

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ЭНДОКРИНОЛОГИИ

**САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: ОБНОВЛЕНИЕ
КЛАССИФИКАЦИИ И ОСОБЕННОСТИ
ДИАГНОСТИКИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ**

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2021

УДК 616.379-008.64-07(075.8)
ББК 54.15я73
С22

Учебное издание

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 19.05.2021 г., протокол № 5

Авторы: д-р мед. наук, проф. Т. В. Мохорт; д-р мед. наук, проф. А. П. Шепелькевич; канд. мед. наук, доц. Е. И. Шишко; канд. мед. наук, доц. Е. Г. Мохорт; канд. мед. наук Ю. В. Дыдышко; канд. мед. наук О. Н. Шишко; канд. мед. наук Н. В. Карлович; ассист. М. А. Машкова

Мохорт Татьяна Вячеславовна
Шепелькевич Алла Петровна
Шишко Елена Ивановна и др.

Рецензенты: канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней № 2 с курсом эндокринологии Гомельского государственного медицинского университета О. Н. Василькова; 1-я каф. внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: ОБНОВЛЕНИЕ КЛАССИФИКАЦИИ И ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ

Учебно-методическое пособие

Сахарный диабет: обновление классификации и особенности диагностики различных типов : учебно-методическое пособие / Т. В. Мохорт [и др.]. – Минск : БГМУ, 2021. – 31 с.

ISBN 978-985-21-0928-4.

Рассматривается обновленная классификация сахарного диабета с современными подходами к диагностике.

Предназначено для студентов 5–6-го курсов лечебного и военно-медицинского факультетов и медицинского факультета иностранных учащихся.

УДК 616.379-008.64-07(075.8)
ББК 54.15я73

Ответственная за выпуск Т. В. Мохорт
Редактор И. А. Соловьёва
Компьютерная вёрстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 02.11.21. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,86. Уч.-изд. л. 1,46. Тираж 30 экз. Заказ 533.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978-985-21-0928-4

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
Мотивационная характеристика темы	3
Введение	4
Сахарный диабет 1-го типа	8
Сахарный диабет 2-го типа	9
Гибридные формы сахарного диабета	11
Другие специфические типы сахарного диабета	14
Моногенные формы сахарного диабета	15
Сахарный диабет, индуцированный лекарствами или химикатами	18
Неклассифицированный сахарный диабет	20
Гипергликемия, впервые выявленная во время беременности	21
Целевые критерии компенсации СД	22
Заключение	24
Самоконтроль усвоения темы	24
Список использованной литературы	28

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТ — антитела
ГКС — глюкокортикостероиды
ГСД — гестационный сахарный диабет
ИР — инсулинорезистентность
ИТ — инсулинотерапия
ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест
СД — сахарный диабет
СД1 — сахарный диабет 1-го типа
СД2 — сахарный диабет 2-го типа
LADA — Latent Autoimmune Diabetes of Adult (латентным аутоиммунным диабетом)
GAD65 — глутаматдекарбоксилаза
MODY — maturity onset diabetes of the young (диабет зрелого типа у молодых)
Hb _{A1c} — гликированный гемоглобин

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Общее время занятия: 7 ч.

В мире отмечается рост распространенности и заболеваемости СД. Актуальность изменения подходов к классификации СД обусловлена многообразием клинических проявлений и необходимостью дифференцированного выбора тактики лечения. Ранняя диагностика и своевременное начало терапии позволяет улучшить прогноз у больных диабетом и отсрочить развитие как поздних осложнений, так и угрожающих жизни состояний.

Цель занятия: изучить обновленную классификацию СД (ВОЗ 2019 г.) и современные критерии диагностики различных типов данного заболевания.

Задачи занятия:

1. Изучить классификацию СД (ВОЗ 2019 г.).
2. Освоить основные критерии диагностики различных типов СД.
3. Уметь обосновывать клинический диагноз в соответствии с современной классификацией.

ВВЕДЕНИЕ

СД по оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) занимает первое место по распространенности среди неинфекционной патологии и является заболеванием, которое характеризуется прогрессирующим ростом количества пациентов и негативным влиянием на качество и продолжительность жизни.

СД, по мнению экспертов ВОЗ, занимает 1-е место среди заболеваний, приводящих к инвалидности, и 4-е — к смертности. Пациенты с СД в 2–3 раза чаще умирают от болезней сердца и инсультов, теряют зрение в 10 раз чаще, чем остальное население. В итоге более 10 % расходов на здравоохранение затрачивается на СД.

Тенденции, которые регистрируются в Республике Беларусь, не отличаются от общемировых. Согласно данным национального регистра, распространенность основных типов СД возросла для СД1 с 110,55 до 188,37 случаев на 100 000 человек и для СД 2 типа с 995,65 до 3331,9 на 100 000 человек в период с 2009 г. до 2019 г. При этом средний возраст на момент смерти при СД1 в 2019 г. составил 55,6 лет. В Республике Беларусь на начало 2020 г. состояло под наблюдением 352 538 пациентов с СД, из них 18 110 с СД1, в т. ч. 2438 детей.

В тоже время, определение СД как синдрома хронической гипергликемии, подразумевает потенциальную роль различных этиологических факторов, вызывающих развитие патологии. Диагностические критерии, определяющих наличие СД и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999–2013 гг.) приведены в табл. 1 [2].

Таблица 1

Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений гликемии

Показатель		Норма	Предиабет	СД
Гликемия, ммоль/л	натощак, цельная капиллярная кровь	< 5,6	> 5,6 < 6,1 нарушенная гликемия натощак	> 6,1
	натощак, плазма венозной крови	< 6,1	> 6,1 < 7,0 нарушенная гликемия натощак	> 7,0
	через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы (цельная капиллярная кровь, плазма венозной крови)	< 7,8	> 7,8 < 11,1 нарушенная толерантность к глюкозе	> 11,1
Hb _{A1c} , %	цельная кровь	< 5,7	> 5,7 < 6,5	> 6,5

Предиабет — термин, который используется в отношении лиц, уровень глюкозы в крови которых не соответствует критериям СД, однако яв-

14. *New-onset diabetes after kidney transplantation — changes and challenges* / C. J. Yates [et al.] // National Library of Medicine [Electronic resource]. Mode of access : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/221236071>. Date of access : 17.04.2021.

15. *Acute and 2-week exposure to prednisolone impair different aspects of beta-cell function in healthy men* / D. H. van Raalte // National Library of Medicine [Electronic resource]. Mode of access : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20124412>. Date of access : 19.04.2021.

16. *Acute and selective regulation of glyceroneogenesis and cytosolic phosphoenolpyruvate carboxykinase in adipose tissue by thiazolidinediones in type 2 diabetes* / T. Cadoual [et al.] // *Diabetologia*. 2007. 50. P. 666–675.

17. *Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options?* D. H. van Raalte // *Eur J Clin Invest*. [Electronic resource]. Mode of access : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19200161>. Date of access : 23.04.2021.

18. *Statins treatment and new-onset diabetes: a review of proposed mechanisms* / M. Braut [et al.] // *Metabolism*. 2014. 63. P. 735–745.

19. *Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycaemic control.* / M. Nakata [et al.]. *Diabetologia*. 2006. 49. P. 1881–1892.

20. *Differing effect of statins on insulin sensitivity in non-diabetics: a systematic review and meta-analysis* / W. L. Baker, [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2010. 87. P. 98–107.

21. *Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study* / A. A. Carter [et al.] // *BMJ* [Electronic resource]. Mode of access : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3898149>. Date of access : 25.04.2021.

