

**ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный
медицинский университет имени И.И. Мечникова»
МЗ РФ**

Кафедра эндокринологии им. В.Г. Баранова

Сахарный диабет

Доктор медицинских наук, профессор В. Л. Баранов

Анатомия



инсулин и глюкагон продуцируются скоплениями клеток в поджелудочной железе.

- Экзокринная часть (97-98%) – пищеварительные ферменты
- Эндокринная часть – (2-3 %) более миллиона групп эндокринных клеток (островков Лангерганса)

Пять типов клеток, вырабатывающих специфические гормоны:

A (альфа) клетки - глюкагон;

B (бета) клетки - место синтеза и секреции инсулина;

D (дельта) клетки - источник панкреатического соматостатина

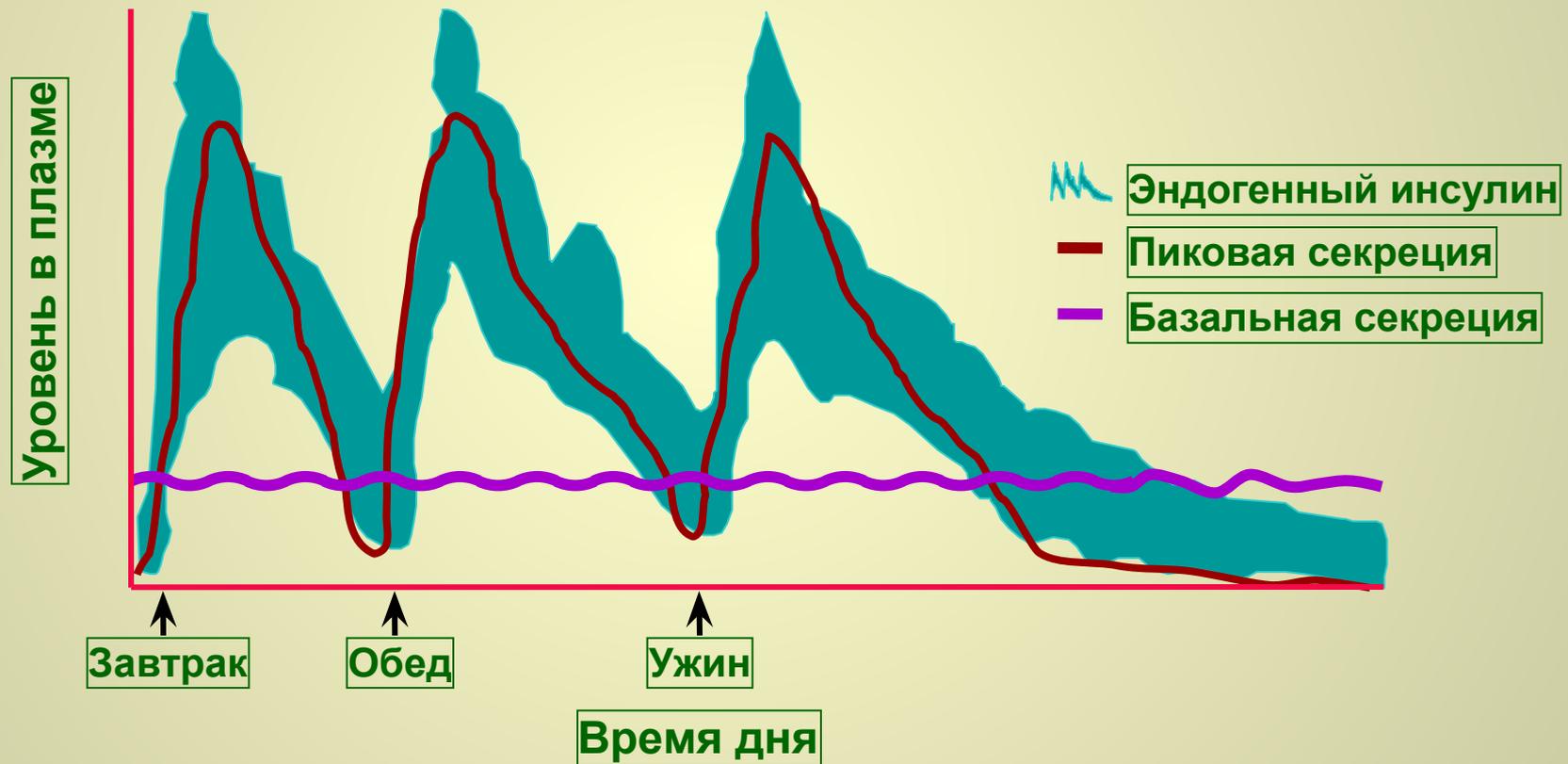
G клетки – вырабатывающие гастрин

F – клетки, преобладающие в задней доле железы, вырабатывают панкреатический полипептид.

Выделяются в венозную кровь → в воротную вену → в печень, где проявляют многие из своих метаболических эффектов.

Объем крови, доставляемый к B-клеткам в 5-10 раз превышает кровоснабжение экзокринной ткани железы.

Различные режимы секреции инсулина.



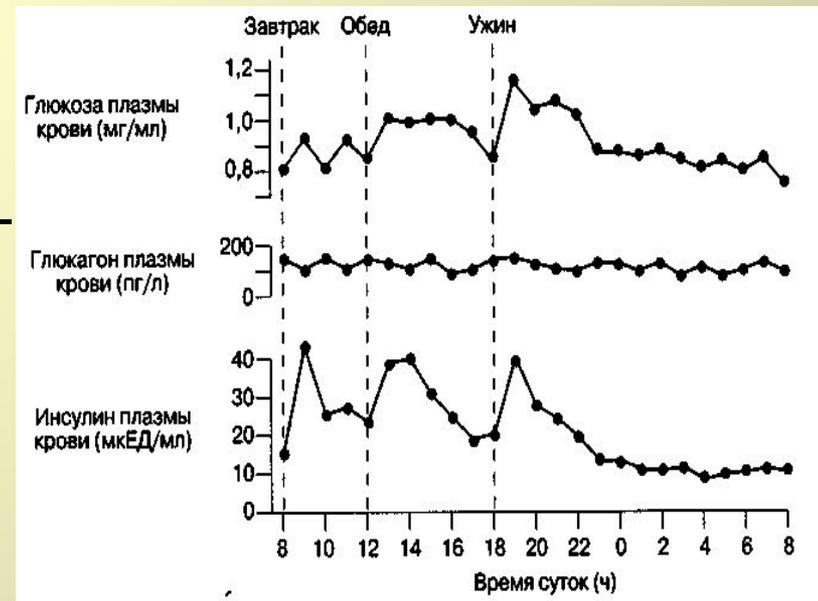
Суточные колебания глюкозы, инсулина и глюкагона у здорового человека после еды

Во время приема пищи повышается уровень Г и параллельно - инсулина.

Инсулин способствует поступлению глюкозы в клетку, предотвращая гипергликемию и обеспечивая глюкозой внутриклеточный метаболизм.

Мин изменения концентрации глюкозы возможны благодаря наличию механизма обратной связи, между секрецией инсулина, гормонами ЖКТ, всасыванием и хранением углеводов, глюконеогенезом и другими гормонами, участвующими в метаболизме глюкозы.

- В период голодания или повышенного потребления глюкозы важная роль в поддержании необходимой ее концентрации принадлежит глюкагону, КР, КА, СТГ.



