

**Этиология, патогенез,
диагностика и клиническая картина
сахарного диабета**

Волынкина Анна Петровна

***Доцент кафедры терапевтических дисциплин ИДПО
Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко***

Этиология и патогенез сахарного диабета 1 типа

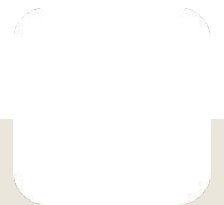
Сахарный диабет 1 типа-
деструкция бета-клеток, обычно
приводящая к абсолютной
инсулиновой недостаточности

А. Иммуноопосредованный
(классический; латентный).

Б. Идиопатический
(фульминантный, индолентный).

Для развития СД 1 типа необходимо:

- **Генетическая предрасположенность**
- **Факторы внешней среды (триггеры) – вирусы, ингредиенты пищевых продуктов, химические вещества**



Факторы развития СД 1 типа

Генетическая
предрасположенность

- *IDDM1*(6p21)
- *IDDM2*(11p15)
- 16q22-q24
- *IDDM7* (2q31)
- *IDDM10*(10p11)
- *IDDM12*(2q33)
- *IDDM13*(2q34)



Аутоантитела (GAD, IA-2, IAA)
Нарушение секреции INS



Разрушение β -клеток,
абсолютный дефицит инсулина

Наследование предрасположенности к СД 1 типа определяется:

- Определенными аллелями системы HLA
- Локусом IDDM1- локализован в геномной области HLA 2 класса на хромосоме 6p21.3
- Локусом IDDM2- локализован на 5-конце гена инсулина на 11 хромосоме (состоит из тандема повторов VNTR)
- Локусом IDDM3- локализован на хромосоме 15q26
- Локус IDDM12 – расположен на хромосоме 2

Степень генетического риска в семьях больных СД 1 типа в зависимости от носительства генетических маркеров, их комбинаций и гаплоидентичности sibсов

Группы риска	Комбинации аллелей HLA-генов	Носительство конкретных аллелей и HLA-аг	Гаплоидентичность sibсов
Генетически высокий риск	SS-SS DRB1*04-DQB1*0302 DRB1*04-DQA1*0301 DQA1*0301-DQB1*0302	DQA1*0301 DQB1*0302 DR3/4	По 2 гаплотипам
Генетически средний риск	SS-SP, DRB1*04 DQA1*0501-DQB1*0201, DRB1*17,DRB1*17-DQA1*0501, DRB1*17-DQB1*0201	DQA1*0401,DR4 DQB1*0201,B16	По 1 гаплотипу
Генетически низкий риск	SS-PP,SP-PP,PP-PP	Все остальные аллели, DR2	По 0 гаплотипов

Роль генов HLA системы в развитии СД 1 типа

- 6 хромосома; 5 локусов: A, B, C, D, DR.
- Генетическая предрасположенность связана с антигенами HLA локуса B: B8 и B15 (одновременное наличие увеличивает риск в 8-9 раз); DR3 и DR4.
- Наличие антигена HLA B7, DR2, DR5 и Drw2 является протективным состоянием

Этнические особенности

- Высокопредрасполагающие:
- *DQA1*0501-DQB1*0201* и *DQA1*0301-DQB1*0302* - в европейских и русской популяциях
- *DRB1*07-DQA1*0301-DQB1*0201* - у афроамериканцев
- *DRB1*09-DQA1*0301-DQB1*0303* в японской популяции
- *DRB1*04-DQA1*0401-DQB1*0302* - в Китае
DRB1*15-DQA1*0602-DQB1*0102 -
защитный

Алели *HLA II* класса, ассоциированные с СД 1 типа

Предрасполагающие

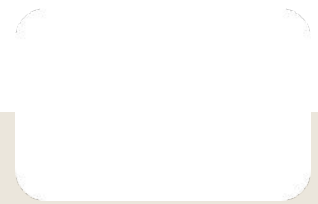
- DRB1* 0301 (17)
- DRB1* 0401
- DRB* 01
- DQA1*0501
- DQA1*0301
- DQB1*0201
- DQB1*0302

Предохраняющие

- DRB1* 1501
- DRB1* 1101
- DQA1* 0102
- DQB1*0602
- DQB1*0301

Факторы, определяющие семейную концентрацию СД 1 типа:

- 1. Частота СД в популяции
- 2. Количество больных и здоровых родственников, степень их родства
- 3. Возраст дебюта СД у пробанда, его пол, тип диабета
- 4. Возраст обследуемых родственников, их пол



Индивидуальные риски развития СД 1

типа
70-90%

Сниженная первая фаза
инсулиновой секреции
(DTP-1 - *Diabetes Prevention Trial 1*)

40-70%

ICA, GADA, IAA, IA2+HLA
(DiMe - *Childhood Diabetes in Finland*)

18-50%

Предрасполагающие HLA-гаплотипы
(ENDIT- *The European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial*)

16-18%

HLA идентичные sibсы

6,5%

Братья, сестры больных СД 1 типа
(возраст манифестации СД у пробанда 0-20 лет)

5%

Средний риск для родственников 1 степени родства

1,6%

Братья, сестры больных СД 1 типа
(возраст манифестации СД у пробанда 20-40 лет)

0,2-0,6%

Популяционный риск

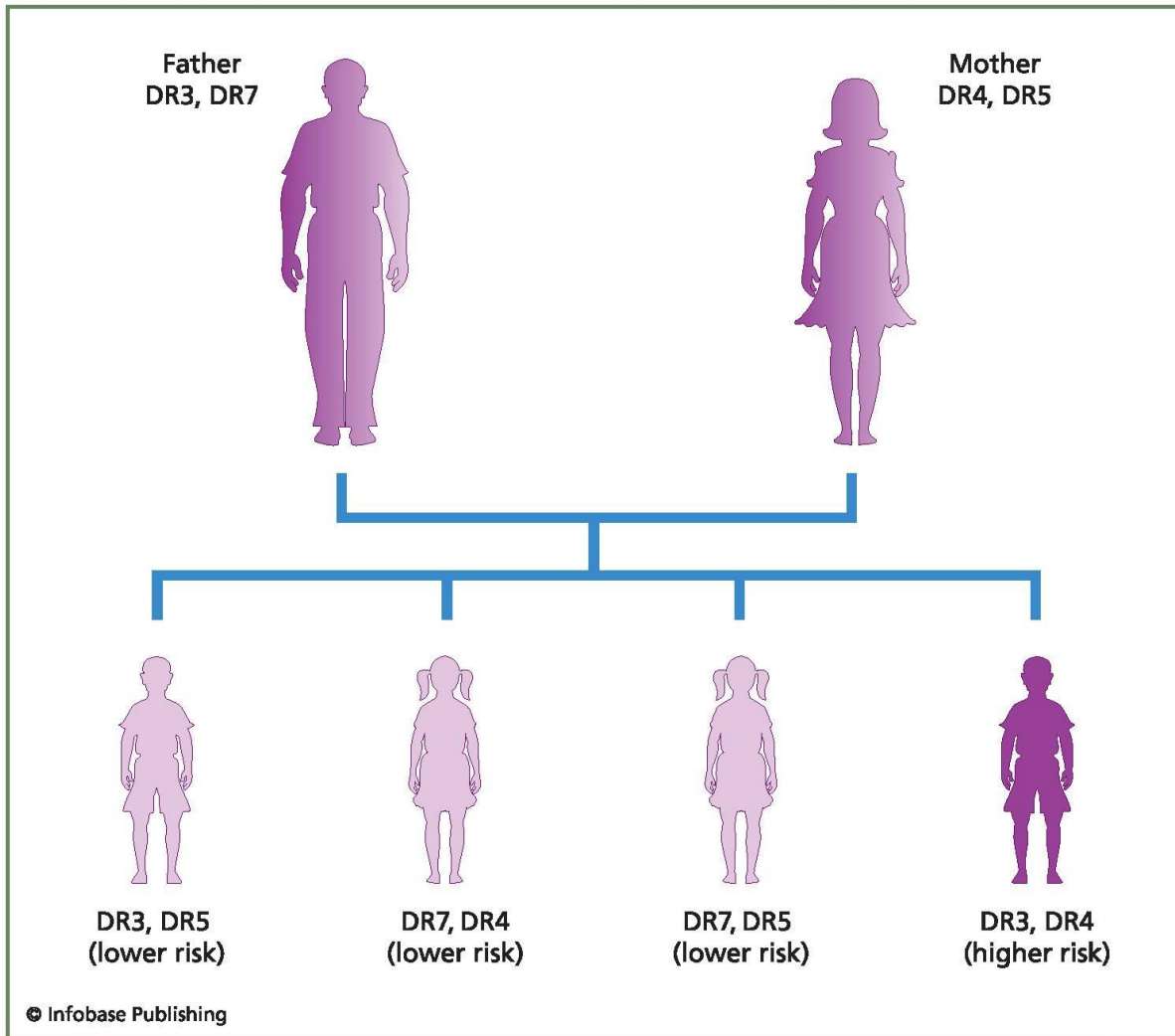


FIGURE 5.2 Illustration of type 1 diabetes risk in a family tree

Риск развития СД 1

- Популяционный риск – 0,2-0,6%
- Папа – 3,6-8,5%
- Мама – 1,1-3,6%
- Один сибс – 4%
- Двое сибсов – 9,5%
- 1 родитель, 1 сибс – 12%
- Двое родителей – 34%

Кому необходим скрининг на наличие диабета 1 типа?

- Целесообразность скрининга на наличие **СД 1 типа не** доказана: на современном этапе нет средств профилактики диабета у людей с повышенным титром антител на фоне нормальных показателей гликемии и нет консенсусных документов по тактике дальнейших действий

- ✓ Сезонность заболеваемости (максимум в октябре и январе)
- ✓ Пик возникновения в 5 и 11 лет
- ✓ Ассоциация с перенесенной вирусной инфекцией (вирус Коксаки В3 и В4, реовирус типа 3, вирус паротита, цитомегаловирус, вирус врожденной краснухи)
- ✓ Искусственное питание новорожденных с использованием смесей, содержащих коровье молоко

Механизмы взаимодействия внешних триггерных факторов и иммунной системы организма

- Активация поликлональных лимфоцитов (например, инфекционными агентами)
- Молекулярная мимикрия – идентичность участков белковых последовательностей инфекционного или химического агента и аутоантигенов
- Повышенная иммуногенность, индуцирующая иммунный ответ



Возможные внешние факторы, участвующие в патогенезе СД 1

- 1. Инфекционные факторы: энтеровирусы, ретровирусы, врожденная краснуха, паразиты, бактерии, грибки
- 2. Неинфекционные факторы: диетические факторы (глютен, соя, коровье молоко); тяжелые металлы, нитраты, нитриты; токсины бета-клеток (лекарства); психосоциальные факторы (стресс); ультрафиолетовая радиация, сезонность.

Роль коровьего молока в развитии СД 1 типа

- ✓ белок ABBOS - пептид бычьего сывороточного альбумина, состоящий из 17 а/кислот. Образующиеся к нему антитела перекрестно реагируют с белком, содержащимся в лизатах островковых клеток
- ✓ бета-лактоглобулин – клеточный ответ к нему не требует наличия соответствующих генов системы HLA
- ✓ бета-казеин – вызывает специфический клеточно-опосредованный иммунный ответ.

Участие внешних факторов осуществляется за счет:

- ✓ Прямого токсического влияния на бета-клетки
- ✓ Триггирования аутоиммунной реакции
- ✓ Повышения чувствительности бета-клеток к повреждению
- ✓ Повышения потребности организма инсулине при невозможности достаточной его секреции из-за повреждения бета-клеток

Признаки аутоиммунного характера СД 1 типа

- ✓ Частое сочетание СД с другими заболеваниями аутоиммунной природы
- ✓ Наличие инсулита в дебюте заболевания
- ✓ Выявление антител к антигенам островков поджелудочной железы и нарушения клеточно-опосредованного иммунитета

Аутоиммунные полигландулярные синдромы

- АПС 1-го типа - аутосомный локус находится на длинном плече 21-й хромосомы
- АПС 2-го типа

Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа

- Гипопаратиреоз – в 82%
- Кандидоз слизистых оболочек и кожи – в 73%
- Болезнь Аддисона – в 67%
- Гипогонадизм – в 17%
- Пернициозная анемия – в 13%
- Хронически активный гепатит – в 13%
- Витилиго – в 8%
- Сахарный диабет тип 1

Аутоиммунный полигландулярный синдром 2-го типа

- ✓ Болезнь Аддисона – в 100%
- ✓ Гипертироз – в 69%
- ✓ Гипотироз – в 69%
- ✓ СД тип 1, сочетающийся с HLA DR3 и DR4
- ✓ Витилиго – в 4,5%
- ✓ Гипогонадизм – в 3,5%

Антитела к антигенам островков поджелудочной железы

- При манифестации определяются у 50-90% больных
- Являются Ig класса G (но не A и M)
- По мере увеличения стажа диабета их количество снижается
- Не являются специфичными только к антигенам бета-клеток

Аутоантитела к антигенам островка поджелудочной железы

- ✓ Цитоплазматические (ICA) – у 60-70%
- ✓ Клеточно-поверхностные (ICSA) – у 30-60%
- ✓ Цитотоксические
- ✓ К инсулину (IAA) – у 20-100% (чем младше дебют, тем их больше)
- ✓ К проинсулину
- ✓ К глутаматдекарбоксилазе (GAD) – у 88%
- ✓ К тирозинфосфатазам

Аутоантитела к другим антигенам

- 1. Органоспецифические (к рецептору инсулина, ТГ, ТПО, ф. Кастла, тубулину, париетальным клеткам желудка, коре надпочечника).
- 2. Неорганоспецифические (антиядерные, к гладкомышечны волокнам, ретикулярные, митохондриальные).
- 3. Антитела вследствие лечения инсулином.