22. *Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population* / N. L. Zaharan [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2013. 75. P. 1118–1124.

23. *Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in healthcare* / M. De Hert [et al.] // *World Psychiatry*. 2011. 10. P. 52–77.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *IDF Diabetes Atlas 9th edition 2019* [Electronic resource] / International Diabetes Federation. Mode of access : diabetesatlas.org. Date of access : 03.03.2021.
2. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications : report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus* [Electronic resource]. // WHO. Mode of access : apps.who.int/handle/10665/66040. Date of access : 03.03.2021.
3. *Diabetes mellitus: report of a WHO study group* [Electronic resource] // WHO. Mode of access : apps.who.int/handle/10665/39592. Date of access : 04.03.2021.
4. *Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes Association* // *Diabetes Care*. 2020. № 43 (Supplement 1). P. 14–31.
5. *Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables* // E. Ahlqvist [et al.] // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018. № 6(5). P. 361–369.
6. *Classification of diabetes mellitus*. [Electronic resource] // WHO. Mode of access : who.int/publications/item/classification-of-diabetes-mellitus. Date of access : 21.03.2021
7. *Клинические протоколы по эндокринологии (взрослое население) [Электронный ресурс] / Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения. Режим доступа : <https://makaenka17med.by/respublikanskij-tsentr-endokrinologii/informatsiya-dlya-spetsialistov-endokrinologioheskoj-sluzhbo/1341-klinicheskie-protokoly-po-endokrinologii-uzrosloe-naselenie>. Дата доступа: 27.03.2021.*
8. *Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement From an International Expert Panel* / R. Buzzetti [et al.] // *Diabetes*. 2020. № 69 (10). P. 2037–2047.
9. *Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy / a World Health Organisation Guideline* // *Diabetes Res Clin Pract*. 2014. № 103(3). P. 341–363.
10. *Maturity-Onset Diabetes of the Young Overview* / R. Naylor, A. Knight Johnson, D. del Giudice // *GeneReviews* [Electronic resource]. Mode of access : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/book/NBK500456/>. Date of access : 05.04.2021.
11. *Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range* / T. Battelino [et al.] // *Diabetes Care*. 2019. 42(8) P. 1593–1603.
12. *Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment* / Jessica L. Hwang and Roy E. Weiss // *Diabetes Metab. Res. Rev*. 2014. 30(2). P. 96–102.
13. *Diabetes before and after lung transplantation in patients with cystic fibrosis and other lung diseases*. Belle-van Meerkerk G [et al.] // *Diabet Med*. 2012. № 29. P. 159–162.

ляется слишком высоким, чтобы считаться нормальным. Считается, что пациент имеет преддиабет, если у него выявляют нарушения уровня глюкозы в крови натощак, либо нарушения толерантности к глюкозе, либо уровень гликозилированного гемоглобина (Hb_{A1c}) в диапазоне 5,7–6,4 %. Стоит понимать, что преддиабет рассматривают не как собственно нозологическую единицу, а скорее как признак повышенного риска развития СД и сердечно-сосудистых заболеваний. Отмечается, что преддиабет также ассоциируется с ожирением (особенно абдоминальным или висцеральным), дислипидемией, повышенным уровнем триглицеридов и пониженным уровнем холестерина, липопротеинов высокой плотности в крови, артериальной гипертензией.

Подготовка данного учебно-методического пособия совпала по времени с завершающим этапом подготовки рабочей группой национальных протоколов диагностики и лечения СД, рабочая версия которых доступна на сайте Республиканского центра медицинской реабилитации и бальнеолечения, поэтому при указании диагностических критериев использована указанная версия. Согласно общепринятым подходам, диагноз СД устанавливается на основании сочетания любых двух лабораторных показателей, соответствующих диагностическим критериям СД:

- глюкоза крови натощак (два анализа, выполненные в разные дни);
- глюкоза крови натощак и через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы;
- глюкоза крови натощак и Hb_{A1c} ;
- глюкоза крови в случайном анализе более 11,1 ммоль/л при наличии

классических симптомов гипергликемии или дегидратации и катаболизма.

При выявлении гипергликемии на фоне критического состояния, обусловленного различными интеркуррентными заболеваниями (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, большое хирургическое вмешательство и т. д.), необходимо дифференцировать стрессовую гипергликемию (гипергликемия критического состояния), впервые выявленный СД и декомпенсацию СД, диагностированную ранее. Для установления диагноза в случае впервые выявленной гипергликемии при экстренной госпитализации для этой цели необходимо оценить Hb_{A1c} . Уровень $Hb_{A1c} > 6,5 \%$ свидетельствует о наличии СД.

Для выбора тактики лечения важно понимание этиологии заболевания. Традиционно СД разделяется на два основных типа: *СД1* и *СД2*. Они различались возрастом манифестации заболевания, наличием или отсутствием ожирения, степенью потери функции β -клеток, наличием проявлений ИР, выраженностью аутоагрессии (наличие диабет-ассоциированных аутоантител) и потребностью в введении инсулина для выживания. Однако клинические наблюдения свидетельствуют о существовании «промежуточных» форм СД, которые не могут с высокой степенью точности отнесены к *СД1* или *СД2*.

В 80-е гг. прошлого века ВОЗ предложила первую широко известную и принятую во всем мире этиологическую классификацию СД, которая периодически изменяется.

Американская диабетологическая ассоциация в течение многих лет классифицирует СД на 4 типа:

- *1-ый тип* — аутоиммунный СД, обусловленный деструкцией β -клеток и проявляющийся абсолютным дефицитом инсулина;
- *2-ой тип* — СД, сопровождающийся неадекватной секрецией инсулина β -клетками, в основе которой лежит ИР;
- *гестационный СД* — СД, диагностируемый во 2-ом или 3-ем триместре беременности при отсутствии достоверных проявлений СД до беременности;
- *специфический тип СД*, включающий СД, вызванный другими причинами (в т. ч. моногенный СД и др.): СД, вызванный патологией экзокринной части поджелудочной железы (панкреатит и муковисцидоз); лекарственно-индуцированный СД (включая использование ГКС и лечение по поводу ВИЧ/СПИД и органной трансплантации).

В последние годы прозвучали призывы пересмотреть и обновить систему классификации СД, т. к. многие пациенты не соответствовали ни одному из типов СД. Это касается LADA, спорных проявлений СД1 и СД2.

Актуальность изменения подходов к классификации СД обусловлена многообразием клинических проявлений заболевания хронической гипергликемии и необходимостью дифференцированного выбора тактики лечения. Причины, определяющие необходимость использования новых классификационных подходов, включают:

- уменьшение различий в фенотипах СД1 и СД2 по мере увеличения распространенности ожирения в детском и молодом возрасте;
- выявление СД1 в зрелом возрасте, в т. ч. при ассоциации с различными аутоиммунными заболеваниями;
- разработки в области молекулярной генетики, которые позволяют выявлять моногенные формы СД, определяющие нарушение функции β -клеток или чувствительности к инсулину и др.

