



Молекулярно-метаболические механизмы сахарного диабета 1 и 2 типа, лабораторная диагностика

Телесманич Н. Р., Микашинович З. И., Коновальчик М. А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростова-на-Дону, 344022, пер. Нахичеванский, 29, Россия

Для цитирования: Телесманич Н. Р., Микашинович З. И., Коновальчик М. А. Молекулярно-метаболические механизмы сахарного диабета 1 и 2 типа, лабораторная диагностика. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;203(7): 177–184. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-177-184

✉ Для переписки:

Коновальчик

Мария Алексеевна

*mariya_konovachik@
mail.ru*

Телесманич Наталья Робертовна, кафедра общей и клинической биохимии № 1, профессор, доцент, доктор биологических наук

Микашинович Зоя Ивановна, заведующая кафедрой общей и клинической биохимии № 1, профессор, доктор биологических наук

Коновальчик Мария Алексеевна, кафедра общей и клинической биохимии № 1, аспирант

Резюме

Сахарный диабет является широко распространенным заболеванием в мире, несмотря на достижения в понимании молекулярных механизмов развития многофакторных процессов, связанных с этой нозологией.

Материал обзора посвящен современным представлениям об иммуногенетических причинах СД, изменениях метаболизма при нарушении углеводного обмена, типах заболевания и принципах лабораторной диагностики в соответствии с современными критериями ВОЗ.

Представлена информация о молекулярных причинах функционального дефицита инсулина. Рассмотрены биохимические аспекты гипергликемии как основного механизма повреждения органов и тканей, в результате гликозилирования белков. Описаны метаболические пути нарушений углеводного, липидного, белкового, водно-солевого обменов, приводящие к возникновению глюкозурии, полиурии, полидипсии, кетонурии, кетоацидозу и другим осложнениям сахарного диабета.

Знание современной концепции о развитии различных форм сахарного диабета с позиции биохимии патогенеза, молекулярной медицины будут полезны для врачей всех специальностей и в клинической лабораторной диагностике.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулинорезистентность, инсулин, β -клетки поджелудочной железы, метаболизм, гипергликемия, кетоацидоз

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: PERSLM



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-203-7-177-184>

Molecular and metabolic mechanisms of type 1 and type 2 diabetes mellitus, laboratory diagnostics

N. R. Telesmanich, Z. I. Mikashinovich, M. A. Konoval'chik

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Rostov State

Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, build.29, Nakhichivan lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia

For citation: Telesmanich N. R., Mikashinovich Z. I., Konoval'chik M. A. Molecular and metabolic mechanisms of type 1 and type 2 diabetes mellitus, laboratory diagnostics. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;203(7): 177–184. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-177-184

✉ *Corresponding author:*

Mariya A.

Konoval'chik

mariya_konovalchik@mail.ru

Natalia R. Telesmanich, Department of General and Clinical Biochemistry № 1, Professor, Doctor of Biological Sciences; *ORCID: 0000-0002-1906-6312*

Zoya I. Mikashinovich, Head of the Department of General and Clinical Biochemistry № 1, Professor, Doctor of Biological Sciences; *ORCID: 0000-0001-9906-8248*

Maria A. Konoval'chik, Department of General and Clinical Biochemistry № 1, graduate student; *ORCID: 0000-0002-9962-7318*

Summary

Diabetes mellitus is a widespread disease in the world, despite advances in understanding the molecular mechanisms of the development of multifactorial processes associated with this nosology.

The review material is devoted to modern ideas about the immunogenetic causes of diabetes, changes in metabolism in the violation of carbohydrate metabolism, types of the disease and the principles of laboratory diagnostics in accordance with modern WHO criteria.

Information on the molecular causes of functional insulin deficiency is presented. The biochemical aspects of hyperglycemia as the main mechanism of organ and tissue damage resulting from protein glycosylation are considered. The article describes the metabolic pathways of disorders of carbohydrate, lipid, protein, water-salt metabolism, leading to the occurrence of glucosuria, polyuria, polydipsia, ketonuria, ketoacidosis and other complications of diabetes mellitus.

