

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений и условных обозначений.....	6
Введение	8
КЛАССИФИКАЦИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА	9
Классификация сахарного диабета Всемирной организации здравоохранения (2019)	9
Сахарный диабет 1-го типа.....	12
Сахарный диабет 2-го типа.....	15
Гибридные формы сахарного диабета.....	17
Медленно развивающийся иммуноопосредованный диабет взрослых	17
Склонный к кетозу сахарный диабет 2-го типа	18
Другие специфические типы сахарного диабета.....	18
Моногенные формы сахарного диабета.....	18
Специфические типы сахарного диабета	22
Гипергликемия во время беременности	26
Классификация и клинические рекомендации по сахарному диабету, принятые в Российской Федерации	30
Лабораторная диагностика сахарного диабета	32
Показатели контроля углеводного обмена (цели лечения).....	37
Целевые уровни показателей липидного обмена.....	39
Самоконтроль уровня глюкозы	41
ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ	43
Гормональная регуляция обмена глюкозы	43
Инсулин	43
С-пептид	47
Контирулярные гормоны	48
Инкретины	49
Гипергликемия.....	51
Значение гликирования белков.....	52
Метаболические осложнения сахарного диабета.....	58
Кетоацидоз.....	56
Гиперосмолярная гипергликемия	57
Диабетическая нефропатия	58
Микроальбуминурия	58
Протеинурии.....	61
Скорость клубочковой фильтрации	62
Поражения сосудов при сахарном диабете	66
Ожирение и метаболический синдром	67
Изменение секреторной активности жировой ткани	68
Экзокринная недостаточность поджелудочной железы.....	71

Аутоиммунные поражения органов и тканей при сахарном диабете	73
Специфические антиинсулиновые антитела	74
Аутоантитела к компонентам поджелудочной железы	75
Аутоиммунный компонент при сахарном диабете 2-го типа	78
Гипогликемия	80
Диагностика гипогликемии.....	82
АНАЛИТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОНТРОЛЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА.....	84
Определение глюкозы в крови.....	84
Какую глюкозу определяют на анализаторах и индивидуальными глюкометрами	84
Тип прибора и информация об измеряемой глюкозе	85
Определения глицированного гемоглобина	88
Стандартизация при измерении глицированного гемоглобина	88
Ограничения диагностики сахарного диабета с использованием глицированного гемоглобина	89
Непрерывный контроль гликемии	91
Достоинства использования систем непрерывного мониторинга гликемии	91
Ограничения использования систем непрерывного мониторинга гликемии	92
Глюкозурия	95
Оценка качества медицинской помощи при сахарном диабете	97
КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ.....	99
Инсулинерезистентность. Клинический случай № 1	99
Латентный аутоиммунный диабет взрослых. Клинический случай № 2	100
Моногенный тип сахарного диабета (диабет зрелого типа у молодых). Клинический случай № 3	101
Изменение типа сахарного диабета. Клинический случай № 4	105
Финская шкала риска сахарного диабета для определения риска при нарушении толерантности к глюкозе. Клинический случай № 5	107
Диабетический кетоацидоз. Клинический случай № 6	109
Диабетический кетоацидоз, ассоциированный с приемом препараторов группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2. Клинический случай № 7.....	111
Гиперосмолярная некетогенная гипергликемическая кома. Клинический случай № 8.....	113
Большой плод от матери, больной диабетом. Клинический случай № 9.....	115
Ремиссия сахарного диабета после бariatрической операции. Клинический случай № 10	116

