

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ: ПРАКТИЧНІ ШЛЯХИ ДОСЯГНЕННЯ АДЕКВАТНОГО КОНТРОЛЮ

Kenneth Cohen, M. D.

Diabetes Mellitus: Practical Ways to Achieve Tight Control. Consultant, June 1996: 1179—1190.

До цукрового діабету (ЦД) призводить гетерогенна група захворювань. Тому завжди потрібно проводити диференціальну діагностику, коли хворобу виявлено вперше. Лікування вторинних причин, таких, як гіпокаліємія, синдром Кушінга, феохромоцитома чи акромегалія, може усунути гіперглікемію. Оптимальне лікування ЦД вимагає моніторингу рівня глюкози в домашніх умовах і, що найважливіше, самокорекцію доз інсуліну. Контроль глюкози в сечі є методом вибору для окремих пацієнтів, у яких вдається контролювати захворювання лише за допомогою дієти чи оральних гіпоглікемічних препаратів або які відмовляються від вимірювання рівня глюкози в крові в амбулаторних умовах. Рівень гемоглобіну А1С є маркером довготривалого контролю рівня глюкози, його особливо важливо визначати в пацієнтів, які не хочуть або не можуть щоденно вимірювати рівень глюкози в крові. Потрібно дуже точно вираховувати дозу інсуліну згідно з рівнем глюкози в крові, визначеного безпосередньо перед ін'єкцією інсуліну. Якщо сульфонілсечовини недостатньо для лікування пацієнтів з II типом ЦД, скомбінуйте препарат цієї групи з метформіном, призначте акарбозу чи перейдіть на лікування інсуліном.

Лікарі широкої практики дуже часто спостерігають пацієнтів з цукровим діабетом. Хоча встановити діагноз ЦД I типу досить легко, зустрівши пацієнта з кетоацидозом, а діагноз ЦД II типу, виявивши у хворого лише гіперглікемію, ці висновки є далеко не завжди правильними.

Нові дані, отримані внаслідок Вивчення контролю діабету та його ускладнень (DCCT — Diabetes Control and Complications Trial) стосовно важливості постійного контролю рівня глюкози в крові, а також наявності нових медикаментів, які здатні поліпшити контроль цукру в крові, змушують внести зміни в стратегію ведення хворих з ЦД. Тому важливо, щоб усі лікарі переглянули свій підхід до амбулаторного лікування таких пацієнтів (див. таблицю).

Я розпочну статтю з обговорення діагностики діабету та огляду потенційно зворотних причин цього захворювання. Потім звернусь до важливості підтримання суворого контролю рівня глюкози в крові і розповім про те, як отримати максимальну користь з моніторингу рівня глюкози в амбулаторних умовах. І на закінчення обговорю лікування інсуліном і оральними гіпоглікемічними препаратами, включаючи два найновіших препарати з цієї категорії — метформін і акарбозу.

Коли треба запідозрити діабет?

Припустимо, що отримано такі показники рівня глюкози в крові внаслідок рутинного виконання аналізу крові. Чи повинні ви запідозрити, що якийсь із пацієнтів або всі вони мають ЦД?

25-річний чоловік з рівнем глюкози 10 ммоль/л.

75-річний чоловік з рівнем глюкози 12,3 ммоль/л.

75-річний чоловік з рівнем глюкози 17,9 ммоль/л.

Оскільки жоден з цих аналізів не був виконаний натще, виникають питання: Як толерантність до глюкози змінюється з віком і які випадкові показники рівня глюкози є допустимими в різних вікових групах?

Рівень глюкози в крові 10 ммоль/л є патологічно високим у 25-річного чоловіка. Практично неможливо виявити показник рівня глюкози в крові 8,4 ммоль/л і вище в молодій лю-

дини без діабету, навіть якщо вона незадовго до аналізу з'їла кілька тістечок і випила солодкого чаю. У нормі в цій віковій групі показники є значно нижчими. Тому такий результат аналізу повинен вас насторожити.

Толерантність до глюкози знижується з віком. І все ж таки рівень глюкози в крові 12,3 ммоль/л у 75-річного чоловіка перевищує будь-які межі нормальних показників, навіть невдовзі після навантаження глюкозою. Тому такий пацієнт має ненормальний метаболізм глюкози. А випадкове виявлення рівня глюкози в крові 17,9 ммоль/л у 75-річного чоловіка, без сумніву, вказує на діагноз ЦД.