Антигены островков и бета-клеток поджелудочной железы

- ICA антиген
- Глутаматдекарбоксилаза
- Белок с мол.м. 38000 мембраны секреторной гранулы
- GLIMA
- Антиген IA-2A и IA-2b (фогрин)
- Карбоксипептидаза H
- Периферин
- GLUT- 2, ICA 69
- Белок t шока
- Белок с перекрестной реакцией к белку ABBOS

Патогенез сахарного диабета 1 типа

- ✓ Копенгагенская модель (Nerup J. et al., 1989)
- ✓ Лондонская модель (Bottazzo G. et al., 1986)
- ✓ Стенфордская модель (McDevitt H. et al., 1987)

Копенгагенская модель

- Инициация и деструкция бета-клеток зависят от высвобождения различных веществ антигена бета-клеток
- Триггирование синтеза и высвобождение из макрофагов ИЛ-1
- Стимуляция секреции гамма-интерферона и ФНО Т-хелперами
- Деструкция бета-клеток



Лондонская модель

- Индукция генов HLA-2 класса на эндокринных клетках островка под влиянием ФНО И гамма-интерферона при высокой концентрации Ил-1
- Аберрантная экспрессия генов DR3, DR4
- Т-цитотоксические лимфоциты вместе с генами HLA-системы 1 класса приводят к усилению В-клеточного киллерового механизма

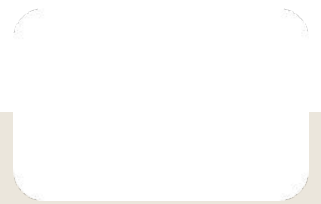
Стенфордская модель

- В бета-цепи локуса DQ у здоровых в положении 57 находится аспарагиновая кислота, а при СД- валин, серин или аланин.
- Предрасположенность и инициация иммунологических стадий процесса определяется наличием патологических аллелей локуса DQ.



Внутриостровковая антиоксидантная защита

- Каталаза
- Восстановленный глутатион
- Супероксиддисмутаза
- Повышение экспрессии гена белка температурного шока с мол. М. 70000 и гемоксигеназы.



Провоспалительные цитокины

- Интерлейкин-1
- Гамма-интерферон
- ФНО-альфа
- Цилиарный нейротрофический фактор
- Интерлейкин-6

Патогенез диабета 1 типа (Eisenbarth, 1986)

- 1. Генетическая предрасположенность, обусловленная наличием определенных гаплотипов генов HLA-системы 1,2,3 класса, а также других диабетогенных (IDDM) генов («восприимчивые гены»)
- 2. Развитие активного аутоиммунного процесса (гуморальные антитела)
- 3. Снижение секреции инсулина в 1 фазу, выявляемое при проведении внутривенного глюкозотолерантного теста

Патогенез диабета 1 типа

- 4. Нарушение метаболизма глюкозы
- 5. Клиническая манифестация диабета (деструкция 85-90% бета-клеток, в сыворотке определяется остаточная секреция инсулина)
- 6. Полная деструкция бета-клеток

Стадии СД 1 типа. ADA 2017

Table 2.1—Staging of type 1 diabetes (4,5)

	Stage 1	Stage 2	Stage 3
Stage	<ul style="list-style-type: none"> • Autoimmunity • Normoglycemia • Presymptomatic 	<ul style="list-style-type: none"> • Autoimmunity • Dysglycemia • Presymptomatic 	<ul style="list-style-type: none"> • New-onset hyperglycemia • Symptomatic
Diagnostic criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Multiple autoantibodies • No IGT or IFG 	<ul style="list-style-type: none"> • Multiple autoantibodies • Dysglycemia: IFG and/or IGT • FPG 100–125 mg/dL (5.6–6.9 mmol/L) • 2-h PG 140–199 mg/dL (7.8–11.0 mmol/L) • A1C 5.7–6.4% (39–47 mmol/mol) or $\geq 10\%$ increase in A1C 	<ul style="list-style-type: none"> • Clinical symptoms • Diabetes by standard criteria

Клиническая картина СД 1 типа

- Острое начало, быстрое развитие симптомов
- Начало в молодом возрасте
- 90% случаев спорадические, без семейного анамнеза
- Сухость во рту, полидипсия, полифагия, полиурия
- Потеря массы тела, слабость
- Кожный зуд, ухудшение зрения
- Запах ацетона в выдыхаемом воздухе
- Фурункулез, кандидоз
- Кетоацидотическая кома

- **Синдром Мориака** – симптомокомплекс задержки физического и полового развития с гепатомегалией, увеличением печени, матронизмом и остеопорозом



- Синдром Нобекура – развитие клинической симптоматики подобной синдрому Мориака, но без ожирения

СИМПТОМЫ ДИАБЕТА



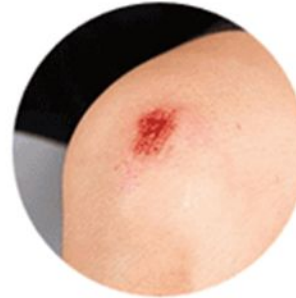
Хроническая
усталость



Снижение остроты
зрения



Необъяснимое
изменение веса



Долго не заживают
раны



Сексуальные
проблемы



Онемение,
покалывание в ногах
или руках



Постоянная сухость
во рту



Частые позывы к
мочеиспусканию



Постоянный голод



Мигрени и головная
боль

При осмотре

- Кожа, губы, язык сухие
- Прогрессирующий кариес, пародонтоз. Гингивит
- Рубеоз – гиперемия щек, подбородка, лба (паретическое расширение капилляров щек)
- Диабетическая дермопатия, витилиго
- Кожные инфекции
- Остеоартропатия

Наследуемость при НТГ

Инсулинорезистентность	26%
Секреция инсулина	50%
Индекс массы тела	80%
Индекс талия/бедро	6%

Распространенность СД 2 типа

- Европеоиды – 5%
- Афро-американцы – 10%
- Кубинцы – 16%
- Американцы мексиканского происхождения – 24%
- Пуэрториканцы – 26%
- Индейцы племени Пима – от 35 до 50%
- Доказана возрастная зависимость тренда !!!

Сахарный диабет 2 типа: скрининг и факторы риска



Кому?

- ВСЕМ старше 45 лет
- При наличии ИМТ >25 кг/м² и 1 фактора риска:

Когда?

- каждые 3 года или исходя из клинической ситуации

Как?

- Глюкоза плазмы натощак
- и/или через 2 часа в ходе ПГТТ
- и/или HbA_{1c}

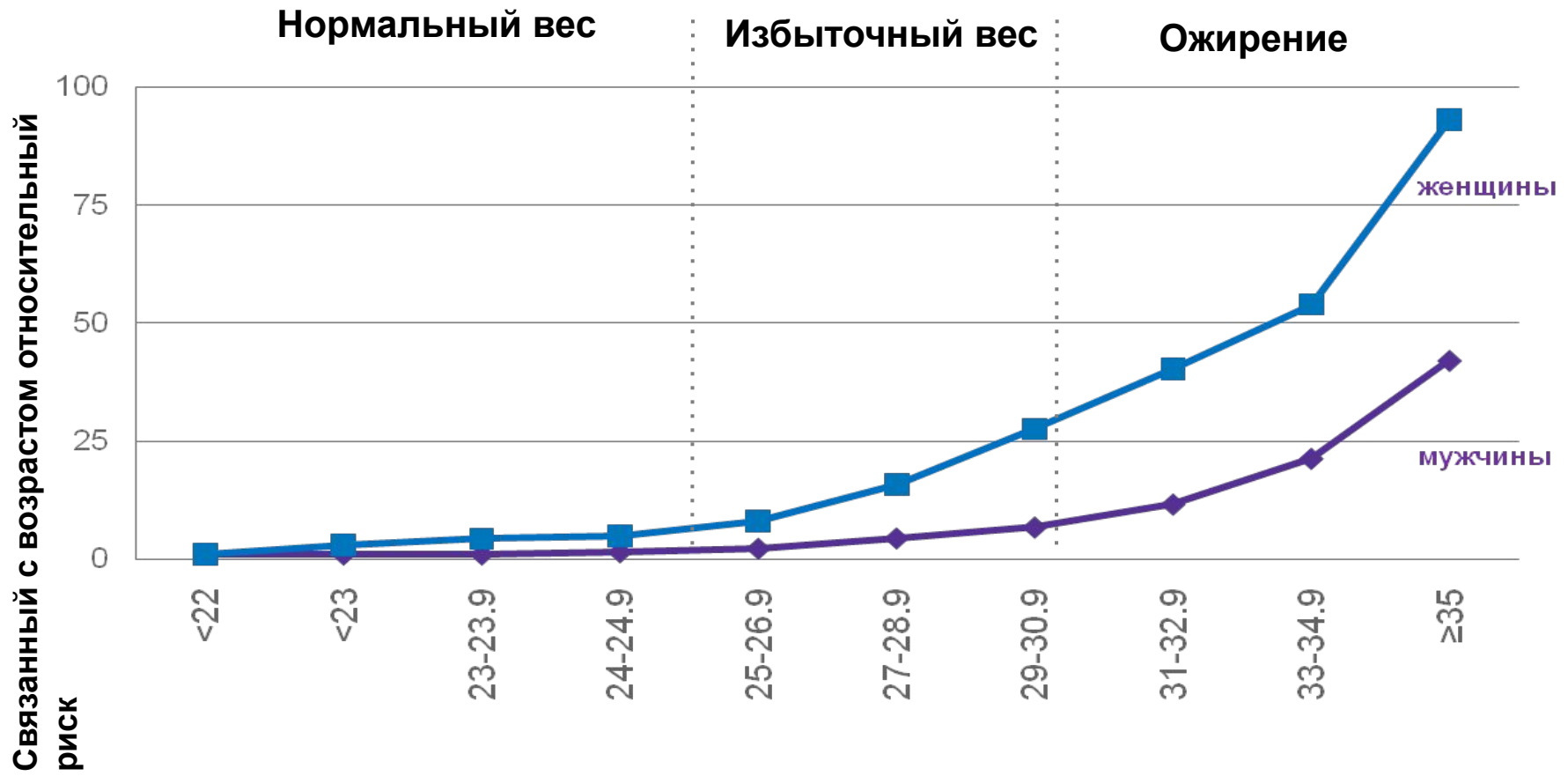
- ✓ Недостаточная физическая активность
- ✓ Наличие родственников 1-й ст. родств. диабетом
- ✓ Принадлежность к этносу высокого риска
- ✓ Женщины, родившие детей более 4 кг также имевшие нарушения углеводного обмена во время беременности
- ✓ АД $\geq 140/90$ мм рт ст
- ✓ ЛПВП <0,9 ммоль/л или ТГ >2,82 ммоль/л
- ✓ Синдром поликистозных яичников
- ✓ Гликированный гемоглобин $\geq 5,7\%$
- ✓ Ожирение, acanthosis nigricans

Есть ли у Вас предиабет или сахарный диабет 2 типа?

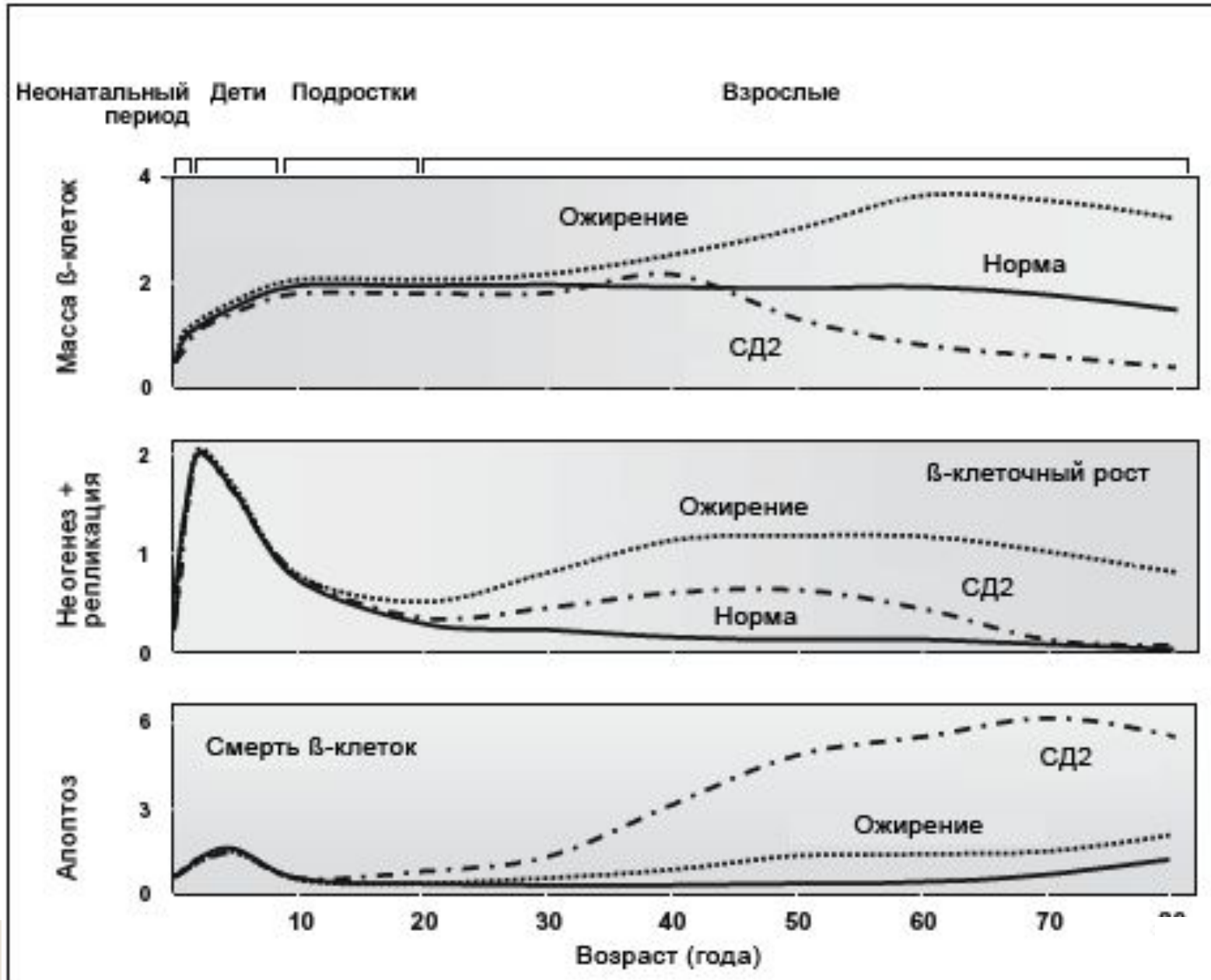
Опросник FINDRISK для пациентов

- **Инструкция**
 - Ответьте на 8 вопросов опросника
 - Для каждого вопроса выберите 1 правильный ответ
 - Суммируйте все баллы
 - Определите Ваш индивидуальный риск
 - Обсудите результаты с врачом