Инсулинерезистентность и гиперлептинемия при компенсированном углеводном обмене. Клинический случай № 11	119
Клиническая инертность в назначении сахароснижающей терапии у пациента с сахарным диабетом 2-го типа и морбидным ожирением. Клинический случай № 12	121
Необходимость гиполипидемической терапии при длительном сахарном диабете 2-го типа. Клинический случай № 13	123
Чрезмерный контроль глюкозы крови для достижения целевых значений у пожилой пациентки. Клинический случай № 14	125
Динамическое лабораторное исследование лечения сахарного диабета 2-го типа. Клинический случай № 15	127
Контроль лечения диабета по гликированному гемоглобину. Клинический случай № 16	129
Развитие декомпенсации углеводного обмена на фоне тяжелого острого гепатита А. Клинический случай № 17	130
Развитие анемии у пациентки с сахарным диабетом 2-го типа. Клинический случай № 18	134
Развитие неврологической симптоматики у пациентки с сахарным диабетом 2-го типа на фоне терапии метформином. Клинический случай № 19	136
Осложненное течение сахарного диабета 1-го типа при сочетании с гипотиреозом. Клинический случай № 20	139
Развитие вторичного гиперпаратиреоза на фоне диабетической нефропатии. Клинический случай № 21	142
Вторичный гиперпаратиреоз в сочетании с дефицитом витамина D на фоне хронической болезни почек у пациента с сахарным диабетом 2-го типа. Клинический случай № 22	145
Хронический аутоиммунный гастрит при сахарном диабете 1-го типа. Клинический случай № 23	147
Аутоиммунный полигlandулярный синдром 3-го типа у пациента с латентным аутоиммунным диабетом взрослых. Клинический случай № 24	150
Экзокринная недостаточность поджелудочной железы при сахарном диабете 1-го типа. Клинический случай № 25	151
Недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы у пациента с сахарным диабетом 2-го типа. Клинический случай № 26	153
Сахарный диабет в исходе рака поджелудочной железы с последующим исходом в пострезекционный диабет. Клинический случай № 27	155
Гипогликемия из-за физической нагрузки при сахарном диабете 1-го типа. Клинический случай № 28	157
Список литературы.....	159

ВВЕДЕНИЕ

За последние два десятилетия коэффициент смертности от сахарного диабета в развитых странах вырос на 3%. При этом вероятность летального исхода от осложнений болезни у людей в возрасте от 30 до 70 лет снизилась на 22% во всем мире. Считается, что это связано с улучшением диагностики диабета и эффективными методами ранней профилактики его осложнений. Лабораторные исследования являются ключевыми в постановке диагноза, в определении типа сахарного диабета, его генетической идентификации, при оценке осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, выявлении и определении тяжести нефропатий, невропатий, анемии, остеопороза и других метаболических заболеваний. Контроль эффективности лечения, цели лечения определяются при сахарном диабете на основе лабораторных исследований. В последние годы появились новые направления лечения сахарного диабета, результаты которых также интерпретируются в первую очередь по лабораторным показателям. В основу материала легли отечественные клинические рекомендации по лечению больных сахарным диабетом, а также международные практики и критерии лабораторного сопровождения ведения пациентов с разными типами сахарного диабета.

Данное руководство продолжает серию «Клиническая лаборатория — врачу-клиницисту», особенностью которой является иллюстрация материала клиническими примерами из практики врача, в данном случае эндокринолога отечественной и европейской клиник. Клинические примеры занимают значимую долю руководства, так как мы полагаем, что именно на конкретных клинических примерах врач эффективнее воспринимает материал и, сталкиваясь с подобным случаем в своей практике, может опереться на опыт авторов данного руководства. Издание подготовлено для использования в повседневной медицинской практике эндокринологов, терапевтов, врачей клинической лабораторной диагностики, ординаторов, студентов медицинских высших учебных заведений.

КЛАССИФИКАЦИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Международный экспертный комитет по диагностике и классификации сахарного диабета (СД) определил СД как группу метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся гипергликемией, которая является результатом дефектов секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при диабете сочетается с повреждением, дисфункцией и недостаточностью разных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов. Необходимо особо отметить, что 20 декабря 2006 г. Организация Объединенных Наций приняла специальную резолюцию, в которой говорится: «В настоящее время СД приобрел черты неинфекционной эпидемии и стал четвертым заболеванием, представляющим реальную угрозу для здоровья человека после туберкулеза, вируса иммунодефицита человека и малярии».