Проаналізуйте глибше перший та другий випадки, коли діагноз все ще не з'ясовано. Подальшим кроком є призначення аналізу глюкози в крові натще. У цьому випадку і 25-річний, і 75-річний пацієнти мають рівень глюкози 8,4 ммоль/л. Чи хтось з них має ЦД? Відповідь: мають обоє.

Ці діагнози ґрунтуються тільки на цифрах: пацієнт, у якого натще рівень глюкози є понад 7,8 ммоль/л при двох визначеннях, має явний діабет. У цьому випадку ніколи не треба робити тест толерантності до глюкози, оскільки він завжди буде патологічним. Окремі авторитетні лікарі вважають, що поріг встановлення діагнозу ЦД потрібно знизити до 7 ммоль/л.

Іноді можна зустріти пацієнтів з невропатією, ретинопатією чи імпотенцією, у яких ви підозрюєте ЦД, хоча рівень глюкози натще є менше 7,8 ммоль/л. Чи вони справді мають діабет? Таким пацієнтам потрібно виконати тест толерантності до глюкози. Якщо після призначення 75 грамів цукру рівень глюкози крові з 60-ї по 90-ту хвилину є понад 11,2 ммоль/л, і на 120-у хвилину також перевищує 11,2 ммоль/л, то таким пацієнтам треба встановити діагноз явного діабету. Немає значення, що натще рівень глюкози в крові був меншим за 7,8 ммоль/л.

Якщо з 60-ї по 90-у хвилину рівень глюкози є понад 11,2 ммоль/л, а на 120-у хвилину менше 11,2 ммоль/л, але більше 7,8 ммоль/л, то в таких випадках встановлюють діагноз порушеної толерантності до глюкози. Важливість визначення таких пацієнтів полягає в тому, що явний діабет виникає принаймні в 25% цих хворих в наступні 5 років, якщо ви не втрутитесь. Проте для більшості з них фізичне навантаження, дієта і зменшення ваги тіла можуть запобігти виникненню ЦД.

Диференціальна діагностика

Перед тим, як вперше встановити діагноз ЦД, завжди проведіть диференціальну діагностику, щоб переконатись, що ви не пропускаєте потенційно виліковну причину. Звичайно, що більшість хворих потраплять у категорію ЦД I чи II типу.

Надзвичайно низький рівень інсуліну, що трапляється при ЦД I типу, робить пацієнтів схильними до виникнення кетоацидозу. При набагато поширенішому II типі ЦД (80% усіх пацієнтів з діабетом) ознакою захворювання є резистентність до інсуліну. Такі хворі, як звичайно, мають підвищений рівень інсуліну в сироватці натще, проте недостатньо, щоб контролювати рівень глюкози, але більш, ніж достатньо, щоб запобігти виникненню кетоацидозу. Проте є кілька атипичних проявів як для I, так і для II типу ЦД, про які потрібно пам'ятати.

Атипичні прояви

Далеко не завжди просто віддиференціювати I тип ЦД від II. У підручниках навіть нині можна досить часто прочитати, що I тип ЦД починається раптово, як грім з ясного неба, з важкого кетоацидозу, тоді як II тип має поступовий початок. Проте в клініч-

Пацієнт, у якого натще рівень глюкози є понад 7,8 ммоль/л при двох визначеннях, має явний діабет. У цьому випадку ніколи не треба робити тест толерантності до глюкози, оскільки він завжди буде патологічним. Окремі авторитетні лікарі вважають, що поріг встановлення діагнозу ЦД потрібно знизити до 7 ммоль/л.

ній практиці прояви ЦД будь-якого типу далеко не завжди збігаються з такими описами. Наприклад, ЦД I типу може початись з класичних ознак і симптомів ЦД II типу (гіперглікемія, полідипсія і поліурія), що може тривати роками до того, як виникне кетоацидоз. Тобто, такий пацієнт може мати достатню секрецію залишкового інсуліну, щоб пригнічувати кетоацидоз, доки не виникне якийсь стрес, наприклад, важке захворювання. Оскільки рівень інсуліну рутинно не визначається, може бути важко передбачити це прогресування. Проте якщо пацієнт молодий, худорлявий і має сімейний анамнез ЦД I типу, пам'ятайте про таку можливість.

