НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

МЕДИЦИНСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

КАФЕДРА ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

РЕФЕРАТ

Сахарный диабет

Новосибирск 2010г.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) — эндокринное заболевание, характеризующееся синдромом хронической гипергликемии, являющейся следствием недостаточной продукции или действия инсулина, что приводит к нарушению всех видов обмена веществ, прежде всего углеводного, поражению сосудов (ангиопатии), нервной системы (нейропатии), а также других органов и систем.

Согласно определению ВОЗ (1985) — сахарный диабет — состояние хронической гипергликемии, обусловленное воздействием на организм генетических и экзогенных факторов.

Распространенность сахарного диабета среди населения различных стран колеблется от 2 до 4%. В настоящее время в мире насчитывается около 120 млн. больных сахарным диабетом.

Два основных типа сахарного диабета: инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗСД) или СД I типа и инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНСД) или СД II типа. При ИЗСД имеет место резко выраженная недостаточность секреции инсулина В()-клетками островков Лангерганса (абсолютная инсулиновая недостаточность), больные нуждаются в постоянной, пожизненной терапии инсулином, т.е. являются инсулинзависимыми. При ИНСД на первый план выступает недостаточность действия инсулина, развивается резистентность периферических тканей к инсулину (относительная инсулиновая недостаточность). Заместительная терапия инсулином при ИНСД, как правило, не проводится. Больные лечатся диетой и пероральными гипогликемизирующими средствами. В последние годы установлено, что при ИНСД имеет место нарушение ранней фазы секреции инсулина.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Классификация сахарного диабета и других категорий нарушения толерантности к глюкозе (ВОЗ, 1985)

1. Клинические классы

1.1. Сахарный диабет

1.1.1. Инсулинзависимый сахарный диабет.

1.1.2. Инсулиннезависимый сахарный диабет:

• у лиц с нормальной массой тела;

• у лиц с ожирением.

1.1.3. Сахарный диабет, связанный с недостаточностью питания.

1.1.4. Другие типы сахарного диабета, связанные с определенными состояниями и синдромами:

• заболеваниями поджелудочной железы;

• заболеваниями гормональной природы;

 • состояниями, вызванными лекарственными средствами или воздействием химических веществ;

• изменением инсулина или его рецепторов;

• определенными генетическими синдромами;

• смешанными состояниями.

1.2. Нарушенная толерантность к глюкозе:

• у лиц с нормальной массой тела;

• у лиц с ожирением;

• нарушенная толерантность к глюкозе, связанная с другими состояниями и синдромами.

* 1. Сахарный диабет беременных.

2. Статистически достоверные классы риска (лица с нормальной толерантностью к глюкозе, но со значительно увеличенным риском развития сахарного диабета):

• предшествовавшие нарушения толерантности к глюкозе;

• потенциальные нарушения толерантности к глюкозе.

Инсулинзависимый сахарный диабет

Инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗСД) — аутоиммунное заболевание, развивающееся при наследственной предрасположенности к нему под действием провоцирующих факторов внешней среды (вирусная инфекция?, цитотоксические вещества?).

Вероятность развития заболевания повышают следующие факторы риска ИЗСД:

• отягощенная по сахарному диабету наследственность;

• аутоиммунные заболевания, в первую очередь эндокринные (аутоиммунный тиреоидит, хроническая недостаточность коры надпочечников);

* вирусные инфекции, вызывающие воспаление островков Лангерганса (инсулит) и поражение (-клеток).

# Этиология

Генетические факторы и маркеры

В настоящее время роль генетического фактора как причины сахарного диабета окончательно доказана. Это основной этиологический фактор сахарного диабета.

ИЗСД считается полигенным заболеванием, в основе которого лежат по меньшей мере 2 мутантных диабетических гена в 6 хромосоме. Они связаны с HLA-системой (Д-локусом), которая определяет индивидуальный, генетически обусловленный ответ организма и -клеток на различные антигены.

Гипотеза полигенного наследования ИЗСД предполагает, что при ИЗСД имеются два мутантных гена (или две группы генов), которые рецессивным путем передают по наследству предрасположенность к аутоиммунному поражению инсулярного аппарата или повышенную чувствительность -клеток к вирусным антигенам либо ослабленный противовирусный иммунитет.

Генетическая предрасположенность к ИЗСД связана с определенными генами HLA-системы, которые считаются маркерами этой предрасположенности.

В последние годы сформировалось представление о том, что в наследовании ИЗСД, кроме генов НLА-системы (хромосома 6), принимает участие также ген, кодирующий синтез инсулина (хромосома 11); ген, кодирующий синтез тяжелой цепи иммуноглобулинов (хромосома 14); ген, отвечающий за синтез -цепи Т-клеточного рецептора (хромосома 7) и др.

У лиц с наличием генетической предрасположенности к ИЗСД изменена реакция на факторы окружающей среды. У них ослаблен противовирусный иммунитет и они чрезвычайно подвержены цитотоксическому повреждению -клеток вирусами и химическими агентами.

Вирусная инфекция

Вирусная инфекция может являться фактором, провоцирующим развитие ИЗСД. Наиболее часто появлению клиники ИЗСД предшествуют следующие вирусные инфекции: краснуха (вирус краснухи имеет тропизм к островкам поджелудочной железы, накапливается и может реплицироваться в них); вирус Коксаки В, вирус гепатита В (может реплицироваться в инсулярном аппарате); эпидемического паротита (через 1-2 года после эпидемии паротита резко увеличивается заболеваемость ИЗСД у детей); инфекционного мононуклеоза; цитомегаловирус; вирус гриппа и др. Роль вирусной инфекции в развитии ИЗСД подтверждается сезонностью заболеваемости (часто впервые диагностируемые случаи ИЗСД у детей приходятся на осенние и зимние месяцы с пиком заболеваемости в октябре и январе); обнаружением высоких титров антител к вирусам в крови больных ИЗСД; обнаружением с помощью иммунофлуоресцентных методов исследования вирусных частиц в островках Лангерганса у людей, умерших от ИЗСД. Роль вирусной инфекции в развитии ИЗСД подтверждена в экспериментальных исследованиях. М. И. Балаболкин (1994) указывает, что вирусная инфекция у лиц с генетической предрасположенностью к ИЗСД участвует в развитии заболевания следующим образом:

• вызывает острое повреждение -клеток (вирус Коксаки);

• приводит к персистенции вируса (врожденная цитомегаловирусная инфекция, краснуха) с развитием аутоиммунных реакций в островковой ткани.

Патогенез

В патогенетическом плане различают три вида ИЗСД: вирусиндуцированный, аутоиммунный, смешанный аутоиммунно вирусинпуцированный.

Первая стадия — генетическая предрасположенность, обусловленная наличием определенных антигенов HLA-системы, а также генами 11 и 10 хромосом.

Вторая стадия — инициация аутоиммунных процессов в -клетках островков под влиянием панкреатотропных вирусов, цитотоксических веществ и каких-либо других неизвестных факторов. Важнейшим моментом на этой стадии является экспрессия -клетками HLA-DR-антигенов и глутаматдекарбоксилазы, в связи с чем они становятся аутоантигенами, что вызывает развитие ответной аутоиммунной реакции организма.