Классификация сахарного диабета Всемирной организации здравоохранения (2019)

Последняя классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) была принята в 2019 г. (Diabetes Mellitus. 2020. Vol. 23, N. 4. P. 329–333). В этой классификации существенно расширены формы и подтипы СД (табл. 1). Появление этой классификации обусловлено давно установленной закономерностью о том, что СД — многофакторное полиэтиологическое заболевание. Однако на сегодняшний день Российская ассоциация эндокринологов все же рекомендует продолжать использование классификации 1999 г. ввиду того, что данная классификация применима для кодирования болезни по Международной классификации болезней 10-го пересмотра.

Таблица 1. Классификация сахарного диабета (Всемирная организация здравоохранения, 2019)

Тип СД	Характеристика заболевания
СД 1-го типа	Разрушение β -клеток (в основном иммуноопосредованное) и абсолютный дефицит инсулина; начально в детстве и в молодом возрасте
СД 2-го типа	Наиболее распространенный тип, различные степени дисфункции β -клеток и инсулинерезистентность (ИР); обычно ассоциируется с избыточным весом и ожирением
Гибридные формы	
Медленно развивающийся иммуноопосредованный СД у взрослых	Подобен медленно развивающемуся СД 1-го типа у взрослых, умеренное повышение аутоантител к ткани поджелудочной железы или к инсулину, медленно прогрессирующее снижение секреции инсулина
СД 2-го типа со склонностью к кетозу	Кетоз и дефицит инсулина, но позже не требует инсулина; частые эпизоды кетоза, не иммуно-опосредованный
Другие специфические типы	
Моногенный СД (моногенные дефекты функции β -клеток, моногенные дефекты в действии инсулина)	Вызван специфическими мутациями гена; имеет несколько клинических проявлений, требующих разного лечения; встречается в детском и молодом возрасте. Имеет признаки ИР без ожирения; СД манифестирует, когда β -клетки более не могут компенсировать ИР
СД в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы	Связан с заболеваниями и травмами экзокринной части поджелудочной железы
СД, ассоциированный с эндокринопатиями	Связан с рядом эндокринопатий
СД, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами	Индуцируется некоторыми лекарственными препаратами или химическими веществами
СД в исходе инфекций	Развивается в исходе вирусных и бактериальных инфекций
Необычные специфические формы иммуноопосредованного СД	Связаны с редкими иммунными заболеваниями
Другие генетические синдромы, иногда связанные с СД	Многие генетические нарушения увеличивают риск развития СД
Неклассифицированный СД	Эта категория должна использоваться временно, когда нет четкой диагностической категории, в дебюте заболевания

Окончание табл. 1

Тип СД	Характеристика заболевания
Гипергликемия, впервые обнаруженная во время беременности	
СД при беременности	СД 1-го типа или СД 2-го типа, выявленный при беременности
Гестационный СД (ГСД)	Гипергликемия ниже диагностического порога СД, возникающего во время беременности

Исторически клинические различия между СД 1-го типа и СД 2-го типа базировались на возрасте начала заболевания, степени утраты функции β -клеток, степени ИР, наличии аутоантител, ассоциированных с СД, и необходимости назначения инсулина по жизненным показаниям. Однако не всегда только на основании этих признаков можно четко отличить один тип от другого. Так, СД 1-го типа развивается, как правило, в детском и подростковом возрасте. Пациенты имеют характерные симптомы в виде полиурии, полидипсии, примерно у одной трети развивается диабетический кетоацидоз. Примерно у 42% больных СД 1-го типа дебют заболевания формируется после 30 лет, им назначают инсулин в течение 12 мес после постановки диагноза, у них повышен риск кетоацидоза. Дебют СД 1-го типа у взрослых может протекать без выраженных клинических симптомов полиурии, полидипсии, может наблюдаться временная ремиссия в потребности в инсулине. С распространением ожирения у молодых фенотипы СД 1-го типа и СД 2-го типа стали менее различимы. Увеличилось как количество детей и подростков с СД 2-го типа, так и доля пациентов с СД 1-го типа, имеющих избыточную массу тела. Кроме того, на сегодняшний день особое внимание привлекают специфические типы СД, которые вызывают наибольшие трудности как в диагностике, так и в выборе тактики лечения, что зачастую приводит к тому, что пациентам ошибочно выставляется диагноз СД 1-го типа или СД 2-го типа и назначаемое лечение не всегда адекватно и безопасно, особенно при подборе неинсулиновых препаратов.