Knowledge of the modern concept of the development of various forms of diabetes mellitus from the point of view of biochemistry of pathogenesis, molecular medicine will be useful for doctors of all specialties and in clinical laboratory diagnostics.

Keywords: diabetes mellitus, insulin resistance, insulin, pancreatic beta cells, metabolism, hyperglycemia, ketoacidosis

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Принципы классификации типов сахарного диабета

Несмотря на очевидные достижения в понимании механизмов развития и течения сахарного диабета, определенных успехов в лечебно-диагностическом процессе, распространенность этого заболевания во всем мире увеличивается. По данным Диабетической Федерации и ВОЗ, численность пациентов в мире превысила 465 млн и может постоянно увеличиваться. Сахарный диабет 2 типа составляет 92%, 6% сахарный диабет 1 типа и 2% другие типы сахарного диабета [1].

Принцип разделения типов СД основан на возрастных и этиопатогенетических механизмах, которые повлекли за собой развитие гипергликемии. Потребность в назначении инсулина больше не определяет тип СД. Этиологическая классификация СД 1999 года отменила понятия «инсулиннезависимый» и «инсулинзависимый» СД

и предложила 2 основных типа – СД 1 типа (СД1) и СД 2 типа (СД2). При этом подчеркивается, что инсулинотерапия может потребоваться пациентам с любой формой СД на определенной стадии заболевания [1, 2]. В настоящее время сахарный диабет классифицируют следующим образом:

1. СД1 типа
2. СД2 типа
3. Другие специфические типы СД, связанные с генетическими дефектами функции β -клеток, действия инсулина и его рецепторов, заболевания эндокринной части поджелудочной железы (панкреатический), эндокринопатиями (эндокринный), гестационный (диабет беременных), индуцированный препаратами, инфекциями, другими генетическими синдромами.
4. гибридные формы СД

Выделение гибридных форм сахарного диабета связано с особенностями клинической картины и своеобразием патогенеза заболевания, соответственно, лечение этих типов предусматривает персонализированный подход [1].

Сахарный диабет (СД) (Diabetes mellitus) – это группа метаболических многофакторных заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, как результата нарушения секреции инсулина, его действия или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия сопровождается полиорганной и сосудистой недостаточностью. Специфические дефекты, лежащие в основе этих процессов, включают взаимодействие генетических, эпигенетических, протеомных и метаболических процессов.

Сахарный диабет 1 типа (СД1) – полигенное многофакторное заболевание, в основе которого лежит иммуноопосредованная деструкция β -клеток поджелудочной железы, приводящая к абсолютному дефициту инсулина, а следовательно, к метаболическим нарушениям, связанным с углеводным, липидным и белковым обменом, развитием кетоацидоза [3].

К патогенетическим механизмам СД1 относят:

1. Иммуноопосредованный или воспалительный процесс, возникающий в результате действия

триггерных факторов, среди которых выступают инфекционные агенты (энтеровирусы, ретровирусы), алиментарные компоненты токсичные для клеток, стресс. Возникает активация поликлональных лимфоцитов.

2. В результате, диагностически определяются антитела к антигенам β -клеток: аутоантитела к инсулину (IAA), к глутаматдекарбоксилазе (GAD), тирозинфосфатаз подобному белку (IA-2A), к цитоплазматическим антигенам островковых клеток (ICA) и к транспортерам цинка Zn T8.
3. Критическая масса β -клеток разрушается
4. Возникает манифестация инсулиновой недостаточности с необходимостью введения экзогенного инсулина.

При СД1 прогрессирование метаболических нарушений, вызванное дефицитом инсулина, вызывает гипергликемию, усиливается тканевая дегидратация, гиповолемия, возникает диабетический кетоацидоз и тканевая гипоксия, гемоконцентрация, с тенденцией к развитию синдрома, диссеминированного внутрисосудистого свертывания, гипоксии и отеку головного мозга, в итоге, к развитию диабетической комы.

Развитие диабетического кетоацидоза

При гипергликемии более 10 ммоль/л в плазме нарушается ее реабсорбция в почечных канальцах, что приводит к глюкозурии (появление глюкозы в моче) и полиурии (повышенное выведение мочи). Полиурия сопровождает глюкозурию как следствие осмотического диуреза. Развивается дегидратация. Дефицит инсулина стимулирует глюконеогенез и гликогенолиз, подавляется гликогеноз в печени. Нарушается белковый и липидный обмен.