В 2018 г. Ahlqvist, E. и соавт. опубликовали результаты проведенного в Скандинавских странах (Швеция, Финляндия) исследования данных более 10 000 пациентов старше 18 лет. На основании анализа возраста при установлении диагноза, индекса массы тела, уровней Hb_{A1c} , антител к GAD65 и др. диабет-ассоциированных АТ, оценки функции β -клеток и резистентности к инсулину, генотипирования, были дифференцированы 5 кластеров СД2. Согласно данным приведенного анализа из 93,6 % пациентов имели СД2, включающего:

- *кластер 1*: «Тяжелый аутоиммунный диабет» (SAID — severe autoimmune diabetes);

14. Противопоказания для проведения стандартного перорального теста толерантности к глюкозе:

- а) подозрение на тиреотоксикоз;
- б) манифестация СД;
- в) подозрение на наличие несахарного диабета;
- г) неотложные состояния, травмы, острые заболевания;
- д) оперативные вмешательства;
- е) кратковременный прием лекарственных средств, повышающих уровень гликемии.

Ответы: 1 — а; 2 — в; 3 — а, б, е; 4 — а, в, е; 5 — а, д; 6 — г; 7 — г; 8 — б, в; 9 — в, г; 10 — б, г; 11 — д; 12 — г; 13 — а, г; 14 — б, г, д, е.

9. Уровень гликемии, при которой выставляется диагноз СД:

- а) гликированный гемоглобин более 6,0 %;
- б) уровень гликемии натощак более 7,0 ммоль/л (цельная капиллярная) или более 8,0 ммоль/л (плазма венозной крови);
- в) уровень гликемии натощак более 6,1 ммоль/л (цельная капиллярная) или более 7,0 ммоль/л (плазма венозной крови);
- г) постпрандиальное повышение уровня гликемии больше или равен 11,1 ммоль/л;
- д) постпрандиальное повышение уровня гликемии выше 7,8 ммоль/л.

10. Уровень гликемии, при котором выставляется диагноз нарушение толерантности к глюкозе:

- а) уровень гликемии натощак более 6,1 ммоль/л (цельная капиллярная кровь) или более 7,0 ммоль/л (плазма венозной крови);
- б) уровень гликемии натощак менее 6,1 ммоль/л (цельная капиллярная кровь) или менее 7,0 ммоль/л (плазма венозной крови);
- в) гликированный гемоглобин более 6,5 %;
- г) через 2 ч после проведения перорального теста толерантности к глюкозе уровень гликемии более или равен 7,8 ммоль/л, но менее 11,1 ммоль/л;
- д) через 2 ч после проведения перорального теста толерантности к глюкозе уровень гликемии менее или равен 7,8 ммоль/л, но более 11,1 ммоль/л.

11. Гликированный гемоглобин отражает компенсацию СД:

- а) на сегодняшний день (сутки);
- б) ретроспективно за предыдущие 24 ч;
- в) ретроспективно за предыдущие 20 дней;
- г) ретроспективно за предыдущие 60 дней;
- д) ретроспективно за предыдущие 120 дней.

12. С какой целью определяется уровень С-пептида при сахарном диабете:

- а) для дифференциальной диагностики СД1 от других типов СД;
- б) для дифференциальной диагностики СД1 от ГСД;
- в) для дифференциальной диагностики СД2 от ГСД;
- г) для дифференциальной диагностики СД1 от СД2;
- д) для дифференциальной диагностики СД2 от других типов СД.

13. Целевые критерии компенсации СД у взрослых основываются на определении уровня Hb_{A1c} и зависят от:

- а) возраста пациента;
- б) веса пациента;
- в) длительности заболевания СД;
- г) ожидаемой продолжительности жизни и наличия сопутствующей патологии и осложнений СД;
- д) стадии хронической болезни почек.

- *кластер 2*: «Тяжелый инсулин-дефицитный диабет» (SIDD — severe insulin-deficient diabetes);
- *кластер 3*: «Тяжелый инсулинорезистентный диабет» (SIRD — severe insulin-resistant diabetes);
- *кластер 4*: «Умеренный диабет, связанный с ожирением» (MOD — mild obesity-related diabetes);
- *кластер 5*: «Умеренный возрастной диабет» (MARD — mild age-related diabetes).

Предложенная классификация может помочь идентифицировать пациентов с повышенным риском осложнений и выявить новые аспекты в понимании патогенеза болезни. Исследователи не предлагают избавиться от устоявшейся терминологии и классификации типов СД. Данный подход не может быть использован в реальной клинической практике, т. к. врачи первичного звена не имеют возможности использования всех перечисленных исследований.

Накопление новых данных о СД привело к тому, что в 2019 г. ВОЗ обновила классификацию СД, которая, как и ранее, построена по этиопатогенетическому принципу. Поскольку хроническая гипергликемия является определяющим общим признаком всех типов СД, различия в причинах развития заболевания и основные патогенетические механизмы его прогрессирования в идеале должны определяться посредством определения признаков, специфичных и исключительных для этого типа СД, что позволит дифференцированно определять лечебную тактику. Кроме того, систему классификации можно широко использовать для проведения эпидемиологических исследований и научных разработок, направленных на изучение этиопатогенеза и разработку превентивных технологий.

Предложенная ВОЗ в 2019 г. *оптимизированная классификация* основана на возможности дифференцирования типов СД в реальной клинической практике и доступности для врачей первичного звена медицинской помощи. Данная классификация, которая основана на простых и легко доступных клинических параметрах для определения основных, наиболее часто встречающихся подтипов СД, представлена в табл. 2.

Таблица 2

Классификация СД (ВОЗ, 2019 г.)

Тип СД	Характеристика заболевания
1-й	Иммуноопосредованный СД
2-й	С преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью
Гибридные формы	Медленно развивающийся иммуноопосредованный СД; СД2, склонный к кетозу

Тип СД	Характеристика заболевания
Другие специфические типы	– моногенные дефекты, обуславливающие нарушение функции β-клеток; – моногенные дефекты, обуславливающие нарушение действия инсулина; – болезни экзокринной части поджелудочной железы; эндокринопатии; – СД, индуцированный лекарственными препаратами и химикатами; – СД, индуцированный инфекциями; – необычные (редкие) формы инсулин-опосредованного диабета; – другие генетические синдромы, сочетающиеся с СД
Неклассифицированные формы диабета	
Гипергликемия, впервые выявленная во время беременности	СД, впервые выявленный при беременности; ГСД

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 1-ГО ТИПА

В последние десятилетия отмечается прирост заболеваемости СД1 в детском возрасте на 3–4 %. Несмотря на то что этот тип СД многие годы называется «детским или юношеским», данные о глобальных тенденциях в распространенности и заболеваемости СД1, доступные из исследовательского проекта Биобанка Великобритании, свидетельствуют о том, что 42 % случаев СД1 возникли в возрасте после 30 лет (4 % от всех случаев СД1).

От 70 % до 90 % людей с СД1 при диагностике имеют доказательства иммуноопосредованного процесса — наличие АТ к антигенам β-клеток: АТ к инсулину (IAA), к GAD65, тирозинфосфатаза-подобному белку (IA-2A), к цитоплазматическим антигенам островковых клеток (ICA) и к транспортерам цинка — ZnT8. Имеется сильная ассоциация заболевания с генами главного комплекса гистосовместимости (HLA) в области DQA, DQB.

Классический вариант дебюта СД1 характеризуется острым началом с развитием полиурии, полидипсии, жажды. Отмечается значительное снижение массы тела. Состояние пациента быстро ухудшается, развивается ацетонурия. Отсутствие своевременного назначения инсулина может привести к развитию кетоацидотической комы, тяжелому состоянию пациента. У детей уже к концу первого года заболевания остаточная секреция β-клеток практически отсутствует.

