

М. Л. Мамалыга

**САХАРНЫЙ ДИАБЕТ
И ЕГО РОЛЬ
В ФОРМИРОВАНИИ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ
НАРУШЕНИЙ**

Монография

**Москва
Прометей**

УДК 616
ББК 54.10 54.15
М22

Автор:

М.Л. Мамалыга, д-р мед. наук, врач-кардиолог,
анестезиолог-реаниматолог Научного центра сердечно-сосудистой
хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава РФ

Рецензенты:

Н.В. Спасова, д-р мед. наук, профессор;
В.Б. Любовцев, д-р мед. наук, профессор

Мамалыга, Максим Леонидович.

М22 Сахарный диабет и его роль в формировании сердечно-сосудистых нарушений : Монография / М.Л. Мамалыга. — М. : Прометей, 2017. — 212 с.

ISBN 978-5-906879-10-3

В монографии проведен анализ современных фундаментальных и клинических исследований, формирующих новые концептуальные представления о патогенезе сахарного диабета, его связи с формированием сердечно-сосудистых дисфункций. Изложены актуальные проблемы эпидемиологии, этиологии и диагностики сахарного диабета. Подробно рассмотрены физиолого-биохимические механизмы патогенеза разных типов сахарного диабета, его классификация, а также основные принципы контроля variability гликемии и их значение при кардиальных нарушениях. Специальные разделы посвящены изучению наиболее актуальных клинических проблем кардиологии: инсулино-резистентности как фактору повышения риска сердечно-сосудистых нарушений, а также гипергликемии при критических состояниях в реанимации.

Монография адресована врачам, преподавателям и студентам медицинских университетов, а также слушателям постдипломного образования.

ISBN 978-5-906879-10-3

© Мамалыга, М.Л., 2017
© Издательство «Прометей», 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Глава 1. Физиологические механизмы углеводного обмена	7
Глава 2. Эпидемиология сахарного диабета	22
Глава 3. Определение, классификация и диагностика сахарного диабета	35
Глава 4. Этиология и патогенез сахарного диабета 1-го типа	50
Глава 5. Этиология и патогенез сахарного диабета 2-го типа	57
Глава 6. Роль межгормональных взаимосвязей в регуляции углеводного обмена в норме и при сахарном диабете	71
Глава 7. Инсулинорезистентность как фактор повышения риска сердечно-сосудистых нарушений	76
Глава 8. Глюкозотоксичность при сахарном диабете	91
Глава 9. Вариабельность гликемии и способы ее контроля	95
Глава 10. Гипогликемия при сахарном диабете	107
Глава 11. Риски развития сердечно-сосудистых нарушений при сахарном диабете	113
Глава 12. Гипергликемия при критических состояниях в реанимации	145
Заключение / Conclusion	164
Литература	173
Список сокращений	210

ГЛАВА 1.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Поджелудочная железа имеет эндокринные и экзокринные структуры, которые влияют на пищеварение и энергетический обмен. Эндокринная часть представлена островками Лангерганса, которые состоят из эндокринных клеток (инсулоцитов) (рис. 1.1) [9, 113, 127]. Диаметр островка Лангерганса до 300 мкм, а их количество около 2 млн. При этом масса всех островков Лангерганса не превышает даже 3% массы поджелудочной железы. Островки Лангерганса представляют собой округлые образования, которые лежат между панкреатическими ацинусами. Вокруг инсулоцитов располагаются гемокапилляры фенестрированного типа, в которые попадают секретируемые гормоны. Выделяют пять типов инсулоцитов: α -клетки, которые синтезируют глюкагон, β -клетки синтезируют инсулин, δ -клетки синтезируют соматостатин, ϵ -клетки синтезируют грелин, PP-клетки синтезируют панкреатический полипептид. Примерно 70–80% островка Лангерганса составляют β -клетки и 15–20% — α -клетки [4, 370]. Большую часть клетки (до 3/4) занимают гранулы с инсулином размером около 275 нм [51]. α -Клетки составляют до 1/4 массы островка Лангерганса и содержат гранулы (около 230 нм) с глюкагоном. Незначительную часть островка занимают δ -клетки (до 10%), PP-клетки (до 5%) и ϵ -клетки.

Основными гормонами эндокринной части поджелудочной железы, которые регулируют метаболизм глюкозы, можно считать инсулин и глюкагон. Факторы, которые влияют на их секрецию, представлены в табл. 1.1 [4, 395]. Эти гормоны позволяют поддерживать баланс между глюконеогенезом, гликолизом, всасыванием и потреблением глюкозы. К нарушениям метаболизма глюкозы следует отнести не только снижение синтеза и чувствительность к инсулину, но и избыточную продукцию глюкозы.

