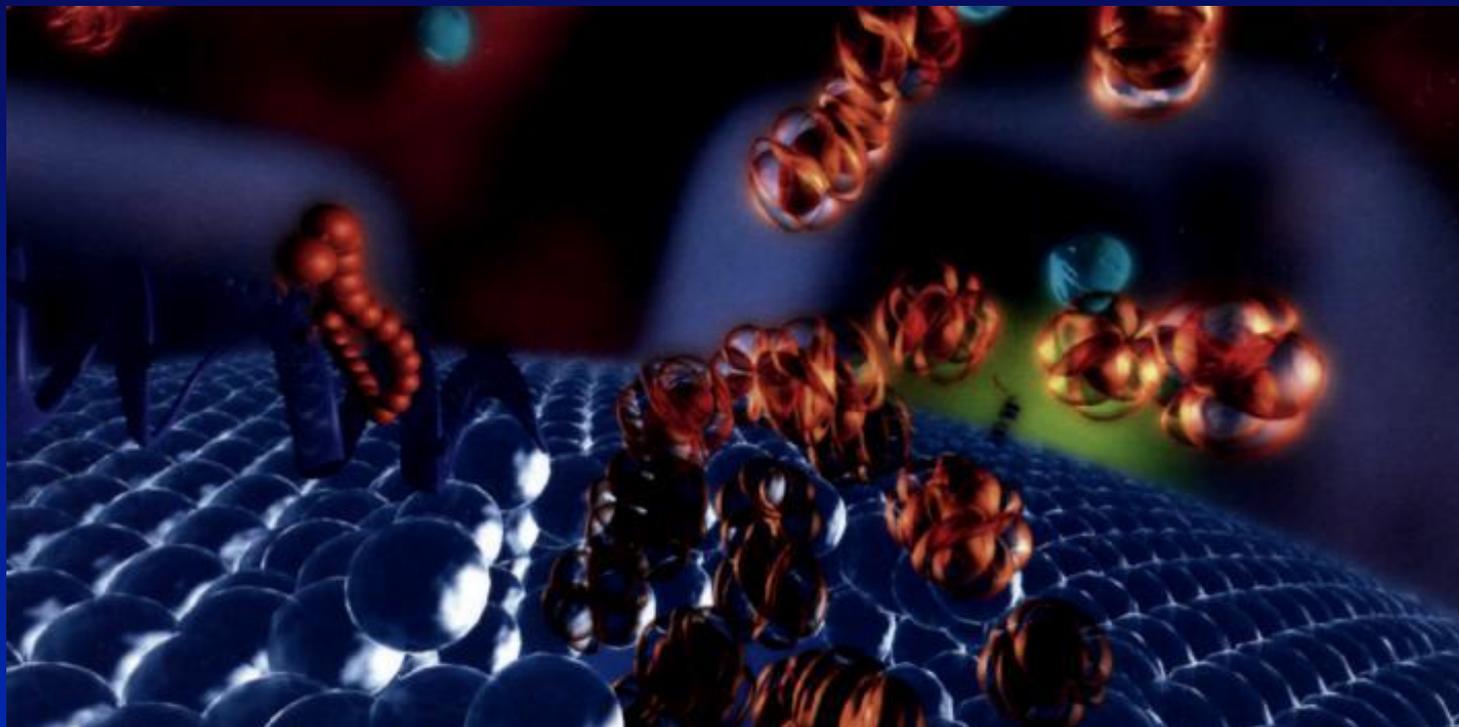


Сахарный диабет 1 и 2 типа



Сахарный диабет – глобальная медико-социальная проблема XXI века

По данным ВОЗ каждые **10 секунд** в мире умирает **1 больной** сахарным диабетом, ежегодно – **3 млн** человек.

- « ..Сахарный диабет – тяжёлое хроническое заболевание, представляющее серьёзную угрозу не только для благополучия отдельных людей, но и для экономического и социального благосостояния государств и всего мирового сообщества...»
 - 61-я сессия Генеральной ассамблеи ООН, 26 декабря 2006г.

Заболеваемость диабетом в России

Заболеваемость
диабетом в России, млн чел. [4]

Январь 2013 г - 3,7 млн



Истинная численность больных СД в России на настоящий момент – 9-10 млн человек, что составляет около 7% населения

Сахарный диабет (ВОЗ, 1999 г.) -

- это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся гипергликемией, которая является результатом дефектов секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов.

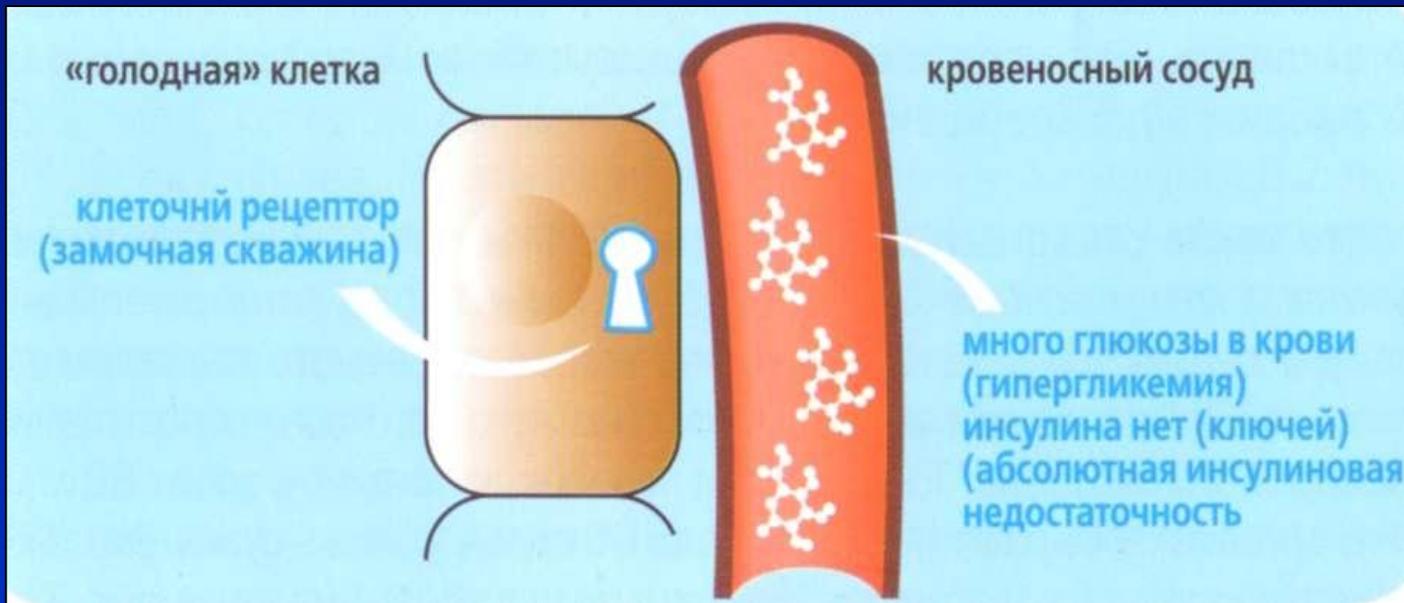
...Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов...

Классификация сахарного диабета

- ▣ **Сахарный диабет 1 типа** (инсулинзависимый): аутоиммунный и идиопатический
- ▣ **Сахарный диабет 2 типа** (инсулиннезависимый)
- ▣ **Гестационный** (возникает во время беременности)
- ▣ **Другие специфические типы сахарного диабета :**
 - генетические дефекты функции β -клеток
 - генетические дефекты в действии инсулина
 - болезни экзокринной части поджелудочной железы
 - эндокринопатии (болезнь Иценко-Кушинга, тиреотоксикоз, акромегалия)
 - Диабет, индуцированный лекарствами и химикалиями (β -адреноблокаторы, глюкокортикостероиды, мочегонные, оральные контрацептивы)
 - Диабет, индуцированный инфекциями
 - необычные формы иммуно-опосредованного диабета
 - генетические синдромы, сочетающиеся с сахарным диабетом

Этиология и патогенез сахарного диабета 1 типа

- СД1 типа – аутоиммунное заболевание у генетически предрасположенных лиц, при котором хронически протекающий лимфоцитарный инсулит приводит к деструкции β -клеток с последующим развитием инсулиновой недостаточности.



Стадии патогенеза сахарного диабета 1 типа

1. Генетическая предрасположенность, обусловленная наличием определённых антигенов HLA- системы.
2. Триггирование или инициация иммунных процессов в β - клетках островков под влиянием факторов внешней среды (наличие в сыворотке крови только одного вида АТ к АГ островка поджелудочной железы).
3. Стадия активных иммунологических процессов (наличие 3 или 4 типов АТ к АГ островка ПЖ, а также АТ к клеткам других эндокринных органов и тканей).

Патогенез сахарного диабета 1 типа

4. Прогрессивное снижение секреции инсулина стимулированной внутривенным введением глюкозы.
5. Клинически явный диабет: появление симптомов СД. Эта стадия развивается когда происходит деструкция и гибель 85-90% клеток, а при оценке содержания инсулина в крови определяется его остаточная секреция.
6. Полная деструкция β - клеток. Абсолютное отсутствие инсулина и С- пептида.

Иницилирующие внешние факторы развития диабета 1 типа

1. **Вирусные инфекции** – энтеровирусная, ротавирусная, цитомегаловирусная, краснуха (врождённая), эпидемический паротит, вирусы Коксаки, Эпштейна-Барра.

Для СД 1 типа характерна сезонность заболеваемости – увеличение заболеваемости приходится на зимне-осенние месяцы с пиком в октябре и январе.

2. **Лекарства, химикалии и другие вещества** (β -клеточные токсины : аллоксан (азокраситель), стрептозотоцин (противоопухолевый препарат), диазоксид (гипотензивн.), нитраты (в пище) и др.
3. Некоторые **продукты питания** (**коровье молоко**, в частности его компонент «белок говяжьего альбумина», который поступает в организм ребёнка при искусственном вскармливании; различные продукты копчения. В данном случае компоненты этих продуктов питания могут выступать в качестве антигена.

Перечисленные внешние факторы участвуют в патогенезе 1 типа диабета посредством:

- Прямого токсического влияния на β -клетки
- Триггирования или инициации аутоиммунной реакции к белкам β -клеток
- Повышения чувствительности β -клеток к повреждению
- Повышение потребности организма в инсулине, при невозможности достаточной его секреции из-за повреждения β -клеток

Что такое сахарный диабет 2 типа?