При развитии заболевания в возрасте старше 25 лет манифестация заболевания может быть не столь стремительной, а ухудшение состояния вплоть до развития кетоацидоза может происходить на фоне стресса или присоединения инфекции. Это связано с тем, что темпы аутоиммунного повреждения

3. Для установления диагноза СД1:

- а) достаточно выявления характерной симптоматики и гипергликемии;
- б) необходимо определение уровня инсулина и С-пептида;
- в) необходимо проведение теста на толерантность к глюкозе;
- г) достаточно выявления глюкозурии и кетонурии;
- д) достаточно выявления гипергликемии;
- е) необходимо определение уровня гликированного гемоглобина.

4. Для установления диагноза СД2:

- а) достаточно выявления характерной симптоматики и гипергликемии;
- б) необходимо определение уровня инсулина и С-пептида;
- в) необходимо проведение теста на толерантность к глюкозе;
- г) достаточно выявления глюкозурии и кетонурии;
- д) достаточно выявления гипергликемии;
- е) необходимо определение уровня гликированного гемоглобина.

5. Гибридные формы СД (ВОЗ 2019 г.) включают:

- а) медленно развивающийся иммуноопосредованный СД;
- б) MODY-1, MODY-2;
- в) панкреатогенный СД;
- г) СД, индуцированный лекарствами;
- д) СД2, склонный в кетозу.

6. Характерными для СД2 клиническими проявлениями являются:

- а) избыток массы тела;
- б) избыток массы тела в сочетании с артериальной гипертензией и дислипидемией;
- в) артериальная гипертензия;
- г) все выше перечисленное;
- д) дефицит массы тела.

7. Традиционный срок беременности верификации гестационного СД:

- а) 6–8 недель;
- б) 12–16 недель;
- в) 16–18 недель;
- г) 24–28 недель;
- д) 32–36 недель.

8. Диагноз «СД во время беременности» следует ставить при наличии одного или нескольких из перечисленных ниже критериев:

- а) уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л;
- б) уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л;
- в) уровень глюкозы плазмы через 1 ч после приема внутрь глюкозы в дозе 75 г $\geq 11,1$ ммоль/л;
- г) уровень глюкозы плазмы через 2 ч после приема внутрь глюкозы в дозе 75 г $\geq 11,1$ ммоль/л.

Таблица 9

Целевые показатели гликемического контроля при непрерывном мониторинге гликемии

Категория пациентов	Время в целевом диапазоне	Время в гипогликемии	Время в гипергликемии
СД1 и СД2	> 70 % (3,9–10,0 моль/л)	< 4 % (< 3,9 моль/л; < 3,0 моль/л — < 1 %)	< 25 % (> 10,0 моль/л; >13,9 моль/л — < 5 %)
СД1 и СД2 «хрупких» пациентов	> 50 % (3,9–10,0 моль/л)	< 1% (< 3,9 моль/л)	90 % (>10,0 моль/л > 50 %; >13,9 моль/л < 10 %)
СД1 при беременности	> 70 % (3,5–7,8 моль/л)	< 4% (<3,5 моль/л — < 4 %); < 3,0 моль/л — < 1 %)	< 25 % (> 7,8 моль/л)
ГСД и СД2 при беременности	> 85–90% (3,5–7,8 моль/л)	< 4 % (< 3,5 моль/л)	< 10 % (> 7,8 моль/л)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Очевидно, что современная классификация СД, предложенная ВОЗ в 2019 г., построена на потенциальной оценке новых данных по особенностям развития и лечения СД и будет полезна в реальной клинической практике. Дополнения по критериям диагностики и целевым уровням контроля гликемии позволят не только точнее устанавливать диагноз, но и добиваться оптимального контроля над СД с целью улучшения качества и продолжительности жизни.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

1. СД1 обусловлен:

- а) абсолютным дефицитом инсулина вследствие аутоиммунной гибели β-клеток;
- б) нарушением чувствительности периферических клеток к инсулину;
- в) абсолютным дефицитом инсулина вследствие некроза β-клеток при панкреатических заболеваниях.

2. СД2 обусловлен:

- а) абсолютным дефицитом инсулина вследствие аутоиммунной гибели β-клеток;
- б) нарушением чувствительности периферических клеток к инсулину;
- в) нарушением чувствительности периферических клеток к инсулину и нарушениями ритма инсулиновой секреции.

β-клеток у взрослых несколько иные, остаточная секреция инсулина в ряде случаев сохраняется достаточно долго, однако в дальнейшем секреция инсулина постепенно снижается и развивается абсолютный дефицит инсулина.

При необходимости дифференциальной диагностики диагноз подтверждается сниженным уровнем сывороточного С-пептида и выявлением повышенных уровней диабет-ассоциированных антител. АТ к антигенам клеток поджелудочной железы, доступные к лабораторному определению, включают: АТ к GAD65, АТ к тирозинфосфатазе (IA-2), АТ к островковым клеткам (ICA), АТ к транспортеру цинка 8 (ZnT8) и АТ к инсулину. Подтверждение СД1 определяет необходимость заместительной ИТ.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-ГО ТИПА

СД2 составляет 90–95 % всех типов СД и является серьезной глобальной проблемой здравоохранения, которая сложилась вследствие быстрых культурных, экономических и социальных изменений, старения населения, нарастания урбанизации, увеличения потребления обработанных пищевых продуктов и сахаросодержащих продуктов, низкой физической активности и роста распространенности ожирения. СД2 наиболее часто встречается у взрослых, но с учетом распространенности избыточной массы тела и ожирения у детей, в последние годы отмечается рост количества детей и подростков с этим заболеванием.

Общепринятые характеристики СД2 включают сочетание дисфункции β-клеток с относительной недостаточностью инсулина и ИР на фоне избыточного веса или ожирения с преимущественным накоплением жировой ткани в области внутренних органов (висцеральное ожирение). Патофизиологические механизмы развития СД2 отражают несколько различных механизмов, поэтому, вполне вероятно, что в будущем будут определены его подтипы.

СД2 часто остается недиагностированным в течение многих лет в связи с олигосимптомностью, но хроническая гипергликемия, не приводящая к заметным симптомам СД (полиурии, полидипсии, похуданию), определяет более чем двукратное повышение риска сердечно-сосудистой патологии и микрососудистых осложнений (ретинопатии, нефропатии, нейропатии). Осложнения СД представляют собой особую проблему при манифестации СД2 в молодом возрасте, т. к. приводят к инвалидизации, ограничениям в качестве жизни и преждевременной смерти.

Факторы риска развития СД2:

- избыточная масса тела или ожирение: индекс массы тела (ИМТ) > 25 кг/м²;
- возраст старше 45 лет;

- семейный анамнез (СД у родственников первой степени родства);
- артериальная гипертензия: артериальное давление (АД) > 140/90 мм рт.ст. или регулярное использование антигипертензивных препаратов;
- наличие других сердечно-сосудистых заболеваний;
- гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия;
- привычно низкая физическая активность (ходьба или другая динамическая физическая нагрузка менее 30 мин в день или менее 3 ч в неделю);
- рождение ребенка с массой > 4 кг или данные о наличии СД в анамнезе;

- синдром поликистозных яичников.

Риск СД2 расценивают как высокий при избыточной массе тела или ожирении и наличии 1 (или более) любого другого фактора риска.

Клинические диагностические критерии СД2:

- возраст 45 лет и старше;
- избыточная масса тела или ожирение по абдоминальному типу;
- отсутствие кетонурии;
- отягощенная по СД2 наследственность.

Кетоацидоз развивается редко и обычно связан со стрессом в результате другого заболевания, например инфекции. У пожилых людей может развиваться гиперосмолярная кома.

В связи с олигосимптомностью для установления диагноза требуется двукратное получение патологических лабораторных данных.