Нарушения липидного обмена характеризуются накоплением холестерина, триглицеридов, липопротеинов. Повышенное поступление липидов в печень сопровождается усилением их окисления, что увеличивает уровень кетоновых тел (ацетона, β -оксибутирата, ацетоацетата), это приводит к гиперкетонемии (повышенное содержание кетоновых тел), развивается метаболический ацидоз и диабетический кетоацидоз.

Работа белков-транспортеров ГЛЮТ-4 при недостатке инсулина

Известно, что при диабете 1 типа недостаток β -клеток поджелудочной железы и соответственно недостаток инсулина нарушает транспорт глюкозы при помощи ГЛЮТ-4. В результате клеткам не хватает глюкозы, так как в крови ее избыток – «голод среди изобилия». Транспорт глюкозы тесно связан с работой транспортеров глюкозы с разными функциями (ГЛЮТ-1, ГЛЮТ-2, ГЛЮТ-3, ГЛЮТ-4, ГЛЮТ-5).

ГЛЮТ-4 – главный переносчик глюкозы, он работает в скелетных мышцах, сердечной мышце, жировой ткани. Его индукция осуществляется инсулином. Когда инсулин сигнализирует о повышении уровня глюкозы в крови, интенсифицируется поглощение глюкозы мышечной и жировой тканями. Освобождающийся из поджелудочной железы инсулин, в ответ на высокий уровень глюкозы, запускает движение этих везикул с ГЛЮТ-4 к плазматической мембране, где, сливаясь с ней,

экспонируется ГЛЮТ-4 на поверхность мембраны. Увеличение числа молекул-переносчика ускоряет поглощение глюкозы клеткой более чем в 14 раз.

При нарушении транспорта глюкозы, ГЛЮТ-4 необходимо поддерживать уровень АТФ, усиливая расщепление ТАГ, в печени, при этом окисление жирных кислот происходит не полно. Из-за большой величины отношения концентраций [НАДН/НАД⁺], образующийся ацетил-КоА при β -окислении жирных кислот, не может быть полностью окислен в ЦТК, что снижает эффективность работы цикла. В результате декарбоксилирования ацетоацетата образуется ацетон. Ацетон и другие кетоновые тела (β -оксибутират и ацетоацетат), при диссоциации образуют протоны, закисляющие среду, уменьшается рН, формируется ацидоз (кетоацидоз) и тканевая гипоксия [4]. Формируется диабетический кетоацидоз – острое метаболическое осложнение сахарного диабета.

Иммуногенетические аспекты СД1

Для установления иммуногенетической предрасположенности к устойчивости/чувствительности к заболеваниям аутоиммунного генеза (иммунным эндокринопатиям) используют анализ генов главного комплекса гистосовместимости, которые участвуют в генетическом контроле иммунного ответа на любые антигены, а точнее анализ генов класса HLA-DRB1 – генотипа [5].

Данные зарубежной литературы свидетельствуют, что развитие диабета 1 типа связано с дифференцировкой лимфоцитов по Th1 воспалительному пути, включающие факторы воспаления: TNF α , INF γ , ФНО, IL-2, IL-3, IL-6. Развитие иммунной системы генетически обусловлено вероятным балансом Th 1/ Th 2 пути дифференцировки «наивных» Th0 лимфоцитов по Th 1 или Th 2 пути. Th2 путь связан с противовоспалительными цитокинами (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13). Экспрессия противовоспалительного фактора – IL-4 стимулирует синтез IgE (аллергический путь), что ограничивает синтез провоспалительных цитокинов. Отмечают обратную связь между IgE-опосредованной алергизацией и сахарным диабетом 1 типа. Таким образом, СД1 характеризуется иммунологической реакцией,

в которой доминируют Th 1 клетки, в то время как IgE-опосредованная аллергия связана с Th 2 – клоном. Это будет означать, что развитие IgE-опосредованной аллергии будет понижать риск развития сахарного диабета 1 типа [6].

