

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Лектор – проф. Н.Я. Дзеранова

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ –
полиэтиологическое заболевание,
проявляющееся хронической
гипергликемией, нарушениями
жирового и белкового обмена, что
связано с дефектами в секреции
инсулина и/или с его
недостаточным действием.

Сахарный диабет –определение ВОЗ, 1999

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

ГИПЕРГЛИКЕМИЯ

- Хроническая гипергликемия сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов и кровеносных сосудов (Алгоритмы специализированной помощи больным сахарным диабетом, 2011)

КЛАССИФИКАЦИЯ

- 1. СД 1 типа - деструкция бета-клеток – абсолютная недостаточность инсулина (иммунноопосредованный, идиопатический)**
- 2. СД 2 типа - преимущественно периферическая резистентность к действию инсулина с относительной недостаточностью инсулина или с дефектом секреции инсулина и инсулинорезистентностью или без неё.**

- **3. Другие специфические типы СД**
- Генетические дефекты функции β -клеток
- Генетические дефекты в действии инсулина
- Болезни экзокринной части поджелудочной железы
- Эндокринопатии
- Диабет индуцированный лекарствами или химикалиями
- Инфекции
- Необычные формы иммуноопосредованного диабета
- Другие генетические синдромы

Генетические дефекты функции бета-клеток

- **Maturity-Onset Diabetes of the Young, MODY** 1, 2, 3, 4, 5, 6.
- Характеристики: дисфункция бета-клеток, начало в молодом возрасте до 25 лет, АДН(СД в семье в двух или трех поколениях), мягкое течение, не требующее инсулинотерапии, чувствительность к препаратам СМ, наличие различных подтипов , различающихся клинически и генетически, отсутствие инсулинорезистентности, неонатальный СД
- **Мутация митохондриальной ДНК**

Генетические дефекты функции β клеток с мутациями:

1. MODY 1 (хромосома 20, ГЯФТ4 α)
2. MODY-2 (Хромосома 7, глюкокиназа)
3. MODY-3 (хромосома 12, ГЯФТ-1 α)
4. MODY-4 (хромосома 13, ИПФ -1)
5. MODY 5 (хромосома 17, ГФТ -1 β)
6. Митохондриальная мутация ДНК

Генетические дефекты д-я инсулина

- Инсулинорезистентность типа А (семейное наследование, инсулиновый рецептор): инсулинорезистентность, акантоз, с-м поликистоза яичников, вирилизация.
- Лепречаунизм (семейное наследование, инсулин-рецептор)
- С-м Рабсона – Менденхолла (семейное наследование, инсулин-рецептор):
- Липоатрофический диабет (семейное наследование, инсулинорезистентность):
- Другие синдромы: Альстрема, Прадера-Уилса, Вернера

Продолжение слайда 9

Лепречаунизм (задержка развития, гротескное лицо, липо и мышечная атрофия, гиперандрогения, ГКМ, ранняя смерть)

- **Синдром Рабсон-Менденхолла:** дисплазия зубов, ногтей, внутренних органов, эпифиза, акантоз, задержка роста
- **Липоатрофический диабет:** атрофия жировой , признаки акромегалии, спланхномегалия, ГКМ, гиперТГ

Заболевания поджелудочной железы

- Панкреатит
- Травма(панкреатэктомия)
- Опухоли
- Муковисцидоз
- Гемохроматоз
- Фиброкалькулезная панкреатопатия

Эндокринопатии

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

СД, индуцированный лекарствами или хим. веществами

- Никотиновая кислота,
- Глюкокортикоиды.
- Тиреоидные гормоны.
- α - адреномиметики, β -адреномиметики и блокаторы,
- Тиазиды, дилантин, пентамидин, вакор, α -интерферон и другие.