- Причина – относительный дефицит инсулина из-за инсулинорезистентности.
- Инсулинорезистентность – снижение чувствительности клеток к инсулину
- Недостаточная секреция инсулина (дефект секреции)



СД 2 типа – факторы риска развития

1. Генетическая предрасположенность. При обследовании однойцевых близнецов с СД 1 типа установлено, что страдали 50% пар близнецов, а при СД 2 типа - 88%
2. Возраст – распространённость СД 2 типа с возрастом, особенно старше 60 лет, увеличивается.
3. Физическая активность.
4. Питание
5. Избыточная масса тела – риск развития СД 2 типа у лиц со средними значениями ИМТ увеличивается в 4 раза, с высокими в 30 раз.
6. Роль внутриутробного питания – существует обратная зависимость между весом ребёнка при рождении и риском развития СД 2 типа

Патогенез сахарного диабета 2 типа

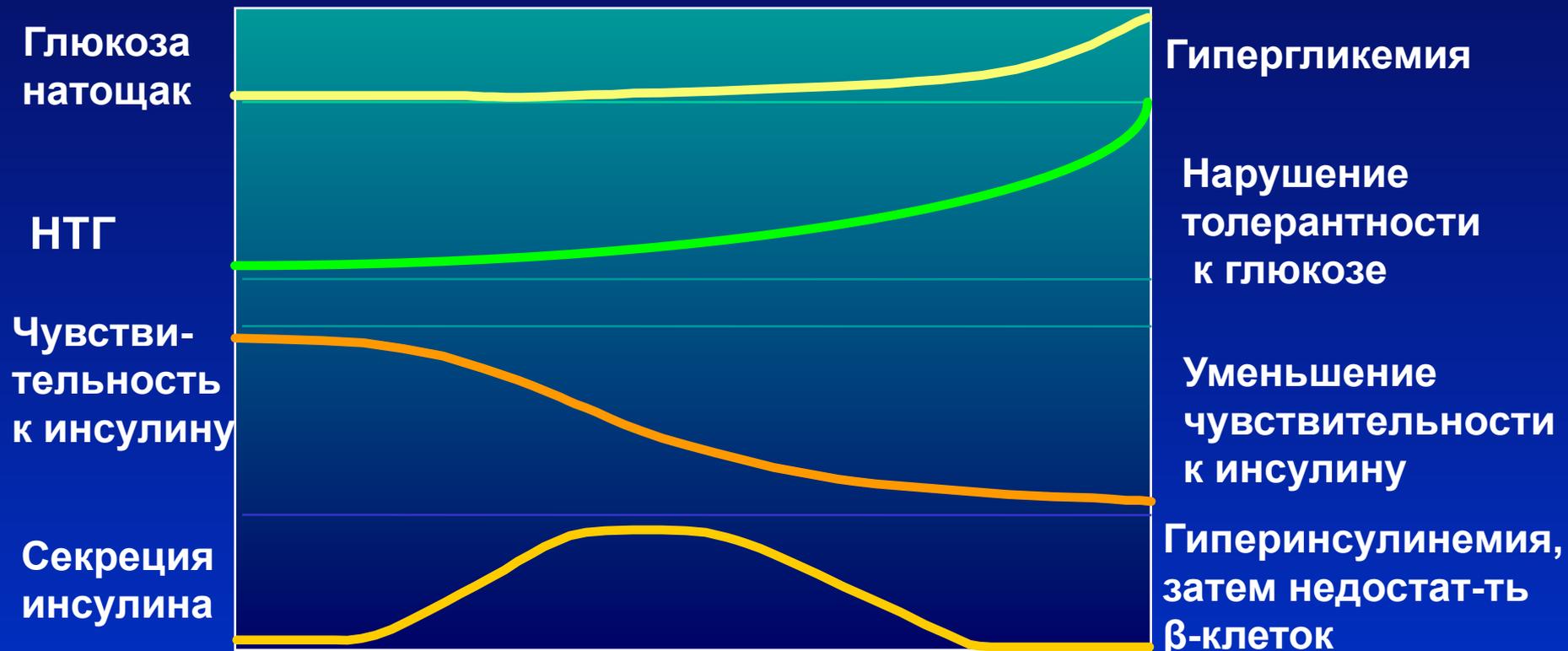
Инсулинорезистентность



Инсулинорезистентность и дисфункция β -клеток - основа развития СД 2 типа

Норма \rightarrow ИТГ \rightarrow Диабет 2 тип \rightarrow

10–15 years



Клиника диабета

Классические симптомы:

1. Полиурия, поллакиурия
2. Жажда, полидипсия
3. Потеря веса при СД 1 типа

Другие клинические признаки СД :

- Сухость кожи и слизистых из-за потери воды.
- Повышенный аппетит (полифагия), иногда булимия.
- Повышенная утомляемость, слабость, снижение работоспособности
- Избыточный вес, ожирение при СД 2 типа.
- Кожный зуд
- Характерны частые инфекции, такие как кандидоз, фурункулез, инфекции мочевых путей, частые пневмонии.

Диагностические критерии СД и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999-2006)

	Концентрация глюкозы*, ммоль/л (мг/дл)	
Время определения	Цельная кровь капиллярная	Плазма Венозная
НОРМА		
Натошак и	$< 5,6$	$< 6,1$
через 2 часа после ППТ	$< 7,8$	$< 7,8$
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ		
Натошак или	$\geq 6,1$	$> 7,0$
через 2 часа после ПГТТ или	$\geq 11,1$	$\geq 11,1$
случайное определение	$\geq 11,1$	$\geq 11,1$

	Концентрация глюкозы*, ммоль/л (мг/дл)	
Время определения	Цельная кровь капиллярная	Плазма Венозная
Нарушенная толерантность к глюкозе		
Натошак (если определяется) и через 2 часа после ПГТТ	$< 6,1$	$< 7,0$
	$\geq 7,8$ и $< 11,1$	$\geq 7,8$ и $< 11,0$
Нарушенная гликемия натощак		
Натошак и через 2 часа (если определяется)	$\geq 5,6$ и $< 6,1$	$\geq 6,1$ и $< 7,0$
	$< 7,8$	$< 7,8$

*Диагностика проводится на основании лабораторных определений уровня глюкозы.

**ПГТТ — пероральный глюкозо-толерантный тест.

Гликированный Hb (HbA1C) как диагностический критерий СД

В 2011 г. ВОЗ одобрила возможность использования HbA1 для диагностики СД

Диагностический критерий СД - HbA1C \geq 6,5%
Нормальным считается HbA1C до 6,0%

Уровень HbA1c признан «золотым стандартом» оценки эффективности лечения СД 2 типа

Гликированный гемоглобин коррелирует со средним уровнем глюкозы крови и является интегрированным показателем компенсации углеводного обмена

HbA1c отражает среднюю концентрацию гликемии за последние 2-3 мес

По рекомендации ВОЗ определение содержания в крови HbA1c следует проводить 1 раз в 3 месяца

Соответствие HbA1c среднесуточному уровню ГЛЮКОЗЫ В ПЛАЗМЕ

HbA1c, %	Глюкоза, ммоль/л	HbA1c, %	Глюкоза, ммоль/л	HbA1c, %	Глюкоза, ммоль/л	HbA1c, %	Глюкоза, ммоль/л
4	3,8	8	10,2	12	16,5	16	22,9
4,5	4,6	8,5	11,0	12,5	17,3	16,5	23,7
5	5,4	9	11,8	13	18,1	17	24,5
5,5	6,2	9,5	12,6	13,5	18,9	17,5	25,3
6	7,0	10	13,4	14	19,7	18	26,1
6,5	7,8	10,5	14,2	14,5	20,5	18,5	26,9
7	8,6	11	14,9	15	21,3	19	27,7
7,5	9,4	11,5	15,7	15,5	22,1	19,5	28,5

Диагностические критерии сахарного диабета

- Натощак – означает уровень глюкозы утром после предварительного голодания в течение не менее 8 часов и не более 14 часов
- Случайное – означает уровень глюкозы в любое время суток вне зависимости от времени приёма пищи
- Диагноз СД следует подтверждать повторным определением гликемии в другие дни, за исключением случаев несомненной гипергликемии с острой метаболической декомпенсацией или с очевидными симптомами
- Пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) – проводится в случае сомнительной гликемии для уточнения диагноза, при этом гликемия определяется до и через 2 часа после пероральной нагрузки глюкозой

Лабораторная диагностика сахарного диабета

- **Показания к проведению перорального глюкозотолерантного теста (ПТТГ):**
 - 1. Индекс массы тела $> 25 \text{ кг/м}^2$
 - 2. Нарушенная гликемия натощак
 - 3. В случайно взятой пробе уровень глюкозы $\geq 11,0 \text{ ммоль/л}$, а натощак значения нормальные, симптомы сахарного диабета отсутствуют.
 - 4. Глюкоза плазмы натощак $\geq 7,0 \text{ ммоль/л}$, симптомы сахарного диабета отсутствуют

Лабораторная диагностика сахарного диабета

- **Определение уровня глюкозы в моче:**
- **Глюкозурия** появляется при декомпенсации сахарного диабета – при уровне глюкозы выше 8,8 ммоль/л.
- Глюкозурия с нормальной концентрации глюкозы в крови встречается при: беременности, нефритах, ферментной тубулопатии.
- **Кетонурия, или ацетонурия (кетонемия)**
- Кетоновые тела: β -гидроксимасляная, ацетоуксусная кислота, ацетон.
- Наличие в крови и моче кетоновых тел свидетельствует о декомпенсации сахарного диабета, о необходимости изменения режима инсулинотерапии.
- Чаще встречается при сахарном диабете 1 типа.

Лабораторная диагностика сахарного диабета

- **Микроальбуминурия (МАУ) и протеинурия**
- - экскреция альбумина от 20 до 200 мкг/мин или выше (от 30 до 300 мкг в сутки)
- Появление микроальбуминурии свидетельствует о начальной форме диабетической нефропатии
- **Определение содержания инсулина и С-пептида в сыворотке крови**
- С-пептид – белок, который образуется на этапе синтеза инсулина. Его концентрация эквивалентна количеству инсулина, синтезируемого β -клетками.
- Определение уровня инсулина и С-пептида в сыворотке крови и С-пептида в моче позволяет точно оценить функциональное состояние β -клеток и в сомнительных случаях отличить СД 1 типа от СД 2 типа.
- При СД 1 типа инсулин и С-пептид значительно снижены или не определяются.
- При СД 2 типа уровень инсулина и С-пептида нормальный или повышен.

Лабораторная диагностика сахарного диабета

- **Определение аутоантител к островковым клеткам, к инсулину, к глутаматдекарбоксилазе**

подтверждает диагноз СД 1 типа и даёт основание начать лечение диабета ещё в доклиническом периоде.

Терапевтические цели при сахарном диабете

- Цели лечения – Индивидуальны!
- Выбор индивидуальных целей лечения зависит от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, наличия тяжелых осложнений и риска тяжелой гипогликемии

Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c

	ВОЗРАСТ		
	МОЛОДОЙ	СРЕДНИЙ	ПОЖИЛОЙ И/ИЛИ ОПЖ <5 ЛЕТ
Нет тяжёлых осложнений и/или риска тяжёлой гипогликемии	< 6,5%	<7%	<7,5%
Есть тяжёлые осложнения и/или риск тяжёлой гипогликемии	< 7,0%	< 7,5%	< 8,0%