Hb_{A1c} не рекомендуется для использования в качестве теста диагностики СД при анемии, гемоглобинопатии, проведении гемодиализа, недавней кровопотере или после переливания крови, лечения эритропоэтином.

ПГТТ с нагрузкой 75 г глюкозы проводится при получении сомнительных значений гликемии. ПГТТ не проводится:

- на фоне острых заболеваний;
- на фоне краткосрочного приема лекарственных средств, повышающих уровень гликемии (ГКС, тиреоидные гормоны, тиазидные диуретики, β-адреноблокаторы);
- при диагностированном СД или выявленной тощачковой гликемии более 7,0 ммоль/л или случайной гипергликемии более 11,1 ммоль/л.

Для большинства людей с СД2 лечение инсулином не является обязательным при выявлении заболевания, но может потребоваться для снижения уровня глюкозы в крови для предотвращения хронических осложнений. Как правило, пациенты получают лечение пероральными глюкозоснижающими препаратами, действие которых направлено на различные звенья патогенеза в течение длительного времени, которое зависит от соблюдения пациентом рекомендаций по коррекции образа жизни, т. е. рекомендаций по питанию и физической активности.

Индивидуальные целевые уровни Hb_{A1c} приведены в табл. 7.

Таблица 7

Индивидуальные целевые уровни Hb_{A1c}

Категории пациентов	Возраст				Ожидаемая продолжительность жизни < 5 лет
	Молодой (< 45 лет)	Средний (45–59 лет)	Пожилый и старческий (60–90 лет)	Старческая астения и/или деменция	
Нет тяжелых осложнений СД и/или риска тяжелой гипогликемии	< 6,5 %	< 7,0 %	< 7,5 %	< 8,5 %	Избегать гипогликемий и симптомов гипергликемии
Есть тяжелые осложнения СД и/или риск тяжелой гипогликемии	< 7,0 %	< 7,5 %	< 8,0 %		

Указанным значениям Hb_{A1c} ориентировочно соответствуют приведенные в табл. 8 целевые значения пре- и постпрандиального уровня глюкозы плазмы/сыворотки (не могут быть использованы у беременных).

Таблица 8

Целевые значения уровней глюкозы плазмы/сыворотки, соответствующих индивидуальным целевым уровням Hb_{A1c}

Hb _{A1c} %	Глюкоза плазмы/сыворотки натощак/перед едой, ммоль/л	Глюкоза плазмы/сыворотки через 2 ч после еды, ммоль/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
< 8,5	< 8,5	< 12,0

Использование в последние годы систем непрерывного мониторинга гликемии привело к необходимости понимания критериев компенсации с оценкой не только уровня гликемии в конкретное время, но и времени нахождения пациента в целевом диапазоне гликемии, время, в состоянии гипогликемии и гипергликемии, которые выражаются в % от 24 ч. Рекомендуемые целевые показатели, получаемые при непрерывном мониторинге гликемии приведены в табл. 9.

Критерии гестационного сахарного диабета

Показатель	Значения, соответствующие ГСД
Гликемия натощак	$\geq 4,6$ ммоль/л в цельной капиллярной или $\geq 5,1$ ммоль/л в плазме венозной крови
Через 1 ч после нагрузки 75 г глюкозы	$\geq 9,0$ ммоль/л в цельной капиллярной или $\geq 10,0$ ммоль/л в плазме венозной крови
Через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы	$\geq 7,7$ ммоль/л в цельной капиллярной или $\geq 8,5$ ммоль/л в плазме венозной крови

Диагноз ГСД может быть установлен при повышении только одного из показателей после нагрузки 75 г глюкозой. При получении аномальных значений в исходном определении нагрузочного теста, при получении аномальных значений во второй точке, третье измерение не требуется.

Проведение нагрузки 75 г глюкозы не показано при выраженном токсикозе, строгом постельном режиме, обострении хронического панкреатита или синдроме резецированного желудка, на фоне острого воспалительного заболевания. Абсолютным противопоказанием является манифестация СД, индивидуальная непереносимость глюкозы.

При гипергликемии, впервые выявленной во время беременности, важно поддержание целевых уровней гликемии, т. к. патологические показатели оказывают негативное влияние на исходы беременности (табл. 6).

Таблица 6

Целевые показатели гликемического контроля при ГСД и СД

Исследуемый показатель	Целевой уровень	
Глюкоза, ммоль/л (результат, калиброванный по плазме/сыворотке)	Натощак, перед едой, перед сном, ночью в 03:00	$< 5,1$
	Через 1 ч после еды	$\leq 6,7$
Гипогликемия	Отсутствует	
Кетоновые тела в моче	Отсутствуют	

При ГСД, и СД, и беременности в качестве лечебных опций могут быть использованы только коррекция образа жизни и ИТ, все таблетированные антигипергликемические средства противопоказаны.

ЦЕЛЕВЫЕ КРИТЕРИИ КОМПЕНСАЦИИ СД

Независимо от типа СД (за исключением беременности) у взрослых целевые критерии компенсации основываются на определении уровня Hb_{A1c} и зависят от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни и наличия сопутствующей патологии и осложнений СД.

ГИБРИДНЫЕ ФОРМЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Выделение этого типа (выделен впервые) является следствием сложностей в дифференциации СД1 и СД2 у взрослых. На основании особенностей клинических проявлений гибридные формы СД включают:

- медленно развивающийся иммуноопосредованный СД;
- СД2, склонный в кетозу.

Медленно развивающаяся форма иммуноопосредованного СД у взрослых описывалась как СД, манифестирующий подобно СД2, но с доказанными признаками аутоагрессии, т. е. повышенными уровнями диабет-ассоциированных антител. Эту форму диабета часто называют «латентным аутоиммунным диабетом у взрослых» (LADA — Latent Autoimmune Diabetes of Adult), что подвергается критическому осмыслению. Высказываются сомнения о правомочности использования термина «латентный», т. к. его смысл заключался в попытке установления различий с СД1. Уместность этого названия вызывает вопросы, т. к. пациенты с этой формой СД не нуждаются в ИТ при установлении диагноза и могут контролировать заболевание посредством изменения образа жизни и пероральных препаратов с последующим появлением потребности в ИТ быстрее, чем при типичном СД2.

В 2020 г. опубликовано консенсусное заявление экспертов по LADA, которые продолжают использовать прежнюю терминологию. Эксперты определяют следующие диагностические критерии патологии:

- возраст более 30 лет;
- анамнез семейный или личный по наличию аутоиммунной патологии;
- редкость выявления компонентов метаболического синдрома (ИМТ, АД, дислипидемия) и отсутствие специфических сердечно-сосудистых заболеваний;
- снижение уровня С-пептида более медленное, чем при СД1, при динамическом наблюдении;
- позитивные АТ к GAD65 как наиболее чувствительный маркер и другие диабет-ассоциированные АТ к ICA, IA-2A, ZnT8 и тетраспанину 7;
- отсутствие потребности в ИТ при манифестации СД.

Подтверждение диагноза LADA осуществляется согласно приведенному алгоритму (рис. 1) и основано на определении уровня С-пептида в сыворотке/плазме крови у пациентов с позитивными АТ к GAD.

