

## Проблемы диагностики и лечения сахарного диабета

Д.м.н. Скворцов В.В.

### Волгоградский государственный медицинский университет

Сахарный диабет - очень распространенное заболевание. Им страдает от 2 до 4% населения Земли. Сахарный диабет – клинический синдром хронической гипергликемии и глюкозурии, обусловленный абсолютной или относительной инсулиновой недостаточностью, приводящей к нарушению обмена веществ, поражению сосудов, нервной системы и патологическим изменениям в различных органах и тканях. Только в России сахарным диабетом болеют 8 млн. человек. В США к настоящему времени насчитывается более 16 млн. больных сахарным диабетом. На долю сахарного диабета 2 типа, по новейшим данным, приходится около 95%, а сахарного диабета 1 типа - лишь 5% от общего числа больных.

**Классификация.** Большинство больных сахарным диабетом болеют так называемым первичным, эссенциальным сахарным диабетом, который разделяется на два типа - инсулинзависимый сахарный диабет (тип I) и инсулиннезависимый сахарный диабет (тип II). Когда сахарный диабет вызван заболеваниями или веществами, поражающими эндокринный аппарат поджелудочной железы или инсулиновые рецепторы, то такой диабет носит название вторичного или симптоматического. Сахарный диабет, развившийся во время беременности, называют диабетом беременных.

#### Клинические проявления

Имеет место четыре группы нарушений:

1. Метаболические нарушения углеводного обмена - гипергликемия, катаболизм белка, катаболизм жира.
2. Полинейропатия, периферическая и автономная.
3. Микроангиопатия.
4. Макроангиопатия (атеросклероз).

**Синдромы.** Гипогликемический синдром (гипогликемия), связан с понижением гликемии до уровня, который запускает адренергические гомеостатические механизмы и/или сопровождается нейрогликопеническими симптомами. Гомеостатический симптомокомплекс связан с повышением также уровня норадреналина, глюкагона, кортизола и соматотропного гормона, проявляется яркими симптомами, включающими потливость, сердцебиение, голод, тахикардию, тремор и общее возбуждение, который характеризует умеренно выраженную гипогликемию. Нейрогликопенические симптомы сопутствуют обычно тяжелой гипогликемии и включают невозможность сконцентрировать внимание, беспричинную тревожность, бессвязную речь, головную боль, нечеткость зрения, эксцентричное поведение, локальные или генерализованные судороги, ступор и кому. Для гипогликемии также типично устранение симптомов после приема сладкой, содержащей рафинированные углеводы пищи (сахар, конфеты и др.).

Диагноз гипогликемии основывается на указанном симптомокомплексе, когда он сочетается со снижением гликемии в цельной крови менее 2,5 ммоль/л или указанный уровень гликемии определяется у таких больных натощак (т.е. после ночного голодания). Однако, кроме уровня, и темп падения гликемии определяет развитие гипогликемии: когда у больного диабетом с высокой гликемией скорость ее снижения высока, то симптомы гипогликемии могут проявиться и при уровне сахара крови, значительно превышающем 2,5 ммоль/л.

Целью лечения гипогликемии как синдрома является нормализация гликемии. Если больной в сознании, то обычно достаточно приема пищи, содержащей рафинированные углеводы: стакана чая с 4 кусочками сахара, сока и любого сладкого напитка с добавлением сахара (за исключением тех, что приготовлены на основе сахарозаменителей или фруктозы), конфет и др.

Когда больной без сознания (гипогликемическая кома), то внутривенно вводится 40-60 мл 40% глюкозы в течении 1-3 мин; если в течение этого времени больной не приходит в

сознание, то повторяют введение 50 мл 40% глюкозы. После восстановления сознания прием богатой рафинированными углеводами пищи нужно начать немедленно. После гипогликемии уровень сахара крови должен регулярно (каждые 2-4 часа) определяться в течение 12-24 часов, чтобы контролировать эугликемическое состояние. При отсутствии глюкозы для внутривенного введения, гипогликемия может купироваться внутримышечным или внутривенным введением 1 мг глюкагона.