Третья стадия — стадия активных иммунологических процессов с образованием антител к -клеткам, инсулину, развитием аутоиммунного инсулита.

Четвертая стадия — прогрессивное снижение секреции инсулина, стимулированной глюкозой (1 фазы секреции инсулина).

Пятая стадия — клинически явный диабет (манифестация сахарного диабета). Эта стадия развивается, когда происходит деструкция и гибель 85-90% -клеток. По данным Wallenstein (1988) при этом еще определяется остаточная секреция инсулина, причем антитела на нее не влияют.

У многих больных после проведенной инсулинотерапии наступает ремиссия заболевания («медовый месяц диабетика»). Ее длительность и выраженность зависит от степени повреждения -клеток, их способности к регенерации и уровня остаточной секреции инсулина, а также тяжести и частоты сопутствующих вирусных инфекций.

Шестая стадия — полная деструкция -клеток, полное отсутствие секреции инсулина и С-пептида. Клинические признаки сахарного диабета возобновляются и инсулинотерапия вновь становится необходимой.

Инсулиннезависимый сахарный диабет

Инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНСД) рассматривается в настоящее время как гетерогенное заболевание, характеризующееся нарушением секреции инсулина и чувствительности периферических тканей к инсулину (инсулинорезистентностью).

Факторами риска развития ИНСД являются:

• наследственная предрасположенность; генетическая основа ИНСД прослеживается почти в 100% случаев. Риск развития ИНСД возрастает от 2 до 6 раз при наличии сахарного диабета у родителей или ближайших родственников;

• ожирение — важнейший фактор риска развития ИНСД. Риск развития ИНСД при наличии ожирения I ст. увеличивается в 2 раза, при II ст. — в 5 раз, при III ст. — более, чем в 10 раз. С развитием ИНСД более тесно связана абдоминальная форма ожирения, чем периферическое распределение жира в нижних частях тела.

# Этиология

Генетический фактор

Генетическому фактору в развитии ИНСД в настоящее время придается наибольшее значение. Подтверждением генетической основы ИНСД служит то обстоятельство, что у обоих однояйцевых близнецов он развивается в 95-100%. Однако окончательно генетический дефект, ответственный за развитие ИНСД, не расшифрован. В настоящее время обсуждаются два возможных варианта:

• наличие двух дефектных генов, при этом один из них (на 11 хромосоме) ответственен за нарушение секреции инсулина, второй — за развитие инсулинорезистентности (возможно, дефект гена 12 хромосомы, ответственного за синтез инсулиновых рецепторов);

• наличие общего генетического дефекта в системе узнавания глюкозы -клетками или периферическими тканями, что приводит к снижению поступления глюкозы в клетки или к снижению секреции инсулина -клетками в ответ на глюкозу. Предполагается, что ИНСД передается доминантным путем.

Избыточное питание и ожирение

Диабетогенным является питание, характеризующееся употреблением высококалорийной пищи с большим количеством легко всасывающихся углеводов, сладостей, алкоголя, и дефицитом растительной клетчатки. Роль такого питания особенно возрастает при малоподвижном образе жизни. Указанный характер питания и ожирение тесно взаимосвязаны и способствуют нарушению секреции инсулина и развитию инсулинорезистентности.

Патогенез

Механизм нарушения гомеостаза глюкозы, а, следовательно, патогенез ИНСД, обусловлен нарушениями на трех уровнях (рис. 1);

• в поджелудочной железе — нарушается секреция инсулина;

• в периферических тканях (в первую очередь в мышцах), которые становятся резистентными к инсулину, что, естественно, приводит к нарушению транспорта и метаболизма глюкозы;

• в печени — повышается продукция глюкозы.

Нарушения секреции инсулина

Нарушения секреции инсулина являются первым ключевым дефектом при ИНСД и выявляются как на самой ранней, так и на выраженной стадиях заболевания.

Нарушения секреции инсулина выражаются в качественных, кинетических и количественных изменениях.

Нарушения углеводного обмена

При сахарном диабете нарушается поступление глюкозы в клетку инсулинзависимых тканей; снижается активность ключевых ферментов аэробного гликолиза и цикла Кребса, нарушается образование энергии, развивается энергетический дефицит, гипоксия клеток; усиливается гликогенолиз и глюконеогенез, а также превращение глюкозо-6-фосфата в глюкозу. Все это приводит к увеличению содержания в крови глюкозы, которая не усваивается клетками в связи с дефицитом инсулина.

Указанные нарушения углеводного обмена ведут к гипергликемии, глюкозурии (реабсорбция глюкозы в почечных канальцах снижается из-за дефицита энергии и в связи с большим количеством фильтруемой почками глюкозы), соответственно развивается полиурия (в связи с высокой осмолярностью мочи), жажда, обезвоживание. Появлению жажды способствует также повышение осмолярности плазмы в связи с гипергликемией.

Длительный дефицит инсулина приводит к прогрессирующему увеличению фильтрации глюкозы и мочевины, что снижает реабсорбцию в почечных канальцах воды и электролитов. В итоге потеря электролитов (натрия, калия, магния, фосфора) и дегидратация возрастают.

Потеря калия и недостаточное образование гликогена из глюкозы приводит к общей и мышечной слабости. В ответ на энергетический дефицит появляется полифагия.

У больных сахарным диабетом активируются пути метаболизма глюкозы, независимые от инсулина: полиоловый (сорбитоловый), глюкуронатный и гликопротеиновый.

Глюкоза под влиянием фермента альдозредуктазы восстанавливается в сорбитол. Последний под влиянием сорбитолдегидрогеназы превращается в норме во фруктозу, которая далее метаболизируется по пути гликолиза. Сорбитолдегидрогеназа является инсулинзависимым ферментом. При сахарном диабете в условиях дефицита инсулина превращение сорбитола во фруктозу нарушается, образуется избыточное количество сорбитола, который накапливается в хрусталике, нервных волокнах, сетчатке, способствуя их поражению. Сорбитол — высокоосмотичное вещество, интенсивно притягивает воду, что является одним из механизмов развития нейропатии и катаракты.

В норме глюкоза через уридиндифосфатглюкозу превращается в глюкуроновую кислоту, а также используется для синтеза гликогена. В связи с тем, что использование уридиндифосфатглюкозы для синтеза гликогена уменьшено, резко увеличивается синтез глюкуроновой кислоты и гликозаминогликанов, что имеет значение в развитии ангиопатий.

Кроме того, имеет место также интенсивный синтез гликопротеинов, что также способствует прогрессированию ангиопатий.

Нарушения белкового обмена

При сахарном диабете снижается активность пентозного цикла метаболизма глюкозы, что способствует нарушению синтеза белка.

Увеличение глюконеогенеза сопровождается усилением катаболизма белка, истощением его запасов, так как глюконеогенез начитается с аминокислот. Снижение синтеза и увеличение катаболизма белка способствует похуданию и гипотрофии мышц. Большое значение имеет также гликозилирование белков, в первую очередь гемоглобина.