Показано, что основную роль в аутоиммунном разрушении инсулинсинтезирующих клеток островков играют CD8+, CD4+ лимфоциты. Привлеченные к островковым клеткам они активно синтезируют INF γ , который определяет дальнейший характер аутоиммунных реакций в островках Лангерганса. INF γ подавляет функцию клеток Th 2 -противовоспалительного аллергического пути, снижая тем самым выработку цитокинов, ответственных за активацию В-лимфоцитов [6].

Сахарный диабет 2 типа (СД2) – нарушение углеводного обмена, вызванное в основном инсулинорезистентностью, приводящей к инсулиновой недостаточности, нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее.

Инсулинорезистентность – нарушение биологического ответа клеток тканей на экзогенный или эндогенный инсулин [7].

Факторы риска развития СД2

Особенностью СД2 является длительное бессимптомное течение. СД2 часто развивается у лиц старше 40 лет и сочетается с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, подагрой, поликистозом яичников, но может возникнуть и в более молодом возрасте. Установление диагноза может произойти через 7–9 лет от начала заболевания. Таким образом, факторами риска СД являются: возраст, избыточная масса тела, семейный анамнез, низкая физическая активность, гипергликемия и нарушение толерантности к глюкозе, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, наличие сердечно-сосудистой патологии, гестационный СД или рождение крупного плода, синдром поликистоза яичников.

К патогенетическим механизмам СД2 относят дефекты метаболизма, приводящие к хронической гипергликемии:

1. Нарушение в системах синтеза и секреции инсулина, дисфункция β -клеток поджелудочной железы, что приводит к дефициту инсулина. Однако, в начале заболевания уровень инсулина увеличивается, в связи с необходимостью компенсировать развивающуюся инсулинорезистентность. Обычно при СД2 количество инсулина хватает, для предотвращения кетоацидоза, отмечено, что за исключением воспалительных состояний [7].
2. Инсулинорезистентность периферических тканей (мышц, печени, жировой ткани). При этом отмечено, что аутоантитела отсутствуют.
3. Снижение активности гормонов ЖКТ (инкретинов), которые вырабатываются в ответ на прием

пищи и стимулируют секрецию инсулина. К ним относят глюкагоноподобный пептид (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулилотропный полипептид.

4. Нарушение секреции глюкагона – гормона, синтезируемого в α -клетках поджелудочной железы – антагониста инсулина.
5. Гипергликемия вызывает повышенную реабсорбцию глюкозы в канальцах почек – глюкозурию. Гликозилирование белков приводит к повреждению органов и тканей. Нарушается липидный и белковый обмен. Повышается уровень холестерина и триглицеридов, что приводит к формированию метаболического синдрома – комплексу нарушений, включающему артериальную гипертензию, атерогенную дислипидемию, гипергликемию, микроальбуминурию, нарушение свертываемости крови.
6. Абдоминальное ожирение служит основным фактором риска СД2 и во многом причиной инсулинорезистентности. Клиническая манифестация возникает тогда, когда к имеющейся инсулинорезистентности присоединяется дисфункция β -клеток.
7. Аутоантитела к β -клетке при СД2 отсутствуют. Инсулинорезистентность, в основе которой лежат механизмы функционирования рецепторов к инсулину проявляется как в отношении эндогенного, так и экзогенного инсулина. Эндогенный инсулин, как правило, вырабатывается в нормальном или повышенном количестве.

Молекулярно-генетические причины СД2

Причинами СД2, приводящими к развитию нескольких его форм являются:

- а) сбой системы синтеза инсулина, когда в плазме крови повышено содержание проинсулина, изменена длина С-пептида;
- б) замена на С-конце В-цепи инсулина аминокислот фенилаланина на лейцин, что ведет к снижению активности гормона в 10 раз;
- в) мутации в генах синтеза и структуры рецепторов инсулина нарушают их специфичность;
- г) отсутствие передачи сигнала в клетку, нарушается каскад фосфорилирования;
- д) может происходить активация инсулиназы – фермента гидролизующего инсулин [8].