Инфекции

- Врожденная краснуха
- Цитомегаловирус

Необычные формы иммуноопосредованного СД

- Антитела к инсулину
- Антитела к рецепторам инсулина
- Синдром «ригидного человека»

Другие генетические синдромы, сочетающиеся с СД

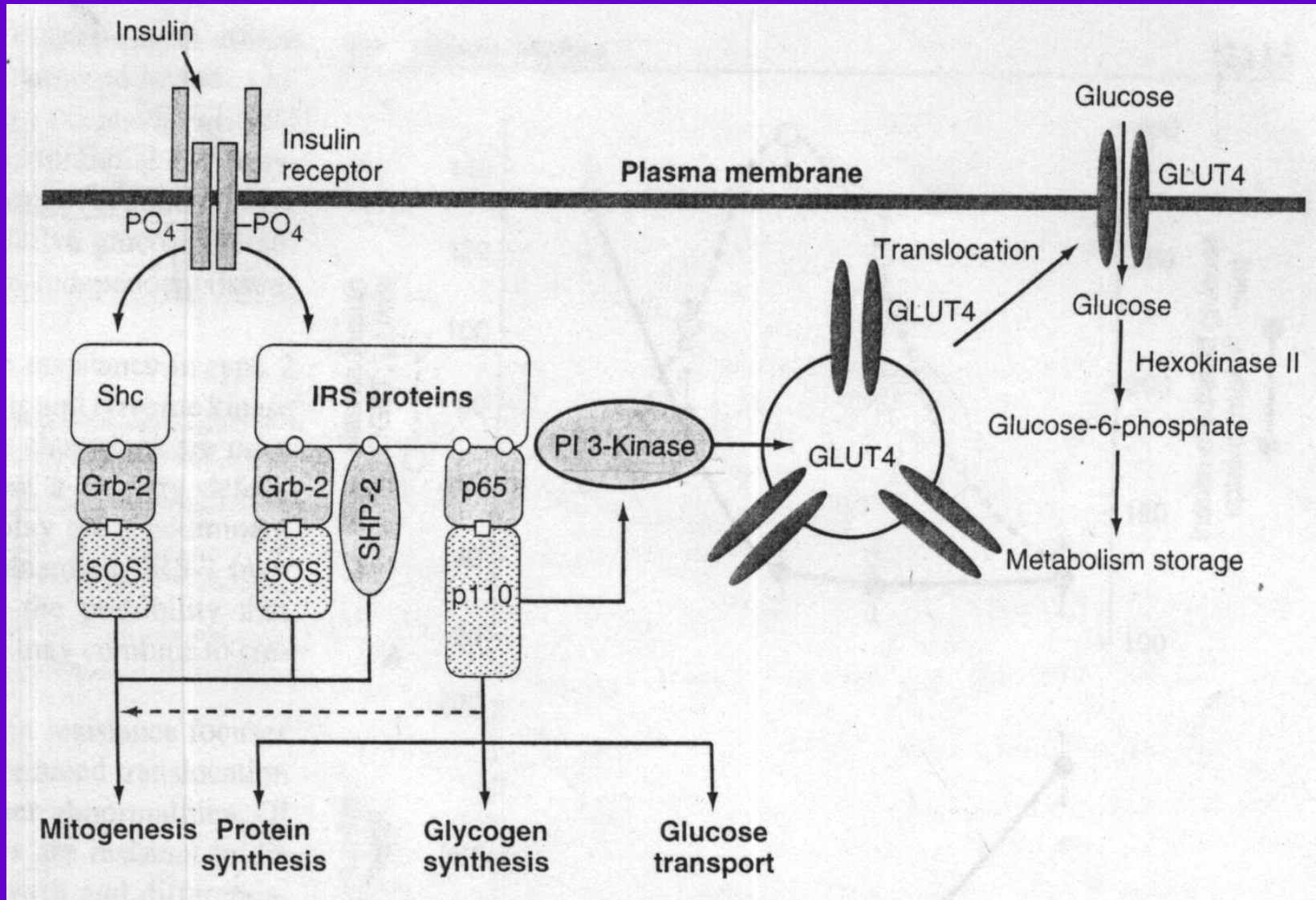
- Синдром Дауна
- Атаксия Фридрейха
- Хорея Геттингтона
- Синдром Лоренса-Муна-Бидля
- Порфирия
- Синдром Тернера и др.

Классификация СД

продолжение

- 4. Гестационный сахарный диабет (ГСД)
- это нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) или сахарный диабет впервые возникшие или выявленные во время беременности