# Нарушения жирового обмена

Дефицит инсулина и угнетение пентозного цикла метаболизма глюкозы нарушают синтез жира и способствуют липолизу, в результате увеличивается количество жирных кислот и глицерина. Большое количество жирных кислот поступает в печень, где они превращаются в нейтральные жиры и вызывают жировую инфильтрацию печени.

Избыток жирных кислот приводит также к образованию большого количества кетоновых тел, которые не успевают сгорать в цикле Кребса, развиваются кетонемия, кетонурия. В процессе удаления из организма кетоновых тел участвуют легкие, появляется запах ацетона изо рта.

Кетонурия (выделение с мочой кетоновых тел: -оксимасляной и ацетоуксусной кислот) усугубляет гипонатриемию и гипокалиемию, так как -оксимасляная и ацетоуксусная кислоты связываются с ионами натрия и калия.

сахарный диабет инфаркт генетический глюкоза

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина явного (манифестного) сахарного диабета очень характерна.

Основными жалобами больных являются:

• выраженная общая и мышечная слабость (в связи с дефицитом образования энергии, гликогена и белка в мышцах);

• жажда (в периоде декомпенсации сахарного диабета больные могут выпивать 3-5 л и больше жидкости в сутки, нередко они употребляют много воды ночью; чем выше гипергликемия, тем больше выражена жажда);

• сухость во рту (в связи с обезвоживанием и снижением функции слюнных желез);

• частое и обильное мочеиспускание как днем, так и ночью (у детей может появиться ночное недержание мочи);

• похудание (характерно для больных ИЗСД и мало выражено или даже отсутствует при ИНСД, который, как правило, сопровождается ожирением);

• повышение аппетита (однако при выраженной декомпенсации заболевания, особенно при кетоацидозе, аппетит резко снижен);

• зуд кожи (особенно в области гениталий у женщин).

Указанные выше жалобы появляются обычно постепенно, однако при ИЗСД симптоматика заболевания может появиться достаточно быстро. Нередко у молодых людей и детей диагноз ИЗСД впервые выставляется при развитии коматозного состояния.

ИНСД довольно часто диагностируется случайно путем определения по какому-либо поводу гликемии или при исследовании мочи на глюкозу (например, при профилактическом осмотре).

Кожа и мышечная система

В периоде декомпенсации характерны сухость кожи, снижение ее тургора и эластичности. Больные часто имеют гнойничковые поражения кожи, рецидивирующий фурункулез, гидроаденит. Очень характерны грибковые поражения кожи, наиболее часто — эпидермофития стоп.

Вследствие гиперлипидемии развивается ксантоматоз кожи. Ксантомы представляют собой папулы и узелки желтоватого цвета, наполненные липидами, и располагаются в области ягодиц, голеней, коленных и локтевых суставов, предплечий. В области век нередко обнаруживаются ксантелазмы желтые липидные пятна. На коже голеней часто бывают красновато-коричневые папулы, которые затем трансформируются в пигментные атрофические пятна.

У больных с тяжелыми формами диабета, особенно с наклонностью к кетоацидозу, развивается рубеоз — расширение кожных капилляров и артериол и гиперемия кожи (диабетический румянец) в области скуловых костей, щек.

У больны наблюдается липоидный некробиоз кожи. Он локализуется преимущественно на голенях (одной или обеих). Вначале появляются плотные красновато-коричневые или желтоватые узелки или пятна) окруженные эритематозной каймой из расширенных капилляров. Затем кожа над этими участками постепенно атрофируется, становится гладкой, блестящей, с выраженной лихенизацией (напоминает пергамент). Иногда пораженные участки изъязвляются, очень медленно заживают, оставляя после себя пигментированные зоны. Относительно редко на коже конечностей появляются пузырьки, заживающие без рубцов через 2-5 недель.

Часто наблюдаются изменения ногтей, они становятся ломкими, тусклыми, появляйся их исчерченность, желтоватая окраска.

У некоторых больных на туловище и конечностях возникает кольцевидная гранулема Дарье в виде отечных эритематозных пятен, сливающихся в кольца с приподнятым краем. Эта кольцевидная гранулема исчезает через 2-3 недели, но часто рецидивирует.

Иногда у больных ИЗСД наблюдается витилиго, что подтверждает аутоиммунный характер заболевания.

Достаточно редкой формой является липоатрофический диабет Лоуренса, характеризующийся распространенной атрофией подкожно-жировой клетчатки, инсулинорезистентностью, гепатомегалией, артериальной гипертензией, значительной гиперлипидемией, отсутствием кетоацидоза иногда гипертрихозом.

Для ИЗСД характерно значительное похудание, выраженная атрофия мышц, снижение мышечной силы.

Система органов пищеварения

Наиболее характерны следующие изменения:

• прогрессирующий кариес;

• парадонтоз, расшатывание и выпадение зубов; нередко парадонтоз является признаком нарушенной толерантности к углеводам («скрытого диабета»);

• альвеолярная пиорея, гингивит, стоматит (часто бывают язвенные, афтозные поражения слизистой оболочки рта);

• хронический гастрит, дуоденит с постепенным развитием атрофических изменений, снижением секреторной функции желудка, что обусловлено дефицитом инсулина — стимулятора желудочной секреции, нарушением выделения гастроинтестинальных гормонов и функции вегетативной нервной системы;

 • снижение моторной функции желудка; в наиболее тяжелых случаях гастропарез;

• в редких случаях — язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки;

• нарушение функции кишечника: диарея, стеаторея (в связи со снижением внешнесекреторной функции поджелудочной железы); в некоторых случаях отмечается развитие хронического атрофического энтерита с нарушением пристеночного и внутриполостного пищеварения и развитием синдрома мальабсорбции;

• жировой гепатоз (диабетическая гепатопатия) развивается у 80% больных с сахарным диабетом. Характерными проявлениями жирового гепатоза являются: увеличение печени и небольшая ее болезненность, нарушение функциональных проб печени; нарушение секреторно-экскреторной функции печени по данным радиоизотопной гепатографии; при УЗИ печени определяется ее увеличение и акустическая неоднородность;

• хронический холецистит, наклонность к образованию камней в желчном пузыре;

• часто наблюдаются дискинезии желчного пузыря, обычно гипотонического типа;

В детском возрасте возможно развитие синдрома Мориака, который включает тяжелое поражение печени в виде цирроза, задержку роста, физического и полового развития;

Сердечно-сосудистая система

Сахарный диабет способствует избыточному синтезу атерогенных липопротеинов и более раннему развитию атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС), которая встречается при сахарном диабете в 2-3 раза чаще, чем в популяции.

ИБС у больных сахарным диабетом развивается раньше, протекает тяжелее и чаще дает осложнения. Наиболее характерно развитие ИБС у больных ИНСД.

