**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

 **ОШСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**

 **МЕДИЦИНСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ**

 **КАФЕДРА «ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ 2»**

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |

 «**Обсуждено**»\_\_\_\_\_\_\_  **«*Утверждено****» -*

на заседании кафедры Председатель УМС

Прот.№\_\_\_от\_\_\_\_\_\_\_2021г факультета\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Зав.каф. Садыкова А.А.­­­­­­\_\_\_\_\_\_\_\_ **Т**урсунбаева А.Т.

План-разработка практического занятия №2

на тему: **Сахарный диабет I и II типа**

по дисциплине: **«Эндокринология»**

для студентов, обучающихся по специальности:

**(560001) Лечебное дело**

Составили: Джеенбекова Д.К

 Айтиева А.К.

**Тема практического занятия:**

«**Сахарный диабет I и II типа »** (100мин)

**План занятия:**

1. Определение сахарного диабетаI и II типа .
2. Основные причины развития сахарного диабетаI и II типа .
3. Классификация сахарного диабета.
4. Симптомакомплекс сахарного диабета I и II типа.
5. Диагностические критерии сахарного диабета .
6. Особые дифференциально-диагностические указания сахарного диабета I и II типа.
7. Необходимые лабораторно-инструментальные методы исследования.
8. Тактика лечения сахарного диабета I и II типа.

**Задачи:**

 1. Формировать умения анализировать, активно использовать полученные знания и умения в профессиональной деятельности.

 2. Формировать готовность и способность целесообразно действовать в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи в конкретных клинических ситуациях.

 3. Формировать готовность и способность мобилизовать профессионально важные качества (толерантность, ответственность, способность работать в коллективе, стремление к саморазвитию), обеспечивающие продуктивность трудовой деятельности специалиста.

 **Вид занятия:** практическое

**Контрольные вопросы:**

1. Дайте определение понятию сахарный диабет I и II типа.
2. Назовите причины возникновения сахарного диабета I типа.
3. Перечислите классификацию сахарного диабета.
4. Расскажите клиническую картину сахарного диабета I и II типа.
5. Назовите диагностические критерии сахарного диабета I и II типа.

 7. Охарактеризуйте лабораторно-инструментальные методы исследования.

 8. Расскажите тактику лечения сахарного диабета I и II типа.

**Цель практического занятия:**

1. Методическая цель – организовать и провести занятие в соответствии с требованиями рабочей программы с применением различных методов и способов обучения для достижения поставленных целей.
2. Учебная цель-

- Повторить методы клинического обследования пациента с пневмонией.

- Дать студентам представление об этапах диагностического поиска и лечения нозологий.

1. Формировать общие и профессиональные компетенции:

**Средства обучения и контроля:**

 1. методическая разработка занятия

 2. учебно-методическое пособие для самоподготовки студентов к занятию

 3. дидактические средства контроля и тренажа:

1. тестовые задания;
2. ситуационные задачи с эталоном ответов;

**Формы контроля:**

|  |  |
| --- | --- |
| **Форма контроля** | **Цель** |
| Индивидуальный устный | 1.выявить уровень теоретической подготовки, умения оперировать знаниями;2.определить уровень логического, клинического мышления;3.развивать речь |
| Индивидуальный письменный | * выявить уровень подготовленности всей группы и каждого студента в отдельности
 |
| Практический* решение учебных заданий проблемного характера
* выполнение практических действий, заданий
 | * выявить уровень самостоятельного мышления, умения анализировать явления, выделять главное
* определить уровень клинического (профессионального) мышления;
* проверить умение выполнения манипуляции, практического действия.
 |

**Междисциплинарные связи:**

|  |  |
| --- | --- |
| *Дисциплины и профессиональные модули* | *Тема* |
| 1. Общепрофессиональные дисциплины- Анатомия и физиология человека- Латинский язык | * Эндокринология
* Терминология.
 |
|  Диагностическая деятельность- Пропедевтика клинических дисциплин  | * Методы обследования пациентов с сахарным диабетом.
* Дополнительные методы обследования пациентов с сахарным диабетом.
 |
|  Общепрофессиональные дисциплины - Клиническая фармакология  | * инсулинотерапия
* сахароснижающие средства
* Дезинтоксикационные средства
* Витаминотерапия
 |

**Внутридисциплинарные связи:**

* 1. Заболевания поджелудочной железы
	2. Осложнении сахарного диабета

 **Уровни усвоения: 2**,3

2. – репродуктивный (выполнение деятельности по образцу, инструкции или под руководством);

3. – продуктивный (планирование и самостоятельное выполнение деятельности, решение проблемных задач).