Взаимосвязь между уровнем ИМТ и риском развития СД 2 типа



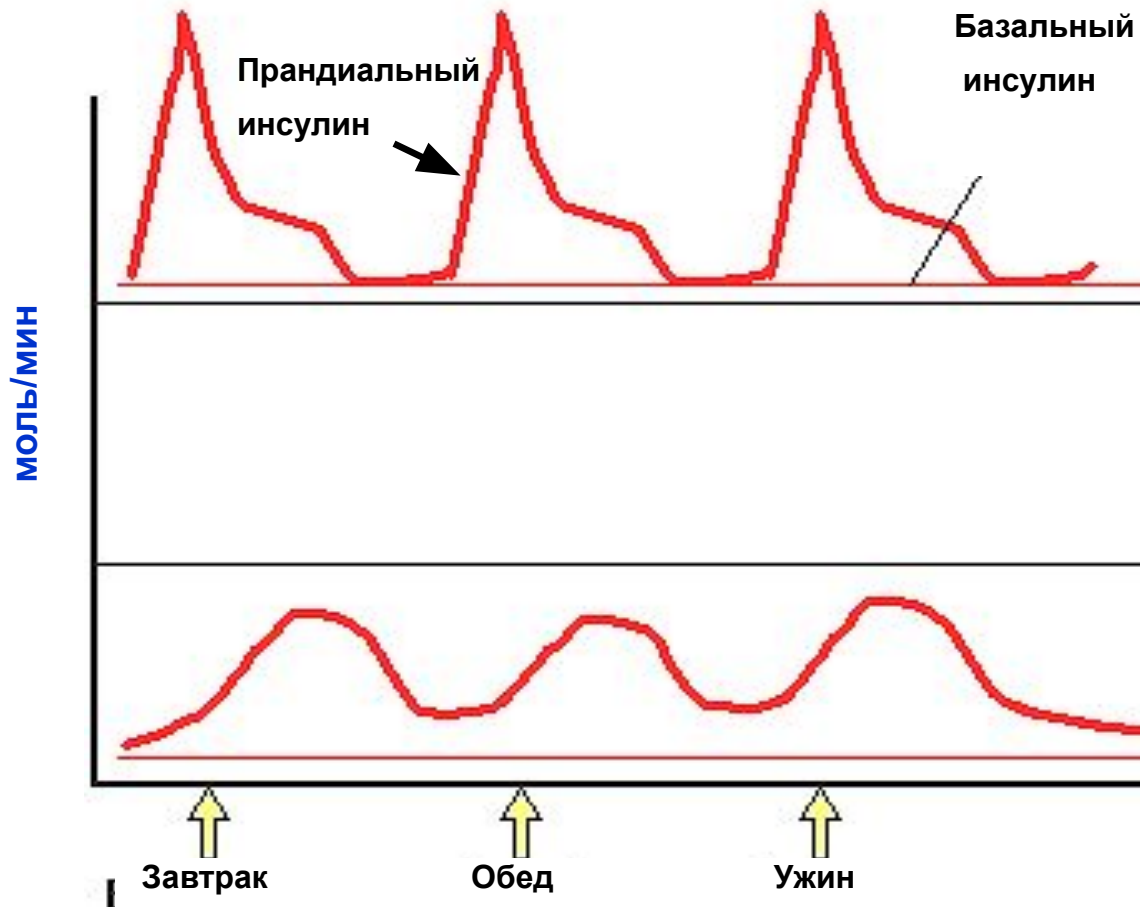
Жизненный цикл β - клетки



Профиль секреции инсулина при СД 2 типа нарушение обеих фаз секреции

Секреция инсулина в плазме крови

Здоровый человек



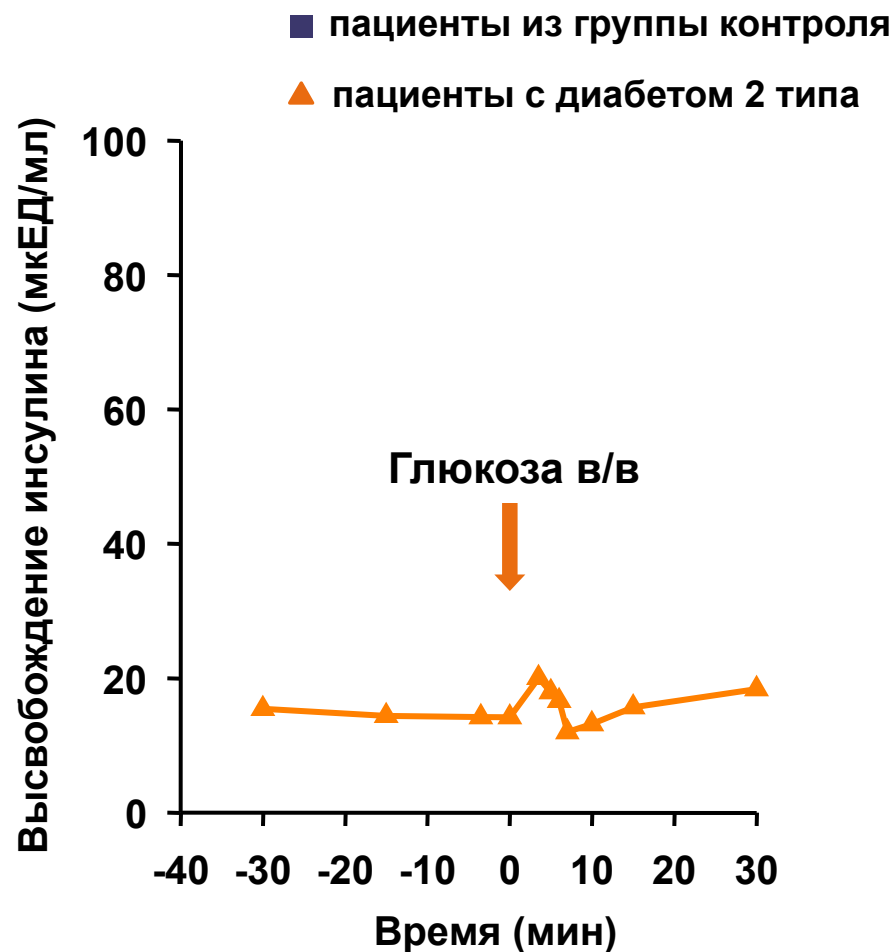
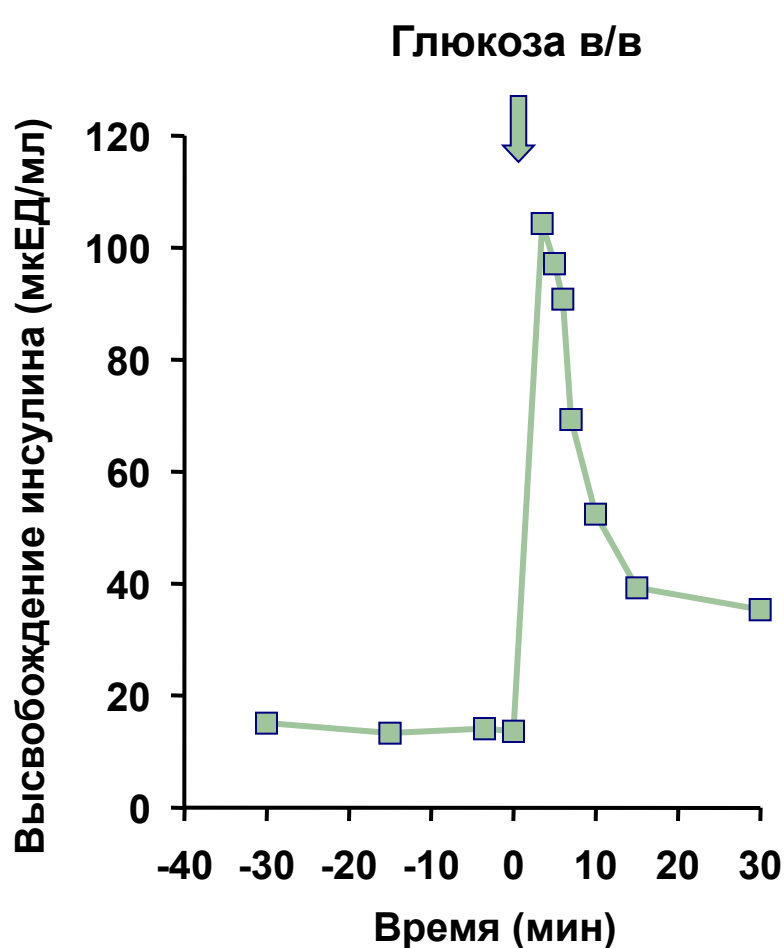
СД 2 типа

- Первая фаза секреции инсулина происходит в течение нескольких минут после приема пищи и продолжается 10-15 минут : инсулин выходит из депо
- Вторая фаза: в зависимости от уровня глюкозы в крови: инсулин из депо + синтез новых гранул

Значение ранней фазы секреции инсулина

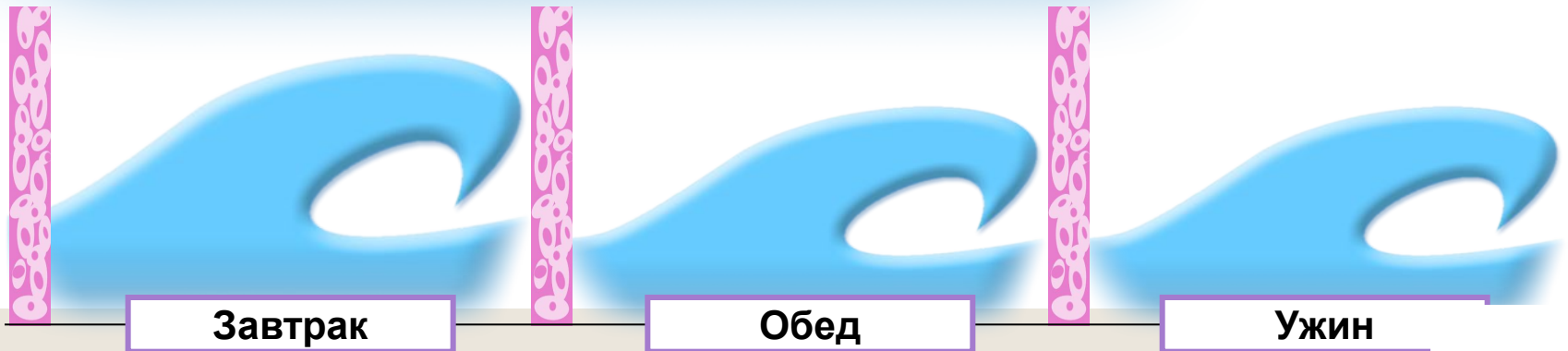
- Немедленное подавление продукции глюкозы печенью.
- Ограничение роста гликемии после приема пищи.
- Подавление секреции глюкагона.
- Торможение липолиза.
- Повышение периферической чувствительности к инсулину, улучшение утилизации глюкозы.

Нарушение 1й фазы инсулинового ответа при диабете 2 типа



Эндотелий

Гипергликемия



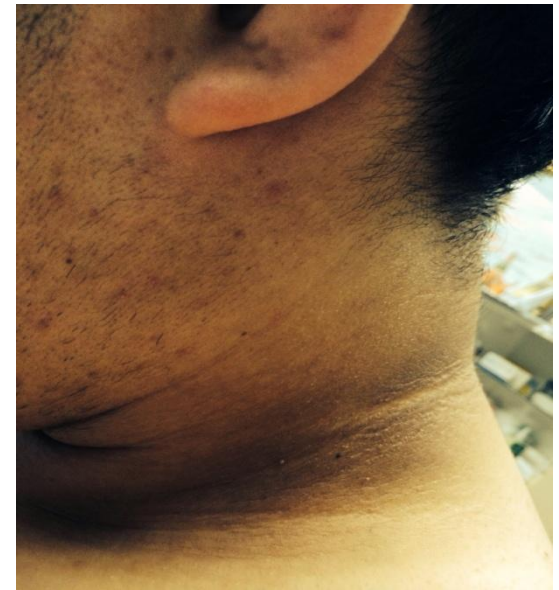
Кожные проявления инсулинорезистентности



Сухие,
гиперпигментированные
локти
(симптом «грязных локтей»)
«Грязные ладони»
«Грязные фаланги пальцев»



Гиперпигментация
подмышечных впадин



Гиперпигментация шеи за
счет усиления отложения
меланина (симптом «грязной
шеи»)



Гиперпигментация паховых складок у
мужчин и вульвы у женщин



- **Acanthosis Nigricans**
(МКБ-10 – L83 Acanthosis
nigricans)

