

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ,
НАУКИ И ИННОВАЦИИ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

ЧАРТАКОВА ХАЛИМАХОН ХАКИМЖАНОВНА

«ЭНДОКРИНОЛОГИЯ»

**САХАРНЫЙ ДИАБЕТ.
ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ,
ПРОФИЛАКТИКА.**

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Лечебное дело -60910200

Педиатрическое дело - 60910300

по учебным направлениям

**КАФОЛАТ ТАФАККУР
АНДИЖАН-2024**

УДК: 616.4
ББК: 52.51
Ч--23

АВТОР:

Чартакова Х.Х. - Старший преподаватель кафедры
«Госпитальной терапии и эндокринологии»
Андижанского государственного медицинского
института

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

Каримова М.М. - д.м.н. доцент, заведующая кафедрой «Эндокринологии и
гематологии» Фарганского медицинского института
общественного здоровья

Юсупова Ш.К. - д.м.н. доцент, заведующая кафедрой
«Госпитальной терапии и эндокринологии»
Андижанского государственного медицинского
института

***Чартакова/Сахарный диабет. Диагностика, лечение, профилактика: -
учебное пособие/Кафолат тафаккур-Андижан 2024/128 стр.***

Учебное пособие на тему: «Сахарный диабет. Диагностика, лечение, профилактика» составлена для студентов медицинских вузов, в свою очередь является учебным пособием, который включает в себя новые современные информации по данной теме.

Данное учебное пособие предоставляет необходимые знания для изучения этиологических, патогенезных и структурных изменений при патологических процессах и заболеваниях в организме человека, а также в клетках, тканях и органах. В данном пособии отражены этиологии заболеваний, патоморфогенез, анатомо-морфологические и структурные основы, а также методы клинико-анатомического анализа.

ISBN: 978-9910-711-05-3



8830

© «ЧАРТАКОВА ХАЛИМАХОН» -2024
© «КАФОЛАТ ТАФАККУР» МЧЖ - 2024

СОДЕРЖАНИЕ

Аннотация	4
Введение	5
Эмбриогенез поджелудочной железы	6
Топография поджелудочной железы	10
Гормоны поджелудочной железы	14
Определение и классификация сахарного диабета	26
Сахарный диабет I-типа	31
Сахарный диабет II-типа	32
Другие специфические типы диабета	33
Другие генетические синдромы, ассоциированные с диабетом	38
Клиническая картина сахарного диабета	39
Диагностические критерии сахарного диабета и других категорий гипергликемии	47
Сахарный диабет I-типа. Этиология и патогенез.	55
Сахарный диабет II-типа. Этиология и патогенез.	61
Немедикаментозная терапия; питание, физические нагрузки	66
Профилактика сахарного диабета -II-типа	72
Опросники для выявления лиц с высоким риском развития сахарного диабета -II-типа	75
Психологические аспекты сахарного диабета	79
Особенности сахарного диабета -I- и -II-типа в детском и подростковом возрасте	81
Сахарный диабет в пожилом возрасте	92
Сахарный диабет и беременность	99
Гестационный сахарный диабет	107
Метаболический синдром	111
Эволюция диагностических критериев	112
Литература	127

АННОТАЦИЯ

Учебное пособие на тему: «Сахарный диабет. Диагностика, лечение, профилактика» составлена для студентов медицинских вузов, в свою очередь является учебным пособием, который включает в себя новые современные информации по данной теме.

Данное учебное пособие предоставляет необходимые знания для изучения этиологических, патогенезных и структурных изменений при патологических процессах и заболеваниях в организме человека, а также в клетках, тканях и органах. В данном пособии отражены этиологии заболеваний, патоморфогенез, анатомо-морфологические и структурные основы, а также методы клинико-анатомического анализа.

АННОТАЦИЯ

«Кандли диабет. Диагностика, даволаш, профилактика» мавзудаги ўқув кўлланма тиббиёт институтларнинг талабалари учун ўқув адабиёти сифатида тайёрланган бўлиб, кўлланмада янги замонавий мавзуга оид маълумотлар билан бойитилган. Ушбу дарсликда одам организмидаги патологик жараёнлар ва касалликларда, шунингдек ҳужайралар, тўқималар ва органлардаги этиологик, патоген ва структуравий ўзгаришларни ўрганиш учун зарур билимлар берилган.

Ушбу кўлланмада «Эндокрин касалликлари»да касалликлар этиологияси, патоморфогенези, анатомик, морфологик ва тузилиш асослари ҳамда клиник-анатомик таҳлил усуллари ўз аксини топган.

ANNOTATION

A textbook on the topic: «Diabetes mellitus» is compiled for students of medical universities, in turn, it is a textbook that includes new modern information on this topic. This textbook provides the necessary knowledge to study the etiological, pathogenic and structural changes in pathological processes and diseases in the human body, as well as in cells, tissues and organs.

This manual reflects the etiology of diseases, pathomorphogenesis, anatomical, morphological and structural foundations, as well as methods of clinical and anatomical analysis in «Diabetes mellitus».

ВВЕДЕНИЕ

Современная диабетология это одна из наиболее динамично развивающихся отраслей медицины, в которой буквально каждые несколько лет появляются принципиально новые средства диагностики, профилактики и лечения сахарного диабета и его осложнений.

Все инновационные технологии немедленно находят отражение в международных и национальных рекомендациях и алгоритмах по эффективному контролю состояния здоровья больных сахарным диабетом.

Целью написания данного учебного пособия явилось обобщение наиболее современных представлений об этиологии, патогенезе, диагностике, профилактике и лечении, а также возможностях медико-генетического прогнозирования развития сахарного диабета I и II типов.

Наряду с анализом международных данных, в книге представлен многолетний опыт работы специализированных отделений эндокринологических научных центров.

В учебном пособии детально представлены эпидемиологические данные о распространённости заболеваемости сахарным диабетом в мире.

Пристальное внимание уделено особенностям диагностики и лечения сахарного диабета у отдельных категорий больных: в детском и пожилом возрасте, при беременности, при необходимости хирургических вмешательств.

Представленные в руководстве алгоритмы медицинской помощи больным сахарным диабетом базируются на международных и национальных стандартах, принятых Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), Американской диабетической ассоциацией (ADA), Международной диабетической федерацией (IDF), Российской ассоциацией эндокринологов (РАЭ), в основу которых легли результаты рандомизированных клинических исследований, выполненных согласно требованиям доказательной медицины.

Учебное пособие адресована эндокринологам и диабетологам, терапевтам и кардиологам, педиатрам, хирургам, врачам общей практики, студентам и аспирантам, а также всем специалистам, принимающим непосредственное участие в лечении больных сахарным диабетом.

ЭМБРИОГЕНЕЗ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Поджелудочная железа (ПЖ) это одна из самых филогенетически древних желез позвоночных организмов.

Зачатки ПЖ появляются у круглоротых (миноги, миксины). У рыб отдельно расположенные дольки железы лежат в брыжейке тонкой кишки, у амфибий происходит чёткая дифференцировка отделов тонкого кишечника. При этом многолопастная (многодольчатая) ПЖ расположена в проксимальной петле тонкого кишечника.

Через железу проходит желчевыводящий проток, в который впадают множественные выводящие протоки поджелудочной железы.

Поджелудочная железа рептилий и птиц целостна, хорошо отграничена и имеет собственный главный проток, впадающий в двенадцатиперстную кишку. У млекопитающих поджелудочная железа чётко изолирована, имеет единичный *Вирзунгов проток* и прослойками стромы подразделяется на дольки, состоящие из *экзокринной* и *эндокринной* паренхимы называемая (*островки Лангерганса*).

В развитии ПЖ принимают участие элементы *эндодермы* и *мезенхимы*. Из первых развивается *паренхима* органа, из вторых его *строма*.

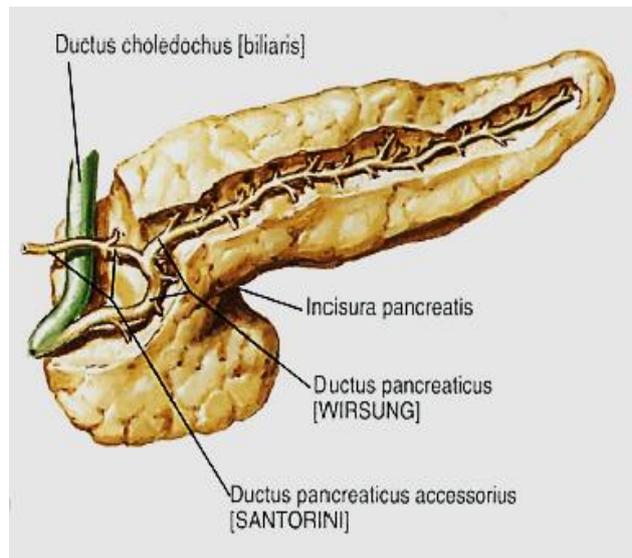
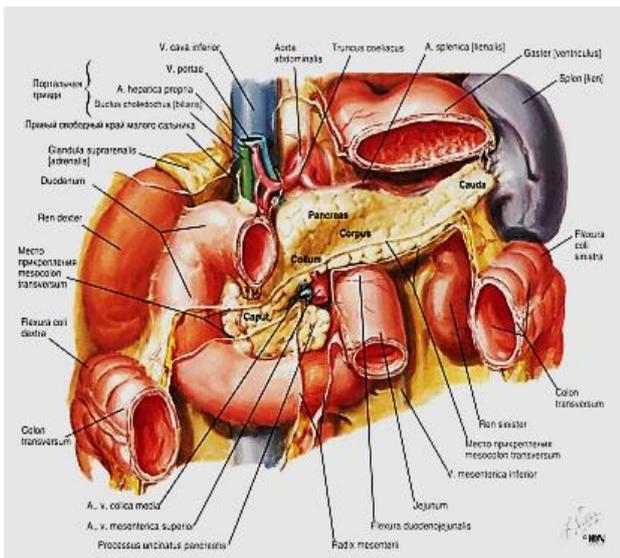
Паренхима поджелудочной железы

Паренхима ПЖ происходит из двух выростов эндодермы двенадцатиперстной кишки: *дорсального* и *вентрального*.

Дорсальный вырост появляется первым на 3-й неделе внутриутробного развития человека в области дорсальной стенки двенадцатиперстной кишки.

Вентральный вырост образуется примерно на 4-й неделе эмбриогенеза в углу, образованном стенкой кишки и зачатком печени.

Дорсальный вырост врастает между листками брыжейки кишки, а вентральный распространяется в каудальном направлении. В дальнейшем зачатки сближаются и на 6-7-й неделе развития эмбриона сливаются между собой. Дорсальный зачаток даёт основу *тела* и *хвоста* ПЖ, а вентральный *головки* органа.



Паренхима ПЖ вначале представлена тубулярными структурами, которые сообщаются с просветом кишки через сливающиеся между собой протоки двух зачатков. В формирующемся (8-я неделя эмбриогенеза) общем протоке сохраняется дистальная часть (вирсунгов проток), а проксимальная облитерируется. Последняя, однако, может сохраняться в виде добавочного (санториниевого) выводного протока ПЖ. Дифференцировка ПЖ на экзо- и эндокринный компоненты происходит примерно с 10-12-й недели внутриутробного развития.

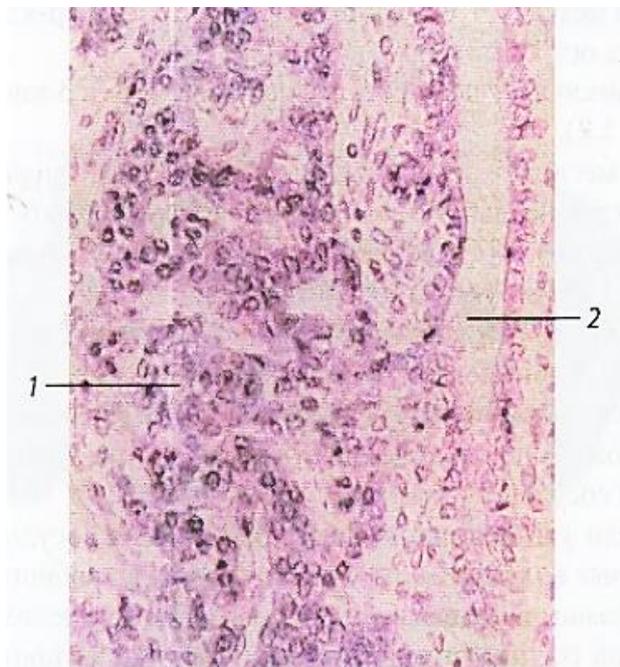
Экзокринная паренхима, с 10-11-й недели эмбриогенеза в тубулярных структурах железы появляются первые ацинусы. С 16-й недели внутриутробное развитие в ПЖ регистрируется чёткая система ветвящихся протоков и концевых отделов, с 18-19-й недели развития в концевых отделах выявляются явные признаки секреции *белковых* и *слизистых* веществ.

Далее происходит апокринизация эпителия концевых отделов и заполнение их просвета секретом. Однако начало пищеварения (околоплодных вод) отмечается уже у 11-недельного эмбриона. К пятому-шестому месяцу внутриутробного развития основная морфофункциональная дифференцировка внешне секреторной паренхимы ПЖ, завершается.

Эндокринная паренхима

Существуют две принципиально различные точки зрения на источники развития островков Лангерганса (ОЛ). Они могут развиваться:

1. из недифференцированных (камбиальных) клеток протокового эпителия, имеют энтодермальное происхождение;
2. из мигрирующих клеток нервного гребешка, подобно другим элементам диффузной эндокринной системы, т.е. имеют эктодермальный генез.



В последнее время вторая гипотеза менее популярна. Однако клетки ОЛ имеют много общего с производными нейроэктодермы, в частности наличие в них нейрон специфической эноплазы и моноаминов.

*Поджелудочная железа
10-недельного эмбриона.*

*Окраска гематоксилином и эозином,
ОЛ (1), связанный со стенкой
выводного протока (2)*

При пролиферации камбиальных протоковых клеток происходит их отшнуровка от стенки протока с образованием островковых клеток.

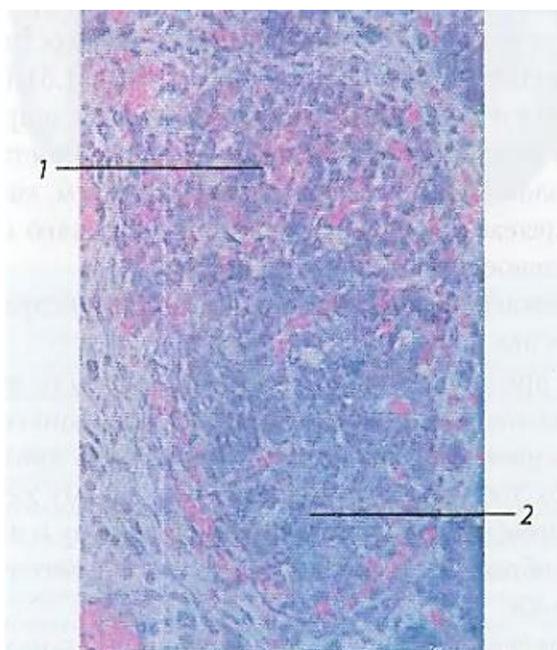
Последние вначале состоят из недифференцированных клеток-незидиобластов. Последующее развитие ОЛ происходит при их тесном взаимодействии с мезенхимой, продуцирующее различные онкобелки, факторы роста и цитокины.

На 8-9-й неделе внутриутробного развития в ПЖ выявляются четыре основных типа клеток ОЛ (α , β , δ , PP).

Структурная дифференцировка ОЛ в эмбриогенезе проходит пять стадий, отражающих прежде всего изменения α -глюкагон-продуцирующих и β -инсулин-продуцирующих клеток:

1. (10-13-я педеля) ОЛ имеет вид узелка, растущего из мелкого выводного протока вокруг кровеносного капилляра.
2. (13-15-я неделя) ОЛ отшнурован от протока, β -клетки занимают центральную часть островка вокруг капилляра.

3. (с 4-го месяца) полюсное расположение α - и β -клеток «биполярные» островки.
4. (с 5-го месяца) α -клетки располагаются по периферии центрально лежащих β -клеток «плащевой» островок и преобладают количественно.
5. (с 7,5 месяцев) α - и β -инсулоциты относительно равномерно распределены по всему ОЛ, окружая кровеносные капилляры.



*Поджелудочная железа
4-месячного плода.
Окраска хромовым гематоксилином по
Помори и флоксином, «Биполярный» ОЛ
с α - (1) и β - (2) клетками*

Строма поджелудочной железы

У 4-недельного эмбриона соединительная ткань составляет до 80% массы ПЖ и имеет клеточное строение. С 6-й недели эмбриогенеза появляются и дифференцируются волокнистые структуры стромы. Одновременно активируются процессы ангиогенеза и дифференцировки сосудов.

С 8-й недели у эмбриона по ходу кровеносных сосудов врастают безмиелиновые нервные волокна. К 3-му месяцу внутриутробного развития в строме ПЖ имеется развитая разветвлённая сеть нервов. Последние заканчиваются в междольковой соединительной ткани и на стенках протоков. К концу 3-го месяца формируются нервные ганглии, а к 5-6-му месяцу безмиелиновые нервные волокна.

ТОПОГРАФИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Поджелудочная железа располагается забрюшинно, позади желудка, в верхней половине живота. Функционально и анатомически она связана с двенадцатиперстной кишкой, печенью и желудком, поэтому её изучают вместе с органами верхнего этажа брюшной полости.

Поджелудочная железа проецируется на переднюю брюшную стенку по горизонтальной линии, соединяющей концы VII-VIII ребер или по горизонтальной линии, проходящей через середину расстояния между мечевидным отростком и пупком, что соответствует уровню тела I поясничного позвонка.

Форма поджелудочной железы индивидуально различна. Она может быть вытянутой, дугообразно изогнутой, молотообразной и углообразной. Чаще встречается вытянутая форма.

Поджелудочная железа условно разделяется на три отдела: *головку*, *тело* и *хвост*. Выделяют также участок между головкой и телом: *шейку* железы.

Головка поджелудочной железы утолщена и приближается по форме к неправильному четырёхугольнику; занимая внутренний изгиб двенадцатиперстной кишки, она прочно фиксирована вместе с общим желчным и поджелудочными протоками к её нисходящей части.

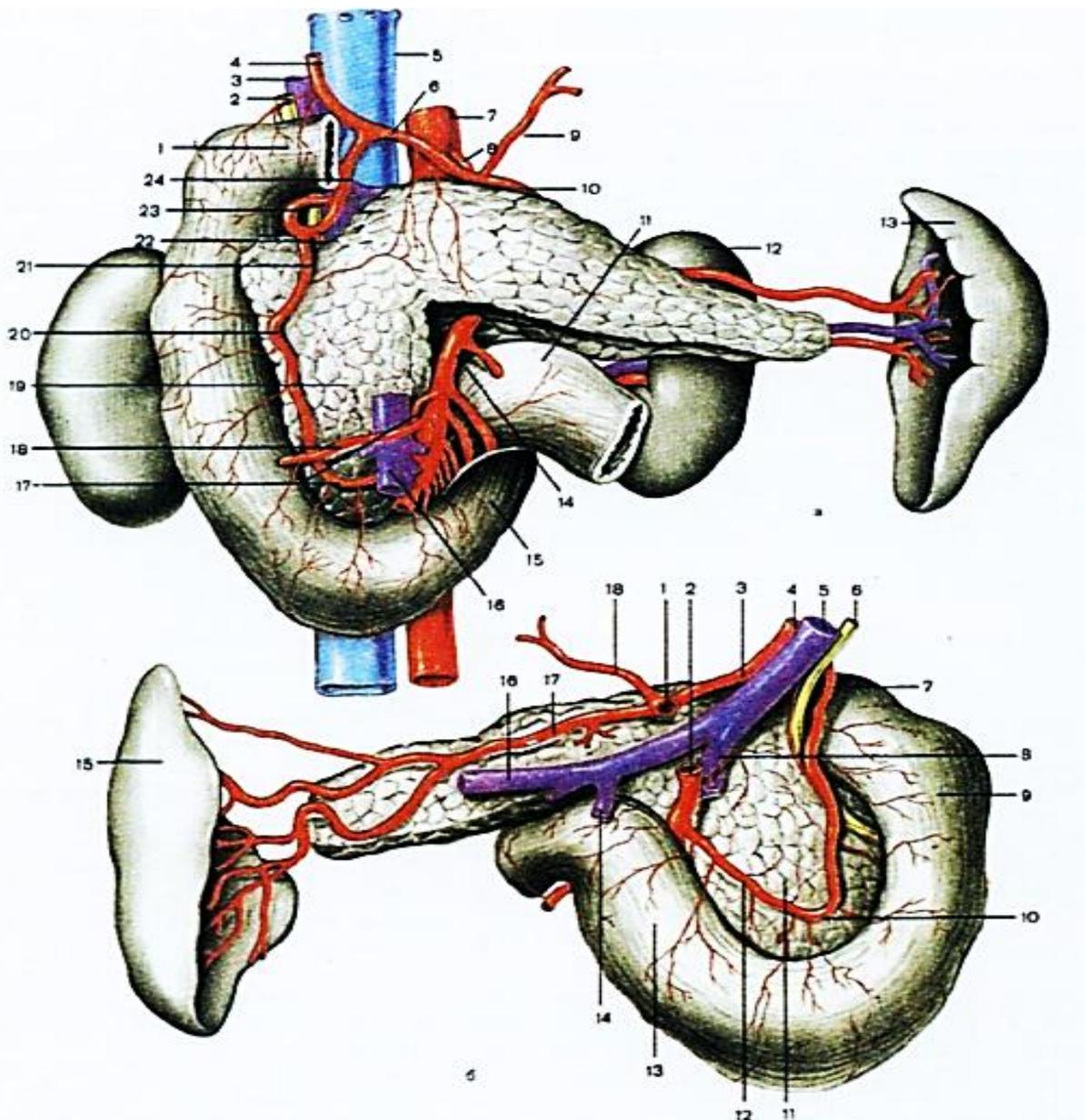
В отдельных случаях головка имеет на нижнем своем крае вытянутую вниз и влево часть, называемую крючковидным отростком, *processus uncinatus*.

В переднезаднем направлении головка уплощена, на поперечном разрезе имеет форму овала. В ней различают переднюю и заднюю поверхности, а также верхний и нижний края.

Тело поджелудочной железы представляет среднюю, наибольшую часть органа. По форме её сравнивают с продолговатой трёхгранной призмой, имеющей переднюю, заднюю и нижнюю поверхности. Правая часть передней поверхности несколько выступает вперед, образуя сальниковый бугор, *tuber omentale pancreatis*. На задней поверхности расположено различно выраженное продольное углубление для проходящей здесь селезеночной вены.

Хвост поджелудочной железы уплощен и не имеет граней. В нём различают переднюю и заднюю поверхности, а также верхний и нижний края. Форма его обычно конусовидная или грушевидная. Длина поджелудочной железы 16-17 см (возможны колебания от 14 до 23 см).

Ширина органа в области головки 5 см (колебания от 3,0 до 7,5 см), в области тела в среднем 3,5 см, в области хвоста 0,3-3,4 см. Толщина головки в норме 1,3-3,4 см, тела 1,0- 2,8 см, хвоста 0,6-2 см.



A: вид спереди: 1-верхняя часть двенадцатиперстной кишки; 2-общий желчный проток; 3-воротная вена; 4-собственно печеночная артерия; 5-нижняя полая вена; 6-общая печеночная артерия; 7-брюшная аорта; 8-чревный ствол; 9-левая желудочная артерия; 10-селезеночная артерия; 11-двенадцатиперстно-

тощекишечный изгиб; 12-левая почка; 13-селезенка; 14-верхняя брыжеечная артерия; 15-нисходящая часть двенадцатиперстной кишки; 16-верхняя брыжеечная вена; 17-передняя нижняя поджелудочно-двенадцатиперстная артерия; 18-средняя толстокишечная артерия; 19-головка поджелудочной железы; 20-передняя артериальная дуга; 21-передняя верхняя поджелудочно-двенадцатиперстная артерия; 22-задняя верхняя поджелудочно-двенадцатиперстная артерия; 23-правая желудочно-сальниковая артерия; 24-желудочно-двенадцатиперстная артерия;

Б: вид сзади: 1-чревный ствол; 2-верхняя брыжеечная артерия; 3-общая печеночная артерия; 4-собственно печеночная артерия; 5-воротная вена; 6-общий желчный проток; 7-задняя верхняя поджелудочно-двенадцатиперстная артерия; 8-верхняя брыжеечная вена; 9-нисходящая часть двенадцатиперстной кишки; 10-задняя артериальная дуга; 11-головка поджелудочной железы; 12-задняя нижняя поджелудочно-двенадцатиперстная артерия; 13-восходящая часть двенадцатиперстной кишки; 14-нижняя брыжеечная вена; 15-селезенка; 16-селезеночная вена; 17-селезеночная артерия; 18-левая желудочная артерия.

Выводная система поджелудочной железы включает мелкие дольковые протоки, которые впадают в основной и добавочный поджелудочные протоки.

Проток поджелудочной железы, *ductus pancreaticus*, формируется путём слияния дольковых протоков большей части органа и прослеживается на протяжении всей железы, располагаясь на равном расстоянии от верхнего и нижнего краев её.

В зависимости от величины железы имеет длину от 9 до 26 см (в среднем около 20 см). Диаметр его в области головки наибольший и равен 3,5 мм.

В области большого дуоденального сосочка он соединяется с общим желчным протоком или открывается самостоятельно. У места соединения проток поджелудочной железы имеет собственный гладкомышечный сфинктер, функционирующий совместно со сфинктером печёчно-поджелудочной ампулы, что обеспечивает регуляцию поступления в двенадцатиперстную кишку только поджелудочного сока или поджелудочного сока и желчи одновременно.

Добавочный проток поджелудочной железы, *ductus pancreaticus accessorius*, располагается в верхнепередних отделах головки железы и встречается в 94 % случаев.

Он соединяется с главным протоком в головке на расстоянии 2,5-3,5 см от устья последнего, чаще впадает самостоятельно на малом дуоденальном сосочке двенадцатиперстной кишки.

Длина добавочного протока поджелудочной железы колеблется от 2 до 6 см, диаметр его равен 1-5 мм.

Поджелудочная железа малоподвижна. Головка её смещается только вместе с прилежащей частью двенадцатиперстной кишки.

Хвост железы более подвижен, он без особых затруднений выделяется из клетчатки поджелудочно-селезеночной связки.

Участие в фиксации органа связок поджелудочной железы относительно мало. Они представляют собой складки брюшины при переходе её на переднюю поверхность органа с соседних областей.

Выделяют желудочно-поджелудочную, привратниково-поджелудочную и поджелудочно-селезеночную связки.

Поджелудочно-селезеночная связка, *lig. pancreaticolienale*, является продолжением диафрагмально-селезеночной связки и представляет собой складку брюшины, которая тянется от хвоста железы к воротам селезенки.

Кровоснабжение головки поджелудочной железы, как и двенадцатиперстной кишки, осуществляется главным образом из передней и задней артериальных дуг, образованных двумя верхними (из *a. gastroduodenalis*) и двумя нижними (от начального отдела *a. mesenterica superior*) панкреатодуоденальными артериями.

От каждой из названных дуг в паренхиму головки отходит от 3 до 7 артерий. Тело и хвост поджелудочной железы снабжаются кровью из *tr. pancreatici* от селезеночной артерии.

Отток венозной крови происходит непосредственно в воротную вену и её главные притоки *vv. lienalis et mesenterica superior*.

Регионарными лимфатическими узлами первого этапа для поджелудочной железы являются пилорические, панкреатодуоденальные, верхние и нижние поджелудочные, а также селезеночные узлы.

Лимфатическими узлами второго этапа являются предаортальные, латеральные кавальные, посткавальные, расположенные на уровне ворот обеих почек.

Источниками иннервации железы являются чревное, печеночное, верхнебрыжеечное, селезеночное и левое почечное сплетения. Их многочисленные ветви образуют переднее и заднее нервные сплетения головки и тела железы, тесно связанные друг с другом.

Нервные сплетения поджелудочной железы представляют собой мощную рефлексогенную зону, раздражение которой может вызвать шоковое состояние.

ГОРМОНЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

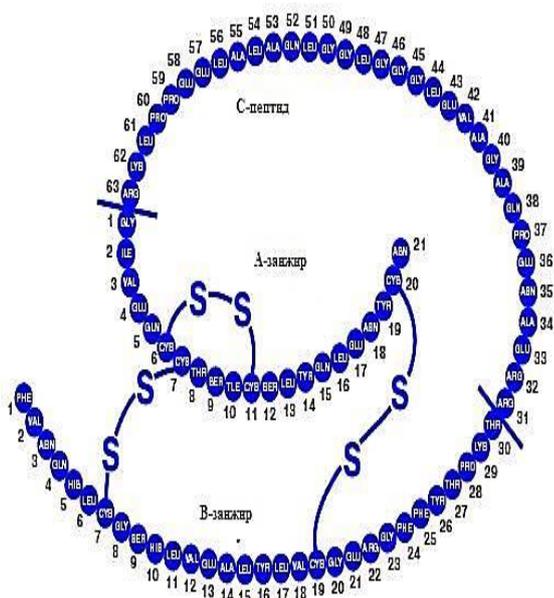
В островковых клетках поджелудочной железы присутствует множество гормонально-активных соединений (соматолиберин, гастрин, вазоактивный интестинальный пептид, тиролиберин и др.), но двумя основными гормонами этой железы, которые в норме секретируются в кровь, являются полипептидные соединения *инсулин* и *глюкагон*, выделяемые соответственно β - и α -клетками островков Лангерганса.

В островках присутствуют и δ -клетки, вырабатывающие соматостатин, а также клетки, выделяющие панкреатический полипептид.

Инсулин

Открытие инсулина связано в основном с именами канадских исследователей Бантинга и Беста, которые в начале 20-х годов XX в. получили из поджелудочной железы собак экстракт, снижающий в экспериментальных и клинических условиях уровень глюкозы в крови и моче, в конце 20-х годов инсулин был изучен уже в кристаллической форме.

Инсулин состоит из α - и β -цепей (соответственно 21 и 30 аминокислотных остатков с глицином и фениладалацином на N-концах), связанных



дисульфидными мостиками между остатками цистина в положениях α_7 - β_7 и α_{20} - β_{19} . В α -цепи молекулы инсулина присутствует дополнительный дисульфидный мостик между остатками цистеанина в положениях 6 и 12.

Секреция инсулина

Секреция инсулина, в результате которой во внеклеточную жидкость (и в конце-концов в кровь портальной вены печени) попадают жвимолярные количества активного гормона и С-пептида, происходит путём экзоцитоза, т.е. постепенного перемещения гранул по микротрубочкам (состоящим из белка тубулина) к плазматической клеточной мембране, слияния с ней и растворения мембраны в месте контакта с выбросом содержимого гранул в интерстициальное пространство и последующей его диффузии в капиллярную кровь. Секреторные гранулы перемещаются по направлению к клеточной мембране под влиянием активированной протеинкиназы-С и целого ряда других белковых факторов.

Прикрепление гранул к мембране происходит за счёт взаимодействия их поверхностных белков с соответствующим белком клеточной мембраны. Образующийся комплекс активирует внутриклеточные факторы, необходимые для экзоцитоза.

Вблизи клеточной мембраны секреторные гранулы окружаются сетью актиновых микрофиламентов.

Са-кальмодулин это зависимая протеинкиназа-II фосфорилирует белок синапсин-I, что сопровождается дезагрегацией актиновых волокон и способствует экзоцитозу гранул.

Скорость этих перемещения от комплекса Гольджи к плазматической мембране β -клетки составляет примерно 0,8 мкм/с.

Если гранула в течение нескольких дней не подвергается экзоцитозу и остается в цитоплазме β -клетки, то инсулин разрушается лизосомными ферментами (кринофагия).

Непосредственным стимулом секреторного процесса, независимо от природы действующего фактора, служат ионы кальция, которые вместе с протенокиназой-С обуславливают агрегацию тубулина в микротрубочки и вызывают сокращение микрофиламентов (вследствие фосфорилирования тубулина и миозинкиназы). Поступлению кальция в β -клетки способствует деполяризация их мембран. Мембранный потенциал покоя определяется работой аденозинтрифосфат чувствительных (АТФ-чувствительных) калиевых каналов. Повышение внутриклеточного уровня АТФ (что имеет место при окислении глюкозы) ингибирует работу калиевых каналов и мембрана β -клетки деполяризуется. Это приводит к открытию потенциально зависимых кальциевых каналов и в конечном счёте к экзоцитозу инсулина.

В действии кальция принимает участие белок кальмодулин. Влияние первичного стимула модулируется циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ).

Различают *базальную* и *стимулированную* секрецию инсулина.

Базальная (или «тащаксовая», между приёмами пищи) секреция сохраняется и при низкой концентрации глюкозы в крови (менее 4 ммоль/л), тогда как стимулированная происходит лишь при повышении уровня гликемии.

Скорость секреции инсулина, обеспечивающая его базальную концентрацию в плазме периферической крови (10-20 мкед/мл, или 0,4-0,8 мг/мл), составляет 0,25-1,5 ед/ч.

О значении базальной секреции гормона свидетельствует тот факт, что искусственные системы инфузии инсулина, программа которых не только предусматривает повышение его уровня перед едой, но и обеспечивает базальную концентрацию гормона, гораздо эффективнее нормализуют

гликемию у больных диабетом, чем одно только введение повышенных доз инсулина перед едой.

Несмотря на эквимолярность секреции инсулина и С-пептида, молярная концентрация последнего в периферической крови превышает концентрацию инсулина. Это объясняется гораздо более медленным клиренсом С-пептида.

Печень элиминирует около 60% попадающего в неё с кровью воротной вены инсулина и гораздо слабее задерживает С-пептид. Поэтому молярное отношение инсулин С-пептид в периферической крови может служить мерилем задержки инсулина в печени.

При повышении β -клеточной секреции содержание инсулина (но не С-пептида) в периферической крови может быть на порядок меньше, чем в крови воротной вены. Таким образом, печень оказывается объектом действия наиболее высоких концентраций инсулина.

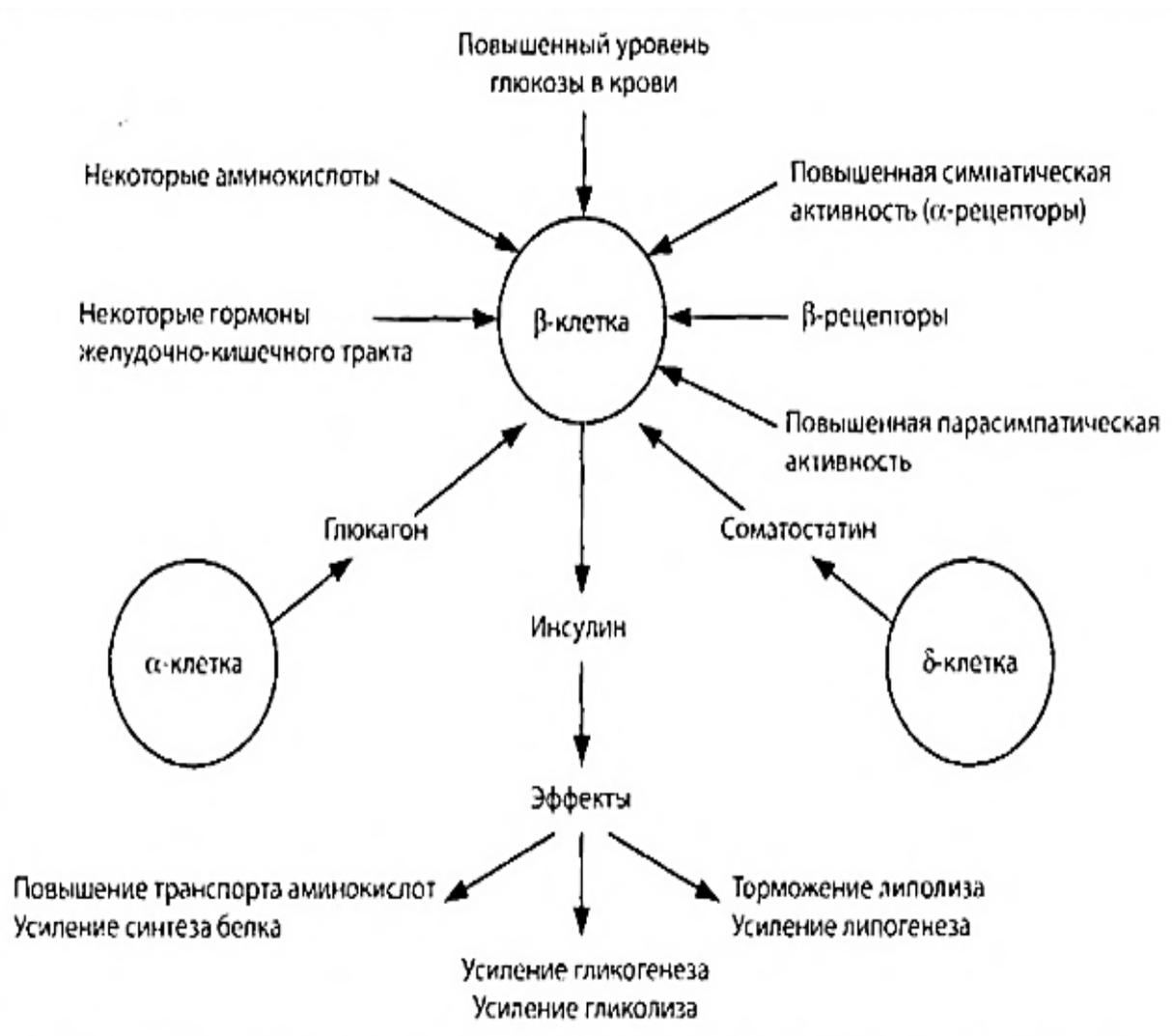
Одновременно с инсулином и С-пептидом в кровь попадает и определённое количество проинсулина, на долю которого приходится около 15% инсулина, определяемого таким методом, как радио-иммунологический анализ.

Биологическая активность проинсулина составляет менее 10% активности инсулина, но из-за более медленного клиренса (период полужизни проинсулина в сыворотке в 4-5 раз превышает период полужизни инсулина) его эффект продолжается дольше.

Инсулино-подобной активностью обладают и соматомедины (инсулино-подобные факторы роста I и II), которые синтезируются и секретируются не поджелудочной железой, а периферическими тканями (главным образом печенью) под влиянием гипофизарного гормона роста.

Между этими факторами и проинсулином существует структурная гомология. Их рост стимулирующая активность почти на два порядка выше активности инсулина, а метаболическая в 2 раза ниже.

На данном рисунке показаны эндогенные факторы, влияющие на секрецию инсулина.



При стимуляции β -клеток секреция инсулина меняется двуфазно, остро возрастая в течение первых 2-5 мин, затем снижаясь и вновь нарастая, но уже существенно медленнее и дольше. Первая реакция в отличие от второй не требует синтеза белка и связана с опустошением «зрелых» гранул, находящихся вблизи плазматической мембраны клетки.

Во вторую фазу инсулин выделяется из менее доступного внутриклеточного запаса (пула). Этот запас по мере его истощения пополняется заново синтезируемым гормоном.

Основным стимулом к синтезу и секреции инсулина служит повышение концентрации глюкозы в крови.

Глюкоза и инсулин связаны такой же системой обратной связи, какая существует внутри многих эндокринных систем (гипофизарно-тиреоидной, гипофизарно-надпочечниковой, гипофизарно-гонадной), только в данном случае гонадных регулятором секреции инсулина является не концентрация тройного гормона (которого в этой системе не существует), а уровень регулируемого гормоном метаболического параметра.

Анологичные взаимоотношения существуют, между внеклеточным содержанием кальция и паратгормоном.

Глюкагон

Секретируемый α -клетками островков поджелудочной железы глюкагон представляет собой одноцепочный полипептид (около 3,5 кДа), состоящий из 29 аминокислотных остатков с остатками гетидина на N-конце и треонина на C-конце молекулы.

Аминокислотная последовательность глюкагона у большинства видов млекопитающих одинакова. Глюкагон принадлежит к суперсемейству белков, которое включает также секретин, вазоактивный интестинальный пептид, ГИП и соматолиберин. Все эти соединения обладают рядом общих свойств (в частности, потенцируют глюкозо зависимую секрецию инсулина β -клетками).

Основную роль во взаимодействии глюкагона со специфическими мембранными рецепторами клеток отводят N-концевой и центральной частям молекулы. Ген глюкагона человека, расположенный на хромосоме 2, состоит из 6 экзонов и 5 интронов. Каждый функциональный домен синтезируемого белка кодируется отдельным экзоном. Ген глюкагона экспрессируется не только в α -клетках поджелудочной железы, но и в эндокринных (L) клетках кишечника. Транскрипт этого гена обнаружен и в мозге. Подобно инсулину на рибосомах шероховатого эндоплазматического ретикулума вначале образуется крупная молекула-препроглюкагон, который в комплексе Гольджи превращается в проглюкагон, называемый *глицептином*.

В цитоплазматических гранулах α -клеток глицептин расщепляется на N-концевой пептид, собственно глюкагон и C-концевой гексапептид.

В процессе секреции, осуществляемой путём экзоцитоза, в кровь попадают в основном продукты протеолиза глицептина.

В других тканях процессинг проглюкагона происходит по иному. Так, в L-клетках кишечника и клетках гипоталамуса образуется не только глюкагон с массой 3,5 кДа, но главным образом глицентип и другие глюкагоно подобные пептиды. Глюкоза, *стимулирующая* секрецию *инсулина*, ингибирует секрецию глюкагона α -клетками.

Форболовые эфиры и аналогия диацилглицерина стимулируют транскрипцию мРНК препроглюкагона в α -клетках.

В условиях хронической гипергликемии уровень этой мРНК в α -клетках резко падает. Инсулин также тормозит транскрипцию гена глюкагона. Эффект глюкозы, как и в случае секреции инсулина, требует её внутриклеточного метаболизма. Как в α -, так и β -клетках окисление глюкозы сопровождается повышением концентрации ионов кальция. Однако в отличие от (β -клеток секреторная активность α -клеток при повышении внутриклеточного уровня кальция снижается. Аналогичное действие кальция оказывает и на секрецию паратгормона клетками околощитовидных желез.

Выделяясь в кровь воротной вены, глюкагон влияет главным образом на печень, в которой очень быстро стимулирует гликогенолиз, а затем глюконеогенез и кетогенез.

Печень задерживает примерно треть попадающего в неё глюкагона. Концентрация глюкагона в периферической крови составляет около 10^{-12} - моль. Помимо самого глюкагона, в крови присутствует много разных пептидов, взаимодействующих с антителами к этому гормону.

Часть из них представляет собой продукты распада глюкагона либо его полимеры или мономеры, ассоциированные с белками крови «большой глюкагон», около 150 кДа.

На долю «большого глюкагона» приходится примерно 50% общего содержания глюкагона в плазме. Он обладает гораздо более длительным периодом полужизни в крови, реагирует на специфические стимулы гораздо

инертнее, чем «истинный глюкагон» и сохраняется после панкреатомии.

Глюкагон, как отмечалось выше, не только усиливает печеночную продукцию глюкозы, но и стимулирует секрецию инсулина, в результате чего при действии небольших доз глюкагона выделение глюкозы из печени может и не изменяться.

Благодаря такой *бигормональной* реакции потребление белка не приводит к гипогликемии (которой следовало бы ожидать, если бы аминокислоты стимулировали только секрецию инсулина). Ответ печени на изменение концентрации глюкагона довольно быстро затухает.

Глюкагон усиливает гликогенолиз в печени в концентрации почти в 50 раз меньшей, чем адреналин.

Кетогенное действие глюкагона объясняется его активирующим влиянием на гормоночувствительную липазу и повышением вследствие этого содержания свободных жирных кислот в крови и их доставки в печень.

Кроме того, при высоком соотношении глюкагон/инсулин в портальной крови в клетках печени падает активность карнитинацилтрансферазы, необходимой для окисления жирных кислот, что также способствует образованию кетоновых тел. Стимулирующие эффекты глюкагона наиболее отчетливо проявляются при быстром изменении скорости его введения и на фоне блокады секреции инсулина. Следует подчеркнуть, однако, что на фоне отсутствия инсулина торможение синтеза или секреции глюкагона практически не сказывается на скорости продукции глюкозы и кетоновых тел печенью.

Если аргинин и лейцин стимулируют секрецию инсулина и глюкагона, то важнейший субстрат глюконеогенеза лананин избирательно стимулирует секрецию глюкагона.

Как рассматривалось ранее, усиление печеночной продукции глюкозы при этом возможно лишь в случае снижения секреции инсулина, обладающего *антигликогенолитическим* и *антигликогеногенным* действием.

Глюкокортикоиды, секреция которых при голодании, как и при других видах стресса, увеличивается, сенсibiliзируют α -клетки к действию аланина.

Раздражение симпатических нервов, тормозя секрецию инсулина, усиливает секрецию глюкагона. Ацетилхолин стимулирует, секрецию обоих панкреатических гормонов.

Пероральный приём белка сопровождается большим приростом уровня глюкагона, чем это могло бы определяться просто повышением концентрации аминокислот в плазме.

В отличие от ситуации с инсулином, основную роль в этом эффекте играет не ГИП, а другие гормоны желудочно-кишечного тракта (инкретины), особенно панкреозимин-холецистокинин.

Инсулин и соматостатин тормозят секрецию глюкагона паракринным механизмом. При сниженной продукции инсулина его ингибиторное действие на секрецию глюкагона ослабляется, что обуславливает неадекватно высокую по отношению к уровню гликемии концентрацию глюкагона в крови. Последнее усиливает гипергликемию.

Основные факторы, стимулирующие (↑) и тормозящие (↓) секрецию
инсулина и глюкагона

Факторы	Секреция	
	инсулин	глюкагон
Инсулин	↑	↓
Глукагон	↑	---
Соматостатин	↓	↓
Пищевые вещества		
Глюкоза	↑	↓
Аминокислоты	↑	↑
Жирные кислоты	↑	---
Гормоны желудочно-кишечного тракта		
ГИП	↑	↑
Гастрин	↑	↑
Секретин	↑	↑
Панкреозимин-холецистокинин	↑	↑
Нейромедиаторы		
Ацетилхолин	↑	↑
Кетахоламины	↓	↑
Стрессы		
Физическая нагрузка, травмы	↓	↑
Голодания	↓	↑

Действие энтероглюкагона ограничивается в основном торможением перистальтики кишечника.

Поддержание постоянного уровня глюкозы в крови обусловлено совместным влиянием инсулина и глюкагона на печень. Так, в условиях голодания, когда секреция инсулина падает, уровень глюкагона может возрасти вдвое и соотношение инсулин/глюкагон снижается почти в 10 раз (с 3,0 до 0,4), что обеспечивает поддержание нормогликемии даже при длительном голодании.

Метаболизм глюкагона, как и инсулина, протекает преимущественно в печени. Однако при экзогенном его введении возрастает роль почек в этом процессе. Деградация глюкагона может осуществляться той же протеазой, которая разрушает инсулин. Часть секретируемого глюкагона выделяется с желчью.

Соматостатин

Соматостатин, продуцируемый δ -клетками островков поджелудочной железы, нельзя считать исключительно панкреатическим гормоном. Вырабатывающие его клетки присутствуют во многих тканях: гипоталамусе и других отделах центральной и периферической нервной системы, желудке и кишечнике, щитовидной железе, в крови (за исключением крови портальных вен гипофиза) соматостатин практически не обнаруживается, и ему приписывают преимущественно паракринное действие, т.е. влияние на соседние клетки посредством локальной диффузии. Соматостатин это пептидный гормон, состоящий из 14 аминокислотных остатков.

Его молекула имеет форму петли, замкнутой S-S-связью между цистеинами в 3-м и 14-м положениях. Восстановленный соматостатин действует лишь несколько слабее окисленного. Ген соматостатина расположен на хромосоме 3 и кодирует крупный белок препросоматостатин (около 15 кДа), который после отщепления сигнального пептида превращается в просоматостатин (около 10 кДа).

Тетрадекапептид, т.е. собственно соматостатин, образуется уже секреторных

гранулах. В δ -клетках островков поджелудочной железы продуцируется и соматостатин, состоящий из 28 аминокислотных остатков.

В желудочно-кишечном тракте (преимущественно в толстом кишечнике) основной является именно эта форма гормона. Соматостатин (особенно её С-28 форма) обладает очень широким спектром действия. Он подавляет секрецию ряда гипофизарных гормонов, кальцитонина, паратгормона, иммуноглобулинов, ренина, гормонов желудочно-кишечного тракта, соляной кислоты, бикарбонатов и пищеварительных ферментов.

Соматостатин тормозит всасывание глюкозы в кишечнике, снижает его двигательную активность и уменьшает кровоток в органах брюшной полости. Он влияет на электрическую активность мозга, вызывая поведенческие сдвиги и нарушая координацию движений.

Стимуляторы секреции инсулина (глюкоза, аминокислоты, гормоны желудочно-кишечного тракта, глюкагон, препараты сульфонилмочевины и др.) одновременно усиливают секрецию соматостатина, который ограничивает эффект таких стимуляторов (один из примеров внутриорганной обратной связи). Норадrenalин тормозит секрецию соматостатина.

Метаболизм соматостатина, как и других островковых гормонов, осуществляется преимущественно в печени, в этом процессе принимают участие также эндопептидазы, присутствующие в клетках нервной системы и в крови.

Панкреатический полипептид

В панкреатических островках, помимо α -, (β - и δ -клеток обнаружены и клетки, продуцирующие соединения, состоящее из 36 аминокислотных остатков (4,2 кДа). Это соединение получило название «панкреатический полипептид» (ПП).

Следует отметить, что ПП это единственный из островковых гормонов, который секретируется и ацинарной тканью поджелудочной железы. Его эффекты в сфере обмена веществ исследованы недостаточно, но показано, что, не влияя на секрецию островковых и желудочно-кишечных гормонов, ПП

тормозит внесекреторную функцию поджелудочной железы.

ПП значительно снижает уровень мотилина, хотя и не влияет на перистальтику кишечника и секрецию соляной кислоты и пепсина. Расслабление желчного пузыря под влиянием ПП способствует задержке желчи.

Установлено, что приём пищи, голодание, физическая нагрузка и гипергликемия приводят к повышению уровня ПП в плазме. Содержание ПП в крови увеличивается и с возрастом. Интересно, что глюкоза и жирные кислоты повышают уровень ПП в крови только при приёме *per os*, но не при внутривенном введении.

Стимуляция блуждающего нерва, инсулиновая гипогликемия, активация β - (но не α -) адренорецепторов также усиливают секрецию ПП. Аналогичным действием обладают многие гормоны желудочно-кишечного тракта (пенетрации, бомбезии, секретин и особенно холецистокинин), тогда как соматостатин ингибирует секрецию ПП.

Амилин

Исследование причин частого амилоидоза островковой ткани поджелудочной железы у больных СД-II типа привело к выделению из этой ткани специфического пептида, получившего название *амилин*.

Молекула амилина состоит из 37 аминокислотных остатков с амидной группой на С-конце.

Аминокислотная последовательность амилина высокоомологична последовательности нейропептида, связанного с геном кальцитонина, который экспрессируется в С-клетках щитовидной железы и нервной системе. Ген амилина локализован на коротком плече хромосомы 12 и включает 3 экзона.

Экспрессия этого гена характерна главным образом для β -клеток островковой ткани поджелудочной железы, хотя незначительные количества амилина присутствуют и в других островковых клетках, а также в серотонин содержащих клетках антрального отдела и дна желудка.

В островковых β -клетках амилин локализуется в секреторных гранулах и

выделяется вместе с инсулином. Синтез амилина проходит те же стадии образования нрэйрогормона, прогормона и, наконец, окончательного продукта, которые характерны для других полипептидных гормонов.

В процессе амилина принимают участие те же эндопептидазы, что и в процессе инсулина.

В крови присутствуют и гликозилированные формы амилина, не взаимодействующие с амилиновыми рецепторами. Совместная локализация инсулина и амилина в секреторных гранулах β -клеток обуславливает реакцию амилина в ответ на те же стимулы, которые изменяют секрецию инсулина.

Амилин оказывает цитотоксическое действие, индуцируя апоптоз или вызывая некроз клеток. Отложения амилиновых фибрил (амилоид) в островках, как уже отмечалось, встречаются у подавляющего большинства больных СД II-типа и коррелируют с длительностью и тяжестью заболевания.

Аналогичные отложения имеют место лишь у небольшого процента лиц без диабета. Комплексируясь с некоторыми внутриклеточными белками (шапироны, белки теплового шока), амилин в β -клетках способствует нарушению их функции и ускорению апоптоза.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

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 сахарном диабете сочетается с повреждением, дисфункцией и развитием недостаточности различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов (ВОЗ, 1999).

В развитии диабета участвуют несколько патогенетических процессов; от аутоиммунного повреждения β -клеток поджелудочной железы с развитием в последующем абсолютного дефицита инсулина до нарушений, вызывающих развитие периферической резистентности к действию инсулина.

Основой нарушений метаболизма углеводов, жиров и белков при диабете

является недостаточность действия инсулина в тканях-мишенях.

Недостаток действия инсулина это результат неадекватной секреции инсулина или сниженного тканевого ответа на инсулин. Нарушение секреции инсулина и дефекты его действия часто сосуществуют у одного и того же больного, и порой неясно, какое нарушение является первичной причиной гипергликемии. Подавляющее большинство случаев диабета относится к двум обширным этиопатогенетическим категориям (более детально обсуждающимся ниже).

Причина СД I-типа это абсолютный дефицит секреции инсулина, лица с высоким риском развития этого типа диабета часто могут быть идентифицированы по серологическим признакам аутоиммунного патологического процесса в панкреатических островках, а также по генетическим маркерам.

При СД II-типа причина заключается в комбинации резистентности к инсулину и неадекватного компенсаторного инсулин-секреторного ответа. У этой категории степень гипергликемии достаточна, чтобы привести к патологическим и функциональным изменениям в органах-мишенях, но эта гипергликемия еще не вызывает клинических симптомов и может существовать в течение длительного периода времени до момента выявления диабета.

В течение этого бессимптомного периода можно обнаружить нарушение углеводного обмена путём определения уровня глюкозы плазмы натощак или после пероральной нагрузки глюкозой.

Этиологическая классификация сахарного диабета была предложена ВОЗ в 1999 г. в качестве рекомендательного документа и затем принята во всем мире. В последующие годы, благодаря прогрессу в области диабетологии, были внесены дополнения, но в целом разделение на классы сохранено. Последняя версия классификации предложена Американской диабетической ассоциацией (ADA) в 2010 г. и является наиболее полной.

Этиологическая классификация диабета

1. тип-I больным с любой формой диабета может потребоваться инсулинотерапия на какой-либо стадии их заболевания. Подобное применение инсулина не может само по себе быть основанием для отнесения больного к какому-либо классу. (разрушение β -клеток, приводящее к абсолютному дефициту инсулина):

A. Иммуноопосредованный.

B. Идиопатический.

2. тип-II больным с любой формой диабета может потребоваться инсулинотерапия на какой-либо стадии их заболевания. Подобное применение инсулина не может само по себе быть основанием для отнесения больного к какому-либо классу. (с преимущественной инсулинорезистентностью и относительной недостаточностью инсулина или с преимущественным навлечением секреции инсулина, сочетающимся с инсулинорезистентностью).

3. Другие специфические типы:

A. Генетические дефекты функций β -клеток:

- 1) хромосома 12, HNF-1 α (MODY-3);
- 2) хромосома 7, глюкокиназа (MODY-2);
- 3) хромосома 20,1 INF-4 α (MODY-1);
- 4) хромосома 13, IPF-1 (MODY-4);
- 5) хромосома 17, TTNF-1 β (MODY-5);
- 6) хромосома 2, NcuroD1 (MODY-6);
- 7) митохондриальная ДНК;
- 8) другие.

B. Генетические дефекты действия инсулина:

- 1) инсулинорезистентность типа A;
- 2) лепречаунизм;
- 3) синдром Рабсона-Менденхолла;
- 4) лпоатрофический диабет;

5) другие.

С. Заболевания экзокринного аппарата поджелудочной железы:

1) панкреатит;

2) травма, панкреэктомия;

3) неопластический процесс;

4) кистозный фиброз;

5) гемохроматоз;

6) фиброкалькулёзная панкреатопатия;

7) другие.

Д. Эндокринопатии:

1) акромегалия;

2) синдром Иценко-Кушинга;

3) глюкагонома;

4) феохромоцитома;

5) гипертиреоз;

6) соматостатинома;

7) альдосгерома;

8) другие.

Е. Диабет, индуцированный лекарствами или химическими веществами:

1) вакор (яд для грызунов);

2) нентамидин;

3) никотиновая кислота;

4) глюкокортикоиды;

5) тиреоидные гормоны;

6) диазоксид;

7) агонисты α -адренорецепторов;

8) агонисты (β -адренорецепторов);

9) β -адреноблокаторы;

10) тиазиды;

11) дилантин;

- 12) α -интерферон;
- 13) ингибиторы протеаз (ВИЧ);
- 14) иммуносупрессанты (Tacrolimus);
- 15) опиаты;
- 16) атипичные антипсихотические препараты;
- 17) другие.