***После изучения темы занятия студент должен уметь:***

* проводить обследование пациента с сахарным диабетом;
* определять тяжесть состояния пациента;
* выделять ведущий синдром;
* проводить дифференциальную диагностику;
* работать с портативной диагностической аппаратурой;
* оказывать посиндромную медицинскую помощь;
* оценивать эффективность оказания медицинской помощи;
* контролировать основные параметры жизнедеятельности;
* осуществлять фармакотерапию;
* осуществлять мониторинг состояния пациента;

**Карта компетенции:**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **№** | **Код и формулировка компетенций** | **Результаты обучения (ООП)** | **Результат обучения (дисциплины)** | **Результаты обучения (темы)** |
| **1** | **ПК-12** - способен анализировать закономерности функционирования отдельных органов и систем, использовать знания анатомо-физиологических особенностей; основные методики клинико-лабораторного обследования и оценки функционального состояния организма взрослого человека и детей, для современной диагностики заболеваний и патологических процессов.**ПК-13** – способен выявлять у пациентов основные патологические симптомы и синдромы заболеваний, используя знания основ медико-биологических и клинических дисциплин, с учетом течения патологии по органам, системам организма в целом, анализировать закономерности функционирования органов и систем при различных заболеваниях и патологических процессах, использовать алгоритм постановки диагноза (осовного, сопутствующего, осложнений) с учетом мкб-10, выполнять основные диагностические мероприятия по выявлению неотложных и угрожающих жизни состояний**ПК-15**- способен назначать больным адекватное лечение в соответствии с диагнозом | **РО-5**-Умеет обрабатывать, анализировать и интерпретировать характер патологического процесса и его клинические проявления посредством использования современных методов исследования.**РО-8** - Может анализировать и интерпретировать полученные данные и назначать адекватное лечение и оказать первичную врачебную помощь, принимать решения при возникновении неотложных и угрожающих жизни ситуацияхпри неотложных и жизнеугрожающих состояниях детей и подростков. | **РОд- 1:****Знает и понимает**:-проведение с прикрепленным населением профилактические мероприятия по предупреждению возникновения наиболее часто встречающихся заболеваний, осуществление общеоздоровительные мероприятия по формированию здорового образа жизни с учетом факторов риска, давать рекомендации по здоровому питанию (ПК-12);**Умеет:****-** проводить с прикрепленным населением профилактические мероприятия по предупреждению возникновения наиболее часто встречающихся заболеваний (ПК-12),**Владеет**: - навыками осуществления общеоздоровительных мероприятий по формированию здорового образа жизни с учетом факторов риска, давать рекомендации по здоровому питанию (ПК-12);**РОд-2:****Знает и понимает**:- назначение больным с наиболее часто встречающимися терапевтическими заболеваниями у взрослого населения в амбулаторных условиях в соответствии с диагнозом (ПК-15).**Умеет:**- назначать больным с наиболее часто встречающимися терапевтическими заболеваниями у взрослого населения в амбулаторных условиях в соответствии с диагнозом (ПК-15).**Владеет**:- методами назначения больным с наиболее часто встречающимися терапевтическими заболеваниями у взрослого населения в амбулаторных условиях в соответствии с диагнозом (ПК-15). | **РОт**: умеет: - правильно собирать анамнез заболевания и жизни больного с сахарным диабетом;- провести объективное исследование больного; - обосновать диагноз- оценить диагностическое значение лабораторных и рентгенологических исследований;- назначить этиопатогенетическое лечение. |