Целевые значения показателей липидного обмена

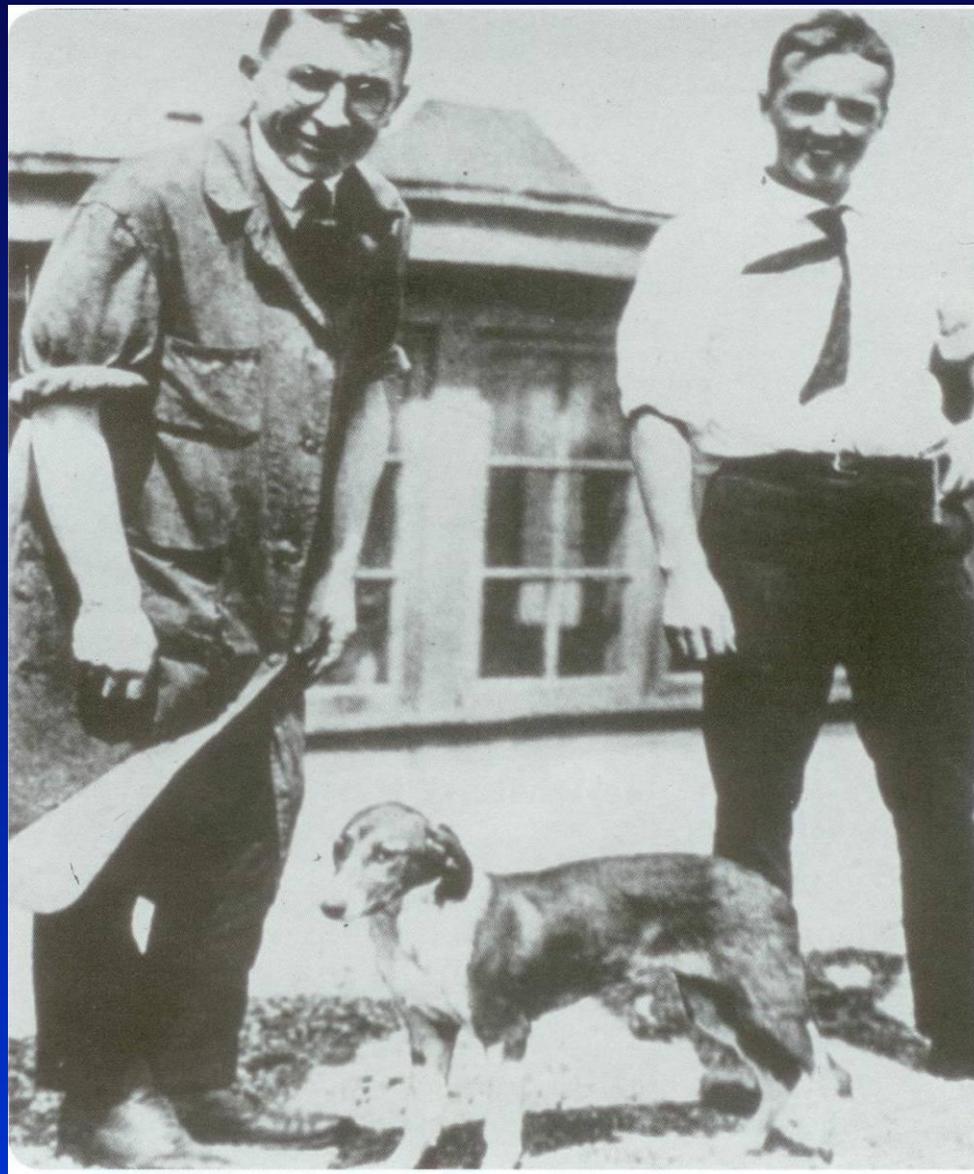
- **Общий холестерин** < 4,5
- **Холестерин ЛПН** < 2,6
При ССЗ и ХБП 3а и более < 1,7
- **Холестерин ЛПВП** М > 1,0 Ж > 1,2
- **Триглицериды** < 1,7

ЦЕЛЕВЫЕ ЗНАЧЕНИЯ АД

САД \leq 140

ДАД \leq 85

Заместительная инсулинотерапия – единственный метод лечения СД 1 типа



Заместительная инсулинотерапия - это единственный метод лечения сахарного диабета 1 типа

- Виды инсулина по происхождению

- Животные (свиной, говяжий) - в настоящее время в нашей стране не используется
- Генноинженерные «человеческие» инсулины - по структуре идентичны инсулину человека:
- Генноинженерные аналоги инсулина – структура человеческого инсулина изменена для улучшения фармакодинамических свойств

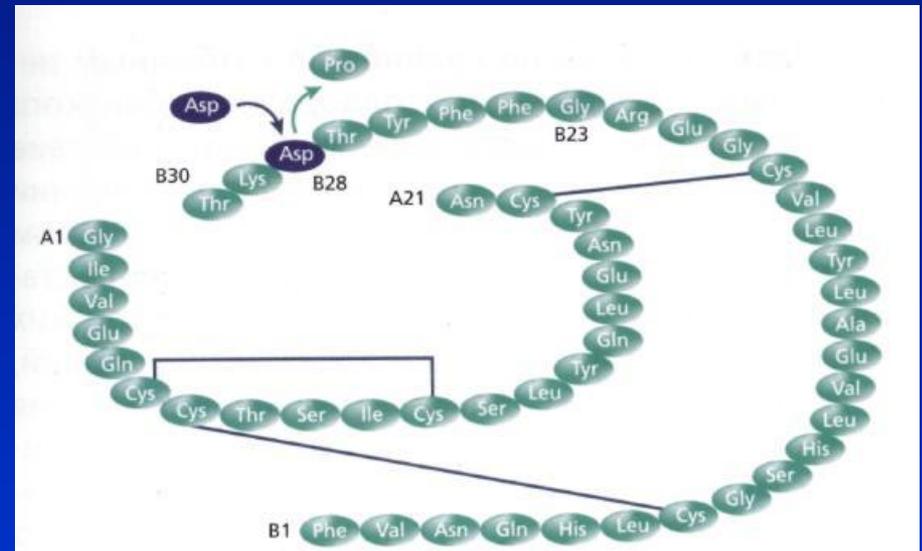


Схема нормальной секреции инсулина



А. Патология углеводного обмена у больных СД 1 типа

Дефицит инсулина

Дефицит болюсного инсулина

Нарушается утилизация глюкозы крови

Хроническая гипергликемия

Кетоацидоз

Энергетический голод

Дефицит базального инсулина

Не пополняются запасы гликогена

Усиливается хроническая гипергликемия. Не восняются энергетические запросы

Избыточный выброс гликогена (глюкозы) в кровь.

Б. Требования к заместительной терапии инсулином

Максимальная имитация функции поджелудочной железы в физиологических условиях

Базис-болюсный режим инсулинотерапии

Выбор препаратов инсулина, максимально соответствующих параметрам эндогенного инсулина (аналоговые препараты)

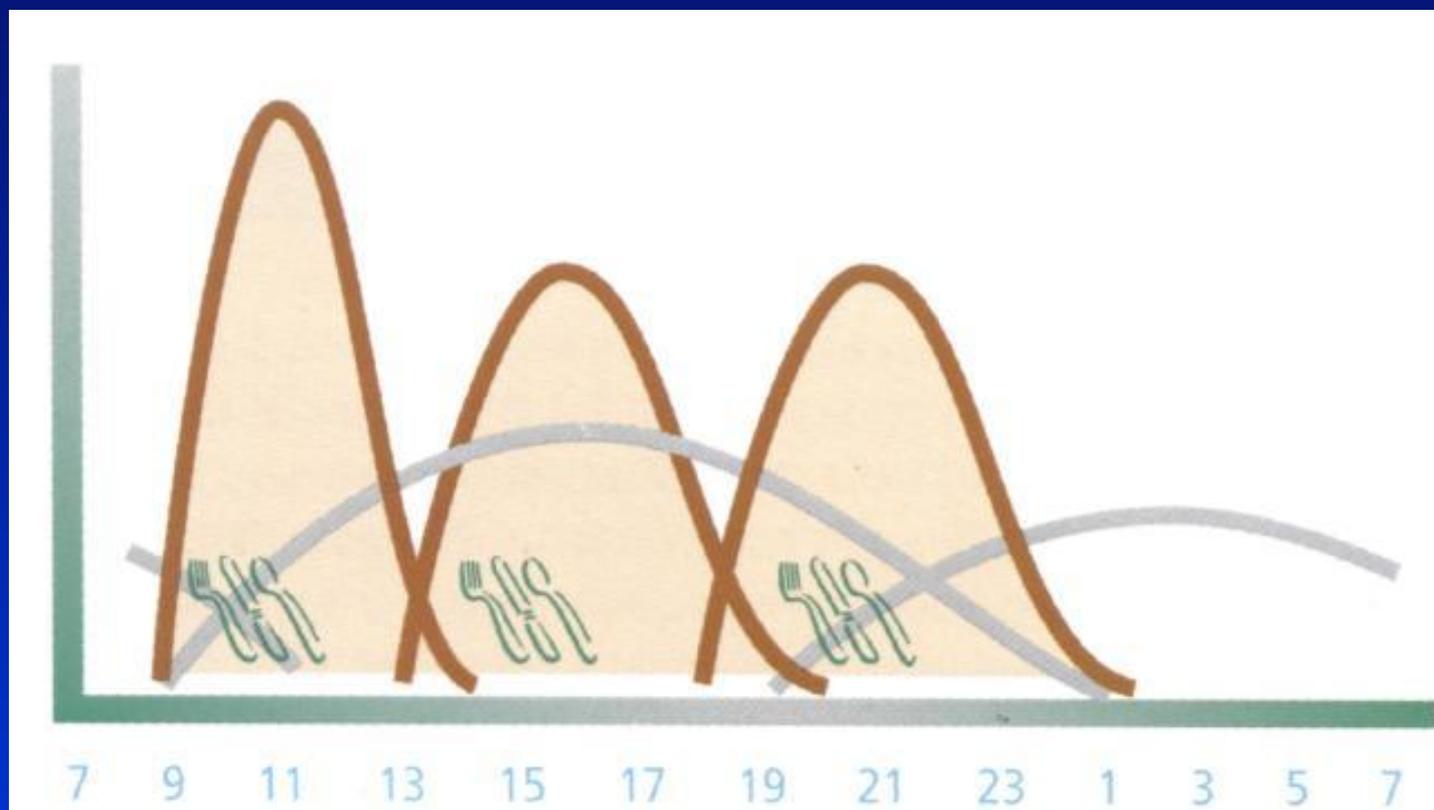
Ультракороткие препараты инсулина, имитирующие болюсный инсулин. Вводятся перед основным приёмом пищи

Пролонгированные препараты инсулина, имитирующие базальный инсулин. Вводятся 2 раза в сутки: утро и вечер

Самоконтроль заболевания – достижение целевых значений гликемии

Интенсифицированная инсулиноterapia

- **Интенсифицированная инсулиноterapia (базис-болюсный режим)** – введение инсулина перед каждым приёмом пищи в сочетании с постоянным уровнем контроля гликемии (не менее 4-х раз в день) с самостоятельной коррекцией доз инсулина с учётом гликемии, количества углеводов, физической нагрузки.