І навпаки, ви можете зустріти підлітків, у яких виникає ЦД II типу. Це цікавий підтип діабету, при якому виявляють автосомно-домінантний тип передачі. Описано принаймні три генетичні аномалії в трьох різних хромосомах, одна з яких поєднується з дефектом у глюкокіназі, ферменті острівцевих клітин. Патологічне перероблення цукру призводить до неправильних сигналів, що надходять до острівців. Такий тип ЦД II типу в підлітків не є рідкістю.

Іноді в пацієнта виникає діабетичний кетоацидоз, але коли цю проблему вдається компенсувати, він назавжди залишається з ЦД II типу. Такий тип ЦД описано в 1987 році, він характеризується автосомно-домінантним шляхом передачі і частіше трапляється в чорношкірих.

Полігландулярна недостатність

Цей термін застосовують, визначаючи хворих, які мають антитіла до багатьох ендокринних органів, одним з яких є панкреатичні острівці. Таким хворим встановлюють діагноз ЦД I типу, але вони мають також супутні стани, такі, як тироїдит Гашімото, хвороба Грейва, перніціозна анемія і/чи хвороба Аддісона.

Вторинний діабет

До діабету можуть призводити стани, які є потенційно зворотними. Щоразу, коли ви вперше встановлюєте діагноз ЦД, дайте відповідь на такі запитання:

- Чи можливо, що хворий має надмір антирегуляторного (протиінсулінового) гормону?
- Чи може пацієнт мати знижену толерантність до глюкози внаслідок гіпокаліємії?
- Чи може в хворого бути якась причина, яка призводить до деструкції панкреатичних острівців?

Протиінсулінові гормони

Інсулін призводить до гіпоглікемії, але кілька гормонів (наприклад, катехоламіни, кортикостероїди і гормон росту) протидіють гіпоглікемії. Надмірна секреція будь-якого з цих гормонів може викликати діабет. **Виявивши новий випадок діабету, подумайте про можливість феохромоцитоми, синдрому Кушінґа та акромегалії.** Виконайте скринінгові тести, якщо є підозрілі ознаки і симптоми на додаток до гіперглікемії.

Наприклад, розглянемо випадок, коли в пацієнта виявили гіперглікемію, але який також має гіпертензію, скарги на болі голови, пітливість і серцебиття. У такому випадку причиною діабету може бути феохромоцитома. При відповідному лікуванні (як звичайно, хірургічне видалення пухлини) надмірна секреція катехоламінів припиниться, і ЦД буде виликувано.

Діабет у поєднанні з синдромом Кушінґа (звертайте увагу на місяцеподібне обличчя, "бичачий горб", стрії), як звичайно, діагностується легко, але в окремих випадках виникають затруднення. З анамнезу вдасться виявити хворих, які приймають преднізолон чи інший глюкокортикоїд з приводу захворювання легень або ревматоїдного артрити. У більшості випадків ЦД, індукований глюкокортикоїдами, є зворотним при відміні препарату чи правильному лікуванні синдрому Кушінґа.

Досить легко пропустити акромегалію, якщо її прояви є помірними. Збільшення кистей, стоп чи щелепи може бути малопомітним і спостерігатись тривалий проміжок часу. Надмірна пітливість є ознакою активної акромегалії.

Оскільки секреція антиінсулярних гормонів індукується стресом, знижена толерантність до глюкози чи явний діабет можуть вперше виникнути в хворих, яких госпіталізували з при-

воду серйозного захворювання, такого, як пневмонія чи ІМ. З одужанням хворого рівень цих гормонів у сироватці, а також рівень кінінів та інших цитокинових факторів, як звичайно, повертається до норми. До норми приходять і рівень глюкози в крові.

Одна важлива ремарка: коли ви випикуєте пацієнта з гіперглікемією, індукованою стресом, не призначайте активного медикаментозного лікування для зниження рівня глюкози в крові. Бо дуже ймовірно, що цей пацієнт повернеться до вас через тиждень–два зі скаргами на симптоми гіпоглікемії. Адже резистентність до інсуліну при відсутності стресу зникає.

Гіпокаліємія

Значима гіпокаліємія (рівень калію в крові менше 3 ммоль/л) перешкоджає секреції інсуліну. Тому знижена толерантність до глюкози може виникнути в пацієнтів, які не є діабетиками, але мають низький рівень калію внаслідок гіперальдостеронізму, вживання діуретиків, діареї тощо.