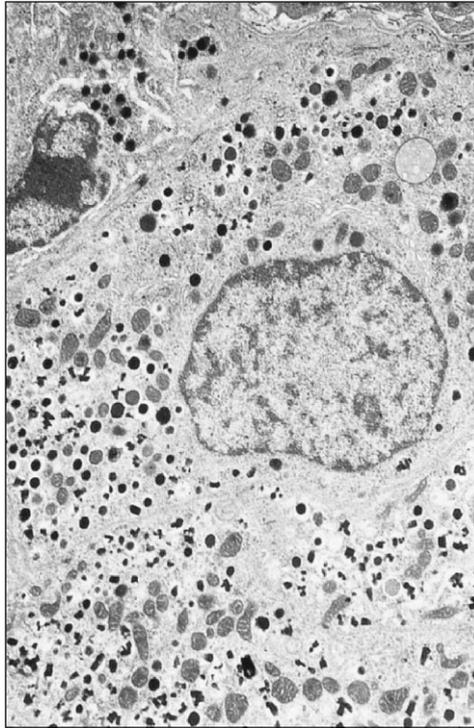


Рис. 1.1. Электронная микрофотография островка Лангерганса [355]

Периодическое обновление β -клеток островков Лангерганса обеспечивает определенную пластичность эндокринной части поджелудочной железы и позволяет адаптироваться к введению экзогенного инсулина [81, 92]. Жизненный цикл β -клеток составляет примерно 4–5 лет. Кроме того, количество внутриклеточных структур β -клеток меняется в зависимости от функциональной нагрузки. β -Клетки островков Лангерганса организованы таким образом, что среди них можно выделить наиболее функционально активные клетки, которые подчиняют себе функцию других клеток [4, 37, 372]. β -Клетки электрически сопряжены между собой. Стимуляция от одной клетки быстро распространяется к большому числу β -клеток и влияет на секрецию инсулина.

Стимулом для секреции инсулина β -клетками могут быть изменения уровня глюкозы, а также аминокислот, гормонов (инсулина, адреналина, соматостатина), нейротрансмиттеров (ацетилхолина и норадре-

Таблица 1.1

Факторы, влияющие на функцию β - и α -клеток [395]

Стимулирующие факторы	Ингибирующие факторы
<i>Функция β-клеток</i>	
Гипергликемия Аминокислоты Глюкагон ГИП ГПП-1 Холецистокинин Симпатическая иннервация (β -рецепторы) Парасимпатическая иннервация	Гипогликемия Соматостатин Симпатическая иннервация (α -рецепторы) Стресс
<i>Функция α-клеток</i>	
Гипогликемия Белковая пища Аминокислоты Стресс Симпатическая/парасимпатическая иннервация ГИП	Глюкоза Кетоны Инсулин Соматостатин ГПП-1

налина) и других биологически активных веществ [21, 127]. Следует отметить, что глюкоза является одним из главных модуляторов секреции инсулина. Другим важным механизмом является возможность аутокринной регуляции секреции инсулина.

Биосинтез и секреция инсулина

Инсулин состоит из двух полипептидных цепей (А и В), которые соединены двумя дисульфидными мостиками [15, 41]. Третий дисульфидный мостик связывает 6-й и 11-й остатки А-цепи. В структуре инсулина человека могут встречаться замены аминокислот, которые не оказывают влияние на активность инсулина. Инсулин свиньи отличается от человеческого только заменой треонина на аланин в 30-м положении β -цепи. В структуре бычьего инсулина две замены по сравнению с человеческим: в 8-м положении А-цепи треонин заменен на аланин и в 10-м положе-

нии А-цепи изолейцин заменен на валин. Данные изменения структуры практически не влияют на активность инсулина, что позволяет использовать их в клинической практике. В настоящее время используется генно-инженерный инсулин, который обладает меньшей иммуногенностью по сравнению со свиным и бычьим.

Синтез инсулина происходит в β -клетках островков Лангерганса. Ген, кодирующий инсулин, находится в коротком плече хромосомы 11 [29, 41]. Вначале в результате процесса транскрипции, трансляции в рибосомах происходит синтез препроинсулина. Затем за счет гидрофобного префрагмента, состоящего из 23 аминокислот, происходит перенос препроинсулина в эндоплазматический ретикулум и отделение префрагмента. В результате образуется проинсулин, который состоит из А- и В-цепей, соединенных С-пептидом. Активность проинсулина меньше 5% от инсулина. Далее происходит перенос молекул проинсулина в аппарат Гольджи и их упаковка в секреторные гранулы. По мере продвижения гранул в цитоплазме происходит их созревание. Протеолитический трипсиноподобный фермент отщепляет С-пептид с образованием двух А- и В-цепей, которые затем образуют инсулин. При стимуляции β -клетки секреторные гранулы сливаются с цитоплазматической мембраной, происходит экзоцитоз. В результате инсулин попадает в периваскулярное пространство и системный кровоток. У инсулина нет белка-переносчика. В связи с этим время $T_{1/2}$ инсулина около 3–5 мин. Главным образом разрушение инсулина происходит в печени, почках и плаценте. В метаболизме инсулина участвуют две системы: 1) инсулинспецифическая протеиназа; 2) глутатионинсулинтрансгидрогеназа.