Ф. Инфекции:

- 1) врождённая краснуха;
- 2) цитомегаловирус;
- 3) другие.

Г. Необычные формы иммуноопосредованного диабета:

- 1) синдром «ригидного человека» («stiff-man»-syndrom);
- 2) антитела к инсулиновым рецепторам;
- 3) другие.

4. Другие генетические синдромы, иногда ассоциированные с диабетом:

- 1) синдром Дауна;
- 2) синдром Клайнфелтера;
- 3) синдром Тернера;
- 4) синдром Вольфрама;
- 5) атаксия Фридерикса;
- 6) хорей Гектингтона;
- 7) синдром Лоренса-Муна-Бидля;
- 8) миотоническая дистрофия;
- 9) порфирия;
- 10) синдром Прадера-Вилли;
- 11) другие.

5. Гестационный сахарный диабет.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ – I – ТИПА

Иммуноопосредованный диабет. Эта форма диабета, которая диагностируется у 5-10% от общего количества больных, прежде обозначалась терминами *инсулинозависимый диабет*, *СД I-типа*, *диабет с ювенильным началом*, является результатом клеточно-опосредованной аутоиммунной деструкции β -клеток поджелудочной железы.

Маркерами иммунной деструкции β -клеток являются аутоантитела к разным структурам островков (аутоантитела к инсулину, к глютаматдекарбоксилазе, тирозинфосфатазе IA-2 и IA-2 β и к поверхностным антигенам β -клетки. Положительные аутоантитела определяются у 85-90% лиц при первой диагностике гипергликемии натощак. Имеется сильная ассоциация с телами главного комплекса гистосовместимости (HLA) в области DQA, DQB генах. Эти HLA-DR/DQ аллели могут быть как предрасполагающими, так и защитными. При данной форме диабета прогрессирование деструкции β -клеток различно.

В детском возрасте утрата β -клеток происходит быстро и уже к концу первого года заболевания остаточная функция угасает.

У детей и подростков клиническая манифестация заболевания протекает, как правило, с явлениями кетоацидоза.

При развитии заболевания в возрасте после 25 лет отмечается умеренная гипергликемия натощак, которая нередко при присоединении инфекции или стресса может быстро смениться выраженной гипергликемией или кетоацидозом, в то же время у взрослых остаточная функция β -клеток сохраняется достаточно долго. Причём этот уровень является достаточным для предотвращения кетоацидоза в течение многих лет.

Больные с такой формой СД I-типа в конечном счёте становятся зависимыми от инсулина. В дальнейшем секреция инсулина постепенно снижается, и развивается абсолютный дефицит инсулина, что подтверждается низким или неопределяемым уровнем С-пептида плазмы.

Аутоиммунный диабет обычно начинается в детском и подростковом

возрасте, но может развиваться в любом возрасте даже на 8-м или 9-м десятке лет. Аутоиммунная деструкция β -клеток имеет множественные генетические предрасполагающие факторы. На неё также влияют и факторы внешней среды, которые пока плохо изучены.

Часто отмечается сочетание с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как болезнь Грейвса, тиреодит Хашимото, болезнь Аддисона, витилиго, пернициозная анемия, целиакия, миастения гревис, аутоиммунный гепатит.

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ДИАБЕТ

Этиология некоторых форм СД I-типа неизвестна. Такие больные имеют инсулинопению и склонность к кетоацидозу, но у них отсутствуют показатели аутоиммунного процесса. Большинство пациентов это африканского или азиатского происхождения, У лиц с данной формой диабета может выявляться разная степень дефицита инсулина, возможно, она появляется эпизодически и сопровождается явлениями кетоацидоза.

Эта форма диабета имеет чёткое наследование. Нет данных по аутоиммунному поражению β -клеток и не выявлена связь с ILLA. Абсолютная потребность в заместительной инсулинотерапии у этих больных может появляться и исчезать.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ – II – ТИПА

Данная форма диабета, которая прежде называлась инсулиннезависимым диабетом или диабетом пожилых это название, применяемое к больным, имеющим резистентность к инсулину и обычно относительную (чаще, чем абсолютную) недостаточность инсулина.

Большинство больных с этой формой имеют ожирение, и оно само по себе вызывает некоторую степень инсулинорезистентности.

Характерен абдоминальный тип ожирения. Кетоацидоз обычно связан со стрессом в результате другого заболевания, например инфекции. Данная форма диабета часто остается недиагностированной в течение многих лет, так как гипергликемия развивается постепенно, тем не менее такие больные находятся в состоянии повышенного риска развития макро- и микрососудистых

осложнении. Лица с данной формой диабета могут иметь уровень инсулина, близкий к норме или повышенный, одновременно с высоким уровнем гликемии. Риск развития этого типа диабета возрастает с возрастом, ожирением и недостаточной физической активностью. Он возникает чаще у женщин с предшествовавшим гестационным сахарным диабетом и у пациентов с гипертензией и дислипидемией, и его частота варьирует в разных расовых и этнических под группах. Он часто ассоциирован с сильной генетической предрасположенностью, в большей мере, чем аутоиммунная форма СД I-типа. Однако генетика этой формы диабета сложна и пока чётко не определена.

ДРУГИЕ СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ТИПЫ ДИАБЕТА

Генетические дефекты β -клеток

Несколько форм диабета связаны с моногенными дефектами функции β -клеток. Для них характерно начало с лёгкой гипергликемией в молодом возрасте (в основном до 25 лет). Их ранее относили к «диабету молодых со взрослым началом» (maturity-onset diabetes of the young, MODY). Они характеризуются нарушенной секрецией инсулина с минимальными дефектами действия инсулина, наследуются по аутосомно-доминантному типу. Сейчас идентифицируют аномалии в шести генных локусах на разных хромосомах.

Наиболее распространённая форма (MODY-3) связана с мутацией в хромосоме 12 в факторе печеночной транскрипции, обозначаемом как ядерный фактор гепатцитов 1 α (hepatocyte nuclear factor 1 α , HNF-1 α).

Отмечается нарушение толерантности к глюкозе. Гипергликемия может развиваться в среднем в возрасте 23 лет. Ранний маркер это глюкозурия, являющаяся результатом снижения почечного порога.

Вторая форма (MODY-2) связана с мутацией гена глюкокиназы на хромосоме 7p и приводит к дефекту молекулы глюкокиназы.

Глюкокиназа превращает глюкозу в глюкозо-6-фосфат метаболизм которого, в свою очередь, стимулирует секрецию инсулина β -клетками.

Глюкокиназа служит «сенсором глюкозы» для β -клеток. Из-за дефектов гена глюкокиназы необходим повышенный уровень глюкозы плазмы, чтобы

вызвать нормальный уровень секреции инсулина. Мутация гена глюкокиназы характеризуется стабильной гипергликемией натощак, которая проявляется при рождении и не всегда требует лечения. Осложнения развиваются крайне редко.

Подтипы MODY-2 и -3 с мутацией глюкокиназы и HNF-1 α ошибочно принимают за СД I-типа и начинают лечить инсулином. В некоторых случаях этих пациентов относят к СД II-типа и начинают лечить инсулиновыми сенситайзерами.

Другая форма (MODY-1) связана с мутацией гена ядерного фактора гепатоцитов 4 α (HNF-4 α) в хромосоме 20q. HNF-4 α является фактором транскрипции, вовлечённым в экспрессию HNF-1 α .

Специфические генетические дефекты среди значительного числа других случаев с такими же клиническими проявлениями в настоящее время остаются неизвестными. Обнаружена связь точечной мутации в митохондриальной ДНК с сахарным диабетом и т.т) глухотой (MIDD-синдром). Наиболее частая мутация происходит в позиции 3243 тРНК лейцин-гена, что ведёт к замещению аденина на гуадин.

Синдром представляет собой мультиорганное заболевание, наследуемое по материнской линии и проявляющееся СД, нейросенсорной глухотой и макулярной дистрофией сетчатки. Встречается у 1% пациентов с СД и часто остается нераспознанным.

Идентичное повреждение происходит при MEALS-синдроме (митохондриальная миопатия, энцефалопатия, лактоацидоз и инсульноподобный синдром); однако диабет не является частью этого синдрома, что подтверждает различную фенотипическую экспрессию таких генетических дефектов. Выявляется аналогичная точечная мутация 3243 мДНК. Сахарный диабет обусловлен дефектом секреции инсулина. Антитела к β -клеткам отсутствуют. Манифестирует как СД I-типа у 85% и затем протекает как СД II-типа у пациентов. Через 10 лет и более у 45% больных требуется перевод на инсулин. В 15% случаев манифестация происходит в виде инсулинозависимого сахарного диабета, в 50% с кетоацидозом. Возраст дебюта

35-39 лет, отмечается отсутствие ожирения: индекс массы тела (ИМТ) -20 кг/м^2 у 40% 18 кг/ м^2 . Характерно наличие двусторонней нейросенсорной глухоты, макулярной дистрофии сетчатки (линейная пигментация вокруг макулы и диска зрительного нерва у 85% пациентов), нейромышечные расстройства отмечены у 40% больных. У 40% кардиомиопатия, которая может быть причиной смерти. Поражение почек выявляется в 4-6 раз чаще, чем при СД II типа. Генетические аномалии, которые ведут к нарушению превращения проинсулина в инсулин, идентифицированы в некоторых семьях. Они наследуются по аутосомно-доминантному типу. Образующаяся в результате толерантность к глюкозе выражена в лёгкой степени. Подобно этому, продукция мутантных молекул инсулина с низким сродством к инсулиновому рецептору также выявлена в небольшом числе семей, связана с аутосомным наследованием и лишь со слабо нарушенным или даже нормальным метаболизмом глюкозы.

Генетические дефекты в действии инсулина

Существуют необычные причины диабета, являющиеся результатом генетически-детерминированных аномалий действия инсулина.

Метаболические нарушения, связанные с мутациями инсулинового рецептора, могут колебаться от гиперинсулинемии и умеренной гипергликемии до выраженного диабета.

Некоторые индивидуумы с такими мутациями могут иметь *acanthosis nigricans*. У женщин могут отмечаться варикоз и поликистоз яичников. В прошлом этот синдром назывался инсулинорезистентностью типа А.

Лепречаунизм и синдром Рабсона-Менденхолла это два педиатрических синдрома, при которых имеют место мутации в функции инсулинового рецептора и выраженная инсулинорезистентность.

Первый синдром характеризуется специфическими чертами лица, обычно заканчивается летально в младенчестве, в то время как второй сопровождается аномалиями зубов и ногтей, а также гиперплазией эпифиза. Повреждения в структуре и функции рецептора инсулина не подтверждены у больных с

липоатрофическим диабетом. Однако предполагается, что новорождение может иметь место при передаче пострецепторного сигнала.

Заболевания экзокринного аппарата поджелудочной железы

Любой процесс, вызывающий диффузное поражение поджелудочной железы, может привести к диабету.

К таким процессам относятся панкреатит, травма, инфекция, панкреасэктомия и карцинома поджелудочной железы. За исключением рака, поражение должно быть распространённым, чтобы вызвать диабет.

Однако аденокарциномы, которые охватывают лишь небольшую часть железы, все же связаны с диабетом. Это предполагает иной механизм, чем простое сокращение массы β -клеток. Будучи достаточно распространёнными, кистозный фиброз и гемохроматоз также повреждают β -клетки и нарушают секрецию инсулина.

Фиброкалькулёзная панкреатопатия может сопровождаться болями в животе с иррадиацией в область спины и кальцификацией поджелудочной железы, выявляемой рентгенографически. Фиброз поджелудочной железы и кальциевые конкременты в экзокринных протоках обнаруживаются на аутопсии.

Эндокринопатии

Некоторые гормоны (например, гормон роста, кортизол, глюкагон, эпинефрин) являются антагонистами действия инсулина. Избыток этих гормонов (например, при акромегалии, синдроме Кушинга, глюкагономе, феохромоцитоме) может вызвать развитие диабета. Это в основном случается у пациентов с имевшими ранее место дефектами секреции инсулина, и гипергликемии обычно исчезает с устранением избытка гормона.

Индуцированная соматостатиномой и альдостеромой гипокалицимия может вызвать диабет путём ингибирования секреции инсулина. Гликемия, как правило, нормализуется после успешного удаления опухоли.

Диабет, индуцированный лекарствами или химическими веществами

Многие лекарства способны ухудшать секрецию инсулина. Они могут

ускорять развитие диабета у лиц с инсулинорезистентностью. Определённые токсины, такие как вакор (крысиный яд) и внутривенный пептамин, могут постепенно разрушать β -клетки. Существует также много лекарственных препаратов и гормонов, которые могут нарушать действие инсулина, например никотиновая кислота и глюкокортикоиды. У больных, получающих α -интерферон, может развиваться диабет, связанный с образованием антител к островковым клеткам, и в определённых случаях с выраженным дефицитом инсулина. Список, представленный в начале отражает наиболее известные лекарственные, гормональные или вызываемые токсинами формы диабета.

Инфекции

Определённые вирусы связаны с деструкцией β -клеток. Диабет встречается у больных с врождённой краснухой, хотя большинство этих больных имеют HLA и иммунные маркеры, характерные для СД I-типа.

Кроме этого, вирус Коксаки В, цитомегаловирус, аденовирус и эпидемический паротит имеют отношение к возникновению определённых случаев заболевания.

Необычные формы иммуноопосредованного диабета

К этой категории относят два известных состояния, вероятно, бывают и другие. Синдром «ригидного человека» (stiff-man syndrom) это аутоиммунное заболевание ЦНС, характеризующееся ригидностью аксиальных мышц с их болезненным спазмом.

У больных обычно имеются высокие титры аутоантител к глутаматдекарбоксилазе (GAD), и примерно у одной трети из них развивается диабет.

Антитела к инсулиновому рецептору могут вызывать диабет, связываясь с инсулиновым рецептором и блокируя вследствие этого связывание самого инсулина с его рецептором в органах-мишенях. Однако в некоторых случаях эти антитела могут действовать как агонисты инсулина после связывания с рецептором, и поэтому вызывать гипогликемию.

Антитела к рецепторам инсулина иногда выявляются у больных системной

красной волчанкой и другими аутоиммунными заболеваниями. Как и в других случаях выраженной инсулинорезистентности, больные с антителами к инсулиновым рецепторам часто имеют *acanthosis nigricans*. В прошлом этот синдром назывался *инсулинорезистентностью типа B*.

ДРУГИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ДИАБЕТОМ

Многие генетические синдромы сопровождаются повышенной распространённостью сахарного диабета. Сюда относятся хромосомные аномалии синдрома Дауна, синдрома Клайнфельтера и синдрома Тернера.

Синдром Вольфрама является аутосомно-рецессивным заболеванием, характеризующимся диабетом с дефицитом инсулина и отсутствием β -клеток на аутопсии. Дополнительные проявления включают несахарный диабет, гипогонадизм, атрофию зрительного нерва и нейрогенную глухоту.

Гестационный сахарный диабет

Гестационный сахарный диабет определяется как любое нарушение толерантности к глюкозе, впервые выявленное во время беременности. Это определение применяется без учёта того, используется ли для лечения инсулин или только модификация диеты, а также остается ли это состояние после беременности. Через 6 недель и более после окончания беременности женщина должна быть реклассифицирована и отнесена к одной из следующих категорий:

1. диабет;
2. нарушенная гликемия натощак;
3. нарушенная толерантность к глюкозе;
4. нормогликемия.

В большинстве случаев гестационного сахарного диабета регуляция глюкозы возвращается к норме после родоразрешения. Диагноз ставится на основании проведённого стандартного перорального глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы (кроме случаев явного диабета).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА САХАРНОГО ДИАБЕТА

Сахарный диабет I-типа, как правило, характеризуется острым дебютом заболевания, быстрым развитием метаболических нарушений. Не редко болезнь впервые проявляется диабетической комой или тяжёлым ацидозом.

Симптомы классического СД I-типа развиваются достаточно быстро. Как правило, через 2-4 нед, после перенесённой инфекции у больных появляется сухость во рту, жажда до 3-5 л/сут, полифагия (повышенный аппетит), полиурия (мочеизнурение, особенно в ночные часы). Эта клиническая симптоматика сопровождается выраженной потерей массы тела, слабостью, зудом кожи.

Больные часто подвержены различным инфекционным заболеваниям, которые приобретают затяжной характер. Отмечается снижение либидо и потенции, снижается острота зрения.

При отсутствии своевременной диагностики заболевания у больного может развиваться кетоацидотическая кома вследствие абсолютной недостаточности инсулина.

Общая характеристика жалоб больных при СД I-типа.

Клиническая картина СД I-типа:

- жажда (до 3-5 л/сут);
- запах ацетона в выдыхаемом воздухе;
- манифестации заболевания, как правило, предшествует острое вирусное заболевание (грипп, корь, краснуха, др.) или стресс;
- кожный зуд;
- никтурия;
- ночной энурез (у детей);
- плохое заживление ран;
- полиурия;
- развивается в молодом или детском возрасте;
- резкое похудение;
- фурункулёз, кандидоз;
- при позднем выявлении: кетоацидотическая кома.

Сахарный диабет II-типа, как правило, развивается постепенно у лиц старше 40 лет. В течение нескольких лет больной может не ощущать типичных клинических признаков СД. Преобладают неспецифические жалобы на слабость, быструю утомляемость, снижение памяти.

Выявление нарушения толерантности к глюкозе происходит либо случайно, либо в ходе диспансерного обследования пациентов с заболеваниями, часто сочетающимися с СД II-типа.

Только при потере 50% функциональной массы β -клеток поджелудочной железы больной впервые начинает ощущать жажду, полиурию и появляются другие специфические жалобы, характерные для СД.

При тщательном сборе анамнеза у таких пациентов, как правило, выявляется наследственная предрасположенность к СД II-типа (наличие этого заболевания у родственников первой линии), семейная склонность к избыточной массе тела или ожирению, указания на гестационный диабет или рождение ребенка с массой тела более 4 кг.

Клиническая картина сахарного диабета II-типа

- жажда (до 3-5 л/сут);
- кожный зуд;
- никтурия;
- плохое заживление ран;
- полинурия;
- похудение;
- фурункулез, кандидоз;
- инфаркт, инсульт, потеря зрения и другие осложнения как первое проявления СД II-типа у 20-30% больных;
- у 50% больных: немое (бессимптомное) течение сахарного диабета.

Осмотр больного

По состоянию кожи и слизистых оболочек можно в известной степени судить о состоянии компенсации обменных процессов.

При выраженной декомпенсации кожа, губы, язык становятся сухими,

снижается тургор кожи и мышц. Прогрессирующий кариес, пародонтоз, альвеолярная пиорея, гингивиты могут быть первыми признаками диабета.

При СД I-типа вследствие паретического расширения капилляров кожи лица наблюдается диабетический рубеоз - гиперемия щёк, подбородка лба.

При СД II-типа часто наблюдается ксантоматоз, являющийся следствием гиперлипидемии. Иногда на передней поверхности голени развивается липоидный некробиоз кожи.

Нередко отмечается появление пигментации на голени, получившей название *диабетической дерматии* или «пигментной голени».

Реже встречаются диабетические пузыри, которые развиваются на кистях рук и стопах, безболезненны и не имеют признаков воспаления. Довольно часто у больных сахарным диабетом, особенно СД I-типа, имеется витилиго.

Трофические язвы голени и стоп являются следствием тяжёлой ангиопатии и нейропатии. Обычно они развиваются при длительном и плохо компенсированном диабете.

Частым признаком сахарного диабета является наличие различных кожных инфекций. Наиболее характерно наличие фурункулёза, остеофолликулита, панарициев, паронихий.

Нередки различные грибковые поражения слизистых оболочек и ногтей. При сахарном диабете чаще, чем в общей популяции, наблюдаются такие кожные заболевания, как эритразма, кандидозы, глубокие микозы, отрубевидный лишай и др.

Катаболическая склонность обменных процессов при сахарном диабете приводит к нарушению белковой матрицы скелета, вымыванию кальция из костей и развитию остеопороза. Эти процессы редко достигают клинически значимой выраженности.

Своеобразную форму костно-суставной патологии представляет диабетическая остеоартропатия, в основе развития которой лежат нейрогенные изменения в хрящах и костной ткани.

Лабораторное обследование

При обследовании выявляются гипергликемия и глюкозурия. Гипергликемия обусловлена снижением утилизации глюкозы периферическими тканями вследствие недостатка инсулина или уменьшения количества рецепторов к инсулину и их аффинности.

Гипергликемии, в свою очередь, приводит к глюкозурии. Известно, что глюкоза полностью реабсорбируется в канальцах почек в том случае, если её концентрация в крови не превышает 10 ммоль/л. Превышение этой концентрации становится причиной выделения глюкозы с мочой. Полиурия, обычно сопровождают высокую глюкозурию, является следствием осмотического диуреза.

Сухость во рту и жажда связаны с обезвоживанием организма вследствие избыточного выделения жидкости через почки, а также с повышением содержания в крови глюкозы, мочевины, натрия.

При декомпенсированном сахарном диабете усиливаются процессы липолиза (распада собственной жировой ткани), что сопровождается потерей массы тела и появлением кетоновых тел в моче (кетонурия, ацетонурия).

Острые осложнения сахарного диабета

Острыми осложнениями сахарного диабета являются диабетическая кетоацидотическая, гиперосмолярная (некетонемическая) и лактатацидотическая комы.

Хронические (сосудистые) осложнения сахарного диабета

Изменения сосудов, наблюдаемые при длительном течении сахарного диабета, носят название диабетических микроангиопатий и характеризуются изменениями венул, артериол и капилляров. Диабетическая ретинопатия это специфическое поражение сосудов сетчатки, характеризующееся развитием микроаневризм, кровоизлияний и пролиферации эндотелиальных клеток. В поздней стадии ведёт к слепоте. Диабетическая нефропатия это специфическое поражение сосудов почек, развивающаяся через 5 лет и более от начала заболевания и характеризуются протеинурией, гипертензией с развитием

в послелующем хронической почечной недостаточности. Диабетическая нейропатия это специфическое поражение нервной системы, имеющее различные клинические формы.

Периферическая нейропатия может затрагивать множественные нервные окончания (полинейропатия) и иметь симметричный характер или же поражать только один или несколько нервных стволов (монопейропатия). Нарушение иннервации внутренних органов носит название *автономной нейропатии* (кардиоваскулярная, урогенитальная и гастроинтестинальная формы). Диабетическая нейропатия может привести к развитию синдрома диабетической стопы, проявляющегося образованием трофических язв голеней и стоп. Поражение сосудов крупного калибра при сахарном диабете носит название *диабетическая макроангиопатия*. К ним относятся ишемическая болезнь сердца (ИБС) и её проявления, ишемическая болезнь мозга (инсульты), периферические ангиопатии (окклюзионные поражения нижних конечностей).

Заболевания, часто сочетающиеся с сахарным диабетом

У больных сахарным диабетом отмечено более частое развитие туберкулёзного процесса. Два этих заболевания взаимно отягощают друг друга.

При наличии туберкулёза больные нуждаются в пожизненном наблюдении у фтизиатра, поскольку на фоне измененного иммунитета возможны частые обострения туберкулёзного процесса. Вследствие снижения иммунитета у этих пациентов более часто развиваются острые респираторные заболевания, пневмонии, нередко их затяжное течение и переход в хроническую форму.

При длительном течении сахарного диабета отмечается снижение внешнесекреторной функции желудка, кишечника, поджелудочной железы. В снижении ферментобразования важную роль играет микроангиопатия. Своеобразной формой гастроинтестинальной мононейропатии является диабетическая зитеропатия, обусловленная поражением вегетативной нервной системы паравертебральных ганглиев и мезенгелиального сплетения.

Недостаточная компенсация обменных процессов приводит к развитию жирового гепатоза. Функциональные печеночные пробы при этом меняются

незначительно. Этот процесс обратим в случае хорошей компенсации обменных процессов. Типичными для диабета являются гипотония и гипокинезия желчного пузыря, запоры. При сахарном диабете часто развиваются инфекционные заболевания почек и мочевыводящих путей, атония мочевого пузыря. Предрасположенность к мочевой инфекции является следствием снижения иммунитета и развитием автономной нейропатии.

При выраженной длительной декомпенсации сахарного диабета нередко наблюдается снижение фертильности у молодых женщин и нарушение роста у детей. Механизм развития клинических проявлений острой недостаточности инсулина, помимо нарушения углеводного обмена, включает и дисбаланс белкового и жирового обменов, которые вызывают гипераминоацидемию, гиперлипидемию и кетоацидоз.

Дефицит инсулина стимулирует гликогеногенез и гликогенолиз, а также подавляет гликогенолиз в печени. Гиперлипидемия проявляется увеличением содержания холестерина, неэстерифицированных жирных кислот, триглицеридов, липопротеинов.

Увеличенное поступление липидов в печень, где они усиленно окисляются, приводит к увеличению продукции кетоновых тел и гиперкетопемии.

Накопление кетоновых тел (ацетона, β -оксимасляной и ацетоуксусной кислот) вызывает развитие состояния диабетического кетоацидоза и приводит к уменьшению рН и тканевой гипоксии.

Прогрессирование метаболических нарушений, обусловленных дефицитом инсулина, усиливает тканевую дегидратацию, гиповолемию, гемоконцентрацию с тенденцией к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания, ухудшению кровоснабжения, гипоксии и отёку коры головного мозга и, в конечном счёте, развитию диабетической комы.

Дифференциальный диагноз между сахарным диабетом I- и II-типов

Сахарный диабет I и II-типов имеют общую клиническую картину и

вместе с тем собственные отличия. СД I-типа встречается у 10-20% больных сахарным диабетом. Для него характерно быстрое начало. СД I-типа развивается в большинстве случаев в возрасте до 25 лет.

Клинические проявления (жажда, полиурия, похудание и др.) бывают резко выраженными. Нередко начало заболевания сопровождается развитием кетоацидоза.

Отмечается инсулинопения, которая требует заместительной терапии инсулином. Ожирение обычно отсутствует. Имеется ассоциация с HLA-гаплотипами. Наследственная предрасположенность выявляется не всегда. Обнаруживаются аутоантитела к собственным антигенам β -клеток поджелудочной железы. Состояние инсулиновых рецепторов нормальное.

Реакция на прием пероральных сахароснижающих препаратов отсутствует. Пациенты с СД II-типа составляют 80-90% от общего числа больных. Характерно постепенное начало заболевания, часто на фоне ожирения. Возраст начала заболевания - более 30-40 лет. Однако в последнее 10-летие СД II-типа резко «помолодел». Теперь это заболевание может быть диагностировано и у детей в возрасте старше 10 лет. Содержание инсулина в плазме нормально или повышено. Количество инсулиновых рецепторов снижено. Наследственность по сахарному диабету отягощена. Аутоантитела к β -клетке отсутствуют. Имеется инсулинорезистентность и хорошая реакция на пероральные сахароснижающие препараты. Кетоацидоз наблюдается крайне редко.

Алгоритм диагностики сахарного диабета

Возраст начало болезни	
до 30 лет	после 40 лет
Масса тела	
дефицит	у 80-90 % ожирение
Начало заболевания	
острое	постепенное
Сезонность заболевания	
осенние-зимний период	сезонность отсутствует
Течение диабета	
лабильное	стабильное
Кетоацидоз	
склонность к кетоацидозу	не развивается: умеренный при стрессовых ситуациях (травма, операция)
Анализ крови	
высокая гипергликемия, кетоновые тела	умеренная гипергликемия, кетоновые тела в норме
Анализ мочи	
глюкоза и ацетон	глюкоза
Инсулин и С-пептид в крови	
снижен	в норме, часто повышен; снижен при длительном течении
Антитела к р-клеткам островка	
выявляются у 80-90%, в первые недели заболевания	отсутствует
Иммуногенетика	
HLA DR3-B8, DR4-B15, C2-1, C4, A3, B3, Bfs. DR4. Dw4, DQw8	не отличается от здоровой популяции

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ДРУГИХ КАТЕГОРИЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ

Всемирная организация здравоохранения утвердила новые диагностические критерии сахарного диабета и других категорий гипергликемии, предложенные в 1997 г. Американской диабетической ассоциацией. Они были опубликованы в Report of a WHO Consultation definition, diagnosis and classification of Diabetes mellitus and its complications.

Принципиальным отличием новых критериев диагностики СД от действовавших ранее критериев явилось понижение диагностического уровня глюкозы натощак от 6,7 до 6,1 ммоль/л в цельной капиллярной крови или от 7,8 до 7,0 ммоль/л в плазме венозной крови.

