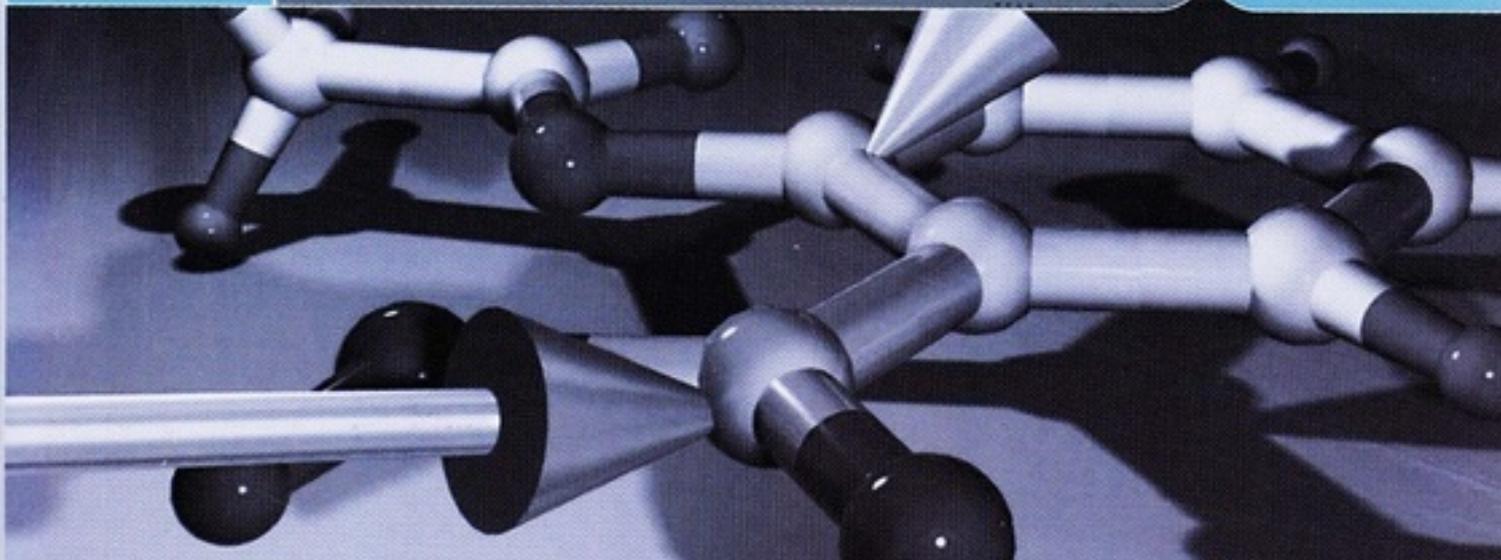


Е.В. Карпова

# Управление сахарным диабетом: новые возможности



СОВРЕМЕННАЯ МЕДИЦИНА — ДЛЯ ВАС

Современная медицина – для вас

Е. В. Карпова

**Управление сахарным  
диабетом: новые возможности**

«Широков Евгений Алексеевич»

2010

УДК 616.4  
ББК 54.15

**Карпова Е. В.**

Управление сахарным диабетом: новые возможности  
/ Е. В. Карпова — «Широков Евгений Алексеевич»,  
2010 — (Современная медицина – для вас)

ISBN 987-5-904750-04-6

Самые современные сведения о причинах и механизмах развития одной из наиболее распространенных болезней цивилизации – сахарного диабета – содержатся в книге Е.В. Карповой. Новые методы контроля и новые лекарства радикально изменили ситуацию к лучшему. Теперь они позволяют избежать тяжелых осложнений, сохранить высокое качество и продолжительность жизни больных независимо от возраста. В книге впервые представлены результаты хирургического лечения сахарного диабета 2-го типа, полученные группой специалистов под руководством профессора Ю. И. Яшкова. Как и все книги серии, новое издание будет полезно врачам, пациентам и их близким. Доступное изложение проблемы делает книгу интересной для широкого круга заинтересованных читателей.

УДК 616.4

ББК 54.15

ISBN 987-5-904750-04-6

© Карпова Е. В., 2010

© Широков Евгений  
Алексеевич, 2010

# Содержание

Предисловие	5
Глава 1	6
Истоки эндокринологии	6
Инсулин – великое открытие	7
Сахарный диабет первого и второго типа	10
Мировое сообщество в борьбе с диабетом	12
Состояние проблемы	14
Глава 2	16
Два основных механизма в развитии болезни – инсулинорезистентность и относительный дефицит инсулина	16
Связь диабета с нарушениями жирового обмена	19
Инкретины: теперь мы знаем о болезни больше	21
Глава 3	25
Классификация	25
Как распознать диабет	28
Поражение сетчатки глаза – диабетическая ретинопатия	32
Повреждение почек – диабетическая нефропатия	35
Конец ознакомительного фрагмента.	37

# **Е. В. Карпова**

## **Управление сахарным диабетом: новые возможности**

### **Предисловие**

Быстрое распространение сахарного диабета среди жителей планеты является характерной особенностью изменений структуры заболеваемости, которые происходят в последние годы. Два основных свойства болезни: снижение качества жизни и многочисленные, тяжелые осложнения, ставят сахарный диабет в ряд наиболее опасных болезней человека. Открытие инсулина принесло первые надежды многочисленным больным, страдавшим от неизлечимого заболевания. Однако на протяжении почти сотни лет в тактике лечения пациентов почти ничего не менялось: диета, инсулин, таблетки, измерения уровня глюкозы крови хотя бы один раз в день. В последние годы были сделаны принципиальные открытия, которые позволили во многом пересмотреть причины и механизмы развития болезни, открыть новые направления в науке о диабете – диабетологии. Одно из таких новых направлений связано с изучением инкретинов – внутренних регуляторов углеводного обмена. В связи с новыми представлениями о природе болезни, изменились и методы лечения: новые лекарства оказались достаточно эффективными и в тоже время безопасными. Последние технические достижения решили проблему постоянного контроля за колебаниями концентрации глюкозы в крови. Удивительными, а для многих исследователей даже неожиданными, стали результаты хирургического лечения больных, страдающих диабетом в сочетании с ожирением. Оказалось, что оперативные вмешательства в ряде случаев могут излечить сахарный диабет!

С последними достижениями в области диабетологии полезно познакомиться как врачам, так и пациентам.

Читайте на здоровье!

# Глава 1

## Сахарный диабет: свойство человека или болезнь цивилизации?

### Истоки эндокринологии

Эндокринология – область медицины, изучающая строение и функции желёз внутренней секреции, вырабатываемых ими гормонов, путях их образования и действия на организм животных и человека. Название данной науки дословно в переводе с греческого языка означает «учение о выделении внутрь» (от *endo* – внутри, *krino* – выделять, *logos* – учение). Первопроходцем в этой области считается немецкий физиолог и естествоиспытатель Иоганнес Петер Мюллер. Вначале он был профессором анатомии Боннского университета, а позже – директором анатомического театра Берлинского университета. Мюллер в 1830 году впервые сформулировал понятие о железе с внутренней секрецией.

Сахарный диабет (*diabetes mellitus*) известен человечеству с древних времен. Диабет – «*diabetes*» в переводе с латыни обозначает «протекание через» и «*mellitus*» – «сладкий как мёд».

Интересно отметить, что находки египетских иероглифов, датированные 1550 годом до нашей эры, иллюстрируют симптомы диабета. Некоторые ученые полагают, что с их помощью отражено течение сахарного диабета 2-го типа, а сахарный диабет 1-го типа является относительно новой болезнью, возникшей в последние два столетия.

Первые описания этого патологического состояния содержали, прежде всего, наиболее яркие его симптомы: потерю жидкости (полиурия) и неутолимую жажду (полидипсия). Такое в то время было представлением о диабете – состоянии, при котором человек непрерывно теряет жидкость и её восполняет. В те времена сахарный диабет рассматривался как патологическое состояние, при котором организм утрачивает способность удерживать жидкость. В 1675 г. Томакс Уиллис показал, что при полиурии (повышенном выделении мочи) моча может быть «сладкой», а может быть и «безвкусной». В первом случае он добавил к слову диабет «*mellitus*»-«сладкий, как мёд», а во втором – «*insipidus*» – «безвкусный». Безвкусным был назван несахарный диабет – патология, вызванная либо заболеванием почек, либо заболеванием гипофиза и характеризующаяся нарушением секреции или биологического действия антидиуретического гормона. Познание природы диабета давалось нелегко. Потребовалось много лет для того, что бы Мэтью Добсон доказал, что сладкий вкус мочи и крови больных диабетом обусловлен повышенным содержанием сахара. Древние индийцы заметили, что моча больных диабетом притягивает муравьёв, и назвали это заболевание «болезнью сладкой мочи», так же как корейские, китайские и японские исследователи.

