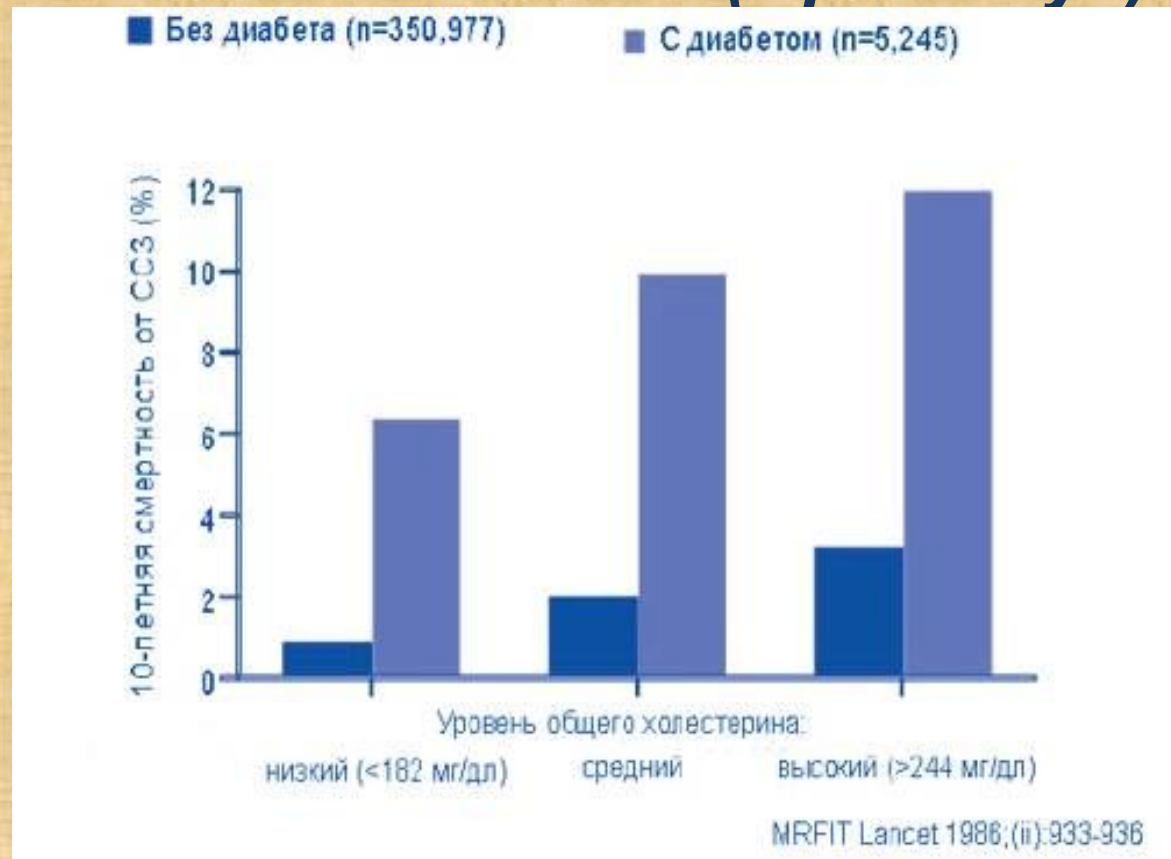


ПОЗДНИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

*Красивина Ирина Геннадьевна
доцент кафедры
госпитальной терапии ЯГМА*



**“Диабет — загадочная
болезнь. Это ужасное
страдание, ...
растворяющее плоть и
конечности в мочу.”
(Аретаиус)**



А.М.Мкртумян, 2006

ПОЗДНИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

□ **Общность**

патогенеза для СД1
и СД2

□ **Развиваются в
тканях, не
зависимых от
инсулина**

□ **Неспецифичны**

□ **Предотвратимы**

при адекватном
контроле гликемии

- *Хроническая гипергликемия*
 - **глюкозотоксичность**
 - Гликирование белков
 - клеточных мембран
 - Сорбитоловый путь
 - утилизации глюкозы
 - гиперкоагуляция
 - Нарушения генетического
 - аппарата клеток