Биосинтез инсулина, в норме включает образование двух неактивных предшественников – пропроинсулина и проинсулина, которые в результате последовательного протеолиза превращаются в активный гормон. Образуется инсулин (51АК) +

С-пептид (31АК). Нарушения в системах синтеза и секреции могут быть связаны с замедлением реакции на уровень глюкозы, с количественным снижением секреции инсулина, качественном снижении биологической активности, при наличии достаточного количества предшественника, изменением количества С-пептида. Не обладая секреторной активностью, С-пептид является дополнительным биомаркером секреции инсулина и используется для дифференциальной диагностики типов сахарного диабета. При сахарном диабете 1 типа его уровень понижен или не определяется. Базальный уровень С-пептида у здоровых людей 1,1–4,4 нг/мл. После стимуляции глюкозой, С-пептид у пациентов с СД1 значительно не повышается, а при СД2 – значительно возрастает.

Рекомендуют исследование уровня С-пептида в крови лицам с впервые выявленным сахарным диабетом 1 типа для определения остаточной секреции инсулина.

Механизм действия инсулина

Механизм действия инсулина – мембранно-внутриклеточный. Он осуществляется путем аутофосфорилирования специфичного для него рецептора клетки-мишени по остаткам тирозина, которым является тирозиновая протеинкиназа, фосфорилирующая белки по ОН-группе тирозина.

Рецептор для инсулина на поверхности клетки-мишени состоит из 2α субъединиц и 2β субъединиц. Субъединицы α располагаются на внешней стороне клеточной мембраны, узнают и связывают инсулин. Две β-субъединицы имеют углеводсвязывающие (лектиновые), рецепторные домены. Они являются трансмембранными белками, на которых располагается фосфорилированный тирозин. В результате аутофос-

форилирования рецепторов к инсулину по остаткам тирозина запускается каскад фосфорилирования внутриклеточных белков, приобретающих протеинкиназную активность и фосфорилирующих ключевые ферменты метаболических процессов. Следующим этапом является активация RAS-пути, который представляет собой ГТФ-связывающий RAS-белок, что приводит к фосфорилированию белков-субстратов для инсулинового рецептора IRS-1 и IRS-2, с образованием комплекса инсулин-рецептор-субстрат.

Запускаются системы, передающие сигнал в клетку – инозитолфосфатная система – активирующая ионы Ca²⁺ и ГЛЮТ-4; аденилатциклазная система. Понижается уровень цАМФ [4].

Роль воспалительных реакций при СД2

Обсуждается роль каскада воспалительных реакций, приводящих к инсулинорезистентности, этиологическими агентами которых выступают вирусные и бактериальные инфекции [9].

К вирусным агентам относят герпес-вирус, Эпштейн-Барр вирус, цитомегаловирус, Коксаки вирус и другие энтеровирусы. Изучают SARS-CoV-2, как возможного индуктора сахарного диабета. Показано, что СД2 сопровождается развитием субклинического воспаления, ассоциированного с поднятием уровня терминального комплекса комплимента. Для пациентов с СД2 характерно повышение содержания интерлейкинов: IL-4, IL-6, IL-10, фактора некроза опухоли (ФНО), TNFα, IL17a [10].

Отмечают, что одним из ведущих факторов, определяющих различные эффекты инсулина в тканях организма, является IL-6. IL-6 в мышечной ткани выполняет функции противовоспалительного

цитокина, но при инфекционных заболеваниях является одним из медиаторов острой фазы воспаления. У лиц с повышенным уровнем IL-6 увеличен риск развития сахарного диабета, так как IL-6 может быть одним из факторов, способствующих инсулинорезистентности. В печеночной и жировой ткани повышение IL-6 служит сигналом энергетического дефицита, который усиливает действие инсулина в мышечных клетках и угнетает его в тканях. Реализацию эффектов IL-6 осуществляет АМФ-киназа. IL-6 способен угнетать действие инсулина и активировать ферментативные процессы углеводного обмена, способствующие высвобождению глюкозы и липидов [11].

В мышечной ткани, где IL-6 играет роль противовоспалительного цитокина, этот интерлейкин, включает сигнальные пути в клетках мышц Ca²⁺/NFAT и гликоген/P38 MAPK, которые в норме связаны с функцией инсулина. IL-6 стимулирует

расщепление гликогена и необходим для обеспечения чувствительности клеток к инсулину.