Гипергликемический синдром (гипергликемия) развивается вследствие инсулиновой недостаточности, ведущей, с одной стороны, к повышенной продукции глюкозы печенью, а с другой, к нарушению ее утилизации мышечной и жировой тканью. Он начинает клинически проявляться после превышения уровнем гликемии почечного порога для глюкозы - 9-10 ммоль/л. Это ведет к экскреции глюкозы с мочой, что, в свою очередь, вызывает осмотический диурез, проявляющийся полиурией (частое и обильное мочеиспускание, превышающее в объеме 3 л/сут), а последняя ведет к полидипсии с симптомами сухости во рту, жажды. Когда полиурия не компенсируется полидипсией, наступает дегидратация организма с симптомами обезвоживания (сухость кожи и слизистых, снижение массы тела).

Резко выраженное обезвоживание организма, возникающее обычно после 7-14 дней осмотического диуреза, ведет к развитию гиперосмолярной (некетонемической) комы, которая чаще встречается при СД 2. Провоцируют эту кому пневмония, сепсис, инфекция мочевых путей, лекарственные препараты (мочегонные, глюкокортикоиды, дифенин), парентеральное питание, гемодиализ. При осмотре выявляются симптомы тяжелой дегидратации: сухость слизистых и кожи со снижением тургора, а также мягкие глазные яблоки. При лабораторном обследовании выявляется высокая гипергликемия, более 33 ммоль/л, гиперосмолярность (более 320 мОсм/кг), азотемия (мочевина более 60-90 ммоль/л) и отсутствует кетоз.

Главным в лечении является устранение обезвоживания, и поэтому в первые 8-10 часов может быть внутривенно введено до 4-6 л физиологического раствора под контролем ЦВД. В остальном лечение такое же, как и при диабетической кетоацидотической коме.

Диабетический кетоацидоз (ДКА) связан с накоплением в крови кетоновых тел (ацетона, ацетоацетата и бета-гидроксibuтирата) на фоне выраженной инсулиновой недостаточности и гиперпродукции глюкагона. Клинические симптомы нарастают постепенно, в течение суток или нескольких дней, и вначале прогрессирует гипергликемический синдром, к которому присоединяется кетоацидотическое состояние с симптомами: тошнота, рвота, шумное глубокое дыхание с запахом ацетона в выдыхаемом воздухе, мышечные боли, боли в животе, сонливость и заторможенность, которые могут перейти в явную кому. При осмотре, кроме признаков дегидратации, выявляются тахикардия и гипотония.

Лабораторные признаки диабетического кетоацидоза: сывороточный бикарбонат снижается менее 15 мэкв/л, рН артериальной крови - менее 7,3, ацетон плазмы положителен в разведении 1:2 и более, уровень гликемии превышает 19,5 ммоль/л, гиперкалиемия, гиперфосфатемия, умеренная гипонатриемия, повышенный уровень мочевины и креатинина.

При кетоацидозе лечение проводится в следующих основных направлениях: устранение дегидратации, заместительная инсулинотерапия, коррекция электролитных нарушений и поиск, и устранение причины (острое инфекционное заболевание, инфаркт, инсульт и др.), спровоцировавшей кетоацидоз.

Для устранения дегидратации может потребоваться ввести до 6-10 л жидкости за сутки. Больным с гипотонией вводится изотонический физиологический раствор, а в остальных случаях - 0,45%-ный, так как осмолярность плазмы обычно значительно повышена. При этом скорость введения жидкости должна быть высокой: 1000 мл/час в первые 1-2 часа, в дальнейшем - 300-500 мл/час в течение первых суток. Как только гликемия снизится до 13 ммоль/л, вместо физиологического раствора начинают вводить 5% раствор глюкозы, поддерживая гликемию на уровне 13-15 ммоль/л, чтобы предотвратить трудно прогнозируемую гипогликемию и развитие отека мозга.

Определяет успех лечения ДКА, главным образом, регулярное ежечасное исследование гликемии с оценкой эффективности введения предшествующей дозы инсулина. Используется только простой инсулин, предпочтительно человеческий. Вначале он вводится струйно внутривенно в дозе 10 ед и одновременно начинают постоянное внутривенное введение инсулина со скоростью 6 ед/час или точнее 0,1 ед/кг/час. Раствор инсулина для внутривенного введения готовится из расчета - 25 ед простого на 250 мл физиологического раствора. Когда для выведения из комы используют внутримышечный способ введения инсулина, то его вводят каждый час из расчета 0,1 ед/кг массы тела. Постоянное внутривенное или ежечасное внутримышечное введение инсулина продолжают до тех пор, пока не нормализуется рН крови. Далее переходят на интенсивную (болус-базальную) инсулинотерапию.