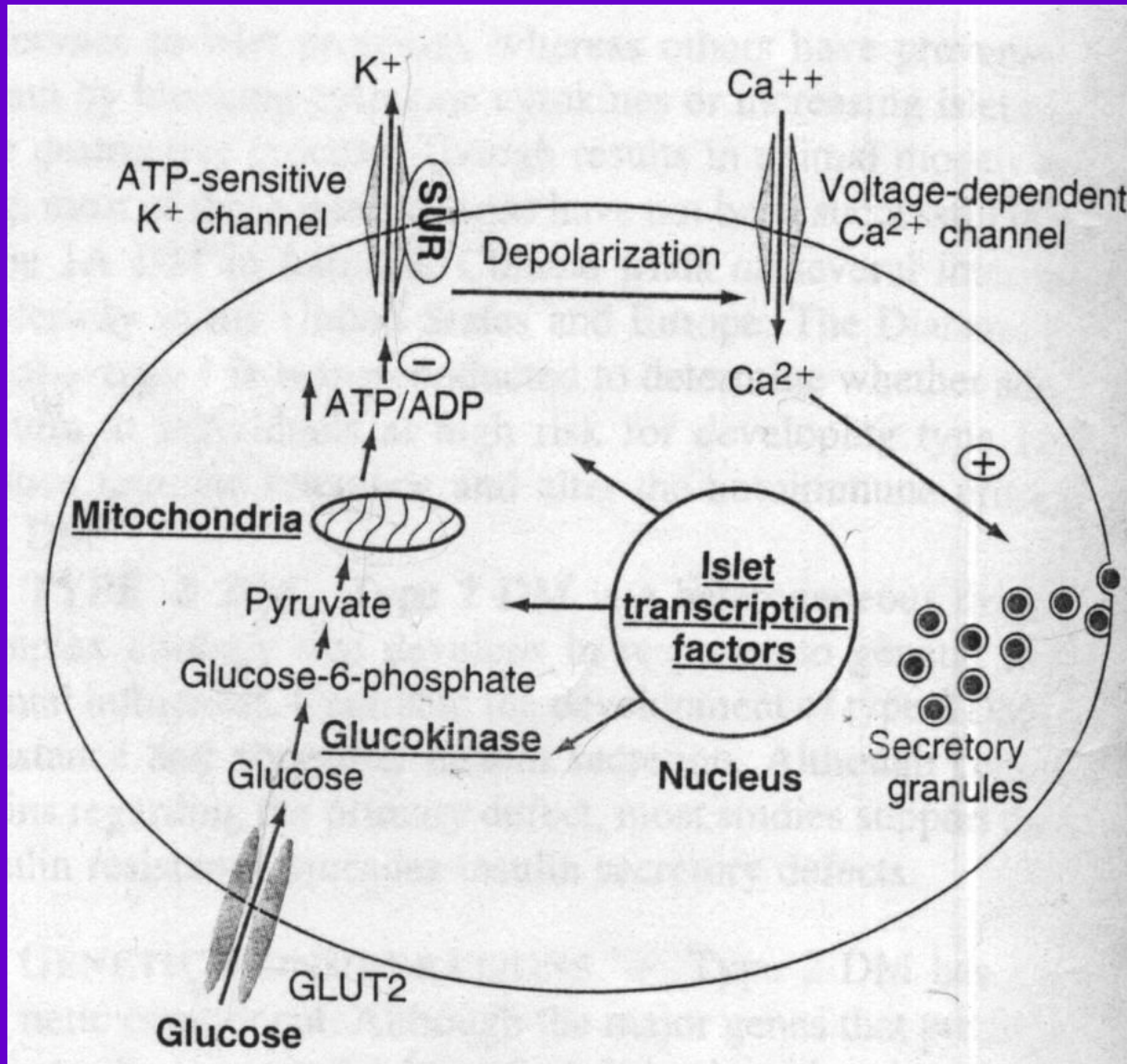
БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИНСУЛИНА



Возможные механизмы инсулинорезистентности

- Повышение уровня СЖК : блокируют эффект инсулина в печени и мышечной ткани, усиливают глюконеогенез в печени, стимулируют биосинтез гексозамина
- Увеличение продукции ФНО- α и снижение продукции адипонектина жировой тканью при ожирении.
- Снижение активности гликогенсинтазы из-за увеличения синтеза гексозамина

Нарушения секреции инсулина при диабете



НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ИНСУЛИНА



КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СД

	I тип	II тип
Жажда и полиурия	++	+/-
Ночной энурез (полиурия)	++	-
Слабость, утомляемость	++	+
Потеря веса	++	-
Нарушения зрения	+	++
Вульвовагиниты и/или зуд кожи	+	++
Периферическая нейропатия	+	++
Бессимптомное течение	-	++

Диабетический кетоацидоз и кетоацидотическая кома

Предрасполагающие факторы:

- Интеркуррентные заболевания
- Хирургические вмешательства
- Нарушения режима лечения (ошибки в назначении или дозировке инсулина)
- Беременность
- Несвоевременная диагностика СД 1 типа
- Терапия антагонистами инсулина
- Неприменение инсулина при СД 2 типа

Диабетический кетоацидоз и кома

Клиническая картина

- Нарастающая сухость кожи и слизистых
- Полиурия с переходом в олиго- и анурию
- Жажда
- Слабость, адинамия, сонливость
- Отсутствие аппетита, тошнота, рвота
- Запах ацетона при дыхании
- Одышка и дыхание Куссмауля
- В 30-50% случаев « абдоминальный синдром»

Диабетический кетоацидоз и кома

- *Лабораторные данные*
- Лейкоцитоз (не всегда связан с инфекцией)
- Гипергликемия, гиперкетонемия
- Повышение мочевины и креатинина
- Уровень натрия чаще нормальный
- Уровень калия нормальный или снижен
- КЩС декомпенсированный метаболический ацидоз

Гиперосмолярная некетоацидотическая кома

- **Причины:**
- **Выраженная относительная инсулиновая недостаточность + резкая дегидратация**

Провоцирующие факторы при гиперосмолярной коме

- Состояния, вызывающие дегидратацию:
- Рвота, диарея при инфекционных и хирургических заболеваниях
- Применение диуретиков, нарушения концентрационной функции почек,
- Ожоги, кровотечения,
- Бессознательные состояния
(невозможность потребления жидкости)

Гиперосмолярная кома

- Выраженная сухость кожи и слизистых
- Слабость адинамия, сонливость
- Полиурия, олиго- анурия
- Тургор кожи снижен
- Запах ацетона отсутствует
- Полиморфная неврологическая симптоматика

Гиперосмолярная кома

Лабораторные данные

- Гипергликемия более 30мМ/л
- Нормальные показатели КЩС
- Гипернатриемия
- Повышение осмолярности плазмы (ОП)
- ОП в мосм/л= $2 \times (\text{Na мэкв/л} + \text{К мэкв/л}) + \text{глюкоза мМ/л} + \text{мочевина мМ/л} + 0,3 \times \text{общий белок (г/л)}$. Норма 250-300

Дифференциальный диагноз

Гиперосмолярная кома	Кетоацидоз
<ul style="list-style-type: none">•Выраженная дегидратация без кетоацидоза•Часто кома•Гипервентиляции нет•Чаще пожилые•Неврологические симптомы часты•Сопутствующая патология ССС часто	<ul style="list-style-type: none">•Кетоацидоз при умеренной дегидратации•Кома редко•Гипервентиляция•Дети и молодые•Неврологические симптомы редки•Сопутствующая патология ССС редко

Лабораторные данные

Гиперосмолярная кома	Кетоацидотическая кома
<ul style="list-style-type: none">• Натрий в сыворотке нормален или повышен• Калий в сыворотке нормален или повышен• Бикарбонат сыворотки > 16 мэкв/л• pH нормален• Тромбозы часто• Смертность 20 – 50 %	<ul style="list-style-type: none">• Натрий в сыворотке нормален или снижен• Калий в сыворотке нормален или снижен• Бикарбонат сыворотки < 10 мэкв/л• pH $< 7,35$• Тромбозы редко• Смертность 1 – 10 %

Критерии диагноза (Федеральная целевая программа «СД», 2002)

Определение в плазме венозной крови	Натощак	Через 2 часа после приема глюкозы
Норма	4,0-:6,1	<7,8
Сахарный диабет	$\geq 7,0$	$\geq 11,1$
НТГ	< 7,0	>7,8 - < 11,1
НГН	$\geq 6,1 < 7,0$	<7,8

Критерии диагноза СД (Американская диабетологическая ассоциация, 2008)

- Нормальный уровень глюкозы плазмы крови натощак $< 5,6$ мМ/л
- Нарушенный уровень глюкозы плазмы крови натощак: $5,6 - 6,9$ мМ/л
- Сахарный диабет – уровень сахара плазмы крови натощак $\geq 7,0$ мМ/л
- Уровень сахара плазмы крови через 2 часа (ПТГ) как на предыдущем слайде.

ПОЗДНИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

МАКРОАНГИОПАТИЯ

Инсульт

Атеросклероз

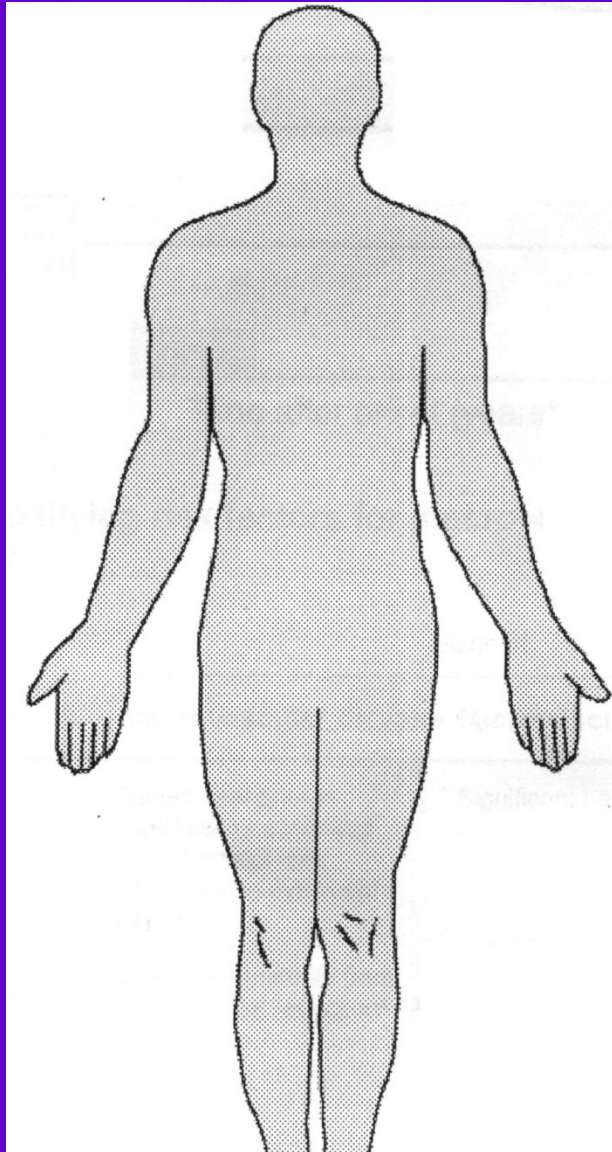
Стенокардия

Инфаркт

миокарда

Сердечная
недостаточность

Диабетическая
гангрена



МИКРОАНГИОПАТИЯ

Ретинопатия

Вегетативная
нейропатия

Нефропатия

Радикулопатия

Полинейропатия

Основные причины развития микроангиопатий

- Гликозилирование белков, гипоксия
- Усиление сорбитолового пути окисления глюкозы
- Дисфункция эндотелия: спазм, тромбообразование, усиление ренин-ангиотензиновой системы в сосудах
- Снижение синтеза белка (например, миелина)
- Активация перекисных путей окисления

Диабетические микроангиопатии

- Диабетическая ретинопатия (ДР) микрососудистые нарушения и изменения сетчатки, в терминальной стадии приводящие к полной потере зрения
- Диабетическая нефропатия: специфическое поражение почек с формированием диффузного или узелкового гломерулосклероза и ХПН

Классификация ДР

Стадия ДР	Характеристика изменений
Непролиферативная	Микроаневризмы, геморрагии, твердые эксудативные очаги. Макулопатия (эксудативная, ишемическая, отечная)
Препролиферативная	Множество ретинальных геморрагий, мягкие и твердые эксудативные очаги, неравномерный калибр сосудов
Пролиферативная	Рост новообразованных сосудов и фиброзной ткани, ретинальные и преретинальные кровоизлияния

Осложнения ДР

- Гемофтальм
- Тракционная и тотальная пролиферативно-экссудативная отслойка сетчатки
- Вторичная глаукома
- Субатрофия глазного яблока

Классификация ДН

- Стадия микроальбуминурии: 30-299 мг/сутки
- Стадия протеинурии с сохраненной азотовыделительной функцией (≥ 300 мг/сутки), нефротический синдром
- Стадия хронической почечной недостаточности

Расчет скорости клубочковой фильтрации :формула Кокрофта-Голта

- Для мужчин:
- $СКФ = 1,23 \times [(140 - \text{возраст в годах}) \times \text{масса тела в кг}] / \text{креатинин крови в мкмоль/л}$
- Для мужчин: Норма 100-150 мл/мин
- Для женщин:
- Норма 85-130 мл/мин

