, treat-to-target trial comparing insulin lispro protamine suspension and insulin detemir in insulin-naïve patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2010 Feb;27(2):181-8.
- 16) Reynolds LR. Comparing insulins detemir and glargine in type 2 diabetes: more similarities than differences. *Commentary. Postgrad Med*. 2010 Jan;122(1):201-3.

- 17) Becker RH et al. New insulin glargine 300 Units provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units. *Diabetes Care*. 2015;38:637-43.
- 18) Riddle MC et al. New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 2 Diabetes Using Basal and Mealtime Insulin: Glucose Control and Hypoglycemia in a 6-Month Randomized Controlled Trial (EDITION 1). *Diabetes Care*. 2014;37:2755-62.
- 19) Bolli GB et al. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes Metab*. 2015;17: 386-94.
- 20) Overview of Clinical Trial Program and Applicability of Insulin Degludec/Insulin Aspart in Diabetes Management Ganapathi Bantwall¹, Subhash K Wangnoo², M Shunmugavelu³, S Nallaperumal⁴, KP Harsha⁵, Arpandev Bhattachary.
- 21) Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Two IDegAsp (One Explorative) Preparations and Two Insulin Degludec (One Explorative) Preparations in Japanese Subjects. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01868555*.
- 22) Aroda VR et al; LixiLan-L Trial Investigators. Erratum. Efficacy and Safety of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLan-L Randomized Trial. *Diabetes Care* 2016;39:1972-1980. *Diabetes Care*. 2017 Apr 20.
- 23) Stephen CL, Gough, Rajeev Jain, and Vincent C Woo. Insulin degludec/liraglutide (IDegLira) for the treatment of type 2 diabetes.
- 24) Dual Action of Liraglutide and Insulin Degludec in Type 2 Diabetes: A Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide, Insulin Degludec and Liraglutide in Subjects With Type 2 Diabetes (DUAL™ I) *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01336023*.
- 25) Insulin degludec/liraglutide (IDegLira) Treatment to Improve Glycemic Control in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus NDA 208583 Briefing Document.
- 26) “Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues”. European Medicines Agency. 26 February 2015 EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005Rev. 1 Committee for Medicinal products for Human Use (CHMP).
- 27) Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. Ildiko Lingvay et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019 [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30311-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30311-0)
- 28) Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. Bernard Zinman et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 356–67

- 29) Comparing once-weekly semaglutide to incretin-based therapies in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Mishriky B.M et al. *Diabetes & Metabolism* 45 (2019) 102–109
- 30) Evaluation of the long-term cost-effectiveness of once-weekly semaglutide versus dulaglutide for treatment of type 2 diabetes mellitus in the UK. Adie Viljoen et al. *Diabetes ObesMetab.* 2018;1–11.
- 31) Management of Patients with Type 2 Diabetes with Once-Weekly Semaglutide Versus Dulaglutide, Exenatide ER, Liraglutide and Lixisenatide: A Cost-Effectiveness Analysis in the Danish Setting. Peter Gæde et al. *Diabetes Ther* (2019) 10:1297–1317. <https://doi.org/10.1007/s13300-019-0630-6>
- 32) Once-weekly semaglutide for patients with type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis in the Netherlands. Barnaby Hunt et al. *BMJ Open Diab Res Care* 2019;7:e000705. doi:10.1136/bmjdr-2019-000705
- 33) Стандарты Международного Совета по Офтальмологии по диабетической ретинопатии <http://www.icoph.org/downloads/ICODRGuideline-Russian.pdf>
- 34) Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association <https://care.diabetesjournals.org/content/40/3/412>
- 35) Diabetic retinopathy screening: a short guide (2020) <https://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/diabetic-retinopathy-screening-a-short-guide-2020>

Методы скрининга СД 2 типа [2, 3]

Для выявления пациентов, возможно, имеющих диабет 2 типа, проводится скрининг. Скрининг СД 2 типа начинается с определения гликемии натощак. В случае обнаружения нормогликемии или нарушения гликемии натощак (НГН) – больше 5,5 ммоль/л, но меньше 6,1 ммоль/л по капиллярной крови и больше 6,1 ммоль/л, но меньше 7,0 ммоль/л по венозной плазме назначается проведение перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ).

ПГТТ не проводится:

- на фоне острого заболевания;
- на фоне кратковременного приема препаратов, повышающих уровень гликемии (глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, тиазиды, бета-адреноблокаторы и др.)

ПГТТ следует проводить утром на фоне не менее чем 3-дневного неограниченного питания (более 150 г углеводов в сутки). Тесту должно предшествовать ночное голодание в течение минимум 8-14 часов (можно пить воду). После забора крови натощак испытуемый должен не более чем за 5 мин выпить 75 г безводной глюкозы или 82,5 г моногидрата глюкозы, растворенных в 250-300 мл воды. Для детей нагрузка составляет 1,75 г безводной глюкозы на кг массы тела, но не более 75г. Через 2 часа осуществляется повторный забор крови.

Показания к проведению скрининга на бессимптомный диабет

Скринингу подлежат все лица, имеющие ИМТ ≥ 25 кг/м² и нижеперечисленные факторы риска:

- малоподвижный образ жизни;
- родственники 1-й линии родства, страдающие сахарным диабетом;
- этнические популяции с высоким риском сахарного диабета;
- женщины, имеющие в анамнезе роды крупным плодом или установленный гестационный диабет;
- гипертензия ($\geq 140/90$ мм рт. ст или на антигипертензивной терапии);
- уровень ЛПВП 0,9 ммоль/л (или 35 мг/дл) и/или уровень триглицеридов 2,82 ммоль/л (250 мг /дл);
- наличие HbA_{1c} $\geq 5,7\%$, предшествующих нарушенной толерантности к глюкозе или нарушенной гликемии натощак;
- кардиоваскулярные заболевания в анамнезе;
- другие клинические состояния, ассоциированные с инсулинорезистентностью (в том числе ожирение тяжелой степени, черный акантоз);
- синдром поликистозных яичников.

Если тест нормальный, необходимо повторять его каждые 3 года. В случае отсутствия факторов риска, **скрининг проводится всем лицам старше 45 лет.** Если тест нормальный, необходимо повторять его каждые 3 года.