Выделение эндокринологии в отдельную область медицины произошло только в конце XIX – начале XX вв. Немецкий эндокринолог И. Меринг и известный физиолог О. Минковский впервые демонстрируют экспериментальную модель диабета. Суть опытов такова: собакам удаляли поджелудочную железу; после операции животные страдали от полиурии и истощения, через 15–20 дней погибали от диабетической комы; уровень глюкозы в их крови был очень высок, но болезненный процесс можно было приостановить и даже повернуть вспять, если ввести под кожу животного частицы удалённого органа. Когда у собаки с удалённой железой обнаружилась полиурия, именно Оскар Минковский исследовал мочу животного на сахар и сделал вывод о связи между удалением железы и последующим развитием диабета.

## Инсулин – великое открытие

В 1901 г. русский учёный Леонид Васильевич Соболев обнаружил в поджелудочной железе панкреатические островки, вырабатывающие гормоны и установил, что развитие сахарного диабета связано с нарушением внутрисекреторной функции островковой ткани поджелудочной железы. Он же указал на возможность получения из поджелудочной железы препарата для лечения сахарного диабета – инсулина. Соболев предложил получать инсулин из поджелудочной железы телят, так как у них, наряду с другими новорожденными животными и человеческими младенцами, островки Лангерганса хорошо развиты, тогда как пищеварительные клетки, продуцирующие панкреатический сок, работают ещё не на полную мощность. Л. В. Соболев прожил, к сожалению, недолго, но его исследования легли в основу всей современной диабетологии.

Долгое время люди не имели возможности и средств бороться с этой болезнью. Диагноз «сахарный диабет» не оставлял пациенту никакой надежды не только на выздоровление, но и на жизнь: без инсулина – гормона, обеспечивающего усвоение тканями глюкозы, больной существовать не мог и был обречён на смерть.

*Открытие, спасшее жизнь миллионам людей произошло 1921 г. Молодым канадским исследователям Фредерику Бантингу, Чарльзу Бесту и Джону Маклеоду в Университете г. Торонто удалось выделить из поджелудочной железы инсулин в чистом виде. За это Ф. Бантинг и Д. Маклеод получили в 1923 г. Нобелевскую премию.*

Ч. Беста, занимавшего должность лаборанта в число лауреатов не включили, и возмущённый несправедливостью Бантинг отдал помощнику половину награды.



На фотографии Чарльз Бест и Фредерик Бантинг.

Важно отметить, что открытие инсулина вне сомнения является одним из наиболее значимых достижений в области современной медицины. 11 января 1922 г. Ф. Бантинг сделал первую инъекцию инсулина 14-летнему мальчику Леонарду Томпсону в госпитале г. Торонто в Канаде, страдавшему очень тяжёлой формой сахарного диабета. После нескольких инъекций инсулина больному стало заметно легче, а спустя полгода он вернулся к нормальной жизни. Известие о первой клинической апробации инсулина стало международной сенсацией. Интересно отметить, что вместо того, чтобы получить патент на инсулин и впоследствии сказочно разбогатеть, Бантинг передаёт все права на будущее лекарство своей научной школе – Торонтскому университету. В дальнейшем права на производство инсулина перешли к Канадскому совету по медицинским исследованиям, и в конце 1922 г. новый препарат появился на рынке лекарств. В Великобритании инсулин был впервые использован в рамках клинического испытания в этом же году. В Швеции первые инъекции инсулина были сделаны в 1923 году, в том числе 5-летнему мальчику, который впоследствии прожил с диабетом почти 70 лет. Интересно отметить, что в первое время инсулин выдавался в виде порошка или таблеток, которые смешивали с водой перед инъекцией. В России инсулин впервые применили в 1926 году. Открытие Ф. Бантинга и Ч. Беста спасло и спасает до сих пор миллионы людских жизней, и, хотя сахарный диабет считается неизлечимым заболеванием, благодаря инсулину люди получили возможность держать болезнь под контролем. В 1972 г. в Институте экспериментальной эндокринологии и химии гормонов АМН СССР под руководством

академика Н.А. Юдаева был синтезирован инсулин человека, что сделало препарат доступным миллионам пациентов.

## Сахарный диабет первого и второго типа

В детском и подростковом возрасте диабет в большинстве случаев обусловлен определенной наследственной (генетической) предрасположенностью. Как правило, его течение характеризуется наличием признаков аутоиммунной агрессии и разрушением бета-клеток поджелудочной железы.

*Аутоиммунный механизм весьма часто обнаруживается и при других болезнях. Он характеризуется такими изменениями структуры клеток определенных тканей, которые заставляют иммунную систему реагировать на них как на чужие, инородные ткани. В результате иммунного воспаления функция этих клеток угнетается*

Эти процессы протекают относительно остро и сопровождаются дефицитом инсулина и необходимостью заместительной инсулинотерапии из-за опасности тяжелых нарушений обмена веществ. Для обозначения этого типа диабета исторически использовались различные термины: ювенильный диабет, склонный к кетоацидозу диабет, аутоиммунный диабет, инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗСД), и, согласно последнему международному соглашению (ВОЗ, 1998) – сахарный диабет тип 1 а (СД-1 а). Считается, что диабет 1-го типа относится к заболеваниям, развитие которых может быть связано с действием множества токсических, инфекционных и других факторов, а также наследственной предрасположенностью. Предрасположенность к диабету 1-го типа определяется неблагоприятной комбинацией нормальных генов, большинство из которых кодируют разные звенья аутоиммунных процессов в организме.

Запуск процессов аутоагрессии против бета-клеток происходит под влиянием различных иницирующих факторов, которые до конца неизвестны. В настоящее время установлено, что в качестве триггеров могут выступать некоторые вирусы, особенности питания, например, ранняя замена грудного вскармливания на коровье молоко, химические агенты и токсины, разрушающие бета-клетки. Необходимо отметить, что заболеваемость сахарным диабетом 1-го типа у детей и подростков в большинстве стран мира в последние десятилетия нарастает, в том числе и среди детей первых лет жизни.

Сахарный диабет 2-го типа, известный прежде как инсулиннезависимый сахарный диабет, наиболее часто встречается у лиц пожилого возраста и является преобладающей формой диабета. У детей встречается редко, однако очень важно отметить, что в последние годы появились сообщения о повышении частоты его диагностики в детской и подростковой популяции во многих странах, что вероятно объясняется растущей распространенностью ожирения. Встречается более часто, чем диабет 1-го типа, у японских детей, а также в определенных этнических группах, имеющих высокий риск развития диабета 2-го типа: коренных американцев и канадцев, американцев мексиканского и испанского происхождения, афроамериканцев, индусов, проживающих в Индии и Европе, жителей Тихоокеанских островов, австралийских аборигенов. В последнее время и в России участились случаи заболевания сахарным диабетом 2-го типа детей и подростков. Среди них 80–90 % имеют ожирение. Большинство детей и подростков не имеют характерных симптомов сахарного диабета или имеют их минимальную выраженность при установлении диагноза. Эпизоды тяжелых нарушений обмена с выраженными клиническими признаками вплоть до потери сознания могут развиваться на фоне инфекций или других значительных стрессовых факторов.

Как правило, для уточнения характера заболевания необходим анализ клинических и лабораторных данных.

В диагностике сахарного диабета 1-го или 2-го типа могут помочь следующие исследования (по показаниям после согласования с лечащим врачом):

1. Повторное исследование глюкозы крови натощак и через 2 часа после еды, анализ крови на С-пептид, инсулин, а также уровня гликированного гемоглобина;

2. Определение маркеров аутоантител к островковым клеткам – антител к инсулину, антител к GAD (глутаматдекарбоксилазе), антител к бета-клеткам (дифференциальная диагностика сахарного диабета 1 и 2-го типа);

3. Анализ факторов риска:

– семейный анамнез по диабету 1 или 2-го типа;

– наличие ожирения;

– аутосомно-доминантное наследование диабета в семье, предполагающее генетические дефекты бета-клеточной функции;

4. Оральный глюкозотолерантный тест.

Таким образом, существует две формы диабета: одна из них протекает как острое заболевание, чаще в детском возрасте (диабет 1-го типа), другая, встречается намного чаще во всех возрастных категориях и обусловлена, преимущественно, нарушениями обмена веществ. В дальнейшем, рассматривая проблему диабета, мы будем иметь в виду наиболее распространенную в популяции форму заболевания – сахарный диабет 2-го типа.

## Мировое сообщество в борьбе с диабетом

К сожалению, открытие инсулина не уменьшило заболеваемость сахарным диабетом. В последние десятилетия она стала заметно расти в большинстве стран мира. В 2006 г. Организация Объединённых Наций определила сахарный диабет как самый опасный вызов мировому сообществу и приняла Резолюцию по борьбе с этой болезнью, в которой говорится о всемирной угрозе сахарного диабета и его осложнений, влекущих за собой опасность для здоровья всех наций, а также важные медико-социальные, экономические и этические проблемы.

В 2009 году на национальной конференции в Глазго отметила свое 75-летие Diabetes UK – ключевая диабетологическая ассоциация – член Международной Диабетической Федерации.