Диабетическая полинейропатия, классификация

- Поражение периферической нервной системы
- Диабетическая полинейропатия: сенсорная, моторная, сенсомоторная
- Диабетическая мононейропатия с поражением черепных или спинномозговых нервов
- Автономная (вегетативная) нейропатия:

Клиническая картина диабетической нейропатии

- **Сенсорная:** снижение чувствительности вибрационной, температурной, болевой, тактильной, проприоцептивной
- **Моторная :** мышечная слабость и атрофия, снижение сухожильных р-сов
- **Автономная:** кардиоваскулярная форма, гастроинтестинальная форма, урогенитальная форма

Клиника диабетической нейропатии (продолжение)

- **Кардиоваскулярная форма:**
ортостатическая гипотония – снижение АД >30 мм при перемене положения,
- Отсутствие ускорения ЧСС на вдохе и урежения- на выдохе, отрицательная проба Вальсальвы
- Сердечная недостаточность

Клиника диабетической нейропатии

продолжение

- **Гастроинтестинальная форма**
- Чередование эпизодов диареи и констипации. Ночная диарея.
- ДЖП
- **Урогенитальная форма:**
- Эректильная дисфункция
- Рефлюксы и предрасположенность к инфекции мочевыводящих путей

Макроангиопатии .Особенности ИБС при СД

- Одинаковая частота развития ИБС у мужчин и женщин
- Высокая частота безболевых (немых) форм ИБС и инфаркта миокарда
- Высокий риск внезапной смерти
- Высокая частота постинфарктных осложнений :кардиогенного шока, ХСН, нарушений сердечного ритма

Синдром диабетической стопы: классификация

- Нейропатическая форма:
 - а. Без остеоартропатии
 - б. С остеоартропатией (сустав Шарко)
остеопороз, остеолиз, гиперостозы,
спонтанные переломы костей стопы
- Нейро-ишемическая форма
- Ишемическая форма

Степени выраженности язвенного дефекта при синдроме ДС

- 0 – язвенный дефект отсутствует, есть сухость кожи, клювовидная деформация пальцев, выступание головок метатарзальных костей, другие костные и суставные аномалии
- 1 - Поверхностная язва без инфицирования
- 2 - Глубокая язва, инфицированная
- 3 – Глубокая язва с вовлечением костной ткани
- 4 - Ограниченная гангрена (пальца, стопы)
- 5 – Гангрена всей стопы

Клинические признаки ДС

Нейропатическая форма	Ишемическая форма
Сухая кожа, гиперкератоз. отсутствие бледности	Цвет кожи бледный или цианотичный
Деформация стоп, двусторонние отеки	Неспецифические деформации
Пульсация сохранена с обеих сторон	Перемежающаяся хромота
Безболезненные язвенные дефекты	Акральные некрозы, резко болезненные
Отсутствие субъективной симптоматики	Пульсация на артериях стоп резко снижена

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ СД

- **Исключение простых сахаров и легкоусвояемых углеводов**
- **Увеличение кратности приема пищи до 5 – 6 раз в день**
- **При СД I типа заместительная терапия инсулином**
- **При СД II типа преимущественная терапия сахароснижающими препаратами и диетой**

ЦЕЛЬ ЛЕЧЕНИЯ: достичь нормализации уровня глюкозы крови натощак ($<5,5$ ммоль/л) и после еды ($<7,8$ ммоль/л), исчезновения глюкозурии

ОСНОВНЫЕ ГРУППЫ ИНСУЛИНОВ

- Инсулины ультракороткого действия (Хумалог (Лизпро), Новорапид, действуют 3-4 часа
- Инсулины короткого действия (Актрапид НМ, Хумулин R, Инсуман рапид) – 7-8 часов
- Инсулины средней продолжительности действия (МонотардНМ, Протафан, Хумулин R, Инсуман базал) -18-20 часов
- Инсулины длительного действия Лантус (гларгин) – 24 часа
- Комбинированные препараты

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГИПОГЛИКЕМИИ

Адренэргические	Неврологические
Слабость	Головная боль
Потливость	Гипотермия
Тахикардия	Нарушение зрения
Сердцебиение	Заторможенность
Тремор	Оглушенность
Возбудимость	Амнезия
Раздражительность	Судороги
Покальвание губ	Кома
Чувство голода	

ПЕРОРАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

1.СТИМУЛЯТОРЫ СИНТЕЗА ИНСУЛИНА В БЕТА-КЛЕТКАХ

- Производные сульфанилмочевины:
 - Глибенкламид (манинил) -5-20 мг в сутки.
 - Гликлазид (диабетон) 80-320 мг в сутки
 - Глимепирид (амарил)1-8 мг в сутки
 - Гликвидон(глюренорм) 30-120 мг в сутки
- Меглитиниды, производные фенилаланина
 - Репаглинид (новоноорм): 0,5-16 мг в сутки
 - Натеглинид (старликс) 120-480 мг в сутки

Пероральные препараты

продолжение

- **2. Снижающие инсулинорезистентность жировой и мышечной ткани:**
- **Бигуаниды (метформин) 500-2000 мг в сутки на 2-3 приема**
- **Глитазоны: Пиоглитазон 15-45 мг в сутки в 1 прием, Росиглитазон 2-8 мг в сутки на 1-2 приема**

Уменьшающие всасывание: ингибиторы α -гликозидазы (акарбоза) 150-300 мг в сут.

Инкретины

1. Глюкозозависимый инсулиотропный пептид (ГИП)
- 2. Глюкагоноподобный пептид (ГПП-1)
 - Основным объектом их действия являются β -клетки. ГПП-1 активирует ген глюкокиназы и ген, активирующий транспорт глюкозы ГЛЮТ2. ГПП-1, снижает уровень глюкозы до нормы, но не вызывает гипогликемию., подавляет секрецию глюкагона,

Основные эффекты миметиков ГПП 1

- Потенцирует глюкозозависимую секрецию инсулина, усиливает секрецию инсулина
- Повышает экспрессию гена инсулина
- Повышает экспрессию генов глюкокиназы, ГЛЮТ 2. Подавляет секрецию глюкагона
- Оказывает митотическое действие на β -клетки и способствует дифференцировке клеток предшественников протоков
- Подавляет апоптоз β –клеток

Препараты , разрешенные к применению в РФ

- **Препараты синтетических аналогов
ГПП-1: Эксенатид (баета)**

**Игибиторы фермента ДПП-4
(дипептидилпептидазы-4): продлевает
активность собственного ГПП в
организме:**

**Вилдаглиптин (галвус), ситаглиптин
(янувия)**

Цели терапии СД 2 типа

- Одним из наиболее признанных международных алгоритмов лечения СД2 является совместный алгоритм ADA (Американской диабетической ассоциации) и EASD (Европейской ассоциации по изучению диабета), предложенный в 2006 г. и измененный в 2009 гг.
- В этом документе терапия СД2 распределена на 2 ряда:
- терапия 1-го ряда – с наиболее доказанным терапевтическим эффектом и
- терапия 2-го ряда – с меньшим уровнем доказанности.

Терапия 1-го ряда

- **Цель** достижение и поддержание уровня гликозилированного гемоглобина HbA 1C меньше 7%
- Терапия 1 ряда:
- Изменение образа жизни + МЕТФОРМИН
- Если через 2-3 мес уровень ГГ остается больше 7% добавляется препарат СМ или базальный инсулин, особенно когда ГГ больше 8,5%.
- Если комбинированная терапия неэффективна переходят к интенсивной инсулинотерапии

Терапия 2-го ряда

- К модификации образа жизни и метформину можно добавить:
- Тиазолидиндион (пиоглитазон)
- Агонисты ГПП-1: эксенатид
- Если целевые значения ГГ не достигаются – добавление препаратов СМ или инсулина

Индивидуальный выбор целей терапии по уровню HbA1c

- Возраст: Молодой Средний Пожилой и/или ОПЖ* <5 лет
- Нет тяжелых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии соответственно <6,5% , <7,0% , <7,5%
- Есть тяжелые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии соответственно <7,0%, <7,5% <8,0%

Соответствие уровня HbA_{1c} и глюкозы плазмы крови натощак

• HbA _{1c} , %	ГПН мМ/л	ГП через 2 ч мМ/л
• <6,5	<6,5	<8,0
• <7,0	<7,0	<9,0
• <7,5	<7,5	<10,0
• <8,0	<8,0	<11,0

Наиболее рациональные сочетания препаратов

- МЕТ + иДПП-4,
- МЕТ + аГПП-1,
- МЕТ + СМ или глинид