Кожный
папилломатоз при ИР

Диагностика инсулинорезистентности

■ Индекс НОМА

инсулин (натошак)*глюкоза (натошак) /
22,5

>2,5 – инсулинорезистентность

■ Индекс Caro

Глюкоза (ммоль/л)/ инсулин (мкЕД/мл)
натошак

<0,33 - инсулинорезистентность

Липотоксичность



**Сахарный диабет 2 типа:
«многокомпонентное зелье»**

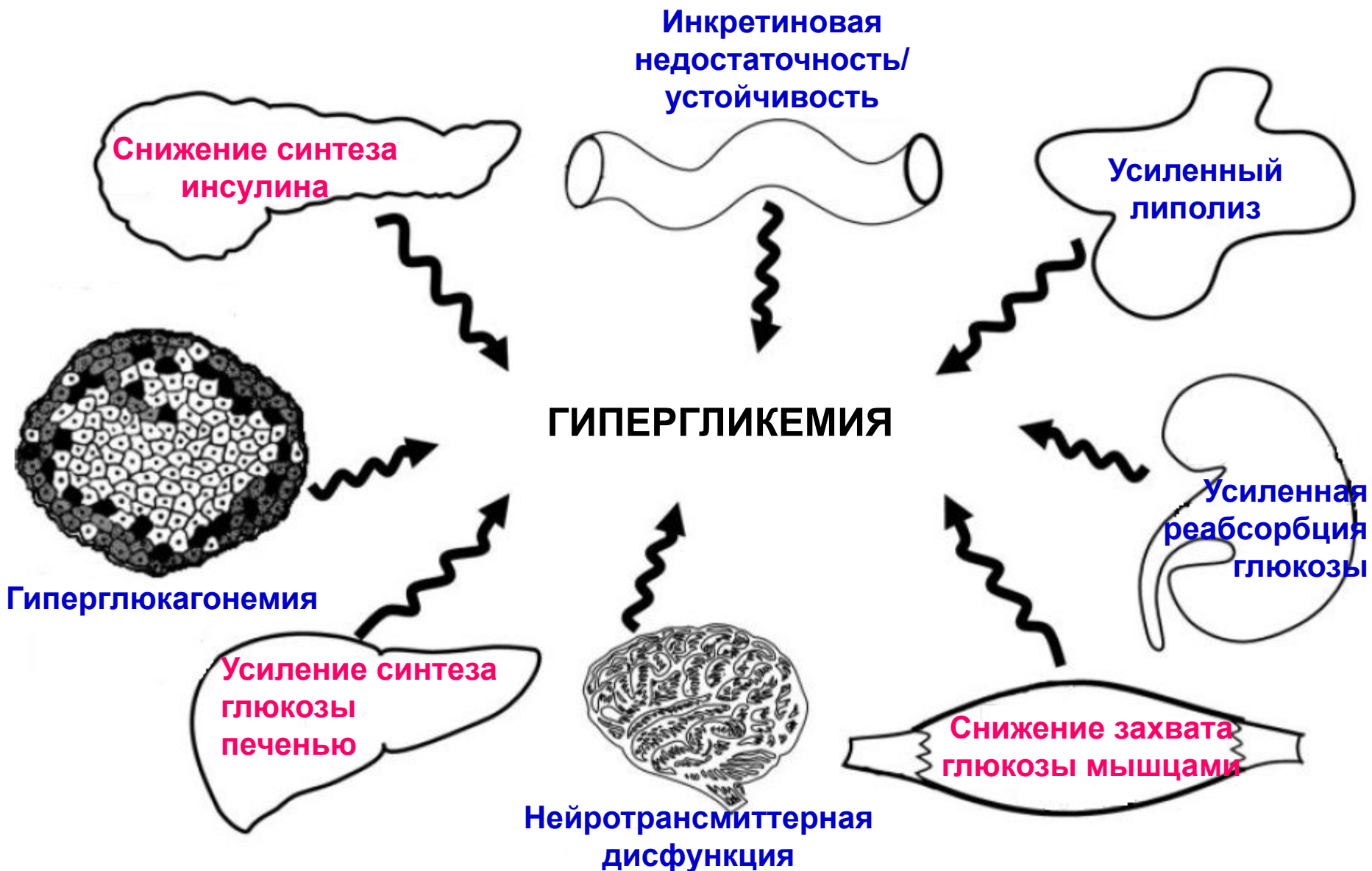
**Дисфункция
β-клетки**



**Инсулино-
резистентност
ь**

**От классической патофизиологическая триады
(бета-клетки, мышечная ткань, печень) ...**

... к зловещному октету



Патофизиология сахарного диабета 2 типа

Мультифакторная этиология и комплексная патофизиология

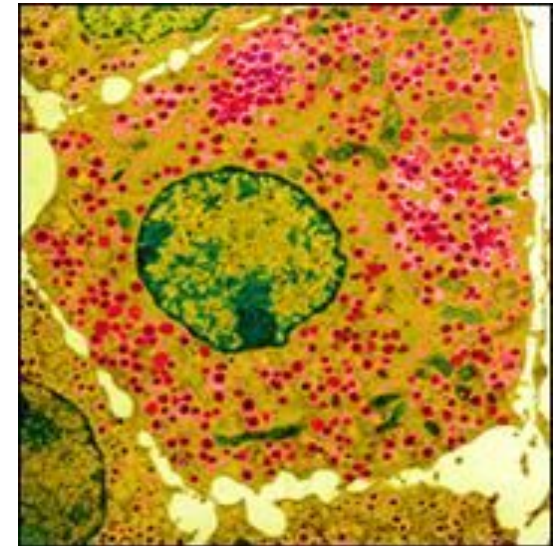


2016 год - 11 звеньев патогенеза диабета



Инсулин секретируется β -клетками в ответ на различные стимулы

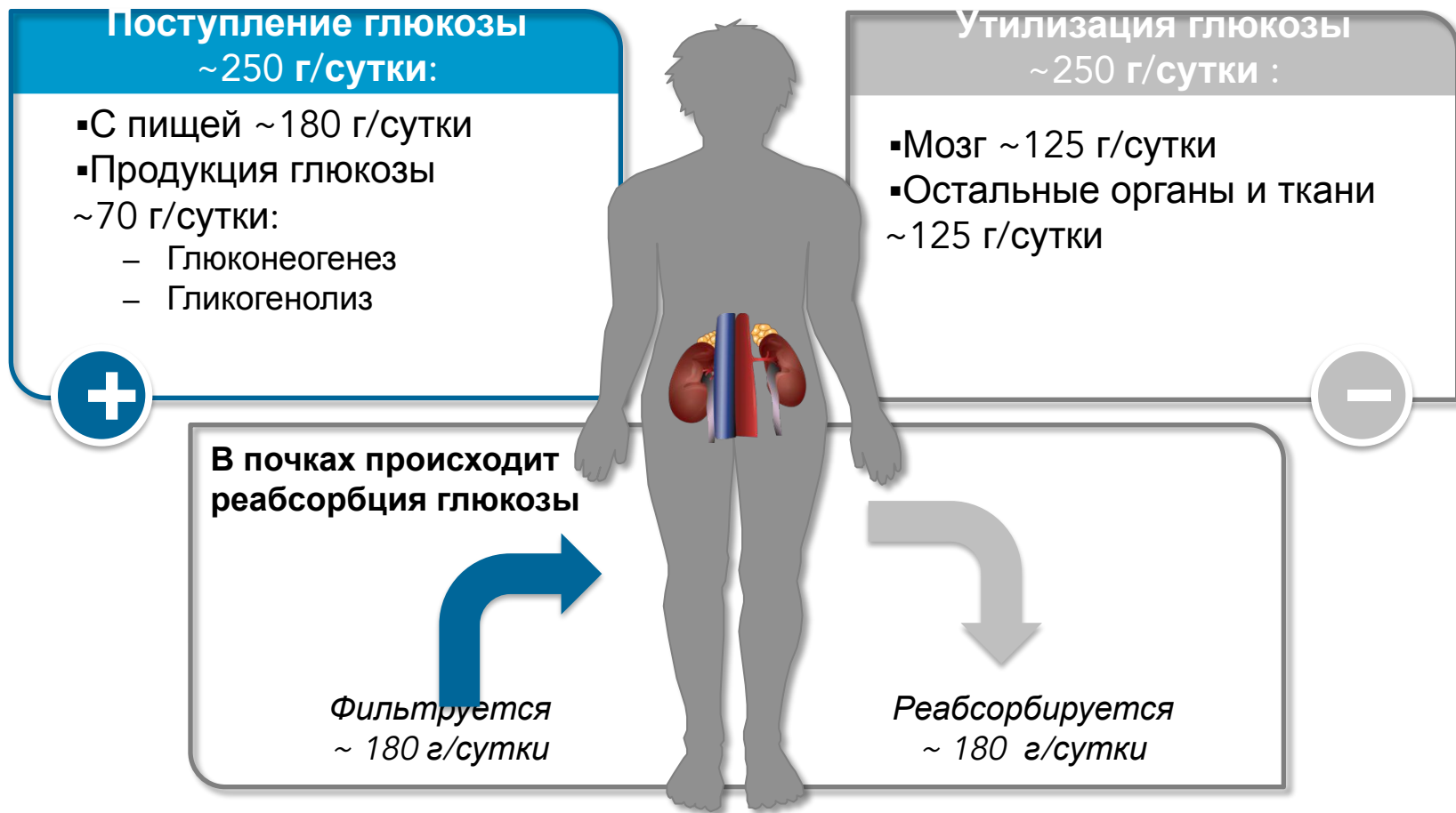
- Глюкоза
- **Гормоны ЖКТ: ГПП-1, ГИП**
- Аминокислоты
- СЖК
- рецепторы β -клетки к инсулину
- ПНС



ГПП-1-глюкогоноподобный пептид -1 , ГИП –глюкозозависимый интестинальный полипептид

Гомеостаз глюкозы в организме^{1,2}

Баланс глюкозы



1. Wright EM, et al. *J Int Med.* 2007;261:32-43.

2. Marsenic O. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(5):875-883.

Почему повышена реабсорбция глюкозы при СД 2 типа?

Повышение максимального порога транспорта глюкозы \approx на 20%

Увеличение экспрессии SGLT-2

Увеличение скорости реабсорбции и активности GLUT2

Инкретины

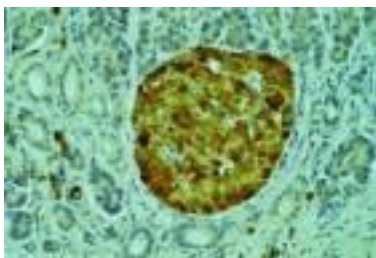
“Пептиды, вырабатывающиеся в желудочно-кишечном тракте в ответ на прием пищи, которые стимулируют секрецию инсулина”

Ин·кре·тин

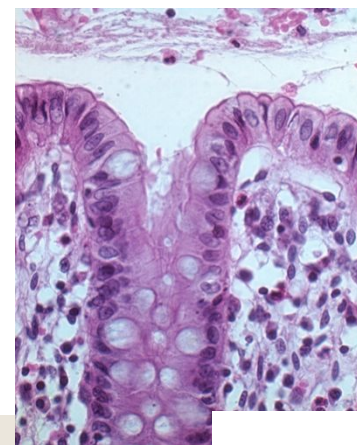
Intestine

Secretion

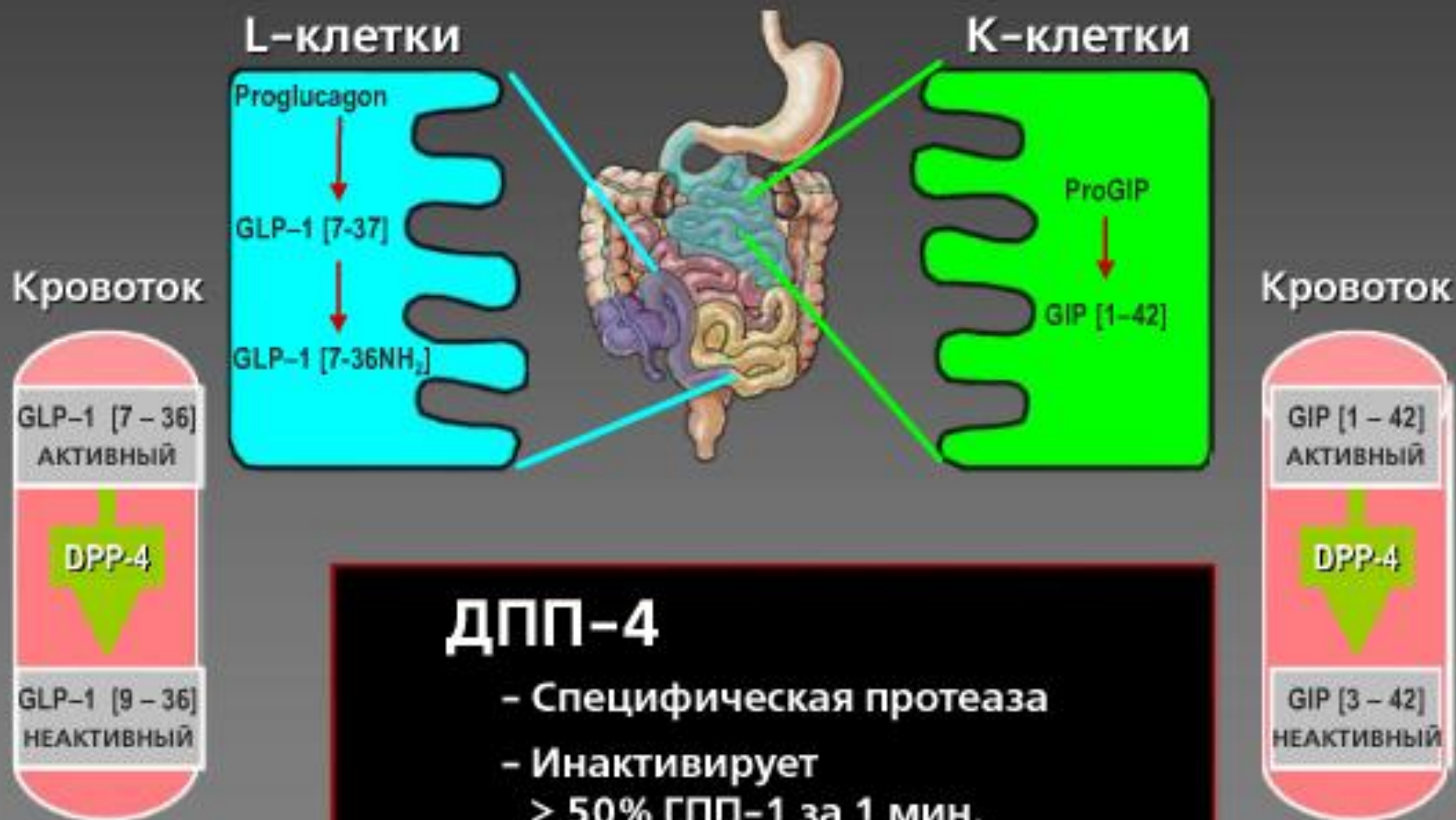
Insulin



**Инкретиновый
эффект 60-70%**



Синтез, секреция и метаболизм ГПП-1 и ГИП



ДПП-4

- Специфическая протеаза
- Инактивирует
 - > 50% ГПП-1 за 1 мин.
 - > 50% ГИП за 7 мин.