В соответствии с алгоритмом уровень С-пептида $< 0,3$ нмоль/л и от 0,3 до 0,7 нмоль/л является признаком LADA. У пациентов с уровнем С-пептида $< 0,3$ нмоль/л лечение начинают с ИТ, а у пациентов с уровнем С-пептида от 0,3 до 0,7 нмоль/л в качестве первой линии терапии рекомендуются ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ИДПП-4), ингибиторы натриевого котранспортера 2-го типа (ИНКТГ2), агонисты рецепторов глюкагоноподобного

пептида-1 (ГПП-1) или тиазолидиндионы (не рассматривается лечение производными сульфонилмочевины) (рис. 2).

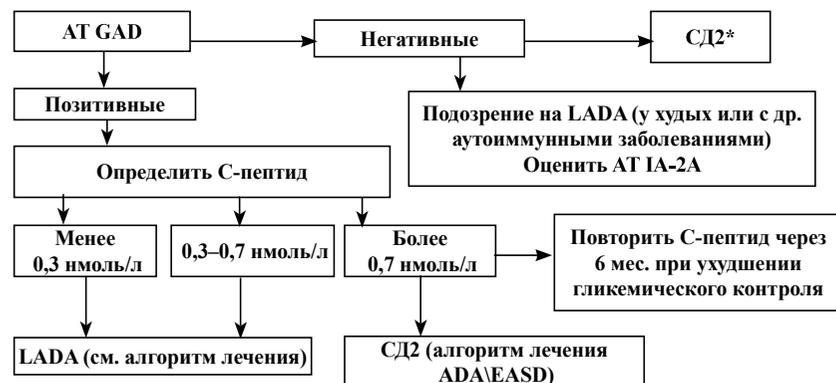


Рис. 1. Алгоритм диагностики LADA



Рис. 2. Алгоритм лечения LADA

При недостижении целевых уровней гликемии могут быть использованы комбинации перечисленных лекарственных средств, и только по исчерпанию всех возможностей иницируется ИТ в базис-болюсном режиме.

ГИПЕРГЛИКЕМИЯ, ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННАЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

До настоящего времени возникают сложности с диагностикой СД в первом триместре беременности, т. е. прегестационного, но выявленного впервые во время беременности. Согласно критериям ВОЗ, гипергликемию, впервые выявленную во время беременности, следует квалифицировать как СД во время беременности либо как ГСД, если диагноз впервые установлен во 2-ом или 3-ем триместре беременности (с 24-ой недели гестации). Эта рекомендация была адаптирована и заимствована из публикации ВОЗ «Критерии диагностики и классификации гипергликемии, впервые выявленной во время беременности» (2014 г.).

Диагноз «СД во время беременности» следует ставить при наличии одного или нескольких из перечисленных ниже критериев:

- уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л;
- уровень глюкозы плазмы через 1 ч после приема внутрь глюкозы в дозе 75 г $\geq 11,1$ ммоль/л;
- уровень глюкозы плазмы $\geq 11,1$ ммоль/л в любое время при наличии симптомов СД;
- Hb_{A1c} более 6,5 % на ранних сроках беременности.

Факторы риска развития ГСД:

- избыточная масса тела или ожирение до беременности;
 - ГСД в анамнезе;
 - СД2 у родственников 1-й и 2-й степени родства;
 - возраст старше 30 лет;
 - макросомия плода во время настоящей беременности или в анамнезе;
 - быстрая и большая прибавка массы тела во время настоящей беременности;
 - глюкозурия во время предшествующей или настоящей беременности;
 - многоводие во время предшествующей или настоящей беременности;
 - мертворождение в анамнезе;
 - преждевременные роды в анамнезе;
 - рождение детей с врожденными пороками развития в анамнезе;
 - необъяснимая смерть новорожденного в анамнезе;
 - прием ГКС во время беременности;
 - беременность, наступившая вследствие методов экстракорпорального оплодотворения;
 - многоплодная беременность;
 - нарушение толерантности к глюкозе до беременности.
- Критерии диагностики ГСД приведены в табл. 5.

имеет значение. Например розувастатин является гидрофильным и обладает более выраженным липидснижающим эффектом, по сравнению с другими статинами. Он более активно транспортируется в клетки и снижает чувствительность к инсулину.

Индукцированная гипергликемией секреция инсулина в β -клетках сопровождается открытием потенциал-зависимых кальциевых каналов и повышением внутриклеточной концентрации кальция (Ca^{2+}). Симвастатин блокирует Ca^{2+} -каналы L-типа. В целом, статины могут влиять на Ca^{2+} опосредованно за счет истощения холестерина. Также предполагается, что повышенная продукция ЛПНП приводит к окислению, воспалительным изменениям и апоптозу β -клеток.

Последние исследования продемонстрировали, что, в целом, статины повышают риск впервые выявленного диабета на 20 %, но это значение различается в зависимости от лекарственного средства. Наиболее выраженный эффект установлен для розувастатина (42 %), по сравнению с аторвастатином (25 %) и симвастатином (14 %), также установлена линейная связь между длительностью и суммарной кумулятивной дозой. В то же время, для правастатина и флувастатина такая связь не установлена.

Особое внимание уделяется применению гипотензивных лекарственных средств и риску развития СД. В систематическом обзоре и мета-анализе 12 исследований провели сравнение риска вновь выявленного СД у 94 492 пациентов, рандомизированных либо в группу получающих β -блокаторы, либо в группу недиуретических лекарственных средств. Установлено повышение риска диабета на 22 % у пациентов, получающих β -блокаторы. Риск был повышен у пациентов с более высокими значениями ИМТ и гликемией натощак, у пожилых пациентов, принимавших атенолол и, в целом, у пациентов с большей длительностью применения β -блокаторов.

НЕКЛАССИФИЦИРОВАННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Проведение полноценного диагностического поиска при выявлении заболевания, направленного на уточнение типа СД, становится все более сложным и не всегда может быть выполнено в полном объеме. Этот факт привел к включению в классификацию категории «неклассифицированный СД». Установление этого диагноза правомочно до установления точной причины патологии с использованием данных анамнеза (семейный анамнез), осмотра (наличие избыточной массы тела или ожирения) и современных методов обследования (наличие или отсутствие кетоза или кетоацидоза, диабет-ассоциированные АТ, секреция С-пептида и др.).

По мнению экспертов ВОЗ, не существует общепринятых критериев для этого подтипа СД. Вместе с тем часто используются три критерия:

- повышенный уровень АТ к GAD65;
- возраст старше 35 лет на момент установления диагноза;
- отсутствие необходимости в ИТ в первые 6–12 месяцев от манифестации заболевания.

Дискуссии по вопросу медленно развивающегося иммуноопосредованного СД продолжаются, вопрос о том, является это состояние отдельным заболеванием или стадией развития СД1, остается открытым. Есть мнение, что медленно развивающийся иммуноопосредованный СД включает два взаимодополняющих компонента: аутоагрессию против β -клеток и ИР. Это определяет частичную сохранность β -клеток функции в сочетании с ожирением и экспрессию диабет-ассоциированных АТ, чаще к GAD65, а также и наличие полиморфизма гена Transcription factor 7-like 2 (TCF7L2).

СД2, склонный к кетозу — необычная форма неиммунного СД, склонного к кетозу, впервые была описана у молодых афроамериканцев, позднее аналогичные фенотипы были описаны в других популяциях. Характерными признаками этого заболевания является сочетание кетоза и признаков выраженной инсулиновой недостаточности с развитием последующей ремиссии и отсутствием потребности в ИТ с течением достаточно длительного времени (до 10 лет), что напоминает течение СД2. Описанная патология наблюдается во всех популяциях, но реже он встречается в группах европеоидов, чаще — у мужчин и вне связи с массой тела. Основные патогенетические особенности этого заболевания неясны: не выявлены никакие генетические маркеры и подтверждения аутоагрессии.