Особенности течения инфаркта миокарда

Инфаркт миокарда является причиной смерти у 38-50% больных сахарным диабетом и имеет следующие клинические особенности:

• тромбоз коронарных артерий наблюдается вдвое чаще, чем в отсутствие сахарного диабета;

• у 23-40% больных наблюдается безболевое начало инфаркта миокарда; это связано с нарушением вегетативной иннервации сердца (синдром «кардиальной гипестезии» В. М. Прихожана);

• течение инфаркта миокарда более тяжелое, так как он чаще осложняется кардиогенным шоком, тромбоэмболией легочной артерии, аневризмой левого желудочка, разрывом сердца;

• инфаркт миокарда чаще бывает трансмуральным и повторным;

• постинфарктный период протекает более длительно и тяжело, чем у лиц без сахарного диабета, постинфарктный кардиосклероз чаще приводит к развитию сердечной недостаточности;

• смертность от инфаркта миокарда в первый месяц составляет 41% против 20% при отсутствии диабета (Rytter, 1985), а через 5-6 лет – 43-65% и 25% соответственно (Ulvenstam, 1985).

# Диабетическая кардиопатия

## Диабетическая кардиопатия («диабетическое сердце») – это дисметаболическая миокардиодистрофия у больных сахарным диабетом в возрасте до 40 лет без отчетливых признаков коронарного атеросклероза. В развитии диабетической кардиопатии имеют значение нарушения образования энергии, синтеза белка, обмена электролитов, микроэлементов в миокарде, а также нарушения в нем тканевого дыхания.

Основными клиническими проявлениями диабетической кардиопатии являются:

• небольшая одышка при физической нагрузке, иногда сердце биение и перебои в области сердца;

• изменения ЭКГ: сглаженность и деформация зубцов Р, R, Т;

уменьшение амплитуды комплекса QRS; уменьшение продолжительности интервалов PQ и Q-T; после физической нагрузки, а иногда и в покое наблюдается смещение интервала ST книзу от изолинии;

• разнообразные нарушения сердечного ритма и проводимости (синусовая тахикардия, брадикардия, возможно появление предсердного ритма, экстрасистолии, замедления атриовентикулярной и внутрижелудочковой проводимости);

• гиподинамический синдром, проявляющийся в уменьшении ударного объема крови и повышении конечного диастолического давления в левом желудочке;

• снижение толерантности к физическим нагрузкам;

• снижение способности миокарда к диастолическому расслаблению по данным эхокардиографии (наиболее ранний признак диабетической кардиопатии) с последующей дилатацией левого желудочка и уменьшением амплитуды сердечных сокращений.

Система органов дыхания

Больные сахарным диабетом предрасположены к туберкулезу легких и болеют им чаще, чем лица, не страдающие сахарным диабетом. При плохой компенсации диабета туберкулез легких протекает тяжело, с частыми обострениями, массивным поражением легких, развитием каверн.

Для сахарного диабета характерна высокая частота развития микроангиопатий легких, что создает предпосылки для частых пневмоний. Присоединение пневмонии вызывает декомпенсацию сахарного диабета. Ее обострения протекают вяло, малозаметно, с невысокой температурой тела, малой выраженностью воспалительных изменений крови.

Обычно как острая, так и обострение хронической пневмонии протекают на фоне снижения защитных иммунных реакций, воспалительные инфильтраты рассасываются медленно, требуют продолжительного лечения.

Больные сахарным диабетом также часто болеют острым бронхитом и предрасположены к развитию хронического бронхита.

Система мочевыделения

Больные сахарным диабетом в 4 раза чаще, болеют инфекционно-воспалительными заболеваниями мочевыводящих путей (циститами, пиелонефритами). Инфекция мочевыводящих путей часто приводит к декомпенсации сахарного диабета, развитию кетоацидоза и даже гиперкетонемической комы.

При всякой беспричинной декомпенсации сахарного диабета, а также при появлении лихорадки «неясного генеза» следует исключить воспаление мочевыводящих путей, а у мужчин, кроме того, простатит.

МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Гликемия. Нормальное содержание глюкозы в крови натощак при определении глюкозооксидазным или ортотолудиновым методом составляет 3,3-5,5 ммоль/л (60-100 мг/100 мл), а при определении методом Хагедорна-Йенсена – 3,89-6,66 ммоль/л (70-120 мг/100мл). По данным ВОЗ (1980), у взрослых нормальный уровень глюкозы в плазме, полученной из венозной крови натощак, 6,4 ммоль/л (<115 мг/100 мл), в цельной венозной крови – 5,6 ммоль/л (< 100мг/100мл) и в цельной капиллярной крови – 5,6 ммоль/л (<100мг/100мл).

Как показали исследования последних лет, с возрастом нормальное содержание глюкозы в сыворотке крови увеличивается, поэтому после 60 лет необходимо проводить коррекцию, которая составляет 0,056 ммоль/л (1 мг/100 мл) на каждый последующий год. У практически здоровых лиц престарелого возраста гликемия натощак может составлять от 4,4 до 8,0 ммоль/л (80-145 мг/100мл). Диагностическим критерием сахарного диабета является повышение концентрации глюкозы в плазме венозной и капиллярной крови натощак >7,8ммоль/л (140 мг/100 мл) или в цельной венозной или капиллярной крови >6,7 ммоль/л (120 мг/100 мл); через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы уровень глюкозы в плазме венозной крови > 11,1 ммоль/л (200 мг/100 мл) и в плазме капиллярной крови >12,2 ммоль/л (220мг/100 мл); в цельной венозной крови >10,0 (180мг/100 мл) и в цельной капиллярной крови >11,1ммоль/л (200 мг/100мл).

Нарушенная толерантность к глюкозе, или латентный сахарный диабет, характеризуется следующими показателями: натощак концентрация глюкозы в плазме венозной или капиллярной крови составляет <7,8 ммоль/л (140 мг/100 мл), а в цельной венозной или капиллярной крови <6,7 ммоль/л (120 мг/100 мл). Через 2 ч после приема 75 г глюкозы эти показатели соответственно составляют 7,8-11,0 ммоль/л (140-199 мг/100 мл) в плазме венозной крови и 8,9-12,1 ммоль/л (160,0-179,0 мг/100 мл) в плазме капиллярной крови; тогда как в цельной венозной крови – 6,7-9,9 ммоль/л (120-179 мг/100мл) и в цельной капиллярной крови – 7,7-11,0 ммоль/л (140-199 мг/100 мл).

Повторное (через определенный промежуток времени) увеличение концентрации глюкозы в плазме, полученной из венозной или капиллярной крови, выше 7,8 ммоль/л либо в цельной венозной или капиллярной крови выше 6,7 ммоль/л является признаком сахарного диабета, и в этом случае нет необходимости проводить тест на толерантность к глюкозе.

При повышении уровня глюкозы в крови выше 8,88 ммоль/л появляется глюкозурия, которая вместе с гипергликемией служит объективным критерием заболевания. В редких случаях глюкозурия может отмечаться при нормальной концентрации глюкозы в крови вследствие снижения порога проходимости канальцев почек для глюкозы (почечный диабет). Такая нормогликемическая глюкозурия может быть первичной (идиопатическая) или вторичной (при заболеваниях почек). Она может также встречаться при беременности и синдроме Де Тони-Фанкони-Дебре (ферментная тубулопатия, при которой отмечается нарушение реабсорбции глюкозы, аминокислот, фосфатов и бикарбонатов в почечных канальцах). При сахарном диабете, сочетающемся с нефросклерозом (или функциональной недостаточностью почек другой этиологии), при высокой гипергликемии, наоборот, выявляется минимальная глюкозурия или ее отсутствие. С возрастом наблюдается повышение почечного порога для глюкозы, поэтому у больных сахарным диабетом II типа компенсацию углеводного обмена лучше контролировать по содержанию глюкозы в крови (гликемия), а не по экскреции глюкозы с мочой (глюкозурия).