Роль системы инкретинов в поддержании гомеостаза глюкозы



ИНСУЛИНОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ ГПП-1

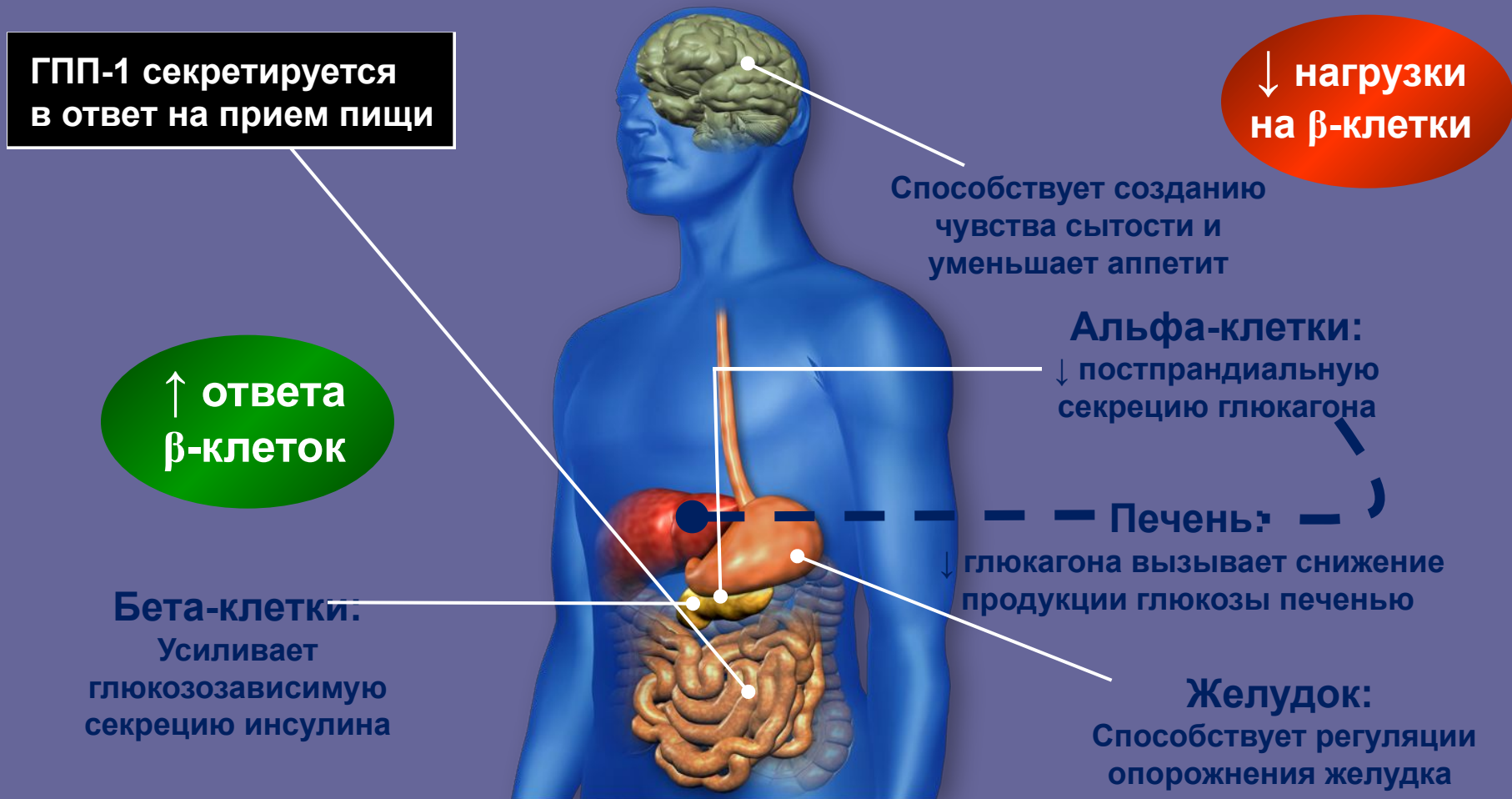
- Стимулирует все этапы биосинтеза инсулина
- Регулирует транскрипцию гена проинсулина и инсулина
- Увеличивает экспрессию глут-1 и глюкокиназы
- Обеспечивает непрерывное, адекватное образование инсулина для секреции^{1,2,3}

1. Ahren B. GLP-1 and extra-islet effects. // *Horm Metab Res.* 2004; 36 (11-12):842-5

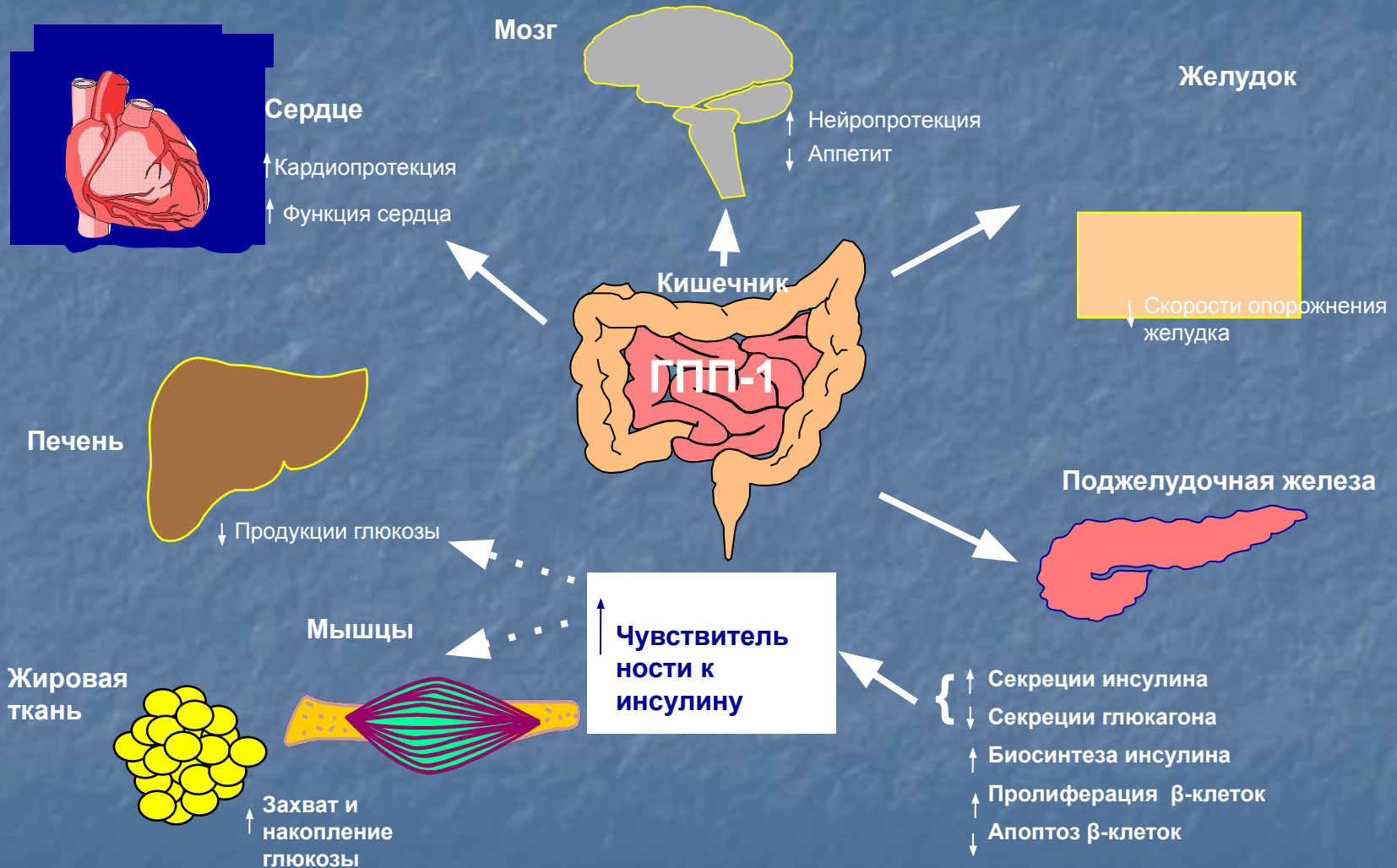
2. D'Alessio DA, Vahl TP. Glucagon-like peptide 1: evolution of an incretin into a treatment for diabetes. // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;286:E882-E90

3. Drucker DJ. Biological action and therapeutic potential of the glucagon-like peptides. // *Gastroenterology* 2002; 122:531-44.

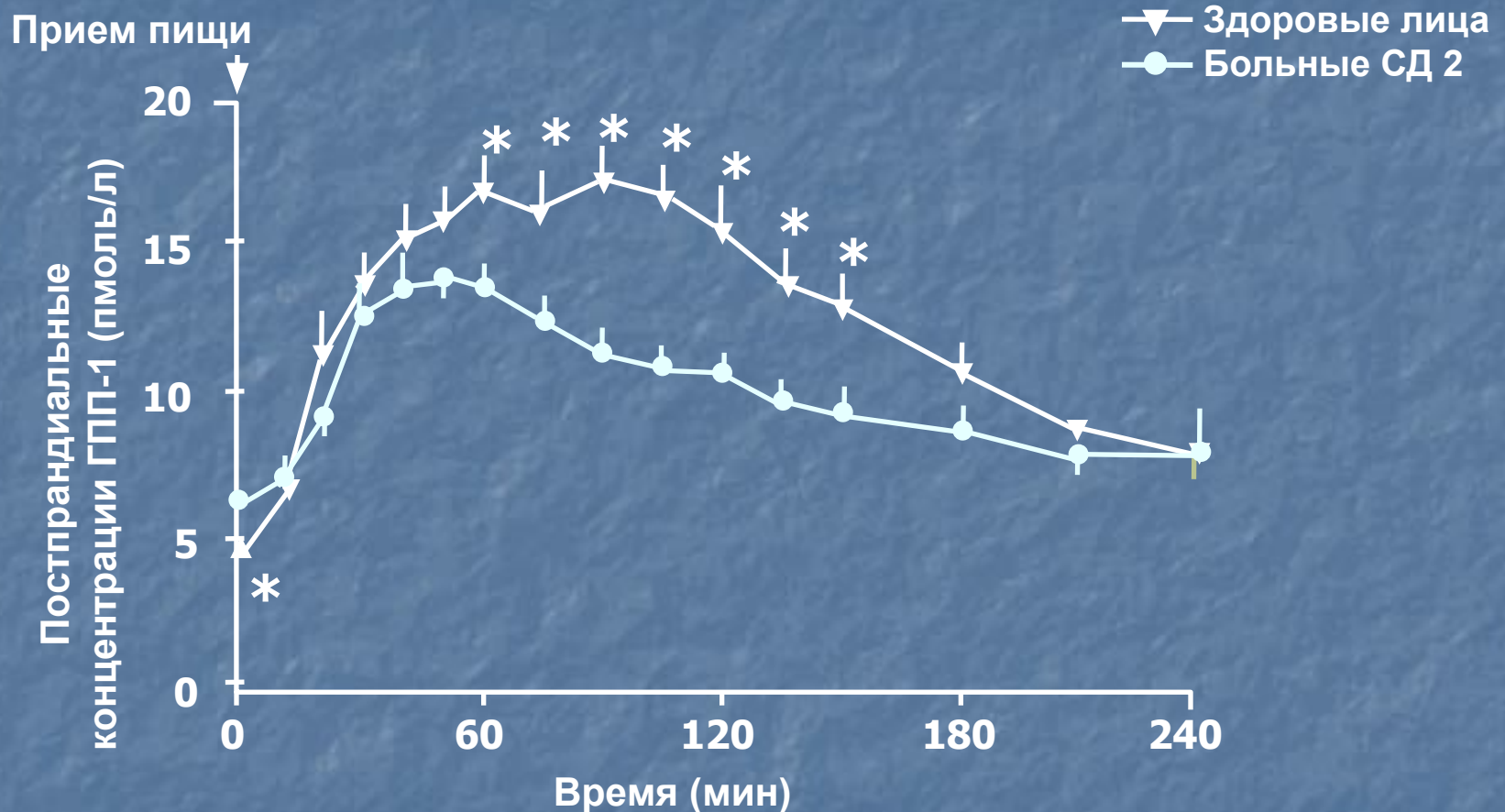
Эффекты ГПП-1 у человека: понимание роли инкретинов в регуляции уровня глюкозы



Биологическое действие ГПП-1



Нарушенный «инкретиновый эффект» - один из патофизиологических механизмов СД 2



- Снижение секреции ГПП-1 в ответ на прием пищи возможно вносит вклад в уменьшение инкретинового эффекта у больных СД 2 типа