Классификация поздних осложнений СД

Макроангиопатии

Ишемическая болезнь сердца

Цереброваскулярные заболевания

Периферические ангиопатии

Микроангиопатии

Ретинопатия

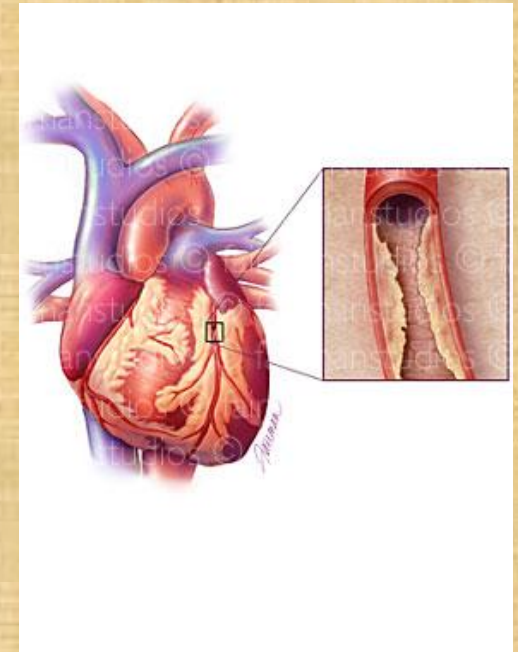
Нефропатия

Нейропатии

Синдром диабетической стопы

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ МАКРОАНГИОПАТИЯ

- Атеросклероз крупных артерий
- Склонность к малосимптомному и атипичному течению
- Одинаковая частота у мужчин и женщин
- Развитие в более молодом возрасте
- Повышенная смертность от ССЗ



Факторы риска атеросклеротического поражения артерий

ОБЩИЕ ДЛЯ ВСЕЙ ПОПУЛЯЦИИ	СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ДЛЯ ДИАБЕТА
<p>Артериальная гипертония</p> <p>Ожирение</p> <p>Гиперлипидемия</p> <p>Гиперкоагуляция</p> <p>Курение</p> <p>Злоупотребление алкоголем</p> <p>Менопауза</p> <p>Малоподвижный образ жизни</p> <p>Наследственная предрасположенность</p>	<p>Гипергликемия</p> <p>Гиперинсулинемия</p> <p>Инсулинорезистентность</p> <p>Диабетическая нефропатия (микроальбуминурия, протеинурия)</p>

ДИАБЕТИЧЕСКИЕ МИКРОАНГИОПАТИИ

	НЕФРОПАТИЯ	РЕТИНОПАТИЯ
стадия	Микроальбуминурии (МАУ)	непролиферативная
стадия	Протеинурии с сохранной азотовыделительной функцией почек	препролиферативная
стадия	ХПН	пролиферативная

ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ДИАБЕТИЧЕСКИХ МИКРОАНГИОПАТИЙ

НЕМОДИФИЦИРУЕМЫЕ

- ДЛИТЕЛЬНОСТЬ
САХАРНОГО ДИАБЕТА
- ГЕНЕТИЧЕСКИЕ
ФАКТОРЫ

МОДИФИЦИРУЕМЫЕ

- ✓ ГИПЕРГЛИКЕМИЯ
- ✓ АРТЕРИАЛЬНАЯ
ГИПЕРТЕНЗИЯ
- ✓ ДИСЛИПИДЕМИЯ

Обучение больных методам самоконтроля гликемии и артериального давления -
обязательное условие профилактики и успешного лечения осложнений СД!



ДИАГНОСТИКА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Диагностические показатели альбуминурии

	Альбуминурия		Концентрация альбумина в моче (мг/л)	Соотношение альбумин / креатинин мочи (мг/ммоль)
	Утренняя порция (мкг/мин)	За сутки (мг)		
Нормоальбуминурия	< 20	< 30	< 20	< 2,5 (мужчины) < 3,5 (женщины)
Микроальбуминурия*	20-199	30-299	20-199	2,5-25,0 (мужчины) 3,5 – 25,0 (женщины)
Протеинурия'	> 200	> 300	> 200	> 25

* Микроальбуминурия и протеинурия считаются доказанными при наличии двух положительных результатов в течение 1 месяца