Определение типа СД должно основываться на идентификации специфических и исключительных характеристик именно для этого типа СД. Разработки в области молеку-

лярной генетики позволили выявить растущее число моногенных форм и подтипов СД, что имеет важное значение для выбора лечения. Результаты иммунологических и генетических исследований позволяют идентифицировать тип СД. Эти исследования необходимо развивать, усиливать лабораторные высокотехнологичные молекулярно-генетические методы.

Сахарный диабет 1-го типа

СД 1-го типа является полигенным многофакторным заболеванием, приводящим к развитию абсолютного дефицита инсулина, нарушению углеводного, а затем и других видов обмена веществ. У большинства больных СД 1-го типа имеются антитела к антигенам β -клеток: аутоантитела к инсулину (IAA), глутаматдекарбоксилазе (GAD), тирозинфосфатаза-подобному белку (IA-2A), к цитоплазматическим антигенам островковых клеток (ICA) и к транспортерам цинка — ZnT8. Имеется ассоциация заболевания с генами главного комплекса гистосовместимости (HLA) в области DQA, DQB.

Клиническая картина СД 1-го типа варьирует от умеренных или выраженных признаков гипергликемии до тяжелой дегидратации, диабетического кетоацидоза вплоть до развития коматозного состояния и обусловлена абсолютным дефицитом инсулина. Классический вариант дебюта СД 1-го типа характеризуется острым началом с развитием полиурии, полидипсии, жажды. Отмечается значительное снижение массы тела. Состояние пациента быстро ухудшается, развивается ацетонурия. Несвоевременное назначение инсулина может привести к развитию кетоацидотической комы, тяжелому состоянию. У детей уже к концу первого года заболевания остаточная секреция β -клеток практически отсутствует. При манифестации СД 1-го типа в более старшем возрасте (>25 лет) клиническая картина зачастую менее острая, а ухудшение состояния обусловлено, как правило, перенесенной инфекцией или стрессом.

Классически у больных СД на фоне дефицита инсулина развиваются два ведущих лабораторных измене-

ния — гипергликемия и глюкозурия. Дефицит инсулина сопровождается снижением уровня тканевого потребления глюкозы и стимулированием ее образования за счет процессов гликогенолиза и глюконеогенеза. Вследствие этого быстро нарастает уровень гипергликемии, что считается основным патогенетическим фактором утяжеления состояния больных СД. Концентрация глюкозы быстро превышает уровень почечного порога для глюкозы (8–9 ммоль/л), после чего последняя появляется в моче.

Полиурия — первый манифестный симптом глюкозурии. Полиурия, обычно сопровождающая высокую глюкозурию, — следствие осмотического диуреза.

Острая недостаточность инсулина, помимо нарушения углеводного обмена, включает дисбаланс белкового и жирового обмена. На фоне выраженной гипергликемии проявляется дефицит накопления клетками энергоемких молекул аденоzinтрифосфата. Тяжелый энергетический голод тканей сопровождается компенсаторной реакцией активации контринсулярных гормонов: глюкагона, катехоламинов, глюокортикоидов и гормона роста, которые добавочно стимулируют образование глюкозы за счет активации процессов гликогенолиза и глюконеогенеза в печени. Данная активация дополнительно увеличивает выраженность гипергликемии и нарушает липидный обмен, что впоследствии вызывает серьезные нарушения в водно-солевом (осмотическом) гомеостазе. Это, в свою очередь, приводит к развитию гипераминоацидемии, гиперлипидемии и кетоацидозу. Гиперлипидемия проявляется повышением содержания холестерина, триглицеридов, липопротеинов. Повышенное поступление липидов в печень, где они усиленно окисляются, приводит к гиперкетонемии. Накопление кетоновых тел (ацетона, β -оксимасляной и ацетоуксусной кислот) вызывает метаболический ацидоз и тканевую гипоксию. Прогрессирование метаболических нарушений, обусловленное дефицитом инсулина, усиливает тканевую дегидратацию, гиповолемию, гемоконцентрацию, гипоксию, что может привести к отеку головного мозга и в конечном итоге к развитию диабетической комы.