Течение сахарного диабета 2 типа

Годы после постановки диагноза

Прогрессирующая недостаточность β -клеток

-10

-5

0

5

10

15

Инcretиновый дефект

Инсулинорезистентность

Секреция инсулина

**Пре
диабет**

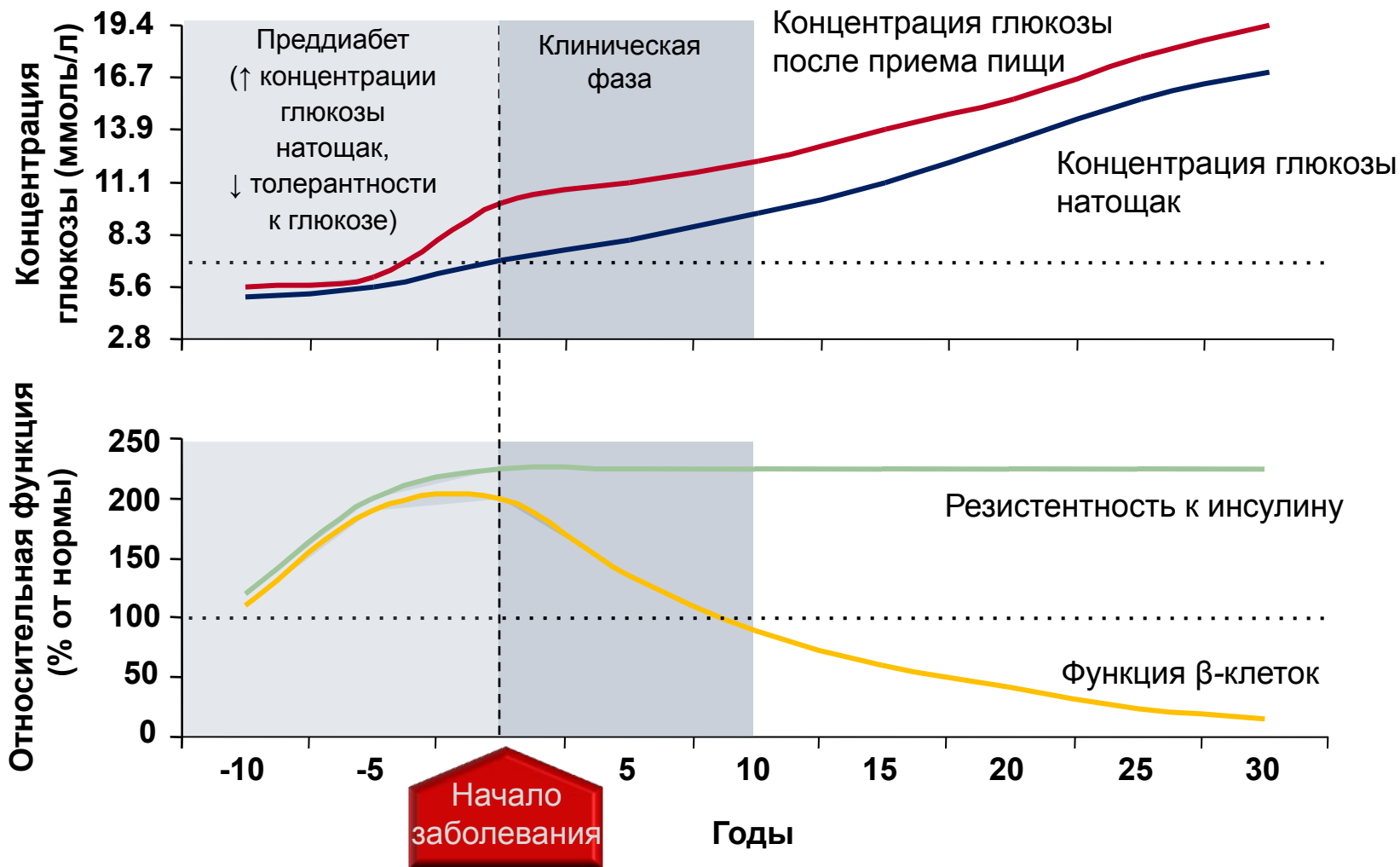
Гликемия после еды

Гликемия натощак

**Пре
диабет**

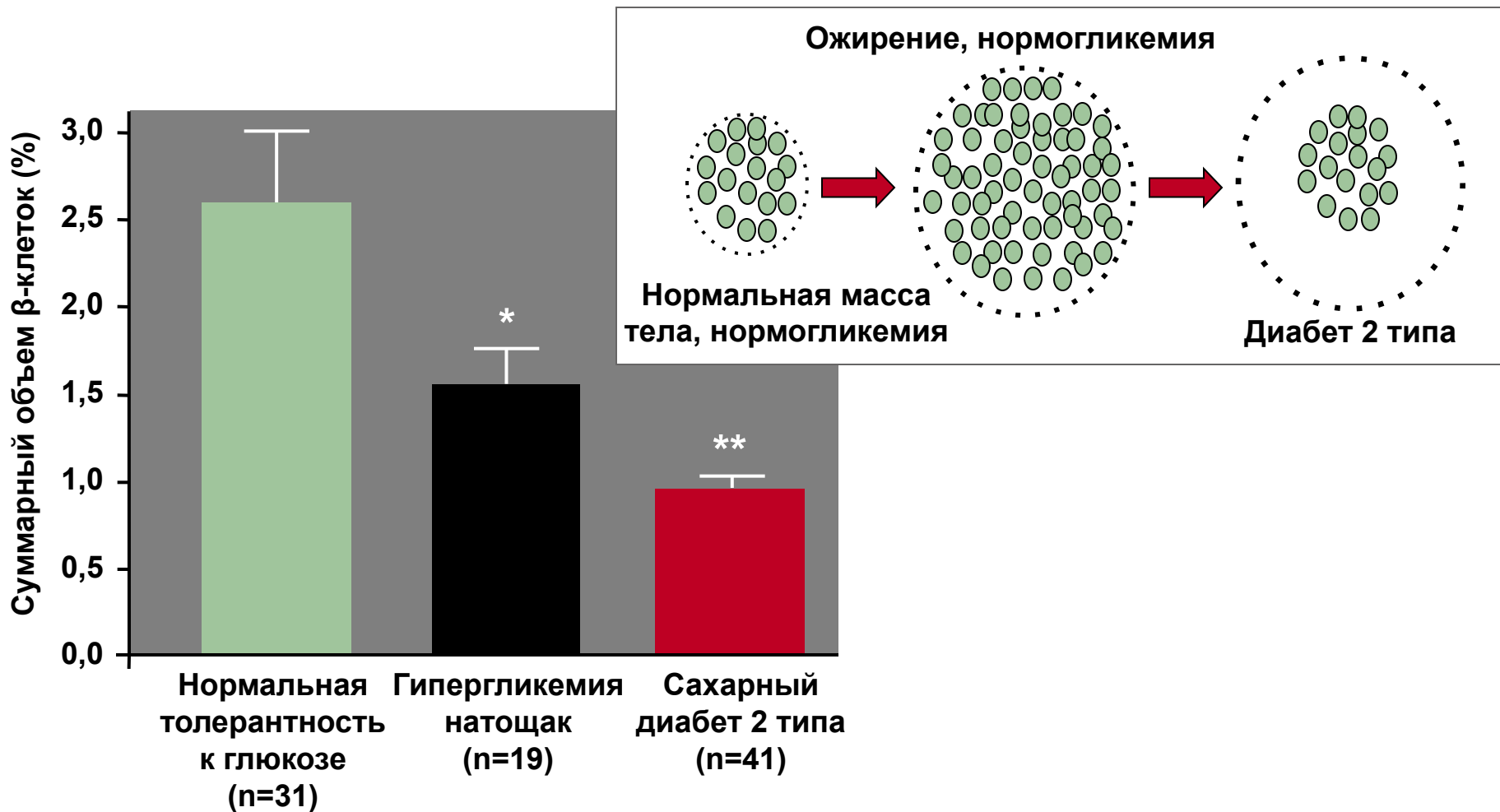
Сахарный диабет 2 типа

Естественное течение сахарного диабета 2 типа



Адаптировано из: Simonson GD, Kendall DM. *Coron Artery Dis.* 2005;16:465-472.

У лиц, страдающих ожирением, гипергликемией натошак и сахарным диабетом 2 типа, отмечается достоверное снижение β -клеточной массы



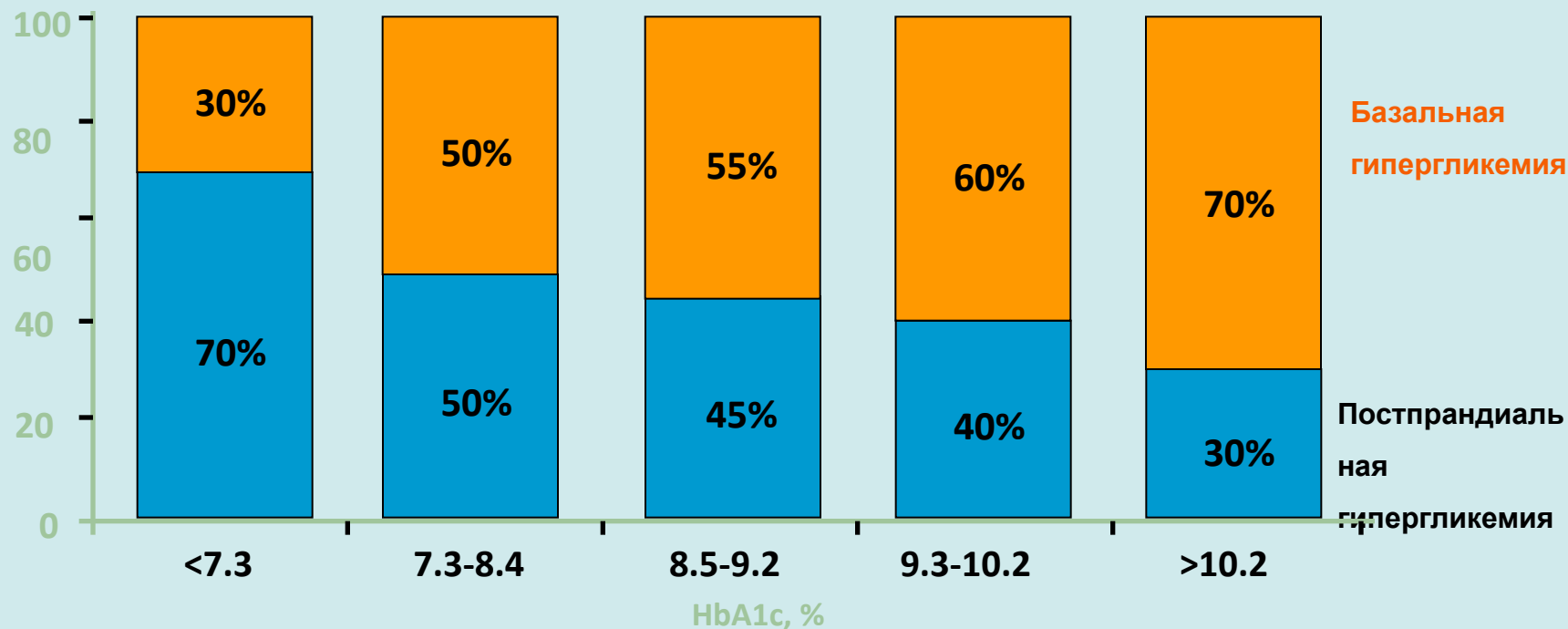
* $P < 0,05$ по сравнению с НТГ. ** $P < 0,01$ по сравнению с НТГ.
Butler AE, et al. *Diabetes*. 2003;52:102-110.

Какова роль постпрандиальной гипергликемии в развитии осложнений сахарного диабета?

Постпрандиальные отклонения, наряду с гипергликемией: постпрандиальная липемия и эндотелиальная дисфункция у людей с сахарным диабетом

Вклад базальной и постпрандиальной гликемии в уровень HbA1c

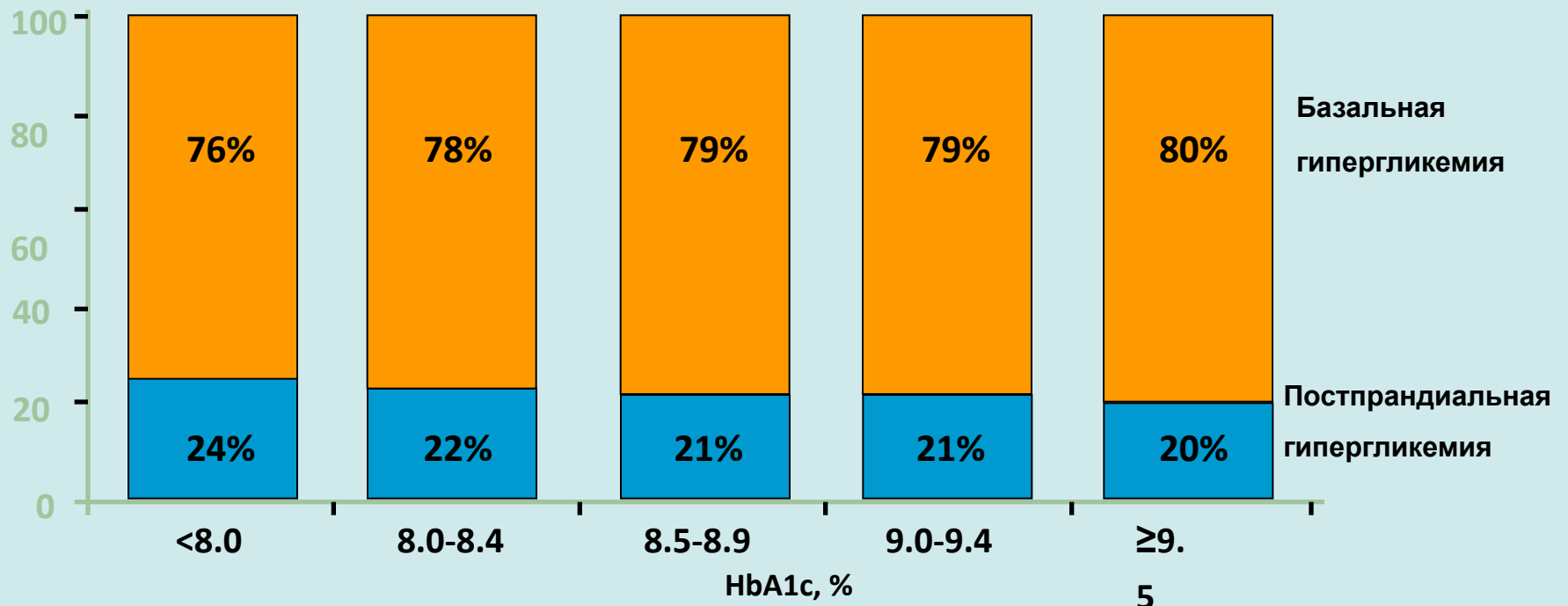
- 290 пациентов с СД2 типа на диетотерапии ± ПССП, средний HbA1c 8.86%
- Стандартный прием пищи в 08.00 и 12.00 часов. Суточный профиль гликемии (4 анализа крови в 08.00, 11.00, 14.00 и 17.00 часов)
- Гипергликемией считалось повышение уровня глюкозы крови >6.1 ммоль/л (110 мг/дл)



Роль постпрандиальной гипергликемии увеличивается по мере приближения HbA1c к целевому значению