Каждая β -клетка содержит около 10 тыс. секреторных гранул, а в каждой грануле до 200 тыс. молекул инсулина [4, 29]. Большой запас инсулина в островках Лангерганса обусловлен тем, что секретируемый инсулин попадает в воротную вену и при первичном прохождении через печень разрушается около 60% инсулина, а далее почки удаляют 40% инсулина, содержащегося в периферическом кровотоке. Для поддержания концентрации инсулина 18–90 пмоль/л поджелудочная железа секретирует от 0,25 до 1,25 Ед инсулина в час.

Модуляция секреции инсулина глюкозой обусловлена изменением концентрации внутриклеточных метаболитов глюкозы в β -клетках [29, 37]. Важное значение имеет концентрация глюкозы в крови. При нормальном уровне гликемии сохраняется глюкозостимулированная секреция инсулина, а при гипергликемии нарушается чувствительность β -клеток к глюкозе. В настоящее время описаны два основных механизма

индукции секреции инсулина: триггерный (K^+ /АТФ-каналы-зависимый) и метаболический (K^+ /АТФ-каналы-независимый) [4]. Причем метаболический путь работает одновременно с триггерным механизмом. Отдельно описывают нейрогуморальный механизм индукции инсулина.

При триггерном механизме глюкоза переносится в клетку специальными транспортными белками GLUT-2 и запускает процесс гликолиза с образованием ацетилкофермента А и аденозинтрифосфата [4, 127, 302]. Повышение внутриклеточного содержания АТФ активирует K^+ -каналы, которые вызывают деполяризацию мембраны β -клетки и активацию потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов. В свою очередь, повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} стимулирует экзоцитоз секреторных гранул, которые содержат инсулин. При метаболическом механизме глюкоза переносится в клетку, далее образуются АТФ и другие метаболиты, которые напрямую усиливают экзоцитоз инсулина. В секреции инсулина выделяют две фазы секреции: раннюю и позднюю. Ранняя фаза секреции обусловлена активацией сигнального $Eras2A/Rap1$ -пути, который является протеинкиназа А-независимым. В раннюю фазу происходит высвобождение инсулина из секреторных гранул возле мембраны β -клетки. Поздняя секреция обусловлена активацией протеинкиназы А и АТФ-зависимой мобилизацией инсулинсодержащих гранул. Катехоламины и соматостатин подавляют аденилатциклазу, снижают внутриклеточное содержание АТФ, что вызывает закрытие Ca^{2+} -, K^+ -каналов и снижает секрецию инсулина.

Поскольку инсулин влияет на метаболизм углеводов, жиров и белков, то и на секреции инсулина сказываются многие эндогенные и экзогенные вещества [22, 127]. Поэтому β -клетки высокочувствительны ко многим метаболитам и способны аддитировать эффекты разных веществ. Такая адаптация β -клеток к изменению метаболизма достигается за счет поверхностного протеома β -клетки, который представляется собой совокупность рецепторов на поверхности плазматической мембраны [134, 376]. На β -клетках экспрессируется около 1212 генов, что составляет 1/3 всех известных трансмембранных белков. Изменения активности рецепторов на клеточной мембране позволяют адаптироваться как к острым сдвигам уровня гликемии, так и к хроническому повышению глюкозы в крови [319]. Адаптационные реакции в ответ на стимуляцию β -клеток связаны как с увеличением их функциональной активности, так и со структурными изменениями в островках Лангерганса. Например, повышение потребности в инсулине при ожирении приводит вначале к увеличению секреции инсулина, а в дальнейшем

стимулирует пролиферацию β -клеток, что позволяет снизить функциональную нагрузку на каждую секреторную клетку.

Секреция инсулина

У человека выделяют три типа секреции инсулина: 1) базальная секреция; 2) пульсовая секреция; 3) двухфазная секреция [4, 127]. Базальная секреция поддерживает баланс между синтезом глюкозы и потреблением ее тканями между приемами пищи [302]. Пульсовая секреция является отражением периодических колебаний активности гликолиза в β -клетках. Это вызывает изменение трансмембранного потенциала, который запускает каскад секреции инсулина [256, 409]. Важное физиологическое значение имеет двухфазная секреция инсулина. Первая фаза секреции инсулина является быстрым ответом на постпрандиальное увеличение уровня глюкозы в крови. Повышение уровня гликемии в воротной вене регистрируется уже через 1–2 мин, а в периферической крови – через 3–4 мин. Длительность первой фазы около 10 мин. Вторая фаза характеризуется более медленным нарастанием концентрации инсулина в крови, но данная фаза более продолжительная. Объясняется это тем, что в первую фазу расходуется запас инсулина в гранулах, а во вторую происходит синтез инсулина и затем его секреция. В исследованиях показано, что во время первой фазы высвобождается до 20 млн молекул инсулина в 1 мин, а во время второй фазы – только до 8 млн молекул инсулина [36, 282]. Это играет важную роль в расчете секреции инсулина у здорового человека и сохраненного пула инсулина в гранулах. У человека имеется около 1 млн островков Лангерганса, каждый из которых содержит по 200 мкЕд инсулина [165, 272, 305]. Общий запас инсулина в панкреатической ткани составляет около 200 Ед. При этом ежедневная секреция инсулина составляет около 40 Ед.

