

Вторичный диабет

М.Ш. Шамхалова, Л.А. Чугунова, М.В. Шестакова

Эндокринологический научный центр
(дир. — акад. РАМН И.И.Дедов) РАМН, Москва

Классификация вторичного диабета

1. Диабет, связанный с заболеваниями поджелудочной железы: панкреатит — острый и хронический, фиброкалькулезная болезнь, рак поджелудочной железы, операции на поджелудочной железе, гемохроматоз (первичный и вторичный).

2. Диабет, вторичный к гормональным эксцессам, синдром Кушинга, феохромоцитомы, акромегалия, глюкагонома, соматостатинома, тиреотоксикоз, гиперальдостеронизм.

3. Диабет, ассоциированный с генетическими синдромами: наследственные инсулинрезистентные синдромы, митохондриальная цитопатия, другие.

4. Диабет, индуцированный токсинами и лекарственными препаратами: токсины и препараты токсического влияния на β -клетки, препараты, снижающие инсулиновую секрецию, препараты, снижающие инсулиновую чувствительность.

Существовало мнение, что у пациентов с вторичным диабетом не возникают микроангиопатии, однако сейчас доказано, что в случае длительной гипергликемии осложнения все-таки возможны.

1. Диабет при заболеваниях поджелудочной железы. Любой патологический процесс, вовлекающий поджелудочную железу, может вести к диабету: воспаление и панкреатическая хирургия. Интолерантность к глюкозе выявляется у 9-70% больных острым панкреатитом; широкий диапазон распределения частоты показателей связан с различными критериями интолерантности к глюкозе и этиологическими факторами. Приблизительно у 15-18% пациентов развивается диабет после одного выраженного приступа острого панкреатита; через 4-6 мес. гипергликемия и глюкозурия могут ликвидироваться спонтанно.

Хронический панкреатит ведет к фиброзу и кальцификации ткани железы; в дальнейшем поражается и эндокринная ткань с ухудшением функции β -клеток. У 60-70% больных с кальцифицирующим хроническим панкреатитом развивается диабет, при менее выраженных поражениях *pancreas* — у 30%. В обеих ситуациях обнаруживается интолерантность к глюкозе, или снижение инсулиновой секреции, приводящее к диабету при стрессе, терапии глюкокортикоидами.

Диабет при остром панкреатите характеризуется гипoinsулинемией и гиперглюкагонемией, что может быть причиной кетоацидоза. При хроническом

панкреатите уровни инсулина и глюкагона коррелируют с массой островковых клеток: в ранних стадиях заболевания уровень инсулина нормальный или умеренно повышен, уровень глюкагона в пределах нормы; с прогрессированием заболевания развиваются гипoinsулинемия и гипоглюкагонемия. Этот гормональный профиль при наличии ферментной недостаточности и алкоголизма способствует лабильности гликемии с частыми и серьезными эпизодами гипогликемии.

Алкогольный панкреатит (АП) — наиболее частая форма хронического панкреатита. Заболеванию подвергаются люди, в основном, среднего возраста, когда эндокринные и экзокринные резервы поджелудочной железы снижены. В диагностике АП имеют значение стигмы хронического алкоголизма, цирроза печени и портальной гипертензии. На ранних стадиях СД может контролироваться диетой и пероральными сахароснижающими препаратами, в тяжелых случаях необходима инсулинотерапия. Диетические ограничения и лечение панкреатическими ферментами улучшают течение заболевания.

В тропических регионах и в некоторых развивающихся странах СД клинически существенно отличается от ИЗСД и ИНСД у пациентов западных стран и связан с *тропическим калькулезным панкреатитом*. ВОЗ признала этот факт в 1985 г, выделив 3-й класс диабета, обозначенный как СД, связанный с недостаточностью питания. По классификации ВОЗ, тропический диабет подразделяется на протеиндефицитный панкреатический диабет (ПДПД) и фиброкалькулезный панкреатический диабет (ФКПД) — ямайский и индонезийский соответственно (по регионам, где впервые были описаны эти формы диабета). Впоследствии для этой группы пациентов был предложен термин: «сахарный диабет, модулируемый недостаточностью питания».