Контроль цукру в крові може погіршитись у явних діабетиків, коли в них виникає гіпокаліємія. Тому, якщо ви виявляєте гіпокаліємію в хворого, який є діабетиком чи в якого знижена толерантність до глюкози, спочатку скоригуйте гіпокаліємію. Переважно більше нічого не потрібно буде робити для корекції рівня глюкози в крові.

Панкреатична деструкція

Є три причини: панкреатит внаслідок алкоголізму чи жовчнокам'яної хвороби (перший трапляється частіше), гемохроматоз і пошкодження острівцевих клітин медикаментами.

Ознаки, за якими відрізняють пацієнтів з діабетом (як звичайно, І тип) внаслідок панкреатиту від інших хворих з діабетом І типу:

— *Як звичайно, вони вимагають значно менших доз інсуліну, оскільки майже всі пацієнти з панкреатитом мають дефіцит і глюкагону.*

— *Їхній стан є досить важким. Пошкодження підшлункової залози, яке руйнує більше 90% острівцевих клітин і викликає діабет, часто буде поєднуватись і з недостатністю екзокринної функції підшлункової залози. Тому такі пацієнти мають як симптоми мальабсорбції, так і ЦД.*

Гемохроматоз є не таким уже й рідкісним захворюванням, але й недостатньо частим, щоб вимагати визначення рівня заліза в сироватці чи залізовв'язуючої здатності сироватки в пацієнта з уперше виявленим ЦД. І все ж таки подумайте про цей діагноз, коли ви бачите:

— *Гепатомегалію чи гепатоспленомегалію. Ці знахідки можуть бути єдиними фізикальними проявами захворювання з накопиченням заліза. Рівень АСТ і АЛТ в сироватці, як звичайно, є хоча б помірно підвищеним.*

— *Прояви артриту в перших трьох метакарпальних суглобах. З незрозумілих причин ця локалізація є досить специфічною для гемохроматозу.*

— *Кардіомегалію. Як звичайно, це є пізня стадія.*

— *Бронзове забарвлення шкіри є дуже пізнім проявом гемохроматозу.*

Лікування, спрямоване на зменшення запасів заліза за допомогою флеботомії, може не вилікувати діабет. Але принаймні це стабілізує його і може допомогти уникнути таких ускладнень, як цироз і гепатома.

Внутрішньовенний пентамідин, який застосовують для лікування пневмонії, викликаной *Pneumocystis carinii* в хворих на СНІД, може зруйнувати острівцеві клітини і викликати діабет.

Значення рівня глюкози в крові

У 1993 році вивчення DCCT поклало край дискусіям про доцільність ретельного контролю рівня глюкози в крові при ЦД І типу. Це вивчення порівнювало ефективність інтенсивної терапії (за допомогою зовнішньої інсулінової помпи або шляхом 3–х і більше на день ін'єкцій інсуліну паралельно з частими вимірюваннями рівня глюкози в крові) з загальноприйнятною

терапією (інсулінові ін'єкції двічі на день) в 1441 пацієнта з ЦД I типу.

Інтенсивна терапія сповільнила виникнення і прогресування діабетичної ретинопатії, нефропатії і невропатії. Однак при інтенсивній терапії в 3 рази частіше спостерігались епізоди важкої гіпоглікемії. Таким чином, хоча метою є строгий контроль рівня глюкози в крові, проте обраний метод лікування повинен враховувати вік пацієнта і його здатність (бажання) витримувати більш інтенсивний метод лікування.

З вивчення DCCT випливають чіткі рекомендації щодо лікування ЦД I типу, проте залишається відкритим питання, чи ці рекомендації потрібно застосовувати для лікування ЦД II типу. Пацієнти з ЦД II типу складають набагато більш гетерогенну групу і набагато більший відсоток усіх хворих з ЦД. Нині проводяться вивчення, щоб відповісти на ці запитання.

І все ж таки вже понад 20 років є докази того, що мікросудинні ускладнення ЦД II типу пов'язані з гіперглікемією так само, як і при ЦД I типу. Одне з вивчень виявило, що хворі, у яких рівень глюкози в крові не перевищував 11,2 ммоль/л протягом дня, практично не мали ураження мікросудинного русла і наслідків цього.

Висновок: Робіть усе можливе для оптимального контролю ЦД. Завданням для популяції пацієнтів з ЦД II типу є підтримання рівня глюкози в крові натще менше 7,8 ммоль/л, і щоб він ніколи не перевищував 11,2 ммоль/л протягом дня. Якщо цього вдається досягти, можна уникнути наслідків ураження мікросудинного русла. Крім того, виявлення порушень ліпідного обміну і досягнення рівня холестерину, який рекомендує Національна програма освіти щодо холестерину (National Cholesterol Education Program), може запобігти макросудинним ураженням чи спинити цей процес.