Механизм действия инсулина и его эффекты

Органы и ткани организма имеют разную чувствительность к инсулину для утилизации глюкозы [4, 29]. Можно даже условно выделить «инсулинонезависимые» и «инсулинозависимые» ткани. ЦНС, гонады, надпочечники можно отнести к «инсулинонезависимым» органам, поскольку они метаболизируют глюкозу без участия специфических транспортеров, тогда как скелетные мышцы, липоциты, соединительная ткань, клетки крови и иммунной системы относятся к «инсулинозависимым». Метаболизм глюкозы в сердце, печени и почках частично зависит от инсулина.

Инсулин связывается со специфическим гликопротеиновым рецептором на поверхности мембраны клетки (рис. 1.2) [41, 302]. В разных тканях количество рецепторов на поверхности клеток может различаться. Поскольку концентрация инсулина в крови очень низкая (около 10^{-10} М), то даже небольшое снижение количества рецепторов приведет к снижению чувствительности к инсулину и его эффектов в разных органах. Максимальное количество рецепторов к инсулину присутствует на поверхности гепатоцитов и адипоцитов. Высокая концентрация инсулина вызывает снижение количества рецепторов и инсулинорезистентность [127, 372]. Инсулиновый рецептор является динамической структурой с $T_{1/2} = 7-12$ ч. В связи с этим изменения метаболизма могут быстро сказываться на эффектах инсулина. Снижение количества рецепторов к инсулину происходит по двум механизмам: 1) интернализация — эндцитоз рецептора с последующим его преобразованием; 2) ковалентная модификация рецептора.

Рецептор инсулина обладает собственной тирозинкиназной активностью [41, 282, 302, 372]. Связывание инсулина с рецептором вызывает аутофосфорилирование. β -Субъединица по остаткам тирозина запускает фосфорилирование субстратов инсулинового рецептора (СИР-1, СИР-2). Фосфорилирование СИР приводит к запуску фосфатидилинозитолового каскада. Активации фосфоинозитид-3-киназы вызывает фосфорилирование фосфатидилинозитол-3,4-дифосфата (PIP2) и фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата (PIP3). Соединение PIP2 и PIP3 с фосфоинозитид-зависимой киназой 1 вызывает активацию протеинкиназы В и протеинкиназы С. Протеинкиназа В увеличивает транслокацию транспортеров глюкозы GluT в мембрану клетки и внутриклеточный метаболизм глюкозы [61]. Протеинкиназа В может проникать в ядро клетки и активировать метаболизм глюкозы через FoxO-транскрипционные факторы [432]. Транспортные белки-переносчики глюкозы играют важную роль в метаболизме глюкозы. В настоящее время известно 11 типов рецепторов GluT, но только 7 из них чувствуют в транспорте глюкозы.

Поступление глюкозы в клетку инициирует каскад внутриклеточных процессов [29, 302]. Вначале глюкоза фосфорилируется глюкокиназой и гексокиназой, а затем метаболизируется в двух направлениях: гликолиза и синтеза гликогена.

Кроме того, в результате действия инсулина происходит фосфорилирование или дефосфорилирование многих ферментов (табл. 1.2). Этим объясняется влияние инсулина на метаболизм как углеводов, так и белков, липидов.