*Один из её соучредителей – Роберт Лоуренс был одним из первых пациентов, которым был введён ещё несовершенный инсулин Бантинга и Беста. Диабет у Лоуренса был диагностирован случайно. У него не было классических клинических проявлений заболевания, а диагноз был установлен при госпитализации для лечения глазной инфекции. Ему прописали диету Аллена, то есть полное углеводное голодание. Когда Лоуренс узнал, что продолжительность жизни людей, следующих этой диете, составляет не более трёх-четырёх лет, он «оставил все мысли об упорной подготовке к экзаменам и работе в медицинской школе, и захотел уединиться, чтобы вести небольшую практику и просто жить». Не желая умирать дома, Лоуренс отправляется в Италию и открывает там частную практику. Его здоровье ухудшается. Коллеги предупредили Лоуренса об открытии инсулина в Канаде и убедили вернуться в Лондон. Лечение шло успешно, Лоуренс выписался из больницы. И с 1923 года всю свою жизнь Роберт Лоуренс посвящает диабету. Лоуренс считал, что люди с диабетом должны сами осуществлять контроль за своим собственным лечением, и это будет способствовать улучшению качества их жизни. Пациент сам выбирает свою личную диету, но она должна соответствовать трём основным критериям: содержать достаточно углеводов, удовлетворять пациента в качестве и количестве, насколько это возможно, и быть точной и легко рассчитываемой. Год спустя Лоуренс понимает, что диабетическому отделению больницы Королевского колледжа не хватает оборудования, а то, что имеется, старое – тогда он обращается с просьбой о финансировании к своим частным клиентам. Среди них был писатель Герберт Уэллс, финансовый вклад которого в дело оказался столь мал, что Лоуренс не сдержал упрёков. Тогда Уэллс, сам живущий в нищете, предлагает написать письмо в газету и попросить помощи у читателей. Позже, Уэллс предлагает создать Ассоциацию, открытую для людей с диабетом. Это была первая ассоциация в Великобритании, ориентированная на пациентов. Лоуренс стал её председателем и находился на этой должности до 1961 г.*



Всемирный День **Диабета**

**14 ноября** является **Всемирным днем борьбы с диабетом (World Diabetes Day)**, который был введён в 1991 году Международной диабетической федерацией (International Diabetes Federation) и Всемирной организацией здравоохранения (World Health Organization) в ответ на возникновение эпидемии заболевания диабетом во всём мире. С 2007 года Всемирный день борьбы с диабетом проводится под эгидой ООН. Важно отметить, что 14 ноября было выбрано в связи тем, чтобы увековечить заслуги Ф. Бантинга, который родился 14 ноября 1891 года. Целью Всемирного дня борьбы с диабетом является повышение осведомлённости о диабете – не только о количестве заболевших сахарным диабетом, но и о том, как можно предотвратить развитие этой болезни во многих случаях. В России также ежегодно проводится «Всемирный день больного сахарным диабетом».

Генеральная Ассамблея ООН 20 декабря 2006 г., определяя угрозу, которую представляет для человечества эпидемия сахарного диабета, приняла резолюцию 61/225, в которой, в частности сказано:

*«Диабет – это хроническое потенциально инвалидизирующее заболевание, лечение которого требует больших затрат. Диабет вызывает тяжёлые осложнения, что создаёт большую угрозу для семей, государств и всего мира, и серьёзно осложняет достижение согласованных на международном уровне целей развития, включая цели развития, сформулированные в Декларации тысячелетия».*

Согласно данной резолюции, Всемирный день борьбы с диабетом был признан днём ООН с новым логотипом. Синий круг символизирует единство и здоровье. В разных культурах круг является символом жизни и здоровья. Синий цвет изображает цвета флага ООН и олицетворяет небо, под которым объединяются все люди мира.

Всемирный день борьбы с диабетом отмечается по всему миру членами 200 ассоциаций Международной Диабетической Федерации более чем в 160 странах, его отмечают все государства – члены ООН.

Необходимо отметить, что внимание к проблеме мирового сообщества не случайно – сахарный диабет становится всё более распространенной болезнью цивилизации.

## Состояние проблемы

Сахарный диабет – важнейшая проблема для систем здравоохранения большинства стран мира. По определению экспертов ВОЗ: «Сахарный диабет является проблемой всех возрастов и всех стран». В последние десятилетия диабет приобрел эпидемический характер распространения в популяции.

Если в настоящее время численность пациентов с сахарным диабетом в мире составляет около 250 млн. человек, то к 2025 году, согласно предположениям ученых, эта цифра составит более 380 млн. человек, из которых более 90 % будет приходиться на сахарный диабет 2-го типа. Помимо этого, ежегодно количество больных увеличивается на 6–7%, и к настоящему времени сахарным диабетом болеет уже 2–4% населения земного шара!

Мировые тенденции роста заболеваемости диабетом наблюдаются и в России. По данным Государственного регистра больных сахарным диабетом зарегистрировано более 3 млн. человек. Ещё 5–6 млн. человек имеют повышенный уровень глюкозы в крови, но никогда не обращались за профессиональной помощью. В РФ ежегодно регистрируется до 200 тыс. новых случаев сахарного диабета и примерно в 88 % случаев – это диабет 2-го типа, который возникает в наиболее активном, трудоспособном возрасте – 40–59 лет. Важно отметить, что распространенность этого заболевания, регистрируемая по статистике обращений, не отражает реальной ситуации, так как фактическое число больных в 2–3 раза превышает официальные цифры и составляет около 9 млн. человек!



Не менее тревожным является и то, что сахарный диабет занимает 3-е место среди причин смерти после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Лидирующее место в структуре заболеваемости и смертности больных с сахарным диабетом 2-го типа занимают именно макрососудистые (с повреждением крупных сосудов) осложнения. Каждые 6–7 из 10 пациентов с диабетом погибают от сосудистых осложнений заболевания.



Так, риск развития ишемической болезни сердца при сахарном диабете 2-го типа возрастает в 2–5 раз, риск развития инсультов – в 3–4 раза; смертность от ишемической болезни сердца – в 3–6 раз по сравнению с этими показателями в общей популяции. Помимо этого, при сахарном диабете 2-го типа имеет место и высокая распространенность микрососудистых осложнений. Риск повреждения мелких артерий почек – терминальная нефропатия с хронической почечной недостаточностью – при диабете возрастает в 15–20 раз, риск потери зрения вследствие поражения сосудов сетчатки (ретинопатия) – в 10–25 раз, риск развития гангрены – в 15 раз. Помимо этого существует стойкая взаимосвязь между плохо контролируемым сахарным диабетом и депрессиями.

Сопряженность сахарного диабета 2-го типа с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений дала основание Американской Диабетической ассоциации причислить это заболевание к эквивалентам ишемической болезни сердца.



Установлено, что причинами такого бурного роста распространенности сахарного диабета в сочетании с сосудистыми осложнениями являются: изменение образа жизни (гиподинамия и калорийное питание, ведущие к развитию ожирения), раннее прогрессирование атеросклеротического процесса, высокая заболеваемость артериальной гипертензией.

Сочетание вышеперечисленных факторов риска при наличии генетической предрасположенности приводит к манифестации сахарного диабета 2-го типа с частым выявлением уже в дебюте заболевания его осложнений. Важно отметить, что частое сочетание сахарного диабета с атеросклерозом свидетельствует о тесной взаимосвязи данных патологических процессов.

## Глава 2

### Современные представления о причинах заболевания

#### Два основных механизма в развитии болезни – инсулинорезистентность и относительный дефицит инсулина

Сахарный диабет 2-го типа является гетерогенным (связанным с разными причинами) заболеванием, развивающимся в результате взаимодействия наследственной предрасположенности и негативного влияния факторов внешней среды. Генетическая предрасположенность к сахарному диабету 2-го типа является практически 100 %-ной. Но, в настоящее время первичный генетический дефект, ответственный за развитие заболевания, до конца не установлен. Важную роль играет ожирение, старение и внутриутробные факторы, способствующие развитию инсулинорезистентности.



Почему происходит повышение в крови концентрации глюкозы? Ответственны за это дефектные  $\beta$ -клетки поджелудочной железы или ткани организма теряют чувствительность к инсулину (инсулинорезистентность)? В подавляющем большинстве случаев заболевание развивается при сочетании этих основных механизмов, каждый из которых играет важную роль. Согласно мнению профессор Ральфа Де Фронзо, патофизиология сахарного диабета 2-го типа представляет собой кульминацию двух одновременно протекающих процессов: с одной стороны – инсулинорезистентность, с другой – недостаточность функции островковых клеток поджелудочной железы для того, чтобы преодолеть слабую чувствительность тканей путем повышения уровня инсулина. В последнее время активно обсуждается вопрос о роли инкретиновой системы в патогенезе сахарного диабета 2-го типа, но об этом – позже.



Хорошо известно, что  $\beta$ -клетки поджелудочной железы играют основную роль в поддержании уровня глюкозы в крови (гликемии) в достаточно узком диапазоне. По мнению P. D. Note (2000), уровень глюкозы в норме у лиц молодого и среднего возраста абсолютно стабилен в течение ночи и составляет непосредственно перед завтраком 4,3 ммоль/л (77 мг %). После завтрака концентрация глюкозы повышается, достигая 7,0 ммоль/л (126 мг%) в течение 30 минут, затем снижается, достигая показателя 5,5 ммоль/л (100 мг%) в течение почти такого же времени. Базальная (постоянно действующая) секреция инсулина осуществляется непрерывно и обеспечивает превращение свободно циркулирующей в крови глюкозы в гликоген (физиологический запас углеводов). Все эти биохимические процессы проходят в печени и в периферических тканях (мышцы, жировая ткань).