Формула Кокрофта - Голта

СКФ = (140 - возраст в годах) x масса тела в кг / (72 x концентрация в крови креатинина в мг%) x 0,85 (у женщин)

Или

СКФ = (140 - возраст в годах) x масса тела в кг / концентрация в крови креатинина в мкмоль/л) x 1,23 (у мужчин)

АЛГОРИТМ СКРИНИНГА ПРОТЕИНУРИИ И МИКРОАЛЬБУМИНУРИИ

Определение уровня креатинина сыворотки и расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Кокрофта - Голта

Исследовать **протеинурию** (ПУ) в общем анализе мочи (при отсутствии мочевой инфекции) – **ТЕСТ СЧИТАЕТСЯ ПОДТВЕРЖДЕННЫМ ПРИ ДВУХ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ АНАЛИЗАХ ИЗ ТРЕХ, ПРОВЕДЕННЫХ В ТЕЧЕНИЕ 1 МЕСЯЦА**

При отсутствии протеинурии проводится тест на **микроальбуминурию (МАУ)**, который также считается подтвержденным при двух положительных анализах из трех, проведенных в течение 1 месяца

Оценка результатов и заключение о стадии хронической болезни почек (ХБП)

СТАДИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ СД*

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) мл/мин/1.73 м ²	С признаками поражения почек (изменения мочи и/или данные визуализирующих методов исследования)	Без признаков поражения почек
≥ 90	1	Норма
89 – 60	2	Норма
59 – 30	3	3
29 – 15	4	4
< 15 или диализ	5	5

МОНИТОРИНГ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

(краткости определения)

параметр	МАУ	ПУ	ХПН
НвА1с	3 мес	3 мес	3 мес
Альбумин/ протеинурия	6 мес	6 мес	1 мес
АД	ежедневно	Утро/вечер	Утро/вечер
Креатинин сыворотки	1 год	6 мес	1 мес
СКФ	1 год	6 мес	1 мес
Липиды сыворотки	1 год при норм.зн. 3 мес при лечении статинами	6 мес при норм.зн. 3 мес при лечении статинами	3 мес
Гемоглобин	6 мес	6 мес	3 мес
Осмотр стоп	Каждый визит	Каждый визит	Каждый визит
паратгормон	-	-	3 мес
денситометрия			1 год

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕВРОПАТИЯ

- ◎ **Сенсомоторная** (острая сенсорная, хроническая дистальная симметричная, фокальные формы)
- ◎ **Автономная** (кардиоваскулярная, гастроинтестинальная, урогенитальная, нарушение функции зрачка и потовых желез, утрата вегетативной фазы гипогликемии)

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕНСОМОТОРНАЯ НЕЙРОПАТИЯ

- ◎ Комбинированное поражение сенсорных, моторных и автономных волокон
- ◎ Первые клинические проявления определяются на стопах
- ◎ Нарушения вибрационной, температурной, болевой, тактильной чувствительности
- ◎ Снижение рефлексов нижних конечностей
- ◎ Гиперэкстензия плюснефаланговых и гиперфлексия межфаланговых суставов
- ◎ Признаки периферической автономной дисфункции (похолодание стоп, расширение вен дорсальной поверхности стоп, гиперкератозы в местах наибольшего давления)

Шкала нейропатических симптомов

Жжение, онемение, покалывание.	2
Утомляемость, судороги, боли,	1
Локализация:	
стопы	2
икры	1
другая	0
Время возникновения:	
ТОЛЬКО НОЧЬЮ	2
ночью или днем	1
днем	0
сразу после пробуждения	1
Уменьшение симптоматики:	
при ходьбе	2
в положении стоя	1
в положении лежа	0

АВТОНОМНАЯ НЕВРОПАТИЯ

- ◎ **Кардиоваскулярная** (тахикардия покоя, ортостатическая и постпрандиальная гипотензия, удлинение интервала QT)
- ◎ **Урогенитальная** (никтурия, атония мочевого пузыря, эректильная дисфункция, ретроградная эякуляция, сухость влагалища)
- ◎ **Гастроинтестинальная** (дисфагия, тошнота, рвота, запор, диарея, ночное недержание кала, гипокинезия желчного пузыря, гастропарез)
- ◎ **Нарушение функции зрачка и потовых желез**