**Ход занятия**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **№** | **Этапы занят** | **Цели этапов занятия** | **Деятельность преподавателя** | **Деятельность студента** | **Методы, механизмы** | **Результаты обучения** | **Оборудование занятия** | **Время**  |
| 1 | Организационный момент | Ознакомление с новой темой, его вопросами | Показ рисунка и комментарий к нему. Преподаватель объявляет тему, цели занятия, акцентирует внимание на важности, сложности изучения данной темы; объясняет ход занятия | Записывают тему и его вопросы | Мозговой штурмВызвать интерес к изучениюматериала, мобилизовать внимание студентов | Обращение внимание студентов к занятию | Доска с проектором, слайд  | 5 мин |
| 2 | Практическая часть | Создание проблемной ситуацииАктивизация мыслительной деятельности. | Демонстрирование ситуации | В решении задач принимают участие все студенты группы; дополняют, исправляют ответы друг друга. Преподаватель контролирует, обобщает ответы студентов | Работа с чек - листом | Акцентирование внимание студентов на рассматриваемые вопросы, участие в командных обсуждениях, свободно выражают свои мнения | Доска с проектором, презентационный материал, чек-листы, натурщик. глюкомер, фонендоскоп, тонометр, лекарственные препараты (аннотации) | 30мин |
| 3 | Оценка и дисскусия работы с чек-листами. | Определение и анализ освояемости пройденного материала, внесение измений на его содержание | Демонстрация ситуационных задач. | Отвечают друг другу на заданные конкретные вопросы.Студенты оценивают собственные действия, умения работать в команде, осмысливают итоги занятия; записывают заработанные баллы, домашнее задание. | Обсуждение ситуационных задач | Самостоятельно используют полученные знания по теме, формируются познавательные компетенции | Чек-листы (Прил.2.) | 10 мин |
| 4 | Оценивание студентов за участия на занятии  | Научить студентов к самооценке и применять 4х шаговый метод Пейтона. | Преподаватель анализирует работу студентов. Определяет степень достижения целей. Выставляет и объявляет оценки. Предлагает записать домашнее задание |  | Выборочный опрос, оценка друг другаОценить успешность достижения целей занятия студентами; определить перспективы последующей работыОриентировать студентов на следующее занятие, акцентировать внимание студентов на основных вопросах темы. | Преподаватель оценивает деятельность студентов и подводит общий итог занятия.Оценка преподавателем формируемых общих и профессиональных компетенций студентов (происходит в ходе наблюдения за деятельностью обучающихся в процессе изучения темы).Преподаватель предлагает домашнее задание, благодарит студентов за занятие. | Примеры вопросов | 5 мин |

 **Формы проверки знаний:**

1. Оперативный опрос на разрезе текущего контроля;
2. Тестовые задания на разрезе рубежного контроля.

**Литература:**

**Основная литература:**

* 1. Лекционный материал
	2. Балаболкин М.И. Эндокринология. – М., Медицина, 1989.
	3. Потемкин В.В. Эндокринология. – М., Медицина, 1986.
	4. Клиническая эндокринология. Руководство под ред. Н.Т.Старковой.- Санкт-Петербург, 2002.
	5. Справочник по клинической эндокринологии. Под ред. Е.А.Холодовой. – Минск, 1996.
	6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология: Учебник.-М.: Медицина, 2000.

 **Дополнительная литература**

* 1. Балаболкин М.И. Сахарный диабет - М., - Медицина, 1994.
	2. Дедов И.И. Введение в диабетологию, - М., Медицина, 1998.
	3. Калюжный И.Т. и соавт. Диффузный токсический зоб. – Фрунзе, 1990.
	4. Осложнения сахарного диабета. Под ред. И.И.Дедова, - М., Медицина, 1995.
	5. Рафибеков Д.С., Калинин А.П. Аутоиммунный тиреоидит. – Бишкек, 1996.
	6. Калини А.П., Камынина Т.С. Надпочечниковая недостаточность. – М., Медицина, 1998.