Диагностический уровень гликемии через 2 ч после нагрузки глюкозой остался прежним 11,1 ммоль/л. Таким образом, категории уровней глюкозы плазмы натощак (ГПН) следующие:

- ГПН < 6,1 ммоль/л (110 мг/дл) нормальная гликемия натощак;
- ГПН \geq 6,1 ммоль/л (110 мг/дл) и < 7,0 ммоль/л (126 мг/дл) нарушенная гликемия натощак (ПГН);
- ГПН \geq 7,0 ммоль/л (126 мг/дл) предварительный диагноз СД (диагноз должен быть подтверждён, как описано ниже).

Соответствующие категории глюкозы плазмы через 2 ч (2чГП) при использовании перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) следующие:

- 2чГП < 7,8 ммоль/л (140 мг/дл) нормальная толерантность к глюкозе;
- 2чГП \geq 7,8 ммоль/л (140 мг/дл) и < 11,1 ммоль/л (200 мг/дл) нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ);
- 2чГП \geq 11,1 ммоль/л (200 мг/дл) предварительный диагноз СД (диагноз должен быть подтверждён, как описано ниже).

Соответствующие категории определения случайной глюкозы плазмы (СГП) следующие:

- СГП < 5,6 ммоль/л (100 мг/дл) СД маловероятен;
- СГП \geq 5,6 ммоль/л (100 мг/дл) и < 11,1 ммоль/л (200 мг%) СД возможен;

➤ 2чГП $\geq 11,1$ ммоль/л (200 мг/дл) СД вероятен (диагноз должен быть подтверждён, как описано ниже).

Естественно, новые критерии диагностики СД привели к увеличению количества больных СД приблизительно на 15-20%, что потребовало пересмотра базы данных регистра СД во всех странах Европы и США.

Мотивы такого расширения критериев диагностики болезни вполне очевидны: более раннее выявление СД требует своевременного принятия мер по коррекции углеводного обмена, что предупреждает развитие микро- и макрососудистых осложнений СД.

К сожалению, можно определить лишь приблизительно тот порог содержания глюкозы в плазме, который отделяет лиц, имеющих существенно повышенный риск в отношении некоторых последствий, вызванных СД (например, микрососудистые осложнения), от тех, у кого этого риска нет.

Основывавшиеся отчасти на оценках пороговых уровней для микрососудистых осложнений предыдущие критерии ВОЗ были эффективны в определении СД только по 2чГП $\geq 11,1$ ммоль/л в рамках ИГТТ, так как предельные уровни натощак и через 2 ч после нагрузки не эквивалентны.

Почти все индивидуумы с ГПН $\geq 7,8$ ммоль/л в рамках ИГТТ имеют и 2чГП $\geq 11,1$ ммоль/л, в то время как лишь около четверти таковых с 2чГП $\geq 11,1$ ммоль/л и прежде недиагностированным СД имеют ГПТТ $\geq 7,8$ ммоль/л.

Таким образом, предел ГПН $\geq 7,8$ м.моль/л характеризует большую степень гипергликемии, чем предел 2чГП $\geq 11,1$ ммоль/л. Получается, что, согласно предыдущим критериям ВОЗ, диагноз СД в большой степени зависит от того, какой тест проводится.

Многим лицам, которые могли бы иметь 2чГП $\geq 11,1$ ммоль/л в рамках ПГТТ, этот тест не делается, так как у них недостаточная симптоматика или они имеют ГПН $< 7,8$ м.моль/л.

Таким образом, если желательно, чтобы всем лицам с СД был поставлен диагноз и использовались бы предыдущие критерии, ПГТТ должен периодически проводиться каждому человеку.

Однако в обычной практике ПГТТ не только проводится нечасто, но даже не используется в подозрительных случаях.

Указанные точки разделения «отрезные точки» для ГПН и 2чГП были выбраны потому, что на этих уровнях наблюдается нарастание распространённости микрососудистых осложнений.

Главной целью новых критериев является сокращение хронических осложнений заболевания путём лечения лиц с более лёгкими степенями гипергликемии.

Требования к подтверждению диагноза у лиц, имеющих выраженные симптомы СД, отличаются от таковых у пациентов без симптомов. Также надо учитывать, что гипергликемия, выявленная при наличии острой инфекции, травмы или стресса, может быть транзиторной и не должна сама по себе относиться к диагнозу СД.

Диагноз СД у лиц без симптомов никогда не должен ставиться на основании однократно определённого ненормального значения глюкозы.

В этом случае необходимо повторное подтверждение значением глюкозы в диабетическом диапазоне либо натощак, либо случайно, либо в процессе ПГТТ. Если таким образом диагноз СД не подтверждён, то рекомендуется периодически проводить повторные тестирования до окончательного выяснения ситуации. В таких обстоятельствах врачу следует принимать во внимание такие дополнительные факторы, как принадлежность к определённой этнической группе, семейный анамнез, возраст, наличие ожирения и других метаболических нарушений для определения диагностической и терапевтической тактики.

Симптомы выраженной гипергликемии включают полиурию, полидипсию, снижение массы тела, иногда с полифагией и расплывчатость зрения. Ухудшение роста и склонность к ряду инфекций также могут сопровождать хроническую гипергликемию, в тяжёлых случаях возникает диабетическая кома.

В 2006 г. ВОЗ совместно с Международной диабетической федерацией

(IDF) выпустили документ Report of WHO/IDF Consultation «Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia».

После обсуждения доступных данных и последних рекомендаций, предложенных другими организациями, группа подготовила следующие рекомендации.

Рекомендация 1. Настоящий диагностический критерий ВОЗ для сахарного диабета должен быть сохранен уровень ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л и уровень 2чГП $\geq 11,1$ ммоль/л.

Несмотря на ограниченность данных, из которых были изучены диагностические критерии для СД, настоящие критерии определяют группу со значительным увеличением преждевременной смертности, повышенным риском микроваскулярных и кардиоваскулярных осложнений.

Рекомендация 2. В связи с отсутствием достаточных данных для более точного определения нормального уровня глюкозы, термин «нормогликемия» должен использоваться для уровней глюкозы, ассоциированных с низким риском развития СД или кардиоваскулярных заболеваний, а это уровни глюкозы ниже тех, которые были использованы для определения промежуточных гипергликемий.

Рекомендация 3. Настоящая дефиниция ВОЗ ио НТГ должна быть сохранена на сегодняшний день. Необходимо подумать о замене этой категории промежуточной гипергликемии категорией оценки общего риска по СД, кардиоваскулярной патологии или обоим, которая включала бы в себя определение уровня глюкозы как непрерывной переменной.

Рекомендация 4. Точка отсечения уровня ГИН для ПГН должна оставаться на прежнем значении 6,1 ммоль/л. Это решение было основано на убеждении в том, что значительное увеличение в распространённости ПГН, которое последует за снижением точки отсечения, будет иметь последствия для отдельных лиц, а также для здравоохранения.

Имеется недостаточно сведений о преимуществе снижения точки отсечения до 5,6 ммоль/л в плане уменьшения нежелательных исходов или

прогрессирования в СД, сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с критериями ВОЗ.

Снижение точки отсечения привело бы к увеличению пропорции людей с НТГ, которые также имеют НГН, но также привело бы к уменьшению пропорции людей с НГН, имеющих одновременно НТГ.

Необходимо подумать о том, чтобы заменить эту категорию промежуточной гипергликемии категорией всеобщего риска по оценке СД, сердечно-сосудистой патологии или обеих, которая включала бы в себя определение глюкозы как непрерывной переменной.

Рекомендация 5. Стандартным методом для определения и сообщений о концентрации глюкозы должен быть метод определения в венозной плазме крови. Тем не менее, учитывая широкую распространённость использования капиллярных образцов, особенно в бедных странах, значения для капиллярной глюкозы в плазме даются в конверсии для посленагрузочных значений. Значения венозной и капиллярной глюкозы плазмы натощак являются идентичными.

Измерения глюкозы должны производиться немедленно после забора крови около больного или если был взят образец цельной крови, плазма должна быть немедленно выделена или образец должен быть помещён в контейнер с ингибитором гликолиза и помещён в ледяную воду до выделения перед проведением анализа.

Рекомендация 6. ПГТТ должен быть сохранён как диагностический тест по следующим причинам;

- определение только ГПН не даёт возможности диагностировать около 30% случаев ранее недиагностированного СД;
- ПГТТ это единственный способ выявления лиц с ПТГ;
- ПГТТ часто необходим для подтверждения или исключения НТГ у лиц с отсутствием симптомов.

ПГТТ' должен использоваться у лиц с уровнем ГПН 6,1-6,9 ммоль/л для подтверждения статуса толерантности к глюкозе.

Нижеследующие критерии суммируют рекомендации ВОЗ (2006) по диагностическим критериям СД и промежуточных гипергликемий (значения даны для венозной плазмы).

Сахарный диабет:

➤ ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л (126 мг/дл) или 2чГП $\geq 11,1$ ммоль/л (200 мг/дл).

Нарушенная толерантность к глюкозе:

➤ ГПН $< 7,0$ ммоль/л (126 мг/дл) и 2чГП $\geq 7,8$ (140 мг/дл) и $< 11,1$ ммоль/л (200 мг/дл).

Нарушенная гликемия натощак:

➤ ГПН от 6,1 (110 мг/дл) до 6,9 ммоль/л (125 мг/дл) и (если определяется) 2чГП $< 7,8$ ммоль/л (140 мг/дл). (Если 2чГП не определяется, то статус сомнителен, так как нельзя исключить СД или НТГ.)

Гестационный сахарный диабет:

➤ ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л (126 мг/дл) или 2чГП $\geq 7,8$ ммоль/л (140 мг/дл). В соответствии с критериями ВОЗ диагностика гестационного СД проводится по тем же принципам, что и у лиц без беременности, за исключением того, что критерием для 2чГП является цифра $\geq 7,8$ ммоль/л $\geq 11,1$ ммоль/л.

Таким образом, не существует категории гестационной НТГ. Вопрос о значимости НГН, возникающей у беременных, остается пока неопределённым. Но в любом случае при выявлении НГН у беременной требуется в обязательном порядке проведение ПГТТ.

Правила проведения ПГТТ

Данный тест ПГТТ следует проводить утром на фоне не менее чем 3-дневного неограниченного питания (более 150 г углеводов в сутки) и обычной физической активности. Следует регистрировать факторы, которые могли бы повлиять на результаты теста (например, прием лекарственных препаратов, низкая физическая активность, наличие инфекции).

Тесту должно предшествовать ночное голодание в течение 8-14 ч (можно пить воду). Последний вечерний приём пищи должен содержать 30-50 г углеводов. После забора крови натощак; испытуемый должен не более чем за 5

мин выпить 75 г безводной глюкозы или 82,5 г моногидрата глюкозы, растворённых в 250 -300 мл воды.

В аптеках часто встречается именно моногидрат глюкозы, но по ошибке при проведении ПГТТ его дают в количестве 75 г. Для детей нагрузка составляет 1,75 г безводной глюкозы на килограмм массы тела, но не более 75 г. В процессе теста не разрешается курение.

Через 2 ч осуществляется повторный забор крови. Для предотвращения гликолиза и ошибочных результатов определение концентрации глюкозы должно проводиться сразу после взятия крови или кровь должна быть центрифугирована сразу после взятия или храниться при температуре 0-4 °С, или быть взята в пробирку с консервантом (флуорид натрия).

Для эпидемиологических или скрининговых целей достаточно одного значения уровня глюкозы натощак или 2-часового уровня глюкозы в ходе ПГТТ. Для клинических целей диагноз СД всегда должен быть подтверждён повторным тестированием в последующие дни, за исключением случаев несомненной гипергликемии с острой метаболической декомпенсацией или очевидными симптомами.

РЕКОМЕНДАЦИИ ADA

В 2003 г. ADA изменила критерий для нормального уровня глюкозы натощак, расширив диапазон НГН (Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus).

Таким образом, категории уровней ГПН в соответствии с критериями ADA следующие:

- ГНИ < 5,6 ммоль/л (100 мг/дл) = нормальная гликемия натощак;
- ГПН ≥ 5,6 ммоль/л (100 мг/дл) и < 7,0 ммоль/л (126 мг/дл) = НГН;
- ГПН ≥ 7,0 ммоль/л (126 мг/дл) = предварительный диагноз СД (диагноз должен быть подтверждён, как описано выше).

Другие диагностические критерии для СД и ПТГ остались прежними, т.е. одинаковыми с ВОЗ.

Критерии гестационного СД, рекомендованные ADA, также отличаются от критериев ВОЗ. В 2011 г. эксперты этой организации утвердили критерии гестационного СД при проведении ПГТТ с 75 г глюкозы, которые рекомендуются всем женщинам на 24-28-й неделе беременности, если явный СД не был выявлен раньше.

Категории глюкозы плазмы для диагностики гестационного СД при использовании ПГТТ в соответствии с критериями ADA следующие:

- ГПН $\geq 5,1$ ммоль/л (92 мг/дл), или
- 1чГП $\geq 10,0$ ммоль/л (180 мг/дл), или
- 2чГП $\geq 8,5$ ммоль/л (153 мг/дл).

Методы определения глюкозы в крови

В настоящее время наиболее часто используются энзиматические методы (глюкозоксидазный) как для лабораторного использования, так и в средствах самоконтроля. Они дают результат быстро и достаточно точно. Редукционные методы (Сомоджи-Нельсона, железотианидный), а также ортотолуидиновый метод постепенно выходят из практики. Гексокиназный и глюкоздегидрогеназный методы используются как референсные. Стандартным методом для определения глюкозы в настоящее время в соответствии с рекомендациями Международной федерации клинической химии (IFCC) должен быть метод определения глюкозы в венозной плазме крови. Процесс подготовки образца крови после взятия очень важен, чтобы обеспечить точность определения. Если концентрация глюкозы не может быть определена немедленно, образцы крови должны быть собраны в пробирки, содержащие флуорид натрия (6 мг на каждый миллилитр дельной крови) и сразу (в пределах минут) центрифугированы для выделения плазмы, затем плазма может быть заморожена. В цельной крови (собранной с флуоридом) может происходить снижение концентрации глюкозы на 10% при комнатной температуре, но темп этого снижения медленный, поэтому центрифугирование предотвращает такое снижение. Минимальное требование, предъявляемое к подготовке образца это то, что он должен быть немедленно помещён в воду со льдом, но даже в этом

случае он должен быть центрифугирован в пределах 30 мин.

Значения глюкозы в плазме приблизительно на 11% выше, чем в цельной крови (при нормальном гематокрите). Однако это различие зависит от гематокрита, повышаясь до 15% при гематокрите 0,55 и понижаясь до 8% при гематокрите 0,30. Поэтому перевод уровня глюкозы цельной крови в плазму проблематичен и может быть неточен в определённых ситуациях.

Венозные и капиллярные образцы дают примерно одинаковые значения уровня глюкозы натощак, но после еды уровень глюкозы в капиллярной крови выше. Значения глюкозы в артериальной крови приблизительно на 7% выше, чем в венозной. Использование глюкометров стало очень популярным в настоящее время.

Электрохимические и фотометрические глюкометры обладают достаточно большим коэффициентом отклонения от лабораторных значений до 20%, поэтому не должны использоваться для диагностики.

На основании таких измерений можно лишь заподозрить наличие СД, окончательный диагноз необходимо ставить на основании лабораторных методов исследования глюкозы.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ – I – ТИПА:

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Сахарный диабет I-типа это иммуноопосредованная или идиопатическая деструкция β -клеток поджелудочной железы, приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности. Это основной тип СД, встречающийся в детском и подростковом возрасте.

Частота встречаемости СД I-типа с возрастом снижается. Для развития СД I-типа необходимо наличие генетической предрасположенности, что доказывается наличием различной степени ассоциации с заболеванием некоторых областей генома человека.

Вместе с тем для реализации генетической предрасположенности необходимы факторы внешней среды, выступающие в роли триггера аутоиммунного поражения β -клеток поджелудочной железы, способствующие

появлению клинической картины болезни, к таким факторам относят различные вирусы, ряд ингредиентов пищевых продуктов, химические вещества.

Таким образом, в настоящее время СД I-типа можно рассматривать как полигенное многофакторное заболевание, приводящее к развитию абсолютного инсулинодефицита, нарушению углеводного, а затем и других видов обмена веществ. Соотношение генетических факторов и факторов окружающей среды может иметь свое количественное выражение в виде показателя наследуемости, рассчитываемого по методу Смита.

Его величина находится в прямой зависимости от частоты повторных случаев заболевания в семьях больных и в обратной зависимости от частоты заболевания в популяции.

Стадийность развития сахарного диабета I-типа

Наиболее популярной теорией патогенеза диабета I-типа в течение последних 25 лет являлась теория, предложенная в 1986 г. George Eisenbarth.

Согласно его концепции, у лиц с генетической предрасположенностью через какое-то время после воздействия внешних факторов индуцируется аутоиммунная реакция против β -клеток островков Лангерганса, возникает клеточно-управляемое разрушение β -клеток, что характеризуется появлением клонов аутореактивных Т-лимфоцитов, вызывающих разрушение β -клеток.

Разворачивается каскад биохимических реакций с участием цитокинов, макрофагов, с синтезом окиси азота, свободных радикалов.

Согласно этой теории, разрушение β -клеток можно схематично разделить на 6 стадий:

1. генетическая предрасположенность;
2. развитие активного аутоиммунного процесса;
3. снижение секреции инсулина в первую фазу, выявляемое при проведении внутривенного глюкозотолерантного теста;
4. нарушение толерантности к глюкозе;
5. клиническая манифестация, развивающаяся после гибели 80-90% β -клеток с

сохраняющейся остаточной секрецией инсулина;

6. полная деструкция β -клеток.

Начальные стадии гибели островковых клеток протекают бессимптомно, но могут быть выявлены с помощью определения аутоантител. Только на последних стадиях процесса, когда подавляющее большинство β -клеток погибает и возникает абсолютная недостаточность инсулина, появляются клинические признаки сахарного диабета.

Механизмы взаимодействия внешних триггерных факторов и иммунной системой организма

На протяжении последних десятилетий исследовано множество факторов окружающей среды, возможно, влияющих на заболеваемость СД I-типа. Важная роль отводится природному компоненту. Так, между различными регионами мира наблюдается разница в частоте заболеваемости СД I-типа до 500 раз.

В современной модели патогенеза СД I-типа рассматривается не просто конкретное природное событие, провоцирующее заболевания, а природные пусковые механизмы и регуляторы, ответственные за развитие заболевания, действующие в течение всего периода, предшествующего самому заболеванию диабетом, возможно, от момента рождения до симптоматики заболевания в начальном периоде.

Основными механизмами действия триггерных факторов являются;

- активация поликлональных лимфоцитов (например, инфекционными агентами);
- молекулярная мимикрия идентичность участков белковых последовательностей инфекционного или химического агента и аутоантигенов;
- повышенная иммуногенность, индуцирующая иммунный ответ.

Эти механизмы в конечном счёте запускают развитие аутоиммунных процессов, а также приводят к продукции различных аутоантител, наиболее значимыми из которых являются аутоантитела к инсулину (ИАА),

глутаматдекарбоксилазе (GADA), тирозинфосфатаза-подобному белку (IA-2A), транспортёру цинка аутоантитела к ZnT8, к островковым клеткам (ICA).

По мнению Х. Кольба, триггерами могут являться как инфекционные, так и неинфекционные факторы.

Инфекционные:

- Энтеровирусы.
- Ретровирусы.
- Врождённая краснуха.
- Паразиты.
- Бактерии.
- Грибки.

Неинфекционные:

- Диетические составляющие:
 - глютен, соя, другие растения;
 - коровье молоко, инсулин, глюкоза;
 - ненасыщенные жиры, антиоксиданты.
- Тяжёлые металлы, нитриты/нитраты.
- Токсины β -клеток (лекарства).
- Психосоциальные факторы (стресс).
- Ультрафиолетовая радиация, температура/сезонность.

Вирусы рассматриваются в качестве одного из этиологических факторов, участвующих в патогенезе СД I-типа. Эпидемиологические исследования показали, что у больных с впервые выявленным СД I-типа определяются титры антител к вирус-специфичному IgM, что говорит в пользу возможной роли вируса в качестве триггера заболевания.

С развитием СД I-типа могут быть ассоциированы различные вирусы-вирус Коксаки В, краснухи, эпидемического паротита, цитомегаловирус, Эпштейна-Барр, ветряной оспы и др. Патогенетическая роль вирусной инфекции в развитии СД I-типа находит подтверждение в экспериментальных исследованиях А. Elshcbani и соавт. обнаружили, что штаммы энтеровируса,

полученные от больных с впервые выявленным СД I-типа, могут внедряться в островковые клетки человека и индуцировать их деструкцию *in vitro*.

Вирусы могут быть вовлечены в патогенез СД I-типа по крайней мере двумя различными путями: индуцируя аутоиммунитет против β -клеток или оказывая прямое повреждающее действие на β -клетки. Феномен антигенной мимикрии рассматривается в случае употребления в пищу новорождённым в первые 6 месяцев жизни смесей на основе коровьего молока.

Бычий сывороточный альбумин, который содержится в коровьем молоке, имеет сходство с антигеном островковых клеток ICA 69 и может способствовать запуску аутоиммунной реакции. Отмечается взаимосвязь стрессовых факторов, психоэмоциональных событий и дебюта СД I-типа.

Провоцировать развитие СД I-типа могут химические вещества, в том числе медикаменты, такие как кортикостероиды, индометацин, винкристин, циметидин и некоторые др. Азокраситель аллоксан, токсичный к β -клеткам, и антибиотик стрептозотонин, избирательно разрушающий β -клетки, используются в моделях СД I-типа на животных.

Механизм запуска иммунной агрессии.

Ключевым моментом в запуске иммунного ответа является взаимодействие Т-клеточного рецептора с главным комплексом гистосовместимости (МНС) и связанным с ним антигеном.

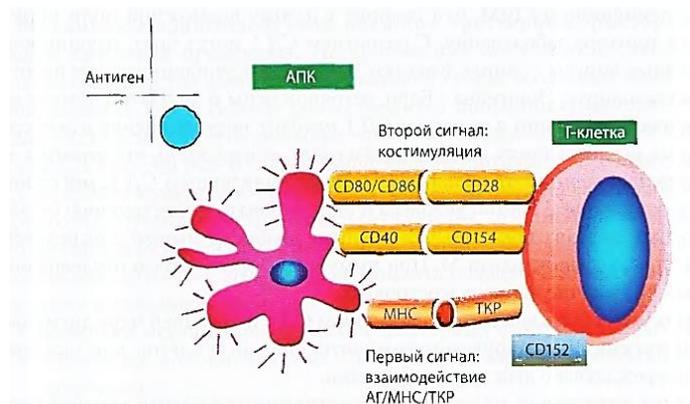


Схема развития аутоиммунного процесса

АГ антиген;
МНС главный комплекс гистосовместимости;
АПК антигенпрезентирующая клетка;
ТКР Т-клеточный рецептор

Современная модель активации Т-клеток предполагает участие двух сигналов. Первый специфический сигнал поступает в момент связывания Т-клеточного рецептора (антигенного рецептора Т-клеток) с комплексом,

состоящим из молекулы МНС и пептидного антигена, который находится на поверхности клетки, представляющей антиген.

Однако одного этого сигнала недостаточно для активации Т-клетки. Необходим второй неспецифический сигнал, который поступает после соединения другого рецептора (CD28) с его лигандами

B7-1 (CD80) и B7-2 (CD86), также расположенными на поверхности клетки, представляющей антиген. Часто второй сигнал называют костимулирующим.

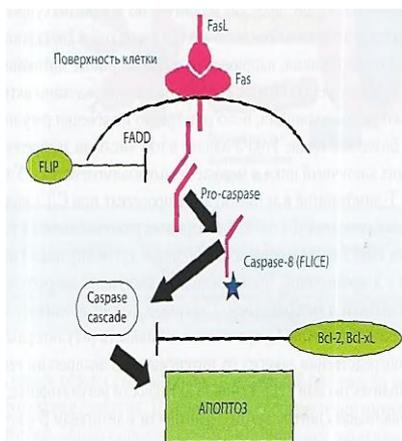
Если поступили оба сигнала, то наблюдается активация Т-клеток, секреция цитокинов и дальнейшая пролиферация Т-клеток.

Роль апоптоза β -клеток в патогенезе СД -I-типа

Центральным механизмом гибели β -клеток поджелудочной железы при СД I-типа в настоящее время считается апоптоз.

Апоптоз — запрограммированная клеточная гибель, энергетически зависимый, генетически контролируемый процесс, который запускается специфическими сигналами.

В отличие от некроза, апоптоз никогда не сопровождается воспалительной реакцией. Для него характерно сжатие клетки, формирование округлых, окружённых мембраной «апоптических телец», которые быстро фагоцитируются окружающими клетками. В процессе апоптоза клетка исчезает бесследно в течение 15-120 мин.



Существует несколько путей реализации программы клеточной смерти:

1. с участием рецепторов плазматической мембраны (Fas);
2. с участием митохондриального цитохрома-С.
3. гибель β -клеток вовлечены как Fas-зависимый, так и Fas-независимый механизмы.

Поверхностный клеточный рецептор, обозначаемый Fas (CD95), взаимодействуя с соответствующим лигандом (FasL) трансмембранным

белком, активируется и запускает программу смерти клетки, которая каскадно проводится рядом (посредников) специфических цистеиновых протеаз каспаз.

Жизнеспособность клеток зависит от соотношения активаторов (Вах-белки) и ингибиторов (белки семейства Bcl) апоптоза.

Механизмы развития СД I-типа (активация иммунного ответа, процесс апоптоза и др.) находятся под контролем генетических факторов, которые либо предрасполагают, либо предохраняют организм конкретного индивидуума от развития специфических иммунных реакций в ответ на воздействие внешних факторов.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ – II – ТИПА: ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Всемирная организация здравоохранения охарактеризовала сахарный диабет II-типа как метаболическое заболевание, развивающееся вследствие нарушения секреции инсулина или сниженной чувствительности тканей к действию инсулина (т.е. инсулинорезистентности).

Споры о том, что из этих двух механизмов первично, идут до спор в долгосрочных исследованиях показано, что у большинства больных СД II-типа ухудшение тканевой чувствительности к инсулину представляет собой первичный или наследуемый дефект.

Если β -клетки не способны поддерживать достаточно высокий уровень секреции инсулина, чтобы преодолеть инсулинорезистентность, развивается гипергликемия. Такая последовательность событий характерна как для больных с ожирением, так и для больных с нормальным весом.

Однако у некоторых больных СД II-типа первичный дефект может возникать на уровне (β -клеток и манифестировать в виде нарушения секреции инсулина. Инсулинорезистентность у таких больных развивается сочетанно с или вслед за нарушением секреции инсулина.

Больные такого типа встречаются гораздо реже и в основном представлены лицами с нормальной массой тела.

Оба дефекта (как инсулинорезистентность, так и уменьшение секреции

инсулина) наблюдаются у новорождённых детей с низкой массой тела, а масса тела при рождении обратно пропорциональна риску развития СД II-типа у взрослых.

Факторы риска развития сахарного диабета -ii-типа

Факторы риска развития СД II-типа можно разделить на две группы: внешние факторы (модифицируемые или условно модифицируемые) и генетические, наследственные, возрастные факторы (не модифицируемые).

Эти группы факторов находятся в тесной взаимосвязи друг с другом и болезнь развивается только в случае взаимодействия и взаимного усиления активности этих факторов.

К группе внешних (не дифицируемых) факторов относятся:

- избыточная масса тела и ожирение (особенно абдоминальный тип ожирения);
- низкая физическая активность;
- высококалорийное питание.

К группе не модицифируемых факторов относятся:

- пожилой возраст;
- нарушенное внутриутробное развитие;
- наследственная предрасположенность к СД II-типа.

Генетические или эволюционные факторы могут присутствовать у любого человека, однако реализация этих факторов в болезнь происходит только при воздействии внешних влияний (калорийного питания, низкой физической активности и др.), ведущих к развитию ожирения.

Избыточная масса тела и ожирение

Классификация избыточной массы тела и ожирения производится по измерению индекса массы тела, представляющей собой отношение массы тела (в кг) к росту (в м).

ИМТ от 25 до 29,9 кг/м соответствует избыточной массе тела а более 30 кг/м ожирению различной степени выраженности. Однако ИМТ не отражает характера распределения жира, накапливается ли он в подкожной жировой клетчатке (периферический тип ожирения) или в ткани висцеральных органов

(абдоминальный тип ожирения). Именно последний является весомым фактором риска развития СД II-типа и сердечно-сосудистых заболеваний.

Для выявления абдоминального ожирения используют простой тест измерение длины окружности талии и соотношение длины ОТ к длине окружности бедер. По критериям, принятым в США, абдоминальное ожирение диагностируется при $ОТ \geq 102$ см для мужчин и 88 см для женщин.