Установлено повышение уровня IL-6 при ожирении, метаболическом синдроме, сахарном диабете. Описана роль IL-6 при COVID-19 в возникновении цитокинового шторма. Отмечено состояние транзиторного диабета и аутоиммунного повреждения [12].

Врачи-диабетологи отмечают, что гипергликемия, выявленная при наличии острой вирусной или бактериальной инфекции, а также в результате травмы или стресса может быть транзиторной и не должна сама по себе относиться к диагнозу СД. Диагноз СД у лиц без симптомов никогда не должен ставиться на основании однократно определенного ненормального значения глюкозы в крови [13].

Изменения эритроцитов при инсулинорезистентности

В происхождении инсулинового дефицита могут участвовать эритроциты. Эритроциты относятся к инсулиннезависимым клеткам. Однако, красные клетки крови претерпевают серьезные структурно-функциональные изменения при острых и хронических заболеваниях разного генеза, в том числе и при сахарном диабете. Эритроциты являются транспор-

тером инсулина, регулируют уровень физиологических значений инсулина.

При уменьшении количества транспортных рецепторов инсулина на эритроцитах, последние не могут доставить к клеткам его пропорциональное количество [4].

Гликозилированный гемоглобин (HbA1c) и гликирование белков

Гипергликемия – основной механизм повреждения органов и тканей при сахарном диабете разных типов. Гликозилирование белков в организме происходит самопроизвольно без участия ферментов. Основным механизмом повреждения тканей при сахарном диабете, ведущим к диабетической ангиопатии, является неферментативное гликозилирование белков, которое ведет к нарушению функций клеток тканей, изменению свойств крови.

Индикатором гликозилирования белков является гликозилированный гемоглобин (HbA1c), а, следовательно, его концентрация зависит от длительного контакта глюкозы и гемоглобина в крови [8].

При гликозилировании белков глюкоза связывается со свободными аминогруппами аминокислот: валина в гемоглобине HbA1c и лизина других белков. На первой стадии образуется основание Шиффа, а затем кетоамин, затем образуются разнообразные гетероциклы, которые и являются конечными продуктами гликирования.

Гликированию подвергаются белки крови, хрусталика глаза, почек, нервов, сосудов, в результате белки утрачивают свои биологические

свойства. Гликозилированный гемоглобин не способен транспортировать кислород, гликозилированный инсулин теряет 50% гормональной активности. При длительной гипергликемии повышается скорость превращения глюкозы в сорбитол, он накапливается в сетчатке, хрусталике, клетках клубочков почек, швановских клетках эндотелия. В высоких концентрациях сорбитол токсичен. Его накопление приводит к увеличению осмотического давления, набуханию клеток и отеку тканей. Гликирование белков интимы сосудов снижает их эластичность. Ломкость сосудов и частые кровоизлияния в сетчатку сопровождаются образованием тромбов, приводящих к отслойке сетчатки и потере зрения. Нарушение кровообращения приводит к диабетической ангиопатии. Гликированные иммуноглобулины теряют свои свойства. Реакции гликирования лежат в основе многочисленных осложнений СД. Гликозилированный гемоглобин является интегральным показателем гликемии за последние три месяца, так как продолжительность жизни эритроцитов \approx 120 дней [8].

Метаболические нарушения при СД любого типа

Таким образом, в патогенезе СД имеет место абсолютный или относительный дефицит инсулина, приводящий к хронической гипергликемии.

Изменения углеводного обмена влекут нарушение липидного, белкового и водно-солевого обмена.

Нарушение липидного обмена приводит к кетонемии и кетонурии, в результате возрастания содержания жирных кислот (ЖК), поглощаемых печенью. Свободные ЖК – отрицательно модулируют ферменты гликолиза (гексокиназу, фосфофруктокиназу, пируваткиназу) и пентозофосфатного цикла, что усугубляет дефицит инсулина.

Активные процессы β -окисления ЖК приводят к избытку ацетил-КоА, из которого образуются кетоновые тела, снижается активность их окисления и накопления, развивается кетонемия. Увеличение концентрации кетоновых тел (выше 2 ммоль/л) приводит к кетонурии. Накопление кетоновых тел снижает буферную емкость крови и вызывает метаболический ацидоз (кетацидоз).