**Электронные источники:**

1. [www.plaintest.com](http://www.plaintest.com)

2. [www.booksmed.com](http://www.booksmed.com)

3. [www.bankknig.com](http://www.bankknig.com)

4. [www.wedmedinfo.ru](http://www.wedmedinfo.ru)

5. [www.spr.ru](http://www.spr.ru)

**САХАРНЫЙ ДИАБЕТ**

 КЛАССИФИКАЦИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Сахарный диабет (СД) - группа обменных заболеваний, характеризующихся гипергликемией вследствие нарушения секреции и/или эффективности действия инсулина. Хроническая гипергликемия, развивающаяся при СД, сопровождается развитием осложнений со стороны многих органов и систем, в первую очередь, со стороны сердца, кровеносных сосудов, глаз, почек и нервов. СД в общей сложности страдают 5-6 % населения. В экономически развитых странах мира каждые 10-15 лет число больных СД возрастает в 2 раза. Ожидаемая продолжительность жизни при СД снижается на 10-15 %.

Причины развития СД широко варьируют. В подавляющем большинстве случаев СД развивается либо вследствие абсолютного дефицита инсулина (сахарный диабет 1 типа - СД-1), либо вследствие снижения чувствительности периферических тканей к инсулину в сочетании с секреторной дисфункцией β-клеток поджелудочной железы (сахарный диабет 2 типа - СД-2). В ряде случаев отнесение пациента к СД-1 или СД-2 затруднено, тем не менее на практике более значима компенсация СД, а не точное установление его типа. Этиологическая классификация выделяет четыре основных клинических класса СД.

Наиболее часто встречающиеся СД-1 (п. 7.5), СД-2 (п. 7.6) и гестационный СД (п. 7.9) обсуждаются в отдельных главах. На другие специфические типы приходится всего около 1 % случаев СД. Этиология и патогенез этих типов СД представляется более изученной по сравнению с СД-1 и особенно СД-2. Ряд вариантов СД обусловлено моногенно наследуемыми генетическими дефектами функции β-клеток. Сюда относятся различные варианты аутосомно-доминантно наследуемого синдрома MODY (англ. maturity onset diabetes of the young - диабет взрослого типа у молодых), которые характеризуются нарушением, но не отсутствием секреции инсулина при нормальной чувствительности к нему периферических тканей.

Казуистически редко встречаются генетические дефекты действия инсулина, связанные с мутацией рецептора инсулина (лепречаунизм, синдром Рабсона-Мандехолла). СД закономерно развивается при заболеваниях экзокринной части поджелудочной железы, приводящих к деструкции β-клеток (панкреатит, панкреатэктомия, кистозный фиброз, гемохроматоз), а также при ряде эндокринных заболеваний, при которых происходит избыточная продукция контроинсулярных гормонов (акромегалия, синдром Кушинга). Лекарственные препараты и химикаты (вакор, пентамидин, никотиновая кислота, диазоксид и др.) редко являются причиной СД, но могут способствовать манифестации и декомпенсации заболевания у лиц с инсулинорезистентностью. Ряд инфекционных заболеваний (краснуха, цитомегалия, коксаки- и аденовирусная инфекция) могут сопровождаться деструкцией β-клеток, при этом у большинства пациентов определяются иммуногенетические маркеры СД-1. К редким формам иммуноопосредованного диабета относят СД, развивающийся у пациентов со «stiff-rnan»-синдромом (аутоиммунное неврологическое заболевание), а также СД вследствие воздействия аутоантител к рецепторам инсулина. Различные варианты СД с повышенной частотой встречаются при

многих генетических синдромах, в частности, при синдромах Дауна, Клайнфелтера, Тернера, Вольфрама, Прадера-Вилли и ряде других.