Регуляция уровня гликемии

- Гипергликемия стимулирует секрецию инсулина бета-кл. Ins стимулирует образование гликогена в печени и захват глюкозы тканями - ↓ глюкоза.
- Гипогликемия стимулирует секрецию глюкагона → Образование глюкозы в печени из гликогена → гипергликемия

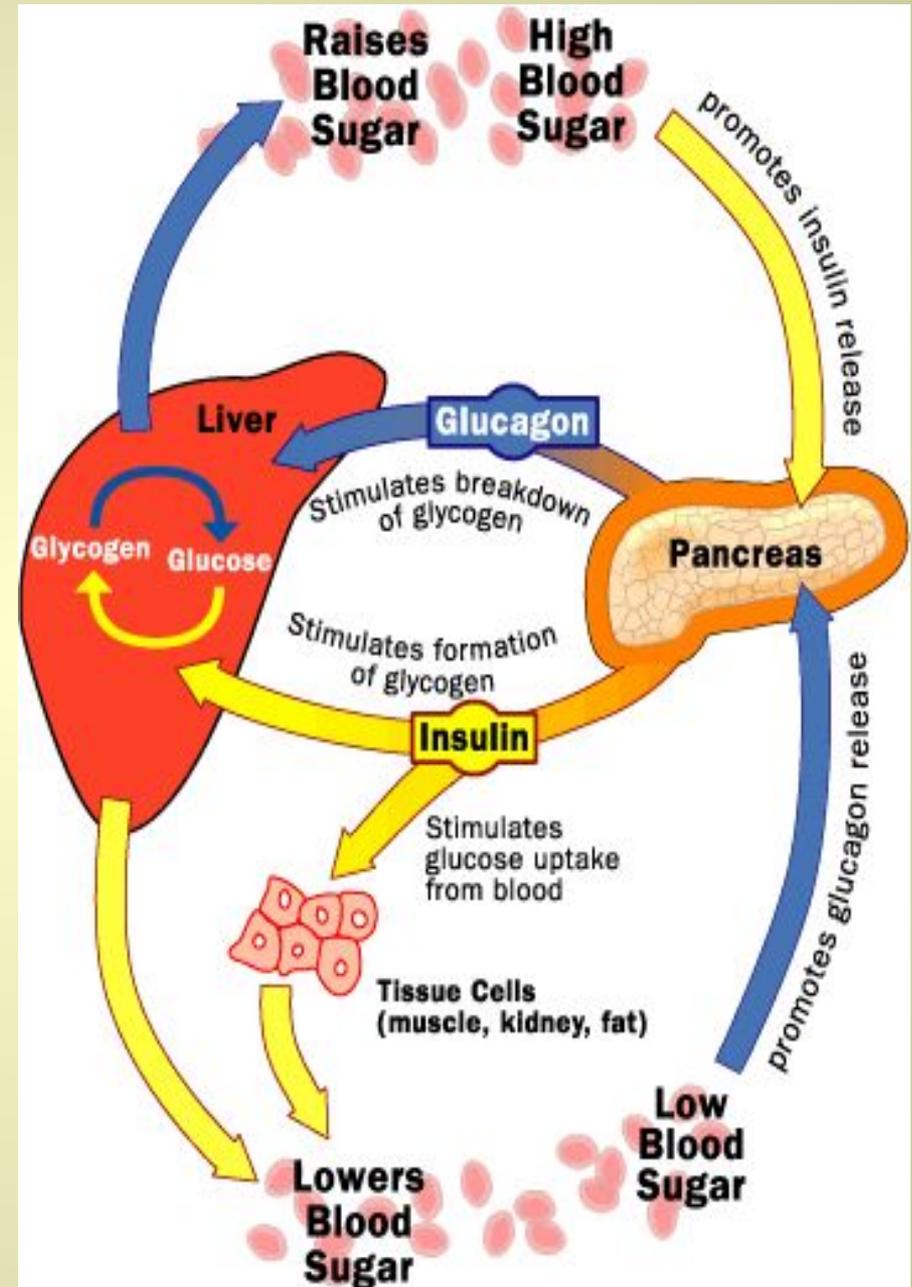
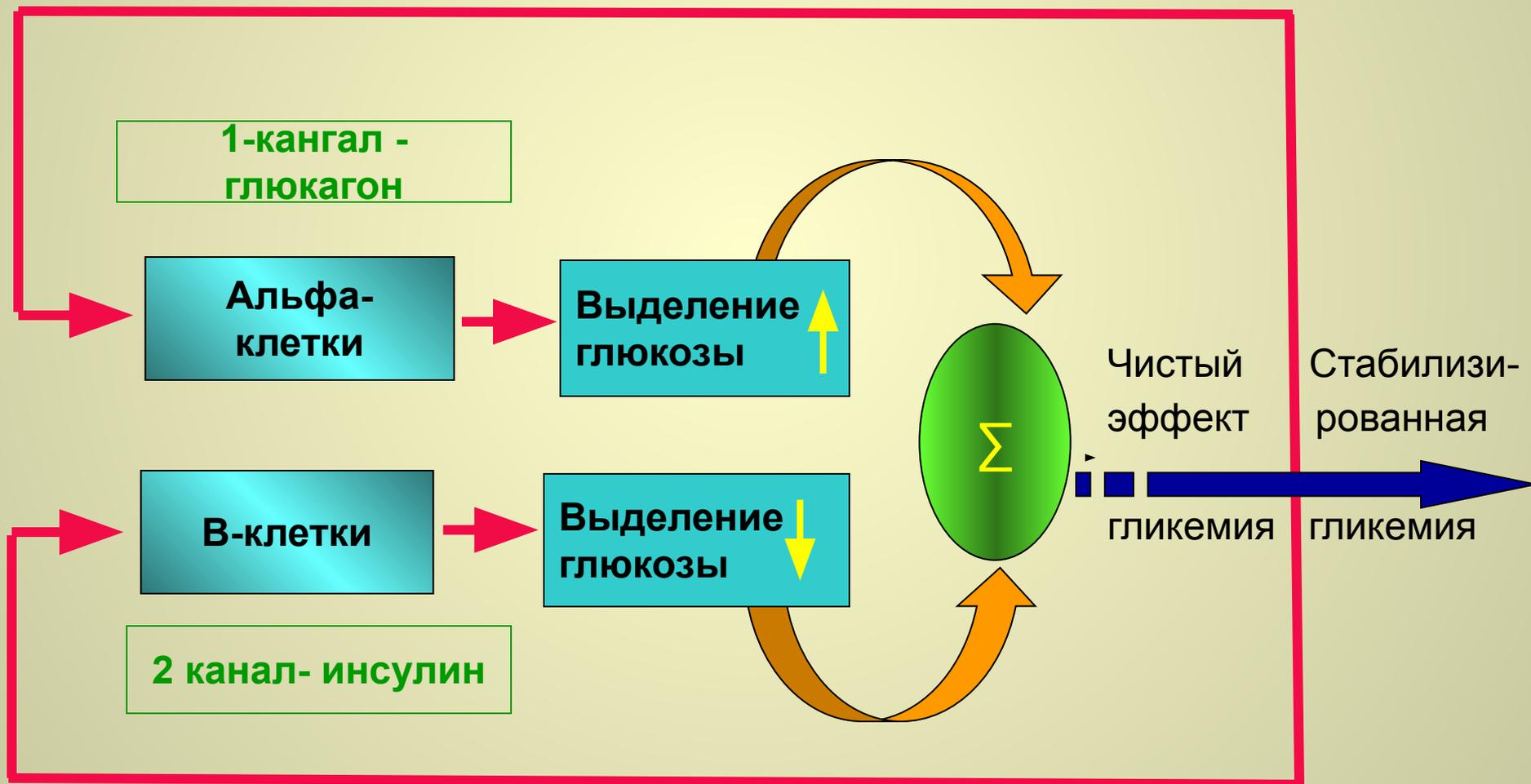


Схема “двухканальной регуляции” гликемии



Глюкоза - первый стимулятор секреции инсулина



Три источника поступления глюкозы в кровь:

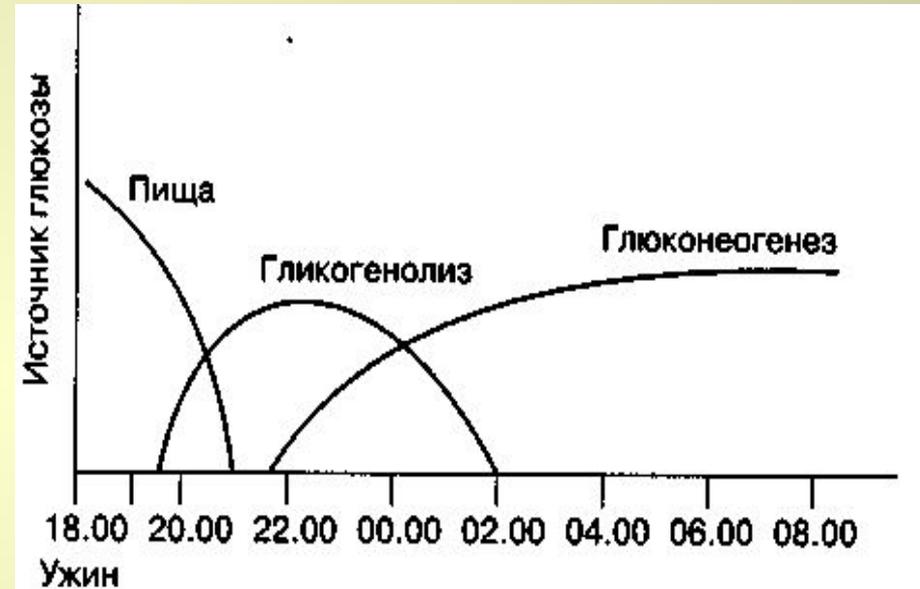
Экзогенный — поступающая в организм пища;

Эндогенные:

- Способность печени разрушать гликоген (гликогенолиз)

- Способность образовывать новые молекулы глюкозы (глюконеогенез).

По мере того как человек переходит из состояния сытости в голодное, источник глюкозы меняется



Основными источником глюкозы крови после еды служат:

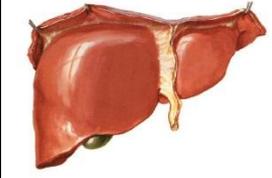
В течение 2-3 ч после еды - поступившие с пищей углеводы

Между приемами пищи - большая часть за счет гликогенолиза

При голодании и истощении запасов гликогена - глюконеогенез



Эффекты инсулина

Эффекты			
Анаболические	Стимуляция синтеза белка, гликогена, ЛПНП, холестерина, триглицеридов	Стимуляция захвата, синтеза и этерификации жирных кислот, липогенез	Стимуляция захвата аминокислот, синтеза белка и гликогена
Катаболические	Торможение гликогенолиза, глюконеогенеза и кетогенеза	Торможение липолиза	Торможение протеолиза, образования аминокислот

Реакция гормонов на гипогликемию

Гормон	Время действия	Эффекты
Адреналин	Немедленно, в течение минут	Стимулирует образование глюкозы печенью, ограничивает утилизацию глюкозы, активирует липолиз, повышает содержание свободных жирных кислот, ограничивает секрецию инсулина β -клетками
Глюкагон	Немедленно, в течение минут	Активирует гликогенолиз и глюконеогенез, увеличивает образование глюкозы печенью, активирует липазу в жировой ткани, повышает содержание свободных жирных кислот, усиливает способность печени к кетогенезу
Кортизол	Через 2-3 часа	Стимулирует глюконеогенез в печени, ограничивает утилизацию глюкозы в периферических тканях
СТГ	Через несколько часов	Ограничивает утилизацию глюкозы, может усиливать липолиз



САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

- 1500 г до н. э. - Египет - клиническое описание диабета на папирусе
- 1674 г - Томас Уиллис - пробуя мочу на вкус, различил два вида сахарного диабета (сахарный и несакхарный)
- 1776 г - Мэтью Добсон - установил явление глюкозурии
- 1776 г - Брунер - удалил поджелудочную железу у собаки и получил симптоматику сахарного диабета (жажда, голод)
- 1835 г - Амброзиани - полуколичественное определение сахара в крови
- 1869 г - Лангерганс - открыл особые скопления клеток в поджелудочной железе, но не знал их предназначения
- 1881 г - Улизко-Строганова - сделала студенческую работу, в которой описала и доказала функцию островков Лангерганса
- 1921 г - Фредерик Бантинг и Чарльз Бест - открыли инсулин
- 1953 г - Фредерик Сангер - определил структурную формулу инсулина
- 1969 г - Дороти Ходжкин - описала физическое строение инсулина



Определение

Сахарный диабет – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом дефектов секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при диабете сочетается с повреждением, дисфункцией и развитием недостаточности различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов (определение ВОЗ, 1999г.)



Эпидемиология сахарного диабета

85 – 90% сахарный диабет 2 типа

Больные СД:

Всего:

Россия:

134 млн

263 млн

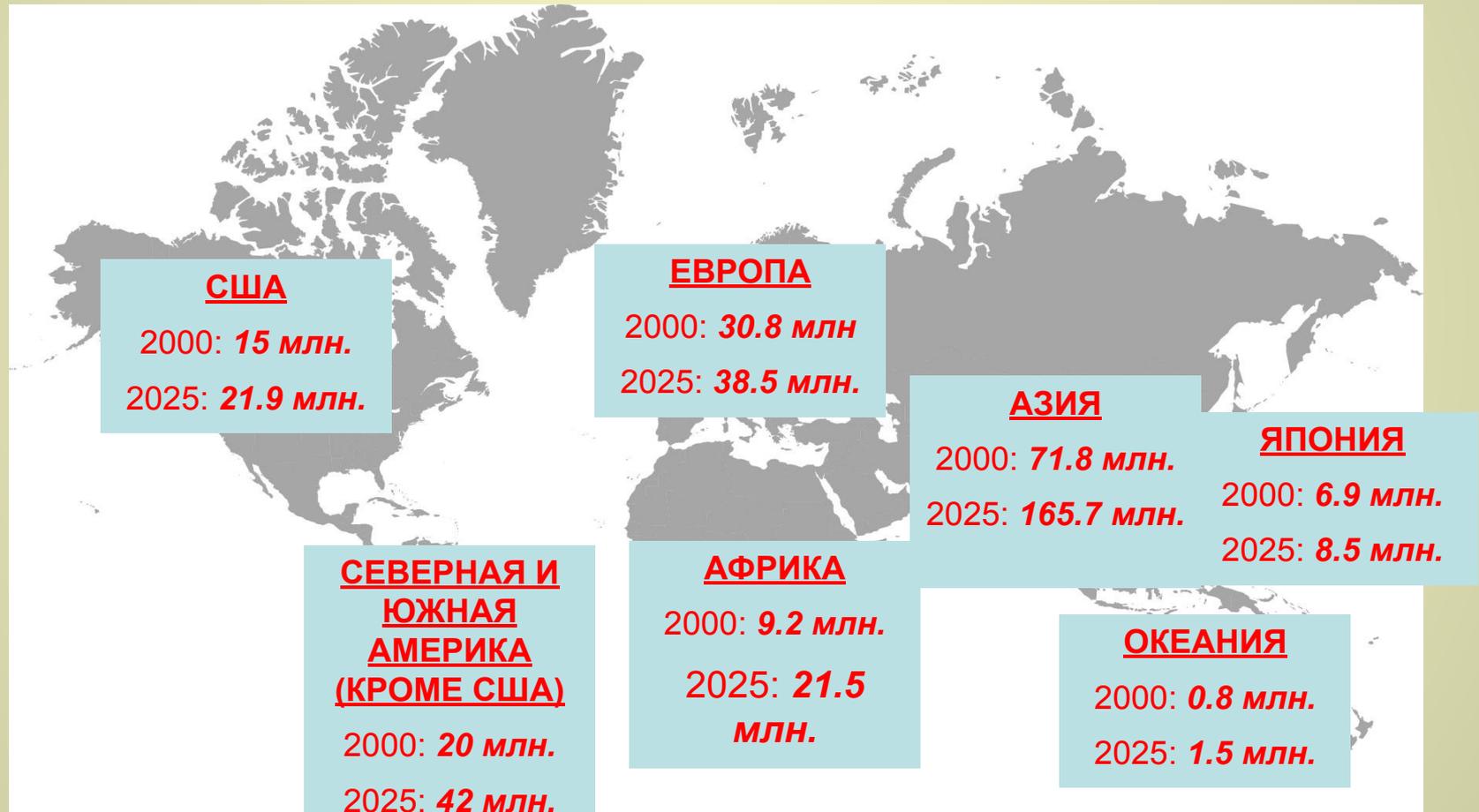
8 млн

13 млн

1996 год

2010 год

В период с 1995 по 2025 г. число больных СД возрастет на **122%**



По данным King H et al *Diabetes Care*
1998;21:1414-1431.



В РФ отмечаются высокие темпы роста заболеваемости СД.

- По данным Государственного регистра больных СД, на январь 2015 г. в РФ по обращаемости в лечебные учреждения насчитывается около **4.1 млн. человек:**
 - СД 1 типа - 340 тыс.
 - СД 2 типа - 3,7 млн.
- Истинная численность больных СД в России приблизительно в 3-4 раза больше официально зарегистрированной и достигает **9 – 10 млн человек**, что составляет **около 7 %** населения.

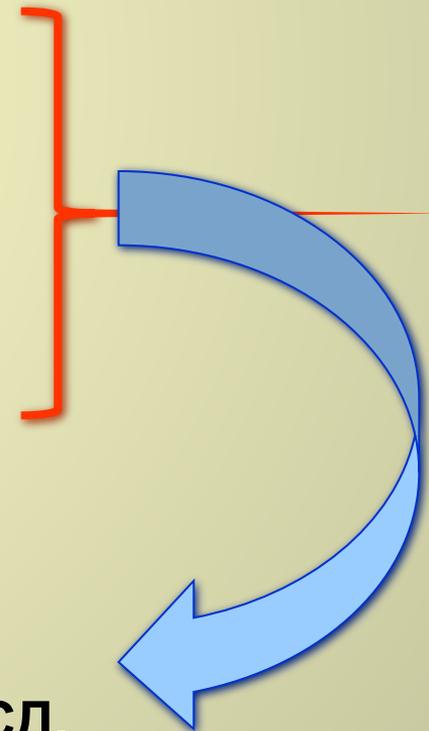


Последствия глобальной эпидемии СД

Самыми опасными последствиями глобальной эпидемии СД являются его системные сосудистые осложнения :

- **Нефропатия**
- **Ретинопатия**
- **Поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, периферических сосудов нижних конечностей.**

**основные причины
инвалидизации
и смертности больных СД.**



Этиологическая классификация нарушений гликемии (ВОЗ, 1999)



Сахарный диабет тип 1 (деструкция β -клеток, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности)

А. Аутоиммунный (иммуноопосредованный)

В. Идиопатический

2. Сахарный диабет тип 2 (с преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или с преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее)

3. Другие специфические типы диабета

А. Генетические дефекты функции β -клеток

Б. Генетические дефекты действия инсулина

В. Болезни экзокринной части поджелудочной железы

Г. Эндокринопатии

Д. Диабет, индуцированный лекарствами или химич. в-вами

Е. Инфекции

Ж. Необычные формы иммуно-опосредованного диабета

З. Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с диабетом

4. Гестационный сахарный диабет

Генетические дефекты функции β -клеток



- – MODY-1
- – MODY-2
- – MODY-3
- – Очень редкие формы MODY (MODY-4, MODY-5, MODY-6, MODY-7, MODY-8, MODY-9)
- – Транзиторный неонатальный диабет
- – Перманентный неонатальный диабет
- – Мутация митохондриальной ДНК
- – Другие

- MODY -Диабет у молодых со взрослым началом (Maturiti onset diabetes of young). **Характерны:**
- Семейный характер
- Постепенное начало в молодом возрасте
- Эффект от пероральных пре-тов

В основе - моногенный дефект.

- MODY-1 – мутация гена ядерного фактора печеночной транскрипции (ЯФПТ) TNF-4 α (20-я хромосома)
- MODY- 2– мутация гена глюкокиназы (7-я хромосома)
- MODY-3 – мутация гена ЯФПТ TNF-1 α (12-я хромосома)
- MODY- 4– мутация гена инсулин-промотор фактора IPF-1(13-я хромосома)
- MODY-5 – мутация гена ЯФПТ TNF-1 β (17-я хромосома)

Генетические дефекты действия инсулина



- – Инсулинорезистентность типа А
- – Лепречаунизм
- – Синдром Рабсона – Менденхолла
- – Липоатрофический диабет
- – Другие
- Лепречаунизм и Синдром Рабсона – Менденхолла встречаются в педиатрической практике, сопровождается грубыми соматическими нарушениями
- Липоатрофический диабет характеризуется отсутствием подкожного жира, тяж. СД и наруш.углев.обмена
- Инсулинорезистентность типа А у женщин сочетается с вирилизацией и поликистозом яичников

Болезни экзокринной части поджелудочной железы



- – Панкреатит
- – Травма/ панкреатэктомия
- – Опухоли
- – Муковисцидоз
- – Гемохроматоз
- – Фиброкалькулезная панкреатопатия
- – Другие

Эндокринопатии



- – Акромегалия
- – Синдром Кушинга
- – Глюкагонома
- – Феохромоцитома
- – Гипертиреоз
- – Соматостатинома
- – Альдостерома
- – Другие

Диабет, индуцированный лекарствами или химическими веществами

- – Никотиновая кислота
- – Глюкокортикоиды
- – Тиреоидные гормоны
- – α -адреномиметики
- – β -адреномиметики
- – β -адреноблокаторы
- – Тиазиды – Диазоксид
- – Дилантин
- – Пентамидин
- – Вакор
- – α -интерферон
- – Другие



Инфекции



- – Врожденная краснуха
- – Цитомегаловирус
- – Другие

Необычные формы иммуно-опосредованного диабета



- – Антитела к инсулину
- – Антитела к рецепторам инсулина (инсулинорезистентность)
- – «Stiff-man» – синдром (синдром «ригидного человека»). Образ. антитела к декарбоксилазе глутаминовой к-ты ЦНС и β -кл
- – Аутоиммунный полигландулярный синдром I и II типа
- – IPEX-синдром (мутация гена FOXP3 – разв. СД, аутоиммунная энтеропатия, анемия и патол. ЩЖ)
- – Другие

Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с диабетом

- – Синдром Дауна
- – Атаксия Фридрейха
- – Хорея Гентингтона
- – Синдром Клайнфельтера
- – Синдром Лоренса-Муна-Бидля
- – Миотоническая дистрофия
- – Порфирия
- – Синдром Прадера-Вилли
- – Синдром Тернера
- – Синдром Вольфрама
- – Другие





Сахарный диабет 1 типа

аутоиммунное заболевание генетической природы, при котором длительно текущие реакции клеточного и гуморального иммунитета приводят к деструкции β -клеток и развитию абсолютной инсулиновой недостаточности



Этиопатогенез СД 1 типа

Аутоиммунный СД 1 типа

Результат нарушения клеточно-опосредованного иммунитета
Pancreas → лимфоидная инфильтрация островков
→ деструкция β -кл и абс. Ins - нед-ть

Маркеры иммунной деструкции β -клеток:

- Аутоантитела к островковым клеткам (ICAs)
- Аутоантитела к инсулину (IAAs)
- Аутоантитела к декарбокси-лазе глутаминовой к-ты (GAD65)
- Ряд др.