При отсутствии гиперкалиемии и сохраненном диурезе хлорид калия вводится в дозе 10-30 мэкв/час в течение второго и третьего часа лечения комы. Но если исходный уровень калия ниже 3,5 мэкв/л, то хлорид калия нужно вводить немедленно, под контролем калиемии (не реже чем через каждые 2 часа) и ЭКГ. Поскольку коме сопутствует и гипофосфатемия, то рекомендуется также вводить и фосфат со скоростью 5-10 ммоль/час, контролируя при этом и уровень кальция каждые 4-6 часов, так как гиперфосфатемия вызывает гипокальциемию. Введение фосфата противопоказано при почечной недостаточности. Введение бикарбоната натрия при кетоацидотической коме, как правило, противопоказано, так как вызывает парадоксальное снижение рН цереброспинальной жидкости, усугубляя проявления мозговой комы, и, кроме того, усиливает гипоксию тканей. Однако когда рН снижается ниже 7,1, что угрожает жизни больного, тогда следует ввести 1-2 флакона бикарбоната натрия (содержащих 44 мэкв/50 мл), которые добавляются к 1 л 0,45% физиологического раствора и это количество вводится быстро, в течение часа. Такая терапия повторяется до тех пор, пока рН не повысится более 7,1.

Лактатацидоз (молочно-кислая кома), редкий синдром, который связан с повышенным накоплением молочной кислоты (лактата) в крови (более 6 ммоль/л), что вызывает гипоксию тканей, печеночную недостаточность и циркуляторный коллапс. Обычно, лактацидоз развивается у крайне тяжелых больных с инфарктом миокарда, сепсисом, анемией, кровотечением или поражением печени. Описаны случаи развития лактацидоза на фоне приема фенформина, особенно с нарушенным метаболизмом лактата или фенформина.

Основными симптомами лактатацидоза являются выраженная гипервентиляция и нарушение сознания, которое переходит постепенно в глубокую кому. Гликемия умеренно повышена. Бикарбонат плазмы и рН снижены. Кетоновые тела в крови отсутствуют, а в моче могут быть слабо положительны, если больной длительное время не ел. В отсутствии азотемии гиперфосфатемия является достаточно надежным косвенным признаком лактатацидоза. Прямым указанием на лактацидоз является уровень молочной кислоты, превышающий 6 ммоль/л (норма около 1 ммоль/л).

Лечение заключается в устранении, прежде всего, первопричины лактат-ацидоза, и проведении искусственной вентиляции легких с адекватной оксигенацией. При тяжелом ацидозе (рН менее 7,1) назначается бикарбонат натрия по той же схеме, что и при кетоацидотической коме.

#### **Методы исследования.**

Инсулин, глюкагон и С-пептид определяются радиоиммунологически. Поскольку С-пептид и инсулин секретируются бета-клетками в равных количествах, то полагают, что концентрация С-пептида в плазме крови отражает секрецию инсулина.

Глюкоза в цельной крови натощак находится в пределах 4,4-6,6 ммоль/л, а в плазме или сыворотке ее уровень на 10-15% выше и составляет 4-7,0 ммоль/л. Глюкозурия в норме отсутствует и в настоящее время определяется обычно с помощью тест-полосок ("Клинистик", "Диастик"). У больных диабетом с ХПН глюкозурия может отсутствовать на фоне высокой гипергликемии.

Гликозилированный гемоглобин (син. гликогемоглобин, гликированный гемоглобин, HbA1c), т.е. гемоглобин, необратимо связанный с глюкозой, отражает степень компенсации сахарного диабета в течение предшествующих 8-12 недель. В норме уровень гликогемоглобина составляет 5-8%, и его повышение, например, более 10% указывает на плохую компенсацию диабета в предшествовавшие 2-3 мес.