В том случае, если отсутствуют клинические симптомы диабета, а уровень глюкозы в крови ниже указанного выше, для выявления сахарного диабета проводят пробу на толерантность к глюкозе (ПТГ) с однократным приемом глюкозы. Комитет экспертов ВОЗ (1980,1985) рекомендует применять нагрузку глюкозой в количестве 75 г (у детей – 1,75 г на 1 кг идеальной массы тела, но не более 75 г) с последующим взятием крови в течение 2 ч.

Нарушенная толерантность к глюкозе характеризуется следующими параметрами.

1. Концентрация глюкозы натощак должна быть ниже тех значений, которые расцениваются как диабет, т.е. уровень глюкозы в плазме венозной крови не выше 7,8 ммоль/л, в венозной цельной и капиллярной крови не выше 6,7 ммоль/л.

2. Уровень глюкозы через 2 ч после приема 75 г глюкозы не должен находиться между нормальными значениями и цифрами, характерными для диабета, а именно в плазме венозной крови 7,8- 11,1 ммоль/л, в цельной венозной крови 6,7-11 ммоль/л и в цельной капиллярной крови 7,8-11,1 ммоль/л.

3. Содержание глюкозы через 0,5, 1 и 1,5 ч должно быть повышенным и составлять в цельной капиллярной крови и плазме венозной крови больше 11,1 ммоль/л и в цельной венозной крови больше 10 ммоль/л.

Определение инсулина и С-пептида в сыворотке крови при проведении ПТГ дает дополнительную информацию о состоянии инсулярного аппарата, которая может иметь прогностическое значение.

Естественно, помимо гликемии, в диагностике заболевания широко используют показатели глюкозурии, которая до последнего времени являлась практически единственным показателем компенсации диабета.

Кетонурия или ацетонурия. При недостаточности инсулина наблюдается накопление “кетоновых тел” – продуктов метаболизма жира: b-гидроксимасляная кислота, ацетоуксусная кислота и ацетон. Наличие кетоновых тел в моче свидетельствует о декомпенсации сахарного диабета и диктует необходимость изменения инсулинотерапии. Следует отметить, что кетонурия может встречаться, помимо диабета, и при других патологических состояниях: голодании, диете с высоким содержанием жира, алкогольном кетоацидозе и инфекционных заболеваниях, протекающих с высокой температурой.

Микроальбуминурия и протеинурия. У практически здоровых лиц почки экскретируют лишь незначительное количество белка, которое составляет в течение ночи меньше 15 мкг/мин или менее 30 мг в сутки и носит название нормоальбуминурии. Увеличение экскреции альбумина от 20 до 200 мкг/мин или выше (от 30 до 300 мг/сут) приводит к микроальбуминурии, которая свидетельствует о начальной форме диабетической нефропатии. Экскреция альбумина свыше 300 мг/сут – протеинурия свидетельствует о прогрессировании диабетической нефропатии. В тяжелых случаях высокая протеинурия (3-6 г/сут) сочетается с отеками, гипоальбуминурией, анемией, гиперхолестеринемией, что свидетельствует о нефротическом синдроме.

Гликозилированный гемоглобин или гликогемоглобин. Установлено, что в гемолизатах крови человека наряду с основной фракцией гемоглобина (HbA) содержится незначительное количество других фракций, названных “минорными” (НвА1а, А1b, A1c). У здоровых взрослых на долю НвА приходится 90%, НвА1а-1,6%; НвА1в-0,8%, НвА1с-3,6%; НвА2-2,5% и НвF-0,5%. Гликозилированный гемоглобин – это гемоглобин, в котором молекула глюкозы конденсируется с b-концевым валином b-цепи молекулы НвА. Этот неферментативный процесс протекает медленно, в течение всей жизни эритроцита (около 120 дней). Установлено, что гликозилирование осуществляется через стадию образования альдимина (“шиффовы основания” между альдегидом углеводов и аминогруппой), сравнительно нестойкого, “обратимого” соединения. Далее альдимин посредством химического преобразования (преобразование Амадори) превращается в относительно стойкое, “необратимое” соединение кетоамин. Образовавшийся кетоамин остается присоединенным к белку на весь период его жизни. Гликозилированию подвергаются многие белки организма (белки крови, хрусталика, почек, нервов, сосудов и др.). Скорость гликозилирования и количество гликозилированных белков зависит от величины и длительности гипергликемии.

НвА1с составляет 4-6% общего гемоглобина в крови практически здоровых лиц, тогда как у больных сахарным диабетом уровень этого белка повышен в 2-3 раза. У больных с первично диагностированным сахарным диабетом содержание НвА1с было 11,4±2,5% (в контрольной группе 4,3±0,7%), а после назначения этим больным соответствующей диеты и инсулинотерапии – 5,8±1,2%. Таким образом, гликозилированный гемоглобин имеет прямую корреляцию с уровнем глюкозы в крови и является интегрированным показателем компенсации углеводного обмена на протяжении последних 60-90 дней. Скорость образования НвА1с, так же как и НвА1, зависит от величины гипергликемии, а нормализация его уровня в крови происходит через 4-6 нед после достижения эугликемии. В связи с этим содержание данного белка определяют в случае необходимости контроля углеводного обмена и подтверждения его компенсации у больных диабетом в течение длительного времени. По рекомендации ВОЗ определение содержания гликозилированного гемоглобина в крови боьных сахарным диабетом следует проводить 1 раз в квартал. Этот показатель широко используется как для скрининга населения и беременных женщин для выявления нарушения углеводного обмена, так и для контроля лечения больных сахарным диабетом.

Фруктозамин. Это группа гликозилированных белков крови, а отчасти и тканевых белков. Выше отмечалось, что гликозилирование гемоглобина проходит через стадию превращения альдимина в кетоамин. Кетоамины (белок, содержащий глюкозу) представляют собой фруктозамины. Содержание фруктозамина отражает состояние углеводного обмена за предыдущие 1-3 нед благодаря более короткому периоду полужизни гликозилированных белков крови по сравнению с гемоглобином. В сыворотке крови практически здоровых лиц концентрация фруктозамина составляет 2-2,8 ммоль/л, у больных диабетом при удовлетворительной компенсации углеводного обмена – 2,8-3,2 ммоль/л, а при декомпенсации диабета – выше 3,7 ммоль/л.