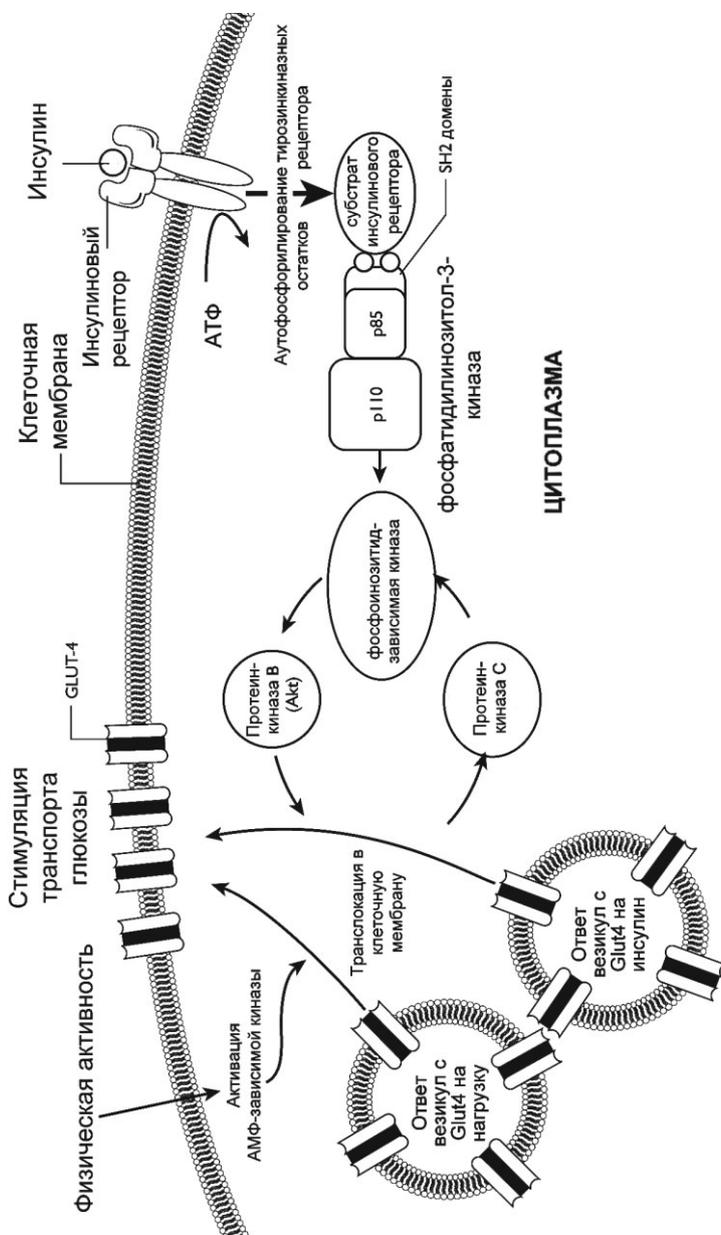


Рис. 1.2. Механизм действия инсулина [113]

Таблица 1.2

**Ферменты, степень фосфорилирования и активность
которых регулируются инсулином [41]**

Фермент	Изменения активности	Возможный механизм
<i>Метаболизм с АМР</i>		
Фосфодиэстераза	Повышается	Фосфорилирование
Протеинкиназа (сАМР-зависимая)	Понижается	Ассоциация R- и C-субъединиц
<i>Метаболизм гликогена</i>		
Гликогенсинтаза	Повышается	Дефосфорилирование
Киназа фосфорилазы	Понижается	Дефосфорилирование
<i>Гликолиз и глюконеогенез</i>		
Пируватдегидрогеназа	Повышается	Дефосфорилирование
Пируваткиназа	Повышается	Дефосфорилирование
6-Фосфофрукто-2-киназа	Повышается	Дефосфорилирование
Фруктозо-2,6-бисфосфатаза	Понижается	Дефосфорилирование
<i>Обмен липидов</i>		
Ацетил-СоА-карбоксилаза	Повышается	Фосфорилирование
ГМГ-СоА-редуктаза (гидроксиметилглутарил-СоА-редуктаза)	Повышается	Дефосфорилирование
Триацилглицеролипаза	Понижается	Дефосфорилирование
<i>Другие процессы</i>		
Тирозинкиназа (рецептор инсулина)	?	Фосфорилирование

Влияние инсулина на транспорт глюкозы. Концентрация внеклеточной глюкозы значительно превышает внутриклеточную [41, 302, 409]. Проникновение глюкозы происходит путем облегченной диффузии, опосредованной переносчиками. На поступление в клетку глюкозы влияет скорость ее фосфорилирования. Инсулин способствует увеличению числа переносчиков глюкозы в плазматической мембране. Например, в адипоците увеличивается транспорт GluT из аппарата Гольджи к плазматической мембране. В гепатоцит глюкоза проникает путем облегченной диффузии. За счет высокой активности глюкокиназы происходит быстрое фосфорилирование глюкозы и поддерживается низкая концентрация глюкозы внутри клетки. По градиенту концентрации глюкоза проникает в клетку.

Около 50% поглощенной глюкозы в клетке расходуется на получение энергии путем гликолиза [29]. Остальная часть превращается в жир и гликоген (рис. 1.3).



Рис. 1.3. Распределение внутриклеточной глюкозы при энергетическом обмене [41]

В гепатоците инсулин усиливает гликолиз за счет повышения активности глюкокиназы, фосфофруктокиназы, пируваткиназы и снижения активности глюкозо-6-фосфатазы [41, 282]. В жировой ткани инсулин увеличивает липогенез за счет увеличения внутриклеточной концентрации ацетил-СоА, NADPH, образования триглицеридов из глицерола и повышения активности ацетил-СоА-карбоксилазы (катализирует реакцию ацетил-СоА → малонил-СоА) и ингибирует липолиз (активирует

фосфатазу → дефосфорилирование липазы). Инсулин в гепатоцитах и миоцитах стимулирует превращение глюкозы → глюкозо-6-фосфат → глюкозо-1-фосфат → гликоген.

Влияние инсулина на образование глюкозы. Инсулин вызывает снижение образования глюкозы за счет [41]:

- 1) ингибирования глюконеогенеза;
- 2) подавления ферментативных реакций образования глюкозы из предшественников неуглеводной природы, которые стимулируются глюкагоном, глюкокортикоидами, ангиотензином II и вазопрессинном.

Инсулиновая недостаточность при сахарном диабете вызывает (рис. 1.4, табл. 1.3) [41]:

- 1) снижение биосинтеза белка и отрицательный азотистый баланс;
- 2) снижение интенсивности липогенеза;
- 3) усиление липолиза и поступление свободных жирных кислот (СЖК) в кровь;
- 4) повышение секреции глюкагона.