Идиопатический СД 1 типа

- Этиология непонятна
- Апоптоз бета-клеток (10%)
- Выраженный семейный характер, связь с HLA отсутствует
- Преимущественно азиатского и африканского происхождения



Этиопатогенез СД 1 типа

В основе генетический дефект в иммунной системе:

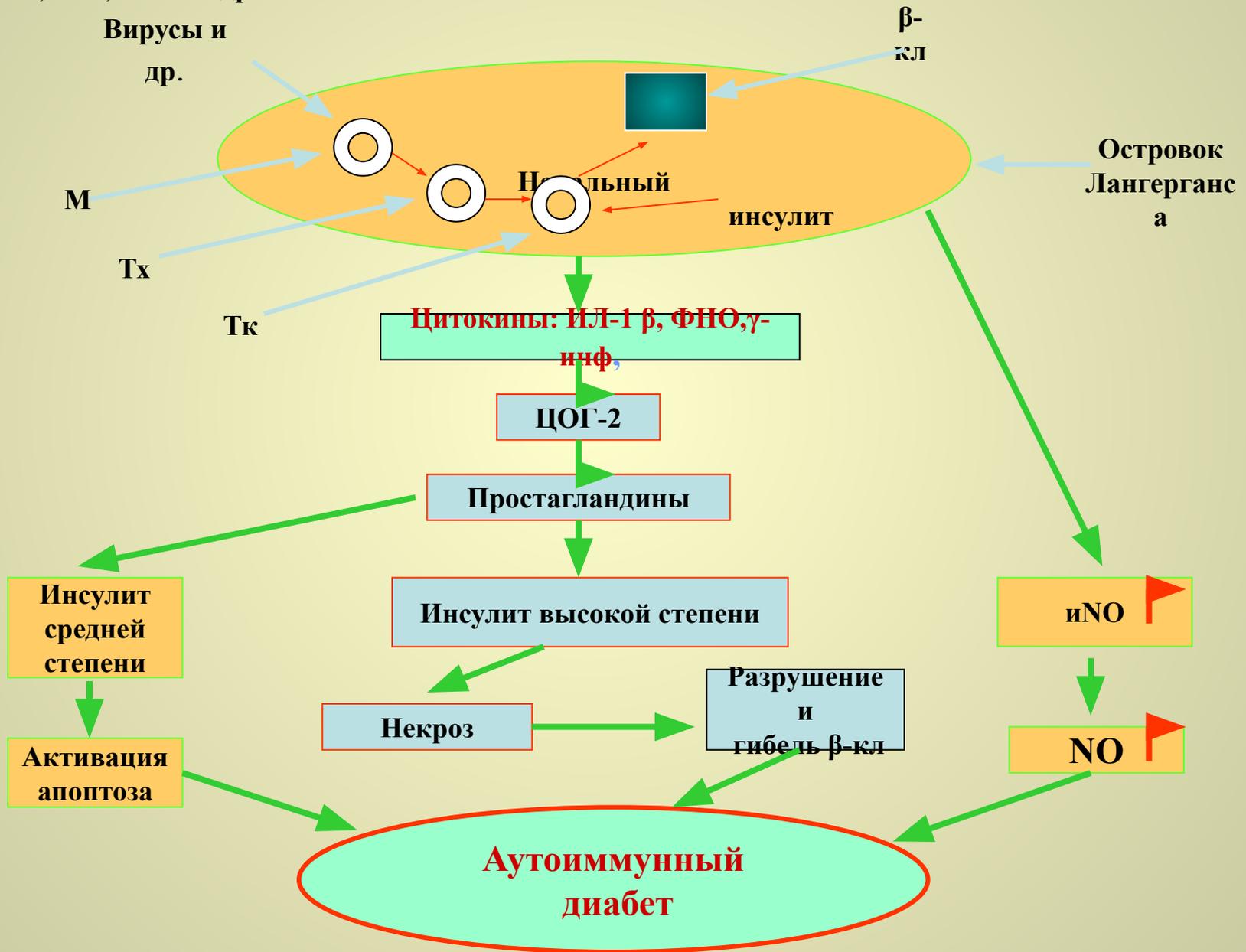
- **↓ функции и недостаточность Т-супрессоров** (органоспецифические CD8+лимфоциты)
- **Наличие агрессивных Т-хелперов** (органоспецифические CD4-лимфоциты), сенсibilизированных к белку (64 кДа)
- **Инфильтрация островков** (вместе с В-лимфоцитами и макрофагами) Т-хелперами
- **Выработка В-лимфоцитами аутоантител против 64 кДа**
- **Деструкция β – клеток** (Т-лимф, Т-кил, аутоантителаами)

Причины иммунной атаки:

- **Вирусы** (Коксаки, краснуха, мегаловирус и т.д.)
- **Коровий альбумин** (протеин р69)
- **Интерферон к ИПФ роста 2**, активирующий Т-хел у предрасположенных лиц
- **Апоптоз β -кл**