Кетонурия, т.е. кетоновые тела в моче в норме отсутствуют и обычно определяются с помощью реактивов: таблетки “Ацетест”, “Кетостикс” и “Кето-Диастикс”. Кроме сахарного диабета, кетонурию могут вызвать голодание, высокожировая диета, алкогольный кетоацидоз, лихорадка и другие состояния, при которых активизируются процессы катаболизма.

Микроальбуминурия, т. е. скорость экскреции альбумина с мочой, в норме в ночной порции мочи не превышает 15 мкг/мин; значения 20-200 мкг/мин или выше указывают на раннюю стадию диабетической нефропатии.

Протеинурия в клинической практике нередко является первым симптомом диабетической нефропатии. В норме она не должна превышать за сутки 30 мг.

**Диагностика** сахарного диабета основывается на результатах исследования гликемии. Если уровень гликемии натощак при повторном исследовании превышает 6,7 ммоль/л, то может быть установлен диагноз сахарного диабета. Согласно критериям ВОЗ, диагноз сахарного диабета устанавливается по оральному тесту толерантности к глюкозе (ОГТТ, ТТГ): когда прием натощак 75 г глюкозы вызывает гипергликемию через 2 часа более 11,1 ммоль/л.

Если в ОГТТ гликемия натощак не превышает 6,7 ммоль/л, через 2 часа после приема глюкозы выше 7,8, но не более 11,1 ммоль/л, тогда такое состояние называют нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ). Далеко не во всех случаях НТГ переходит в дальнейшем в сахарный диабет: толерантность к глюкозе может восстановиться или остаться нарушенной на неопределенно долгое время.

ОГТТ нецелесообразно проводить в следующих случаях: когда натощак определяется высокая гипергликемия; у больных с острыми заболеваниями или на постельном режиме; получающих диуретики, пропранолол, дифенин, глюкокортикоиды, эстрогены или контрацептивные средства.

## **ЛЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА**

### **Сахарный диабет 1 типа**

Принцип лечения больного СД 1 типа заключается в экзогенном введении инсулина, без которого развивается гипергликемическая, кетоацидотическая кома. Целью лечения является достижение нормогликемии и обеспечение нормального роста и развития организма, поскольку основной контингент этих больных - дети, подростки и молодые люди. Своевременно начатая инсулинотерапия позволяет добиться временной ремиссии (медовый месяц), стабилизировать течение болезни и отсрочить развитие осложнений. Инсулинотерапию больным СД 1 типа целесообразно проводить в режиме многократных инъекций. Существуют разные варианты режима многократных инъекций инсулина, но наиболее приемлемыми являются два из них:

1. Инсулин короткого действия (Актрапид, Хумулин Р, Инсуман Рапид) перед основными приемами пищи и инсулин средней длительности действия (Монотард, Протафан, Хумулин НПХ, Инсуман Базал) перед завтраком и перед сном (например, 8.00 и 21.00).

2. Инсулин короткого действия (Актрапид, Хумулин Р, Инсуман Рапид) перед основными приемами пищи и инсулин средней длительности действия (Монотард, Протафан, Хумулин НПХ, Инсуман Базал) только перед сном.

Суточную дозу инсулина короткого действия распределяют приблизительно следующим образом: 40% вводят перед завтраком, 30% перед обедом и 30% перед ужином. Соотношение количества инсулина короткого действия и средней длительности действия приблизительно составляет 25% и 75% соответственно. Под контролем гликемии натощак

(6.00) следует корректировать дозу инсулина продленного действия, введенного перед сном, по уровню гликемии перед обедом (13.00) корректируют дозу ИПД, введенного перед завтраком. Доза ИКД корректируется под контролем постпрандиальной гликемии.

### **Сахарный диабет 2 типа**

У большинства больных не достигается компенсация углеводного обмена, хотя общее самочувствие их может оставаться хорошим. Иллюзия благополучия, основывающаяся на удовлетворительном самочувствии, отсрочивает начало медикаментозной терапии у многих больных сахарным диабетом 2 типа.

Залог успешности терапии больных СД 2 типа – обучение в школе диабетика. Необходимо мотивировать больного на необходимость похудения, ибо даже снижение веса на 5–10% от исходного позволяет добиться существенного снижения гликемии, липидов в крови и артериального давления. В ряде случаев состояние больных улучшается настолько, что отпадает необходимость в сахароснижающих средствах. У 90% больных СД 2 типа имеется та или иная степень ожирения, поэтому первостепенное значение придается снижению веса с помощью низкокалорийного питания и физических нагрузок.