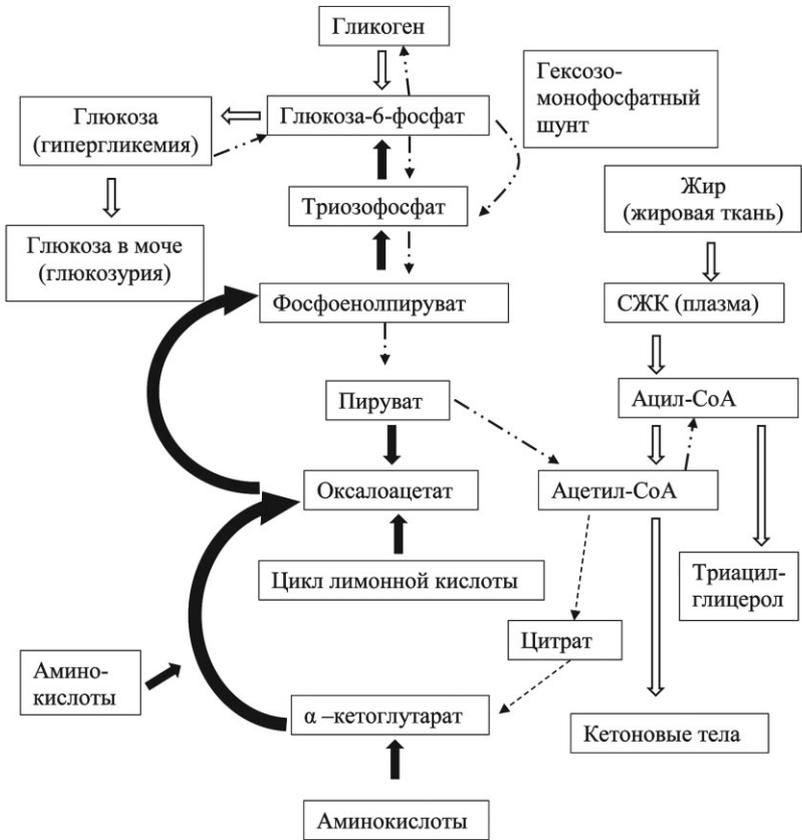
Влияние инсулина на трансляцию мРНК. Установлено, что инсулин влияет на трансляцию мРНК рибосомного 6S-белка субъединицы 40S [41].

Влияние инсулина на экспрессию генов. В настоящее время показано, что эффекты инсулина реализуются не только на уровне плазматической мембраны. Инсулин также влияет на экспрессию генов и процессы транскрипции. Выявлено много мРНК, ферментов и белков на транскрипцию которых оказывает влияние инсулин (табл. 1.4) [41].

Поддержание гомеостаза глюкозы. Физиологическая регуляция уровня гликемии обеспечивает поддержание уровня глюкозы в узком диапазоне значений [4, 282, 409]. Среднесуточный уровень глюкозы составляет $4,22 \pm 0,8$ ммоль/л, минимальное значение гликемии составляет $3,88 \pm 0,6$ ммоль/л, а максимально высокое значение за сутки — $4,88 \pm 0,3$ ммоль/л [216].

Поступление глюкозы в кровь обеспечивается рядом механизмов [36]: 1) натошак за счет глюконеолиза и глюконеогенеза; 2) всасывание глюкозы из ЖКТ. Основные факторы, вызывающие гипергликемию, представлены на рис. 1.5.

Одним из важных клинических показателей метаболизма глюкозы является уровень гликемии натошак [4]. Этот показатель в большей степени зависит от продукции глюкозы печенью в ночное время и базальной секреции инсулина.



- ⇌ - выше, чем в норме
- ➡ - повышенный глюконеогенез
- - вероятно ниже нормы
- .- - значительное нарушение

Рис. 1.4. Метаболические последствия инсулиновой недостаточности [41]

После приема пищи происходит быстрое увеличение инсулина в ответ на повышение уровня глюкозы. Данные изменения отражают раннюю фазу его секреции. Одновременно активируется вторая фаза секреции инсулина, но его повышение происходит со значительно мень-

Таблица 1.3

Влияние инсулина на метаболизм углеводного, белкового и липидного обмена [4]

Углеводный обмен	Липидный обмен	Белковый обмен
Усиление транспорта глюкозы через клеточную мембрану	Увеличение синтеза жирных кислот из глюкозы в гепатоцитах и липоцитах	Стимуляция процесса сборки рибосом и трансляции
Увеличение активности гликолиза и пентозофосфатного цикла	Противодействие контринсулярным гормонам (глюкагону, адреналину, глюкокортикоидам, соматотропному гормону)	Усиление активного транспорта аминокислот
Угнетение глюконеогенеза	Увеличение активности липопротеиновой липазы (увеличение скорости перехода липидов из ЛПОНП в адипоциты)	Усиление синтеза ДНК и РНК
Угнетение гликогенолиза	Ингибирование липолиза	-
	Активация гликолиза обеспечивает липогенез пластически, а пентозного пути — энергетически	-

Таблица 1.4

Белки, информационные РНК которых регулируются инсулином [41]