Необходимо отметить, что в норме  $\beta$ -клетки быстро адаптируются к снижению чувствительности к инсулину на уровне печени или периферических тканей, повышая секрецию инсулина в нужное время и предотвращая резкое повышение концентрации глюкозы в крови (гипергликемии) натощак. При сахарном диабете 2-го типа гипергликемия натощак развивается в случаях недостаточной функции  $\beta$ -клеток в плане производства и секреции инсулина, необходимого для преодоления инсулинорезистентности. Следует отметить, что *гипергликемия при сахарном диабете 2-го типа после 12–14 часового голодания (натощак), в основном, зависит от значительного увеличения (40–140 %) скорости продукции глюкозы печенью* (Gerich J.E., 1991, De Fronzo R.A., 1992). Известно, что после еды (постпрандиальный период) глюкоза попадает в кровь непосредственно из усвоенных с пищей углеводов, а затем распределяется, в основном в скелетные мышцы. Процесс распределения и усвоения глюкозы тканями и обеспечивается инсулином. Но для этого специализированные клетки поджелудочной железы должны иметь способность к быстрому увеличению продукции инсулина, чего и не хватает больным, страдающим сахарным диабетом 2-го типа. Это обстоятельство приводит к резкому повышению концентрации глюкозы в крови после еды (постпрандиальная гипергликемия).

Важно, что постпрандиальная гипергликемия может развиваться и существовать в течение нескольких лет до развития и появления гипергликемии натощак и до появления первых клинических признаков сахарного диабета, поэтому так важно измерять сахар крови не только натощак, но и через 2 часа после еды.

Очевидно, что у больных сахарным диабетом 2-го типа повышение секреции инсулина в ответ на прием пищи замедлено и ослаблено. А у некоторых пациентов инсулиновый ответ на прием пищи вообще отсутствует – очевидная слабость эндокринных клеток поджелудочной железы.

Известно, что существуют и неглюкозные стимулы секреции инсулина, такие как аминокислоты, свободные жирные кислоты и гормоны, механизмы нервной регуляции. Но глав-

ным стимулом для выработки инсулина, остаётся глюкоза, попадающая в кровь в результате переработки пищи.

Инсулинорезистентность периферических тканей имеет важное значение в развитии сахарного диабета 2-го типа. Инсулинорезистентность – это нарушение биологического ответа чувствительных клеток тканей на воздействие инсулина при достаточной его концентрации в крови. Клинически наиболее важна потеря чувствительности к инсулину на уровне мышечной, жировой и печеночной тканей.

Известно, что инсулинорезистентность играет значительную роль не только в развитии диабета, но и в комплексе нарушений всех видов обмена веществ, который называют метаболическим синдромом. Часто инсулинорезистентность обнаруживается в связи с артериальной гипертензией, ожирением, повышением уровня холестерина в крови и ранним атеросклерозом.

*Итак, инсулинорезистентность – это невосприимчивость тканей к действию инсулина.*

Вполне понятно, что в этом случае в крови повышается уровень инсулина, а часто и глюкозы. Инсулинорезистентность рассматривается в настоящее время как ведущее патологическое нарушение в развитии сахарного диабета 2-го типа, предшествующее декомпенсации функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, которая обусловлена длительным напряжением их функции. Гипергликемия замыкает «порочный круг», вызывая снижение чувствительности  $\beta$ -клеток к действию глюкозы и инсулина, что усиливает выраженность секреторного дефекта  $\beta$ -клеток (феномен «глюкозотоксичности»).

Важно отметить, что биологические эффекты инсулина заключаются в регуляции разных метаболических процессов (обмен углеводов, жиров и белков). Инсулин оказывает влияние на состояние и деление клеток (рост и дифференцировка тканей, синтез ДНК). Следовательно, проблема инсулинорезистентности касается не только глюкозы, а включает в себя и нарушение обмена белков, жиров, функции эндотелия сосудов и даже процессы, связанные с генетической информацией.

Механизмы, лежащие в основе инсулинорезистентности, окончательно не установлены. Хорошо известно, что свое биологическое действие на уровне клетки инсулин осуществляет посредством связи со специфическим инсулиновым рецептором – чувствительной к инсулину частью оболочки клетки. На рецепторном уровне инсулинорезистентность является следствием уменьшения числа рецепторов на поверхности клетки, либо снижением их сродства к инсулину. Данные изменения могут быть генетически обусловлены или развиваться под влиянием внешних факторов. Однако молекулярные механизмы, определяющие развитие устойчивости к инсулину до сих пор окончательно не изучены. Предполагают, что феномен инсулинорезистентности имеет прочную генетическую основу, закрепленную в ходе эволюции. Согласно гипотезе об «экономном генотипе», выдвинутой V. Neel еще в 1962 году, инсулинорезистентность – это эволюционно закрепленный механизм выживания в неблагоприятных условиях, когда периоды изобилия чередовались с периодами голода. Наличие инсулинорезистентности обеспечивало накопление энергии в виде отложений жира, запасов которого хватало на то, чтобы пережить голод. В ходе естественного отбора как наиболее целесообразные закреплялись те гены, которые обеспечивали инсулинорезистентность и накопление энергии. В настоящее время в странах с высоким уровнем жизни, сохранившиеся в генетической памяти механизмы инсулинорезистентности, продолжают «работать» на накопление энергии, что приводит к абдоминальному ожирению, дислипидемии, гипертонии и сахарному диабету 2-го типа.

Важно отметить, что инсулинорезистентность тканей не всегда сопровождается развитием сахарного диабета 2-го типа, но является тем провоцирующим фактором, который «проверяет на прочность» функциональную способность  $\beta$ -клеток поджелудочной железы.

## Связь диабета с нарушениями жирового обмена

Установлено, что инсулинорезистентность определяется тканями-мишенями, к которым относятся мышечная, жировая и печеночная ткани. Поскольку 75 % глюкозы утилизируется скелетной мускулатурой, то, естественно, наиболее частой причиной резистентности к инсулину может быть нарушение захвата глюкозы скелетными мышцами. Инсулинорезистентность мышечной ткани является наиболее ранним, возможно, генетически определяемым дефектом, который намного опережает клиническую манифестацию сахарного диабета 2-го типа.

Снижение концентрации инсулина в печени характеризуется уменьшением синтеза гликогена, активацией процессов его распада, что, в конечном счете, приводит к повышению продукции глюкозы печенью.

Другим звеном, играющим значительную роль в развитии гипергликемии, является устойчивость жировой ткани к действию инсулина. В результате окисления жиров, в обилии поступающих с пищей, освобождается большое количество свободных жирных кислот. Повышение уровня жирных кислот ведет к подавлению процессов транспорта и усвоения глюкозы и, как следствие, к снижению синтеза гликогена в мышцах.

Не вызывает сомнений тот факт, что длительное повышение уровня свободных жирных кислот оказывает прямое повреждающее действие на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, снижая их секреторную способность (эффект «липотоксичности»). Дислипидемия – нарушения жирового обмена, проявляющаяся в изменении соотношения липидов низкой и высокой плотности – может стать одним из проявлений инсулинорезистентности.

Но существует и обратная связь: нарушения липидного обмена в свою очередь влияют на выраженность инсулинорезистентности. При ожирении и дислипидемии снижается количество транспортеров глюкозы в жировой и мышечной ткани. Нарушается утилизация глюкозы на периферии, в первую очередь за счет уменьшения активности фермента – гликогенсинтазы.

Таким образом, можно говорить о взаимном отягощении нарушений жирового, углеводного обменов и феномена инсулинорезистентности. Состояние инсулинорезистентности и высокий риск развития сосудистых осложнений характерны для лиц с ожирением. Известно, что более чем у 90 % больных, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, отмечается избыточная масса тела. При этом, обнаруживается прямая связь между ожирением и инсулинорезистентностью. Доказано, что ведущим механизмом в развитии резистентности к инсулину является избыточное накопление жировой ткани, особенно в области живота – абдоминальное ожирение. Абдоминальное ожирение характеризуется увеличением окружности талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин.

*Впервые Vague J. еще в 1947 году высказал предположение о связи распределения жировой ткани с риском развития сопутствующих заболеваний. Он описал два типа ожирения: андронидный (мужской), который характеризуется неравномерным распределением жира с его избыточным отложением в верхней половине туловища и живота, и гипонидный (женский), для которого характерно равномерное распределение жира с преобладанием в области ягодиц и бедер. Было показано, что именно андронидное ожирение чаще сочетается с сахарным диабетом, артериальной гипертензией и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Позднее это предположение было подтверждено многочисленными исследованиями.*

Данные Гетебургского исследования подтвердили, что один из маркеров висцерального ожирения (внутренних органов), отношение объема талии к объему бедер (ОТ /ОБ), является независимым фактором риска инфаркта миокарда, инсульта и повышает риск смертности от них.