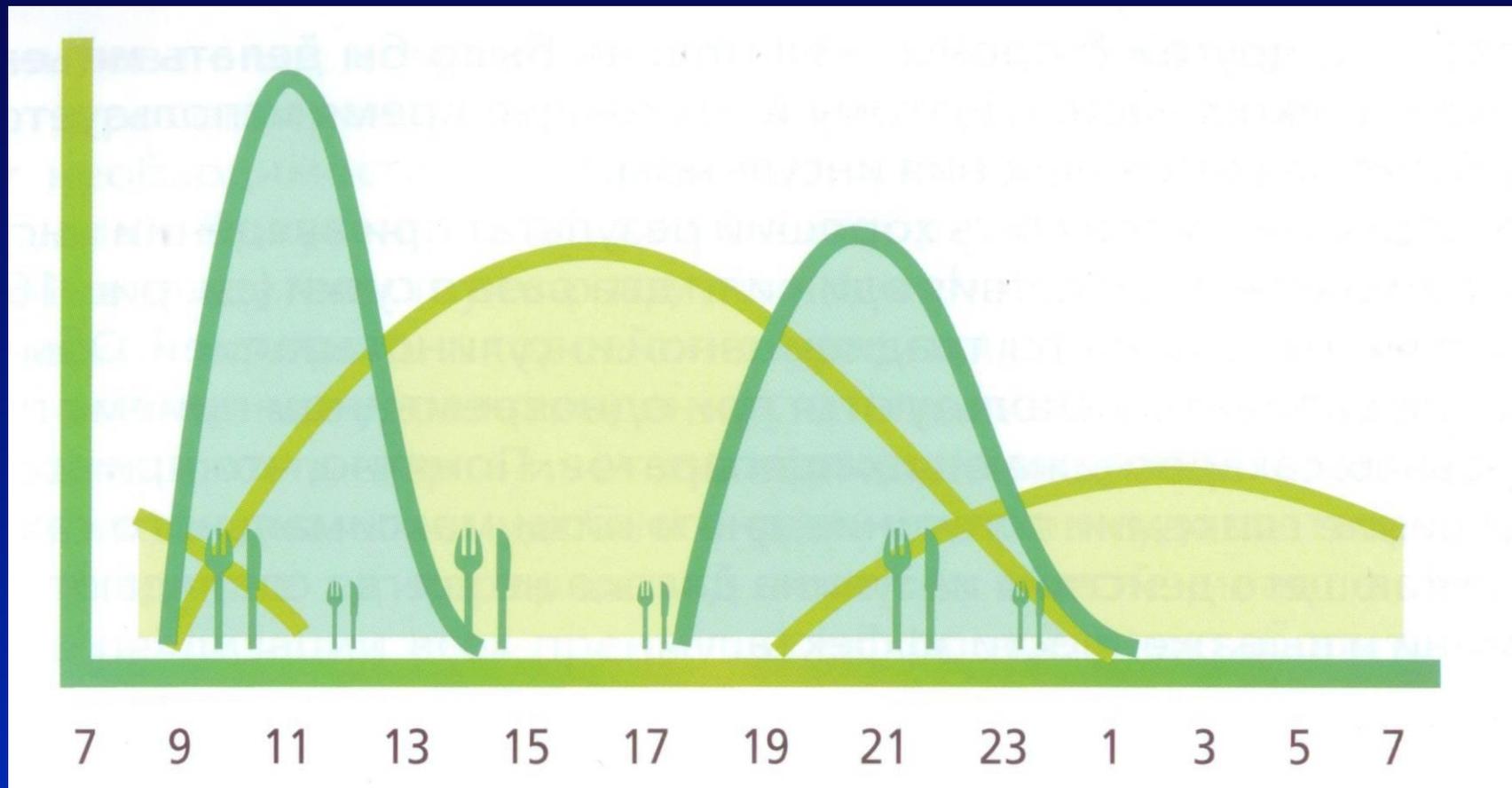
Интенсифицированная инсулинотерапия

- Доза продлённого инсулина - 40-50% суточной
- 2/3 дозы продлённого вводят утром и 1/3 вечером
- Короткий инсулин: 40%- перед завтраком, 30% - перед обедом и 30% - перед ужином

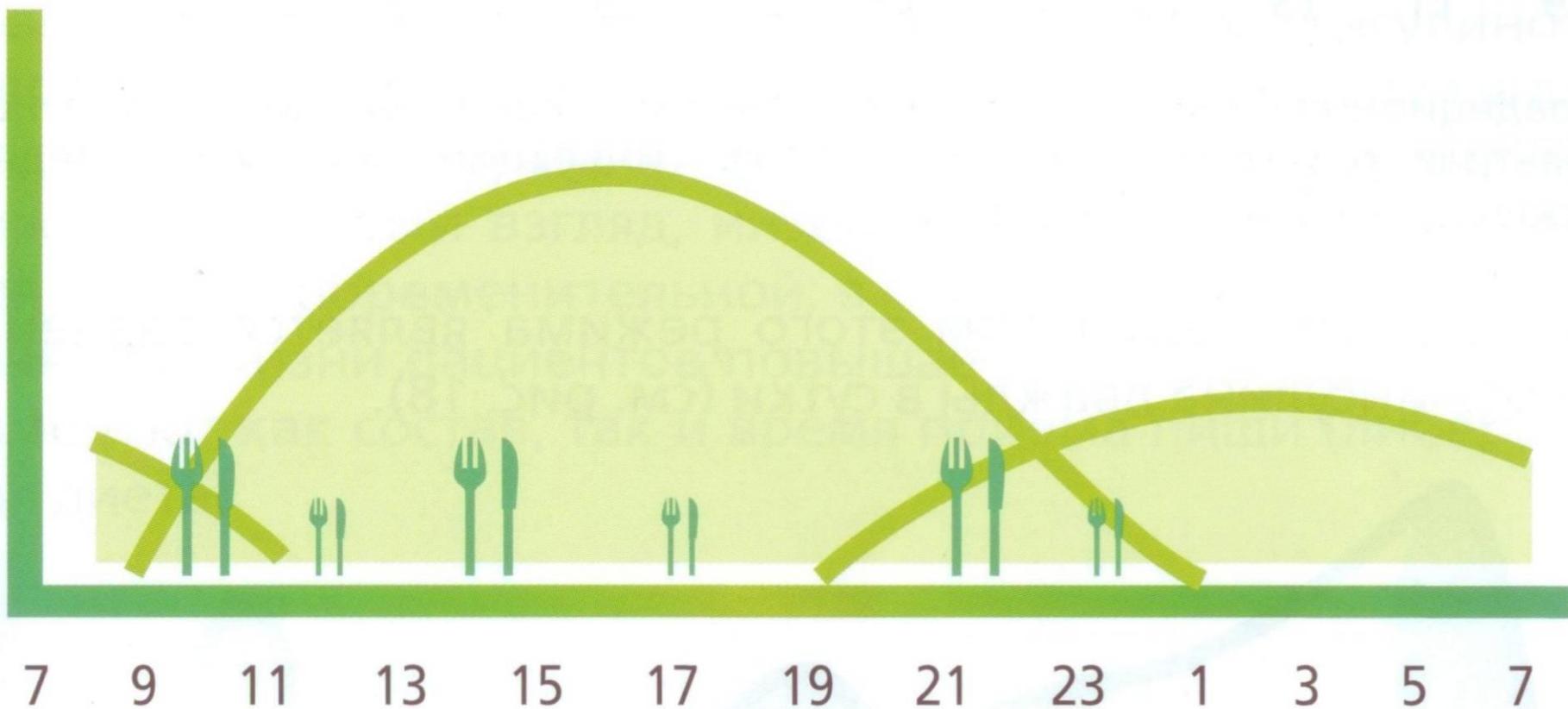
Один из вариантов

- Вечером – 27 ЕД пролонгированного инсулина (ЛАНТУС), или утром и перед сном – 14 и 10 ЕД инсулина средней продолжительности
- Короткий инсулин: Утром перед завтраком – 10 ЕД, днём перед обедом – 7 ЕД и перед ужином – 7 ЕД.

Традиционная инсулинотерапия



Традиционная инсулинотерапия – 2 инъекции инсулина пролонгированного действия



Потребность в инсулине

Зависит от стажа заболевания!

- При манифестации заболевания – 0,5-0,6 ЕД /кг веса
- При острой манифестации с кетозом или кетоацидозом - 1 -1,5 ЕД/кг
- «Медовый месяц» - 0,3-0,4 ЕД/кг и менее
- Длительно болеющие (ч/з 10 лет и более) – 0,7-0,8 ЕД/кг
- Препубертат – 0,6- 1,0 ЕД/ кг
- Пубертат- 1,0-2,0 ЕД/кг

Питание при сахарном диабете 1 типа

Общее потребление углеводов при СД 1 типа не должно отличаться от такового у здорового человека!

Необходима оценка усваиваемых углеводов по системе хлебных единиц (ХЕ) для коррекции дозы инсулина перед едой.

Существуют таблицы перевода продуктов в ХЕ.

1ХЕ – 10-12 г чистых углеводов

1ХЕ повышает уровень глюкозы в среднем на 1,7-2 ммоль/л

Потребность в ХЕ определяется массой тела и физической активностью

Физическая активность у больных СД 1 типа

- Физическая активность (ФА) повышает качество жизни, но не является методом сахароснижающей терапии при СД 1 типа!
- ФА повышает риск гипогликемии во время и после нагрузки, поэтому основная задача – профилактика гипогликемии, связанной с ФА
- Риск гипогликемий индивидуален и зависит от исходной гликемии, дозы инсулина, вида, продолжительности и интенсивности ФА, а также степени тренированности пациента.
- Правила профилактики гипогликемии являются ориентировочными и должны адаптироваться каждым пациентом эмпирически.

Лечение сахарного диабета 2 типа

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

Диетотерапия – необходимая составная часть лечения СД 2 типа при любом варианте медикаментозной сахароснижающей терапии.

Определяется:

1. Массой тела – при ожирении – гипокалорийное питание

2. Характером терапии (ТСП или инсулин):

- Получает инсулин (ИКД) – расчёт углеводов по системе ХЕ
- Получает таблетки - Не нужно считать ХЕ. Строгое ограничение углеводов при высокой постпрандиальной гликемии

Сахароснижающие препараты

1. Препараты сульфонилмочевины
2. Глиниды (меглитиниды)
3. Бигуаниды (метформин)
4. Тиазолидиндионы
5. Ингибиторы альфа-глюкозидазы

Новые группы лекарственных препаратов

1. Агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1)
2. Ингибиторы дипептилпептидазы-4
3. Аналоги амилина

Механизм действия сахароснижающих препаратов

Группы препаратов и представители	Механизм действия
Препараты сульфонилмочевины (ПСМ):глибенкламид, гликлазид, глимепирид, глипизид	Стимуляция секреции инсулина
Глиниды (меглитиниды): репаглинид, натеглинид	Стимуляция секреции инсулина
Бигуаниды: метформин.	<ul style="list-style-type: none">•Снижение продукции глюкозы печенью•Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани
Тиазолидиндионы (глитазоны): пиоглитазон, росиглитазон	<ul style="list-style-type: none">•Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани•Снижение продукции глюкозы печенью
Ингибиторы α -глюкозидазы: акарбоза	<ul style="list-style-type: none">•Замедление всасывания углеводов в кишечнике

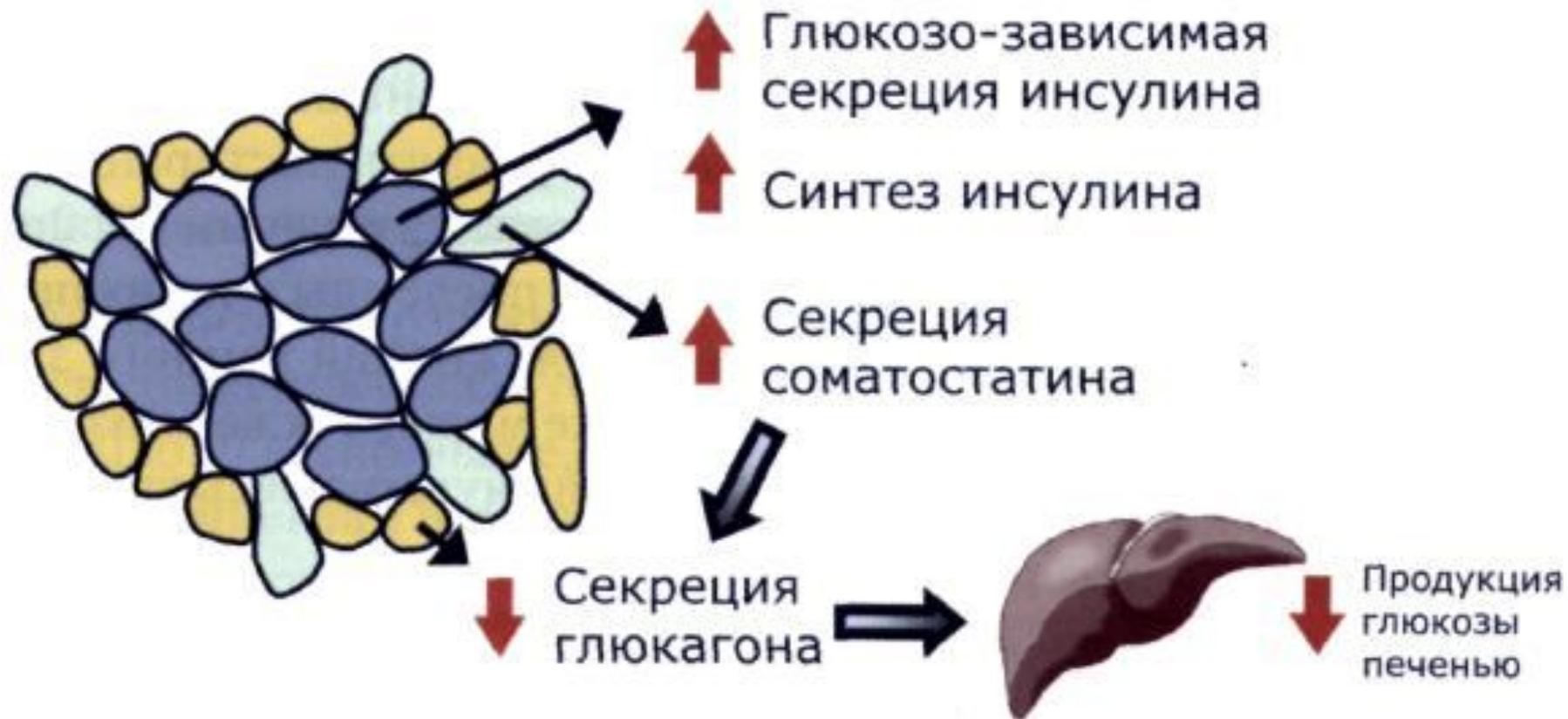
Механизм действия новых сахароснижающих препаратов