Критерии диагноза ПДПД

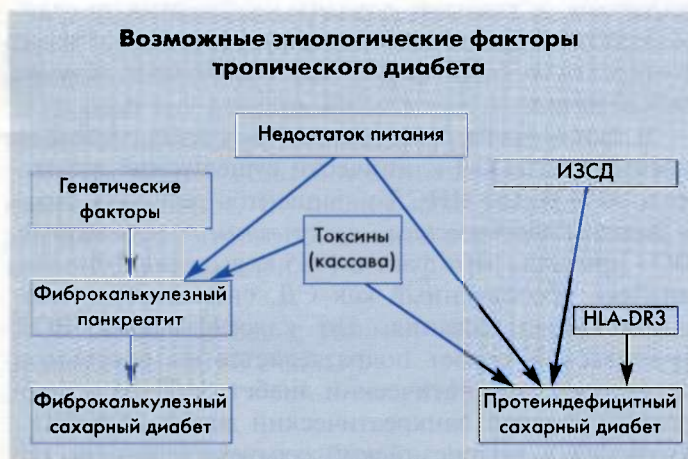
Гликемия выше 11 ммоль/л, начало заболевания после 30 лет, индекс массы тела (ИМТ) менее 19 кг/м², отсутствие кетоза, — низкий социально-экономический статус, потребность в инсулине более 60 ЕД/сут.

Дополнительные критерии для ФКПД включают: анамнестические данные об абдоминальных болях в предшествующие годы, радиографические или ультразвуковые свидетельства калькулеза поджелудочной железы при исключении алкоголизма, желчекаменной болезни, гиперпаратиреоза.

Отсутствие кетоза отличает большинство случаев тропического диабета от ИЗСД. Эту резистентность к кетозу пытаются объяснить остаточной инсулиновой секрецией, снижением функции α -клеток с ослабленным глюкагоновым ответом на нагрузку глюкозой, а также отсутствием ожирения и связанной с ним пониженной поставкой НЭЖК - субстратов кетогенеза.

ПДПД характеризуется фиброзом в меньшей степени, чем фиброкалькулезный. Поражение островковых клеток гетерогенно, но свидетельств аутоиммунного повреждения не найдено. В некоторых случаях в процесс вовлекается и печень (цирроз, жировая дистрофия). Предполагалось, что ПДПД является результатом недостатка белка в питании. В дальнейшем определено, что белковый дефицит имел место в части случаев заболевания в странах, где эта форма диабета не распространена, а у некоторых пациентов с этим заболеванием не было признаков недостаточности питания. Представляется, что факторы, отличные от белковой недостаточности, могут быть вовлечены в развитие ПДПД (схема 1).

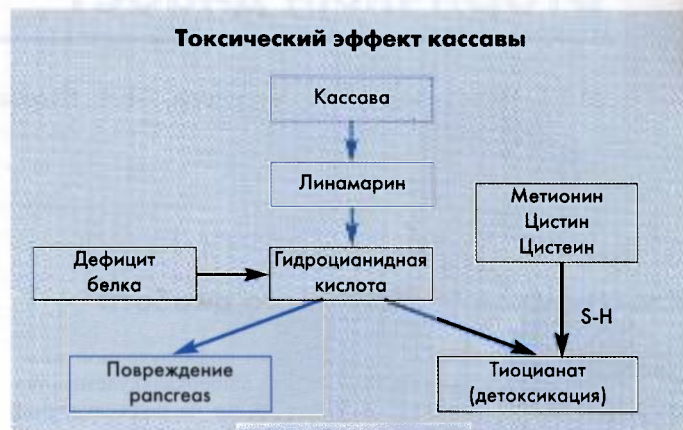
Схема 1



Специфическая диета, содержащая цианогены типа кассавы, может играть роль триггера панкреатической дисфункции.

Кассава содержит линамарин, который гидролизуется в токсичную гидроцианидную кислоту. В норме она инактивируется сульфгидрильными группами аминокислот: метионина, цистина, цистеина в тиоцианат. При дефиците белка (т.е. этих аминокислот) аккумулируется гидроцианидная кислота, что ведет к повреждению поджелудочной железы (схема 2).