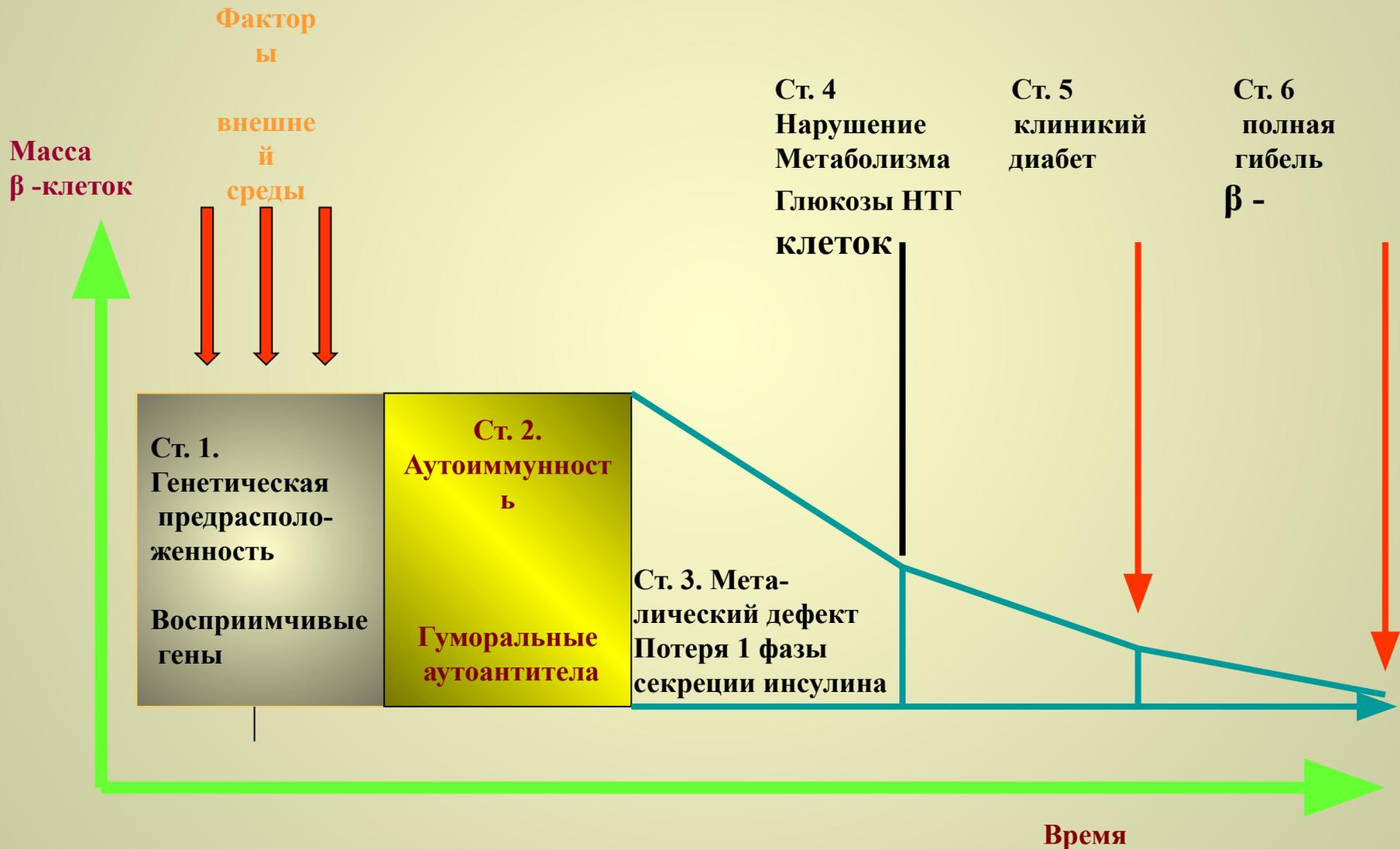
Патогенез СД 1 типа

Генетическая предрасположенность:
гены HLA, FAS, FASL и др.



Стадии развития СД 1 типа

Клиническое начало





Сахарный диабет 2 типа

СД 2 типа – хроническое заболевание, проявляющееся нарушением углеводного обмена с развитием гипергликемии, вследствие преимущественной инсулинорезистентности и относительной инсулиновой недостаточности или преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее.

Этиология

- Наследственная предрасположенность (конкордантность у
однойцевых близнецов до 100 %)
- Нерациональное питание
- Гиподинамия
- Алиментарное ожирение
- Возраст



