

# Сахарный диабет

## Лекция №3

### Лечение сахарного диабета

Цели лечения сахарного диабета – сохранение жизни, устранение симптомов заболевания, профилактика острых и хронических осложнений, снижение смертности, лечение сопутствующих заболеваний, улучшение качества жизни.

Комплексное лечение сахарного диабета основано на следующих принципах:

- диетотерапия;
- дозированная физическая нагрузка;
- обучение больного и его самоконтроль;
- медикаментозная терапия (инсулинотерапия, сахароснижающие лекарственные препараты);
- профилактика и лечение поздних осложнений.

Задачей лечения сахарного диабета является достижение компенсации. Под компенсацией диабета диabetологи понимают показатели метаболических процессов, являющиеся важными для развития сосудистых осложнений.

Рациональное питание – краеугольный камень лечения любого типа сахарного диабета. Назначение соответствующей диеты преследует двойную цель – нормализовать массу тела и поддерживать нормальный уровень глюкозы в плазме крови. Эти цели могут быть достигнуты определением калорийности питания, исключением рафинированных углеводов, соблюдением регулярного приема пищи.

Пациенты с сахарным диабетом, имеющие нормальную массу тела, должны получать пищу, энергетическая ценность которой равна их энергетическим потребностям (изокалорийная диета). Редуцированная или гипокалорийная диета необходима для пациентов с избыточной массой тела. Это касается пациентов с СД-2. В отдельных случаях показана гиперкалорийная

диета при выраженной потере массы тела, что нередко происходит в периоды декомпенсации СД-1.

Рекомендуемое соотношение основных ингредиентов в суточном рационе:

углеводы – 55-60% белки – 10-20% жиры (суммарные) < 30% насыщенные – менее 10% мононенасыщенные – менее 10-15% полиненасыщенные – менее 10%	Американская диабетологическая ассоциация 1998г.
--	--

Повышение доли углеводов в диете до 55%-60% общей энергетической ценности увеличивает скорость утилизации глюкозы и снижает резистентность жировой ткани к инсулину. Кроме того, это позволяет снизить долю жиров до 20-30%, что снижает атерогенность диеты. Снижение доли белков до 10-15% замедляет развитие микроангиопатии.

Общим правилом является ограничение приема простых углеводов (особенно сахарозы и глюкозы). Предпочтение отдавать углеводам с длинной углеродной цепью. Они медленнее расщепляются и всасываются, а постепенное повышение уровня глюкозы в крови портальной системы способствует лучшей утилизации углеводов.

Потребность в пищевых волокнах, которые содержатся в овощах, зерновых, фруктах, отрубях составляет не менее 40г в сутки. Они ускоряют пассаж пищи по кишечнику, снижают доступность пищевых веществ воздействию пищеварительных ферментов, уменьшают абсорбцию жирных кислот и холестерина.

Диета при сахарном диабете должна иметь гиполипидемическую направленность. Ненасыщенные жиры должны составлять не более 10% общей энергетической ценности, а моно- и полиненасыщенные жиры – до 10%

каждый. Таким образом, абсолютное преимущество должно отдаваться растительным маслам. Суточное потребление холестерина не должно превышать 300 мг. Предпочтение отдавать не мясным (даже постным), а рыбным продуктам. Потребление соли – не более 6 г в сутки.

Очень часто эффективной компенсации СД-2 у лиц с ожирением можно достичь только одной диетой. На фоне снижения массы тела восстанавливается чувствительность рецепторов к инсулину. Гипокалорийная диета при СД-2 ориентирована в первую очередь на снижение энергетической ценности пищи. Преимущества имеет не резкое ее снижение, а построение индивидуального плана питания с учетом пищевых привычек. Можно считать удовлетворительным устойчивое снижение массы тела на 1-2 кг в месяц, обычно достигаемое уменьшением общей калорийности на 500 ккал в сутки ниже индивидуального уровня энергозатрат. При СД-2 с ожирением суточная энергетическая ценность соответственно избытку массы тела снижается до 15-17 ккал на 1 кг. В большинстве случаев следует рекомендовать снижение суточного калоража пищи до 1000-1200 ккал у женщин и до 1200-1600 ккал у мужчин (при ИМТ 25-29 кг/м<sup>2</sup> и ожирением - ИМТ ≥ 30 кг/ м<sup>2</sup>).