Однако в 2005 г. Международная диабетическая федерация с целью максимально полного выявления типа, имеющих метаболические нарушения и риск развития СД II-типа, приняла решение ужесточить критерии диагностики абдоминального ожирения. Согласно этим критериям, абдоминальное ожирение диагностируется при $ОТ \geq 80$ см у женщин и более 94 см у мужчин.

Низкая физическая активность

Считается доказанным, что физическая активность влияет на метаболизм глюкозы и имеет определенное значение в развитии СД II-типа.

Глюкоза крови и уровень инсулина во время ПГТТ у бегунов на марофонскую дистанцию ниже, чем у нетренированных лиц с такой же массой тела. Это предполагает, что тренировки или физические нагрузки увеличивают чувствительность к инсулину.

Низкая физическая активность (гиподинамия) ассоциируется с нарушением толерантности к глюкозе, высоким уровнем инсулинемии, что предполагает развитие инсулинорезистентности.

При изучении взаимосвязи физической активности, работоспособности, массы тела и толерантности к глюкозе среди 115 мужчин среднего возраста с нормальным уровнем гликемии было показано, что частота НТГ значительно чаще встречается у мужчин с низкой физической активностью.

Исследование, проведенное среди мужчин малазийцев и индийцев, проживающих на Фиджи, показало, что распространённость СД II-типа в 2 раза выше у тех из них, кто ведёт многоподвижный образ жизни или имеет незначительную физическую нагрузку, в сравнении с лицами, выполняющими тяжёлую физическую работу. Распространённость СД II-типа среди женщин,

которые занимались в колледже атлетикой и которые сохранили физическую активность на том же уровне в последующие годы, была в 2 раза меньше, чем у женщин, не занимавшихся ранее атлетикой.

Нарушенное внутриутробное развитие

В последние годы обращено внимание на наличие обратной взаимосвязи между массой тела ребёнка при рождении и риском развития у него СД II-типа.

В 1983 г. Баркер и соавт. Впервые выдвинули гипотезу, что неблагоприятные условия внутриутробной среды могут вызывать заболевание в более позднем возрасте.

Они предположили, что младенцы с низкой массой при рождении имеют более высокий риск развития ожирения, гипертензии и СД II-типа. Несколько последующих исследований подтвердили гипотезу Баркера. В частности, показано, что относительный риск СД II-типа повышается с 0,8 при массе новорождённого более 4,5 кг до 1,8 при массе новорождённого менее 23 кг. Поэтому появилась гипотеза так называемого «дефицитного» или «экономного» фенотипа, согласно которой недостаточное питание в период внутриутробного развития или ранний внутриутробный период жизни компенсируется усилением инсулинорезистентности, которая в последующем при избыточном питании приводит к СД II-типа.

Возможно также, что недостаточное внутриутробное питание приводит к нарушению процессов секреции инсулина β -клетками.

Наследственная (генетическая) предрасположенность к СД II-типа

Самым ранним подтверждением того, что семейная агрегация СД II-типа является результатом генетического детерминирования, были исследования на близнецах. Конкордантность среди однояйцевых близнецов по СД II-типа составляла от 50 до 90%. Это значительно более высокая частота, чем среди неодняйцевых близнецов-сиблингов или других родственников первой степени родства. Эти исследования указывают лишь на наличие генетической предрасположенности к СД II-типа, но они не дают информации о том, связано ли заболевание с одним или многими генами, и какой тип наследования

болезни. Другим доказательством, подтверждающим существование генетических в развитии предрасположенности к СД II-типа, являются исследования, проведённые на гибридных популяциях с очень высокой частотой развития СД II-типа (американские индейцы Пима, мексиканцы-американцы). Показано, что в этих группах частота СД II-типа среди «полукровок» ниже, чем у лиц с «чистой» родословной.

Инсулинорезистентность

Инсулинорезистентность представляет собой нарушенный биологический ответ периферических тканей организма на воздействие эндогенного или экзогенного инсулина. Биологическое действие инсулина заключается в регуляции метаболических реакций (обмен углеводов, жиров и белков) и митогенных процессов (процессов роста, дифференцировки тканей, синтеза ДНК, транскрипции генов). Поэтому современное понятие ИР не сводится к параметрам, характеризующим только метаболизм углеводов, а включает в себя также изменения метаболизма жиров, белков, функции клеток эндотелия, экспрессии генов и др.

Термин «инсулинорезистентность» не следует отождествлять с синдромом *инсулинорезистентности* или *метаболическим* синдромом, описанным G. Reaven и включающим в себя нарушение толерантности к глюкозе, абдоминальное ожирение, дислипидемию, артериальную гипертензию, гиперурикемию, гинеркоагуляцию, микроальбуминурию и некоторые другие системные нарушения. ИР встречается и при других патологических или физиологических состояниях, не входящих в понятие «метаболический синдром»; поликистозе яичников, хронической почечной недостаточности, инфекции, терапии глюкокортикоидами, беременности, старении.

Эпидемиология

Распространённость ИР была изучена в крупном популяционном исследовании, проведённом в Италии в городе Brunek, включавшем 888 человек в возрасте от 40 до 79 лет.

При анализе ИР методом НОМЛ (см. ниже) было выявлено, что ИР встречается:

1. у 10% лиц без метаболических нарушений;
2. 58% лиц с артериальной гипертензией (АД \geq 160/95 мм рт. ст.);
3. 63% лиц с гиперурикемией (мочевая кислота сыворотки \geq 416 мкмоль/л у мужчин и выше 387 мкмоль/л у женщин);
4. 84% лиц с гипертриглицеридемией (триглицериды более 2,85 ммоль/л);
5. 88% лиц с низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ниже 0,9 ммоль/л у мужчин и ниже 1,0 ммоль/л у женщин);
6. 66% лиц с НТГ;
7. 84% лиц с СД II-типа (при его диагностике по критериям: гликемия натощак выше 7,8 ммоль/л и через 2 ч после нагрузки глюкозой выше 11,1 ммоль/л).

При сочетании СД II-типа (или НТГ) с дислипидемией, гиперурикемией и гипертензией, т.е. с основными компонентами метаболического синдрома, частота выявления ИР составляла 95%. Это свидетельствует о том, что действительно ведущим механизмом развития метаболического синдрома является ИР.

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ; ПИТАНИЕ, ФИЗИЧЕСКИЕ НАГРУЗКИ

Немедикаментозные методы (диета и физические упражнения) являются эффективными в качестве лечения и первичной профилактики СД.

В первые годы XXI в. были представлены результаты двух крупных исследований (Diabetes Prevention Program и Diabetes Prevention Study), которые продемонстрировали, что модификация образа жизни может предотвратить прогрессирование нарушенной толерантности к глюкозе в СД II-типа.

В обоих исследованиях применялось сочетание диеты с умеренно пониженным содержанием жиров (в пределах 30% от суточной калорийности; насыщенные жиры составляли до 10%) и физической активности с целью снижения массы тела. Адекватное питание и физические нагрузки остаются базисными составляющими терапии СД II-типа согласно отечественным и

зарубежным рекомендациям (American Diabetes Association и др.) и сохраняют высокую значимость вне зависимости от того, применяется или нет медикаментозная сахароснижающая терапия, в том числе инсулин.

В настоящее время проводится крупное многоцентровое контролируемое исследование, целью которого является оценка долговременного влияния модификации факторов образа жизни на массу тела, гликемический контроль и сердечно-сосудистый риск при СД, Look AHEAD (Action for Health in Diabetes).

В исследование включено более 5 тыс. больных СД II-типа с избыточной массой тела или ожирением. Предварительные результаты сравнения группы интенсивной модификации образа жизни и контрольной группы, получающей стандартную помощь и обучение, показали преимущества интенсивного подхода как в снижении массы тела (-6,15 vs -0,88%), так и в отношении уровней HbA_{1c}, артериального давления, холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, а также результатов тредмил-теста.

Преимущества сохранялись на протяжении 4-летнего периода наблюдения. Позитивные эффекты модификации питания и расширения физических нагрузок связывают преимущественно со снижением инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии.

Принципы питания при СД II-типа

Термин «диетотерапия» традиционно сохраняется применительно к СД II-типа, однако в современном понимании речь идёт об изменении стиля питания в целом, а не о диете, как временных мерах по ограничению отдельных продуктов.

Подавляющее большинство больных СД II-типа имеют избыточную массу тела, и питание должно обеспечивать её снижение до индивидуально планируемого целевого уровня и последующее длительное поддержание.

Другой важной целью является предотвращение постпрандиальной гипергликемии.

Питание и масса тела

У значительной доли больных снижение массы тела позволяет достичь устойчивой компенсации углеводного обмена, уменьшить инсулинорезистентность и, кроме того, получить положительный эффект в отношении артериальной гипертензии и дислипидемии. Принято говорить об умеренном снижении массы тела, что обычно подразумевает потерю 5-10% исходной массы. В то же время индивидуальные цели могут варьировать: для пациентов с нарастающей массой тела уже её стабилизация может считаться удовлетворительным результатом; выраженный избыток массы тела и молодой возраст допускают более интенсивные меры.

Голодание при СД противопоказано. Потеря массы тела не должна быть стремительной, оптимальный её темп составляет не более 0,5 кг в неделю. Общая же рекомендуемая продолжительность мероприятий по снижению массы тела - 6-12 мес.

Затем должна быть проведена оценка результатов лечения и принято решение о дальнейшей тактике. Возможно поддержание достигнутой массы тела или могут быть сформулированы новые цели по её снижению.

В обоих случаях требуется пересмотр рекомендаций: в какой степени рацион может быть расширен, какие ограничения следует сохранить или усилить. Питание, направленное на снижение массы тела, предполагает ограничение калорийности. При этом ежедневный дефицит калорий должен составлять 500-1000 ккал/сут по сравнению с прежним рационом. Однако суточная калорийность не должна быть ниже 1200 ккал у женщин и 1500 ккал у мужчин. Калорийность рациона, так же как соотношение нутриентов, является прежде всего ориентиром для медицинских профессионалов, эти показатели должны быть адаптированы и представлены в понятных категориях при обучении пациентов.

Соотношение нутриентов в рационе

Приблизительное соотношение нутриентов (в процентах от суточной энергетической ценности) в рационе пациентов с СД II-типа: жиры

(преимущественно растительные) не более 30%, углеводы (в основном сложные крахмалы) 50-55%, белки (как животные, так и растительные) 15-20%.

Насыщенные жиры, содержащиеся преимущественно в продуктах животного происхождения, должны составлять не более 7% общей калорийности суточного рациона. Употребление трансненасыщенных жиров (технологически обработанные растительные жиры содержатся в твёрдом маргарине, готовых соусах, кондитерских изделиях и т.н.) рекомендуется минимизировать.

Принципы организации питания пониженной калорийности

Основные принципы питания пониженной калорийности, базирующиеся на традиционном подходе, подразумевающим преимущественно ограничение жиров, сводятся к следующему;

- 1.** Необходимо исключить или существенно ограничить высококалорийные продукты - богатые жирами или сахарами. Ограничиваются прежде всего животные жиры и продукты, их содержащие: сливочное масло, сало, жирные сорта мяса, колбасные изделия, копчёности, кожа птицы, жирные молочные продукты (сливки, сметана, сыры жирностью более 30%, творог более 4% и т.д.), готовые соусы. Богаты жирами также консервы, содержащие масло, полуфабрикаты (например, фарш, пельмени и другие замороженные блюда), сдобное и слоёное тесто, орехи, семечки. Офаничения в меньшей степени распространяются на масла растительного происхождения и жирные сорта рыбы вследствие содержания в них необходимых полиненасыщенных и мононенасыщенных жирных кислот. Сахара или простые углеводы (содержатся в сахаре, мёде, фруктовых соках и других сладких напитках) являются нежелательными, могут употребляться лишь в незначительных количествах. Кондитерские изделия, например шоколад, мороженое, часто содержат одновременно большое количество жиров и сахара, что обуславливает важность их исключения из рациона при снижении массы тела.
- 2.** Должно быть уменьшено потребление (примерно вдвое по сравнению с

прежним, привычным количеством) продуктов умеренной калорийности богатых белком и сложными углеводами (крахмал). Это нежирные сорта мяса, рыбы и птицы, нежирные сыры и творог (см. выше), молоко и кисломолочные продукты (жирность до 3%), яйца. Из крахмалсодержащих продуктов следует выбирать те, что богаты клетчаткой; хлеб и хлебопродукты, а также макаронные изделия из муки грубого помола, крупы, бобовые. Фрукты также относятся к группе умеренно потребления, так как их калорийность достаточно высока.

3. Можно свободно, без ограничений, употреблять низкокалорийные продукты овощи, зелень, грибы. Наряду с тем, что овощи и зелень богаты полезными составляющими витаминами, минеральными веществами, клетчаткой их массу в основном составляет вода. Это свойство позволяет достигать необходимого для насыщения заполнения желудка без излишней энергетической нагрузки. Важно объяснить пациенту, что перечисленные низкокалорийные продукты лучше всего употреблять без добавления жиров (сметаны, майонеза), если это невозможно, предпочтительно использование небольшого количества растительного масла.

Углеводы. Питание и инсулин

Питание пациентов с массой тела, близкой к нормальной. Как было указано выше, резкое ограничение углеводов в питании больных диабетом нежелательно. Предпочтительные источники углеводов это овощи, фрукты, продукты из цельного зерна, бобовые, жидкие молочные продукты.

Не рекомендуется употребление сахара, мёда, фруктовых соков, кондитерских изделий, в то же время небольшие количества простых углеводов не противопоказаны, если они учитываются в пищевом плане и соотнесены с медикаментозной сахароснижающей терапией. Пациенты должны ориентироваться в содержании углеводов в различных продуктах, так как именно углеводы определяют уровень постпрандиальной гликемии. При назначении инсулина (как правило, в случаях применения препаратов короткого, ультракороткого действия и готовых смесей), больные СД II-типа

должны быть обучены количественной оценке углеводов в пище по системе «хлебных единиц», как при СД I-типа.

Считается, что выбор продуктов с низким гликемическим индексом может оказать небольшой дополнительный вклад в достижение компенсации углеводного обмена, однако большее значение имеет количество углеводов в конкретном приёме пищи и правильное соотношение этого количества с сахароснижающей терапией (в основном инсулином).

Физические нагрузки в лечении СД II-типа

Физические упражнения рассматриваются как важный метод в структуре комплексной терапии СД II-типа. Регулярная физическая активность улучшает чувствительность к инсулину, способствует компенсации углеводного обмена, снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний, вносит вклад в поддержание достигнутых успехов в снижении массы тела.

Общие рекомендации; аэробные упражнения умеренной интенсивности продолжительностью 30-60 мин, предпочтительно ежедневно, но не менее 3 раз в неделю (суммарная продолжительность не менее 150 мин в неделю).

Вклад в процесс снижения массы тела возможен, как правило, при более интенсивных и продолжительных нагрузках.

Рекомендации по физической активности должны быть индивидуализированы с учётом возраста, степени тренированности, наличия осложнений диабета и сопутствующих заболеваний.

Особого внимания требуют неконтролируемая артериальная гипертензия, выраженная автономная или периферическая нейропатия и язвенные дефекты стоп в анамнезе, а также пролиферативная и выраженная препролиферативная ретинопатия. Риск ИБС требует обязательного проведения ЭКГ, по показаниям нагрузочных проб.

Медикаментозная терапия

Среди современных сахароснижающих средств выделяют 8 классов препаратов, которые можно подразделить на 5 групп в зависимости от механизма их действия;

1. Препараты, снижающие ИР периферических тканей:

- бигуаниды (метформин);
- тиазолидипионы (ТЗД).

2. Препараты, стимулирующие секрецию инсулина (секретагоги):

- препараты сульфонилмочевины (СМ);
- несульфонилмочевинные секретагоги (глиниды).

3. Препараты инкретинового ряда:

- ингибиторы дипептилпептидазы-4;
- агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1).

4. Препараты, блокирующие всасывание глюкозы в желудочно-кишечном тракте:

- ингибиторы α -глюкозидазы.

5. Инсулины:

- человеческие генно-инженерные короткого действия;
- человеческие генно-инженерные средней продолжительности действия;
- аналоги инсулина человека ультракороткого действия;
- аналоги инсулина человека длительного бесцикового действия;
- двухфазные (сметанные) инсулины человека;
- двухфазные (смешанные) аналоги инсулина человека.

ПРОФИЛАКТИКА САХАРНОГО ДИАБЕТА – II – ТИПА

Во второй половине XX и начале XXI в. стремительный рост научных достижений, внедрение новых технологий во все сферы жизни и доступность благ цивилизации породили новую эпидемию, угрожающую благополучию человечества.

В современных условиях урбанизации, что сопровождается избыточным питанием, включая пресловутый «фастфуд», минимизацией двигательной активности и хроническим стрессом, стремительно нарастает распространённость ожирения и сахарного диабета, тесно связанных между собой. Отражением этих взаимосвязанных процессов стало появление термина «Diabesity» (от «Diabetes + Obesity», «Диабет + Ожирение»).

Темпы роста заболеваемости диабетом уже давно приняли угрожающий характер эпидемического бедствия и поставили сахарный диабет в один ряд с традиционно вызывающими страх заболеваниями малярией, туберкулёзом, СПИДом, что нашло свое отражение в принятии 20 декабря 2006 г.

Резолюции ООН 61/225, призывающей все страны мира объединиться перед лицом надвигающейся угрозы. Сахарный диабет II-типа составляет до 90% всех случаев диабета.

Эксперты Международной диабетической федерации прогнозируют, что в мире число больных СД с 285 млн человек в 2010 г. (6,6% населения) к 2030 г. увеличится до 438 млн человек, что составит 7,8% населения.

Также увеличится и число лиц с предиабетом (нарушенной гликемией натощак и нарушенной толерантностью к глюкозе) с 344 млн в 2010 г. до 472 млн к 2030 г. (с 7,9 до 8,4% в популяции).

В 2005-2008 гг. у 35% взрослого населения США (старше 20 лет) имелся предиабет. Среди лиц в возрасте 65 лет и старше распространённость предиабета составила 50%.

Экстраполируя эти данные на американскую популяцию, в 2010 г. предполагается, что около 79 млн американцев в возрасте 20 лет и старше имеют предиабет.

Также в США в 2010 г. было около 25,8 млн больных СД (18,8 млн диагностированных случаев и 7,0 млн недиагностированных), что соответствует 8,3% популяции.

Общие затраты на лечение диабета в США в 2007 г. составили 174 млрд долл, из них прямые расходы составили 116 млрд долл. и непрямые еще 58 млрд (потеря трудоспособности, преждевременная смертность и т.д.).

В Европе около 55 млн человек в возрасте 20-79 лет страдают СД. К 2030 г. при отсутствии эффективных профилактических мер прогнозируется увеличение больных СД до 66 млн человек.

Подсчитано, что в случае установления диагноза СД в 40-летнем возрасте ожидаемая продолжительность жизни у мужчин сокращается на 11,6 года, а у

женщин на 14,3 года. Средние медицинские расходы пациента с диабетом превышают расходы пациента без диабета в 2,3 раза.

У пациентов с СД в 2-4 раза повышен риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. До 50% пациентов с СД имеют специфические осложнения заболевания уже при установлении диагноза. С учётом стертой клинической картины метаболические нарушения в организме начинаются задолго до явной клинической манифестации СД II-типа и к моменту диагностики уже приводят к необратимым сосудистым изменениям.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА -II-ТИПА

Риск развития СД II-типа определяется количеством и выраженностью факторов риска. Традиционно факторы риска разделяются на модифицируемые (наличие ожирения, низкий уровень физической активности) и немодифицируемые (возраст, наследственность и т.д.).

Возраст является одним из самых сильных факторов риска. Эпидемиологические данные исследования DECODE показали, что распространённость СД с возрастом значительно возрастает. Если среди лиц в возрасте моложе 60 лет распространённость СД II-типа менее 10%, среди лиц старше 80 лет более 20%. Среди лиц среднего возраста распространённость нарушенной регуляции глюкозы (НГН, НТГ или их сочетание) в Европе составляет около 15%, тогда как среди пожилых европейцев 35-40%. Однако в последние годы в связи с эпидемией ожирения возраст начала СД повсеместно снижается и случаи диабета все чаще стали развиваться уже в юношеском и даже в детском возрасте.

Наследственность

СД II-типа является заболеванием с высокой генетической предрасположенностью. Конкордантность у монозиготных близнецов составляет 60- 90%, но гораздо меньше у дизиготных (17-37%).

У детей, чьи родители страдают СД II-типа, вероятность того, что у них разовьётся заболевание, составляет 40% (по сравнению с риском для общей популяции около 7%). В исследовании Botnia Study наличие СД у хотя бы

одного родственника первой линии было ассоциировано с повышением относительного риска развития заболевания в 2,2 раза. Тем не менее очевидно, что в большинстве случаев помимо генетических факторов огромную роль играет влияние образа жизни.

Этническая принадлежность

Многочисленные исследования показали, что между разными этническими группами существуют большие различия в заболеваемости СД II-типа.

Распространённость диагностированного СД II-типа среди латиноамериканцев в 1,9 раза больше, чем среди кавказоидов.

Известно, что отдельные этнические группы имеют особенную предрасположенность к развитию СД II-типа, когда попадают в неблагоприятные окружающие условия.

У латиноамериканцев диабет диагностируется в более раннем возрасте и характеризуется более высокой частотой ассоциированных с диабетом осложнений и смертности.

Этнической принадлежностью к афрокарибской группе и аборигенам островов азиатско-тихоокеанского региона также характеризуются большей распространённостью СД II-типа, чем у кавказоидов.

Важнейшим фактором, способствующим повышенному риску СД II-типа в этой группе, является выраженная инсулинорезистентность.

ОПРОСНИКИ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ЛИЦ С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА -II-ТИПА

Существует несколько коротких, специально разработанных анкет, предназначенных для быстрого выявления лиц, которые могут иметь повышенный риск развития диабета и потребуют проведения дополнительных диагностических тестов.

Эти анкеты пациенты также могут использовать для самостоятельной оценки риска.

Как правило, учитываются следующие факторы;

➤ ожирение (окружность талии (ОТ > 94 см у мужчин и ОТ > 80 см у женщин), семейный анамнез, возраст старше 45 лет, артериальная гипертензия и другие сердечно-сосудистые заболевания, гестационный сахарный диабет, использование препаратов, способствующих СД II-типа.

Очень важным моментом является адаптированность анкет для определённой популяции, так как от этого в значительной степени зависит их прогностическая ценность.

Одним из наиболее часто используемых является вопросник для пациентов FINDRISK, хорошо зарекомендовавший себя при скрининге в северноевропейских популяциях и переведённый на русский язык.

Вопросник для пациентов

(адаптирован из Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISK))

Есть ли у Вас предиабет или сахарный диабет II типа?

Инструкция:

1. Ответьте на все 8 вопросов.
2. Для каждого вопроса выберите 1 правильный ответ и отметьте его.
3. Сложите все баллы, соответствующие Вашим ответам на вопросы.
4. Используйте Ваш суммарный балл для определения Вашего риска развития сахарного диабета или предиабета.
5. Передайте заполненный вопросник Вашему врачу/медсестре и попросите их объяснить Вам результаты вопросника.

ВОПРОСНИК

1. Возраст

- до 45 лет 0 баллов
- 45-54 года 2 балла
- 55-64 года 3 балла
- старше 65 лет 4 балла

2. Индекс массы тела

Индекс массы тела позволяет выявить наличие у Вас избыточной массы тела или ожирения. Вы можете подсчитать свой индекс массы тела сами:

Масса тела _____ кг / (рост _____ м²) = _____ кг/м²

- ниже 25 кг/м² 0 баллов
- 25-30 кг /м² 1 балл
- больше 30 кг/м² 3 балла

3. Окружность талии

Окружность талии также указывает на наличие у Вас избыточной массы тела или ожирения.

Мужчины

Женщины

- меньше 94 см меньше 80 см 0 баллов
- 94 102 см 80 88 см 3 балла
- больше 102 см больше 88 с.м 4 балла

4. Как часто Вы едите овощи, фрукты или ягоды?

- каждый день 0 баллов
- не каждый день 1 балл

5. Занимаетесь ли Вы физическими упражнениями регулярно?

Делаете ли Вы физические упражнения по 30 мин каждый день или 3 ч в течение недели?

- Да 0 баллов
- Нет 2 балла

6. Принимали ли Вы когда-либо регулярно лекарства для снижения артериального давления?

- Да 0 баллов
- Нет 2 балла

7. Определяли ли у Вас когда-либо уровень глюкозы крови выше нормы (на проф. осмотрах, во время болезни или беременности)

- Нет 0 баллов
- Да 5 баллов

8. Был ли у Ваших родственников сахарный диабет I или II типа?

- Нет 0 баллов
- Да: дедушка/бабушка, тётя/дядя, двоюродные братья/сестры 2 балла
- Да: родители, брат/сестра или собственный ребёнок 5 баллов

Результаты:

Общее количество ____ баллов.

Ваш риск развития сахарного диабета в течение 10 лет составит

Общее количество баллов	Уровень риска СД II-типа	Вероятность развития СД II-типа
менее 7	низкий риск	1 из 100 или 1%
7-11	слегка повышен	1 из 25 или 4%
12-14	умеренный	1 из 6 или 17%
15-20	высокий	1 из 3 или 33%
более 20	очень высокий	1 из 2 или 50%

Если Вы набрали набрали 12 баллов, у Вас хорошее здоровье и Вы должны продолжать здоровый образ жизни.

Если Вы набрали 12-14 баллов, у Вас возможен предиабет. Вы должны посоветоваться со своим врачом, как следует изменить образ жизни.

Если Вы набрали 15-20 баллов, у Вас возможен предиабет или СД II-типа Вам желательно проверить свой уровень глюкозы крови. Вы должны изменить свой образ жизни, а возможно Вам понадобятся и лекарства для контроля уровня глюкозы в крови. Если Вы набрали более 20 баллов, по всей вероятности, у Вас есть СД II-типа Вы должны проверить и постараться нормализовать уровень глюкозы крови Вы должны изменить свой образ жизни и Вам понадобятся лекарства для контроля уровня глюкозы в крови.

Вопросник Diabetes Prevention Forum

(Группа европейских экспертов, объединяющая врачей, медсестер, а также непрофессионалов это представители ассоциации больных диабетом.)

Diabetes Prevention Forum (форум по предупреждению развития СД) является инициативой Международной федерации диабета (европейского региона).

Его цель: повысить осведомленность о профилактике СД II-типа, чтобы активно помочь миллионам людей осознать наличие риска развития заболевания.

Вопросник доступен на сайте www.diabetespreventionfontm.org/atrisk.php

Естли у Вас риск развития СД II-типа		
<i>Является ли для Вас обычной ежедневная физическая нагрузка в течение как минимум 30 мин на работе или в нерабочее время?</i>		
да: 0 баллов	нет: 2 балла	
<i>Есть ли у кого-либо из членов Вашей семьи сахарный диабет?</i>		
ни у каго	0 баллов	
У бабушки, дедушки, дяди, тети, двоюродных братьей или сестер:	2 балла	
У родителей или родных братьев и сестёр:	4 балла	
<i>Какова окружность вашей талии?</i>		
мужчины	женщины	
менее 94 см	менее 80 см	0 баллов
94-102 см	80-88 см	1 балл
более 102 см	более 88 см	2 балла
Посчитать риск:		

Если Ваше количество баллов 4 или меньше ваш риск предиабета и диабета не очень высокий. Здоровый образ жизни поможет Вам сохранить риск низким. Если Ваше количество баллов 5 или больше, то Вы можете иметь высокий риск развития предиабета и СД II-типа. Пожалуйста, поговорите со своим врачом, медсестрой, диетологом, чтобы узнать, что Вы можете сделать, чтобы быстро и безопасно снизить этот риск. *Сразу после определения индивидуального риска пользователь имеет возможность ознакомиться с мероприятиями, позволяющими снизить вероятность развития СД II-типа.*

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Сахарный диабет является событием психологического плана в жизни пациента. С одной стороны, СД для пациента не только соматическое заболевание, но и психологическая нагрузка, которая в значительной степени определяет его психическое состояние и жизнь в целом.

Сам факт осознания неизлечимой болезни становится причиной серьёзной психотравмы. Это относится и к представлениям о неблагоприятном прогнозе (инвалидность, ранняя смертность), обременительном лечении (перемены в образе жизни, инъекции инсулина), возможных социальных проблемах (трудности в общении с окружающими, недоступность определённых

профессий, угроза потери работы) и т.д. С другой стороны, СД не только влияет на психическую жизнь пациента, но и сам во многом зависит от его субъективного мира. Отношение к болезни и медицинским рекомендациям, эмоциональная устойчивость, особенности саморегуляции и многие другие психологические характеристики так или иначе влияют на поведение пациента, а значит, и на течение диабета.