Необходимо отметить, что если ранее жировая ткань рассматривалась как статическое энергетическое депо, в последние же годы она оценивается как самостоятельный эндокринный орган, обладающий эндо- и паракриной функцией. Недавние исследования по изучению физиологии жировой ткани показали, что она является своеобразным секреторным органом, производящим более 90 биологически активных веществ (адипокинов). Оказалось, что адипокины (среди них лептин, фактор некроза опухоли-01 (ФНО-0Ц, интерлейкин-6 (ИЛ-6), резистин, ангиотензиноген, адипонектин и многие другие), обладают разнообразными влияниями на обменные процессы.

Эффекты адипокинов на регуляцию баланса энергии, чувствительности к инсулину, атеросклеротические процессы, уровень артериального давления, обмен глюкозы и липидов, в настоящее время активно исследуются.

## Инкретины: теперь мы знаем о болезни больше

В последние годы большой научно-практический интерес вызывает изучение роли гормонов желудочно-кишечного тракта в регуляции секреции инсулина, а, следовательно, и в регуляции гомеостаза глюкозы в организме человека. Эти гормоны выделяются отдельными клетками желудочно-кишечного тракта, главным образом кишечника. Из них более или менее известна роль глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и глюкозозависимого-инсулинотропного полипептида (ГИП), которые получили название инкретины.

*Инкретины – это гормоны желудочно-кишечного тракта, вырабатываемые в ответ на прием пищи и вызывающие стимуляцию секреции инсулина.*

Их действие, приводящее к усилению глюкозозависимой секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы было названо как «**инкретиновый эффект**». Кстати, «инкретиновый эффект» был впервые описан двумя независимыми исследовательскими группами (McIntyre, Elrick) еще в 1964 году, и трактовался как характеристика действия пептидных гормонов, которые секретируются К- и L – клетками кишечника в ответ на прием пищи. С его помощью можно объяснить механизм стимуляции выработки инсулина в ответ на прием пищи. Необходимо отметить, что наиболее изученным из группы инкретинов в настоящее время является ГПП-1. Он продуцируется специализированными L – клетками тонкого кишечника. Многочисленные экспериментальные работы продемонстрировали, что секреция ГПП-1 определяется качествами пищи, нервными и эндокринными факторами (Рис. 3) Следует отметить, что фоновый уровень ГПП-1 в плазме крови человека находятся в пределах от 5 до 10 пМоль, и повышаются после приема пищи в 10–20 раз. В исследованиях Kieffer T. Y, 1999, Drucker D.J., 1998, Massimo S.P., 1998, было показано, что ГПП-1 секретируется в ответ на прием смешанной пищи и таких её составляющих, как глюкоза, жирные кислоты и пищевые волокна. Так, прием чистой глюкозы приводит к двухфазному увеличению ГПП-1 в плазме крови. Если же глюкозу вводить внутривенно, тогда увеличение уровня ГПП-1 оказывается минимальным (Nermann C., 1995). Графики демонстрируют изменения глюкозы и инсулина плазмы крови в ответ на пероральный прием и внутривенное введение глюкозы у здоровых людей (Рис. 1).



Рис. 1

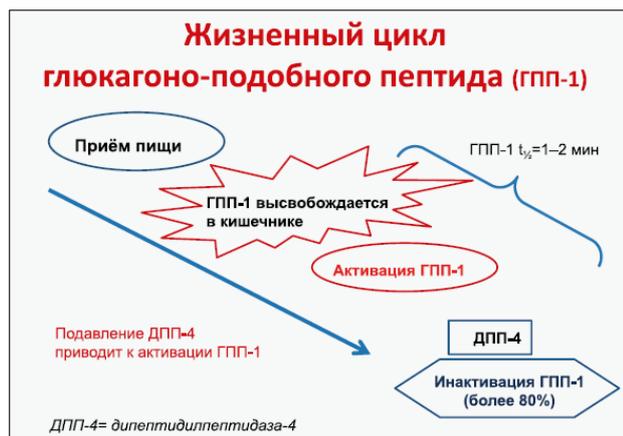


Рис. 2

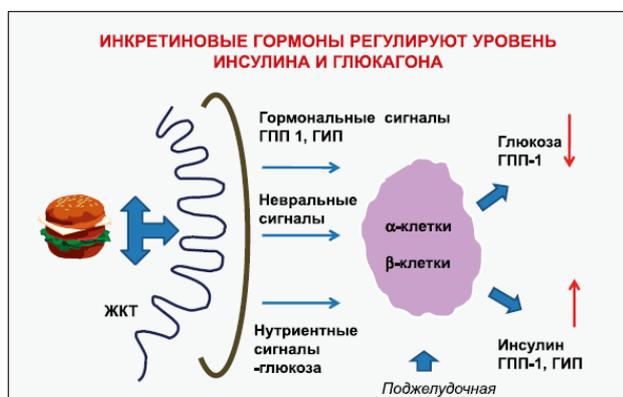


Рис. 3

Двухфазная секреция ГПП-1, вероятно, происходит за счет интеграции гормональных и рефлекторных факторов, которые стимулируют раннее выделение ГПП-1 (10–15 минут), а прямой пищевой контакт с L – клетками стимулирует вторую фазу (30#60 минут) секреции ГПП-1 (Kieffer T.Y., 1999). Известно, что период жизни биологически активного ГПП-1 меньше, чем 2 минуты. Такой короткий период существования ГПП-1 в плазме обусловлен активностью фермента ДПП- IV (дипептидилпептидаза-IV), который, присутствуя во многих органах и тканях, довольно быстро инактивирует его (Рис.2). Путь выведения ГПП-1 осуществляется через почки. В этой связи интерес представляют данные, что у пациентов с нарушением функции почек ГПП-1 в плазме крови оказывается повышенным.

Исследования показывают, что инкретины обладают множественными биологическими эффектами в отношении функции различных органов и тканей. Среди них наиболее важные: усиление секреции инсулина, торможение кислотной секреции желудка, увеличение частоты сердечных сокращений, ускорение усвоения глюкозы мышцами, усиление работы почек. ГПП-1, подавляя секрецию глюкагона, ограничивает повышение концентрации глюкозы в крови после приема пищи (Рис. 4).

Установлено, что инкретины способствуют регенерации островковых клеток поджелудочной железы, воздействуя на специфические белковые факторы роста (M.A. Nauck et al., 1997).

Имеются доказательства того, что ГПП-1 действует как вещество, повышающее чувствительность  $\beta$ -клеток к глюкозе. Так, ГПП-1 может способствовать образованию АТФ (аденозинтрифосфорной кислоты) в митохондриях клеточного ядра, что оказывает существенное влияние на энергетический обмен клетки. Важное клиническое значение имеет тот факт, что препараты сульфонилмочевины, которые связываются с АТФ-чувствительными калиевыми каналами и закрывают их, могут выключать зависимость ГПП-1 от глюкозы. Клинически важным является и тот факт, что ГПП-1 не может вызвать развитие выраженного снижения концентрации глюкозы в крови (кроме, возможно, случаев одновременного применения с препаратами сульфонилмочевины).



Рис. 4



Рис. 5

Недавно было показано, что ГПП-1 способен приостанавливать естественную гибель  $\beta$ -клеток. В связи с тем, что нормальное количество  $\beta$ -клеток поддерживается равновесием процессов программированной гибели (апоптоза) и воспроизводства (пролиферации), эти данные представляют огромный интерес. Они открывают возможность использования инкретинов при патологических состояниях, связанных с усиленной гибелью  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Можно предполагать, что ГПП-1 способен стимулировать образование новых  $\beta$ -клеток (неогенез) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и недостаточным количеством функционирующих клеток.

Особый интерес представляют данные, касающиеся изучения секреции инкретинов при сахарном диабете 2-го типа. Toft-Nielsen, изучая секрецию ГПП-1 у больных сахарным диабетом 2-го типа, выявили существенные нарушения обмена этого этерогормона при данном заболевании. При сравнении секреции инсулина в ответ на внутривенную нагрузку или нагрузку глюкозой путём приёма внутрь, при условии одинаковой концентрации глюкозы, оказалось, что превышение секреции инсулина во втором случае у здоровых лиц достоверно выше, чем при сахарном диабете 2-го типа (Nauck, 1986). Говоря о нарушении инкретинового эффекта при сахарном диабете 2-го типа, важно подчеркнуть, что при этом заболевании секреция ГПП-1 снижена на 20–30 % при сохранении в целом его инсулиностимулирующего действия (Рис. 5).

Таким образом, становится совершенно очевидно, что новые данные об инкретинах имеют не только теоретическое, но и практическое значение. Новое и перспективное направление в лечении сахарного диабета 2-го типа основано на использовании инкретинового эффекта. Для этой цели уже созданы новые группы сахароснижающих препаратов, многие пациенты, в том числе и в России, в настоящее время получают терапию, основанную на коррекции инкретиновой системы.

## Глава 3

# Клинические признаки сахарного диабета и его осложнений

## Классификация

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (1999 г.), сахарный диабет – это этиологически неоднородная группа метаболических расстройств, характеризующихся хронической гипергликемией и изменениями углеводного, жирового и белкового обмена, возникающих вследствие нарушения секреции или действия инсулина, либо обоих факторов одновременно.