Некоторые пациенты не ощущают проявлений высокого уровня глюкозы в плазме крови. Полиурия и жажда, обусловленные высоким содержанием глюкозы в крови, наблюдаются далеко не у каждого пациента с декомпенсацией обмена веществ.

Фульминантный СД 1-го типа является одной из форм острого СД 1-го типа у взрослых, большинство случаев которого было зарегистрировано в Восточной Азии, но редко встречается у людей европейского происхождения. Характеризуется острым началом и практически полным разрушением β -клеток, повышением ферментов поджелудочной железы — липазы, амилазы, эластазы-1. К критериям диагностики фульминантного СД относят: кетоз или кетоацидоз через неделю от появления гипергликемии, показатели гликемии выше 16 ммоль/л при уровне гликированного гемоглобина $<8,7\%$, значение С-пептида натощак $<0,3$ нг/мл. Аутоантитела к антигенам β -клеток отсутствуют, однако отмечается инфильтрация островков поджелудочной железы макрофагами и Т-клетками. Заболевание может начаться во время беременности или сразу после нее. Инсулинотерапия требуется сразу по жизненным показаниям, ремиссия не наблюдается. Нередко после клинической манифестации у больных с СД 1-го типа в сроки от 1 до 6 мес отмечается преходящее снижение потребности в инсулине, связанное с улучшением функции оставшихся β -клеток (медовый месяц).

Наличие аутоантител к антигенам β -клеток является основным маркером СД 1-го типа, их определение особенно важно в нетипичных клинических случаях, требующих проведения дифференциальной диагностики между СД 1-го типа и СД 2-го типа и моногенными формами СД [например, диабет зрелого типа у молодых (maturity onset diabetes of the young; MODY) или латентным аутоиммунным диабетом взрослых (latent autoimmune diabetes in adults; LADA)]. Пациентам с СД 1-го типа показано определение уровня С-пептида, так как при СД 1-го типа уровень С-пептида снижен или не определяется, что важно для дифференциальной диагностики с другими типами СД. Диагноз СД 1-го типа подразумевает назначение инсулина сразу при постановке диагноза.

Сахарный диабет 2-го типа

На долю СД 2-го типа приходится от 90 до 95% случаев СД. Особенностью СД 2-го типа является постепенное развитие в течение 5–10 лет. На протяжении многих десятилетий XX в. считалось, что патогенез СД 2-го типа определяется ИР периферических тканей, нарушением секреции инсулина β -клетками и повышением продукции глюкозы печенью. СД 2-го типа весьма гетерогенное, патогенетически сложное, прогрессирующее заболевание. На сегодняшний день известно об 11 взаимосвязанных механизмах, провоцирующих прогрессирование диабета, в которых доминирует β -клеточно-ориентированная модель развития СД 2-го типа. Согласно этой модели, определяющим фактором в нарушении гомеостаза глюкозы является дисфункция панкреатических β -клеток. Изначально к факторам развития гипергликемии, которые провоцируют дисфункцию β -клеток, относят органы, непосредственно связанные с ИР (печень, мышечная и жировая ткани), а также нарушение иммунной регуляции, патологические изменения микрофлоры кишечника и метаболические изменения, регулируемые головным мозгом. До тех пор пока компенсаторные возможности β -клеток позволяют поддерживать секрецию инсулина на достаточном для преодоления ИР уровне, нормальная толерантность к глюкозе сохранена. Однако со временем чувствительность инсулярного аппарата к концентрации гликемии и секреторная способность снижаются, что в результате приводит к развитию гипергликемии и **глюкозотоксичности**. Потребность в инсулине дополнительно повышается и в результате снижения чувствительности α -клеток, что ведет к неадекватному повышению уровня глюкагона. Эти процессы происходят на фоне нарушения инкретинового эффекта и снижения уровня амилина — гормона островков Лангерганса, который обладает широкими внепанкреатическими эффектами: заметным угнетением инсулину-стимулированного синтеза гликогена; угнетением скорости опорожнения желудка; ингибирированием желудочной секреции; стимуляцией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; вазодилатацией и угнетением резорбции