СД2, склонный к кетозу, можно отличать от СД1 и классического СД2 по конкретным эпидемиологическим, клиническим и метаболическим особенностям манифестации, а также по естественному течению патологии. Глюкозотоксичность рассматривается в качестве фактора, вызывающего острую и повторяющуюся недостаточность β -клеток. Восстановление нормогликемии после инициации ИТ приводит к оптимизации секреторной функции β -клеток и исключению потребности в ИТ.

Критерии диагноза СД2, склонного к кетозу, базируются на основании анализа течения заболевания. Принципы лечения варьируют в зависимости от стадии заболевания.

ДРУГИЕ СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ТИПЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Специфический СД — группа гетерогенных заболеваний, которые характеризуются синдромом хронической гипергликемии, обусловленной абсолютным или относительным дефицитом инсулина с дисфункцией жизненно важных органов и систем, за исключением других типов СД, включенных в данную классификацию (табл. 3). Причинами специфических форм СД могут быть:

- генетические дефекты функции β -клеток;
- генетические дефекты в действии инсулина;
- заболевания экзокринной части поджелудочной железы;
- эндокринопатии;
- СД, индуцированный лекарственными средствами или химическими агентами;
- СД, индуцированный инфекциями;
- необычные формы иммуноопосредованного СД;
- другие генетические синдромы, сочетающиеся с СД.

Таблица 3

Специфические типы сахарного диабета

Типы	Характеристика
Моногенные формы СД (мутация гена с последующим клиническим синдромом)	<ul style="list-style-type: none"> • генетические дефекты β-клеточной функции: <ul style="list-style-type: none"> – GCK-MODY (MODY-2); – HNF-1α (MODY-3); – HNF-4α (MODY-1); – HNF-1β (MODY-5) RCAD — поликистоз почек с диабетом; – mtDNA 3243 (MIDD) — наследственный диабет от матери в сочетании с глухотой; – KCNJ11 (PNDM) — продолжающийся неонатальный диабет; – 6q24 (TNDM) — транзиторный преходящий неонатальный диабет; – KCNJ11 (DEND) — неонатальный диабет в сочетании с эпилепсией; – ABCC8 (MODY12); – INS (PNDM) — продолжающийся неонатальный диабет; – WFS1 Wolfram syndrome spectrum disorder; – FOXP3 IPEX syndrome; – EIF2AK3 related Wolcott-Rallison syndrome; – некоторые другие формы диабета, возникающие вследствие мутации. • генетические дефекты в действии инсулина: <ul style="list-style-type: none"> – INSR Type A — резистентность к инсулину типа A; – лепречаунизм (синдром Донахью); – синдром Рабсона–Менденхолла,

экспрессия гена PEPCK в жировой ткани подавляется, что блокирует глицеронеогенез. В печени PEPCK стимулирует продукцию глицерола и концентрация жирных кислот в крови повышается — из-за действия липопротеинлипазы. Таким образом, абсолютный эффект ГКС заключается в повышении жирных кислот, высвобождаемых в кровоток. Повышение жирных кислот препятствует утилизации глюкозы и приводит к ИР, преимущественно в мышечной ткани. ГКС оказывают прямое влияние на инсулин-опосредованный синтез гликогена, разрушение и синтез белков, нарушают инсулин-опосредованный захват глюкозы путем прямого воздействия на такие элементы сигнального каскада инсулина, как киназа гликогенсинтазы-3 и гликогенсинтаза.

Другие иммуносупрессанты также оказывают влияние на метаболизм глюкозы, усугубляя действие ГКС. У пациентов после трансплантации органов, для лечения принимающих ингибиторы кальциневрина (например такролимус), снижается переносимость глюкозы за счет супрессии продукции инсулина.

Во многих исследованиях установлено, что применение статинов повышает риск развития СД2. Вместе с тем, эти риски различны у липофильных и гидрофильных лекарственных средств и зависят от силы действия препарата. Следует оговориться, что развитие СД2 более вероятно у пациентов, которые уже имеют риск диабета (повышение гликемии натощак, ТГ, ИМТ более 30 кг/м² и/или наличие гипертензии). Исследования продемонстрировали, что статины влияют как на выработку инсулина, так и на механизм его действия. Это обусловлено такими факторами, как:

- нарушение секреции инсулина β -клетками за счет прямого и непрямого действия на кальциевые каналы;
- снижение инсулин-опосредованного захвата глюкозы, особенно в скелетных мышцах, из-за нарушения экспрессии и/или транслокации транспортера GLUT4 из цитозоля на поверхность мембран клеток;
- усиление ИР в мышцах, печени и жировой ткани за счет трансдукции сигнала инсулина (например, деплеция коэнзима Q10, ингибирование событий фосфорилирования ниже рецептора инсулина и ингибирование дифференцировки адипоцитов).

Розувастатин и правастатин являются гидрофильными; симвастатин, аторвастатин, питавастатин и флувастатин — липофильными.

Липофильные статины пассивно проникают через гепатоцеллюлярную мембрану и подавляют ГАМК-КоА редуктазу печени, легко также они пассивно проникают в экстрапеченочные ткани. Гидрофильные статины требуют переносчиков для попадания в клетку. Этим можно объяснить более частые нежелательные явления при применении липофильных статинов (например симвастатин и аторвастатин), что ухудшает периферическую чувствительность инсулина. Сила действия лекарственного средства также

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, ИНДУЦИРОВАННЫЙ ЛЕКАРСТВАМИ ИЛИ ХИМИКАТАМИ

ГКС широко используются почти во всех областях медицины, в т. ч. при легочных заболеваниях (саркоидоз, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма), аутоиммунных состояниях, неврологических заболеваниях (миастения и рассеянный склероз), воспалительных заболеваниях кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона), ревматологических заболеваниях (системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др.). Длительная терапия ГКС играет важную роль в модулировании иммунной системы после трансплантации органов.

С момента появления ГКС терапии аутоиммунных заболеваний в 1940-х гг. их широкое применение привело к одновременному открытию и неблагоприятных метаболических эффектов, среди которых — развитие стероид-индуцированного СД.

Стероид-индуцированный СД — заболевание, характеризующееся стойким повышением уровня глюкозы крови на фоне применения ГКС у пациентов с или без ранее установленного диагноза диабета. Критерии диагностики соответствуют таковым при СД2.

Посттрансплантационный СД также можно отнести к лекарственно индуцированной форме диабета, впервые диагностируется у пациентов, которым выполнена трансплантация почек, печени, сердца или легких. Кроме того, наличие посттрансплантационного СД отрицательно сказывается на продолжительности жизнеспособности пересаженного органа и здоровья реципиента.

Один из механизмов влияния ГКС на метаболизм глюкозы заключается в дисфункции β -клеток, что выражается в нарушении чувствительности к глюкозе и выработке инсулина. Развитие данного механизма зависит от длительности использования ГКС. Так, при непродолжительном применении нарушается в основном функция β -клеток, а при длительном использовании, наоборот, функция имеет тенденцию к восстановлению, но нарушается толерантность к глюкозе. Гидрокортизон, дексаметазон и преднизон вызывают ИР различной степени выраженности в зависимости от снижения аффинности связывания инсулина, а не уменьшения количества рецепторов.