Патогенез СД 2 типа

Ведущие компоненты
патогенеза
сахарного диабета 2 типа

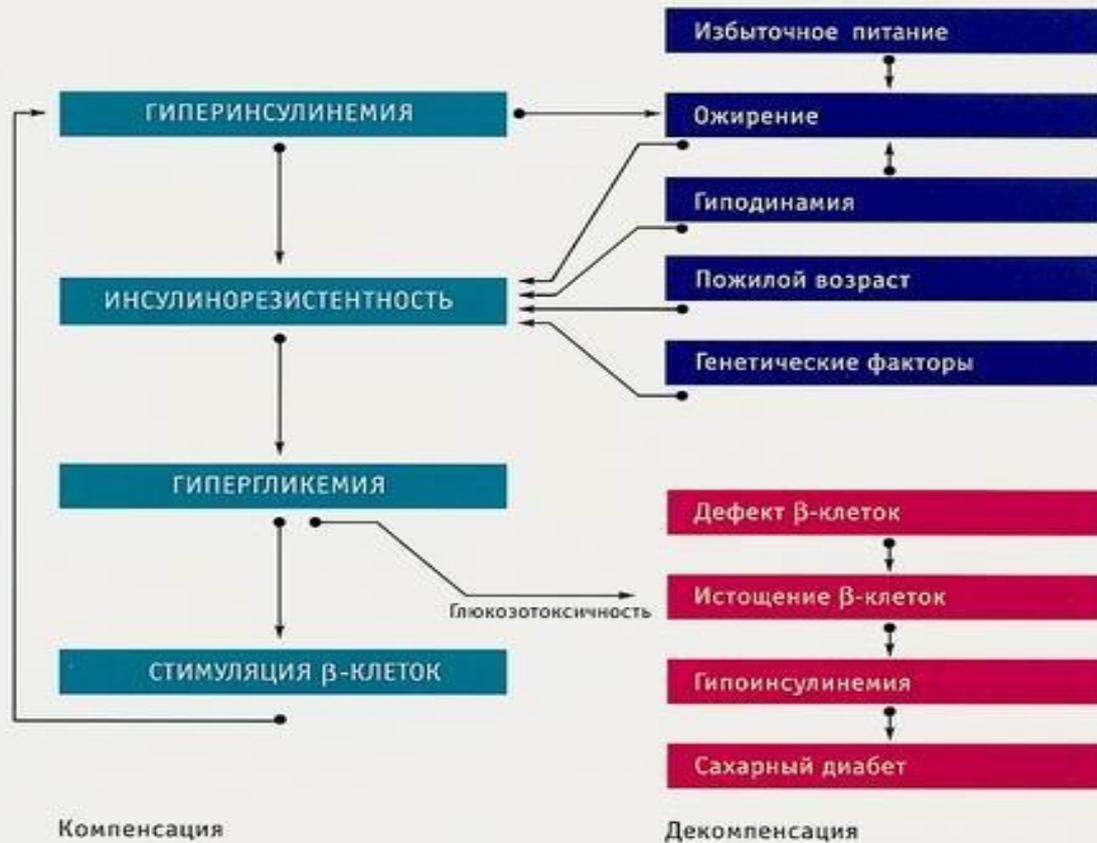


Инсулинорезистентность



Дисфункция островкового
аппарата β -клеток

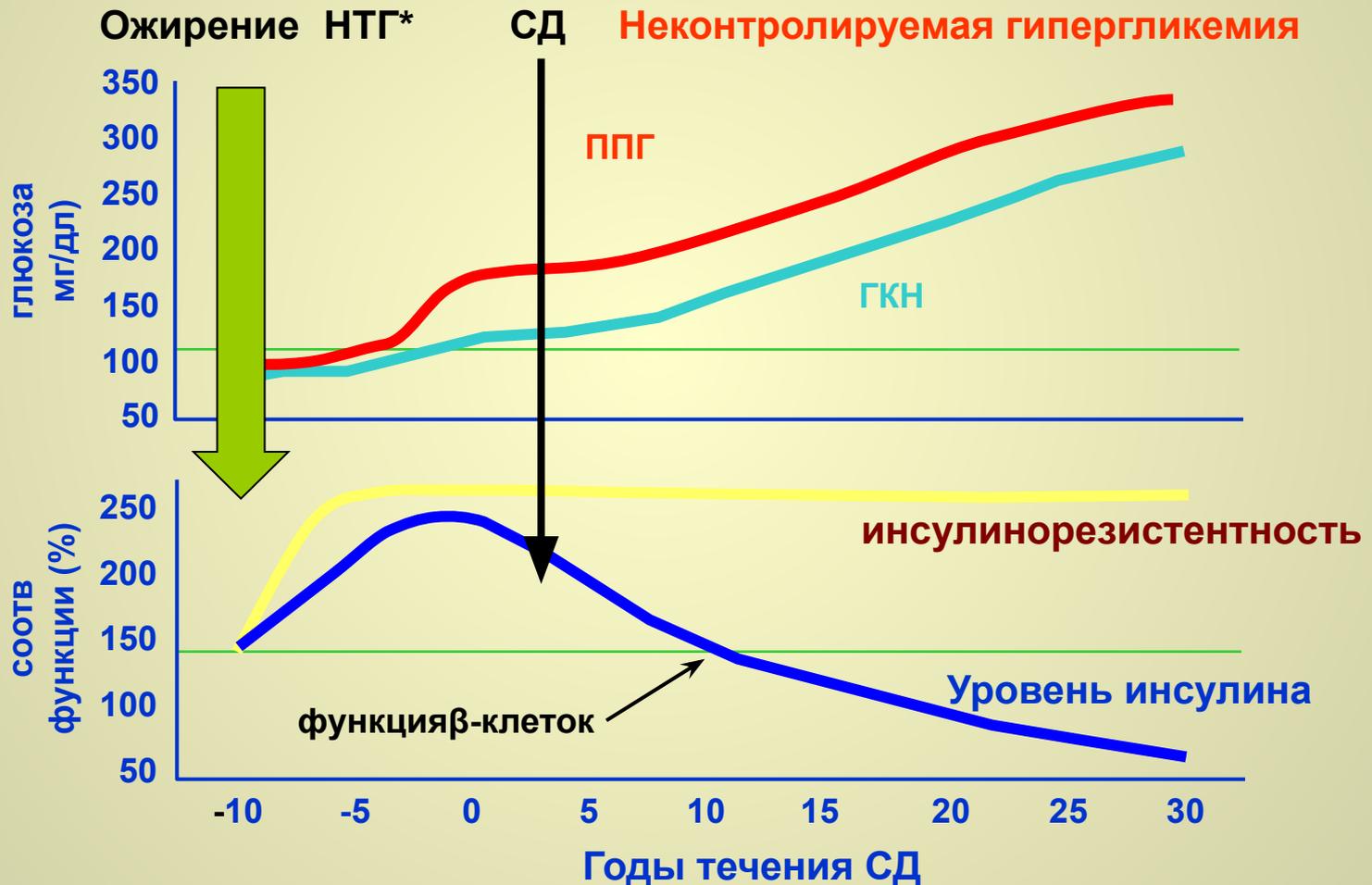
Патогенез СД 2 типа



Сахарный диабет 2 типа является гетерогенным заболеванием, развитие которого обусловлено наличием инсулинорезистентности и нарушением секреции инсулина β -клетками островков поджелудочной железы².