Современная классификация сахарного диабета, принятая ВОЗ в 1999 г. такова:

◆ **Сахарный диабет типа 1** (разрушение  $\beta$ -клеток, обычно ведущее к абсолютной инсулиновой недостаточности):

# Аутоиммунный

# Идиопатический

◆ **Сахарный диабет типа 2** (может варьировать от преобладающей инсулинорезистентности с относительным дефицитом инсулина до преобладающего дефицита секреции инсулина с относительной инсулинорезистентностью).

# Гестационный сахарный диабет (любые состояния с нарушением углеводного обмена, включая нарушенную толерантность к глюкозе, диагностированные во время беременности).

# Другие специфические типы сахарного диабета

### Генетические дефекты В клеточной функции:

# MODY 1 (20 хромосома, HNF-4a)

# MODY 2 (7 хромосома, глюкокиназа)

# MODY 3 (12 хромосома, HNF-1a)

# MODY 4 (13 хромосома, IPF)

# MODY 5 (17 хромосома, HNF-1B)

# Митохондриальная мутация ДНК

# Другие

### Генетические дефекты действия инсулина:

# Инсулинорезистентность к инсулину типа А

# Лепречаунизм (синдром Донахью)

# Синдром Рабсона- Менденхолла

# Липоатрофический диабет

# Другие

### Заболевания эндокринной части поджелудочной железы:

# Панкреатит

# Травма, панкреатэктомия

# Кистозный фиброз (муковисцидоз)

# Талассемия

# Гемохроматоз

- # Фиброкалькулезная панкреатопатия
- # Неоплазия
- # Другие

**Эндокринопатии:**

- # Акромегалия
- # Синдром Кушинга
- # Глюкагонома
- # Феохромоцетома
- # Тиреотоксикоз
- # Соматостатинома
- # Альдостеронома
- # Другие

**Диабет, вызванный инфекциями:**

- # Врожденная краснуха
- # Цитомегаловирус
- # Другие

**Диабет, индуцированный лекарственными препаратами и химическими агентами:**

- # Вакцины
- # Пентамидин
- # Никотиновая кислота
- # Глюкокортикоиды
- # Тиреоидные гормоны
- # Диазоксид
- #  $\beta$ -адреноблокаторы
- # Тиазиды
- # Дилантин
- # Альфа-интерферон
- # Другие

**Редкие формы иммуноопосредованного диабета:**

- # Синдром «ригидного человека» («Stiffman» синдром)
- # Антитела к инсулиновым рецепторам
- # Антитела к инсулину
- # Другие

**Другие генетические синдромы, иногда ассоциированные с диабетом:**

- # Синдром Дауна
- # Синдром Клайнфельтера
- # Синдром Шерешевского-Тернера
- # Синдром Вольфрама (DIDMOAD)
- # Атаксия Фридрейха
- # Хорея Гентингтона
- # Синдром Лоренса-Муна-Бидля
- # Миодистрофия
- # Порфирия

- # Синдром Прадера-Вилли
- # Другие

Остановимся подробнее на некоторых разделах данной классификации. Если часто встречающиеся формы диабета достаточно известны, то его редкие формы могут вызывать затруднения.

Среди неиммунных форм сахарного диабета одним из наиболее распространенных является диабет типа MODY (maturity-onset diabetes mellitus of the young – «диабет взрослого типа у молодых лиц»). Это форма диабета с моногенным, аутосомно-доминантным наследованием. Для этого заболевания характерно мягкое начало, стабильное течение, инсулинонезависимость. Как правило, отсутствует выраженный кетоз и в будущем – небольшая потребность в инсулине. Истинная распространенность диабета типа MODY неизвестна. Хотя точный диагноз важен при выборе терапии, при определении прогноза здоровья пациента, но без молекулярно-генетического исследования установление этого диагноза зачастую представляет трудности. Однако следует отметить, что для ряда подтипов MODY мутантные гены еще не обнаружены.

Наиболее часто встречающейся из ассоциированных с сахарным диабетом патологий является DIDMOAD-синдром (синдром Вольфрама). В него входят: сахарный и несахарный диабет, атрофия диска зрительного нерва, нейросенсорная тугоухость (Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy, Deafness). Тип наследования данной патологии – аутосомно-рецессивный. Заболевание начинается в детском возрасте (чаще в 5–7 лет). Первым проявлением, как правило, бывает сахарный диабет.

Синдром Донохью (лепречаунизм) – редкий врожденный синдром. Пациенты с этой патологией имеют характерный внешний вид: эльфовидное лицо (большие уши, шаровидные глаза), внутриутробная или постнатальная задержка роста, отсутствие подкожной жировой клетчатки, гирсутизм, возможны нарушения развития внутренних органов. Тип наследования – аутосомно-рецессивный. Для компенсации сахарного диабета у этих пациентов необходимы огромные дозы экзогенного инсулина.

Классификация иллюстрирует многообразие причин сахарного диабета и приводится в данной книге только для того, что бы читатель мог представить себе уязвимость той части эндокринной системы человека, которая отвечает преимущественно за обмен глюкозы. Хотя в большинстве стран мира преобладающей формой диабета у молодых людей является сахарный диабет 1-го типа, все же необходимо помнить, что в детском возрасте могут встречаться почти все представленные в таблице формы диабета.

Причины возникновения и развития сахарного диабета 2-го типа до сих пор точно не установлены. Известно, что для развития диабета 2-го типа необходима комбинация измененных (патологических) генов, контролирующих секрецию инсулина  $\beta$ -клетками и /или его действие в органах-мишенях. Другие факторы, «запускающие» болезнь, могут быть разными, но важнейшее значение среди них играют особенности западного стиля жизни, т. е. гиперкалорийное питание и гиподинамия.

Следует отметить, что клинические наблюдения показывают, что чем моложе возраст манифестации диабета, тем большую роль играют генетические факторы: монозиготные близнецы, например, в случае предрасположенности, имеют вероятность заболеть диабетом около 100 %.

К факторам внешней среды, которые способствуют развитию диабета в будущем, у детей и подростков могут быть отнесены такие особенности образа жизни, как переизбыток и малоподвижность, а также последствия внутриутробной задержки роста, которая ведет к избыточному кормлению ребенка, вследствие чего развивается ожирение, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность.

## Как распознать диабет

Как правило, сахарный диабет 2-го типа развивается постепенно у лиц старше 40 лет. Необходимо отметить, что начало заболевания медленное, часто без клинических симптомов. Нередко о наличии сахарного диабета человек узнает совершенно случайно. Однако достаточно часто, к сожалению, уже в дебюте заболевания выявляются поздние сосудистые осложнения сахарного диабета. Это свидетельствует о том, что данный тип заболевания длительное время протекал бессимптомно.

Заболевание может проявляться умеренной сухостью во рту или жаждой (до 3–5 л в сутки), повышенным аппетитом, учащенным мочеиспусканием (особенно в ночные часы), судорогами в нижних конечностях, повышенной утомляемостью. Эта клиническая симптоматика иногда сопровождается выраженной потерей массы тела, слабостью, зудом кожных покровов и слизистых (вагинальный зуд). Инфекционные заболевания нередко приобретают затяжной характер, вследствие снижения иммунитета. Отмечается также уменьшение либидо и потенции, снижается острота зрения. Причинами нарушений остроты зрения являются вызванное гипергликемией набухание хрусталика и слабость аккомодации. При выраженной декомпенсации заболевания, кожа, губы, язык становятся сухими, снижается тонус кожи и мышц. Первыми признаками сахарного диабета могут также быть прогрессирующий кариес, пародонтоз, воспаления десен (гингивиты). Трофические язвы голеней и стоп являются следствием тяжелых повреждений сосудов (ангиопатии) и нервов (нейропатии). Обычно они развиваются при длительном и плохо компенсированном сахарном диабете. Частым признаком заболевания является наличие различных кожных инфекций. Наиболее характерны гнойничковые заболевания кожи, панариций (гнойное воспаление пальцев рук и ног). Нередки различные грибковые поражения слизистых оболочек и ногтей.

При лабораторном обследовании выявляются повышенный уровень сахара в крови (гипергликемия), иногда и появление сахара в моче (глюкозурия). Известно, что если концентрация глюкозы в плазме крови не превышает 10 ммоль/л, то в мочу, глюкоза не попадает. А вот превышение этой концентрации становится причиной выделения глюкозы с мочой. Учащенное мочеиспускание, которое обычно сопровождает появление глюкозы в моче, является следствием изменения ее осмотических свойств. Сухость во рту и жажда связаны с обезвоживанием организма вследствие избыточного выделения жидкости через почки, а также с повышением содержания в крови глюкозы, мочевины, натрия. Необходимо также отметить, что при декомпенсированном сахарном диабете усиливаются процессы липолиза (распада собственной жировой ткани), что сопровождается потерей массы тела и появлением кетонных тел в моче (кетонурия, ацетонурия). Запах ацетона, который можно уловить рядом с больным сахарным диабетом, считается одним из важных и опасных признаков заболевания.