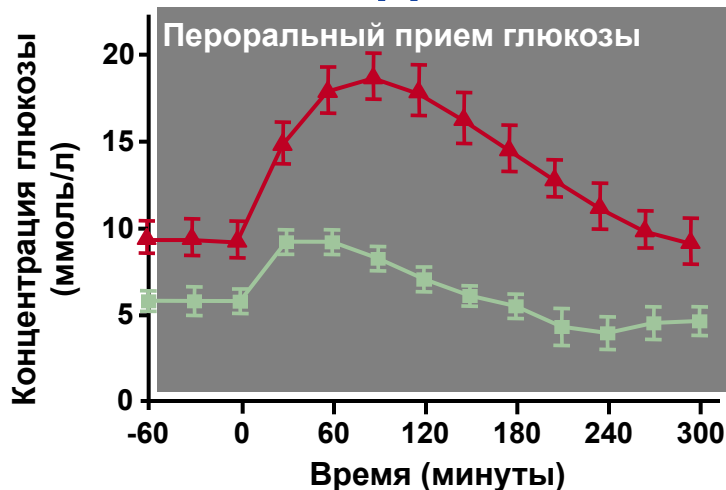
Вклад базальной и постпрандиальной гликемии в уровень HbA1c

- Совокупные исходные данные пациентов из 6 рандомизированных клинических исследований
- 1699 пациентов с СД2 типа на диетотерапии ± ПССП
- Средний HbA1c 8.69%, ГПН 10.8 ммоль/л (194 мг/дл).
- Суточный профиль гликемии (7 точек)
- Гипергликемией считалось повышение уровня глюкозы крови >5.6 ммоль/л (100 мг/дл)

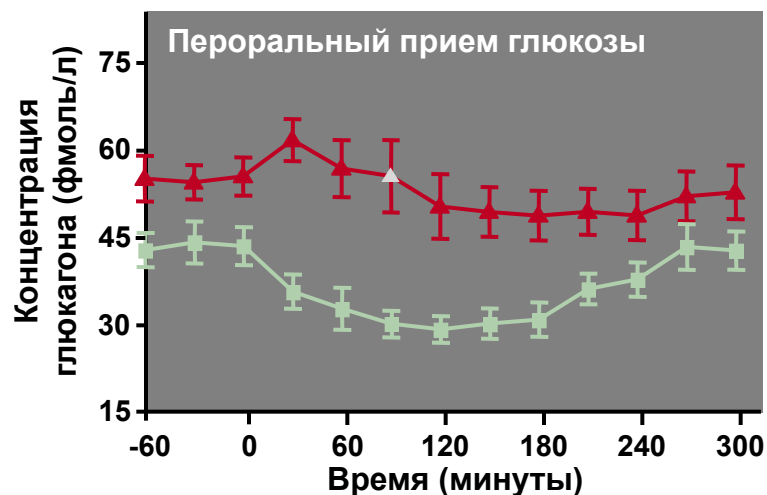
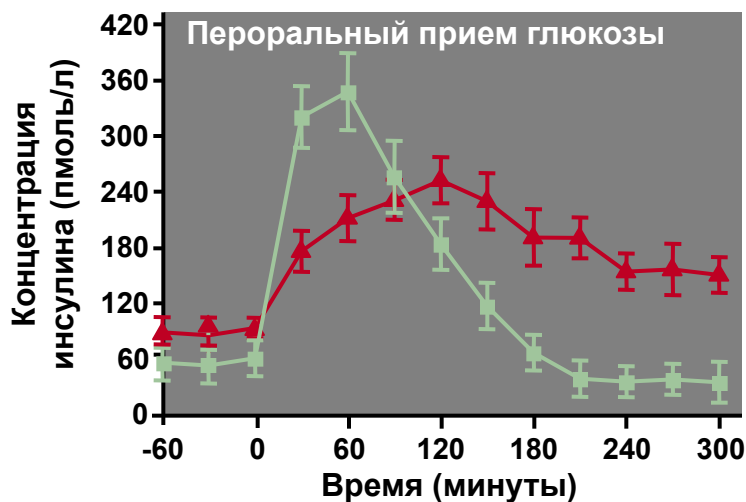


При пероральной терапии, гликемия натощак (базальная) является доминирующей, вне зависимости от уровня HbA1c

Постпрандиальная гипергликемия обусловлена нарушением секреции инсулина и нарушением подавления секреции глюкагона



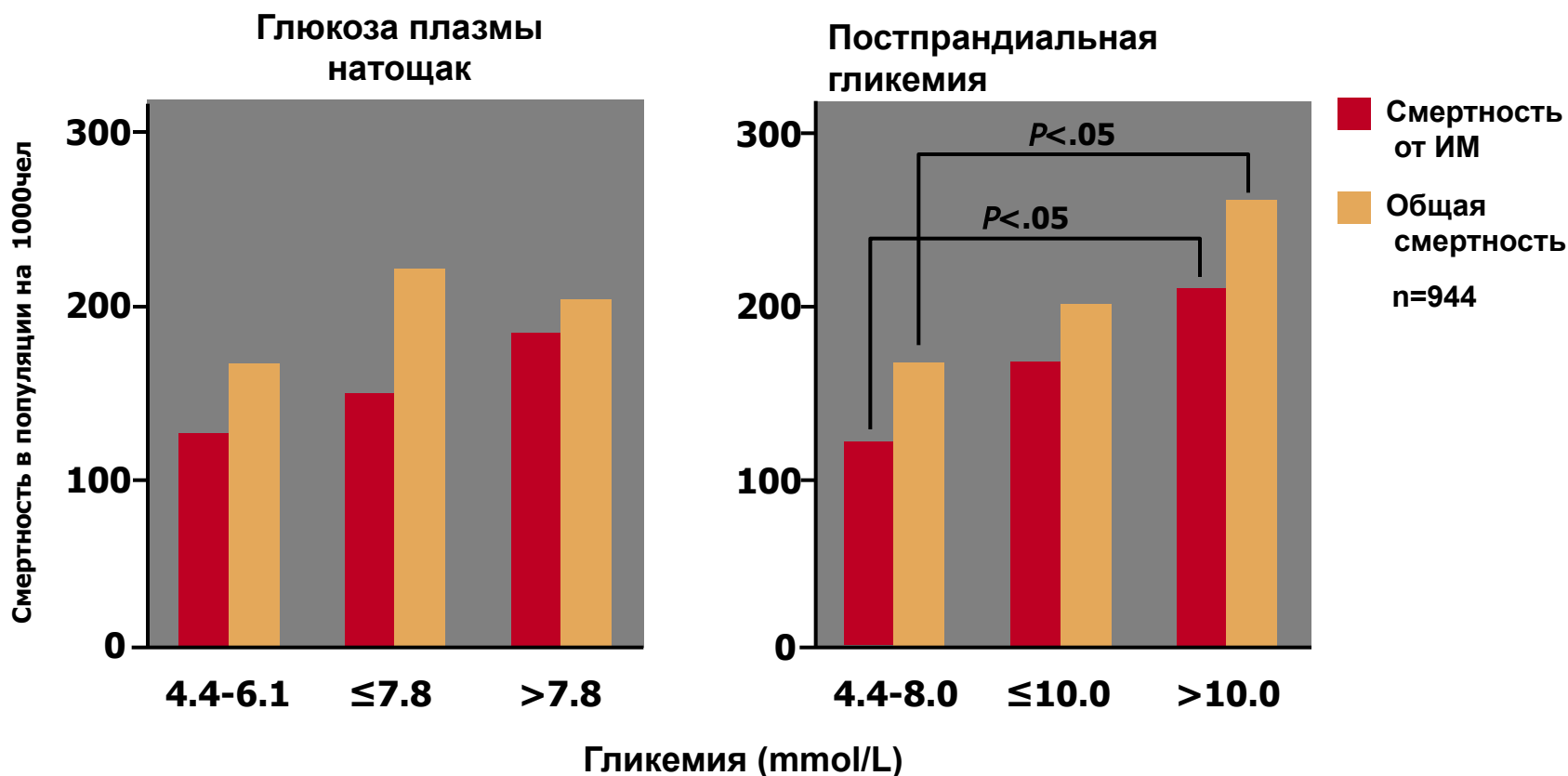
- Контрольная группа
- ▲ Больные сахарным диабетом 2 типа



Mitrakou A, et al. *Diabetes*. 1990;39:1381-1390.

Постпрандиальная гликемия ассоциирована с увеличением риска инфаркта миокарда и смертностью

- Продолжительное исследование диабета — 11-лет



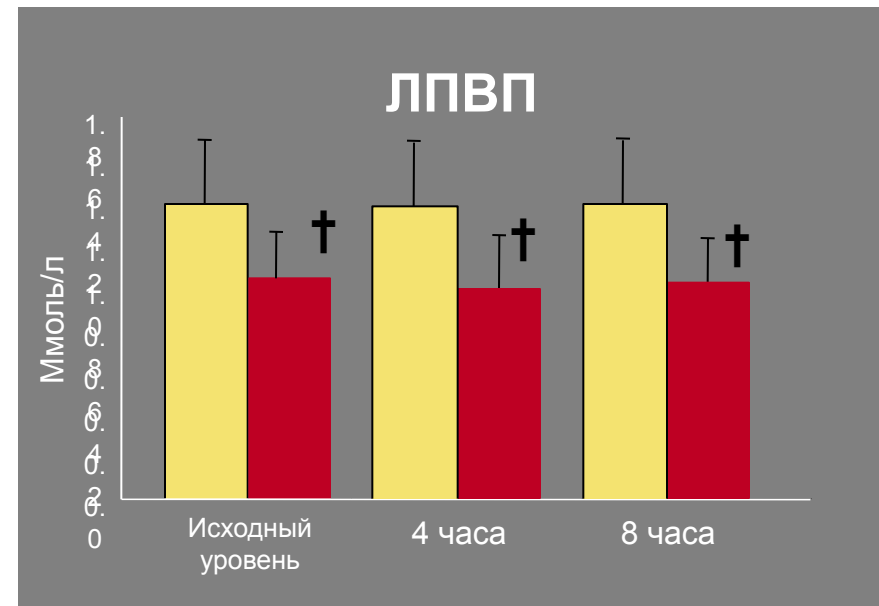
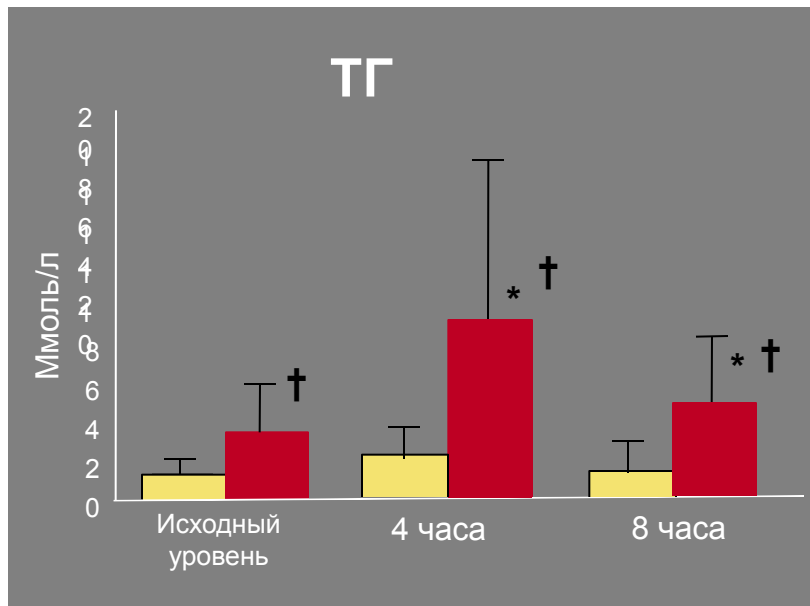
Постпрандиальный уровень ТГ и ЛПВП у пациентов с СД 2 типа

исследование с пробным приёмом пищи (жидкости)

- При СД 2 типа наблюдалось повышение уровня ТГ (через 4 часа) по сравнению с контрольной группой
- Через 8 часов повышение ТГ у пациентов с СД 2 типа сохранилось

Здоровая контрольная группа
N=12

Группа с сахарным диабетом 2
типа N=12



* $P < 0.05$ по сравнению с исходным

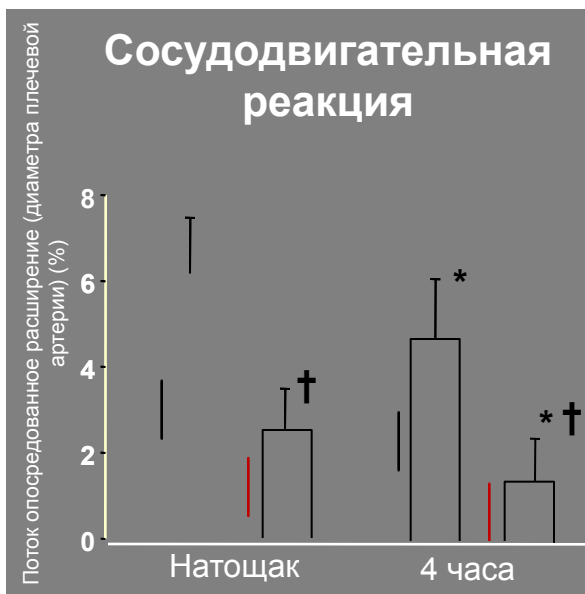
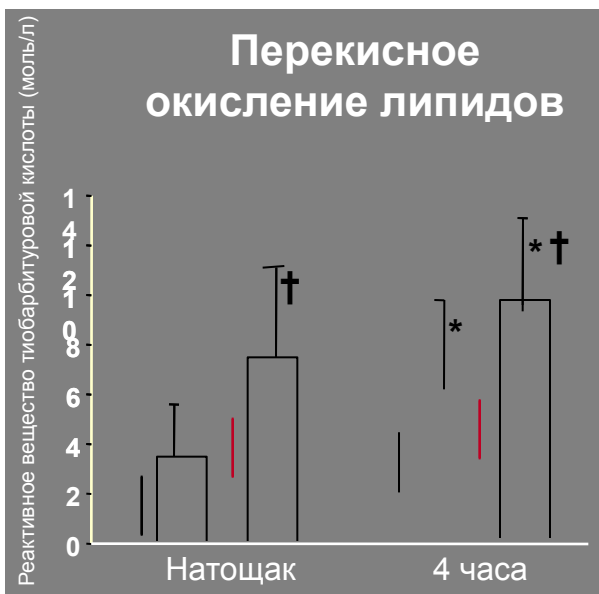
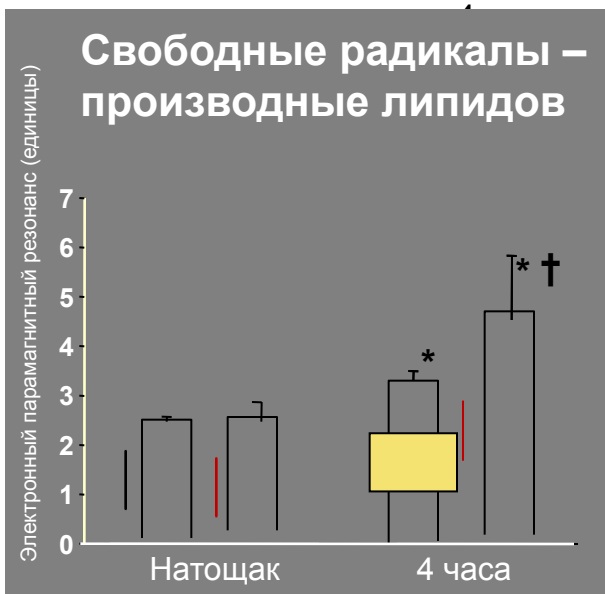
† $P < 0.05$ по сравнению с контрольной группой в тот же момент времени