Группы препаратов и представители	Механизм действия
<p data-bbox="148 401 904 539">Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1):</p> <ul data-bbox="148 589 710 682" style="list-style-type: none">-Эксенатид (БАЕТА)-Лираглутид (ВИКТОЗА)	<p data-bbox="971 401 1734 489">Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина</p> <ul data-bbox="971 496 1715 911" style="list-style-type: none">• Глюкозозависимое снижение секреции глюкагона и уменьшение продукции глюкозы печенью• Замедление опорожнения желудка• Уменьшение потребления пищи <p data-bbox="1000 868 1367 911">Снижение веса</p>
<p data-bbox="148 933 749 1118">Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (глиптины) (иДПП-4):</p> <ul data-bbox="148 1125 730 1310" style="list-style-type: none">-Ситаглиптин (Янувия)-Вилдаглиптин (Галвус)-Саксаглиптин (Онглиза)-Линаглиптин (Тражента)	<p data-bbox="971 933 1734 1022">Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина</p> <ul data-bbox="971 1029 1734 1350" style="list-style-type: none">• Глюкозозависимое подавление секреции глюкагона• Снижение продукции глюкозы печенью• Умеренное замедление опорожнения желудка

Что представляет собой ГПП-1?

- **ГПП-1 – это пептид, содержащий 30 аминокислот, вырабатываемый в L- клетках желудочно-кишечного тракта (инкретин).**
- **ГПП-1 – секретируется в ответ на приём пищи**
- **ГПП-1 – является естественным глюкорегуляторным пептидом и обладает непосредственным эффектом на ткань поджелудочной железы, воздействуя на альфа-, бета-, и дельта-клетки.**

Функциональные панкреатические эффекты ГПП-1



панкреатические клетки:  β -  α -  δ -

Физиологические основы действия ГПП-1

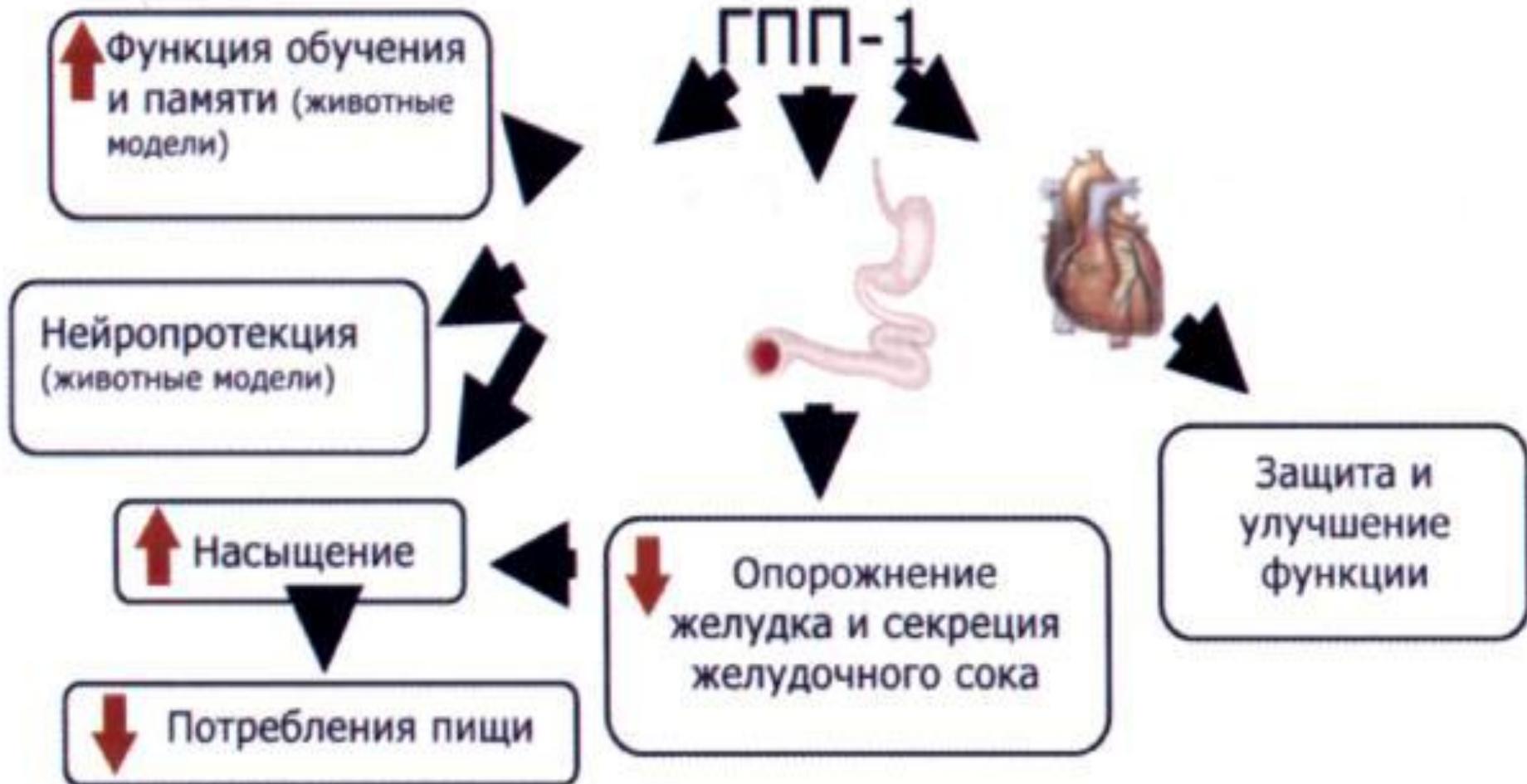
В экспериментах на животных установлено важная роль ГПП-1 в поддержании регенерации β - клеток поджелудочной железы:

- У животных введение ГПП-1 стимулировало неогенез, рост и пролиферацию β - клеток

Исследование in vitro показало:

- Введение ГПП-1 в течение 5 дней уменьшает апоптоз β - клеток

Эффекты ГПП-1 на ЖКТ, сердце и ЦНС



При СД2 содержание инкретинов снижено, а их эффекты ослаблены → секреция инсулина↓ → глюкоза крови↑

2 способа поддержания высокого уровня инкретинов:

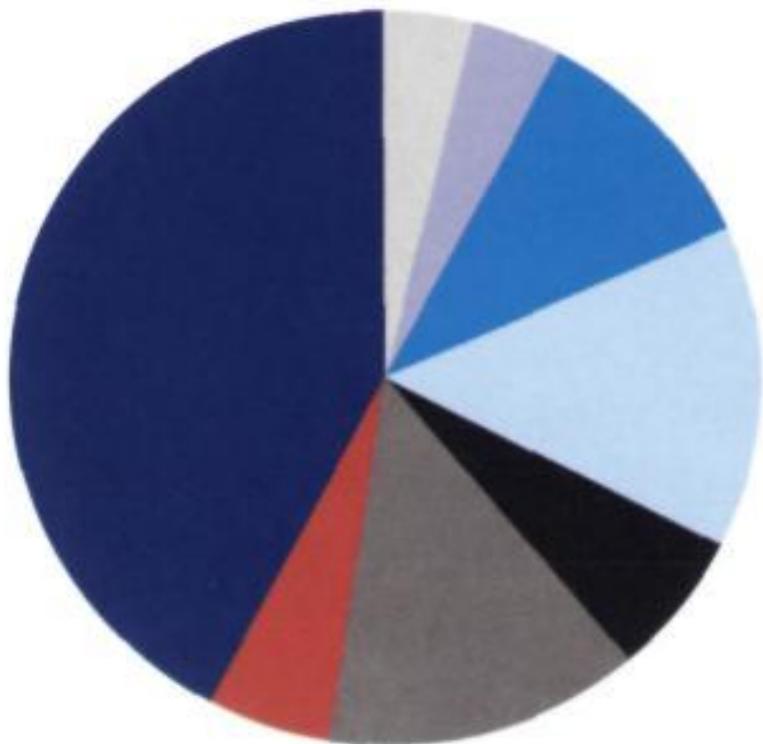
- 1. Увеличение концентрации инкретинов путём введения веществ со схожим действием (инкретинмиметиков)
- 2. Предотвращение разрушения нативных инкретинов посредством замедления их деградации ферментом дипептилпептидазой-4 (ДПП-4)
- Основное преимущество по сравнению с традиционной терапией – воздействие не только на гипергликемию, но и на причину СД – дисфункцию β -клеток, что может способствовать **замедлению прогрессирования заболевания!**

Препараты, повышающие уровень инкретинов

- 1. Агонисты глюкагоноподобного пептида -1 (ГПП-1)
 - Эксенатид (Баета)
 - Лираглутид

- 2. Ингибиторы дипептилпептидазы-4 (глиптины)
 - Ситаглиптин (Янувия)
 - Вилдаглиптин (Галвус)

Причины смерти больных диабетом 1-го типа в России



- Диабетическая кома **4%**
- Гипогликемическая кома **4%**
- Хроническая почечная недостаточность **10,6%**
- Острая сердечно-сосудистая недостаточность **14,1%**
- Инфаркт миокарда **6,5%**
- Инсульт **13,6%**
- Гангрена и сепсис **5,5%**
- Другие **42,2%**

Причины смерти больных диабетом 2-го типа в России



Диабетические микроангиопатии

- Диабетическая ретинопатия
- Диабетическая нефропатия

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ РЕТИНОПАТИЯ (ДР) –

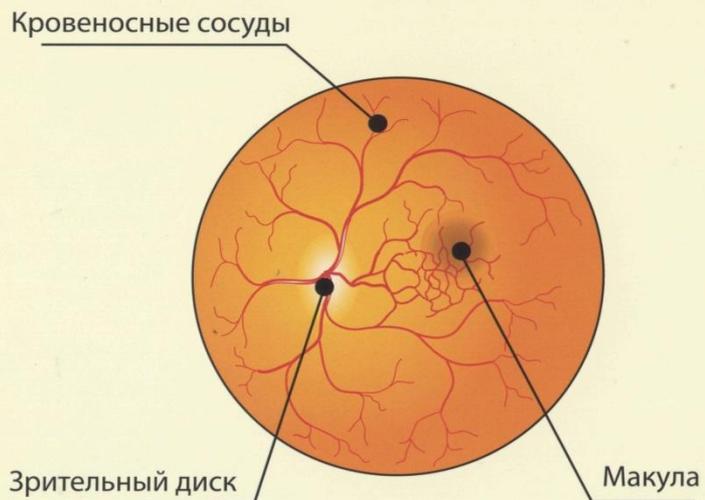
- Микрососудистые нарушения и изменения сетчатки, в терминальной стадии приводящие к полной потере зрения
- Слепота у больных СД наступает в 25 раз чаще, чем в общей популяции!

Диабетическая ретинопатия.