Схема 2



Эта теория не способна объяснить распространенность тропического диабета в областях, где эти продукты не употребляют, и почему в областях стабильного употребления кассавы нет "эпидемии" тропического диабета. Вероятно, дело и в способах обработки продукта. Вариант заболевания связан с употреблением алкоголя, который хранят в специальных емкостях, содержащих небольшое количество цианидов. Страдают заболеванием мужчины в возрасте старше 30 лет в Кении, Уганде и Южной Африке.

Есть предположение, что ПДПД - форма ИЗСД, а потеря массы тела вторична к нелеченному СД. Это подтверждается частично клиническими особенностями ИЗСД и ПДПД, а также генетическими данными из Эфиопии. Ген HLA DR3 достоверно позитивно ассоциируется с популяцией больных в Эфиопии. Общая протективная ассоциация с ИЗСД и ПДПД найдена для HLA DR2, DR4 и не ассоциировалась с ПДПД, но ассоциировалась с генами ИЗСД.

ФКПД вторичен по отношению к тропическому калькулезному панкреатиту и развивается не во всех случаях. Патологические изменения при ФКПД более ярко выражены, чем при ПДПД. Кальцификация расширенного протока и фиброз поджелудочной железы ведут к экзокринной дисфункции и снижению функции β -клеток. В одном из исследований определено снижение концентрации С-пептида в плазме крови у 75% пациентов, а иммунореактивного трипсина (маркера экзокринной дисфункции) - у 66% больных ФКПД.

Это позволяет предположить вторичность развития этой формы диабета по отношению к хроническому панкреатиту. Экзокринный панкреатический дефицит может быть особенной формой диабета в отличие от такового при неполноценном питании. Это отражает альтернативный взгляд на предполагаемую последовательность событий - дефицит массы

тела результат неконтролируемого диабета, т.е. связанное с диабетом недоедание более значимо, чем связанный с недоеданием диабет.

Существует представление о связи дефицита антиоксидантов и повреждения поджелудочной железы как о возможной причине ФКПД. Имеются свидетельства из Индии о том, что генетические факторы и факторы окружающей среды являются компонентами предрасположенности к ФКСД.

Большие семейные агрегации ФКПД обнаружены в Южной Индии, где традиционно высок процент близкородственных браков; 10% пациентов имели членов семьи с калькулезным панкреатитом или экзокринной панкреатической патологией и нарушением толерантности к глюкозе. Генетические обследования этой популяции продемонстрировали ассоциацию ФКСД с маркером HLA DQB, а также ассоциацию с 3 аллелем гиперварибельного региона гена инсулина, который также ассоциируется с ИНСД. В Северной Индии семейные формы ФКПД не распространены, здесь большую роль играют факторы внешней среды.

У больных *раком поджелудочной железы* диабет обнаруживается в 40-50% случаев. Причины такой ассоциации недостаточно ясны. Одним из вариантов может быть предрасположенность больных ИНСД к развитию опухоли, с другой стороны, неопластический процесс может затрагивать функцию островковых клеток. Инсулинотерапия обычно не требуется. Однако хирургическое лечение опухоли (тотальная панкреатэктомия или проксимальная субтотальная панкреатэктомия с дуоденэктомией) приводит к развитию лабильного диабета, как при хроническом панкреатите.

Редким неопухолевым состоянием, ведущим к тотальной панкреатэктомии, является синдром персистирующей гиперинсулинемической гипогликемии у новорожденных; часто у них развивается лабильный диабет после хирургического вмешательства.

При гемохроматозе (первичном или вторичном к большой талассемии) характерна инсулинрезистентность, индуцированная "перегрузкой" железом, ухудшающей чувствительность к инсулину. Гемохроматоз часто связан с диабетом, поэтому его иногда называют "бронзовым диабетом". В основе диабета при гемохроматозе лежит сочетание наследственности, цирроза печени и, вероятно, повреждающего действия отложений железа в поджелудочной железе. У больных этой группы можно добиться некоторого смягчения проявлений нарушений углеводного обмена после уменьшения концентрации железа.