Реакции больного на диагноз

Понимание механизмов реагирования больного на установленный у него диагноз сахарный диабет необходимо для эффективного взаимодействия врача с пациентом на самом раннем этапе их общения. В силу этого внимания исследователей нередко обращается к данной теме [Riibiu R.R., 1999; Rapaport W.S., 2000].

Информация о СД является источником психологического стресса, проходящего несколько этапов в своем развитии:

1. оценка опасности;
2. эмоциональная реакция на опасность;
3. реакции совладания с опасностью.

Сталкиваясь с незнакомым феноменом, человек оценивает прежде всего уровень его потенциальной опасности для себя. Как опасные, он расценивает ситуации, которые могут лишить его чего-то, имеющего высокую личную значимость.

Сахарный диабет, по распространённому мнению, может лишить человека не только здоровья и даже жизни, но и многого другого: привычного стиля питания, хорошего места работы, позитивного отношения окружающих, возможности создать семью и иметь детей, самоуважения и т.д. При этом сопоставляются требования, предъявляемые ситуацией, с собственными возможностями по совладанию с ней.

Фактически пациент ставит перед собой вопросы: «Хватит ли у меня сил для того, чтобы перенести ограничения в питании? Смогу ли я каждый день проверять глюкозу крови и делать инъекции инсулина? Сумею ли я со своей

болезнью найти (сохранить) хорошую работу?» и т.д. Конечно, далеко не всегда эти вопросы встают перед ним в столь очевидной форме, но так или иначе ответы на них будут определять реакцию на информацию о заболевании, а также последующее поведение.

ОСОБЕННОСТИ САХАРНОГО ДИАБЕТА -I- и -II- ТИПА В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

ОСОБЕННОСТИ САХАРНОГО ДИАБЕТА I-ТИПА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Клиническая картина сахарного диабета I-типа

Течение сахарного диабета у детей имеет следующие фазы:

1. доклинический диабет;
2. манифестация или дебют сахарного диабета;
3. частичная ремиссия или фаза «медового месяца»;
4. хроническая фаза пожизненной зависимости от инсулина;
5. нестабильный этап препубертального периода;
6. стабильный период, наблюдающийся после периода полового созревания.

Доклинический диабет до манифестации заболевания может длиться месяцы или годы, при этом могут быть выявлены антитела, являющиеся маркерами аутоиммунной реакции против (β -клеток: аутоантитела к клеткам островков Лангерганса, аутоантитела к глютаматдекарбосилазе, аутоантитела к тирозинфосфатазе, аутоантитела к инсулину).

В дополнение к определению этих иммунологических маркеров аутоиммунного инсулина, а также генетических маркеров, ассоциированных с СД I-типа (генотип человеческого лейкоцитарного антигена HLA), высокий риск развития СД I-типа может быть подтвержден определением концентрации инсулина в крови после внутривенного введения глюкозы (внутривенный тест на толерантность к глюкозе).

Длительное наблюдение за лицами, входящими в группу высокого риска, показало, что в большинстве случаев СД I-типа может быть установлен у пациента до появления явных симптомов заболевания.

Клинические проявления диабета.

Клиническая картина сахарного диабета варьирует от неургентных проявлений до тяжёлой дегидратации, диабетического кетоацидоза, вплоть до развития коматозного состояния.

Неургентные проявления:

- полидипсия, полиурия;
- появление недержания мочи у ребенка, ранее обученного пользоваться туалетом, что часто неправильно расценивается как появление инфекции мочевых путей или как результат большого употребления жидкости;
- вагинальный кандидоз, особенно у девочек в период полового созревания;
- рвота, которая ошибочно может быть принята за проявления гастроэнтерита;
- прогрессирующая потеря массы тела или отсутствие её прибавки у растущего ребенка;
- раздражительность, снижение успеваемости в школе;
- рецидивирующие кожные инфекции (фурункулёз, ячмени и пр.).

Ургентные проявления. Обычно в острых случаях у детей и подростков, кроме ДКА, отмечаются следующие симптомы:

- тяжёлая дегидратация;
- частая рвота;
- продолжающаяся полиурия, несмотря на наличие дегидратации;
- потеря массы тела вследствие потери жидкости, мышечной массы и жира;
- пунцовые щеки как следствие кетоацидоза;
- гипервентиляция, вызванная ДКА (дыхание Куссмауля), - равномерное дыхание с глубоким шумным вдохом и усиленным выдохом;
- запах ацетона в выдыхаемом воздухе;
- расстройство сознания (дезориентация, прекоматозное или, реже, коматозное состояние);
- шок (частый пульс, плохая периферическая циркуляция с периферическим цианозом);
- гипотония (поздний признак, редко у детей с ДКА).

Сахарный диабет может развиваться у ребёнка в любом возрасте. В течение первых месяцев жизни заболевание встречается редко, риск увеличивается после 9 мес., постепенно нарастая к пубертатному периоду, и несколько снижается у взрослых. Среди детей московской популяции в возрасте до года сахарным диабетом заболели 1,2%, от года до 5 лет 27,8%, от 6 до 9 лет 33,1%, старте 10 лет 37,5%.

Клинические проявления СД во многом зависят от возраста ребёнка в период его выявления.

У детей грудного возраста отмечается более острое начало с небольшим, часто незамеченным продромальным периодом. Диагностировать заболевание бывает достаточно трудно, поскольку жажда, полиурия могут быть не замечены. В таких случаях диабет диагностируется в состоянии *прекомы* и *комы*. Ряд авторов выделяют два клинических варианта дебюта сахарного диабета у детей грудного возраста. У одних заболевание развивается внезапно по типу токсико-септического состояния.

Резкое обезвоживание, рвота, интоксикация быстро приводят к развитию диабетической комы. У другой группы детей тяжесть состояния нарастает медленнее.

Патогномичным для детей 1-го года жизни является отсутствие прибавки в массе тела без каких-либо причин. Постепенно прогрессирует дистрофия, несмотря на хороший аппетит.

Дети беспокойны и успокаиваются после питья. Присоединение вторичной инфекции приводит к тому, что не поддаются лечению опрелости, особенно в области наружных половых органов.

Родители обращают внимание на как бы накрахмаленные пелёнки после высыхания мочи или липкие пятна на полу после попадания мочи.

У детей первых 5 лет жизни сахарный диабет также характеризуется более острой и тяжёлой манифестацией по сравнению с больными старшего возраста. Классические симптомы заболевания зачастую своевременно не распознаются, и заболевание диагностируется в состоянии прекомы или комы.

Сравнение клинической манифестации диабета в двух группах больных моложе и старше 5 лет показало, что у более маленьких во время дебюта заболевания чаще встречается кетоацидоз (61% против 39%), более низкий уровень С-пептида ($0,5 \pm 0,3$ нг/мл против $9,9 \pm 0,8$ нг/мл, $p < 0,005$), большая потребность в инсулине в начале лечения ($1,0 \pm 0,4$ ЕД/кг против $0,7 \pm 0,4$ ЕД/кг/сут).

Ряд авторов показали, что у детей с дебютом СД до 5 лет отмечалось более быстрое истощение эндогенной секреции инсулина и меньшая частота частичной и полной ремиссии. Многие авторы указывают на большую, чем в популяции, частоту синдрома нарушенного всасывания у детей первых лет жизни. Клиническими проявлениями синдрома мальабсорбции у детей с диабетом являются увеличение размеров живота, метеоризм, развитие гипотрофии и задержки роста, полифагия. К симптомам кишечной дисфункции относятся учащённый, неоформленный, непереваренный стул, полификалия, редко боли в животе. Как показывают многочисленные исследования, существуют комплексные причины развития синдрома мальабсорбции: панкреатическая недостаточность, нарушение функции печени, дисбактериоз кишечника, недостаточность ферментов тонкой кишки.

Течение СД при наличии синдрома мальабсорбции характеризуется тяжестью и крайней лабильностью, склонностью к развитию кетоза, повторяющимися тяжёлыми гипогликемиями, в липидограмме крови у большинства больных с мальабсорбцией отмечается высокий уровень общих липидов, фосфолипидов, триглицеридов, неэстерифицированных жирных кислот. По данным липидограммы кала у 50% больных выявлена стеаторея.

Это связано как с повышенной экскрецией триглицеридов, вызванной нарушением экскреторной функции поджелудочной железы и недостаточным выделением липазы, так и с повышенным выделением фосфолипидов и моноглицеридов.

Течение заболевания у маленьких детей характеризуется крайней нестабильностью, склонностью к частым гипогликемическим состояниям,

частым развитием кетоза, повышенной чувствительностью к инсулину. Избежать гипогликемии у маленьких детей трудно из-за неустойчивого аппетита и вариабельной физической нагрузки. Лёгкие и средней тяжести гипогликемии могут наблюдаться даже у детей с адекватным гликемическим контролем. Клиническая картина гипогликемии зачастую атипична и характеризуется беспокойством, неуправляемым поведением, отказом от еды, рвотой при попытке накормить сладким, засыпанием в неурочное время. Эти симптомы должны быть всегда подтверждены исследованием уровня глюкозы, поскольку только истинная гипогликемия, а не «эмоциональный взрыв», требует применения легкоусвояемых углеводов. Тяжёлые гипогликемии могут наблюдаться у маленьких детей в ночные часы и оставлять после себя неврологические последствия. Ряд авторов считает, что дети с СД I-типа, развившимся до 5 лет, имеют особый риск преходящего гемипареза, связанного с гипогликемией. При этом у некоторых больных выявляются изменения на электроэнцефалограмме. Дети с этими нарушениями имеют повышенный риск поражения мозга в ходе последующих гипогликемических состояний. Об этом должны быть предупреждены родители.

У детей старшего возраста клиническая картина сахарного диабета такая же, как у взрослых, и диагноз заболевания не представляет трудностей при наличии манифестных симптомов.

Основными симптомами являются повышенное мочеиспускание (полиурия), жажда (полидипсия), повышенный аппетит (полифагия), потеря массы тела, ночное, иногда дневное недержание мочи (энурез).

Однако при медленном развитии заболевания нередко обследование ребёнка идёт в неправильном направлении, поскольку отсутствуют специфические жалобы. В таких случаях у подростков СД нередко выявляется случайно при диспансеризации или при обследовании после перенесённых интеркуррентных заболеваний.

Продромальный период может продолжаться в течение 1-6 мес. и более. В это время дети жалуется на быструю утомляемость, недомогание, слабость.

Снижается успеваемость в школе, появляются головные боли, раздражительность. Эти симптомы врачи нередко расценивают как невротическое состояние или вялотекущую инфекцию.

Манифестным симптомом СД могут предшествовать упорный фурункулёз, ячмени, кожные заболевания. У девочек возможны жалобы на зуд в области наружных гениталий и в других частях тела, что заставляет родителей обследовать их у гинеколога.

У девочек дебют диабета в пубертатном периоде может сопровождаться нарушением менструального цикла. Нередко СД дебютирует у детей с псеудоабдоминальным синдромом. Боли в животе, тошнота, рвота, возникающие при быстро развивающемся кетоацидозе, расцениваются как симптомы хирургической патологии (острого аппендицита, кишечной непроходимости и т.п.). Часто такие дети в связи с подозрением на острый живот ошибочно подвергаются лапаротомии. Иногда за несколько месяцев до манифестации диабета появляются спонтанные гипогликемии.

Обычно они возникают у детей после физической нагрузки или натошак, не сопровождаются судорогами и потерей сознания.

В связи с гипогликемией у ребенка появляется повышенное желание употреблять большое количество сладких блюд. Эти гипогликемические симптомы, вероятно, отражают дисфункцию β -клеток поджелудочной железы в период ранней фазы иммунологической атаки. Через 1-6 мес. у большинства детей появляются классические симптомы заболевания. При объективном обследовании в дебюте СД почти постоянным симптомом является сухость кожных покровов и слизистых вследствие обезвоживания организма, диабетический румянец, располагающийся на щеках, лбу, подбородке и связанный с парезом кожных капилляров. На волосистой части головы может появиться сухая себорея, а на ладонях и подошвах шелушение. Слизистая ротовой полости, губы обычно ярко-красного цвета, сухие, углах рта раздражение, заеды. На слизистой ротовой полости могут развиваться молочница, стоматит. Увеличение печени у детей отмечается довольно часто и

в дебюте заболевания, и в последующем при плохой компенсации метаболических нарушений. Оно зависит от степени нарушения метаболизма и сопутствующей диабету патологии (гепатит, холецистит, дискинезия желчевыводящих путей). Гепатомегалия при СД обычно связана с жировой инфильтрацией печени вследствие инсулиновой недостаточности.

Назначение инсулина, компенсация обменных нарушений приводят к уменьшению размеров печени. У детей препубертатного и пубертатного возраста также отмечается крайне нестабильное течение СД. Оно обусловлено нестабильностью нейрогуморальной регуляции, эндокринными изменениями, связанными с половым созреванием, которые приводят к той или иной степени инсулинорезистентности. Кроме того, для подростков характерно снижение контроля заболевания вследствие нарушения режима питания и физических нагрузок, часто несоблюдение режима лечения, вызывающее и рискованное поведение.

Причина поздней диагностики СД I-типа у детей и подростков:

- относительная редкость патологии на фоне других детских заболеваний в практике педиатра;
- нередко диабет манифестирует на фоне или сразу после интеркуррентного заболевания, которое маскирует проявления сахарного диабета.

Диагностические трудности как причина, поздней диагностики СД I-типа у детей. Следующие ситуации могут привести к поздней диагностике ДКА:

- у очень маленьких детей может быть тяжёлый кетоацидоз, возникший в результате стремительного развития выраженной инсулиновой недостаточности и несвоевременного установления диагноза;
- гипервентиляция, возникшая в результате кетоацидоза, может быть принята за проявления пневмонии или астмы (кашель и одышка с учащением дыхания отличают эти заболевания от ДКА);
- боль в брюшной полости, связанная с кетоацидозом, может симулировать состояние «острого живота» с обращением к хирургу;
- полиурия и недержание мочи могут расцениваться как признаки инфекции

мочевых путей;

- полидипсия может расцениваться как психогенная;
- рвота может быть принята как проявления гастроэнтерита или сепсиса.

Таким образом, особенности клинической картины дебюта и течения сахарного диабета у детей грудного и дошкольного возраста нередко затрудняют своевременную диагностику этого заболевания.

У 80% детей диабет диагностируется в состоянии кетоацидоза. Учитывая, что у детей грудного и дошкольного возраста картина сахарного диабета может иметь огромное количество клинических «масок», врач-педиатр всегда должен иметь диабетическую настороженность и включать в перечень рутинного обследования детей анализ крови и мочи на сахар.

Сосудистые осложнения сахарного диабета -i-типа

У детей и подростков

У детей и подростков редко встречаются обусловленные диабетом клинически выраженные сосудистые осложнения. Однако через несколько лет после возникновения диабета могут развиваться ранние функциональные и морфологические нарушения. В последние годы, по данным ряда специализированных клиник, отмечается снижение частоты развития осложнений. Это произошло за период, в течение которого существенно изменилась тактика ведения больных диабетом, были установлены возможные факторы риска, а также проводился постоянный скрининг осложнений диабета.

Результаты исследования DCCT (1994) свидетельствуют о том, что интенсивная инсулинотерапия с поддержанием оптимального контроля гликемии существенно снижают риск развития микрососудистых осложнений.

У подростков введение интенсифицированной схемы инсулинотерапии снизило риск и прогрессированию ретинопатии на 53%, клинической нейропатии на 65% и микроальбуминурии на 54%, при одновременном снижении среднего уровня HbA₁₀. с 9,8 до 8,1%.

А в исследовании EDIC было доказано, что этот положительный эффект сохраняется и в дальнейшем, т.е. наблюдается эффект «запоминания»

оптимального контроля гликемии, у подростков, получавших ранее интенсивную терапию, несмотря на дальнейший переход к традиционной терапии, было меньше на 74% случаев ретинопатии, на 48% микроальбуминурии, на 85% случаев альбуминурии. Всё это демонстрирует необходимость достижения оптимального контроля гликемии с самого начала заболевания.

Факторами риска развития осложнений в педиатрической практике является длительность сахарного диабета и пубертатный возраст. При этом годы заболевания, приходящиеся на препубертатный период, оказывают существенно меньшее влияние, особенно после наступления половой зрелости.

При одной и той же продолжительности диабета возраст и пубертатный период повышают риск возникновения ретинопатии и усиление экскреции альбумина. При курении повышается риск развития стойкой микро- и макроальбомурии.

Диабетическая ретинопатия

Долгое время считалось, что у детей и подростков ДР является редкостью, в последние годы использование высокочувствительных методов диагностики изменило это мнение. Во многих странах созданы различные скрининговые программы, предусматривающие раннюю диагностику диабетической ретинопатии. А. Kernell и соавт. (1997) обследовали 205 детей и подростков из 5 регионов Швеции.

Офтальмологический осмотр проводился каждые 6 мес. в течение 5 лет. Дебют СД у всех пациентов был до 15-летнего возраста. При стартовом обследовании при помощи фундус-камеры диабетическая ретинопатия была диагностирована у 14,5% обследованных.

Через 5 лет она определялась в 30% случаев, из них у 2% диагностирована пролиферативная, у 7% препролиферативная ретинопатия. У одного больного развился отёк макулы. У двух больных пролиферативная ретинопатия прогрессировала в течение 6-8 мес. от нормального глазного дна до непролиферативной ретинопатии.

Стадии развития диабетической ретинопатии

Препролиферативная ретинопатия характеризуется появлением спазма, извитости, дилатаций и микроаневризм сосудов сетчатки, пре- и интрасицинальных кровоизлияний, очагов твёрдого и мягкого экссудата, которые приводят к микроинфарктам и появлению белкового и липидного выпота.

Проллиферативная ретинопатия характеризуется закупоркой сосудов, нарастанием микроваскулярных нарушений в толще сетчатки, инфарктами нервных волокон сетчатки, вызывающими образование белых округлых, рыхлых хлопкообразных фокусов.

Характерна неоваскуляризация в сетчатки или по задней поверхности стекловидного тела. Могут происходить кровоизлияния между сетчаткой и стекловидным телом, что создает угрозу потери зрения.

Развивающийся спаечный процесс в соединительной ткани может вызывать кровоизлияния и отслойку сетчатки. Высокий риск потери зрения определяется локализацией и интенсивностью процессов неоваскуляризации, а также кровоизлияниями в стекловидное тело или преретинальную зону.

Макулопатия характеризуется появлением микроаневризм с образованием экссудата и отёком центральной зоны сетчатки.

У детей при непролиферативной диабетической ретинопатии, в отличие от взрослых, редко развивается отёк сетчатки в макулярной и парамакулярной областях. За него иногда принимают цветовой рефлекс (блик), который изменяется при движении офтальмоскопа, в то время как отёк сетчатки сохраняется при любом его положении.

На стадии препролиферативной диабетической ретинопатии у детей чаще наблюдается сосудистая аномалия (резкое расширение капилляров в парамакулярной области, множество микроаневризм). Снижение остроты зрения отмечается только у детей с поражением макулярной области.

Алгоритм диагностики и мониторинг диабетической ретинопатии у детей

Ребенок должен быть осмотрен окулистом в момент установления

диагноза. В дальнейшем ежегодный скрининг на ретинопатию проводится начиная с 9 лет при длительности диабета 5 лет и с 11 лет при длительности диабета 2 года.

Детальное обследование органа зрения при наличии диабетической ретинопатии необходимо проводить в специализированных офтальмологических или эндокринологических центрах.

Офтальмологические методы обследования включают в себя следующие:

1. осмотр век и глазного яблока;
2. визометрия;
3. определение уровня внутриглазного давления 1 раз в году у пациентов с длительностью сахарного диабета 10 лет и более;
4. биомикроскопия переднего отдела глаза.

Дальнейшее исследование проводится после расширения зрачка, если позволяет уровень внутриглазного давления:

1. биомикроскопия хрусталика и стекловидного тела с помощью щелевой лампы;
2. обратная и прямая офтальмоскопия проводится последовательно от центра до крайней периферии, во всех меридианах с тщательным осмотром диска зрительного нерва и макулярной области;
3. исследование стекловидного тела и сетчатки на щелевой лампе с помощью трёхзеркальной линзы Гольдмана;
4. фотографирование глазного дна с помощью стандартной фундус-камеры или немидриатической камеры с последующей электронной записью и архивацией данных.

Наиболее чувствительным методом диагностики ретинопатии является стереоскопическое фотографирование глазного дна и флуоресцеиновая ангиография.

При наличии признаков диабетической ретинопатии осмотр должен проводиться каждые 6 мес., а при необходимости и чаще.

Лечение диабетической ретинопатии должно быть патогенетическим и

комплексным. Лечение проводится совместно с эндокринологом и окулистом. Поскольку у детей с СД возможен регресс начальных проявлений диабетической ретинопатии или стабилизация патологического процесса на глазном дне, необходимо добиваться стойкой и длительной компенсации СД.

Диагностика патологических изменений на глазном дне и наблюдение за этими изменениями должны сочетаться с контролем уровня гликированного гемоглобина. Методы лечения вызывающей нарушения зрения ретинопатии ограничены.

Панретинальная фотокоагуляция (лазерная терапия) вызывает в средних и дальних периферических участках сетчатки (не затрагивая макулу) множественные изолированные ожоги, что на 50% замедляет потерю зрения у больных с пролиферативной ретинопатией.

Однако фотокоагуляция не показана у пациентов с лёгкой и умеренной непролиферативной ретинопатией. Побочными реакциями лечения являются снижение ночного и периферического зрения и незначительные изменения цветоощущения, к осложнениям лазерной терапии относятся кровоизлияния в стекловидное тело и сетчатку либо нарушение зрения вследствие «попадания» в макулярную область.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

Демографические тенденции современного общества

За последние десятилетия возрастной состав населения планеты существенно изменился. Основные демографические перемены в мировом сообществе заключаются в росте доли пожилого населения стран мира вследствие увеличения средней продолжительности жизни.

Прежде чем приступать к изложению основной темы, хотелось бы чётко определиться, кто же относится к категории пожилых людей? Вопрос «есть ли утверждённые критерии возрастных градаций населения?» пока остается без ответа. Ни ВОЗ, ни ООН не утвердили никаких документов, закрепляющих чёткую классификацию по «отрезным» возрастным точкам, делящую людей на молодых, пожилых, престарелых и долгожителей. Основной причиной такой

«неопределённости» является колоссальная разница между средней продолжительностью жизни в развитых и развивающихся странах.

Традиционно в каждой стране мира стартовой точкой для присвоения человеку статуса «пожилого» является достижение им пенсионного возраста, который может существенно различаться в отдельных странах.

В большинстве развитых стран мира и Европы таким возрастом (в среднем) является 65 лет.

В этих же странах дополнительно уточняются два понятия; ранний пожилой возраст (65-75 лет) и поздний пожилой возраст (старше 75 лет).

Прекращение глобальных войн, победа над особо опасными инфекциями, улучшение качества жизни людей привели к увеличению максимальной продолжительности жизни (до 110-120 лет). К примеру, в Японии насчитывается более 32 тыс. жителей в возрасте более 100 лет, их число выросло более чем на треть за последние четыре года.

Верифицированным считается долгожитель, возраст которого подтверждается достоверно проверенными фактами или документами, подтверждающими дату рождения долгожителя (свидетельство о рождении).

Самым старым полностью верифицированным долгожителем в истории является француженка Жанна-Луиза Кальман, прожившая 122 года (21.02.1875-4.08.1997). Среди старейших верифицированных мужчип-долгожителей планеты за всю историю лидером стал уроженец Японии, прожил он 120 лет и 237 дней. Одним из самых долгоживущих врачей был наш соотечественник эндокринолог, долгое время работавший в Институте экспериментальной эндокринологии и химии гормонов АМН СССР (ныне ФГУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития Российской Федерации) профессор Хавин Исаак Борисович, умерший на 104-м году жизни (10.03.1885-22.11.1988).

В 2002 г. в Мадриде состоялась Всемирная ассамблея ООН по проблемам старения населения, которая ставила целью выработку стратегии решения проблемы, обусловленных социальными, культурными, экономическими и

демографическими реалиями XXI в. По разным регионам мира были представлены демографические данные, охватывающие период с 1950 г. и прогноз до 2050 г.



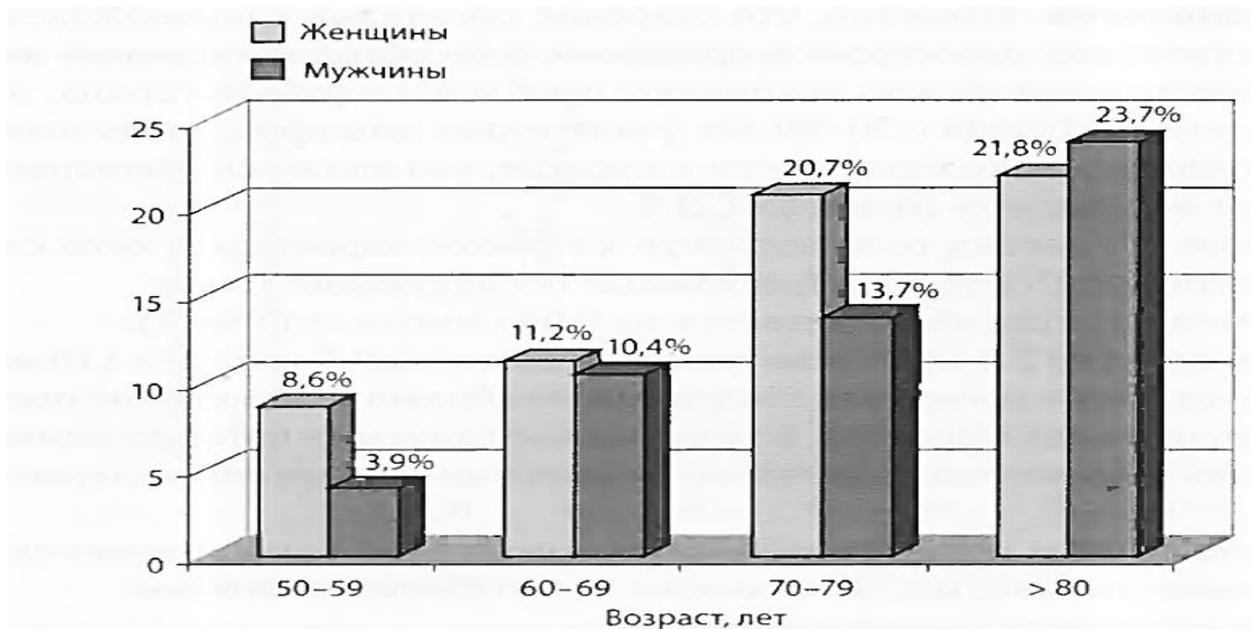
Эпидемиология и патофизиология

Сахарного диабета -ii-типа в пожилом возрасте

Эпидемиология Наибольший прирост численности больных СД происходит именно за счёт доли пожилого населения страны.

Так, по данным регистра США, частота развития СД II-типа в возрасте 60–70 лет составляет 10–11%, а в возрасте старше 80 лет более 20%.

Аналогичные тенденции наблюдаются и в России. По данным эпидемиологических исследований ФГУ ЭНЦ, распространённость СД II-типа прогрессивно нарастает с возрастом, достигая почти 8% у лиц старше 60 лет.



Патофизиология

Известно, что старение организма сопровождается рядом физиологических перестроек в организме и не обходит стороной ни один орган. С возрастом неизбежно возникают проблемы в работе сердца, лёгких, нервной системы.

Начиная с 50-60 лет у некоторых лиц происходит необратимый процесс снижения толерантности к глюкозе, что является основным патогенетическим механизмом развития СД II-типа. Возрастные изменения толерантности к глюкозе характеризуются следующими тенденциями.

После 50 лет за каждые последующие 10 лет:

1. гликемия натощак увеличивается на 0,055 ммоль/л (1 мг%);
2. гликемия через 2 ч после еды увеличивается на 0,5 ммоль/л (10 мг%).

Как следует из обозначенных тенденций, наибольшее изменение претерпевает постпрандиальная гликемия, в то время как гликемия натощак изменяется незначительно. Что же лежит в основе возрастных нарушений толерантности к глюкозе?

Для ответа на этот вопрос необходимо проследить, как изменяются с возрастом основные механизмы, отвечающие за метаболизм глюкозы:

1. чувствительность тканей к инсулину;
2. секреция инсулина поджелудочной железой в ответ на пищевую нагрузку;
3. секреция инкретинов (гормонов желудочно-кишечного тракта) с инсулинстимулирующим действием;
4. продукция глюкозы печенью.