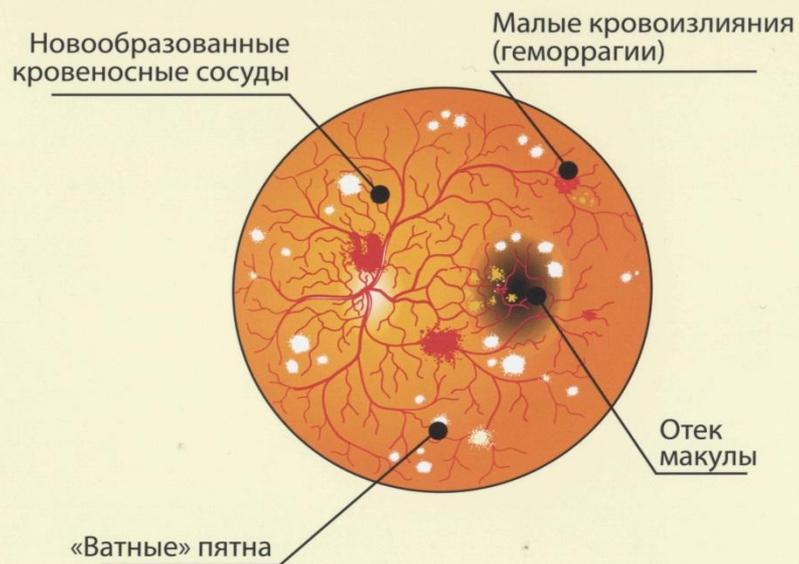
Факторы риска ретинопатии

- **Выраженность гипергликемии**
- **Артериальная гипертензия**
- **Нефропатия**
- **Дислипидемия**
- **Риск развития ДР зависит от длительности и типа (характера терапии) сахарного диабета**

Глаз в норме



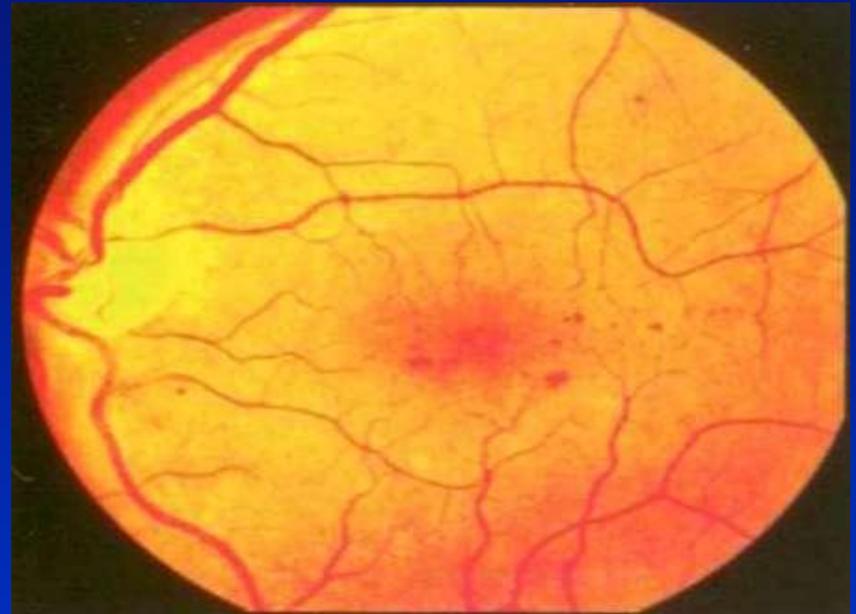
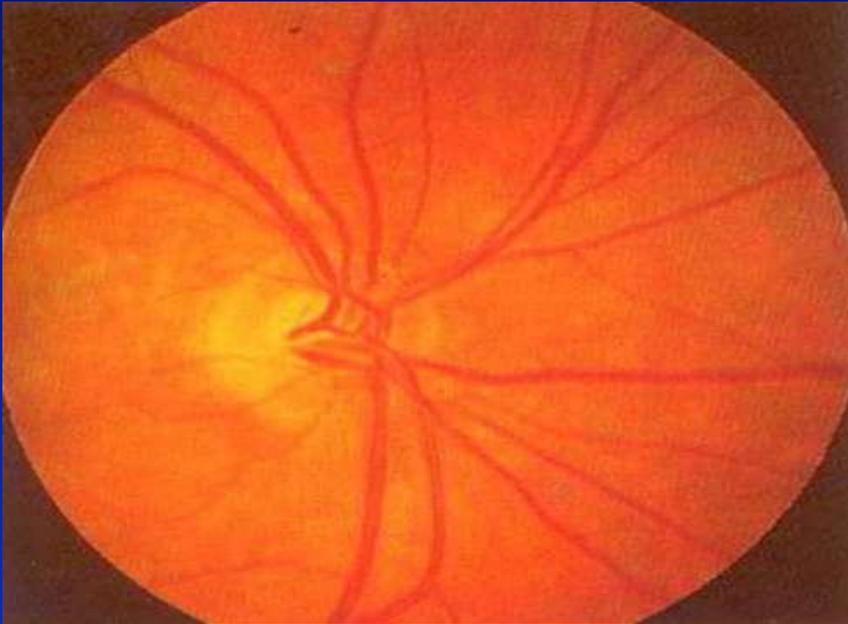
Поражение глаза при диабете



Классификация ДР (E. Kohner, M. Porta, 1991)

1. Непролиферативная:

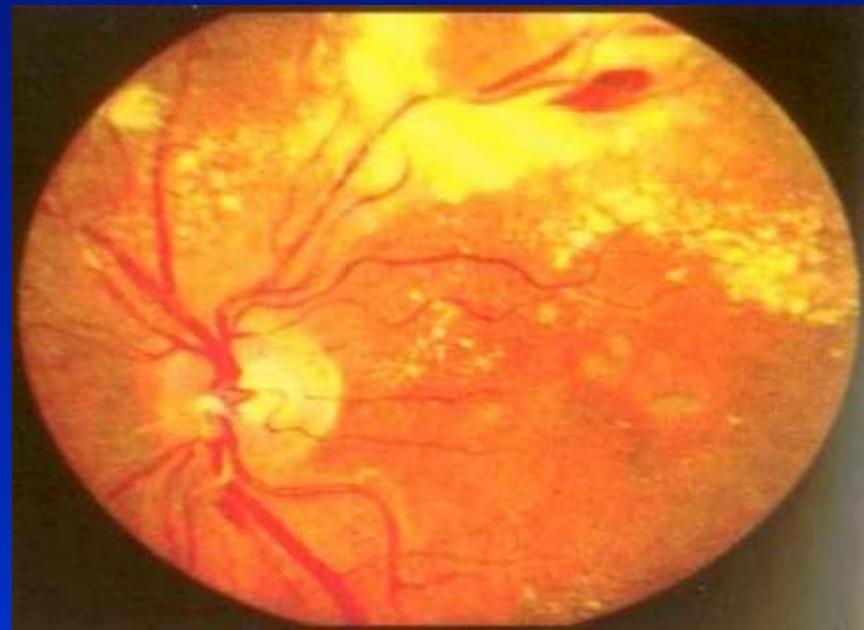
- Микроаневризмы, геморрагии (кровоизлияния), твёрдые и мягкие экссудативные очаги
- Макулопатия (экссудативная, ишемическая, отёчная)- поражение области жёлтого пятна



Классификация ДР (E. Kohner, M. Porta, 1991)

2. Препролиферативная ретинопатия

- Множество ретинальных геморрагий
- Мягкие и твёрдые экссудативные очаги, неравномерный калибр сосудов
- Интравитреальные микрососудистые аномалии (ИРМА) – шунты, открывающиеся в ответ на ишемию сетчатки
- Присоединение венозных аномалий – чёткообразность, извитость, колебания калибра



Классификация ДР (E. Kohner, M. Porta, 1991)

3. Проллиферативная ретинопатия

- Неоваскуляризация и фиброзная пролиферация - в области диска зрительного нерва, в парацентральных зонах
- Ретинальные , преретинальные кровоизлияния
- Гемофтальм, образование фиброзной ткани в области кровоизлияний



Классификация ДР (E. Kohner, M. Porta, 1991)

4. Терминальная стадия ДР

- Образование витреоретинальных шварт с тракцией, приводящее к отслойке сетчатки
- Неоваскуляризация угла передней камеры глаза, ведущая к возникновению вторичной рубцозной глаукомы

5. Регресс после лазеркоагуляции по поводу пролиферативной ретинопатии

- Остановка роста новообразованных сосудов
- Процесс запустевания и фиброзирование (без отслойки сетчатки) после лазерной коагуляции сетчатки

Диагностика ретинопатии

Обязательные методы диагностики

1. Определение остроты зрения (визометрия)
2. Измерение внутриглазного давления (тонометрия)
3. Биомикроскопия хрусталика и стекловидного тела
4. Офтальмоскопия при расширенном зрачке

Обязательному офтальмологическому обследованию подлежат:

1. Все больные СД 1 типа длительностью более 3-х лет
2. Все дети с СД 1 типа вне зависимости от длительности заболевания
3. Больные СД 2 типа независимо от длительности заболевания.

Диагностика ретинопатии

Дополнительные методы диагностики

1. Фотографирование глазного дна
2. Флюоресцентная ангиография сосудов сетчатки
3. УЗИ при наличии значительных помутнений в стекловидном теле и хрусталике
4. Электрофизиологические методы исследования для определения функционального состояния зрительного нерва и сетчатки
5. Гониоскопия (осмотр угла передней камеры глаза)
6. Измерение полей зрения (периметрия)
7. Оптическая когерентная томография сетчатки



Принципы лечения ретинопатии

1. Лазерная коагуляция сетчатки (ЛКС)
2. Витрэктомия с эндолазерокоагуляцией
3. Медикаментозная терапия: интравитреальное введение ранибизумаба (Луцентис) – при невозможности выполнения ЛКС

Показания к лазеркоагуляции сетчатки

Абсолютные:

- Проллиферативная ДР (высокого риска)
- Клинически значимый макулярный отёк

Возможные:

- Проллиферативная ДР, не относящаяся к группе высокого риска
- Некоторые случаи препролиферативной ДР

Принципы лечения ретинопатии

4. Компенсация углеводного обмена ($HbA1c < 7\%$)

- При исходно крайне выраженной декомпенсации углеводного обмена в сочетании с уже имеющейся ДР быстрое улучшение компенсации может сопровождаться выраженным ухудшением ДР и снижением остроты зрения
- По этой причине при $HbA1c > 10\%$ и наличии препролиферативной и пролиферативной ДР **лазеркоагуляция сетчатки должна быть ПЕРВЫМ мероприятием и проводится ДО существенного улучшения компенсации углеводного обмена**
- Снижение гликемии у таких больных следует осуществлять очень медленно и только после выполнения ЛКС в полном объёме
- Нормализация артериального давления ($<130/80$ мм рт.ст.)
- Коррекция нарушений липидного обмена

Показания к витрэктомии (определяет офтальмолог)

- Интенсивное, длительно не рассасывающееся кровоизлияние в стекловидное тело (более 4-6 месяцев)
- Тракционная отслойка сетчатки
- Старые фиброзные изменения в стекловидном теле

Консервативная терапия – по мнению ВОЗ, применение ангиопротекторов, антиоксидантов, ферментов и витаминов при ДР малоэффективно и не рекомендуется!