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФИЗИОЛОГИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Инсулин синтезируется и секретируется β-клетками островков Лангерганса поджелудочной железы (ПЖЖ). Кроме того, островки Лангерганса секретируют глюкагон (α-клетки), соматостатин (δ-клетки) и панкреатический полипептид (РР-клетки). Гормоны островковых клеток взаимодействуют между собой: глюкагон в норме стимулирует секрецию инсулина, а соматостатин подавляет секрецию инсулина и глюкагона. Молекула инсулина состоит из двух полипептидных цепей (А-цепь - 21 аминокислота; В-цепь - 30 аминокислот) (рис. 7.1). Синтез инсулина начинается с образования препроинсулина, который расщепляется протеазой с образованием проинсулина. В секреторных гранулах аппарата Гольджи проинсулин расщепляется на инсулин и С-пептид, которые высвобождаются в кровь в процессе экзоцитоза.

Основным стимулятором секреции инсулина является глюкоза. Высвобождение инсулина в ответ на повышение уровня глюкозы в крови происходит двухфазно. Первая, или острая, фаза длится несколько минут, и она связана с высвобождением накопившегося в β-клетке инсулина в период между приемами пищи. Вторая фаза продолжается до тех пор, пока уровень гликемии не достигнет нормального тощакового (3,3-5,5 ммоль/л). Сходным образом на β- клетку воздействуют препараты сульфонилмочевины.

По портальной системе инсулин достигает печени - своего главного органа-мишени. Печеночные рецепторы связывают половину секретированного гормона. Другая половина, попадая в системный кровоток, достигает мышц и жировой ткани. Большая часть инсулина (80 %) подвергается протеолитическому распаду в печени, остальная - в почках, и лишь незначительное количество метаболизируется непосредственно мышечными и жировыми клетками. В норме ПЖЖ взрослого человека секретирует 35-50 Ед инсулина в сутки, что составляет 0,6-1,2 Ед на 1 кг массы тела. Эта секреция подразделяется на пищевую и базальную. Пищевая секреция инсулина со ответствует постпрандиальному подъему уровня глюкозы, т.е. за счет нее обеспечивается нейтрализация гипергликемизирующего действия пищи. Количество пищевого инсулина примерно соответствует количеству принятых углеводов - около 1-2,5 Ед

на 10-12 г углеводов (1 хлебная единица - ХЕ). Базальная секреция инсулина обеспечивает оптимальный уровень гликемии и анаболизма в интервалах между едой и во время сна. Базальный инсулин секретируется со скоростью примерно 1 Ед/ч, при длительной физической нагрузке или длительном голодании она существенно уменьшается. На пищевой инсулин приходится не менее 50-70 % суточной продукции инсулина .

Секреция инсулина подвержена не только пищевым, но и суточным колебаниям: потребность в инсулине повышается в ранние утренние часы, а в дальнейшем постепенно падает в течение дня. Так, на завтрак на 1 ХЕ секретируется 2,0-2,5 Ед инсулина, на обед - 1,0-1,5 Ед, а на ужин - 1,0 ЕД. Одной из причин такого изменения чувствительности к инсулину является высокий уровень ряда контринсулярных гормонов (в первую очередь кортизола) в утренние часы, который постепенно падает до минимального в начале ночи.

Основными физиологическими эффектами инсулина являются стимуляция переноса глюкозы через мембраны клеток инсулинзависимых тканей. Основными органами-мишенями инсулина являются печень, жировая ткань и мышцы. К инсулиннезависимым тканям, поступление глюкозы в которые не зависит от эффектов инсулина, в первую очередь относятся центральная и периферическая нервная система, эндотелий сосудов, клетки крови и др. Инсулин стимулирует синтез гликогена в печени и мышцах, синтез жиров в печени и жировой ткани, синтез белков в печени, мышцах и других органах. Все эти изменения направлены на утилизацию глюкозы, что приводит к снижению ее уровня в крови. Физиологическим антагонистом инсулина является глюкагон, который стимулирует мобилизацию гликогена и жиров из депо; в норме уровень глюкагона меняется реципрокно продукции инсулина.