Определение других гликозилированных белков. Недостатком методов определения содержания НвА1с, НвА1 и фруктозамина является то, что полученные показатели, свидетельствующие о состоянии углеводного обмена за предыдущие 3-9 нед, не могут быть использованы для краткосрочного контроля за состоянием углеводного обмена у больных после изменения режима инсулинотерапии или других видов лечения. В этой связи продолжается поиск новых возможностей определения количества других гликозилированных белков. Так, M. Hammer и соавт. (1989) предложили новый метод контроля гликемии у больных диабетом – определение содержания гликозилированного фибриногена в крови. Период полураспада фибриногена составляет 4 дня, поэтому количество гликозилированного фибриногена является отражением компенсации углеводного обмена за более короткий период времени по сравнению с уровнем НвА1с или фруктозамина.

Определение гликозилированного альбумина в сыворотке крови позволяет осуществлять контроль гликемии за предыдущие 7 дней. Показатели гликозилированного альбумина в крови больных диабетом коррелируют со степенью гликемии.

ЛЕЧЕНИЕ

Терапия сахарного диабета комплексная и включает в себя несколько компонентов: 1) диету; 2) применение лекарственных средств; 3) дозированную физическую нагрузку; 4) обучение больного и самоконтроль;5) профилактику и лечение поздних осложнений сахарного диабета.

Задачей лечения сахарного диабета является достижение компенсации сахарного диабета. Под компенсацией диабета врачи-диабетологи в различное время понимали показатели метаболических процессов, незначительно отличающиеся один от другого, но являющиеся важными, как было показано в последнее время, для развития сосудистых осложнений диабета. Биохимические параметры контроля диабета, предложенные Европейской группой по инсулинзависимому диабету в 1993 г. приведены в табл. 1

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Контроль |  |  |
|  | хороший | удовлетворительный | плохой |
| Глюкоза (ммоль/л) |  |  |  |
| натощак | 4,4-6,1 | 6,2-7,8 | > 7,8 |
| после еды | 5,5-8,0 | 11,1-14,0 | > 14,0 |
| HbA1c (N <6%) | < 6,5 | 6,5-7,5 | > 7,5 |
| HbA1 (N <7,5%) | < 8,0 | 8,0-9,5 | > 9,5 |
| Общий холестерин |  |  |  |
| (ммоль/л) | < 5,2 | 5,2-6-5 | > 6,5 |
| Триглицериды натощак |  |  |  |
| (ммоль/л) | < 1,7 | 1,7-2,2 | > 2,2 |
| Индекс массы тела (кг/м2) |  |  |  |
| муж | < 25,0 | 25,0-27,0 | > 27,0 |
| жен | < 24,0 | 24,0-26,0 | > 26,0 |

Несколько раньше J. Skyler (1986) были предложены критерии компенсации углеводного обмена, которые используются большинством эндокринологов для оценки эффективности лечения. (табл. 2)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время исследования | Содержание глюкозы (ммоль/л) |  |
|  | идеальная компенсация | удовлетворительная компенсация |
| Перед завтраком | 3,89-5,0 | 3,89-6,11 |
| Перед любым приемом пищи | 3,89-5,83 | 3,89-7,22 |
| После еды |  |  |
| через 1 час | 6,11-8,88 | 6,11-9,99 |
| через 2 часа | 4,44-6,66 | 4,44-8,33 |
| В 2-4 часа | 3,89-5,0 | 3,89-6,66 |

Диетотерапия

Что касается калорийности, то диета для больного, страдающего инсулинзависимым диабетом, должна быть изокалорийная, т.е. должна покрывать полностью все энергетические затраты организма, и вес больного в этом случае должен быть близок к идеальному. Для достижения этого рекомендуется 4-5-кратный прием пищи в течение суток, что позволяет более адекватно смодулировать уровень инсулина и глюкозы в крови в соответствии с теми показателями, которые имеют место у здорового человека. Больному диабетом необходимо полностью исключить употребление сахара, напитков, содержащих сахар, пива, спиртных напитков, сиропов, соков, сладких вин, пирожного, печенья, бананов, винограда, фиников.

Способ приготовления пищи для больного диабетом обычный: продукты можно употреблять в вареном, жареном или тушеном виде. Наиболее рациональным для больных инсулинзависимым типом диабета является 4-разовое питание с распределением пищи в течение дня следующим образом (в процентах от общей калорийности суточного рациона): на завтрак – 30, на обед – 40, на полдник – 10 и на ужин – 20. Это позволяет избегать больших перепадов содержания глюкозы в крови, а следовательно, создает оптимальные условия для нормализации углеводного и других видов обмена в организме.

Иногда в зависимости от частоты и времени введения инсулина возникает необходимость ввести второй завтрак, составляющий около 15 % от суточного рациона, с уменьшением при этом калорийности пищи соответственно на первый завтрак и обед.

Больному ИНЗД, находящемуся на диете, или при диетотерапии в сочетании с приемом сахароснижающих пероральных препаратов можно, как и здоровому человеку, рекомендовать 3-разовое питание, но лучше 4- или 5-кратный прием пищи.

При диете организм больше, чем обычно, нуждается в витаминах вследствие избыточной экскреции их с мочой, что особенно резко проявляется в весенне-зимний период. Компенсация потребности в витаминах достигается в первую очередь рациональным отбором разрешенных продуктов, содержащих определенные витамины. Особенно широко рекомендуются свежая зелень, овощи, фрукты. Периодически можно принимать витамины в драже. Достаточное включение в пищевой рацион овощей, фруктов и ягод полезно и потому, что они содержат много минеральных солей, обеспечивающих нормальное течение окислительно-восстановительных процессов в организме. Следует, однако, иметь в виду, что в состав некоторых фруктов и ягод (чернослив, клубника и др.) входит много углеводов, поэтому их можно употреблять лишь с учетом суточного количества углеводов в диете. Сахар, варенье, конфеты и другие быстро всасывающиеся углеводы исключаются полностью. Вместо них рекомендуются продукты, содержащие медленно всасывающиеся углеводы: черный хлеб, каши, картофель, а также овощи (капуста, морковь и др.), содержащие клетчатку (волокна), и отруби до 20-35 г в сутки.

Для удовлетворения вкусовых качеств, а также отчасти в лечебных целях в диету рекомендуется включить различные сахарозаменители: аспартам, сахарин, ксилит, сорбит, фруктозу, стевиозид, получаемый из листьев стевии или непосредственно измельченный лист стевии.

В диете больного диабетом обычно ограничивают блюда из жирных сортов мяса, рыбы и других продуктов, богатых холестерином (желтки яиц, икра, мозги, печень), особенно в жареном виде. Молоко и молочные продукты должны быть с пониженным содержанием жира.

Категорически запрещаются курение и употребление спиртных напитков, оказывающих неблагоприятное влияние на функции всех органов и систем, в первую очередь ЦНС и периферическую нервную систему. Исследованиями последних лет показано, что курение увеличивает перекисное окисление липидов, которое и без того повышено у больных сахарным диабетом.

Инсулинотерапия. Общими показаниями к назначению инсулина больным диабетом являются: 1) ИЗД; 2) кетоацидоз, диабетическая кома; 3) значительное похудание; 4) возникновение интеркуррентных заболеваний; 5) оперативное вмешательство; 6) беременность и лактация; 7) отсутствие эффекта от применения других методов лечения.