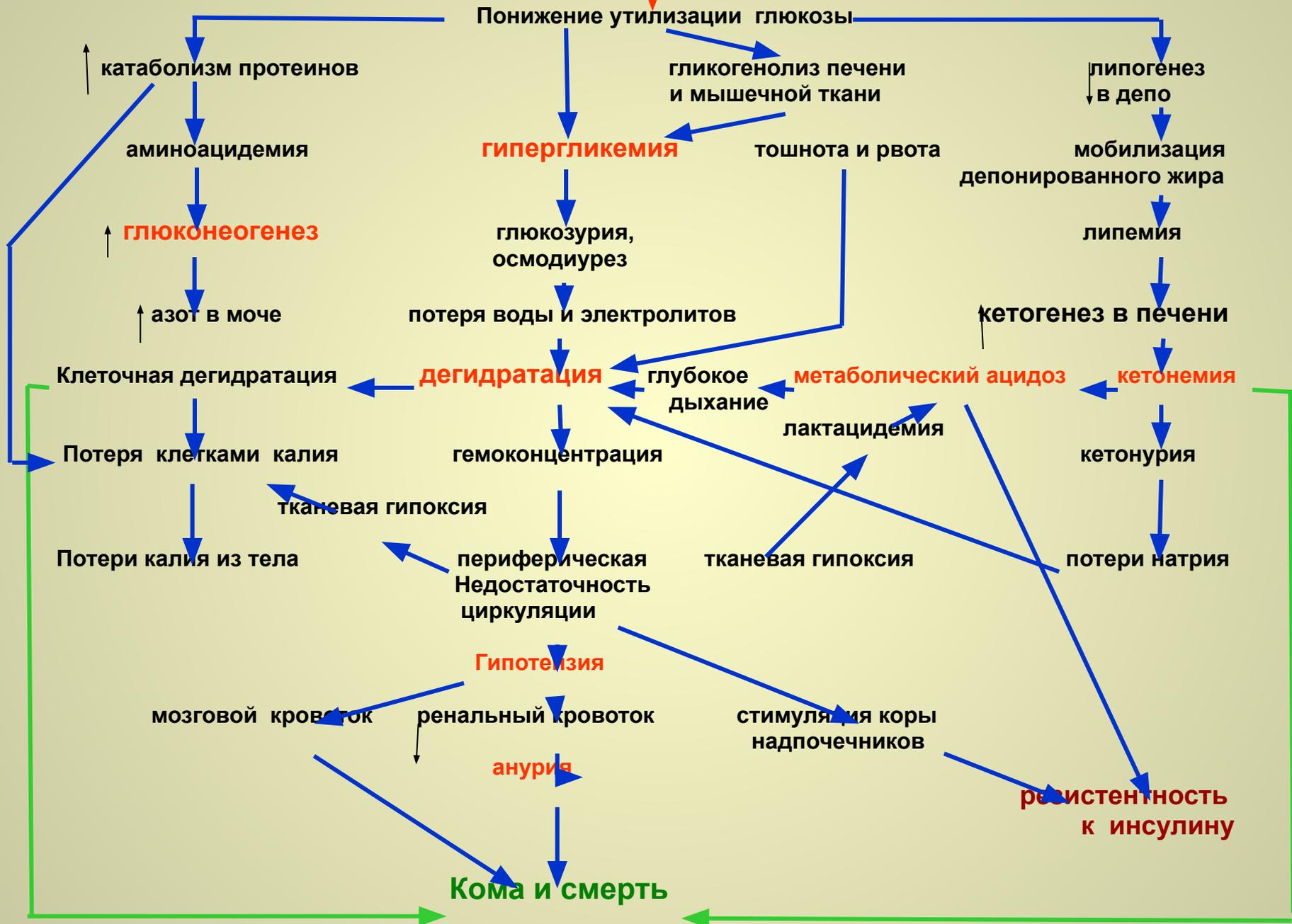


Развитие СД2

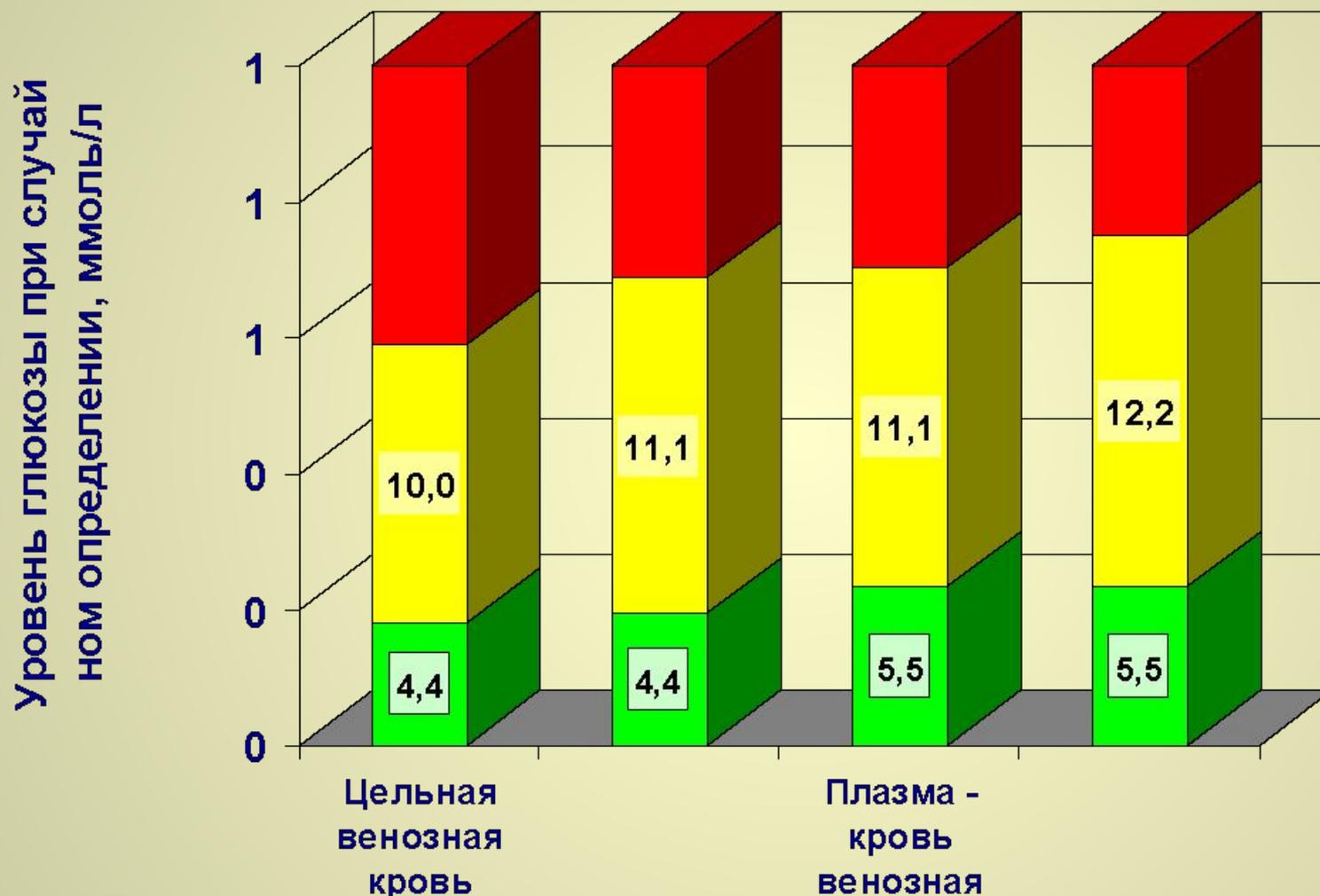


Adapted from International Diabetes Center (IDC), Minneapolis, Minnesota.

Дефицит инсулина



Уровень глюкозы при случайном измерении



- СД вероятен
- СД возможен
- СД маловероятен

При наличии клинических проявлений СД для диагноза достаточно повышенного уровня глюкозы, соответствующего вероятному СД

Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999–2013)



Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л*	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
Н О Р М А		
Натошак и Через 2 часа после ПГТТ	< 5,6	< 6,1
	< 7,8	< 7,8
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ		
Натошак или Через 2 часа после ПГТТ или Случайное определение	≥ 6,1	≥ 7,0
	≥ 11,1	≥ 11,1
	≥ 11,1	≥ 11,1
НАРУШЕННАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ГЛЮКОЗЕ		
Натошак (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		
Натошак и Через 2 часа после ПГТТ (если определяется)	≥ 5,6 и < 6,1	≥ 6,1 и < 7,0
	< 7,8	< 7,8

Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999–2013)



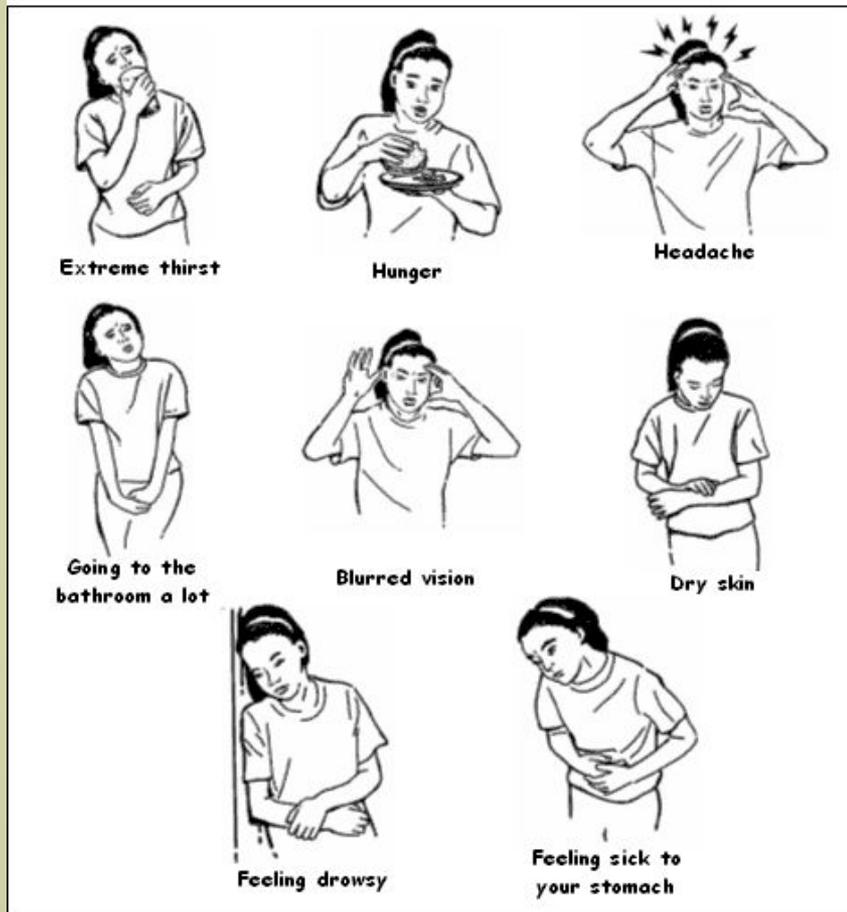
Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л*	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
НОРМА У БЕРЕМЕННЫХ		
Натошак или Через 1 час после ПГТТ или Через 2 часа после ПГТТ		< 5,1
		< 10,0
		< 8,5
ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ		
Натошак или Через 1 час после ПГТТ или Через 2 часа после ПГТТ		≥ 5,1 и < 7,0
		≥ 10,0
		≥ 8,5 и < 11,1

Определение степени тяжести сахарного диабета.

Сахарный диабет легкое течение	Нет микро - и макрососудистых осложнений
Сахарный диабет средней степени тяжести	<ul style="list-style-type: none">■ Диабетическая ретинопатия, непролиферативная стадия (ДР1)■ Диабетическая нефропатия на стадии микроальбуминурии■ Диабетическая полинейропатия
Сахарный диабет тяжелое течение	<ul style="list-style-type: none">■ Диабетическая ретинопатия, препролиферативная или пролиферативная стадия (ДР2-3)■ Диабетическая нефропатия, стадия протеинурии или ХПН■ Автономная полинейропатия■ Макроангиопатии:<ul style="list-style-type: none">• Постинфарктный кардиосклероз• Сердечная недостаточность• Состояние после инсульта или преходящего нарушения мозгового кровообращения• Оклюзионное поражение нижних конечностей



Клиника СД



- Жажда
- Полифагия
- Головная боль
- Полиурия
- Ухудшение зрения
- Сухость кожи
- Вялость, сонливость
- Дискомфорт ЖКТ



Основные дифференциально-диагностические признаки сахарного диабета 1-го и 2-го типов

Признак	СД 1 типа	СД 2 типа
Возраст к началу заболевания	Чаще до 30 лет	Чаще после 40 лет
Распространенность	10-15%	85-90%
Дебют заболевания	Острый или подострый	постепенный
Сезонность заболевания	Имеется (осень, зима)	Отсутствует
Масса тела	Чаще снижена	Чаще повышена
Клиническая симптоматика	Выражена резко	Чаще сглажена
Риск кетоацидоза	Высокий	Низкий
Микроангиопатии	Появляются спустя годы после манифестации	Имеются часто при установке диагноза
Уровень С-пептида в крови	Снижен или не определяется	Нормальный или повышен
Инсулинорезистентность	Нет	Есть
Количество инсулиновых рецепторов	В норме	Снижено
Аутоантитела к антигенам б-кл	Определяются	Отсутствуют
Ассоциация с HLA-гаплотипами	Обычно имеется	Обычно отсутствует
Потребность в инсулине	Жизненная	Отсутствует, затем развивается



БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