Одним из этиологических факторов развития ГКС-индуцированного СД является реципрокный эффект ГКС на печень и жировую ткань. В жировой ткани глицеронеогенез контролирует уровень жирных кислот, высвобождаемых в кровоток, в то время как в печени глицеронеогенез ответственен за синтез триацилглицерола из жирных кислот и глицерол-3-фосфата. Регуляция этого процесса как в печени, так и в жировой ткани осуществляется посредством фермента фосфоенолпируваткарбоксикиназа (PEPCK). В присутствии ГКС

Типы	Характеристика
	– LMNA FPLD — семейный парциальный липоатрофический диабет; – другие формы диабета вследствие мутации гена рецептора инсулина (PPARG FPLD, AGPAT2 CGL, BSCL2 CGL)
Болезни экзокринной части поджелудочной железы	– фиброкалькулезная панкреатопатия, панкреатит; – травма, панкреатэктомия, новообразования поджелудочной железы; – кистозный фиброз (муковисцидоз); – гемохроматоз; – фибро-калькулезная панкреатопатия; – некоторые другие нозологически различные заболевания, при которых наряду со значительными нарушениями экзокринной функции поджелудочной железы наблюдается и недостаточность секреторной функции островковых клеток, соматостатинома
Эндокринопатии	акромегалия, гиперкортизолизм, глюкагонома, феохромоцитом, гипертиреоз, соматостатинома, альдостерома, другие
СД, индуцированный лекарствами или химикатами	ГКС, тиазидные диуретики, α -адреносиметрики, β -адреносиметрики, α -интерферон, тиреоидные гормоны, никотиновая кислота, статины, диазоксид, пентамидин, другие
СД, индуцированный инфекциями	врожденная краснуха, цитомегаловирус, другие
Необычные (редкие) формы иммуно-опосредованного СД	синдром ригидного человека («Stiff-man» syndrome), синдром полиэндо-кринной аутоиммунной недостаточности I и II (APS I и II типов); другие заболевания с образованием аутоантител к рецепторам инсулина — системная красная волчанка, пигментно-сосочковая дистрофия кожи (acanthosis nigricans)
Другие генетические синдромы, сочетающиеся с СД	Дауна, Клайнфельтера, Тернера, Лоуренса–Муна–Бидля, Прадера–Вилли, атаксия Фридрейха, хорей Хантингтона, миопатическая дистрофия, порфирия, другие

МОНОГЕННЫЕ ФОРМЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Моногенные формы СД основываются на выявлении патологического мутировавшего гена, что влечет развитие клинических проявлений, т. е. для диагностики необходимо выполнение молекулярно-генетического исследования. Эти формы составляют 1–3 % всех случаев СД. В классификации ВОЗ 2019 г. при обозначении моногенных подтипов СД эксперты предлагают использовать символ гена, в котором подтверждена мутация, за которым следует клинический синдром.

Варианты моногенных форм СД включают семейные формы СД (MODY — maturity-onset diabetes of the young) с ранним началом (обычно

в возрасте до 25 лет). В настоящее время известно 16 генов, приводящих к развитию различных типов MODY. Наиболее часто встречающиеся генетические варианты представлены в табл. 4.

Таблица 4

Особенности наиболее распространенных вариантов MODY

Вариант MODY	Характеристика
HNF-1 α (MODY-3)	<ul style="list-style-type: none"> – до 52 % от всех случаев MODY; – HNF-1α — ген ядерного фактора гепатоцитов 1α; – прогрессирующая дисфункция β-клеток приводит к манифестации диабета в раннем возрасте (4–18 лет); – глюкозурия появляется до манифестации СД вследствие пониженной почечной реабсорбции; – гипергликемия может быть тяжелой, прогрессирует; – риск микро- и макрососудистых осложнений, СД1, СД2; – необходим тщательный гликемический контроль; – чувствительны к терапии ПСМ (терапия первой линии), ИТ — вторая линия терапии
GCK (MODY-2)	<ul style="list-style-type: none"> – 32–48 % от всех случаев MODY; – GCK — ген глюкогеназы, катализирующей превращение глюкозы в гл-6-Ф и опосредованное глюкозой высвобождение инсулина из β-клеток; – клиника: умеренная гипергликемия натощак с рождения (5,5–8,0 ммоль/л, Hb_{A1c} — 5,6–7,3 % у людей моложе 40 лет и 5,9–7,6 % с 40-летнего возраста); – часто впервые диагностируется при рутинном скрининге или во время беременности, редко приводит к тяжелым осложнениям; – пациентам не требуется назначение инсулинотерапии или пероральных сахароснижающих препаратов — нормогликемию удается поддерживать с помощью диетотерапии; – при беременности может потребоваться инсулинотерапия для предотвращения макросомии
HNF-4 α MODY-1	<ul style="list-style-type: none"> – до 10 % от всех случаев MODY; – HNF-4α — ген ядерного фактора гепатоцитов 4α — фактор транскрипции, присутствующий в печени, кишечнике, почках и ПЖ. Участвует в регуляции генов метаболизма и транспорта глюкозы; – гетерозиготные мутации HNF-4α приводят к значительной макросомии плода за счет увеличения секреции инсулина; – нет глюкозурии, низкие аполипопротеины; – чувствительны к терапии ПСМ (терапия первой линии), ИТ — вторая линия терапии

Вариант MODY	Характеристика
HNF-1 β MODY-5	<ul style="list-style-type: none"> – 6 % от всех случаев MODY; – HNF-1β — ген ядерного фактора гепатоцитов 1β или фактора транскрипции 2 (TCF2), экспрессированного в печени, почках, кишечнике, желудке, легких, яичниках и ПЖ; – прогрессирующая недиабетическая нефропатия, атрофия ПЖ, аномалии развития половых органов; – вероятно низкая масса тела при рождении; – в 50 % случаев при наличии гена развивается СД; – резистентность к инсулину в сочетании с дефектом его секреции, как правило, требует ИТ

Фенотипические проявления и реакции на лечение при разных формах моногенного СД различаются. Например, при GCK (MODY-2) сохраняется пожизненная легкая тощачковая гипергликемия с редким развитием осложнений, она не требует фармакотерапии. Самая распространенная форма HNF-1 α (MODY-3), наоборот, приводит к прогрессирующей и выраженной гипергликемии с высоким риском микрососудистых и макрососудистых осложнений. Однако сохраняется высокая чувствительность к производным сульфонилмочевины, что позволяет лицам с подтвержденным диагнозом не начинать ИТ, а успешно использовать производные сульфонилмочевины.

Достоверно диагноз моногенных форм СД может быть установлен по результатам генетического тестирования.

Клинические проявления других специфических форм СД весьма многообразны и определяются основным заболеванием и степенью декомпенсации углеводного обмена и дополняются проявлением основного заболевания. В реальной клинической практике наиболее часто регистрируется специфический СД, вызванный панкреатогенным фактором, поэтому клинические проявления включают боль в верхнем отделе живота, чаще посередине или слева, иногда отдающую в спину (опоясывающую), синдром диспепсии, общую слабость и др. В качестве потенциальных клинических проявлений должны учитываться глухота, нарушения зрения с атрофией сетчатки, проявления энцефалопатии, изменения внешности (нарушения роста, эльфоподобное лицо, крыловидные складки шеи, большие уши, микрогнатия, отсутствие подкожно-жировой клетчатки, нарушение полового развития, acantosis nigricans и др.). Также obligatными являются оценка семейного и лекарственного анамнеза. Форма специфического СД устанавливается по результатам данных анамнеза и системного обследования, подтверждающего наличие патологии, которая может вызвать СД. Тактика лечения определяется индивидуально на основании степени выраженности гипергликемии, патофизиологического механизма развития патологии и общего состояния пациента.