Риск развития сахарного диабета -II-типа в пожилом возрасте и критерии его диагностики

Нарушения основных механизмов регуляции обмена углеводов, нарастающие с возрастом, делают очевидной тенденцию к увеличению риска развития СД II-типа у пожилых людей.

Не случайно в рекомендациях Американской диабетической ассоциации от 2010 г. указывается на необходимость проведения обязательного скрининга на выявление СД у лиц в возрасте старше 45 лет, даже если у них нет никаких других (кроме возраста) факторов риска развития этой болезни.

Далее подчеркивается, что в случае получения нормальных результатов обследования скрининг необходимо повторять 1 раз в 3 года.

В 2005 г. ADA разработала тест-вопросник для выявления степени риска развития СД II-типа (ADA Diabetes Risk test доступен на сайте <http://www.caldia-betes.org>). Тест содержит семь вопросов, положительный ответ на каждый из вопросов оценивается в баллах.

Тест Американской диабетической ассоциации для выявления степени риска развития СД II-типа

Вопрос	Баллы
Я женщина, родившая ребёнка массой > 4,5 кг	1
У меня сестра/брат болен СД II-типа	1
У одного из моих родителей СД II-типа	1
Моя масса тела превышает допустимую (по таблице)	5
Мне менее 65 лет и я имею мало физической нагрузки в течение дня	5
Мой возраст между 45 и 64 годами	5
Мой возраст 65 или более лет	9
Риск развития СД на данный период времени: ➤ менее 3 баллов «низкий» ➤ 3-9 баллов «умеренный» ➤ 10 баллов и более «высокий»	

Из данного вопросника следует, что человек в возрасте старше 65 лет автоматически попадает в группу «умеренного» риска развития СД II-типа, если он не имеет других факторов риска или в группу «высокого» риска СД II-типа, если у него есть хотя бы один из перечисленных факторов.

Особенности сахарного диабета -II-типа в пожилом возрасте

СД II-типа у лиц пожилого возраста имеет свои клинические, лабораторные и психо-социальные особенности, определяющие специфику лечебного подхода к этой категории больных.

Клинические особенности

Наибольшие сложности в своевременной диагностике СД II-типа у пожилых больных возникают вследствие бессимптомного «немого» течения этого заболевания, отсутствуют жалобы на жажду, мочеизнурение, зуд, потерю массы тела. Отсутствие жажды в старческом возрасте связывают с деструкцией центра жажды головного мозга. В ряде случаев выраженная дегидратация организма пожилого человека при отсутствии жажды и, следовательно, при недостаточном восполнении жидкости приводит к дебюту диабета сразу с некетонемической гиперосмолярной комы.

Особенностью СД II-типа в пожилом возрасте является также преобладание неспецифических жалоб на слабость, утомляемость, головокружение, нарушение памяти и другие неготивные дисфункции, которые уводят врача от возможности сразу заподозрить наличие СД.

Нередко СД II-типа выявляется случайно при обследовании по поводу другого сопутствующего заболевания.

Скрытое, клинически невыраженное течение СД у пожилых лиц приводит к тому, что диагноз СД II-типа выставляется одновременно с выявлением поздних сосудистых осложнений этого заболевания.

По данным эпидемиологических исследований, установлено, что в момент регистрации диагноза СД II-типа уже более 50% больных имеют микро- или макрососудистые осложнения такие как:

- ишемическая болезнь сердца выявляется у 30%;
- поражение сосудов нижних конечностей у 30%;
- поражение сосудов глаз (ретинопатия) у 15%;
- поражение нервной системы (нейропатия) у 15%;
- микроальбуминурия у 30%;

- протеинурия у 5-10%;
- хроническая почечная недостаточность у 1%.

Течение СД у пожилых лиц осложняется обилием сочетанной полиорганной патологии. У 50-80% пожилых больных СД II-типа имеются артериальная гипертензия и дислипидемия, которые требуют обязательной медикаментозной коррекции. Назначаемые препараты сами по себе могут нарушать углеводный и липидный обмен, что затрудняет коррекцию метаболических нарушений у больных СД.

Лабораторные особенности

Диагностика СД II-типа у пожилых лиц затруднена не только в силу стёртой клинической картины заболевания, но и вследствие нетипичных особенностей лабораторной диагностики.

К ним относятся:

1. отсутствие гипергликемии натощак у 60% больных;
2. преобладание изолированной постпрандиальной гипергликемии у 50-70% больных;
3. повышение почечного порога для глюкозы с возрастом.

Отсутствие гипергликемии натощак и преобладание гипергликемии после еды лишний раз указывает на то, что в пожилом возрасте при активном обследовании больных для выявления СД II-типа нельзя ограничиваться эпизодическими измерениями уровня глюкозы плазмы (или капиллярной крови) только натощак. Их обязательно необходимо дополнять определением гликемии через 2 ч после еды.

В пожилом возрасте при диагностике СД или при оценке его компенсации также нельзя ориентироваться на уровень глюкозурии.

Если у молодых людей почечный порог для глюкозы (т.е. уровень гликемии, при котором глюкоза появляется в моче) составляет около 10 ммоль/л, то после 65-70 лет этот порог смещается к 12-13 ммоль/л.

Следовательно, даже очень плохая компенсация СД не всегда будет сопровождаться появлением глюкозурии.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Здесь рассмотрена проблема, связанная с поступлением беременности у женщин, болеющих СД I или СД II-типов.

Эта проблема требует особого внимания к мониторингованию состояния женщины, поскольку существует повышенный риск неблагоприятного исхода беременности как для женщины, так и для плода. Наличие СД I или СД II-типов не является противопоказанием к беременности, однако требует очень внимательного наблюдения за женщиной и развитием её плода для избежания неблагоприятных последствий. В связи с этим беременность у женщин, страдающих СД, обязательно должна быть заранее спланирована. При планировании беременности у женщины с сахарным диабетом следует учитывать два вопроса.

Во-первых, как диабет повлияет на беременность и здоровье ребёнка?

Во-вторых, как беременность повлияет на течение диабета? Кроме того, женщина захочет узнать о возможностях улучшения исхода беременности.

РИСКИ, СВЯЗАННЫЕ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

В данной таблице перечислены риски, которые угрожают матери и плоду во время беременности у женщин, страдающих СД.

Риск для матери с СД	Риск для плода/ребенка
➤ Высокая частота самопроизвольных абортов	➤ Макросомия
➤ Более частое развитие гипогликемии, кетоацидоза	➤ Высокая перинатальная смертность
➤ Прогрессирование сосудистых осложнений (ретинопатии, нефропатии, нейропатии, ИБС)	➤ Врождённые пороки развития
➤ Более частые осложнения беременности (поздний гестоз, инфекция, многоводие)	➤ Неонатальные осложнения
	➤ Риск развития СД I-типа в течение жизни: - около 1-1,5% при СД I-типа у матери; - около 5-6% при СД I-типа у отца; - более 30% при СД I-типа у обоих родителей

Гипогликемия матери

При СД I-типа, как правило, имеется нарушение регуляции концентрации глюкозы крови и снижение чувствительности к гипогликемии.

Обычно в течение 5 лет от манифестации диабета начинает нарушаться секреция глюкагона в α -клетках островков поджелудочной железы. У пациентов с длительностью СД 10 лет и более выявляется нарушение компенсаторного выброса адреналина при гипогликемии.

Как правило, у пациентов с диабетом секреция адреналина отсрочена (происходит при более низких концентрациях глюкозы и снижена (более низкая пиковая концентрация адреналина) по сравнению со здоровыми людьми. Нарушение выброса адреналина в ответ на гипогликемию у этих пациентов происходит из-за снижения чувствительности к гипогликемии, отсутствия ощутимых реакций вегетативной нервной системы на гликемию: тахикардии, тремора и выраженного потоотделения.

Нарушение компенсаторных реакций происходит вследствие естественного течения заболевания.

Кроме того, интенсивная инсулинотерапия сама по себе может негативно повлиять на способность организма реагировать на гипогликемию.

Действительно, пациенты с хорошим контролем диабета часто переносят снижение концентрации глюкозы плазмы до субнормальных значений без появления симптомов гипогликемии, у таких пациентов для возникновения симптомов гипогликемии и запуска компенсаторных реакций требуются более низкие концентрации глюкозы по сравнению с пациентами с менее строгим контролем.

Таким образом замыкается порочный круг ятрогенной гипогликемии у пациентов, получающих интенсифицированную инсулинотерапию.

Строгий контроль концентрации глюкозы в крови предрасполагает к гипогликемии, которая наиболее выражена у пациентов с нарушением ответных реакций и снижением чувствительности к гипогликемии.

Интенсифицированная инсулинотерапия ещё больше компрометирует

систему компенсаторных реакций и увеличивает риск гипогликемии. Возникающие вследствие этого повторные эпизоды гипогликемии в свою очередь нарушают компенсаторные реакции.

Кроме описанных выше механизмов, беременность сама по себе способствует угнетению компенсаторных реакций.

Диабетическая нефропатия

Диабетическая нефропатия это прогрессирующее заболевание, которое поражает от 30 до 40% пациентов с диабетом, а также наиболее частая причина возникновения такого состояния, как терминальная почечная недостаточность.

Как минимум четыре фактора, связанные с беременностью, гипотетически могут увеличить риск развития нефропатии:

1. Во время нормальной беременности уровень клубочковой фильтрации увеличивается на 40-60%. В связи с тем, что диабетическая нефропатия является следствием клубочковой гиперфильтрации, это может спровоцировать развитие и прогрессирование нефропатии.
2. Артериальная гипертензия и преэклампсия, возникающие на фоне беременности, встречаются у 15- 20% женщин с диабетом и даже у большего числа беременных с нефропатией. Системная артериальная гипертензия играет важную роль в прогрессировании нефропатии, поэтому гипертензивные расстройства при беременности могут оказать негативное влияние на функцию почек.
3. Диета с большим содержанием белка может привести к увеличению клубочковой фильтрации. Таким образом, большое содержание белка в пище, которое необходимо беременным, может потенцировать клубочковую гиперфильтрацию и ускорить естественное течение диабетической нефропатии.
4. Так как ингибиторы АПФ неблагоприятно влияют на беременность, эти препараты, замедляющие прогрессирование нефропатии, отменяют во время беременности.

Строгий контроль гликемии, ркомендуемый во время беременности,

может оказать благоприятное воздействие на нефропатию. По этой причине очень сложно предсказать общий эффект беременности на диабетическую нефропатию.

На данный момент проведено лишь несколько исследований ранних и поздних эффектов беременности на функцию почек. Эти исследования включали относительно небольшое число беременных женщин, а в большей части исследований отсутствовала контрольная группа.

Беременность у женщин с микроальбуминурией или манифестной нефропатией часто приводит к значительному увеличению протеинурии. Чаще всего это явление острое и транзиторное, а массивная протеннурия, развившаяся во время беременности, регрессирует после родов до прежнего уровня. Гораздо больше пациентов беспокоят потенциальные отсроченные эффекты беременности на течение нефропатии.

Диабетическая нефропатия оказывает значительное влияние на исход беременности по трём следующим причинам:

1. Беременная женщина с диабетической нефропатией имеет повышенный риск развития гипертензионных осложнений. Многие из этих женщин страдали артериальной гипертензией еще до беременности. Но даже при отсутствии исходной артериальной гипертензии преэклампсия является частым осложнением таких беременностей.
2. У женщин с нефропатией увеличен риск преждевременных родов из-за ухудшения состояния женщины или угрозы ребёнку. Примерно в 25-30% таких беременностей роды происходят до 34-й нед., а примерно 50% родов происходит до 37-й нед. гестации.
3. В 20% беременностей на фоне нефропатии наблюдается истощение или недоразвитие плода.

Наихудший перинатальный исход отмечается у женщин, имеющих явное нарушение почечной функции со снижением клиренса креатинина и увеличением концентрации креатинина в плазме.

Хороший контроль артериального давления имеет первостепенную

важность для оптимизации исхода беременности.

В случае беременности выбор антигипертензивных препаратов несколько ограничен: использование ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов к ангиотензину (органов) во время беременности противопоказано из-за их потенциального токсического действия на плод. Наиболее часто используются метилдопа, нифедипин, α -адреноблокаторы. Целевое АД у таких пациенток 130/80 мм рт. ст.

Диабетическая ретинопатия

Как правило, начинается с фоновой ретинопатии с развитием капиллярных микроаневризм, избыточной сосудистой проницаемостью и формированием окклюзии сосудов.

Далее заболевание переходит в фазу пролиферативной ретинопатии с пролиферацией кровеносных сосудов и формированием фиброзной ткани, сокращением фиброзной ткани и стекловидного тела, кровоизлияниях, что в конце концов приводит к слепоте. Через 20 лет от начала диабета практически у 100% пациентов с манифестацией СД до 30-летнего возраста развивается ДР. Примерно 50% из них имеют пролиферативную ретинопатию. Поэтому большая часть беременных женщин с ранним началом СД I-типа к моменту наступления беременности уже имеют определённую степень ДР.

В некоторых случаях к началу беременности ретинопатия уже прогрессировала до пролиферативной фазы.

Риск прогрессирования непролиферативной ДР в пролиферативную (у небеременных женщин) прямо зависит от степени ретинопатии на момент осмотра.

Поэтому очень важным является проведение регулярного исследования глазного дна у пациентов с СД и своевременное проведение лазерной фотокоагуляции.

Часто лазерная фотокоагуляция позволяет предотвратить дальнейшее прогрессирование заболевания, что значительно улучшает прогноз для пациентов с ДР.

Можно выделить несколько факторов, влияющих на прогрессирование ДР во время беременности:

1. Прогрессирование ретинопатии зависит от исходной стадии заболевания. При отсутствии ретинопатии или при лёгкой степени выраженности прогрессирование происходит реже, чем при более выраженной ретинопатии. Тем не менее примерно у 5-10% женщин, у которых исходно ретинопатии не было или была фоновая ретинопатия, процесс переходит в пролиферативную фазу. Вероятно, это прогрессирование является следствием естественного течения заболевания и произошло бы и при отсутствии беременности, ответить на данный вопрос достаточно трудно.
2. В послеродовом периоде может произойти процесс изменений сетчатки, а кратковременные наблюдения во время беременности не отражают общей картины и не учитывают отсроченного влияния беременности на ДР.
3. Качество контроля гликемии во время зачатия и степень изменения контроля гликемии во время беременности, отражающаяся в снижении концентрации гликированного гемоглобина, прямо связаны с прогрессированием ретинопатии. Очевидно, что эти два фактора тесно связаны, поэтому невозможно выделить действие каждого из них на прогрессирование ретинопатии. Предполагается, что постепенное введение адекватного контроля гликемии при планировании беременности предотвратит прогрессирование ретинопатии.
4. Прогрессирование ретинопатии чаще развивается у женщин с артериальной гипертензией. По данным исследований последних лет, у 50-60% женщин с исходной артериальной гипертензией во время беременности происходит прогрессирование ретинопатии.

Артериальная гипертензия

Клинические проявления и течение артериальной гипертензии различны у пациентов с СД I и СД II-типа. На момент выявления СД I-типа артериальное давление обычно нормальное, и, как правило, остаётся таковым вплоть до появления альбуминурии. В этом случае артериальная гипертензия является

следствием развития диабетической нефропатии.

При СД II-типа артериальная гипертензия может присутствовать уже на момент постановки диагноза или даже до развития гипергликемии за счёт независимых дополнительных факторов риска, таких как ожирение, пожилой возраст, атеросклероз сосудов.

У женщин с артериальной гипертензией преэклампсия развивается чаще (20%), чем у женщин, имевших исходное нормальное давление (7%).

Кроме того, материнская заболеваемость и смертность выше, если преэклампсия развивается на фоне артериальной гипертензии, и ниже при целевых уровнях артериального давления.

Более того, перинатальная заболеваемость и смертность значительно выше среди детей, рождённых женщинами с артериальной гипертензией и, особенно, с протинурией.

У беременных женщин с артериальной гипертензией, которые принимают антигипертензивные препараты, артериальное давление поддерживают на уровне не ниже 140/90 мм рт. ст. с целью поддержания адекватной плацентарной перфузии и предотвращения задержки роста плода.

Для уменьшения риска развития отсроченных микро- и макроангиопатий у женщин СД в сочетании с артериальной гипертензией интенсивное лечение следует начинать ещё до зачатия, поддерживая артериальное давление на уровне не выше 130/80 мм рт. ст.

Необходимость продолжения такого агрессивного лечения во время беременности до сих пор остается предметом дискуссий и требует дальнейших исследований.

Поражение коронарных артерий

У женщин с диабетом риск атеросклероза и фатального инфаркта миокарда повышен в 3 раза.

У женщин с исходным заболеванием коронарных артерий сердечно-сосудистые изменения, связанные с беременностью и родами, могут привести к неадекватной перфузии миокарда, инфаркту миокарда и сердечной

недостаточности.

Увеличение сердечного выброса, уменьшение общего периферического сопротивления сосудов, синдром «обкрадывания» коронарных артерий, увеличение потребления кислорода во время физической активности, увеличение венозного возврата во время сокращений матки и острая потеря крови во время родов все эти факторы могут привести к абсолютной или относительной недостаточности коронарного кровотока.

Кроме того, в ранний послеродовой период эти женщины подвержены поражению миокарда и отёку лёгких в гораздо большей степени.

После родов через естественные родовые пути происходит немедленное увеличение сердечного выброса на 60-80% устранение сдавления полых вен, аутоотрансфузия маточно-плацентарной крови и быстрая мобилизация внесосудистой жидкости все это увеличивает венозный возврат и ударный объём.

При этом рассмотренные ранее изменения менее значимы при родоразрешении посредством Кесарева сечения на фоне контролируемой аналгезии. Отдельного внимания заслуживают последствия гипогликемии у таких пациентов. Как упоминалось ранее, ведение строгого контроля гликемии у беременных женщин с СД I-типа ассоциировано с высоким риском гипогликемии, преимущественно во время I триместра беременности.

Реакция компенсации гипогликемии включает в себя выброс катехоламинов, которые вызывают тахикардию, могут вызвать аритмию и увеличить метаболические потребности миокарда. Эти изменения особенно опасны у пациенток с исходным поражением коронарных артерий, так как они могут привести к острому инфаркту миокарда.

Диабетическая нейропатия

Имеется очень мало данных о взаимном влиянии диабетической нейропатии и беременности. В некоторых исследованиях на фоне беременности было отмечено кратковременное увеличение частоты нейропатии.

Однако при долговременном наблюдении беременность не увеличивала

распространённость данного осложнения.

Особое значение при беременности имеет нейропатическое поражение автономной нервной системы с парезом желудка, так как при наличии гиперемезиса происходит усиление тошноты и рвоты. Это может привести к нарушению абсорбции питательных веществ, неадекватному питанию и нарушению контроля гликемии.

Усиление автономной нейропатии во время беременности было отмечено многими исследователями, при этом некоторые из них отмечают лишь транзиторное улучшение симптомов нейропатии во время беременности.

ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Гестационный сахарный диабет (ГСД) это сахарный диабет любой этиологии или нарушение толерантности к глюкозе, впервые возникшее или выявленное во время беременности.

Состояние гипергликемии натощак, впервые возникшее во время беременности, не входит в понятие ГСД.

Гестационный диабет возникает, как правило, во вторую половину беременности. Особенность гестадионного диабета заключается в том, что после родов он в большинстве случаев проходит, хотя у части женщин не исключен его отсроченный переход в СД II-типа и, крайне редко, в СД I-типа.

Распространённость ГСД

ГСД это частое осложнение беременности. Распространённость ГСД зависит от этнического состава населения и от возможностей используемых на современном этапе диагностических тестов. Распространённость ГСД в США в 1988 г. была выявлена на уровне 3,5% (95% доверительный интервал: 2,9-4,0). В Северной Америке распространённость ГСД значительно выше в областях, население которого преимущественно представлено латиноамериканцами или коренным населением. В Северной Америке, Великобритании и Австралии ГСД также намного чаще встречается у выходцев из Азии (Индийский субконтинент, Китай, Юго-Восточная Азия).

Распространённость ГСД в популяциях выходцев из Африки выше, чем у

представителей европеоидной расы. В других странах распространённость ГСД несколько ниже, чем в Северной Америке, например 2% в этнически однородной Корее.

При распространённости 2,0-3,5% ГСД является одним из наиболее частых осложнений беременности наряду с артериальной гипертензией (10% или более), преждевременными родами (около 7%) и внутриутробной задержкой развития плода.

Патофизиология ГСД

Во время любой беременности (как физиологической, так и патологической) создаются условия повышенной функциональной нагрузки на все органы и системы организма женщины: на сердечно-сосудистую систему, почки, печень и безусловно, поджелудочную железу, при физиологической беременности метаболизм глюкозы в организме матери претерпевает несколько изменений, которые приводят к развитию следующих физиологических состояний:

- феномену «ускоренного голодания» с развитием гипогликемии натощак;
- развитию «кетоза голодания»;
- развитию гипергликемии после еды вследствие нарастающей инсулинорезистентности.

Феномен «ускоренного голодания» развивается вследствие беспрепятственного транспорта глюкозы через плаценту к плоду.

Трансплацентарный транспорт глюкозы осуществляется транспортёрами глюкозы (GLUT), главным образом GLUT-1 и GLUT-3. Из-за повышенной утилизации глюкозы плодом и плацентой у беременной женщины уровень глюкозы крови снижается быстрее, чем у небеременных женщин.

Феномен «кетоза голодания» также обусловлен тем, что потеря глюкозы сопровождается активным распадом собственных жиров организма матери для восполнения энергозатрат. В результате в организме матери происходит активация процессов липолиза и кетогенеза.

Наконец, важным физиологическим изменением в организме матери

является нарастание инсулинорезистентности, начиная со II триместра беременности. Причинами нарастающей инсулинорезистентности могут быть снижение активности транспортёров глюкозы, действие плацентарных контринсулиновых гормонов (плацентарного лактогена, эстрогенов, прогестерона), повышение образования кортизола корой надпочечников, увеличение массы тела матери.

Развивающаяся инсулинорезистентность проявляется в снижении чувствительности скелетной мускулатуры и жировой ткани к действию инсулина, в результате чего снижается утилизация глюкозы мышцами и адипоцитами, а также исчезает ингибирующее влияние инсулина на продукцию эндогенной глюкозы печенью.

Изменения, рассмотренные ранее, происходят как у женщин с нормальной массой тела, так и у беременных пациенток с ожирением. В результате этих процессов развивается состояние преэклампсии после пищевой нагрузки (постпрандиальная гипергликемия).

Инсулинорезистентность способствует компенсаторной стимуляции секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы, поэтому во время беременности наблюдается повышение уровня инсулина натощак (базального). При этом секреция инсулина в ответ на глюкозу или еду является неадекватной по сравнению со степенью инсулинорезистентности: особенно недостаточна 1-я фаза секреции при проведении ПГТТ или ВГТТ при сравнении с нормальной беременностью.

Недостаточность секреторного ответного выброса инсулина более отчетлива у женщин с ГСД и нормальной массой тела или с дефицитом. Вторая же фаза секреторного ответа инсулина не снижена, а даже может быть и выше, кроме того, ГСД характеризуется увеличенной концентрацией проинсулина, демонстрируя ухудшение функции β -клеток.

Факторы риска ГСД

В настоящее время существуют предгестационные и гестационные факторы риска ГСД. В исследовании Nurses Health Study Cohort (USA),

включающем 14 613 женщин, были выявлены несколько предгестационных факторов риска, ассоциирующихся с высокой распространённостью ГСД:

- избыточная масса тела или ожирение;
- значительная прибавка массы тела после 18 лет;
- возраст более 30 лет;
- семейный анамнез по сахарному диабету;
- анамнез рождения крупного илода, глюкозурии или ГСД ири предыдущей беременности;
- поликистоз яичников.

К факторам, которые как минимум в 2 раза увеличивают относительный риск развития ГСД, относятся: избыточная масса тела (ИМТ = 25-29,9 кг/м²) и ожирение (ИМТ > 30 кг/м²) по сравнению с худыми женщинами (ИМТ < 20 кг/м²); прибавка массы тела > 10 кг после 18 лет по сравнению с прибавкой массы тела < 5 кг или её снижением; возраст женщины 40 лет и старше по сравнению с 25-29 годами; монголоидная раса по сравнению с европеоидной расой.

Фактор избыточной массы тела имеет разное значение в разных этнических группах; избыточная масса тела имеет большее значение для развития ГСД у коренных жителей Северной Америки, у скандинавской популяции с умеренным ожирением. Избыточная жировая ткань у женщин с ГСД прежде всего локализуется в области живота «андроидный» тип ожирения, что подтверждается увеличением соотношения показателя окружность талии/окружность бедер (ОТ/ОБ). Низкорослость также является фактором риска развития ГСД приблизительно у 20% женщин. И наконец, СПКЯ, а также артериальная гипертензия, несомненно, связаны с повышенным риском развития ГСД. Рассмотренные ранее предгестационные факторы риска ГСД непосредственно связаны с инсулинорезистентностью: абдоминальное ожирение, низкорослость, этническая принадлежность, СПКЯ, артериальная гипертензия.

Таким образом, ГСД может быть рассмотрен, как клиническое проявление

инсулинорезистентности, так как в его патогенезе участвуют многие из метаболических составляющих данного понятия.

Существуют факторы риска развития ГСД, связанные с беременностью (т.е. гестационные факторы риска). Наиболее важный фактор риска ГСД это многоплодная беременность; беременность двойней повышает риск ГСД в 2 раза, а тройней в 4-5 раз. Также есть работы, подтверждающие ассоциацию между ГСД и гипертензией во время беременности.

В проспективном исследовании, где было обследовано около 3700 здоровых нерожавших женщин, относительный риск развития гипертензии беременных (гестоз и преэклампсия) у женщин с ГСД был выше и составил 1,54 (95% доверительный интервал 1,28-2,11) по сравнению с женщинами, у которых не был верифицирован ГСД.

Лечение преждевременных родов р-адреноблокаторами или кортикостероидами повышало риск развития ГСД на 15-20%; а женщины, получающие длительную терапию стероидами, имели еще более высокий риск развития ГСД.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Метаболический синдром (МС) является кластером факторов риска развития сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). МС является комплексной многофакторной проблемой, его распространённость почти в 2 раза превышает распространённость СД и ставит человечество перед фактом очередной пандемии XXI в.

Сахарный диабет и ССЗ наряду с онкологическими и легочными заболеваниями составляют группу «главных убийц» в современном мире, так как являются причинами большинства смертей в мире, 80% которых приходится на страны с низким и средним уровнем экономического развития.

Совокупность метаболических факторов риска СД и ССЗ выявлена уже более 80 лет.

На сочетание ожирения, артериальной гипертензии и СД II-типа обращали внимание еще выдающиеся отечественные клиницисты Г.Ф. Ланг и А.Л.

Мясников. В 1947 г. J. Vague описал два типа отложения жира - андроидный и гипойдный указав, что андроидное ожирение чаще, чем гипойдное, сочетается с СД, ИБС, подагрой. Впоследствии многими исследователями было показано наличие ассоциации между абдоминальным типом ожирения и метаболическими нарушениями, что увеличивало риск развития артериальной гипертензии, СД II-типа, сердечно-сосудистых заболеваний.

Выявленные сочетания описывались под различными названиями метаболический три-синдром, полиметаболический синдром, синдром «изобилия», «смертельный квартет» и т.д. Все авторы предполагали наличие взаимосвязей между описываемыми ими нарушениями и неизменно указывали на их роль в ускорении развития ИБС и других атеросклеротических заболеваний. Но современная эра МС началась в 1988 г., когда G. Reaven, выступая на Бантипговской лекции, предложил единую патофизиологическую конструкцию, обозначив её как «синдром X». G. Reaven сформулировал предположение, что инсулинорезистентность и компенсаторная гипергликемия предрасполагают к развитию артериальной гипертензии, гипергликемии и диабета, и, таким образом, являются основой сердечно-сосудистых заболеваний. Хотя ожирение НС было включено G. Reaven в первичный список нарушений, вызываемых инсулинорезистентностью, но он уточнил, что ожирение коррелирует с ИР и гиперинсулинемией, а также что необходимым лечением для синдрома X является поддержание массы тела (или её снижение) и достаточная физическая активность. Патофизиологическая концепция G. Reaven изначально не предназначалась для клинического и эпидемиологического использования. Впоследствии для этих целей появились различные дефициты МС.

ЭВОЛЮЦИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ

Различными экспертными группами предлагались различные диагностические критерии МС. Наиболее широко используемыми являются следующие.

Критерии ВОЗ (1999)

В этих рекомендациях подчеркивалась важность ИР как основы МС, а целью являлось выявление лиц с максимальным кардиоваскулярным риском.