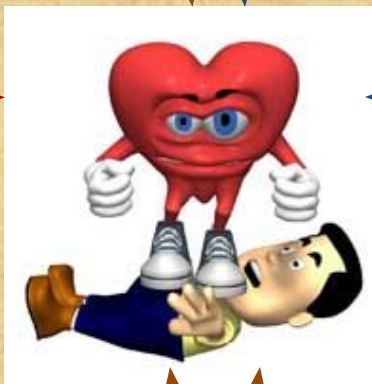
Синдром диабетического сердца

Снижение коронарного резерва:
макроангиопатия
+
микроваскулярная дисфункция

Инсулинорезистентность: энергообеспечение кардиомиоцитов за счет окисления жирных кислот

Гипогликемии:
Гиперкатехоламинемия, инфаркты, инсульты

Гиперкоагуляция:
тромбозы в сосудах различного калибра



Вегетативная кардиоваскулярная нейропатия:
повышение риска фатальных аритмий и внезапной сердечной смерти

Диабетическая нефропатия:
риск развития кардиоваскулярных событий возрастает при снижении СКФ менее 90 мл/мин

ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПРИ ПОЗДНИХ ОСЛОЖНЕНИЯХ САХАРНОГО ДИАБЕТА



Принципы терапии поздних осложнений сахарного диабета

- Достижение адекватного контроля гликемии (компенсация сахарного диабета)
- Раннее выявление (своевременный скрининг, диспансеризация больных СД)
- Консультация и лечение выявленных осложнений у соответствующих специалистов (кардиолог, кардиохирург, офтальмолог, нефролог, невропатолог, хирург-гидиатр)

Лимит возможностей крайне строгой компенсации гликемии

- ACTION TO CONTROL CARDIOVASCULAR RISK IN DIABETES (**ACCORD**) (*Siegel D, Swislocki AL. The ACCORD Study: the devil is in the details. Metab Syndr Relat Disord. 2011 Apr;9(2):81-84.*)
- Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified-Release Controlled Evaluation (**ADVANCE**) study (*Zoungas S, Chalmers J, Kengne AP, et al. The efficacy of lowering glycated haemoglobin with a gliclazide modified release-based intensive glucose lowering regimen in the ADVANCE trial. Diabetes Res Clin Pract. 2010 Aug;89(2):126-33.*)
- Veterans Affairs Diabetes Trial (**VADT**) (*Anderson RJ, Bahn GD, Moritz TE, et al. VADT Study Group. Blood pressure and cardiovascular disease risk in the Veterans Affairs Diabetes Trial. Diabetes Care. 2011 Jan;34(1):34-8.*)

«Критические замечания» к результатам исследований **ACCORD,** **ADVANCE, VADT**

- Комбинированное лечение
статином, аспирином,
ингибитором АПФ и диуретиком
представляется эффективным и не
дающим выраженных побочных
эффектов.

(В. Шварц (Германия),

Клиническая медицина, 2011, № 3, с. 18 -

Рекомендации по приему Аспирина больным сахарным диабетом (по данным АДА, 2002)

■ Вторичная профилактика у больных СД с признаками заболевания ССС:

- инфаркт миокарда в анамнезе;
- аортокоронарное шунтирование;
- инсульт или преходящие нарушения мозгового кровообращения;
- заболевания периферических сосудов;
- стенокардия.

■ Первичная профилактика больных СД(1 и 2 типов) с высоким риском:

- ишемическая болезнь сердца в семейном анамнезе;
- курение;
- гипертензия;
- ожирение (ИМТ > 27,3 кг/м² у женщин и ИМТ > 27,8 кг/м² у мужчин);
- альбуминурия (микро- или макро-);
- дислипидемия;
- возраст > 30 лет.