<p>Внутриклеточные ферменты</p> <ul style="list-style-type: none"> • Тирозинаминотрансфераза • Фосфоенопируваткарбоксикиназа • Синтаза жирных кислот • Пируваткиназа • Глицерол-3-фосфатдегидрогеназа • Глицеральдегид-1 -дегидрогеназа • Глюкокиназа <p>Секретируемые белки и ферменты</p> <ul style="list-style-type: none"> • Альбумин • Амилаза • α_2-Глобулин • Гормон роста 	<p>Белки, участвующие в процессах размножения</p> <ul style="list-style-type: none"> • Овальбумин • Казеин <p>Структурные белки</p> <ul style="list-style-type: none"> • δ-Кристаллин <p>Другие белки</p> <ul style="list-style-type: none"> • В печени (р33 и т. п.) • В жировой ткани • В сердечной мышце • В скелетных мышцах
--	--

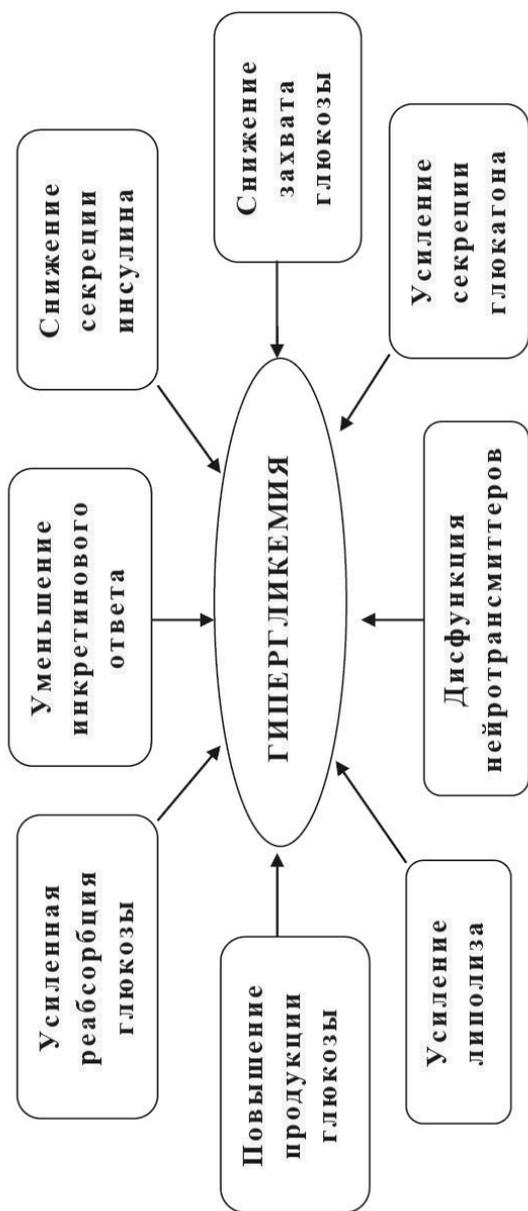


Рис. 1.5. Факторы, вызывающие гипергликемию [4]



Рис. 1.6. Распределение глюкозы в зависимости от действия инсулина [334]

шей скоростью и отсрочено по времени. Постпрандиальная гиперинсулинемия облегчает захват глюкозы мышечной и жировой тканью и снижает уровень гликемии. По данным Р. Неме, уровень гликемии натощак составляет 4,3 ммоль/л. Через 30 мин после приема пищи он повышается до 7,0 ммоль/л, а затем постепенно уменьшается до 5,5 ммоль/л [216].

Физиологическая регуляция гликемии поддерживается в узком пределе значений за счет многоуровневой системы как со стороны увеличения уровня глюкозы, так и со стороны его снижения [4, 36, 258]. С одной стороны, фазовая секреция инсулина, неглюкозная стимуляция секреции инсулина обеспечивает снижение уровня глюкозы до нормогликемии, а с другой – глюкагон, трийодтиронин, катехоламины, кортизол, СЖК обеспечивают повышение уровня глюкозы в крови.

В норме скорость захвата глюкозы тканями составляет около 2 мг/кг в минуту [4, 127]. При этом инсулин-неопосредованный захват (головной мозг, форменные элементы крови, почки, внутренние органы) составляет 70%, инсулин-опосредованный захват (сердце, скелетные мышцы, жировая ткань) – около 30% (рис. 1.6).

ГЛАВА 2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Прогрессирующее увеличение заболеваемости СД во всем мире стало одной из важнейших глобальных проблем здравоохранения XXI в. [282, 372, 431]. Так, в 2015 г. примерно у 415 миллионов человек впервые диагностирован сахарный диабет, что составляет 8,8% людей в возрасте 20–79 лет. Ежегодное увеличение заболеваемости СД, сопровождается значительным увеличением количества сопутствующих осложнений.

Несмотря на то что в настоящее время достаточно хорошо изучен патогенез СД и разработана современная стратегия его лечения, многие авторитетные специалисты высказывают мнение, что количество пациентов с данной патологией будет продолжать увеличиваться (рис. 2.1, табл. 2.1) [4, 258]. В значительной мере это обусловлено тем, что руководство многих стран еще не до конца осознало тяжесть социальных, экономических последствий СД и не проводит необходимые профилактические мероприятия [198].