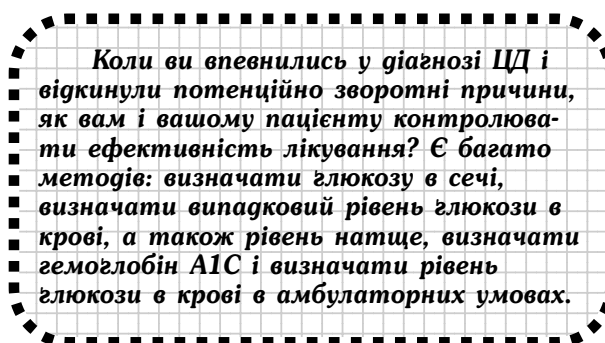
Моніторування рівня глюкози в крові

Коли ви впевнилися у діагнозі ЦД і відкинули потенційно зворотні причини, як вам і вашому пацієнту контролювати ефективність лікування? Є багато методів: визначати глюкозу в сечі, визначати випадковий рівень глюкози в крові, а також рівень натще, визначати гемоглобін A1C і визначати рівень глюкози в крові в амбулаторних умовах.

Переконайте кожного пацієнта, який лікується інсуліном, визначати рівень глюкози в крові в амбулаторних умовах. Але що робити з тими хворими, які приймають оральні гіпоглікемічні препарати, контролюють захворювання лише дієтою або які відмовляються щоденно колоти собі палець і вести детальний щоденник рівня глюкози? Більшість з них визначатимуть рівень глюкози в крові лише час від часу, коли приходять у клініку. У більшості таких пацієнтів також періодично визначатимуть гемоглобін A1C. Але цього недостатньо. Кожен пацієнт повинен мати хоч якийсь уявлення про свій рівень глюкози протягом дня.

Визначення глюкози в сечі

Я є, мабуть, одним з останніх упертих лікарів, які все ще вчать окремих своїх пацієнтів визначати рівень цукру в сечі. Аргументом проти цього підходу є те, що поріг для потрапляння глюкози в сечу є різним у різних людей. Це так: окремі люди повинні мати дуже високий рівень глюкози в крові, щоб виникла глюкозурія. Але якщо вам удалося визначити поріг у конкретного хворого, ви можете сподіватись, що він залишиться стабільним протягом тривалого проміжку часу. У загальному, більшість пацієнтів з уперше виявленим діабетом мають однаковий поріг приблизно на рівні 10–11,2 ммоль/л. Це практично той максимальний показник глюкози в крові, який ще можна допустити. Тому, якщо ви маєте пацієнта з



ЦД II типу, який з будь-якої причини не визначає в амбулаторних умовах рівень глюкози в крові, визначення глюкози в сечі краще, ніж нічого. Це не дасть відповіді, коли рівень глюкози є досить низьким, але вкаже, коли він занадто високий. Ця інформація допоможе визначити, які продукти харчування викликали підйом цукру в сечі, і вчасно зробити корекцію. А якщо це стається часто, то змусить звернутись до лікаря, щоб внести зміни в лікування.

Вимірювання глюкози в крові в амбулаторних умовах

Це найкращий метод контролю інсулінотерапії. Він також дорогий, копіткий і створює додаткові складності для кожного хворого. Тому якщо лікар не отримує максимум корисної інформації з цього методу, то хворий даремно мучиться.

Якщо ваш хворий визначає в амбулаторних умовах рівень глюкози в крові, то чи приносить він до вас на консультацію детальний щоденник з цими записами? Чи він просто в загальних рисах описує вам амплітуду коливань глюкози натще і після їди, причому ви не впевнені, чи правильно пацієнт виконує цей аналіз і веде щоденник.

Найкращий підхід — це використовувати інформацію так, щоб пацієнт міг самостійно коригувати своє лікування. У моїй установі ми видаємо хворим спеціальну карту, яка допомагає отримати максимальну користь з інформації про рівень глюкози в крові.

Визначення гемоглобіну A1C

Визначення глікозильованого гемоглобіну (гемоглобін, ковалентно з'єднаний з глюкозою) є надійним індикатором ступеня гіперглікемії за попередні 2—3 місяці. Переконайтесь, що ви знаєте нормальні межі коливань цього показника у вашій лабораторії, оскільки в різних установах цифри можуть коліватись.