По критериям ВОЗ (1999), для подтверждения МС обязательным критерием является наличие ИР (оценённой гиперинсулинемическим эугликемическим клэмп-методом) или нарушенной гликемии натощак, НТГ, СД II-типа в сочетании с любыми двумя следующими критериями:

- индекс массы тела $> 30 \text{ кг/м}^2$ или соотношение окружности талии к окружности бёдер (ОТ/ОБ) $> 0,9$ для мужчин и $> 0,85$ для женщин
- триглицериды в плазме крови $> 1,7 \text{ ммоль/л}$;
- ЛПВП $< 0,9 \text{ ммоль/л}$ у мужчин и $< 1,0 \text{ ммоль/л}$ у женщин;
- АД $> 140/90 \text{ мм рт. ст.}$ или наличие гипотензивной терапии;
- микроальбуминурия (экскреция альбумина с мочой $> 20 \text{ мкг/мин}$ или соотношение альбумин/креатинин $> 30 \text{ мг/г}$).

Критерии Европейской группы по изучению инсулинорезистентности (EGIR, 1999).

В этой дефиниции также подчёркивается важность ИР как основной причины синдрома (термин синдром инсулинорезистентности), что обусловило необходимость наличия ИР в качестве обязательного критерия для установления диагноза в сочетании с любыми двумя следующими факторами:

- окружность талии $> 94 \text{ см}$ у мужчин, $> 80 \text{ см}$ для женщин;
- «триглицериды в плазме крови $> 1,7 \text{ ммоль/л}$ и/или ЛПВП $< 1,0 \text{ ммоль/л}$;
- «АД $> 140/90 \text{ мм рт. ст.}$ или наличие гипотензивной терапии;
- глюкозы плазмы натощак $> 6,1 \text{ ммоль/л}$ или НТГ (но не СД).

Критерии Национальной образовательной программы США по холестерину третьего пересмотра (NCEP АТРИИ, 2001).

В этом определении используется термин «метаболический синдром», а главной целью является выявление лиц с высоким риском ССЗ. Определение АТРИИ является удобным в практическом применении диагностическим инструментом.

Подтверждения ИР для установления диагноза не требуется, а абдоминальное

ожирение стоит на 1-м месте среди критериев, так как лучше коррелирует с метаболическими факторами риска, чем ИМТ (не являясь, однако, обязательным компонентом).

Для установления диагноза необходимо присутствие трёх из 5 факторов:

1. абдоминальное ожирение (ОТ > 102 см у мужчин и > 88 см у женщин);
2. гапертриглицеридемия (уровень триглицеридов >1,7 ммоль/л);
3. снижение уровня ЛПВП (у мужчин менее 1,0 ммоль/л; у женщин менее 1,3 ммоль/л);
4. артериальная гипертензия (А\Д > 130/8.5 мм рт. ст.);
5. гипергликемия натощак (> 6,1 ммоль/л).

Критерии Международной диабетической федерации (IDF, 2005).

Создание критериев IDF было продиктовано необходимостью достижения унификации, так как существование различных дефиниций приводило, в том числе, к затруднению прямых сравнений между данными исследований.

Эксперты IDF ставили целью создать универсальное и удобное в использовании определение, подходящее для использования как в научных, так и в эпидемиологических и клинических целях.

Отличием от предыдущих дефиниций МС стал выбор абдоминального ожирения в качестве обязательного диагностического критерия с ужесточением показателей окружности талии: ОТ у мужчин > 94 см (для европеоидной расы), а у женщин > 80 см при условии сочетания как минимум с двумя из следующих факторов:

- уровень триглицеридов > 1,7 ммоль/л или специфическое лечение дислипидемии;
- снижение ЛПВП < 1,03 ммоль/л у мужчин и < 1,29 ммоль/л у женщин или специфическое лечение дислипидемии;
- повышение систолического АД > 130 мм рт. ст. и диастолического АД > 85 мм рт. ст. или наличие гипотензивной терапии;
- повышение глюкозы плазмы натощак > 5,6 ммоль/л или ранее установленный СД II-типа.

Принятие абдоминального ожирения в качестве обязательного компонента

было обусловлено тем, что оно наряду с ИР рассматривается как наиболее вероятный базис развития МС.

Абдоминальное ожирение независимо ассоциировано с каждым из остальных компонентов синдрома, а также с ИР (которое трудно оценить в рутинной практике, в отличие от измерения ОТ).

Также в этих рекомендациях подчеркивается важность этнических различий: ОТ для южноазиатской популяции, например, у мужчин > 90 см и у женщин > 80 см. Помимо этих групп определены значения ОТ для китайцев, японцев, центрально- и южноамериканцев, жителей тропической Африки, арабов и жителей восточного средиземноморья.

Примечательно, что ни рекомендации АТР II, ни IDF не исключают гипергликемию в пределах диабетических значений из критериев МС.

Критерии Американской ассоциации сердца и Национального института сердца, лёгких и крови США (AHA/NLBI, 2005).

Это определение несколько модифицировало критерии АТРИ (изменение пороговых значений гликемии натощак).

В отличие от критериев IDF, вышедших в том же 2005 г., американские эксперты не включили абдоминальное ожирение в качестве обязательного компонента МС, более того, определение абдоминального ожирения также отличается от определения IDF. Остальные же критерии практически идентичны.

Для установления диагноза необходимо присутствие трёх из пяти факторов:

1. абдоминальное ожирение (ОТ >102 см у мужчин и > 88 см у женщин);
2. гипертриглицеридемия (уровень триглицеридов > 1,7 ммоль/л) или медикаментозное лечение для снижения повышенного уровня триглицеридов;
3. снижение уровня ЛПВП (у мужчин < 1,0 ммоль/л; у женщин менее 1,3 ммоль/л) или медикаментозное лечение;
4. артериальная гипертензия (САД > 130 мм рт. ст. или ДАД > 85 мм рт.ст.) или наличие антигипертензивной терапии;
5. гипергликемия натощак (> 5,6 ммоль/л) или медикаментозное лечение.

Примерно в то же время, в 2005 г.. Американская диабетическая ассоциация и Европейская ассоциация по исследованию сахарного диабета выступили с

совместным заявлением о необходимости критического пересмотра различных аспектов МС.

Основными вопросами, обсуждавшимися в этом документе, были следующие:

- диагностические критерии МС остаются неясными либо неполными;
- обоснованность включения СД в определение МС является весьма спорной;
- роль ИР как унифицирующего этиологического фактора не доказана;
- нет чётких основ включения/исключения других кардиоваскулярных факторов риска;
- сердечно-сосудистый риск при МС варьирует и зависит от присутствия специфических факторов риска;
- сердечно-сосудистый риск, ассоциированный с «синдромом» является не большим, чем просто суммированием рисков его компонентов;
- лечение «синдрома» в целом не отличается от лечения его составных компонентов;
- ценность диагноза МС для клинической практики остается неясной.

В итоге ADA/EASD сформулировали следующие рекомендации для практических врачей:

- у пациентов с любым «большим» кардиоваскулярным фактором риска в обязательном порядке должны оцениваться и другие факторы риска;
- пациенты с параметрами сердечно-сосудистого риска, превышающими нормальные значения, должны получать рекомендации по модификации образа жизни, а в случае если выявляются явно патологические значения (например, АД >140/90 мм рт. ст., глюкоза плазмы натощак > 7,0 ммоль/л), лечение должно проводиться согласно соответствующим рекомендациям и стандартам;
- все сердечно-сосудистые факторы риска подлежат индивидуальному активному лечению;
- в отсутствие завершённых рандомизированных контролируемых испытаний нет убедительных данных о соответствующем фармакологическом лечении МС, также не следует считать доказанным, что медикаментозное лечение, направленное на снижение ИР, принесёт явную пользу пациентам с МС.

В рекомендациях экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) по диагностике и лечению метаболического синдрома (пересмотр 2009 г.) МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальной гипертензии.

Критерии диагностики

Основной признак:

- центральный (абдоминальный) тип ожирения ОТ > 80 см у женщин и > 94 см у муж.

Для установления диагноза необходимо наличие двух дополнительных критериев:

- артериальная гипертензия (АД > 130/85 мм рт. ст.);
- повышение уровня триглицеридов (> 1,7 ммоль/л);
- снижение уровня ХС ЛПВП (< 1,0 ммоль/л у мужчин, < 1,2 ммоль/л у женщин);
- повышение уровня ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л;
- триглицеремия натощак > 6,1 ммоль/л;
- нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 ч после нагрузки > 7,8 и < 11 ммоль/л).

Рекомендации ВНОК используют абдоминальное ожирение как обязательный компонент МС. Также вводится использование ЛПНП как одного из диагностических признаков. Диагностированный СД не входит в перечень компонентов МС (так как является самостоятельным тяжёлым заболеванием).

В 2009 г. IDF, Национальный институт сердца, лёгких и крови США (NHLBI), ВОЗ, Международное общество атеросклероза (IAS) и Международная ассоциация по изучению ожирения (IASO) опубликовали со взаимным предварительное утверждение по «Согласованию определения метаболического синдрома».

Причиной создания этих согласительных рекомендаций стали сохраняющиеся противоречия в определениях МС различных международных профессиональных сообществ, в этом определении наличие абдоминального ожирения перестало быть обязательным условием МС, а сохранилось лишь в качестве одного из пяти

критериев.

Во многом это определение стаю компонентом между критериями IDF и АБЛ/NLBI 2005 г.

Диагностические критерии (наличие трёх из пяти устанавливает диагноз МС);

1. увеличение окружности талии: специфичные по полу, стране и этнической группе (для европеоидов > 94 см у мужчин и > 80 см у женщин. Уделяется особое внимание разработке дополнительных пороговых значений ОТ в зависимости от принадлежности к различным популяциям);
2. уровень триглицеридов $> 1,7$ ммоль/л или специфическое лечение дислипидемии;
3. снижение ЛПВ $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,3$ ммоль/л у женщин или специфическое лечение дислипидемии;
4. повышение систолического АД > 130 мм рт. ст. и/или диастолического АД > 85 мм рт. ст. или наличие гипотензивной терапии;
5. повышенная гликемия натощак $> 5,6$ ммоль/л (или наличие сахароснижающей терапии).

В Российской Федерации специалисты, работающие в области изучения МС, на настоящий момент не поддерживают исключения абдоминального ожирения из обязательных составляющих МС, считая его приоритетом в диагностике синдрома и опубликовав соответствующий документ в 2010 г. «Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, профилактика и лечение».

В нём подчеркивается первичная роль абдоминального ожирения в формировании компонентов МС (ИР, гиперинсулинемии, артериальной гипертонии и др.) и тесная ассоциация с такими хроническими заболеваниями, как СД II-типа, ИБС, АГ. Консенсус российских экспертов предлагает пользоваться средними значениями ОТ для европеоидной расы до тех пор пока не будут установлены нормативы этого показателя для жителей России.

Российские рекомендации по диагностике и лечению МС (ВНОК, 2009) определены как важный инструмент для врачей первичного звена здравоохранения, позволяющий своевременно выявлять МС и принимать все

необходимые меры лечения и профилактики. Также российскими экспертами не поддерживается включение СД II-типа в компоненты МС, так как СД II-типа является самостоятельным серьёзным заболеванием и не может быть частью «совокупности симптомов с общим патогенезом».

Таким образом, в течение последних 10 лет продолжается активная дискуссия, посвященная как собственно уточнению природы МС как таковой, так и разногласиям в вопросах диагностики, в частности первичности абдоминального ожирения как обязательного признака МС и непосредственно его суррогатного маркера значения окружности талии, используемого в качестве диагностического критерия.

Диагностические критерии МС на протяжении последних 10 лет регулярно пересматривались различными профессиональными сообществами, одним из последствий этого являются затруднения в интерпретации данных различных эпидемиологических исследований и экстраполяции полученных в них данных на другие популяции.

Одним из последних, в апреле 2010 г. был опубликован отчёт Экспертного совещания ВОЗ, рассматривавший различные аспекты концепции МС и его применения в клинической практике, основные положения которого приведены ниже. Экспертами ВОЗ подчеркивается, что гипотеза G. Reaven, в которой ИР представляла собой основной механизм, объединяющий нарушения липидного и углеводного обмена и артериальную гипертензию, исходно не была предназначена для клинического применения, а многочисленные диагностические дефициты были предложены позднее.

Обоснованием использования концепции МС является следующее.

- МС предоставляет основу для исследований, изучающих возможную единую патофизиологическую базу для кластера факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и СД: МС позволяет количественно определять риск хронических заболеваний внутри популяций и проводить международные сравнения;
- МС может характеризовать относительный риск заболевания и способствовать принятию решений по клиническому ведению;
- МС предоставляет информацию о необходимости оценивать ассоциированные

факторы риска в том случае, когда определён какой-либо один фактор.

Напротив, критика концепции МС основана на том, что, несмотря на лавинообразное увеличение числа исследований по этой проблеме, до сих пор нет единого мнения о базовом патофизиологическом механизме, так же как об эквивалентности отдельных факторов риска и «пороговых» диагностических значениях в разных популяциях.

Критерии диагностики имеют значительные ограничения, такие как включение пациентов с манифестным СД п ССЗ и т.д.

Наиболее важными, по мнению экспертов ВОЗ, являются следующие аспекты МС:

➤ патофизиология, эпидемиология, использование в клинической практике, вопросы общественного здоровья.

Патофизиология: патогенетическая основа факторов риска, входящих в состав МС, остается неуточнённой (хотя по-прежнему наиболее вероятны ИР и центральное ожирение).

Среди других возможных центральных или способствующих механизмов: хроническая активация иммунной системы, дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, хронический стресс, влияние гормонов и цитокинов жировой ткани, влияние перинатальных факторов.

Выявленные ассоциации МС с жировой болезнью печени, синдромом обструктивного апноэ во сне и онкопатологией требуют дальнейших исследований и подтверждают, что патогенез МС еще недостаточно изучен.

Эпидемиология МС изучалась очень активно и продемонстрировала большую вариабельность в различных популяциях. Однако существование различных критериев диагностики внесло затруднения в проведение сравнений данных различных исследований.

Несмотря на то что достигнуто соглашение по основным четырём компонентам МС, до сих пор остаются расхождения в отношении использования пороговых критериев в различных этнических группах для окружности талии (маркера абдоминального ожирения).

Несомненно, что использование единой дефиниции МС сделало бы

глобальную оценку метаболических рисков гораздо более значимой.

Использование в клинической практике.

Понятие МС исходно было предложено, чтобы выявлять лиц с повышенным риском ССЗ и СД. Доказано, что МС является предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, смертности от СД II-типа и смертности от всех причин. Тем не менее установлено, что критерии МС уступают традиционным алгоритмам оценки сердечно-сосудистого риска (например, Фрамингемскому и SCORE) и не вносят дополнительного вклад при оценке риска. Также МС отражает повышенный риск СД, но не более чем отдельные из его компонентов: уровень глюкозы плазмы натощак является более точным маркером риска заболеваемости диабетом, чем МС.

С учётом этого критики МС указывают, что МС не предлагает больше, чем простое суммирование его составляющих в отношении диагноза и лечения.

При этом МС не учитывает такие важные для ССЗ и СД факторы риска, как возраст, пол, наследственность, этническую принадлежность, предшествующие кардиоваскулярные события, уровень ХС ЛПНП, а также курение и физическую активность. Кроме того, на сегодняшний день существующий принцип диагностики МС создает большую гетерогенность среди лиц, отвечающих соответствующим критериям. Так, подсчитано, что существует 16 вариантов комбинаций отдельных компонентов при диагностике МС на основании критериев АТРТП и 11 вариантов при использовании критериев 1DF. Таким образом, на основании различных комбинаций факторов риска формируется большое число существенно различающихся «популяции риска». Очень важно, что до сих пор не существует специфического лечения МС, кроме модификации образа жизни. Никакой другой вид терапии не может влиять на все составляющие МС, в то же время каждый индивидуальный фактор риска требует отдельного лечения.

Заключение экспертов ВОЗ (2010)

На сегодняшний день МС фокусирует внимание на сложной многофакторной проблеме здравоохранения. Однако МС, являясь полезной концепцией, имеет несколько ограниченное использование в качестве диагностического или терапевтического инструмента. МС следует рассматривать как преморбидное

состояние и поэтому он не должен включать лиц с подтверждённым СД и ССЗ. МС не должен использоваться в качестве клинического диагноза (в Международной классификации болезней и пересмотра диагноз МС отсутствует).

Таким образом, концепция МС в последнее время переживает период критического переосмысления и различные профессиональные сообщества имеют разные взгляды на диагностические критерии этого состояния.

Российские эксперты не признали на настоящий момент лишения абдоминального ожирения статуса обязательного компонента синдрома и считают крайне важным понимание того, что МС отражает совокупность высокого риска развития СД и сердечно-сосудистых событий и является простым и удобным инструментом в широкой клинической практике для выявления лиц с высоким риском и проведения своевременных лечебных и профилактических мероприятий.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Эпидемиология, с учётом вышеописанных различий диагностических критериев проведение прямых сравнений эпидемиологических исследований в случае МС затруднено.

Однако независимо от использовавшихся критериев распространённость МС в мире достаточно высока для того, чтобы начать считать его новой неинфекционной пандемией XXI в. По данным различных эпидемиологических исследований, распространённость МС составляет 20-40%.

МС значительно повышает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, увеличивая риск развития ССЗ в 2 раза, а СД в 5 раз.

Детерминантами образа жизни, оказывающими влияние на распространённость МС, могут быть социально-экономический статус и культурные традиции. Метаболический синдром всё чаще встречается в разных популяциях, особенно в развивающихся странах, и имеет изменяющийся фенотип, с увеличением распространённости во все более молодом возрасте.

По данным R.V. Ervin (2009), в США анализ данных Национального обзора здоровья и питания (NHANES) 2003-2006 гг. показали, что критериям МС соответствуют 34% взрослого населения по критериям АТР III. У мужчин и женщин в возрасте 10-59 лет вероятность иметь МС примерно в 3 раза выше, чем

у 20-39-летних. Мужчины и возрасте 60 лет и старше более чем в 4 раза, а женщины этого возраста в 6 раз чаще соответствуют критериям МС, чем более молодая возрастная группа. При наличии избыточной массы тела у мужчин МС встречается в 6 раз чаще, а у женщин в 5 раз чаще по сравнению с нормальной массой тела. При ожирении у мужчин МС встречается в 32 раза чаще, а у женщин в 17 раз чаще, чем у лиц с нормальной массой тела.

Патофизиология МС

Патогенез кластера факторов риска, определяемых как МС, остается неясным. До сих пор не определено единого базового патофизиологического механизма, хотя абсолютное большинство исследователей наиболее важными предполагают инсулинорезистентность и висцеральное ожирение.

Другими центральными или вносящими свой вклад механизмами могут являться:

- хроническая активация иммунной системы;
- нарушение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси;
- измененное действие глюкокортикоидов;
- хронический стресс;
- цитокины, гормоны и другие вещества, производимые жировой тканью;
- пренатальные воздействия и влияния раннего периода жизни;
- различные комбинации генов (что, возможно, объясняет, почему настоящие дефицит МС охватывают гетерогенные фенотипы в разных этнических группах).

Нет сомнений, что ИР, как предполагаемая основа МС, имеет мощную генетическую основу, что подтверждается её крайне высокой распространённостью в популяциях индейцев Пима в Аризоне и жителей острова Науру в Тихоокеанском регионе.

Присоединение к генетическим факторам влияния окружающей среды приводит к метаболическим аномалиям, характеризующим МС и увеличивающим риск ССЗ. Примером может являться резкий рост ожирения и СД II-типа в изолированных популяциях, у которых произошла быстрая «вестернизация» образа жизни. Нельзя не упомянуть в этой связи теорию «экономного генотипа» V. Neel (1962) об эволюционном закреплении генов, обеспечивавших наличие ИР и

накопление запасов энергии (в виде жира они позволяли выживать в периоды длительною голодания).

Расплатой за закреплённую в генотипе ИР, ранее бывшую механизмом выживания, стало чрезмерное накопление жировой ткани в современных условиях лёгкой доступности чрезмерно калорийной пищи и значительного снижения расходования энергии по причине малоподвижноу образа жизни.

Накоплено большое количество данных эпидемиологических исследований, изучавших семейные связи (в том числе исследования, проведённые с участием близнецов, усыновлённых лиц, родственников в семьях), которые показали, что вклад наследственного компонента в развитие МС составляет 30-70%. Вклад воздействия факторов окружающей среды на развитие МС приблизительно 50%. Эксперты расходятся во мнении является ли один из двух ведущих факторов (ожирение и ИР) более важным, чем второй в патогенезе МС. Этот вопрос также осложняется тем, что ИР и ожирение очень тесно взаимосвязаны между собой.

Наряду с ожирением и ИР практически каждый компонент МС является субъектом регуляции как генетических, так и приобретённых факторов, что приводит к их различной экспрессии. Например, метаболизм липопротеинов в огромной степени зависит от генетических факторов, поэтому выраженность дислипидемии при изучении ассоциатци с ИР или ожирением может значительно различаться.

Инсулинорезистентность

ИР без сомнения играет важнейшую роль в патогенезе МС, а многие исследователи настаивают на том, что именно ИР лежит в основе всей совокупности кардиоваскулярных факторов риска, определяющих МС. Наличие ИР является предиктором атеросклероза и сердечно-сосудистых событий независимо от других факторов риска (включая повышение глюкозы натощак и уровень липидов).

К сожалению, подтверждение главенствующей роли ИР значительно осложняется тем фактом, что ИР очень часто ассоциирована с ожирением, что не позволяет точно разделить влияния этих факторов и придти к консенсусу относительно их роли в формировании МС. Инсулинорезистентность имеется у

большинства пациентов с МС (по некоторым данным, до 95% в зависимости от дефиниции МС). Однако у 25% здоровых лиц имеется инсулинорезистентность, сопоставимая с лицами с НТГ и СД II-типа. Известно, что распространённость кардиоваскулярных факторов риска увеличивается по мере распространённости гиперинсулинемии. ИР может быть генетической или вторичной по отношению к ожирению, особенно висцеральному. При развитии ИР наступает нечувствительность к метаболическим эффектам инсулина (подавлению эндогенной продукции глюкозы, периферической утилизации глюкозы и синтезу гликогена, ингибиторному эффекту на липолиз в жировой ткани), что сопровождается развитием компенсаторной гиперинсулинемии.

Ожирение

Современная концепция рассматривает жировую ткань как орган, помимо обменных процессов, секретирующий гормоны и участвующий в иммунной регуляции.

При ожирении увеличивается масса жировых клеток, преимущественно за счёт увеличения их размера.

Адиipoциты в норме являются высокочувствительными к действию инсулина, который обеспечивает накопление в адипоцитах триглицеридов (ТГ) посредством различных механизмов. В частности, инсулин участвует в дифференцировке преадипоцитов в адипоцит и в зрелых адипоцитах стимулирует транспорт глюкозы и синтез ТГ (липогенез), а также ингибирует липолиз. Адипоциты по сути являются эндокринными клетками, которые синтезируют гормоны, цитокины, вазоактивные субстанции и другие пептиды. ИР при ожирении и СД II-типа проявляется снижением инсулинстимулированного транспорта глюкозы в адипоцитах и скелетных мышцах и нарушением подавления продукции глюкозы печенью.

Ожирение в зависимости от локализации делится на «верхний» и «нижний» типы, которые метаболически принципиально различны.

«Верхний» тип (андроидный, мужской, центральный, висцеральный) развивается вследствие избыточного накопления жира в абдоминальной области. Использование визуализирующих методов компьютерной и магнитно-резонансной

томографии сделала возможным изучение топографических характеристик жировой ткани в абдоминальной области. Было принято распределение её на висцеральную (интраабдоминальную) и подкожную.

Увеличение висцеральной жировой ткани имеет очень строгую корреляцию с инсулинорезистентностью. У мужчин висцеральный жир составляет примерно 20% общей жировой массы по сравнению с 6% у женщин. Известно, что висцеральной жировой ткани, имеющей площадь 130 см^2 в возрасте до 40 лет, соответствует окружность талии 100 см, а в возрасте 40-60 лет 90 см. Сопоставление антропометрических данных с результатами КТ и магнитно-резонансной томографии, являющихся высокочувствительными методами, показало, что ОТ является лучшим суррогатным маркером для центрального ожирения, чем отношение ОТ/ОБ. У лиц без СД показана очень высокая корреляция висцерального ожирения и инсулинорезистентности, а также гиперинсулинемии и дислипидемии. Висцеральные адипоциты более чувствительны к липолитическому действию катехоламинов и, напротив, менее чувствительны к антилипидическому действию инсулина и его влиянию на переедательную функцию, что приводит к повышению содержания свободных жирных кислот у лиц, предрасположенных к накоплению висцерального жира.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акбаров З. С., «О сахарном диабете», Ташкент, 2005
2. Балаболкин М. И. «Эндокринология», Москва, 2000
3. Дедов И. И. «Эндокринология», Москва, 2000
4. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. «Эндокринология». М. 2007.
5. Жуковский М. А. «Детская эндокринология», Москва, 1995
6. Исмоилов С. И. «Гиперпаратиреоз, диагностика и лечение», Ташкент 2000
7. Старкова Н. Т. «Эндокринология», Москва, 2007
8. Мухамедов Т. М. . Диспансеризация больных сахарным диабетом в Республике Узбекистан, в журнале «Умумий амалиёт дўхтири», 2001, №2.
9. Alkinson A. B. // The treatment for Cusnings syndrome. ClinicalEndocrinology –1991 ., Vol. 34 –p . 507-513
10. Constine L. S., Woolf A., Cann D et al. 1993 . Vol. 328 –p. 87-94
11. Faglia G., Spada A., Reck –Peccoz et al. //Pituitary Adenomas: New Trends in Basis and Clinical Research- Amsterdam, 1991. P. 373 –382.
12. Grossman A. B. //SRG in the differential diagnosis of Cusingis syndrome. . Clinical Endocrinology. 1988, vol 29.
13. Martinez A. Y. // Semin. Diagnosis Pathol. –1986 vol 3. № 1 p. 83-94.
14. Semple C. G., Thompson J. A., Teasdale G. M. //Transspenoidal microsurgery for Cushing’s disiace. Acta Endocrinologica. Copenh. Vol. 113 – p. .5-11.

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

ЧАРТАКОВА ХАЛИМАХОН ХАКИМЖАНОВНА

**“САХАРНЫЙ ДИАБЕТ.
ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ,
ПРОФИЛАКТИКА.”**

Muharrir: Maxmudov A.

Korrektor va dizayn: Maxmudov T.

Tasdiqnoma № X-25171, 300325805, 15.06.2023.

Bosishga 2023 yil “31-mart” ruxsat berildi.

Format 60x84/16. Garnitura Times New Roman.

Muqova uchun rasm manbasi:

OCHIQ INTERNET MANBASIDAN OLINDI

Shartli bosma tabog'i 7.67., 128 sahifa, Adadi 6 dona, Buyurtma №47

“KAFOLAT TAFAKKUR” nashriyotida tayyorlandi va chop etildi.

Manzil: Andijon viloyati, Andijon tumani, Oq Yor QFY, Sh.Umarov 78 uy.

Telefon: +99897 580-64-54

e-mail: kafolattafakkur@gmail.com





**ANDIJON DAVLAT
TIBBIYOT INSTITUTI**

GUVOHNOMA



ANDIJON – 2024

O'QUV ADABIYOTINING NASHR RUXSATNOMASI

O'zbekiston Respublikasi Oliy ta'lim, fan va innovatsiyalar vazirligi,
Andijon davlat tibbiyot instituti rektorining 2024 yil "01" martdagi
"01/08/490-Sh"—sonli buyrug'iga asosan

X.X. Чартакова
(muallifning familiyasi, ismi-sharifi)

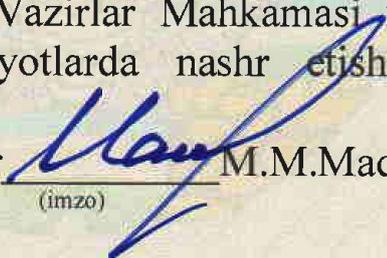
Лечебное дело - 5510100, педиатрия - 5510200
(ta'lim yo'nalishi (mutaxassisligi))

_____ning
talabalari (o'quvchilari) uchun tavsiya etilgan.

***Сахарный диабет. Диагностика, лечение,
профилактика***
nomli o'quv qo'llanmasi

(o'quv adabiyotining nomi va turi: darslik, o'quv qo'llanma)

_____ga
O'zbekiston Respublikasi Vazirlar Mahkamasi tomonidan
litsenziya berilgan nashriyotlarda nashr etishga ruxsat
berildi.

Rektor  M.M. Madazimov
(imzo)



Ro'yxatga
olish raqami:

51