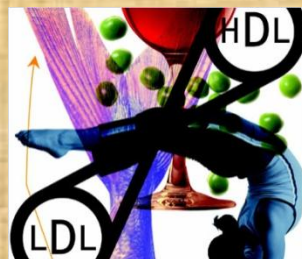
Показатели контроля липидного обмена

Показатели, ммоль/л (мг/дл)	Целевые значения	
	Мужчины	Женщины
(Общий холестерин	< 4,5 (< 175)	
Холестерин ЛНП	< 2,6 (< 100)"	
Холестерин ЛВП	> 1,0 (> 35)	> 1,2 (> 46)
Триглицериды	< 1,7 (< 150)	

" < 1,8 (< 70) — для лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Если указанные цели не достигаются, несмотря на использование максимально переносимых доз статинов, то удовлетворительным результатом терапии считается снижение концентрации Х-ЛПНП на 30 — 40 % от исходной.

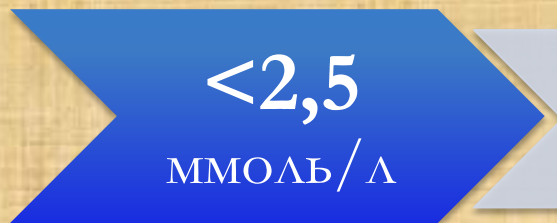
Если при лечении адекватными дозами статинов целевые показатели липидов не достигнуты, может назначаться комбинированная терапия с добавлением фибратов, эзетимиба, никотиновой кислоты или секвестрантов желчных кислот



Европейское общество кардиологов (ESC) и Европейская ассоциация по изучению диабета (EASD) рекомендуют более низкие целевые уровни ЛПНП

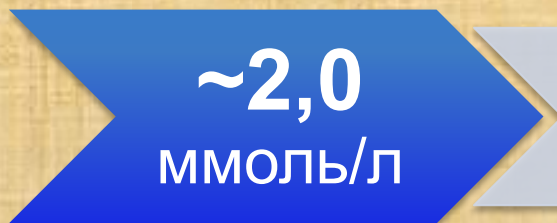
ЛПНП
(ммоль/л)

120



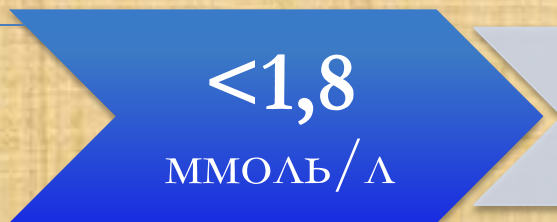
Пациенты с ИБС или СД

100



Пациенты с ИБС или СД
(по возможности)

80



Пациенты с ИБС и СД

Гиполипидемические препараты

- Секвестранты желчных кислот
- Никотиновая кислота
- Фибраты
- Ингибиторы ГМГ КоА редуктазы (статины)

Российские рекомендации «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза», IV пересмотр, 2009

Ингибиторы Гидрокси-МетилГлутарил КоА редуктазы (статины)

- Основные эффекты: ↓ХС ЛНП на 27-55%; ↓ТГ на 10-35%; ↑ХС ЛВП на 4-15%
- Значимые побочные эффекты:
 - Миопатия
 - Увеличение печеночных трансаминаз
- Противопоказания:
 - Абсолютные: болезни печени
 - Относительные: использование определенных лекарств

Статины (ингибиторы ГМГ-КО-А редуктазы)

Международное непатентованное наименование	Дозы (начальная - максимальная), мг/сут	Эквивалентные дозы, мг/сут
I. Ловастатин	10 - 80	80
Правастатин	10 - 40	80
Симвастатин	10 - 80	40
II. Флувастатин	20 - 80	80
III. Аторвастатин	10 - 80	20
IV. Розувастатин	5 - 40	10

Эффективность статинов в снижении уровня ХС ЛПНП

	10 мг	20 мг	40 мг
Правастатин	0.95 (-20%)	1.17 (-24%)	1.38 (-29%)
Симвастатин	1.31 (-23%)	1.54 (-32%)	1.78 (-37%)
Аторвастатин	1.79 (-31%)	2.07 (-43%)	2.36 (-49%)
Розувастатин	1.84 (-44%)	2.32 (-48%)	2.56 (-53%)



Доза статина недостаточна для больных высокого риска

Law, Wald, Rudnika BMJ 2003;

Тактика ведения пациента с диабетической нефропатией

Общие принципы:

Оптимальная компенсация углеводного обмена ($HbA1c < 7\%$)

Целевое АД = 130/80 мм рт.ст.