Гемоглобін A1C доцільно визначати принаймні кожних 6 місяців. Завданням для кожного пацієнта є досягти рівня близько верхньої межі норми. Рівень гемоглобіну A1C дуже добре корелює з середніми значеннями численних визначень рівня глюкози в крові і з імовірністю виникнення ускладнень ЦД.

Мета інсулінотерапії

Вибираючи оптимальну дозу інсуліну для хворого на ЦД, незалежно, чи то I, чи II типу, ви повинні знати, наскільки порушена продукція власного інсуліну пацієнта. Нормальна секреція інсуліну має кілька компонентів. Найважливішим є базальний інсулін, котрий запобігає діабетичному кетоацидозу. Повинна бути постійна кількість інсуліну в крові протягом усієї доби. Здорові люди мають невелику кількість (приблизно 5 мк од/мл) протягом ночі, навіть якщо не вечеряли. Якщо б цієї кількості інсуліну не було, людина відразу стала б пацієнтом з ЦД I типу.

Після кожного прийому їжі відбувається стимуляція секреції інсуліну. Найважче досягти доброго контролю рівня глюкози в крові після сніданку, тому що протягом ночі на печінку діяла дуже низька концентрація інсуліну. А для запобігання гіперглікемії повинна секретуватись велика кількість інсуліну.

У пацієнтів з уперше діагностованим ЦД II типу втрачається рання фаза секреції інсуліну (коли хворий щось з'їв і глюкоза вперше абсорбувалась у кров). Друга фаза секреції інсуліну може бути сповільненою і надмірною. При більш важкому ЦД II типу хворий прогресивно втрачає здатність секретувати інсулін у відповідь на прийом їжі.

Таким чином, залежно від стадії діабету ви повинні замінити частково чи повністю нормальну продукцію інсуліну. На жаль, це важко зробити. Це не так, як при заміщенні функції щитовидної залози, коли хворий приймає одну таблетку в день і після цього має постійний рівень тиреоїдного гормону в крові. Терапію інсуліном потрібно дуже точно скоригувати година за годиною, день за днем, спираючись на дані визначення рівня глюкози в крові в амбулаторних умовах.

Ключові моменти діагностики та лікування цукрового діабету

1. Діагноз діабету легко встановити на основі цифр.
2. Проведіть диференціальну діагностику, вперше встановлюючи діагноз ЦД: I тип, чи II тип, чи II тип ЦД в юнака, чи вторинні причини.
3. Контроль рівня глюкози та ліпідів у сироватці є важливим у всіх пацієнтів з ЦД і вимагає моніторингу.
4. Пацієнти, які перебувають на інсулінотерапії, повинні визначати рівень глюкози в крові в амбулаторних умовах і проводити самокорекцію доз інсуліну.
5. Кілька нових препаратів поліпшили нашу здатність досягати задовільного контролю рівня глюкози в крові.

Лікування може коліватися від найпростішого режиму — 1 ін'єкція інсуліну NPH на день, до набагато складніших режимів — 3—4 ін'єкції на день простого інсуліну в комбінації з інсуліном проміжної тривалості дії та довгодіючим інсуліном.

Режим лікування залежить від того, скільки інсуліну пацієнт сам секретує. Наприклад, ви маєте хворого з ЦД II типу, який робить 1 ін'єкцію інсуліну NPH вранці і має ідеальний контроль рівня глюкози в крові. Такі хворі можуть секретувати багато власного інсуліну на додаток до екзогенної дози. Призначений вами інсулін NPH просто позбавляє підшлункову залозу хворого від необхідності виділяти додаткові кількості інсуліну протягом дня. І тому хворий може засвоювати глюкозу, яка надходить в організм.

З прогресуванням ЦД II типу, коли рівень глюкози в крові натще перевищує 14 ммоль/л, пацієнти можуть секретувати лише невелику, постійну кількість базального інсуліну, чого вистачає лише для запобігання діабетичному кетоацидозу. Проте зовсім не виділяється додатковий інсулін у відповідь на прийом їжі. Це є хворі з II типом ЦД, які вимагають складніших режимів лікування, що складаються з простого інсуліну в комбінації з інсуліном NPH.