костной ткани. Независимо от первопричины гипергликемия приводит к развитию **глюкозотоксичности**, которая еще больше усугубляет нарушения эндокринной функции поджелудочной железы. Нарастающая дисфункция β -клеток определяет скорость прогрессирования заболевания. У разных пациентов наиболее активные механизмы развития гипергликемии могут различаться, и, как правило, таких механизмов всегда несколько.

СД 2-го типа характеризуется комплексом разных взаимодействий между генетическими факторами и факторами окружающей среды, вызывающими изменения в организме человека. Патофизиология СД 2-го типа является кульминацией двух одномоментно протекающих процессов: ИР органов и тканей и относительной недостаточности пластичности β -клеток при секреции инсулина, сопровождающихся развитием глюкозотоксичности и липотоксичности. ИР и повышение концентрации инсулина, необходимого для поддержания гомеостаза глюкозы, являются первым этапом нарушенного метаболизма глюкозы. На этапе преддиабета у пациента еще нет диагноза СД, но уже есть глюкозо-, липотоксичность и дислипидемия. Под термином «преддиабет» понимают те ранние нарушения углеводного обмена, которые приводят к высокому риску развития СД при значениях глюкозы плазмы, недостаточных для установления диагноза СД. К преддиабету относятся нарушенная гликемия натощак и нарушенная толерантность к глюкозе (**табл. 2**).

Таблица 2. Критерии скрининга и диагностики сахарного диабета

Показатель	Преддиабет	Диабет
HbA_{1c} , %	5,7–6,4	$\geq 6,5^*$
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,6–6,9	$\geq 7,0^*$
Глюкозотolerантный тест, ммоль/л	7,8–11,0	$\geq 11,1^*$
СГП, ммоль/л	—	$\geq 11,1^{**}$

Примечание: * — результаты должны подтверждаться повторным исследованием; ** — только диагностика у пациента с классическими симптомами гипергликемии или гипергликемического кризиса; СГП — случайный уровень глюкозы в плазме.

Большинство людей с СД 2-го типа имеют избыточный вес или страдают ожирением. Ожирение ускоряет и способ-

ствует развитию клинически выраженного СД. Характерно наличие висцерального ожирения. СД 2-го типа часто остается недиагностированным в течение многих лет, так как гипергликемия развивается постепенно. Однако такие больные находятся в зоне повышенного риска развития макро- и микрососудистых осложнений. Риск развития СД 2-го типа увеличивается с возрастом, ожирением и недостаточной физической активностью. Он чаще возникает у женщин с предшествующим ГСД и у пациентов с гипертензией и дислипидемией. Заболевание характеризуется генетической предрасположенностью, однако генетика этой формы СД сложна и пока четко не определена. Кетоацидоз развивается редко, обычно связан с дополнительным заболеванием, в частности инфекцией. Для большинства людей с СД 2-го типа лечение инсулином не требуется, но может быть назначено временно для снятия глюкозотоксичности с последующим переводом пациента на таблетированную сахароснижающую терапию поджелудочной железы.

Гибридные формы сахарного диабета

В классификацию введены новые категории СД: медленно развивающийся иммуноопосредованный диабет взрослых и СД со склонностью к кетозу.

Медленно развивающийся иммуноопосредованный диабет взрослых

Этот тип определяется еще как LADA. Данный тип диабета может маскироваться как под СД 1-го типа, имея аутоантитела к β -клеткам, так и под СД 2-го типа, поскольку для него характерны медленное ухудшение метаболического профиля и постепенный переход в инсулинозависимость с возможностью назначения временной пероральной сахароснижающей терапии по крайней мере в течение первых 6 мес после постановки диагноза. Общество иммунологии диабета определило три критерия для диагностики LADA:

- возраст старше 35 лет;
- положительные аутоантитела к островковым β -клеткам;