Коррекция липидного обмена – Исследование FIELD показало, что применение фенофибрата (Трайкор, 145 мг)

- Снижает пролиферацию сетчатки на 90%
- Снижает потребность в операции лазерной коагуляции на 37%
- Снижает прогрессирование ретинопатии на 79%

Диабетическая нефропатия (ДН)

Диабетическая нефропатия – специфическое поражение почек при СД, сопровождающееся формированием узелкового или диффузного гломерулосклероза, терминальная стадия которого характеризуется развитием хронической почечной недостаточности (ХПН)

Эпидемиология

ДН – самая распространённая причина развития ХПН в США и странах Европы

Распространённость определяется длительностью заболевания:

СД 1 типа длительность до 10 лет – выявляемость ДН 5-6%

До 20 лет – 25-30%

До 30 лет и более – 35-40%

Патогенез диабетической нефропатии

- 1. Гипергликемия:
- Неферментативное гликозилирование белков почечных мембран
- Прямое глюкотоксическое действие
- Активация образования свободных радикалов
- Нарушение синтеза гликозаминогликанов клубочка почки
- 2. Гиперлипидемия – мощный нефротоксический фактор. Процесс развития нефросклероза в условиях гиперлипидемии аналогичен механизму формирования атеросклероза сосудов
- 3. Внутриклубочковая гипертензия
- 4. АГ, развивающаяся при СД 1 типа вторично, при СД 2 типа, предшествующая развитию СД – в обоих случаях мощный фактор прогрессирования почечной патологии

Стадии диабетической нефропатии (по Mogensen С.Е.)

1. Гиперфункции почек (Дебют СД)

- Гиперфилтрация
- Гиперперфузия
- Гипертрофия почек
- Нормоальбуминурия

2. Начальные структурные изменения почек (2-5 лет течения СД)

- Утолщение базальной мембраны клубочков
- Экспансия мезангия
- Гиперфилтрация
- Нормоальбуминурия

3. Начинающаяся ДН (стадия микроальбуминурии) – более 5 лет

- **Единственная обратимая стадия ДН при своевременной терапии!**
- - Высокая скорость клубочковой фильтрации
- - АД – нормальное или немного повышено
- - отсутствие белка в ОАМ, но присутствие МАУ

Стадии диабетической нефропатии (по Mogensen С.Е.)

4. ДН на стадии протеинурии с сохранённой азотовыделительной функцией почек (10-15 лет)

Протеинурия = склерозирование 50% клубочек почек, необратимость этого процесса

- СКФ прогрессивно снижается – на 1 мл/мин в месяц
- В ОАМ – протеинурия
- Быстрый рост АД

5. ДН на стадии ХПН (Уремии) – более 20 лет

- Снижение СКФ < 10 мл/мин
- Быстрый рост АД
- Отёки
- Повышение концентрации в крови креатинина, мочевины
- Протеинурия
- Почечная анемия
- Почечная остеодистрофия

Хроническая болезнь почек (ХБП)

Современные критерии ХБП (K/DOQI, 2006)

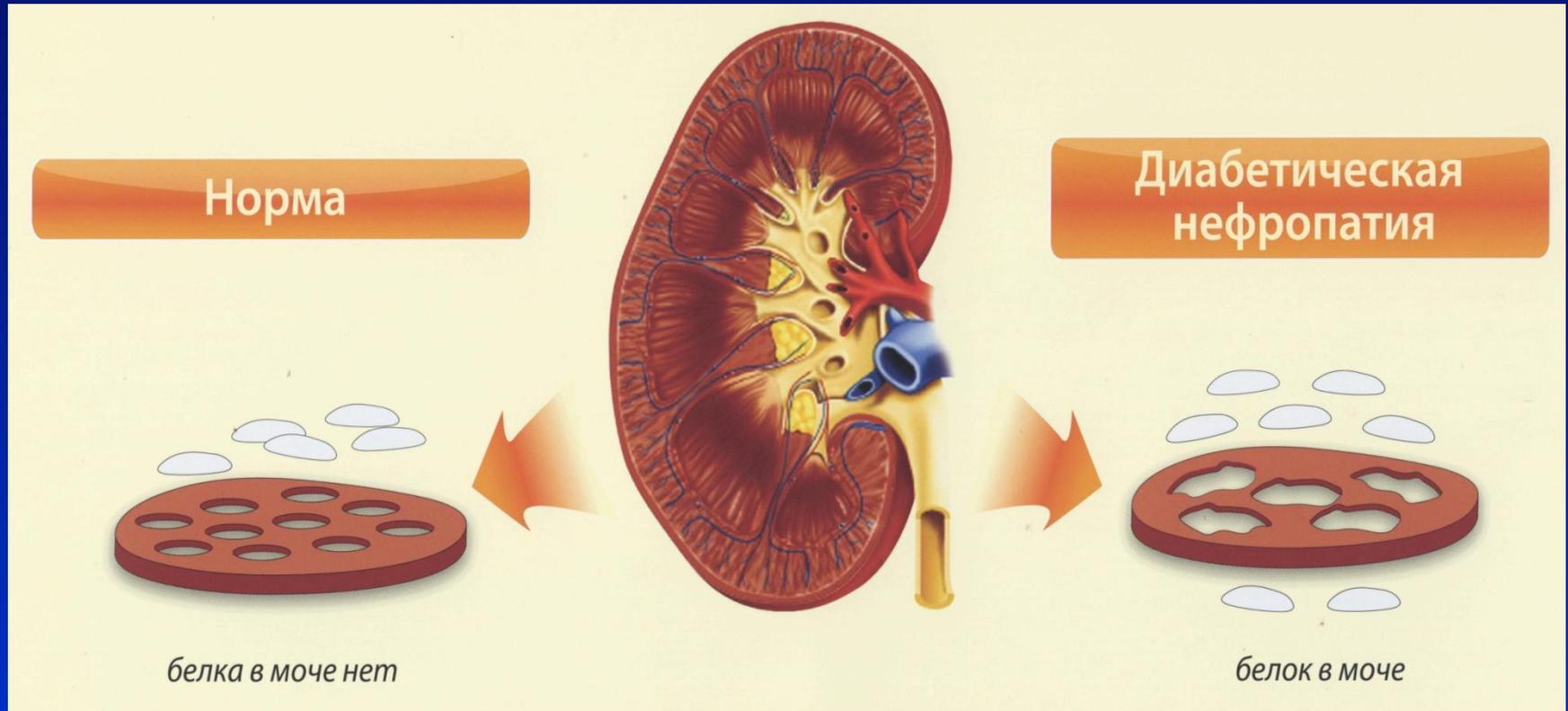
- Повреждение почек в течение 3 месяцев и более, определяемое как структурные или функциональные нарушения (по данным лабораторно-инструментальным методам исследования) с наличием или без снижения СКФ или
- Снижение СКФ < 60 мл/мин/1.73 м² в течение 3 месяцев и более с наличием или без признаков повреждения почек.
- Любой из этих двух критериев.

Стадии ХБП

1. Повреждение почек с нормальной или повышенной СКФ < 90
2. Повреждение почек с лёгким снижением СКФ 60 – 89
3. Умеренное снижение СКФ 30 – 59
4. Выраженное снижение СКФ 15 – 29
5. Почечная недостаточность или диализ - менее 15

Диагностика ДН (обязательные методы исследования)

- Микроальбуминурия (МАУ), желательно в утренней порции мочи
- Протеинурия (в общем анализе мочи и в суточной моче)
- Осадок мочи (эритроциты, лейкоциты)
- Креатинин, мочевины, калий сыворотки крови
- Расчёт скорости клубочковой фильтрации (СКФ)



Формула Кокрофта и Гоулта

- $$\text{CrCl(мл/мин)} = \frac{1,23 \times \text{масса тела} \times (140 - \text{возраст})}{\text{Crp (мкмоль/л)}}$$
- для мужчин

- $$\text{CrCl(мл/мин)} = \frac{1,04 \times \text{масса тела} \times (140 - \text{возраст})}{\text{Crp (мкмоль/л)}}$$
- для женщин

• Упрощенная формула MDRD

Расчетная СКФ (мл/мин/1,73 м²) =
 $11,33 \times (\text{Scr})^{-1,154} \times (\text{Возраст})^{-0,203} \times (0,742 \text{ для женщин}) \times (1,210 \text{ для афро-американцев})$

Норма для мужчин – 100-150 мл/мин

Норма для женщин – 85-130 мл/мин

Лечение ДН (стадия микроальбуминурии)

- Оптимальная компенсация углеводного обмена ($HbA1c < 7$)
- Применение ингибиторов АПФ или БРА постоянно, противопоказаны при беременности и лактации;
- Комбинированная терапия: иАПФ или АРА+диуретики, БКК, БАБ
- Гликозаминогликаны (Сулодексид) – 2 курса в год
- Коррекция дислипидемии (статины)
- Коррекция анемии
- Диета с умеренным ограничением животного белка (не более 1г белка на 1 кг массы тела)
- Избегать применения нефротоксических средств (аминогликозиды, НПВП)
- Осторожность при проведении рентгеноконтрастных исследований

Лечение ДН (стадия протеинурии)

- Оптимальная компенсация углеводного обмена ($HbA1c < 7$)
- Ограничение животного белка до 0,8 г. белка/кг МТ- постоянно
- Ингибиторы АПФ или БРА – постоянно;
- Комбинированная терапия: иАПФ или АРА+диуретики, БКК, БАБ
- Наиболее эффективны фиксированные комбинации ИАПФ+Индапамид-ретард (Нолипрел) и ИАПФ+БКК-НДГП (Тарка)
- Гликозаминогликаны (Сулодексид) – 2 курса в год
- Коррекция дислипидемии – статины постоянно
- Коррекция анемии (эритропоэтин, препараты железа)
- Избегать применения нефротоксических средств (контрасты, антибиотики, НПВП)
- При нефротическом синдроме и уровне альбумина сыворотки крови менее 2,3 г/л – в/в капельное введение р-ра альбумина

Лечение ДН в стадии ХПН

Консервативная стадия

- Компенсация углеводного обмена ($HbA1c < 7$)
- Ограничение животного белка до 0,7-0,8 г. белка/кг МТ
- СД 1 типа: ИАПФ (при непереносимости –БРА) постоянно; уменьшение дозы при СКФ < 30 мл/мин
- СД 2 типа: БРА (при непереносимости –ИАПФ) постоянно; уменьшение дозы при СКФ < 30 мл/мин
- Комбинированная терапия: иАПФ или АРА+диуретики, БКК, БАБ
- Наиболее эффективны фиксированные комбинации ИАПФ+Индапамид-ретард (Нолипрел) и ИАПФ+БКК-НДГП (Тарка)
- Коррекция дислипидемии (статины) – постоянно
- Лечение почечной анемии (эритропоэтин) – при уровне $Hb < 110$ г/л (под контролем АД, Hb , Hct , тромбоцитов крови, железа и ферритина сыворотки)

Продолжение

- **Коррекция гиперкалиемии**
- **Коррекция нарушений фосфорно-калиевого обмена**
- **Избегать применения нефротоксических средств (контрасты, антибиотики, НПВП)**
- **При нефротическом синдроме и уровне альбумина сыворотки крови менее 2,3 г/л – в/в капельное введение р-ра альбумина**

ХПН - терминальная стадия

- Гемодиализ
- Перитонеальный диализ
- Трансплантация почки

Сахароснижающие препараты допустимые к применению у больных ДН на стадии протеинурии и начальной стадией ХПН (СКФ > 30 мл/мин):

- Гликвидон (Глюренорм)
- Гликлазид (Диабетон МВ)
- Репаглинид (Новонорм)
- Глимепирид (Амарил)
- Глюкобай (Акарбоза)
- Инсулин

Продолжение

При СКФ < 30 мл/мин только ИНСУЛИН!