Пацієнти з ЦД I типу взагалі не секретують інсулін, так що ви повинні забезпечити базальний інсулін, чи то у вигляді довгодіючого препарату, чи за допомогою помпи, а також болюси простого інсуліну перед кожним прийомом їжі. Такі пацієнти вимагають численних ін'єкцій протягом дня, і їм потрібно чітко пояснити все з самого початку.

Оральні гіпоглікемічні препарати

Сульфонілсечовина

Оральні гіпоглікемічні препарати, що належать до цієї підгрупи, незалежно, першої чи другої генерації, мають однаковий механізм дії. На панкреатичних острівцях є рецептори сульфонілсечовини, до яких кожен з цих препаратів приєднується і полегшує секрецію інсуліну. Ці рецептори є калієвими каналами, і коли сульфонілсечовина зв'язується з ними, вони частково деполаризують клітини острівців і викликають секрецію інсуліну при набагато нижчих рівнях глюкози в крові.

Суттєвими відмінностями між різними препаратами сульфонілсечовини є лише їхня потужність і період півіснування. Від останнього залежить частота дозувань, і це є основною причиною, чому надають перевагу одним препаратам перед іншими. Окремі з цих препаратів мають специфічні унікальні побічні ефекти. Хлорпропамід, наприклад, може викликати синдром недостатнього виділення антидіуретичного гормону, а також реакції за типом дисульфірамової.

Препарати сульфонілсечовини спочатку є ефективними в більшості хворих, але спостерігається великий процент вторинної неефективності. Хоча інколи неефективність є наслідком специфічних причин, наприклад, інфаркту, системних захворювань чи невідповідності хворого до лікування, проте після перших 5 років застосування ці препарати втрачають

ефективність у 5% хворих щороку. Тоді пацієнти повинні приймати інсулін чи вдатися до комбінованої терапії з одним з двох нових препаратів — метформіном чи акарбозою.

Метформін

Метформін є бігуанідом і має принципово інший механізм дії, ніж препарати сульфонілсечовини. Він зменшує продукцію глюкози печінкою (приблизно на 30%, згідно з одними даними) і збільшує утилізацію глюкози скелетними м'язами. Метформін також має здатність знижувати концентрацію ліпідів у крові (тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів низької густини і загального холестерину).

За даними одного великого вивчення метформін знизив рівень глюкози в крові натще в середньому на 2,9 ммоль/л. Якщо цього достатньо для конкретного пацієнта, тоді метформін можна застосовувати у вигляді монотерапії. У тому самому вивченні групі хворих, яким не вдалось контролювати рівень глюкози самим лише сульфаніламідом, давали метформін (до 2.500 мг/день) разом з максимальною дозою глібуриду (20 мг/день). Рівень глюкози в крові знизився в них натще у середньому на 3,5 ммоль/л. Проте мій власний досвід переконує, що ця цифра є мінімальною. Я бачив пацієнтів, які досягали драматичного поліпшення в контролі рівня глюкози при такому лікуванні. Це хворі, які мали всі шанси перейти на інсулінотерапію. Комбінація з метформіном навіть дала можливість знизити дозу глібуриду.

Попередник метформіну — фенформін — був заборонений до застосування 20 років тому, оскільки сприяв частому виникненню молочнокислого ацидозу. Десятирічний досвід Європи щодо застосування метформіну не виявив цієї проблеми. Проте виробники препарату застерігають щодо специфічних протипоказів до його застосування. Не призначаєте метформін у таких випадках:

— *Захворювання нирок чи їх дисфункція (рівень креатиніну в сироватці 133 мкмоль/л і вище в чоловіків, 124 мкмоль/л і вище в жінок).*

— *Дисфункція печінки чи зловживання алкоголем.*

— *При госпіталізації з приводу гострого захворювання, коли у хворих може виникнути дегідратація і коли вони схильні до метаболічного ацидозу.*

До досить частих, але, як звичайно, транзиторних побічних ефектів метформіну зараховують діарею, абдомінальний дискомфорт, анорексію і нудоту.

Акарбоза

Це інгібітор альфа-глюкозидази, який перешкоджає всмоктуванню в кишках комплексних карбогідратів. Акарбоза нормалізує толерантність до глюкози в пацієнтів, у яких вона помірно знижена, але які не є явними діабетиками. Крім того, вона поліпшує абсорбцію крохмалю в пацієнтів з явним ЦД I чи II типу.