Биологические эффекты инсулина опосредованы его рецепторами, которые расположены на клетках-мишенях. Рецептор инсулина представляет собой гликопротеин, состоящий из четырех субъединиц. При высоком уровне инсулина в крови число его рецепторов по принципу понижающей регуляции снижается, что сопровождается снижением чувствительности клетки к инсулину. После связывания инсулина с клеточным рецептором образовавшийся комплекс поступает внутрь клетки. Далее внутри мышечной и жировой клетки инсулин вызывает мобилизацию внутриклеточных везикул, которые содержат транспортер глюкозы GLUT-4. В результате этого везикулы перемещаются к клеточной поверхности, где GLUT-4 выполняет функцию входного отверстия для глюкозы. Аналогичное действие на GLUT-4 оказывает физическая нагрузка.

 ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА И КРИТЕРИИ КОМПЕНСАЦИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Лабораторная диагностика СД базируется на определении уровня глюкозы крови, при этом критерии диагностики едины для всех типов и вариантов СД. Данные других лабораторных исследований (уровень глюкозурии, определение уровня гликированного гемоглобина) для верификации диагноза СД использоваться не должны. Диагноз СД может быть установлен на основании двукратного обнаружения одного из трех критериев:

1. При явных симптомах СД (полиурия, полидипсия) и уровне глюкозы в цельной капиллярной крови более 11,1 ммоль/л вне зависимости от времени суток и предшествовавшего приема пищи.

2. При уровне глюкозы в цельной капиллярной крови натощак более 6,1 ммоль/л.

3. При уровне глюкозы в цельной капиллярной крови через 2 часа после приема 75 грамм глюкозы (оральный глюкозотолерантный тест) более 11,1 ммоль/л.

Наиболее важным и значимым тестом в диагностике СД является определение уровня гликемии натощак (минимум 8 часов голодания). В РФ уровень гликемии, как правило, оценивается в цельной крови. Во многих странах широко используется определение уровня глюкозы

в плазме крови. Оральному глюкозотолерантному тесту (ОГТТ; определение уровня глюкозы через 2 часа после приема внутрь растворенных в воде 75 граммов глюкозы) в этом плане придается меньшее значение. Тем не менее на основании ОГТТ диагностируется нарушение толерантности к глюкозе (НТГ). НТГ диагностируется если уровень гликемии цельной капиллярной крови натощак не превышает 6,1 ммоль/л, а через 2 часа после нагрузки глюкозой оказывается выше 7,8 ммоль/ л, но ниже 11,1 ммоль/л. Другим вариантом нарушения углеводного обмена является нарушенная гликемия натощак (НГНТ). Последняя устанавливается если уровень гликемии цельной капиллярной крови натощак находится в пределах 5,6-6,0 ммоль/л, а через 2 часа после нагрузки глюкозой меньше 7,8 ммоль/л). НТГ и НГНТ в настоящее время объединяют термином предиабет, поскольку у обеих категорий пациентов высок риск манифестации СД и развития диабетической макроангиопатии.

Для диагностики СД уровень гликемии должен определяться стандартными лабораторными методами. При интерпретации показателей гликемии следует иметь в виду, что натощак уровень глюкозы в цельной венозной крови соответствует ее уровню в цельной капиллярной. После приема пищи или ОГТТ ее уровень в венозной крови примерно на 1,1 ммоль/л ниже, чем в капиллярной. Содержание глюкозы в плазме примерно на 0,84 ммоль/л выше, чем в цельной крови. С целью оценки компенсации и адекватности терапии СД уровень гликемии оценивается в капиллярной крови при помощи портативных глюкометров самими пациентами, их родственниками или медицинским персоналом.

При любом типе СД, а также при значительной нагрузке глюкозой может развиваться глюкозурия, которая является следствием превышения порога реабсорбции глюкозы из первичной мочи. Порог реабсорбции глюкозы значительно индивидуально варьирует (≈ 9-10 ммоль/л). Как отдельно взятый показатель глюкозурия для постановки диагноза СД использоваться не должна. В норме, за исключением случаев значительной пищевой нагрузки рафинированными углеводами, глюкозурия не встречается.