Расчет разовых и суточной доз инсулина производят с учетом уровня гликемии и глюкозурии. При прочих равных условиях особую осторожность следует соблюдать при определении доз инсулина в случаях поражения почек, так как низкие цифры глюкозурии при этом не всегда точно отражают истинный уровень гликемии. Кроме того, почки являются местом деградации (разрушения) инсулина и при нарушении их функции снижается потребность в инсулине, что подлежит обязательной коррекции. В противном случае у больного, казалось бы на обычных для него дозах инсулина, может развиться выраженная, опасная для жизни гипогликемия.

Чувствительность больных к экзогенному инсулину различна. Так, 1 ЕД подкожно введенного инсулина способствует усвоению от 2 до 5 г глюкозы. При сильном исхудании первоначальную суточную дозу инсулина рекомендуется исчислять из расчета наибольшей чувствительности к нему организма и только при недостаточном гипогликемическом эффекте постепенно увеличивать дозу до достижения аглюкозурии и нормогликемии. Так, при суточной глюкозурии, например, в 100 г рекомендуется вводить в сутки около 20 ЕД инсулина. Рассчитанная таким образом суточная доза в зависимости от ее величины распределяется на два или три введения с тем, чтобы соотношения между ними были примерно 2:3:1-1,5. В дальнейшем разовые и суточная дозы корректируются по результатам повторных в течение дня исследований содержания глюкозы в крови и моче. Кровь берут обычно перед каждым введением инсулина и приемом пищи (для расчета более точной дозы инсулина гликемию целесообразно определять и через 1-1,5 ч после приема пищи), а мочу собирают по меньшей мере в три порции: две дневные (с 8.00 до 14.00 и с 14.00 до 20.00) и одна ночная (20.00 до 8.00 следующего дня).

При четырехкратном введении инсулина суточная доза его должна быть распределена следующим образом: перед завтраком необходимо ввести 35%, перед обедом – 25%, перед ужином 30% и перед сном (в 23.00) – 10% (т.е. в соотношении 3,5:2,5:3:1).

Первоначальные дозы инсулина можно ориентировочно определить по уровню глюкозы в крови. Так, П.Форш рекомендует при гликемии свыше 8,33 ммоль/л (150 мг/100 мл) на каждые последующие 0,22 ммоль/л (5 мг/100мл) вводить 1 ЕД простого инсулина каждые 6-8 ч.

Больным с вновь выявленным ИЗД назначают инсулин в дозе 0,5 ЕД на 1 кг массы тела в сутки; в период ремиссии (так называемого медового месяца) – 0,4 ЕД/кг, а больным с неудовлетворительной компенсацией диабета – до 0,7-0,8 ЕД/кг в сутки. Как правило, суточная доза инсулина более 1 ЕД/кг в сутки свидетельствует о передозировке инсулина, за исключением III триместра беременности и пубертата, когда для поддержания углеводного обмена требуется повышенное количество инсулина.

Препараты инсулина продленного действия. Благодаря медленному всасыванию в месте введения гипогликемический эффект препаратов инсулина продленного действия сохраняется гораздо дольше, чем простого инсулина.

Существует несколько схем лечения сахарного диабета различными препаратами инсулина.

Среди многочисленных схем введения препаратов инсулина, предложенных в различные годы, в настоящее время рекомендуются следующие: 1) утром перед завтраком – инсулин короткого действия (Актрапид НМ или Берлинсулин Н-нормаль) + инсулин средней продолжительности действия (Протафан НМ или Берлинсулин Н-базаль); перед ужином – инсулин короткого действия и в 22 или 23 часа (на ночь) – инсулин средней продолжительности действия; 2) инсулин короткого действия перед завтраком, обедом и ужином, а на ночь в 23 часа ультратард НМ или Берлинсулин Н-ультралента; 3) инсулин длительного действия ультратард или Берлинсулин Н-ультралента утром, а инсулин короткого действия перед завтраком, обедом и ужином. Следует указать, что 2-я и 3-я схемы введения инсулина часто дополняются при необходимости 1-2 инъекциями инсулина короткого действия перед вторым завтраком и полдником. Такой режим многократных инъекций инсулина, как и введение инсулина с помощью микронасосов или дозаторов инсулина, принято называть интенсивной инсулиновой терапией. Практика показывает, что интенсивная инсулиновая терапия позволяет достичь длительной компенсации диабета на протяжении длительного времени, что является непременным условием профилактики поздних сосудистых осложнений диабета.

Лечение пероральными сахароснижающими препаратами. Повсеместно применяемые в настоящее время сахароснижающие препараты делятся на две основные группы: производные сульфонилмочевины и бигуаниды.

Большое разнообразие сахароснижающих препаратов производных сульфонилмочевины связано с различием радикалов у фенольного кольца. В зависимости от фармакодинамической активности препараты сульфонилмочевины условно делят на препараты первого поколения (толбутамид, карбутамид, цикламид, хлорпропамид), суточные терапевтические дозы которых составляют несколько граммов, и второго поколения (глибенкламид, глипизид, гликлазид, гликвидон), проявляющие свой гипогликемический эффект в суточной дозе в 50-100 раз меньше по сравнению с препаратами сульфонилмочевины первой генерации. В этой связи различные побочные действия встречаются значительно реже при использовании препаратов сульфонилмочевины II генерации. В соответствии с федеральной программой “Сахарный диабет“ для лечения ИНЗД рекомендуется применение только препаратов сульфонилмочевины II поколения. Препараты II генерации иногда оказываются эффективными у больных, обнаруживающих определенную резистентность к сульфонилмочевинным препаратам I поколения, особенно после их более или менее длительного употребления. Некоторые вещества (в частности, хлорпропамид) циркулируют в крови и выделяются с мочой в неизмененном виде, однако большинство из них распадается в печени и уже в виде неактивных или малоактивных по отношению к углеводному обмену соединений выделяется почками. Толбутамид (бутамид) и букарбан (карбутамид) полностью (т.е. 100%) экскретируются почками. Препараты II генерации экскретируются почками в 50-65%, тогда как лишь 5% гликвидона (глюренорма) выделяется почками, а остальное количество- через желудочно-кишечный тракт.

Механизм действия препаратов сульфонилмочевины сложен и обусловлен их центральным и периферическим действием. Центральное действие их на островки поджелудочной железы объясняется стимуляцией секреции инсулина, улучшением чувствительности b-клеток к гликемии, что приводит в конечном итоге к улучшению секреции инсулина. Показано, что глибенкламид оказывает синергическое с глюкозой действие на стимуляцию секреции инсулина. В отличие от толбутамида, оказывающего быстрое, но непродолжительное стимулирующее влияние на высвобождение инсулина, после приема глибенкламида отмечается более продолжительная его секреция. Кроме того, установлено, что высвобождение инсулина происходит продолжительнее после введения глюкозы и глибенкламида в отличие от глюкозы и толбутамида. Таким образом, считается, что препараты этой группы являются специфическим стимулятором для b-клеток инсулярного аппарата и усиливают высвобождение инсулина из поджелудочной железы. Кроме того, препараты сульфонилмочевины восстанавливают физиологическую чувствительность b-клеток к гликемии и являются как бы своеобразным пусковым фактором, после чего секреция инсулина находится уже под влиянием гликемии.