Избыточная продукция ацетил-КоА сопровождается повышенным образованием холестерина из ацетил-КоА, что ведет к раннему развитию атеросклероза.

Нарушение белкового обмена

При СД снижается скорость биосинтеза белка, активируется катаболизм белков. В крови повышается концентрация белков и частота их дезаминирования в печени. Образующиеся кетокислоты

включаются в глюконеогенез, что усиливает гипергликемию. Концентрация мочевины, образующейся из аммиака в орнитинном цикле увеличивается. Формируется азотемия, азотурия.

Нарушение водно-солевого обмена

При СД характеризуется двумя манифестными симптомами – полидипсией (жажда) и полиурией (увеличение объема мочи). Выведение большого количества глюкозы, кетоновых тел и мочевины требует большого объема жидкости, это может привести к обезвоживанию организма. Потеря воды вызывает постоянную жажду и увеличение потребления воды – полидипсию. Вместе с водой

из тканей выводятся ионы в виде солей (Na^+ , K^+ , фосфаты), изменяется буферная емкость крови. Развивается клеточная дегидратация и гипокалиемия, общая дегидратация, снижается периферическое кровообращение, уменьшение мозгового и почечного кровотока, гипоксия. Постоянный энергетический голод клеток приводит к полифагии (повышенный аппетит).

Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений гликемии включают:

- исследование уровня глюкозы плазмы крови натощак или случайное определение глюкозы в крови. Пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ), проводят в случае сомнительных значений гликемии, при подозрении на СД для уточнения диагноза. Определение уровня глюкозы через 2 часа после перорального приема 75 грамм безводной глюкозы. Уровень в венозной плазме при СД более 11,1 ммоль/л.
- Определение гликозилированного гемоглобина (HbA1c) в крови, в сочетании с определением глюкозы. При СД – более 6,5%.
- Определение уровня С-пептида – маркера секреции инсулина. Базальный уровень у здоровых людей – 1,1–4,4 нг/мл. При СД1 уровень снижен или не определяется, что используется для дифференциальной диагностики СД1 и СД2.
- Определение уровня альбуминов или соотношения альбумин/креатинин в утренней порции мочи (для уточнения наличия осложнений со стороны почек). Тест проводят на менее чем после трехдневного не ограниченного питания (150 грамм углеводов в сутки), после голодания 8–14 часов.
- Диагноз сахарный диабет у лиц без симптомов не должен ставиться на основании однократно выявленного повышенного уровня глюкозы. Гипергликемия может выявляться при наличии острой инфекции, травмы, стресса, то есть может быть транзиторной.
- При отсутствии симптомов острой метаболической декомпенсации, диагноз ставится на основании двух цифр, находящихся в диабетическом диапазоне, например, дважды определенные HbA1c или однократного определения HbA1c плюс определение уровня глюкозы.
- у лиц с диагностированным СД1 для выявления степени метаболических нарушений определяют уровень кетоновых тел в крови или моче. При обнаружении кетоновых тел в моче более 5 ммоль/л у лиц с СД1 показана госпитализация.
- для исключения или подтверждения сопутствующего воспалительного процесса и анемии у больных с СД проводят общий клинический анализ крови (не реже 1 раза в год).
- для дифференциальной диагностики СД1 с другими типами СД, рекомендуется определение содержания антител к антигенам островковых клеток поджелудочной железы (ICA, GADA, IA-2A, Zn-T8A) – маркеры аутоиммунного инсулита.
- поскольку СД2 развивается медленнее, классические симптомы диагностируют позднее, часто в сочетании с **метаболическим синдромом**:
 - » артериальная гипертензия
 - » атерогенная дислипидемия
 - » гиперурикемия
 - » микроальбуминурия
 - » нарушение свертываемости крови.