Давайте рассмотрим наиболее часто встречающиеся поздние осложнения сахарного диабета. Перед этим необходимо отметить, что в настоящее время все механизмы, лежащие в основе развития поздних диабетических осложнений, к сожалению, не изучены. Однако точно известно, что они вызваны высоким уровнем глюкозы крови, а также что высокие значения гликированного гемоглобина и длительность сахарного диабета повышают их риск. Разные люди более или менее предрасположены к развитию этих осложнений, но точно еще не известны причины этих различий. Самое важно положение заключается в том, что чем лучше показатели углеводного обмена, тем меньше у человека вероятность получить осложнения сахарного диабета в последующие годы.

## Поражение нервной системы – диабетическая полинейропатия

Диабетическая полинейропатия (повреждение периферических нервных стволов) самая частая форма диабетической нейропатии. Нейропатия – понятие более широкое, включающее в себя признаки поражения всех нервных тканей. Поражение периферических нервных стволов при диабете связано, в первую очередь, с повреждением мелких сосудов, что подтверждается наличием взаимосвязи между толщиной базальной мембраны этих сосудов и плотностью нервных волокон в периферическом нерве при сахарном диабете. Не меньшее значение имеют и нарушения обмена веществ, так называемая метаболическая причина. Хорошо известно, что высокая концентрация глюкозы в плазме крови приводит к соединению молекулы глюкозы с белками (гликирование). В результате страдает функция многих ферментов (все они являются пептидами – белками), ответственных за синтез веществ, составляющих структуру нервных волокон. При диабетической полинейропатии, в частности, страдает синтез миелина – вещества, из которого формируется оболочка нервного ствола.



Таким образом, два механизма, сосудистый и метаболический, приводят к развитию полинейропатии у больных сахарным диабетом.

Метаболические нарушения при диабете многообразны и не исчерпываются нарушением синтеза миелина. Интересна теория активация полиолового пути, ведущего к повышению синтеза сорбитола из глюкозы под действием фермента альдозоредуктазы. Далее под действием сорбитолдегидрогеназы из сорбитола образуется фруктоза. В норме только 1–2% глюкозы превращается в сорбитол, а в условиях гипергликемии этот переход увеличивается в 7–10 раз. Данные литературы свидетельствуют, что активизация полиолового пути влияет на внутриклеточное образование окиси азота (NO) – вещества, играющего важнейшую роль в регуляции сосудистых реакций. При уменьшении концентрации данного высокоактивного радикала снижается кровоснабжение нервной ткани, тем самым, приводя к замедлению скорости проведения возбуждения по нервному волокну. Вполне понятным, с учетом сосудистых и обменных нарушений, становится участие в патологических процессах всех нервных тканей, в том числе головного и спинного мозга. Диабетическая энцефалопатия (системное повреждение головного мозга) так же тесно сопутствует сахарному диабету, как и диабетическая полинейропатия.

Важно отметить, что повреждения мелких сосудов с картиной микроциркуляторных расстройств – неотъемлемое свойство сахарного диабета. Основная роль повреждающего фактора при микроциркуляторных нарушениях отводится увеличению образования конечных продуктов гликирования (соединения глюкозы с белками), которое приводит к наруше-

нию структуры базальной мембраны капилляров. Одновременно, при диабете в больших количествах образуются липопротеиды низкой плотности (ЛГТНП), которые накапливаются в сосудистой стенке. Под влиянием перекисного окисления липидов, образуются свободные радикалы, которые обладают деструктивным действием в отношении внутренней оболочки артерий (эндотелия), а также уменьшают синтез простаглицлина, обладающего сосудорасширяющими свойствами и являющегося физиологическим ингибитором агрегации тромбоцитов. Этот сложный каскад обменных нарушений объясняет раннее развитие атеросклероза у больных сахарным диабетом.

В результате, более 50 % людей с сахарным диабетом страдают диабетической полинейропатией, проявления которой зависят от типа заболевания, продолжительности периодов выраженной гипергликемии и многих других особенностей течения диабета.

Клинически диабетическая полинейропатия проявляется снижением чувствительности в дистальных отделах ног и рук, снижением ахилловых и коленных рефлексов, появлением слабости мышц. Снижение чувствительности может сопровождаться онемением или покалыванием. Самые длинные нервы наиболее уязвимы, поэтому симптомы сначала возникают в стопах, пальцах или голенях. Позже может произойти общая потеря чувствительности, которая начинается от кончиков пальцев ног и распространяется вверх. Боль, вызванная поражением нервов, может чувствоваться даже в руках и плечах. Проявлением нейропатии могут также быть и трофические нарушения – сухость и истончение кожи, плохое заживление небольших ран, появление «сосудистой сеточки» в области стоп, что свидетельствует о снижении кровотока в маленьких кожных капиллярах. Сосудистые нарушения становятся причиной развития язвы стопы с возможной последующей ампутацией конечности (диабетическая стопа). Важно отметить, что по данным ряда исследований, от 50 до 70 % от общего количества всех выполненных ампутаций нижних конечностей приходится на долю больных сахарным диабетом.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что распространенность диабетической нейропатии незначительна в период обнаружения сахарного диабета и существенно нарастает по мере увеличения длительности и тяжести заболевания.

В исследовании Diabetes Control and Complications Trial 278 больных сахарным диабетом 1-го типа были обследованы в 21 клиническом центре; у 39 % имелись симптомы, характерные для диабетической периферической нейропатии. Больные сахарным диабетом 1-го типа с нейропатией были старше, в основном мужчины и имели высокий рост, и большую длительность течения заболевания. Убедительным доказательством сочетания гипергликемии с нейропатией считаются данные исследования DCCT. Среди 1441 больных сахарным диабетом 1-го типа сравнивались группы с интенсивной и традиционной инсулинотерапией. В первой группе нейропатия наблюдалась у 54 % среди 539 больных, а во второй группе – у 61 % среди 622 больных. По результатам наблюдения в течение 5-ти лет получены данные, свидетельствующие о том, что интенсивная инсулинотерапия уменьшает риск развития нейропатии.

Как и для других осложнений сахарного диабета, самое важное лечение поражений нервной системы – это улучшение контроля диабета. Также важен хороший уход за ногами.

*Основные рекомендации по уходу за стопами при сахарном диабете:*

- 1. не ходите босиком;*
- 2. всегда носите чистые и сухие носки. Надевайте их вывернутыми наружу, таким образом, снижается риск натирания от швов;*
- 3. осматривайте свои ноги один или два раза в день, чтобы увидеть покраснения или мозоли. Используйте зеркальце, чтобы видеть подошвы;*

*4. носите обувь, которая хорошо подходит по размеру и не жмет. Очищайте ее часто от песка;*

*5. тщательно мойте свои ноги и смазывайте их увлажняющим кремом для предупреждения трещин кожи;*

*6. срочно обращайтесь к врачу, если вы видите покраснение, разрастание мозолей, волдыри, вросшие ногти или признаки инфицирования;*

*7. необходим регулярный контроль ухода за стопами в диабетическом центре. При обработке ногтей используйте пилочку, а не ножницы с острыми концами;*

*8. если вы курите, то откажитесь от этого!*

## Поражение сетчатки глаза – диабетическая ретинопатия

Ретинопатия представляет собой микрососудистое осложнение сахарного диабета. Она характеризуется поражением сосудов сетчатки с развитием участков расширения (микроаневризмы), кровоизлияний, экссудативных изменений (отёка), и пролиферацией (разрастанием) новообразованных сосудов на глазном дне. Все выше перечисленные изменения в конечном итоге приводят к частичной или полной потере зрения. Диабетическое поражение сосудов сетчатки долгое время остается не диагностируемым осложнением заболевания. И только когда изменения распространяются на область макулы (участок сетчатки в области зрительного нерва, обеспечивающий остроту зрения) или происходят обширные кровоизлияния, у больных появляются жалобы. Несвоевременное выявление диабетической ретинопатии является наиболее частой причиной возникновения слепоты в возрастной группе 20–64 лет. По данным Висконсинского исследования, 99 % больных сахарным диабетом 1-го типа и 60 % – 2-го типа через 20 лет от начала заболевания страдают ретинопатией. На возникновение и прогрессирование диабетической ретинопатии могут влиять разнообразные факторы. Наиболее существенными из них следует считать **гипергликемию и длительность заболевания**.

Еще одним фактором, способным вызывать прогрессирование ретинопатии, является **слишком быстрая нормализация уровня глюкозы в крови** после начала интенсивной инсулинотерапии при плохо компенсированном диабете. По мнению Henricsson et al вероятность утяжеления диабетической ретинопатии в этом случае превышает 90 %, а риск развития слепоты или значительного снижения зрения возрастает в 3 раза. По данным ряда исследований **резкие колебания уровня сахара в крови в течение суток**, в равной степени с длительной гипергликемией являются основными причинами развития ретинопатии. Механизмы этого явления еще не получили удовлетворительного объяснения.

**Высокий уровень артериального давления** также является мощным независимым фактором риска развития ретинопатии при сахарном диабете обоих типов. Наиболее крупными исследованиями, в ходе которых изучалось влияние артериальной гипертензии на развитие диабетической ретинопатии, были программы EURODIAB. В рамках этого исследования сравнивались группы интенсивного и обычного контроля артериального давления. Результаты продемонстрировали значительное снижение риска слепоты и уменьшение темпа прогрессирования диабетической ретинопатии у пациентов из группы интенсивного контроля. Подобные результаты продемонстрировали и другие исследования (UKPDS, WESDR). По данным 12-летнего исследования, под руководством Е. Lee, систолическое АД ассоциируется с риском диабетической ретинопатии только при длительном течении диабета.