При сбалансированной низкокалорийной диете снижается общая калорийность пищи без изменения ее качественного состава, в отличие от несбалансированной диеты с низким содержанием углеводов и жиров. В рационе больных должны быть продукты с высоким содержанием клетчатки (зерновые, овощи, фрукты, хлеб из муки грубого помола). В диету рекомендуется включать волокнистую клетчатку, пектин или гуар в количестве 15 г/сут. При сложности ограничения жиров в пище необходимо принимать орлистат, который препятствует расщеплению и всасыванию 30% принятого жира и, по некоторым данным, снижает инсулинорезистентность.

Ежедневные физические упражнения обязательны. При этом повышается поглощение глюкозы мышцами, чувствительность периферических тканей к инсулину, улучшается кровоснабжение органов и тканей, что приводит к снижению гипоксии, спутника декомпенсированного диабета в любом возрасте, особенно пожилым. Если нет иных назначений, можно ограничиться ежедневной 30-минутной ходьбой (3 раза по 10 минут). При декомпенсации сахарного диабета физические упражнения малоэффективны. При больших физических нагрузках возможно развитие гипогликемии, поэтому дозы сахароснижающих препаратов (особенно инсулина) должны быть снижены на 20%. Если диетой и физическими упражнениями не удастся достичь нормогликемии, следует прибегнуть к медикаментозному лечению сахарного диабета 2 типа.

Более 60% больных сахарным диабетом 2 типа лечатся пероральными сахароснижающими препаратами (ССП). Уже более 40 лет основой пероральной сахароснижающей терапии остается сульфонилмочевина. Основным ее механизмом действия является стимуляция секреции собственного инсулина. Кроме этого, некоторые препараты сульфонилмочевины восстанавливают (повышают) чувствительность  $\beta$ -клеток к глюкозе. Сульфонилмочевинным препаратам приписывается действие, заключающееся в повышении чувствительности клеток жировой, мышечной, печеночной и некоторых других тканей к действию инсулина, в усилении транспорта глюкозы в скелетных мышцах. Для больных сахарным диабетом 2 типа с хорошо сохраненной функцией секреции инсулина эффективна комбинация сульфонилмочевинного препарата с бигуанидом.

Интерес к бигуаниду метформину резко возрос. Это связано с особенностями механизма действия этого препарата. Главным действием метформина является повышение чувствительности тканей к инсулину, подавление продукции глюкозы печенью и снижение гликемии натощак, замедление всасывания глюкозы в желудочно-кишечном тракте. Этот препарат положительно влияет на жировой обмен, свертываемость крови и АД.

Инсулинорезистентность – почти постоянный признак СД 2 типа, что обуславливает необходимость применения метформина. Метформин в комбинации с препаратами сульфонилмочевины является эффективной формой терапии, которая позволяет добиться

снижения дозы препаратов сульфонилмочевины.

Комбинированная терапия метформином и препаратами сульфонилмочевины так же эффективна, как и комбинированная терапия инсулином и препаратами сульфонилмочевины. Это способствовало созданию официальной формы препарата, содержащего оба компонента (глибомет).

Арсенал сахароснижающих препаратов, применяемых при лечении сахарного диабета 2 типа, достаточно большой и продолжает пополняться. Помимо производных сульфонилмочевины и бигуанида, сюда входят секретогены, производные аминокислот, сенситайзеры инсулина (тиазолидиндионы), ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы (акарбоза) и инсулины.

Основываясь на данных исследований, доказывающих важную роль аминокислот в процессе секреции инсулина  $\beta$ -клетками, было начато изучение активности аналогов фенилаланина, бензойной кислоты, увенчавшееся синтезом натеглинида и репаглинида (новонорм).

Секреция инсулина, стимулируемая натеглинидом и репаглинидом, близка к физиологической ранней фазе секреции гормона у здоровых лиц после приема пищи, что приводит к снижению пика концентрации глюкозы в постпрандиальном периоде. Они обладают быстрым и кратковременным эффектом на секрецию инсулина, благодаря чему предупреждают резкое повышение гликемии после еды.