Диета при СД-1 у обученных пациентов, которые владеют навыками самоконтроля и подбора дозы инсулина может быть полностью либерализованной, т.е. приближающейся к свободной (он как здоровый человек, может есть, что хочет, когда хочет и сколько хочет). Отличие состоит только в том, что он делает инъекции инсулина, владея подбором дозы.

Основные принципы гибкой (либерализованной диеты):

1. поддерживающее близкой к нормальному весу эукалорийное, смешанное питание, богатое углеводами (55-60%) и растительными волокнами.
2. Примерная (визуальная) оценка количества углеводов, влияющих на уровень сахара крови, распределение их на приемы в зависимости от вида инсулинотерапии. Подсчет осуществляется в ХЕ (1ХЕ=10г углеводов); 1ХЕ

соответствует 1 стакану молока, кефира (200 мл) 1 куску ржаного хлеба весом 25г, белого хлеба весом 20г.

Для больных СД-1 с нормальной массой тела и нормолипидемией приемлема общая рекомендация «здорового питания» так же как и для лиц с нормальной массой тела без диабета.

### **Инсулинотерапия**

Инсулин - полипептидный гормон, состоящий из 51 аминокислоты. ПЖЖ секретирует проинсулин, который после протеолитического отщепления С-пептида превращается в активный инсулин. В норме ПЖЖ взрослого человека секретирует 35-50 ЕД инсулина в сутки (0,6-1,2 ЕД на 1 кг массы тела). Эта секреция подразделяется на пищевую и базальную. Пищевая секреция соответствует постпрандиальному подъему уровня глюкозы, т.е. за счет нее обеспечивается нейтрализация гипергликемизирующего действия пищи. Количество этого пищевого инсулина соответствует количеству принятых углеводов (около 1-1,5 ЕД на 10-12г углеводов, т.е. на 1ХЕ). Базальная секреция обеспечивает оптимальный уровень гликемии между едой и во время сна. На пищевой инсулин приходится не менее 50-60% суточной инсулинопродукции, на базальный 40-50%.

Первые препараты инсулина получали путем кислотнo-спиртовой экстракции из ПЖЖ крупного рогатого скота. Бычий инсулин отличается от человеческого тремя аминокислотами, что становилось причиной аллергических реакций, инсулинорезистентности с образованием антител, кумуляции препарата, местных реакций. На сегодняшний день выпуск и применения бычьего инсулина прекращены. Свиной инсулин по структуре отличаясь от человеческого одной аминокислотой, реже приводил к развитию указанных осложнений, но его использование в ближайшей перспективе тоже прекратиться.

Препаратом выбора является человеческий инсулин, который получают используя два метода:

1. Полусинтетический (с помощью ферментно-химической замены аминокислоты аланина в свином инсулине на треонин, получают полусинтетический человеческий инсулин).

2. Биосинтетический метод. С помощью генно-инженерной технологии участок генома человека, ответственный за синтез инсулина, ассоциируют с геномом *E. coli* или дрожжевой культуры, вследствие чего последние начинают продуцировать генно-инженерный человеческий инсулин.

Все инсулиновые препараты в зависимости от начала и длительности действия делятся на 2 основные группы: короткого и пролонгированного действия.