Установлено, что такая черта метаболического синдрома как **абдоминальное или висцеральное ожирение** также является фактором риска диабетической ретинопатии. М. Porta относит данный тип ожирения к предикторам ретинопатии. Другие авторы утверждают, что ожирение не оказывает влияния ни на распространенность, ни на дальнейшее развитие этого осложнения диабета. Необходимо отметить, что имеются даже сведения, указывающие на то, что вероятность наличия ретинопатии несколько ниже у пациентов с избыточным весом, чем при нормальном индексе массы тела. Эти данные требуют дальнейшего изучения.

**Роль липидов** в развитии диабетической ретинопатии до настоящего времени является предметом обсуждений. Так в исследовании WESDR не было обнаружено связи между исходным уровнем общего холестерина сыворотки и ретинопатией через 5 лет (у пациентов с 1 типом сахарного диабета). Аналогичные результаты были получены итальянскими уче-

ными при обследовании большой группы больных диабетом (1321 чел.) – отсутствие достоверной зависимости наличия диабетической ретинопатии от уровней содержания холестерина и триглицеридов. Не подтвердили такого влияния и другие авторы. Некоторые группы исследователей, однако, сообщают о взаимосвязи между высоким уровнем общего холестерина, нарушенным соотношением холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) к общему холестерину и более тяжелыми проявлениями ретинопатии. Также, в рамках программы Sorbinil Retinopathy Trial было показано значительное влияние уровня общего холестерина на скорость прогрессирования диабетической ретинопатии. Исследовательской группой ETDRS было доложено, что пациенты с более низкой остротой зрения имеют повышенный уровень общего холестерина.

У пациентов с **диабетической нефропатией** (повреждением почек) имеется высокая вероятность микрососудистых изменений в сетчатке; по данным литературы до 96 % лиц, страдающих нефропатией, имеют так же и ретинопатию. При сахарном диабете 2-го типа, микроальбуминурия (выделение небольшого количества белка с мочой) считается независимым предиктором ретинопатии (косвенным маркером состояния сосудов глазного дна). Этот факт был продемонстрирован в ходе многих крупных исследований. Висконсинское Эпидемиологическое Исследование Диабетической Ретинопатии (WESDR) – один из самых масштабных и длительных проектов, доказавших взаимосвязь микроальбуминурии с ретинопатией. Показана общность функциональных и морфологических изменений в отношении микроциркуляции сетчатки и клубочков почек. Аналогично изменениям в клубочковом аппарате микроциркуляторные изменения в сетчатке наступают за несколько лет до развития ретинопатии. Хотя это и предполагает общность патологических механизмов, однако среди пациентов с поздними стадиями ретинопатии значительную часть занимают те, которые не имеют клинических проявлений повреждения почек. Также встречаются (описаны) случаи изолированной хронической почечной недостаточности без признаков повреждения сетчатки глаза. Появление белка в моче (признак нефропатии) у больных сахарным диабетом 2-го типа отмечается в среднем через 9 лет от начала течения заболевания. Но лишь в 19–26 % случаев микроальбуминурия при диабете 2-го типа переходит в более тяжелые формы повреждения почек с развитием хронической почечной недостаточности.

Интересно отметить, что предположение о наследственной предрасположенности к различным микрососудистым осложнениям диабета основано на том факте, что у некоторых пациентов ретинопатия не развивается, не смотря на плохой контроль за уровнем глюкозы в крови. В последние годы проводится множество исследований, посвященных изучению генетической предрасположенности к развитию диабетической ретинопатии. К числу генов, возможно отвечающих за развитие данного осложнения, относятся: ген альдозоредуктазы, ]МО-синтетазы, ренин-ангиотензиновой системы и др.

Существует общепринятый алгоритм раннего выявления диабетической ретинопатии. Он предполагает проведение стандартных методов исследования глазного дна у всех больных сахарным диабетом.

**Обязательное офтальмологическое обследование показано следующим группам пациентов:**

- # больные сахарным диабетом 1-го типа с длительностью заболевания более 3 лет;
- # дети с сахарным диабетом 1-го типа вне зависимости от возраста и длительности диабета;
- # больные сахарным диабетом 2-го типа вне зависимости от длительности заболевания.

**Обязательные методы обследования включают в себя:**

- # наружный осмотр глазного яблока;
- # определение остроты зрения;
- # офтальмоскопия с расширением зрачка;
- # фотографирование глазного дна;

Пациентам без признаков диабетической ретинопатии показано обследование у офтальмолога 1 раз в год ежегодно. Если же осложнение уже существует – 2–4 раза в год в зависимости от тяжести поражения.

## Повреждение почек – диабетическая нефропатия

Поражение почек при сахарном диабете 2-го типа развивается у 30–60 % больных. Диабетическая нефропатия – специфическое поражение почек с формированием узелкового или диффузного гломерулосклероза (замещение функционирующей ткани соединительной), приводящего к потере фильтрационной и азотвыделительной функций. В тяжелых случаях нефропатия приводит к почечной недостаточности (уремии). У больных сахарным диабетом 2-го типа уже в начале заболевания в 15 % случаев обнаруживаются следы белка в моче. Значительное количество белка (протеинурия) встречается у 5-10 % пациентов, а хроническая почечная недостаточность – у 1 %.

Важно отметить, что нефропатия в значительной степени увеличивает вероятность развития инфаркта миокарда, инсульта, жизненно опасных аритмий. Смертность от сердечно-сосудистых причин у больных с диабетической нефропатией превышает средне-популяционную в 9 раз. Даже минимальное повышение выделения альбумина с мочой у больных диабетом является фактором риска ишемической болезни сердца. Прогностическое значение имеет не только величина альбуминурии, но и темпы прогрессирования нефропатии. Так каждая стадия развития повреждения почек несет высокий риск сердечно-сосудистой патологии. Известно, что скорость прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний возрастает в 2–3 раза на стадии микроальбуминурии, в 10 раз – на стадии протеинурии и в 30 раз – на стадии хронической почечной недостаточности. Последовательное развитие стадий нефропатии с указанием скорости клубочковой фильтрации (СКФ) приведены в таблице.

Стадия	Основные характеристики	Время появления от начала диабета. (лет)
1. Гиперфункция почек	Гиперфильтрация Гиперперфузия Гипертрофия почек Нормоальбуминурия (<30 мг/сут)	Дебют сахарного диабета
2. Начальные структурные изменения почек	Утолщение базальной мембраны клубочков Экспансия мезангия Гиперфильтрация Нормоальбуминурия (<30 мг/сут)	>2 >5
3. Начинаяющаяся диабетическая нефропатия	Микроальбуминурия (от 30 до 300 мг/сут) Нормальная или умеренно повышенная СКФ	>5
4. Выраженная диабетическая нефропатия	Протеинурия Артериальная гипертония Снижение СКФ Склероз 50-75% клубочков	>10-15
5. Уремия	Снижение СКФ <10 мл/мин Тотальный гломерулосклероз	>10-15

Характерно, что начальным проявления диабета сопутствует усиление функции почек (гиперфильтрация, гиперперфузия).

**Обязательные методы исследования для диагностики диабетической нефропатии:**

- ◆ Анализ мочи на микроальбуминурию или протеинурию, что отражает проницаемость почечного фильтра;
- ◆ Исследование креатинина и мочевины в сыворотке крови, определение скорости клубочковой фильтрации, что отражает фильтрационную функцию почек.

Определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) производится по формуле Кокрофта-Голта.

**Формула  
Кокрофта-Голта**

**Муж.**

$$\text{СКФ} = 1.23 \times \frac{(140 - \text{возраст(годы)}) \times \text{масса тела (кг)}}{\text{креатинин крови (мкмоль/л)}}$$

**Жен.**

$$\text{СКФ} = 1.05 \times \frac{(140 - \text{возраст(годы)}) \times \text{масса тела (кг)}}{\text{креатинин крови (мкмоль/л)}}$$

**Основные клинические рекомендации для профилактики диабетической нефропатии следующие:**

- ◆ контроль гликемии;
- ◆ контроль артериального давления (у лиц с сахарным диабетом АД должно быть менее 130/80 мм рт. ст., а при наличии нефропатии – менее 120/75 мм рт. ст.):

# немедикаментозное лечение: ограничение потребления с пищей натрия до 100 ммоль/сут, увеличение физической активности, поддержание оптимальной массы тела, ограничение приема алкоголя (менее 30 г в день), отказ от курения, снижение потребления с пищей насыщенных жиров, уменьшение психического напряжения:

# медикаментозное лечение: препараты из группы ингибиторы АПФ показаны при наличии микроальбуминурии даже при нормальном АД (в сочетании с нефропротектором, например сулодексид), антагонисты рецепторов ангиотензина II показаны в случае развития побочных эффектов ингибиторов АПФ (в сочетании с нефропротектором), антагонисты кальция из группы верапамила;

## **Конец ознакомительного фрагмента.**

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.