Абсолютными противопоказаниями к назначению препаратов сульфонилмочевины являются наличие кетоацидоза, прекоматозное состояние и диабетическая кома. Беременность и лактация, присоединение какого-либо инфекционного заболевания, необходимость оперативного вмешательства, развитие трофических поражений кожи, появление симптомов развивающейся почечной или печеночной недостаточности, а также прогрессирующее похудание больного являются временным или постоянным противопоказанием к дальнейшему продолжению лечения препаратами сульфонилмочевины (даже при хорошей компенсации диабета).

Разовые и суточная дозы подбираются индивидуально при условии ежедневного (а иногда и несколько раз в день) исследования уровня глюкозы в крови и моче. Сделать вывод о правильности выбора препарата можно уже к концу первой недели; критериями для этого служат нормогликемия и аглюкозурия при хорошей переносимости препарата в допустимой дозировке. Как уже отмечалось, при отсутствии хорошего терапевтического эффекта не рекомендуется чрезмерно увеличивать разовые и суточную дозы препарата, а лучше заменить его или сочетать с бигуанидами, которые потенцируют сахароснижающий эффект препаратов сульфонилмочевины. Если и их сочетание окажется недостаточно эффективным, следует к применяемой комбинации пероральных препаратов добавить инсулин в дозе, достаточной для достижения компенсации, обычно 16-20 ЕД в сутки.

Учитывая, что продолжительность действия препаратов I поколения (кроме хлорпропамида) составляет 10-12 ч, их назначают обычно 2 раза в сутки, утром и вечером, или даже 3 раза. Препараты сульфонилмочевины II поколения также назначают 1-3 раза в сутки в зависимости от величины суточной глюкозурии.

Возможные осложнения: диспептические расстройства, аллергические реакции, гипогликемия, реже лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, токсический гепатит.

Вторую группу пероральных сахароснижающих препаратов составляют бигуаниды, которые представлены фенэтилбигуанидом (фенформин), N,N- диметилбигуанидом (метформин) и L-бутилбигуанидом (буформин, глибутид, адебит, силубин).

Эти препараты не изменяют секрецию инсулина и не дают эффекта в его отсутствие. Бигуаниды увеличивают в присутствии инсулина периферическую утилизацию глюкозы, уменьшают глюконеогенез, всасывание глюкозы в желудочно-кишечном тракте, а также снижают повышенное содержание инсулина в сыворотке крови больных, страдающих ожирением и ИНЗД. Бигуаниды оказывают, по данным некоторых авторов, некоторое аноректическое действие. Длительное их применение положительно влияет на липидный обмен (снижение уровня холестерина, триглицеридов). Бигуаниды увеличивают количество ГЛЮТ-4, что проявляется в улучшении транспорта глюкозы через мембрану клетки. Именно этим эффектом объясняется потенцирующее влияние инсулина. Местом действия бигуанидов, вероятно, является также митохондриальная мембрана. Угнетая глюконеогенез, бигуаниды способствуют увеличению содержания лактата, пирувата, аланина, т.е. веществ, являющихся предшественниками глюкозы в процессе глюконеогенеза. Ввиду того что при действии бигуанидов количество увеличивающегося лактата превышает образование пирувата, это может являться основой для развития молочнокислого ацидоза (лактатацидоз).

Показания и противопоказания к лечению бигуанидами. Лечение бигуанидами (метформин) дает хороший результат у лиц, страдающих ИНЗД, при избыточной массе тела. Эти препараты применяются одни или в сочетании с препаратами сульфонилмочевины и инсулинотерапией. Бигуаниды показаны также больным, у которых успешно продолжающееся до этого лечение препаратами сульфонилмочевины перестало давать терапевтический эффект, а также в случае инсулинрезистентности (в сочетании с инсулином).

Противопоказаниями к применению бигуанидов являются инсулинзависимый диабет, кетоацидоз, почечная недостаточность (с повышением уровня креатинина в плазме крови до 113 мкмоль/л и выше), нарушение функции печени, склонность к злоупотреблению алкоголем, сердечная недостаточность, коллапс, заболевания легких, сопровождающиеся дыхательной недостаточностью, поражения периферических сосудов (гангрена), а также преклонный возраст.

Как и препараты сульфонилмочевины, бигуаниды подлежат отмене при беременности и лактации, в случае присоединения инфекционных заболеваний, предстоящих оперативных вмешательств.

Побочные явления в результате лечения бигуанидами развиваются значительно реже, чем при других методах терапии диабета. Наблюдающиеся иногда слабовыраженные диспептические явления, неприятные ощущения в эпигастральной области, металлический вкус во рту проходят при снижении разовых доз препаратов; в некоторых случаях рекомендуется принимать их после еды, запивая достаточным количеством воды.

Следует помнить о возможности развития в связи с приемом бигуанидов тяжелого лактатемического ацидоза, требующего немедленного и интенсивного лечения. Чаще всего молочнокислый ацидоз развивается при больших дозах бигуанидов, применяющихся не столько для лечения диабета, сколько для подавления аппетита и снижения массы тела, особенно когда такое лечение сочетается с неоправданно низким употреблением углеводов. Риск развития молочнокислого ацидоза увеличивается у больных с почечной или печеночной недостаточностью, а также при наличии условий для развития гипоксии (сердечно-сосудистые заболевания и заболевания легких), поэтому перечисленные сопутствующие заболевания являются абсолютным противопоказанием к применению бигуанидов.

Ингибиторы a-глюкозидаз. Это третья группа пероральных сахароснижающих препаратов, которые широко применяются для лечения диабета в последние 8-10 лет с целью снижения всасывания из кишечника углеводов и основное действие которых связано с угнетением активности ферментов, участвующих в переваривании углеводов.

Глюкобай снижает абсорбцию большинства углеводов, таких, как крахмал, декстрины, мальтоза и сахароза. Глюкобай является аналогом олигосахаридом, который имеет высокую аффинность (более чем в 1000 раз) к дисахаридам кишечника. Это конкурентное угнетение a-глюкозидаз снижает постпрандиальное повышение глюкозы в крови. При приеме препарата отмечалось статистически недостоверное снижение гликемии натощак.

Потенциаторы (или сенситизаторы) действия инсулина повышают чувствительность периферических тканей к инсулину. К препаратам этой группы относятся глитазоны или тиазолидинедионы (циглитазон, дарглитазон, троглитазон, пиоглитазон, энглитазон). Один из препаратов этой группы – троглитазон улучшает действие инсулина в печени, жировой и мышечной тканях, снижает гипергликемию и инсулинемию у больных ИНЗД, а также улучшает толерантность к глюкозе и гиперинсулинемию у больных с ожирением.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. В.В. Потемкин. Эндокринология: Учебник. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1999. – 640 с.
2. Балаболкин М.И., Дедов И.И., Марова Е.И. Болезни органов эндокринной системы. – М.: Медицина, 2000. – 568 с.