Диабет, вторичный к гормональным эксцессам

Ряд эндокринных синдромов характеризуется гиперсекрецией контринсулиновых гормонов, ведущих к развитию СД.

Синдром Кушинга - секреция кортизола проявляется типичной клинической картиной: лунообразное лицо, центральное ожирение, горб буйвола, акне, гирсутизм, артериальная гипертензия, менструальные расстройства. Основная причина диабета - АКТГ-секретирующая питуитарная опухоль в 90% случаев, в 10% - кортизол-секретирующие опухоли надпочечников и АКТГ-эктопированные опухоли. Кортизол-индуцированная гипергликемия - результат увеличенной продукции глюкозы печенью и ее нарушенной утилизации. По данным литературы, 50-94% больных с синдромом Кушинга имеют нарушенную толерантность к глюкозе, 13-15% - диабет. После коррекции гиперкортизолемии у 10% больных диагностируется диабет. Так как распространенность ИНСД в общей популяции составляет 5-10%, возможно, что эти пациенты страдают ИНСД, индуцированным гиперкортизолемией.

Феохромоцитома характеризуется нерегулируемым выбросом адреналина и норадреналина и приводит к гиперadrenergическому состоянию: артериальная гипертензия, тахикардия, потоотделение и др.

Истинная распространенность диабета при феохромоцитоме неизвестна. В исследовании, включавшем 54 пациента, 24% имели умеренно повышенный уровень глюкозы натощак (более 7 ммоль/л), который возвращался к норме после операции, за исключением 3 из 4 больных с предварительно диагностированным диабетом. Таким образом, феохромоцитома часто ведет к нарушению ТТГ, но, вероятно, причиннообусловленный диабет развивается только у пациентов с генетической предрасположенностью к ИНСД.

Акромегалия, как известно, характеризуется повышенным уровнем гормона роста. Более чем 90% случаев возникают вследствие СТГ-секретирующей опухоли гипофиза, в остальных имеет место эктопическая секреция СТГ или соматолиберина различными опухолями. СТГ обладает инсулиноподобным и диабетогенным эффектом. Инсулиноподобный эффект после "острой" нагрузки СТГ длится приблизительно 1 ч. Более длительное действие СТГ ведет к диабетическим эффектам: снижению периферической утилизации глюкозы, увеличению липолиза в жировой ткани и снижению ингибиции инсулином печеночной продукции глюкозы. Поэтому почти у 50% больных акромегалией выявляются intolerантность к глюкозе и у 10-15% - диабет. Успешное лечение акромегалии часто не приводит к излечению диабета; не следует забывать о предрасположенности к ИНСД в общей популяции.

Глюкагонома - редкая опухоль α -клеток островков Лангерганса.

Повышение уровня глюкагона в плазме ведет к уникальному клиническому синдрому, который характеризуется некролитической мигрирующей эритемой, потерей массы тела, глосситом, угловым хилеитом и тромбоэмболическими явлениями. Глюкагон обладает диабетогенным эффектом, усиливая глюконеогенез и липолиз в жировой ткани. В недавнем обзоре всех случаев глюкагономы более чем 80% больных имели диабет. Большинство случаев ИНСД управляемо диетой или пероральными сахароснижающими препаратами. О диабетическом кетоацидозе сообщалось только в двух случаях. Клиническая манифестация глюкагономы, включающая снижение толерантности к глюкозе, хорошо отвечает на терапию октеотидом - аналогом соматостатина длительного действия.

Соматостатинома - опухоль из δ -клеток островков Лангерганса, приводящая к диабету. Гиперсекреция соматостатина опухолью приводит к диарее, стеаторее, холелитиазу и диабету. Диабет обычно протекает благоприятно по причине умеренного снижения секреции инсулина.

Тиреотоксикоз и гиперальдостеронизм часто ассоциируются с НТГ. Сфера действия диабета при этих состояниях, вероятно, не превышает таковой в общей популяции.