Около 75% пациентов с СД живут в странах с низким и средним уровнем дохода. Согласно мнению специалистов, если эти тенденции сохранятся, то к 2040 г. количество пациентов увеличится до 642 млн человек [212, 282, 372]. В этом случае у каждого десятого жителя будет диагностирован СД. Наибольший рост будет происходить в регионах со слаборазвитой экономикой и низким уровнем доходов. Обусловлено это прежде всего тем, что высокие затраты на лечение пациентов с СД, требующие приобретения большого количества инсулина и специализированного оборудования, оказывают существенную экономическую нагрузку на бедные страны мира и их национальные системы здравоохранения. Низкие экономические возможности этих стран являются одним из факторов увеличения распространенности СД. Большинство стран на сахарный диабет тратят от 5 до 20% общих расходов здравоохране-

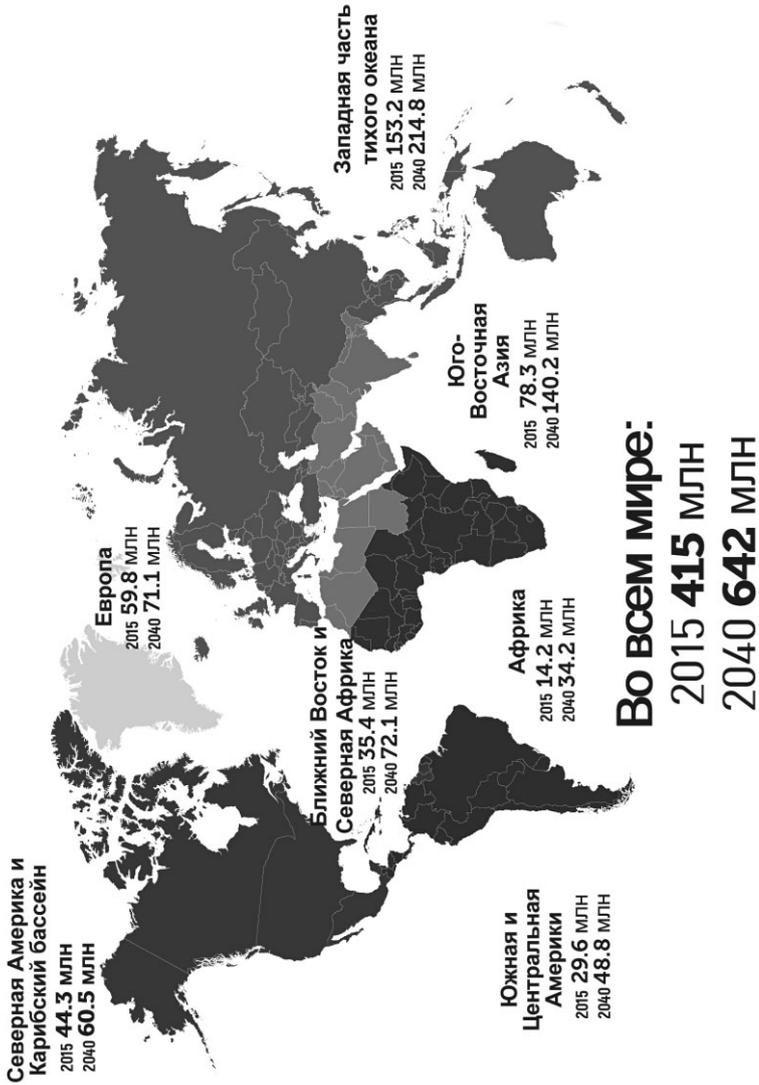


Рис. 2.1. Региональная распространенность сахарного диабета с 2015 по 2040 г. [212]

**Оценка глобальной распространенности
сахарного диабета с 2015 по 2040 г. [212]**

	2015 г.	2040 г.
Общая численность населения мира	7,3 млрд	9,0 млрд
Взрослое население (20–79 лет)	4,72 млрд	6,16 млрд
Численность детей (0–14 лет)	1,92 млрд	-
<i>Сахарный диабет (20–79 лет)</i>		
Глобальная распространенность	8,8% (7,2–11,4%)	10,4% (8,5–13,5%)
Количество людей, страдающих СД	415 млн (340–536 млн)	642 млн (521–829 млн)
Число случаев смерти от СД	5,0 млн	-
<i>Гипергликемия при беременности (20–49 лет)</i>		
Доля живорожденных детей у беременных с гипергликемией	16,2%	-
Число живорожденных детей у беременных с гипергликемией	20,9 млн	-
<i>Нарушение толерантности к глюкозе (20–79 лет)</i>		
Глобальная распространенность	6,7% (4,5–12,1%)	7,8% (5,2–13,9%)
Количество людей с нарушенной толерантностью к глюкозе	318 млн (212,2–571,6 млн)	481 млн (317,1–855,7 млн)
<i>Сахарный диабет 1-го типа (0–14 лет)</i>		
Количество детей с СД 1-го типа	542 тыс.	-
Число вновь диагностированных случаев каждый год	86 тыс.	-