**Виды инсулина по продолжительности действия:**

**Ультракороткого действия** (начало действия через 5-15 мин, пик через 1.2 часа, длительность 4-5 часов)

Инсулин лиспро

Инсулин аспарт

Инсулин глулизин

**Инсулин короткого действия** (начало действия через 20-30 мин, пик через 2-4 часа, длительность 5-6 часов)

Инсулин растворимый человеческий генно-инженерный(хумулин регуляр, инсуман рапид, актрапидНМ)

**Инсулин средней продолжительности действия**

Инсулин изофан человеческий генно-инженерный(хумулин НПХ, инсуман базаль, генсулин Н) (начало действия через 2 часа, пик через 6-10 часов, длительность 12-16 часов)

**Инсулин длительного действия (аналоги инсулина человека)**

Инсулин гларгин

Инсулин детемир (начало действия через 1- 2 часа, пик невыражен, длительность до 24-29 часов)

**Инсулин сверхдлительного действия (аналоги инсулина человека)**

Инсулин деглудек (начало действия через 30- 90 минут, пик невыражен, длительность более 42 часов)

В настоящее время разработаны и продолжают совершенствоваться принципиально новые препараты второй генерации – аналоги инсулина. К ним относится инсулин Лиз Про (лизин – В<sub>38</sub>, пролин-В<sub>29</sub>), - хумалог, полученный путем перестановки аминокислот лизина и пролина в человеческом инсулине. После подкожной инъекции хумалог сохраняет мономерную структуру, что ведет к более быстрой абсорбции, более быстрому началу и более короткой, более физиологической продолжительности действия по сравнению с ИКД. Хумалог является аналогом инсулина ультракороткого действия. Начало действия через 15 мин. после введения, максимум действия – 0,5-2,5 часа, продолжительность действия – не более 3-4 часов. Таким образом, инъекции хумалога можно делать непосредственно перед едой.

К аналогам инсулина человека ультракороткого действия относятся: Новорапид (аспарт); Апидра (глузилин).

Существуют аналоги инсулина человека длительного действия: инсулин лантус (гларгин) – фирма Авентис. Однократное введение обеспечивает 24 часовой базальный гликемический контроль независимо от времени введения без выраженных пиков с минимальным риском гипогликемии. Это водный раствор инсулина без протамина, не требующей перемешивания перед введением.

Другой растворимый аналог человеческого инсулина длительного действия – «Детемир» (форма «Ново-Нордиск»). Он обеспечивает стабильный уровень гликемии в течение суток, при 2-х разовом введении, не имеет пиков концентрации.

Кроме того, существуют стандартные смеси инсулинов: «Хумулин М<sub>3</sub>» - содержит 30% простого и 70% инсулина НПХ; «Новомикс 30» - 30% инсулина аспарт+ 70% кристаллической протаминовой суспензии; «Хумалог-Микс» - 25% (25% инсулина лиспро+75% протаминовой суспензии инсулина лиспро).

Показания к инсулинотерапии:

- СД1 типа;
- кетоацидоз, диабетические комы;
- беременность, лактация;
- значительное похудание;
- возникновение интеркуррентных заболеваний;
- СД-2 типа при отсутствии эффекта от других методов лечения;
- инфекционные заболевания;
- тяжелые заболевания печени и почек с нарушением их функции;
- оперативные вмешательства.

Инсулинотерапия при СД 1 носит заместительный характер и ее целью является максимальная имитация физиологической продукции гормона. К физиологической продукции инсулина наиболее приближена интенсивная инсулинотерапия. Потребность в инсулине, соответствующая его базальной секреции обеспечивается двумя инъекциями инсулина средней продолжительности действия (утром и вечером) или одной инъекцией инсулина длительного действия (гларгин). Суммарная доза базального инсулина не должна превышать половины всей суточной дозы инсулина. Пищевая или болюсная секреция инсулина замещается инъекциями инсулина короткого или ультракороткого действия перед каждым приемом пищи; при этом доза его рассчитывается исходя из количества углеводов, которое предполагается принять во время еды и имеющегося уровня гликемии, определяемого пациентом глюкометром перед каждой инъекцией инсулина.

Неотъемлемым компонентом работы с пациентом с СД-1 и залогом эффективной компенсации является обучение пациентов. На протяжении всей жизни пациент ежедневно должен самостоятельно в зависимости от многочисленных факторов изменять дозу инсулина, осуществлять самоконтроль уровня глюкозы в крови. Это требует владения определенными навыками, которым пациента необходимо обучить. Для этого созданы «школы» по обучению больных с сахарным диабетом, где врач или обученная медсестра

в интерактивном режиме с использованием наглядных пособий проводит обучение пациентов принципам самоконтроля.