Другим прандиальным регулятором гликемии является акарбоза. Ее действие разворачивается в верхнем отделе тонкого кишечника, где она обратимо блокирует  $\alpha$ -глюкозидазы (глюкоамилаза, сахараза, мальтаза) и тем самым препятствует ферментативному расщеплению поли- и олигосахаридов. Это предупреждает всасывание моносахаридов (глюкозы) и снижает резкий подъем сахара крови после еды. Предотвращая подъем гликемии после приема пищи, акарбоза достоверно снижает уровень инсулина в крови, что способствует улучшению качества метаболической компенсации.

Применение акарбозы в качестве монотерапии достаточно, чтобы вызвать существенное улучшение метаболических показателей у больных СД 2 типа, которые не компенсируются лишь одной диетой. В тех же случаях, когда подобная тактика не приводит к желаемым результатам, назначение акарбозы с препаратами сульфонилмочевины (глюренорм) приводит к желаемому эффекту. Это особенно важно для пожилых больных, не всегда готовых к переходу на инсулинотерапию. Преимуществом акарбозы является и то, что при монотерапии она не вызывает гипогликемии.

При неудачной терапии ССП эффективным способом лечения, бесспорно, является инсулинотерапия. По мнению Американской диабетической ассоциации, через 15 лет большей части больных сахарным диабетом 2 типа требуется инсулин. Опыт показывает, что приблизительно 40% больных сахарным диабетом типа 2 нуждаются в инсулинотерапии, но на самом деле этот процент получающих его значительно ниже, чаще из-за противодействия пациентов.

У остальных 60% больных, которым не показана моноинсулинотерапия, к сожалению, лечение препаратами сульфонилмочевины также не приводит к компенсации сахарного диабета. Если даже в течение дня удастся снизить гликемию, то практически у всех сохраняется утренняя гипергликемия, которая обусловлена ночной продукцией глюкозы печенью.

По мнению экспертов ВОЗ, инсулинотерапию при СД 2 типа следует начинать не слишком рано и не слишком поздно. Существует по меньшей мере 2 способа ограничения доз инсулина у больных, не компенсируемых лишь на одной терапии препаратами сульфонилмочевины: комбинация препарата сульфонилмочевины с инсулином пролонгированного действия (особенно на ночь) и комбинация препарата сульфонилмочевины с метформином.

Комбинированная терапия препаратами сульфонилмочевины и инсулина имеет значительные преимущества, и в ее основе лежат дополняющие друг друга механизмы действия. Высокий уровень глюкозы в крови обладает токсическим эффектом на  $\beta$ -клетки, в

связи с чем снижается секреция инсулина, а назначение инсулина путем снижения гликемии может восстановить ответ поджелудочной железы на сульфонилмочевину.

Инсулин подавляет образование глюкозы в печени ночью, что приводит к снижению уровня гликемии натощак, а сульфонилмочевина вызывает повышение секреции инсулина после приема пищи, тем самым контролируя уровень гликемии днем. На такой комбинации отмечалось улучшение гликемического контроля, значительное снижение суточной дозы инсулина и соответственно снижение инсулинемии. Больные отмечали удобство такой терапии и выражали желание более точно соблюдать предписанный режим.

#### **Литература:**

1. М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Креминская. Патогенез ангиопатий при сахарном диабете. - М.: 1997 г.
2. Н. Т. Старкова. «Клиническая эндокринология». - М., Медицина, 1989 г.
3. Дедов И.И., Фадеев В.В. Введение в диабетологию. М., 1998. - С. 15-18.
4. Бринк С. Эндокринология (пер. с англ). - М., 1999. - С. 777-802.
5. Atkinson M.A. Atlas of Diabetes (editor C.R. Kahn), 2000, p.45-57.
6. Edelman S.V., Henry R.R. Diagnosis and management of type II diabetes, 1998, PCI, chapter 7: Oral agents.
7. Charles M, Clark J. Oral therapy in type 2 diabetes: Pharmacological properties and clinical use of currently available agents. Diabetes spectrum, 1998, 11(4), p. 211-221.
8. European Diabetes Policy A Desktop Guide to Type 2 Diabetes Mellitus, Group 1998-1999 .