Місце акарбози в лікуванні хворих на ЦД ще не зовсім чітко визначено. Окремі авторитетні лікарі вважають, що її потрібно застосовувати у випадках помірно зниженої толерантності до глюкози, щоб запобігти виникненню явного діабету. Очевидно, що першим кроком для таких пацієнтів повинно бути зниження ваги тіла, а не прийом медикаментів.

Інші вважають, що роль акарбози є подібною до метформіну. Тобто, якщо ефективність препарату сульфонілсечовини знижується, акарбоза може зменшити рівень глюкози натще і після прийому їжі якраз достатньо, щоб уникнути необхідності призначати інсулін. Я знаю лише про одне дослідження, яке порівнювало ефективність акарбози і метформіну при названих обставинах, і виявило подібну ефективність обох препаратів.

Перевагою акарбози є те, що вона не всмоктується в кров і її застосування не протипоказане пацієнтам із захворюванням нирок. Вона діє лише в кишках, блокуючи фермент, який розщеплює крохмаль. Її недоліком, однак, є прямий результат механізму дії. Оскільки крохмаль не всмоктується скоро, він просувається по кишках далі, і на нього діють кишкові бактерії, утворюючи газ. Таким чином, здуття живота є основним побічним ефектом акарбози.

Переклав **Володимир Павлюк**

Коментар

Цукровий діабет є однією з визначальних проблем сучасної терапевтичної і хірургічної ендокринології. Це зумовлюється, з одного боку, значним зростанням захворюваності на цукровий діабет за останні десятиріччя, а з іншого, тим, що специфічна цукрознижуюча терапія сприяє збільшенню тривалості життя хворих, у зв'язку з чим діабетичні ангіопатії почастишали. Таким чином, профілактика судинних порушень, пошук шляхів і методів їх лікування є провідними в сучасній діабетології.

Тепер є принаймні чотири основні патогенетичні моделі судинних порушень при цукровому діабеті: сорбітолова; міоінозитолова; гіпотеза, яка постулює перевагу процесів гіперглікозилювання; гемореологічна модель. Існування цих моделей, у принципі, можливе самостійно, однак цілком імовірно, що розвиток і прояви діабетичних обмінних порушень зумовлені сумарним їх впливом.

Як відомо, рівень глюкози в крові може бути зменшений за допомогою дієтотерапії, використання пероральних цукрознижуючих засобів і введення інсуліну. Однак ці методи лікування не дають можливості досягти фізіологічної нормалізації глікемії. У хворих на інсулінонезалежний цукровий діабет для запобігання епізодам постпрандіальної гіперглікемії використовують інгібітори альфа-глюкозидази, які затримують всмоктування вуглеводів і, відповідно, зменшують рівень глюкози в крові, а також ризик розвитку судинних порушень. Такий підхід до лікування, який не потребує використання активних гіпоглікемічних засобів, отримав назву "глікомодуляція".

У статті Dr. Cohen акцентується увага власне на використанні інгібіторів альфа-глюкозидази в лікуванні цукрового діабету та його судинних ускладнень. Ця група препаратів і, зокрема, основний представник — Глюкобай — діють у кишках, пригнічують інтестинальні альфа-глюкозидази і, відповідно, пригнічують всмоктування вуглеводів, глюкози. **Глюкобай опрацьовано в науково-дослідних лабораторіях фірми "Байєр АГ"**. Активною субстанцією препарату є акарбоза — псевдотетрасахарид, отриманий біологічним шляхом.

Акарбоза настільки "відповідає" місцям зв'язування вуглеводів, що її відповідність ферментам приблизно в 1.000—10.000 є вищою, ніж у харчових вуглеводів. Однак необхідно зауважити, що власне сама акарбоза під час зв'язування із ферментами не гідролізується. Окрім того, як будь-який складний вуглевод, акарбоза не може всмоктуватись в інтактній формі і, відповідно, практично не надходить у кров.

Згідно з останніми даними, Глюкобай збільшує секрецію глюкагоноподібного пептиду 1, який є ендогенним стимулятором першої фази секреції інсуліну у відповідь на збільшення концентрації глюкози в крові. Таким чином, цей препарат опосередковано бере участь у нормалізації секреції інсуліну: відновлює продукування інсуліну в першій фазі і запобігає розвитку гіперінсулінемії в другій, що є важливим фактором у запобіганні становленню і розвитку діабетичних судинних порушень.

Олександр Сергієнко,

доктор медичних наук, доцент кафедри ендокринології

Львівського медичного університету