#### Таблетированные сахаропонижающие препараты.

Назначают при СД-2 в тех случаях когда диетические мероприятия, увеличение физических нагрузок, изменение «образа жизни» на протяжении трех месяцев не позволяют достичь цели лечения.

Сахароснижающие препараты включают следующие группы:

#### **1. Препараты сульфонилмочевины**

- гликлазид (Диабетон МВ)
- глибенкламид (манинил 5; 3,5; 1,75).
- глимепирид (амарил)
- гликвидон (глюренорм)
- глипизид (глибenez-ретард)

#### **2. Меглитиниды**

- репаглинид (новоном)
- натеглинид (старликс)

#### **3. Бигуаниды**

- метформин (сиофор, глюкофаж)

#### **4. Тиазолидиндионы**

- пиоглитазон (актос)
- розиглитазон (Авандия)

#### **5. Ингибиторы альфа-глюкозидазы**

- акарбоза (глюкобай)

#### **6. Агонисты рецепторов глюкагонподобного полипептида-1**

(ГПП-1).

Лираглутид

Ликсисенатид

Дулаглутид

#### **7. Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 – глиптины**

- ситаглиптин (Янувия)

- вилдаглиптин (Галвус)

-линаглиптин

-алоглиптин

## **8. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (глифлозины) (инглт-2)**

**Дапаглифлозин**

**Эмпаглифлозин**

**Канаглифлозин**

### **1. Препараты сульфонилмочевины.**

Механизм действия: стимуляция секреции инсулина. Взаимодействует со специфическими рецепторами на поверхности  $\beta$ -клеток, что ведет к высвобождению гранул инсулина. Основным и частым побочным эффектом ПСМ является гипогликемия, его кумуляция.

Побочные действия: желудочно-кишечные расстройства, холестаза, кожный зуд, агранулоцитоз, васкулит, тромбоцитопения. Полученные данные об увеличении потребления кислорода, ухудшении адаптации к ишемии при окклюзии коронарных артерий.

Показания: СД-2 – с преобладанием недостаточной секреции, инсулина (без ожирения) при неэффективности диеты и физических нагрузок.

2. **Меглитиниды** – несульфонилфонил-мочевинные секретогоги («прандиальные» регуляторы).

Эта новая группа ПС препаратов, стимулирующих секрецию эндогенного инсулина. Название «прандиальные» регуляторы эти препараты получили вследствие чрезвычайно быстрого начала их действия, что позволяет регулировать гипергликемию после еды. Быстрое и обратимое связывание с рецепторами мембран клеток приводит к восстановлению первой фазы секреции инсулина (отсутствуют у больных СД-2). Постпрандиальная гипергликемия рассматривается как самостоятельный фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

### 3. Бигуаниды

В основе молекулы лежит азотсодержащее органическое вещество – гуанидин. В настоящее время из всех препаратов группы бигуанидов реально используется лишь метформин (глюкофаж, сиофор). Механизм действия обусловлены экстрапанкреатическими механизмами:

1. уменьшает повышенную продукцию глюкозы печенью, подавляя глюконеогенез из лактата и окислении свободных жирных кислот и липидов;

2. На 18-50% повышает чувствительность к инсулину периферических тканей – преимущественно поперечнополосатой мускулатуры, в меньшей степени жировой.

3. Обладает слабым анорексигенным эффектом периферического типа, обусловленным прямым контактом препарата со слизистой ж-к-т.

4. Замедляет всасывание углеводов в кишечнике.

5. Улучшает показатели жирового обмена (снижает концентрацию триглицеридов, снижает секрецию липопротеинов, уменьшает печеночный синтез ЛПНП)- подавляет липолиз в жировой ткани и окисление жирных кислот в мышечной ткани.