Широкий спектр наследственных синдромов связан с НТГ и явным диабетом*. В большинстве случаев факторы, лежащие в основе ухудшения гомеостаза глюкозы, неизвестны. При наследственных инсулинрезистентных синдромах нормальный уровень инсулина неадекватен для адекватного биологического ответа; биохимический признак этих состояний - очень высокий уровень инсулина.

Типичный пациент - молодая женщина с небольшим или умеренно выраженным ожирением, acanthosis nigricans, гиперандрогенией (тип А-инсулинрезистентности). Тип В-инсулинрезистентности имеет аутоиммунную природу, связанную с антителами к рецепторам инсулина. Молекулярная характеристика рецепторов инсулина во многих случаях показала их мутации, которые могут затрагивать различные его функции: транспортировку к мембране клетки, связывание инсулина, аутофосфорилирование. Эти дефекты ведут к инсулинорезистентности, НТГ.

В последние годы доказано увеличение числа болезней, ассоциированных с генетическим дефектом митохондриальной ДНК. Эти нарушения включают различные нервно-мышечные функции и толерантность к глюкозе.

Пример - синдром Вольфрама или DIDMOAD. У этих пациентов диабет развивается рано и инсулинозависим. Обследование

пациентов показало морфологические и биохимические доказательства митохондриальной дисфункции. Причина диабета неизвестна. Однако митохондриальная ДНК кодирует ферменты, вовлеченные в аэробный гликолиз, что, возможно, снижает функции β -клеток.

Токсины и лекарства, повреждающие β -клетки
Средства от грызунов (PNU, RH 787), принятые случайно внутрь, являются причиной диабета вследствие повреждения β -клеток. Сообщено почти о 300 случаях. Имеются и другие симптомы, включая познавательные нарушения, респираторный дистресс-синдром, аритмию сердца, гипотензию и нейропатию. В большинстве случаев кетоацидоз развивается через 2-7 дней после интоксикации и формируется инсулинопотребность. Общепестициды - ДДТ, диелдрин, малатон - также диабетогенны. Сообщалось о случае диабета, развившегося вследствие влияния органических растворителей (толуэн, метилхлорид). Использование пентамидина для лечения пневмонии (в частности при СПИД) может быть причиной диабета, гипогликемии или этих обоих состояний. Такие альтерации гликемии отмечались в 30-50% случаев. α -Аргинин, алкалоиды, иммуносупрессивные агенты также затрагивают функцию β -клеток и могут вести к диабету.

Препараты, воздействующие на инсулиновую секрецию. Препараты, блокирующие Са-каналы (верапамил, нифедипин), стимулирующие гипокалиемию (диуретики), α -адренергические средства (адреналин, норадреналин), β -блокаторы и различные психотропные средства (фенотиазины, трициклические антидепрессанты, препараты лития) могут вести к снижению толерантности к глюкозе путем ингибции секреции инсулина.

Очевидно, что даже "вторичный" СД развивается у лиц, предрасположенных к "первичному" диабету, и распознавание механизмов последнего позволит все большую часть случаев отнести именно к категории "вторичного".

Литература

1. Abu-Bakare A., Taylor R., Gill G.V. et al. Lancet 1986; 1135-1138.
2. Assan R., Langer E. In: Leslie, R.D.G. (ed). Causes of Diabetes. Chichester: John Wiley and Sons. 1993.
3. Boden G., Ruiz J., Chen X. Diabetes Reviews 1993; 1:352-357.
4. Boyle P.J. Diabetes Reviews 1993; 1: 301-308.
5. Del Prato S., Teingo A. Diabetes Reviews 1993; 1: 260-285.
6. Ganda O.P., Simonson D.C. Diabetes Reviews 1993; 1:286-300.
7. Neel J.V. American Journal of Human Genetics. 1962; 14:353-362.
8. Odugbesan O., Barnett A.H. In: Barnett A.H. (ed). Immunogenetics of Insulin-Dependent Diabetes. Lancaster: MTP Press, 1987; 91-101.
9. Stenstrom G., Sjoström L., Smith U. Acta Endocrinologia 1984; 106: 511-515.
10. Yajnik C.S. Clin. End and Met. 1992; 6: 777-796.

* См. также публикацию в этом номере Ю.А. Князева.