Стадия МАУ	ингибиторы АПФ или АРА в субпрессорных дозах при нормальном АД и в среднетерапевтических дозах – при повышении АД > 130/80 мм.рт.ст - постоянно; противопоказаны в период беременности. гликозаминогликаны (Сулодексид) - 2 курса в год коррекция дислипидемии (если есть) диета с умеренным ограничением животного белка (<1 г / кг МТ)
Стадия протеинурии	ингибиторы АПФ или АРА - постоянно; противопоказаны при беременности гликозаминогликаны (Сулодексид) - 2 курса в год коррекция дислипидемии (если есть) – постоянно ограничение животного белка до 0,8 г белка/кг МТ избегать применения нефротоксических средств (контрасты, антибиотики, НПВП) эритропоэтин при $Hb < 110$ г/л.
Стадия ХПН	Диализ

Ингибиторы АПФ

МНН	Оригинальный препарат фирмы-разработчика	Генерики
Каптоприл	капотен	тензиомин, ангиоприл, апо-капто, рилкаптон, ген-каптоприл, каптоприл-мик
Эналаприл	ренитек	энап, эднит, берлиприл, кальпирен, миниприл, миоприл, эналаприл-акри, веро-эналаприл, эналаприл- ICN , энам
Лизиноприл	В России не зарегистрирован	синоприл, диротон, лизорил, даприл
Квинаприл	аккупро	
Рамиприл	тритаце	корприл
Трандолаприл	гоптен	
Фосиноприл	моноприл	
Периндоприл	престариум	коверекс
Моэксприл	моэкс	
Беназеприл	лотензин	
Изаприл	изаприл	

НЕФРОПРОТЕКЦИЯ ПРИ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Антигипертензивные препараты	Число больных	Динамика среднего АД (%)	Динамика протеинурии (%)
Ингибиторы АПФ	1061	-12	-45
Антагонисты кальция:	398	-12	-17
Верапамил/дилтиазем	74	-19	-41
Ингибитор АПФ + верапамил /дилтиазем	45	-17	-78*

БРА. Классификация по химической структуре

Лекарственное средство	Химическая группа	Фармакологическая активность	Характер связи с рецептором	Сродство к рецепторам АТ I
Валсартан	Негетероциклический	+	Неконкурентная	2,4
Ирбесартан	Бифенилтетразол	+	Неконкурентная	1,2—4,1
Кандесартан	Бифенилтетразол	Пролекарство (CV 11974)	Неконкурентная	0,7—7,4
Лозартан	Бифенилтетразол	Пролекарство (E3174)	Неконкурентная	19 (3,7)
Телмисартан	Небифенилтетразол	+	Неконкурентная	1,2
Эпросартан	Небифенилтетразол	+	Конкурентная	1,5

ЛЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

Основные направления терапии:

- Нормализация гликемии
- Предотвращение осложнений со стороны стопы
- Уменьшение боли



МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

- **Препараты альфа-липоевой кислоты** (тиоктацид, берлитион, эспа-липон, октолипен, тиогамма)
- **Витамины группы В** (мильгамма, бенфолипен, нейромультивит, нейрокомплит)
- **Симптоматические средства при болевом синдроме** (противосудорожные, антидепрессанты)
- Габапентин, прегабалин

Синдром диабетического сердца – возможности уменьшения рисков

Снижение коронарного резерва:

Контроль АД - иАПФ (БРА)
Коррекция дислипидемии -
статины/фибраты
Контроль ЧСС/потребления кислорода
- бета-адреноблокаторы
(небиволол, карведилол, бисопролол,
метопролола сукцинат)

Диабетическая нефропатия:

ингибиторы АПФ (БРА)
+
недигидропиридиновые
антагонисты Са

Вегетативная кардиоваскулярная нейропатия:

Тиоктовая кислота,
витамины группы В



Гипогликемии:

адекватные целевые
цифры
гликемического
контроля,
терапевтическое
обучение больных
СД

Инсулинорезистентность:

метформин,
адекватная физическая
активность

Гиперкоагуляция:

дезагреганты