6. Ускоряет тромболизис, повышает фибринолитическую активность посредством снижения концентрации фибриногена.

#### Показания к применению:

СД-2 с ожирением и/или гиперлипидемия. Разовая доза 500-850 мг. Высшая суточная доза 2,5-3,0 г.

Побочные действия: реакции со стороны ж-к-т (потеря аппетита, тошнота, боли в животе); В<sub>12</sub> – дефицитная мегалобластная анемия. Наиболее грозное осложнение – молочнокислый ацидоз (лактацидоз), возникает при назначении метформина при наличии противопоказаний: повышенное образование лактата (выраженная декомпенсация СД-кетоацидоз; ацидоз др. генеза; снижение клиренса лактата (поражение паренхимы печени, злоупотребление алкоголем; нарушение функции почек), предстоящее в/в введение рентгенконтрастных средств; тканевая гипоксия (тяжелые

заболевания с-с-с, хроническая сердечная недостаточность, тяжелые заболевания органов дыхания, анемии), острый стресс, выраженные поздние осложнения сахарного диабета, злокачественные образования, возраст старше 65 лет.

#### **4. Тиазолидиндионы**

Устраняют инсулинорезистентность, усиливают физиологическое действие собственного эндогенного инсулина и при этом снижают его концентрацию в крови.

При отсутствии секреции эндогенного инсулина или при снижении его секреции (у больных с длительным течением сахарного диабета) эта группа не может оказать сахароснижающего действия. К клиническому применению разрешены два препарата:

розиглитазон (авандия), пиоглитазон (актос).

Показания к применению: впервые выявленный СД-2 с признаками инсулинорезистентности, СД-2 при сопутствующей дислипидемии СД-2 при неэффективности среднетерапевтических доз сульфонилмочевины или бигуанидов. При назначении – мониторингировании функции печени.

Актос – не истощает  $\beta$ -клетки, улучшает их функцию, улучшает липидный обмен, усвоение и утилизацию глюкозы (30 мг в день) выводится на 80% через печень, 20% через почки.

#### **5. Ингибиторы альфа-глюкозидазы.**

К этой группе препаратов относятся средства, конкурентно ингибирующие ферменты ж-к-т, участвующие в расщеплении и всасывании углеводов. В России зарегистрирован один препарат из этой группы – акарбоза (глюкобай). Представляет собой псевдотетрасахарид, сходный по структуре с пищевыми углеводами. Акарбоза связываясь с ферментами, конкурентно блокирует их действие, замедляя расщепление углеводов и, следовательно, поступление глюкозы в кровь. Нерасщепленные углеводы попадают из проксимального отдела тонкого кишечника в дистальный, где происходит их

замедленное расщепление и всасывание. Далее неусвоившиеся углеводы поступают в толстый кишечник, где расщепляются флорой до углекислого газа и воды. Предотвращение быстрого поглощения глюкозы в проксимальном отделе тонкого кишечника приводит к уменьшению постпрандиальной гликемии. Показан при НТГ и при СД-2 легкого течения. Лечение начинают с 50 мг в ужин. Оптимальная доза 300 мг/100 мг – 3 раза в день, максимальная – 600 мг.

### **Агонисты рецепторов глюкагоно-подобного полипептида – 1**

– (ГПП – 1)

Механизм действия:

- глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина
- глюкозозависимое снижение секреции глюкагона и уменьшение продукции глюкозы печенью
- замедление опорожнения желудка
- уменьшение потребления пищи
- снижение массы тела

### **Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 – глиптины.**

ДПП-4 – фермент, который в физиологических условиях ограничивает активность инкретинов, быстро гидролизует инкретины с образованием неактивных продуктов. Оказывают глюкозозависимую стимуляцию секреции инсулина, глюкозозависимое снижение секреции глюкагона и уменьшение продукции глюкозы печенью, не вызывают замедления опорожнения желудка, нейтральное действие на массу тела.

### **8. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (глифлозины) (инглт-2)**

снижение реабсорбции глюкозы в почках. снижение массы тела. инсулиннезависимый механизм действия.