Показания к началу заместительной почечной терапии у больных СД и ХПН

- СКФ менее 15 мл/мин
- Калий сыворотки > 6,5 мэкв/л
- Тяжёлая гипергидратация с развитием отёка лёгких
- Нарастание белково-энергетической недостаточности

Диабетическая нейропатия

Диабетическая нейропатия – комплекс клинических и субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется диффузным или очаговым поражением периферических и/или автономных нервных волокон в результате сахарного диабета

Эпидемиология

- Частота развития нейропатии среди больных СД – 65-80%
- Диагностируют в любом возрасте, но чаще клинические проявления после 50 лет
- Развивается с одинаковой частотой при СД1 типа и СД2 типа

Классификация диабетической нейропатии

Стадии нейропатии

- 1. Субклиническая –выявляется специальными методами
- 2. Клиническая
- 3. Стадия осложнений

Классификация клинической нейропатии

1. Симметричная нейропатия

А. Дистальная сенсорная и сенсомоторная

Б. Диабетическая нейропатия длинных нервных волокон

В. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия

2. Асимметричная нейропатия

- Мононейропатия

- Множественная мононейропатия

- Радикулопатия

- Поясничная плексопатия или радикулоплексопатия

- Хроническая демиелинизирующая полирадикулонейропатия

Клиника диффузной нейропатии (дистальной симметричной)

- Боли – умеренные тупые и тянущие; в стопах и голенях усиливаются в покое, особенно вечером и ночью
- Онемение, парестезии (ощущения «ползания мурашек», «поверхностного покалывания»), дизестезии (извращение чувствительности), гиперестезии, чувство жжения (чаще в подошве)
- Нарушение чувствительности (вибрационной, тактильной, болевой, температурной, мышечно-суставного чувства)
- Арефлексия (обычно выпадение ахиллова рефлекса с обеих сторон)
- Возможны двигательные нарушения

Автономные neuropathies

1. Нарушение зрачкового рефлекса

- Замедление реакции зрачка на свет
- Нарушение сумеречного зрения

2. Кардиоваскулярная форма

- тахикардия покоя
- безболевая ИБС
- фиксированный сердечный ритм
- ортостатическая гипотензия
- удлинение QT и др.

.Автономные neuropatii

3. Гастроинтестинальная форма

- гипо- и атония желудка
- дискинезия пищевода
- атония желчного пузыря
- энтеропатия (чередование диареи и запоров)
- абдоминальный болевой синдром

4. Урогенитальная форма

- гипо- и атония мочевого пузыря
- импотенция
- ретроградная эякуляция

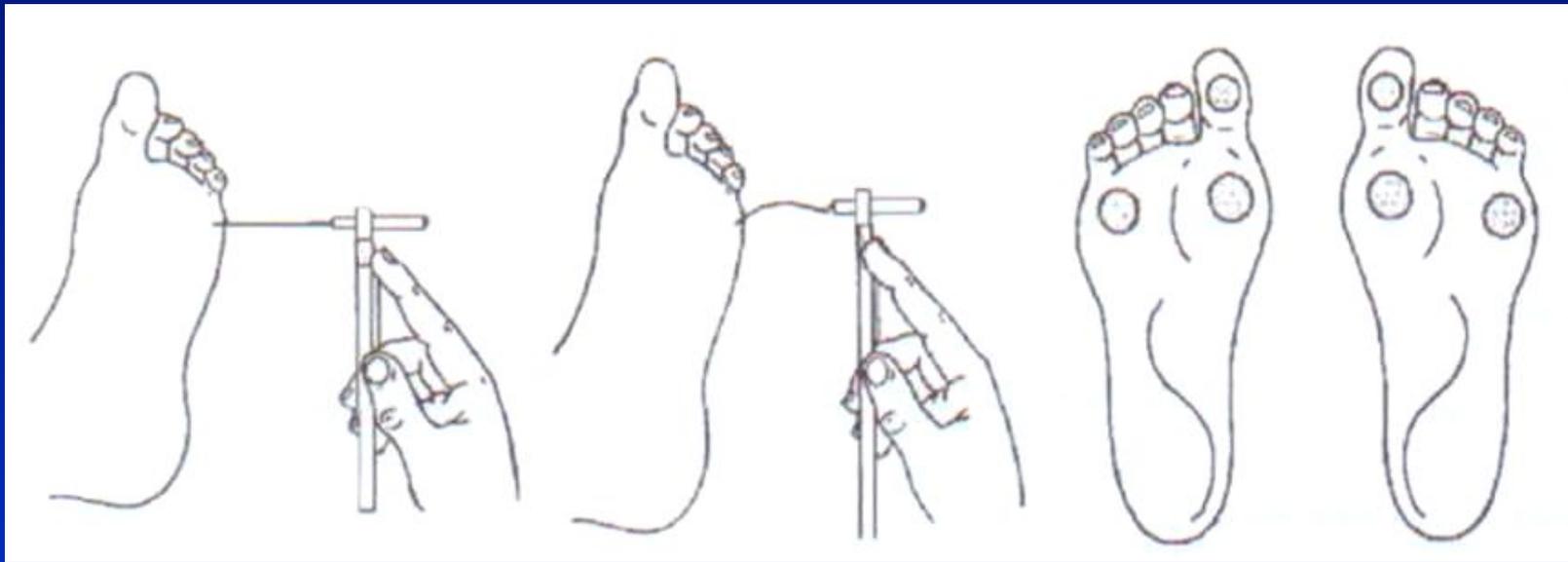
5. Нарушение распознавания гипогликемии

6. Нарушение потоотделения

Диагностика сенсорной диабетической полинейропатии

Нарушение чувствительности:

1. Вибрационной – градуированным камертоном 128 Гц на латеральной поверхности 1-ой плюсневой кости
2. Тактильной – касание монофиламентом массой 10 г. плантарной поверхности стопы



Диагностика сенсорной диабетической полинейропатии

3. Температурной – касание тёплым/холодным предметом (термический наконечник тип-терм)
4. Болевой – с помощью иглы с притупленным концом
5. Проприорецептивной – пассивное сгибание в суставах стопы при положении больного лёжа с закрытыми глазами.



Диагностика моторной диабетической полинейропатии

Клинические проявления:

- мышечная слабость
- мышечная атрофия

Обязательные методы обследования:

Определение сухожильных рефлексов (ахиллова, коленного) с помощью неврологического молоточка

Дополнительные: Электронейромиография

Лечение диабетической нейропатии

Основа успешного лечения – достижение длительной стойкой компенсации СД

1. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина – Дулоксетин (60 мг/сут)
2. Трициклические антидепрессанты – Amitриптилин (25-150 мг/сут)
3. Противосудорожные средства (Прегабалин, Габапентин, Карбамазепин)
4. Опиаты – Трамадол (100-400 мг/сут)
5. Препараты местного действия – Капсаицин, Лидокаин

Синдром диабетической стопы

Синдром диабетической стопы (СДС) – патологические изменения периферической нервной системы, артериального и микроциркуляторного русла, костно-суставного аппарата стопы, представляющие непосредственную угрозу развития язвенно-некротических процессов и гангрены стопы



Основные звенья патогенеза СДС

Сахарный диабет

Ангиопатия

Автономная ДН

Сенсомоторная ДН

Холестериновая эмболия

Аутосимпатэктомия

Сенсорная

Моторная

↓ потоотделения

↑ кровотока

↓ чувствительности

Атрофия мышц

Облитерир. AC

Сухость кожи трещины

↑ резорбции кости

Стопа Шарко

Безболезненные травмы

Деформации пальцев, стопы

Инфицирование

Язва

Новые точки избыточного давления

Синдром «синего пальца»

Гангрена

Обширная гангрена

Ампутация

Классификация синдрома диабетической стопы

1. Нейропатическая форма (до 60%)

- Трофическая язва стопы

- диабетическая остеоартропатия (стопа Шарко)

2. Нейро-ишемическая (до 35%)

3. Ишемическая (до 5%)

Классификация раневых дефектов при синдроме диабетической стопы (по Вагнеру)

Степень 0

Раневой дефект отсутствует, есть сухость кожи, клювовидная деформация пальцев, выступание головок метатарзальных костей, другие костные и суставные аномалии

Степень 1

Поверхностный язвенный дефект без признаков инфицирования

Степень 2

Глубокая язва, обычно инфицированная, без вовлечения кости

Степень 3

Глубокая язва с вовлечением в процесс кости, остеомиелит

Степень 4 – ограниченная гангрена пальца или стопы

Степень 5 – гангрена всей стопы

Классификация нейроостеоартропатии на основании клиники, МСКТ/МРТ картины

	Клиника	МСКТ/МРТ признаки
Активная стадия (Фаза 0)	Умеренно выраженное воспаление (отек, локальная гипертермия, иногда боль, повышенный риск травматизации при ходьбе), нет деформаций	Обязательные: отек костного мозга и мягких тканей, нет нарушения кортикального слоя. Возможные: субхондральные трабекулярные микротрещины, повреждение связок.
Активная стадия (Фаза 1)	Выраженное воспаление (отек, локальная гипертермия, иногда боль, повышенный риск травматизации при ходьбе), выраженная деформация	Обязательные: переломы с нарушением кортикального слоя, отек костного мозга и/или отек мягких тканей. Возможные: остеоартрит, кисты, повреждение хряща, остеохондроз, внутрисуставной выпот, скопление жидкости в суставах, костные эрозии/некрозы, деструкция и фрагментация кости, вывихи /подвывихи суставов, повреждение связок, теносиновииты, дислокация костей.

Классификация нейроостеоартропатии на основании клиники, МСКТ/МРТ картины (продолжение)

	Клиника	МСКТ/МРТ признаки
Неактивная стадия (Фаза 0)	Нет признаков воспаления, нет деформации	Отсутствие изменений или незначительный отек костного мозга, субхондральный склероз, кисты кости, остеоартроз, повреждение связок.
Неактивная стадия (Фаза 1)	Нет воспаления, стойкая выраженная деформация, анкилозы	Остаточный отек костного мозга, кортикальная мозоль, выпот, субхондральные кисты, диструкция и дислокация суставов, фиброз, образование остеофитов, ремоделирование кости, нарушения хряща и связок, анкилоз, псевдоартроз.

Диагностика синдрома диабетической стопы

Анамнез

Нейропатическая форма

Ишемическая форма

Длительное течение диабета или/и наличие в анамнезе трофических язв стоп, деформация стоп, ногтевых пластинок

Гипертония, или/и дислипидемия, или/и наличие в анамнезе ССЗ, атеросклероза сосудов головного мозга

Злоупотребление алкоголем

Курение

Осмотр нижних конечностей

Сухая кожа, участки гиперкератоза в области избыточного нагрузочного давления на стопах

Кожа бледная, или цианотичная, атрофична, часто трещины

Специфичная для СД деформация стоп, пальцев, голеностопных суставов

Деформация пальцев, стопы носит неспецифичный характер

Пульсация на артериях стоп сохранена с обеих сторон

Пульсация на артериях стоп снижена или отсутствует

Язвенные дефекты в зонах избыточного нагрузочного давления, б/болезненны

Акральные некрозы, резко болезненны

Характерно отсутствие субъективной симптоматики

Перемежающая хромота

Диагностика синдрома диабетической стопы

Обязательные методы исследования

1. Сбор анамнеза
2. Осмотр нижних конечностей
3. Оценка неврологического статуса
5. Рентгенография стоп и голеностопных суставов в 2-х проекциях

Обязательный метод – измерение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ $< 0,9$ – признак поражения)

Дополнительные:

- МРТ стопы. МСКТ стопы и голеностопного сустава
 - дуплексное УЗ-сканирование артерий
 - рентгеноконтрастная ангиография
 - транскутанная оксиметрия
4. Оценка состояния артериального кровотока
 6. Бактериологическое исследование раневого экссудата

Профилактика синдрома диабетической стопы

- **Поддержание стойкой компенсации углеводного обмена**
- **Обучение больных правилам ухода за ногами**
- **Раннее выявление больных, входящих в группу риска синдрома диабетической стопы**
- **Ношение ортопедической обуви**
- **Посещение кабинета диабетической стопы**