Сокращения: ТГ= триглицериды; СД 2 типа= сахарный диабет 2 типа

Постпрандиальный уровень окисленных липидов и эндотелиальная дисфункция

исследование с пробным приёмом пищи (жидкости)

- Уровень свободных радикалов – производных липидов – повышается в обеих группах, но в большей степени при сахарном диабете 2 типа
- Уровень маркеров перекисного окисления липидов натошак выше при сахарном диабете 2 типа, и повышен в обеих группах, но в большей степени при сахарном диабете 2 типа
- Сосудодвигательная реакция атипична при сахарном диабете 2 типа (натошак) и в более значительной



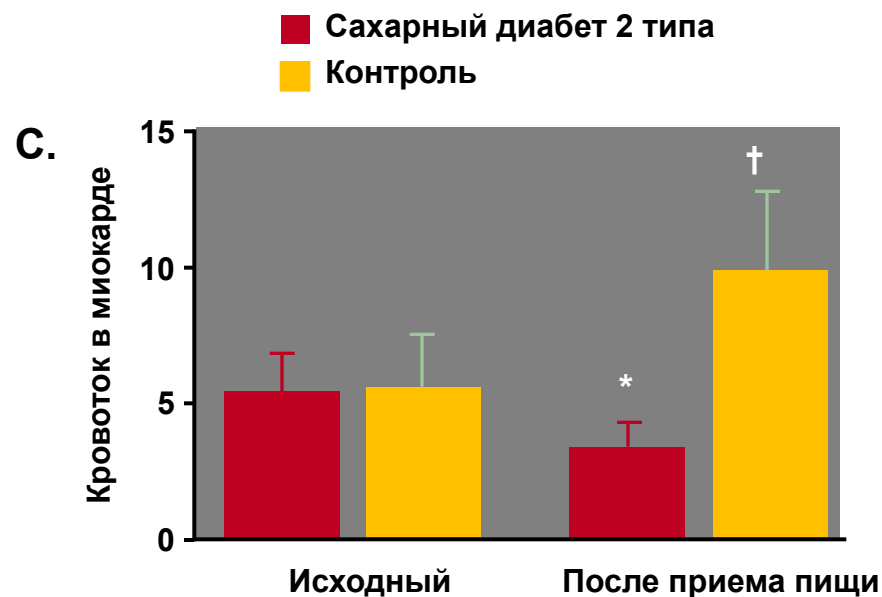
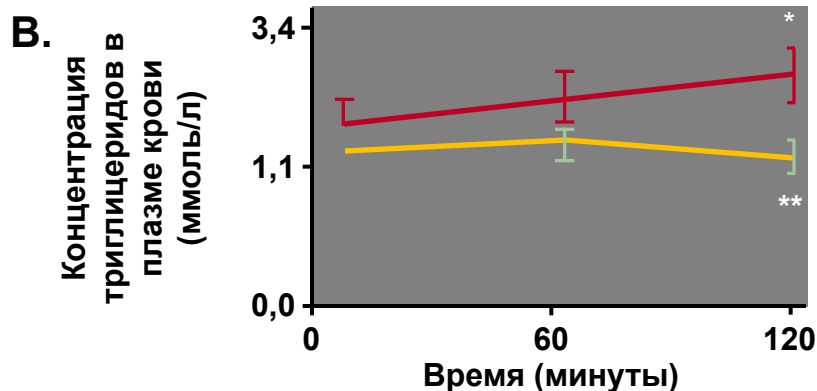
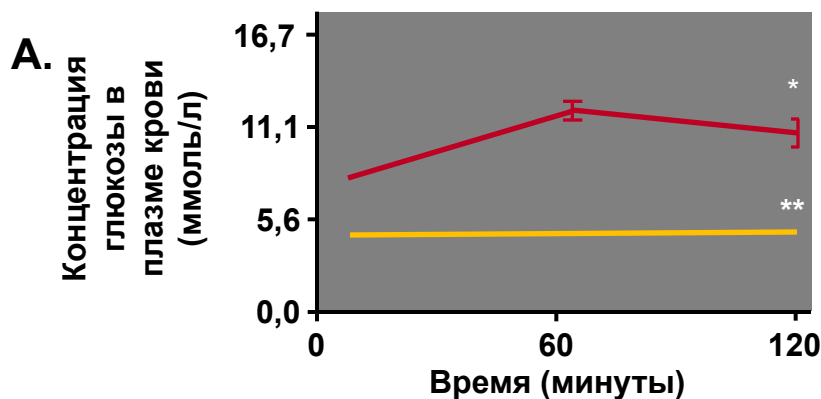
■ Здоровая контрольная группа N=12
■ Группа с сахарным диабетом 2 типа N=12

* P<0.05 по сравнению с исходным

† P<0.05 по сравнению с группой контроля

Постпрандиальная гипергликемия, концентрация триглицеридов и коронарная перфузия

- A. концентрации глюкозы в крови;
- B. концентрации триглицеридов и
- C. Кровоток в миокарде натощак (0, исходное значение) и в течение 120 минут после стандартного приема смешанной пищи.



- * $P < 0,01$ (сравнение показателей натощак и после приема пищи у больных сахарным диабетом).
- ** $P < 0,01$ (сравнение показателей после приема пищи у больных сахарным диабетом и представителей контрольной группы).
- † $P < 0,01$ (сравнение показателей постпрандиального кровотока в миокарде у больных сахарным диабетом и представителей контрольной группы).
- ‡ $P < 0,01$ (сравнение показателей натощак и после приема пищи у представителей контрольной группы).

Важность постпрандиальных показателей для пациентов с СД

- ◆ Неконтролируемые постпрандиальные показатели увеличивают общее воздействие гликемии (HbA1c)
- ◆ Кроме того, гипергликемия, неадекватный контроль постпрандиальных показателей могут увеличить риск развития ССЗ (липемия, эндотелиальная дисфункция, нарушения функции сердца)
- ◆ Оптимальный контроль постпрандиальной гипергликемии должен быть частью любой тактики лечения пациентов с сахарным диабетом

Скрининг сахарного диабета

Возраст начала скрининга	Группы для скрининга	Частота обследования
Любой взрослый	С ИМТ >25 + 1 из факторов риска	При нормальном результате – 1 раз в 3 года Лица с предиабетом – 1 раз в год
Любой взрослый	Высокий риск при проведении анкетирования (FINDRISK более 12)	
>45 лет	С нормальной массой тела в отсутствие факторов риска	

Скрининговые тесты

- Определение глюкозы плазмы натощак
или
- Пероральный глюкозотолерантный тест
с 75 г глюкозы
или
- Гликозилированный гемоглобин

Преимущества и недостатки различных методов диагностики нарушений углеводного обмена

Метод	Преимущество	Недостаток
Глюкоза плазмы натощак (ГПН)	<ul style="list-style-type: none"> • Стандартизован • Легкость и быстрота • Высокая доступность • Предсказывает микроваскулярные осложнения 	<ul style="list-style-type: none"> • Нестабильность образцов • Высокая вариабельность • Требуется голодание • Отражает метаболизм глюкозы в один момент времени
ПГТТ	<ul style="list-style-type: none"> • Стандартизован • Предсказывает микроваскулярные осложнения 	<ul style="list-style-type: none"> • Нестабильность образцов • Высокая вариабельность • Требуется голодание • «Невкусный» • Цена / Низкая доступность в ЛПУ
HbA_{1c}	<ul style="list-style-type: none"> • Возможность измерения в любое время • Нужен один образец крови • Предсказывает микроваскулярные осложнения, чем ГПН и ПГТТ • Лучше предсказывает макроваскулярные осложнения • Низкая вариабельность • Отражает углеводный обмен за длительное время 	<ul style="list-style-type: none"> • Цена / Недостаточная доступность в ЛПУ • Невозможность проведения при некоторых заболеваниях (гемоглобинопатии, дефицит железа, гемолитическая анемия, выраженная печеночная и почечная недостаточность) • Возрастные и этнические отличия • Необходимо примирение стандартизованного метода • Не подходит для диагностики у детей и подростков (как единственный тест), у беременных при скрининге не гестационный СД, при муковисцидозе, при подозрении на

ПГТТ - пероральный глюкозотолерантный тест

HbA1c – как диагностический критерий СД

- HbA1c $\geq 6,5\%$ - сахарный диабет
- HbA1c $< 6,0\%$ - норма
- HbA1c - 6,0 – 6,4% - СД возможен, необходимо дополнительное обследование (ОГТТ, глюкоза плазмы натощак).

Клинические рекомендации

Российская ассоциация эндокрин

Предиабет - **любое** из ранних нарушений углеводного обмена:

- Нарушенная гликемия натощак (R73.0)
- Нарушенная толерантность к глюкозе (R 73.9)

Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова

9-й выпуск

Концентрация глюкозы, ммоль/л		
	Капиллярная кровь	Венозная плазма
Нарушенная толерантность к глюкозе		
Натощак (если определяется) и Через 2 часа после ПГТТ	< 6,1	< 7,0
	≥ 7,8 и < 11,1	≥ 7,8 и < 11,1
Нарушенная гликемия натощак		
Натощак и Через 2 часа после ПГТТ (если определяется)	≥ 5,6 и < 6,1	≥ 6,1 и < 7,0
	< 7,8	< 7,8

Диагностика сахарного диабета

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л	
	Цельная капиллярная кровь	Плазма венозная
	НОРМА	
Натошак и	$<5,6$	$<6,1$
Через 2 ч после ПГТТ	$<7,8$	$<7,8$
	САХАРНЫЙ ДИАБЕТ	
Натошак или	$\geq 6,1$	$\geq 7,0$
Через 2 ч после ПГТТ или	$\geq 11,1$	$\geq 11,1$
Случайное определение	$\geq 11,1$	$\geq 11,1$

Диагностические критерии диабета

- Глюкоза **венозной плазмы** натощак $\geq 7,0$ ммоль/л
- Двухчасовая глюкоза крови $\geq 11,1$ ммоль/л в ходе ПГТТ (75 г ангидрата глюкозы, растворенной в стакане воды)
- **Случайное** определение глюкозы крови $\geq 11,1$ ммоль/л
- **Гликированный** гемоглобин $\geq 6,5\%^*$

* Определение гликированного гемоглобина стандартизованной по ⁸⁷

Диагностика нарушений углеводного обмена у беременных

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л	
	Цельная капиллярная кровь	Плазма венозная
	НОРМА У БЕРЕМЕННЫХ	
Натощак		<5,1
И через 1 ч в ходе ПГТТ		<10,0
И через 2 ч в ходе ПГТТ		<8,5
	ГЕСТАЦИОННЫЙ ДИАБЕТ	
Натощак		$\geq 5,1$ и $< 7,0$
Или через 1 ч в ходе ПГТТ		$\geq 10,0$
Или через 2 ч в ходе ПГТТ		$\geq 8,5$ и $< 11,1$

Диагноз гестационного СД может быть поставлен на основании однократного

Дифференциальная диагностика сахарного диабета 1 и 2 типа



	1 тип	2 тип
Клиническая картина	Всегда яркая, типичная	Часто стертая или отсутствует
Частота встречаемости	10–20% больных СД	80–90% больных СД
Типичный возраст дебюта	<25 лет	>40 лет
Появление и прогрессирование симптомов	Быстрое (дни-недели)	Медленное (месяцы-годы)
Кетоз и кетоацидоз в дебюте	Типичен	Нетипичен
Инсулин и С-пептид в крови в дебюте	Снижены	Повышены, снижаются при длительном течении
Аутоантитета в крови <small>(к глутаматдегидрокарбоксилазе, инсулину, β-клеткам, тирозинфосфатазе)</small>	Типичны	Нетипичны
Наличие маркеров генетической предрасположенности	Типично	Нетипично
Избыток массы тела	Нетипичен	Крайне характерен (у 80-90% пациентов - ожирение)
Эффект от таблетированных сахароснижающих препаратов	Кратковременный (дни-недели) или отсутствует	Удовлетворительный
Наследственность	Выявляется не всегда	Типична по диабету 2 типа
Инсулинорезистентность	Нетипична (умеренная если есть)	Типична, выраженная

Тест

Щелкните кнопку **Тест** для редактирования этого теста

Диагностическим критерием сахарного диабета является уровень гликозилированного гемоглобина

- 4-6%
- более 6.5%
- 4%

Тест

Щелкните кнопку **Тест** для редактирования этого теста

Нормальным значение глюкозы венозной плазмы натощак является значение

- 5,1-6,1 ммоль/л
- до 5,1 ммоль/л
- 6-7 ммоль/л

Тест

Щелкните кнопку **Тест** для редактирования этого теста

инкретиновый ответ при сахарном диабете 2 типа

- повышен
- не изменен
- снижен