Литература | References

1. Kononenko I. V., Smirnova O. M., Mayorov A. Y., Shestakova M. V. Classification of diabetes. World Health Organization 2019. What's new? *Diabetes mellitus*. 2020;23(4):329–339. (In Russ.) doi: 10.14341/DM12405
Кононенко И. В., Смирнова О. М., Майоров А. Ю., Шестакова М. В. Классификация сахарного диабета. ВОЗ 2019 г. Что нового? *Сахарный диабет*. 2020; 23(4): 329–339.
2. World Health Organization Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva; 1999. 65 p.
3. Dedov I. I., Shestakova M. V. Type 1 diabetes mellitus: realities and prospects. Moscow. Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo. 2016. 504 p. (in Russian)
Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет типа 1: реалии и перспективы. М.: Медицинское информационное агентство; 2016. 504 с.
4. Nel'son D., Koks M. Fundamentals of biochemistry of Leningrad. Vol. 2: Bioenergetics and metabolism. Moscow. Laboratoriya znaniy Publ.; 2017. 636 p.
Нельсон Д., Кокс М. Основы биохимии Ленинградера: в 3 т. Т. 2: Биоэнергетика и метаболизм. М.: Лаборатория знаний; 2017. 636 с.
5. Dedov I. I., Khaitov R. M., Alexeev L. P. Immunity-mediated diseases and human immunogenetics (accomplishments and prospects). *Diabetes mellitus*. 2016;19(1):8–15. (In Russ.) doi: 10.14341/DM7775

- Дедов И. И., Хаитов Р. М., Алексеев Л. П. Иммунозависимые заболевания и иммуногенетика человека (достижения и перспективы). *Сахарный диабет*. 2016; 19(1): 8–15.
6. Klamt S., Vogel M., Hiemisch A., Prencel F., Zachariae S., Ceglark U., Thiery I. Association between IgE mediated allergies and diabetes mellitus type 1 children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2015 Nov;16(7):493–503. doi: 10.1111/pedi.12298
 7. Dedov I. I., Shestakova M. V., Mayorov A. Y., et al. Standards of specialized diabetes care. 9th edition. *Diabetes mellitus*. 2019;22(1S1):1–144. (In Russ.) doi: 10.14341/DM221S1
 Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю., Викулова О. К., Галстян Г. Р., Кураева Т. Л., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. – 9-й выпуск. *Сахарный диабет* [Internet]. 2019; 22(1S). doi: 10.14341/DM221S1
 8. Danilova L. A., Vol'khina I. V., Batotsyrenova E. G. Biochemistry: textbook for universities. Sankt-Peterburg. SpetsLit Publ. 2020. 333 p. (in Russ.)
 Данилова Л. А., Вольхина И. В., Батоцыренова Е. Г. Биохимия: учебник для вузов. Санкт-Петербург: СпецЛит; 2020. 333 с.
 9. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, et al. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β -cell-centric classification scheme. *Diabetes Care*. 2016 Feb;39(2):179–86. doi: 10.2337/dc15-1585
 10. Kologrivova I. V., Suslova T. E., Koshel'skaya O. A., Vinnitskaya I. V., Trubacheva O. A. Effect of glucose and insulin on cytokine secretion by peripheral blood mononuclears in vitro. *Immunologiya*. 2013; 34(5): 267–270. (in Russ.)
 Кологривова И. В., Сулова Т. Е., Кошельская О. А., Винницкая И. В., Трубачева О. А. Влияние глюкозы и инсулина на секрецию цитокинов мононуклеарами периферической крови in vitro. *Иммунология*. 2013; 34(5): 267–270.
 11. Parakhonskiy A. P. The role of interleukin-6 in the implementation of insulin resistance. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2011; 1: 105–106. (in Russian)
 Парохонский А. П. Роль интерлейкина-6 в реализации инсулинорезистентности. *Успехи современного естествознания*. 2011; 1: 105–106.
 12. Liu T., Zhang J., Yang Y., Ma H., Li Z., Zhang J. et al. The potential role IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *EMBO Mol Med*. 2020 Jul 7;12(7): e12421. doi: 10.15252/emmm.202012421
 13. Public organization “Russian Association of Endocrinologists”. Clinical recommendations. Type 1 diabetes mellitus in adults.. Moscow. 2019. (in Russian)
 Клинические рекомендации. Сахарный диабет 1 типа у взрослых. Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». Москва; 2019.