Продукция кетоновых тел (ацетон, ацетоацетат, β-гидроксибутират) значительно интенсифицируется при абсолютном дефиците инсулина. При декомпенсации СД-1 может определяться выраженная кетонурия (исследуется при помощи тест-полосок, которые опускаются в мочу). Легкая (следовая) кетонурия может определяться у здоровых людей при голодании и безуглеводной диете.

Важным лабораторным показателем, который используется для дифференциальной диагностики типов СД, а также для выявления формирования дефицита инсулина у пациентов с СД-2, является уровень С-пептида. По уровню С-пептида в крови можно косвенно судить об инсулинсекретирующей способности β-клеток ПЖЖ. Последние продуцируют проинсулин, от которого перед секрецией отщепляется С-пептид, попадающий в кровь в одинаковых количествах с инсулином. Инсулин на 50 % связывается в печени и имеет время полужизни в периферической крови около 4 мин. С-пептид из кровотока печенью не удаляется и имеет время полужизни в крови около 30 мин. Кроме того, он не связывается клеточными рецепторами на периферии. Поэтому определение уровня С-пептида является более надежным тестом для оценки функции инсулярного аппарата. Уровень С-пептида наиболее информативно исследовать на фоне стимуляционных проб (после приема пищи или введения глюкагона). Тест неинформативен, если он проводится на фоне выраженной декомпенсации СД, поскольку выраженная гипергликемия оказывает токсическое действие на β-клетки (глюкозотоксичность). Инсулинотерапия в течение нескольких предшествовавших дней на результаты теста никак не повлияет.

Основной целью лечения любого типа СД является предотвращение его поздних осложнений, которое может быть достигнуто на фоне его стабильной компенсацией по ряду параметров (табл. 7.3). Основным критерием качества компенсации углеводного обмена при СД является уровень гликированного (гликозилированного) гемоглобина (HbA1c). Последний представляет собой гемоглобин, нековалентно связанный с глюкозой. В эритроциты глюкоза поступает независимо от инсулина, и гликозилирование гемоглобина является необратимым процессом, а его степень прямо пропорциональна концентрации глюкозы, с которой он контактировал на протяжении 120 дней своего существования. Небольшая часть гемоглобина гликозилируется и в норме; при СД она может быть значительно повышена. Уровень HbA1c, в отличие от уровня глюкозы, который постоянно меняется, интегрально отражает гликемию на протяжении последних 3-4 месяцев. Именно с таким интервалом и рекомендуется определение уровня HbA1c с целью оценки компенсации СД.

Хроническая гипергликемия является далеко не единственным фактором риска развития и прогрессирования поздних осложнений СД. В связи с этим оценка компенсации СД базируется на комплексе

лабораторных и инструментальных методов исследования. Помимо показателей, характеризующих состояние углеводного обмена, наиболее важное значение имеют уровень артериального давления и липидный спектр крови.

Помимо приведенных критериев компенсации, при планировании целей лечения СД необходим индивидуальный подход. Вероятность развития и прогрессирования поздних осложнений СД (особенно микроангиопатии) возрастает с увеличением длительности заболевания. Таким образом, если у детей и молодых пациентов, стаж диабета которых в дальнейшем может достигнуть нескольких десятков лет, необходимо добиваться оптимальных показателей гликемии, то у пациентов, у которых СД манифестировал в пожилом и старческом возрасте, жесткая эугликемическая компенсация, значительно повышающая риск гипогликемий, не всегда целесообразна.

 ПРЕПАРАТЫ ИНСУЛИНА И ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ

Препараты инсулина жизненно необходимы пациентам с СД-1; кроме того, их получает до 40 % пациентов с СД-2. К общим показаниям для назначения инсулинотерапии при СД, многие из которых фактически перекрываются одно другим, относятся:

1. Сахарный диабет 1 типа

2. Панкреатэктомия

3. Кетоацидотическая и гиперосмолярная кома

4. При сахарном диабете 2 типа:

- явные признаки дефицита инсулина, такие как прогрессирующееснижение массы тела и кетоз, выраженная гипергликемия;

- большие хирургические вмешательства;

- острые макроваскулярные осложнения (инсульт, инфаркт миокарда, гангрена и пр.) и тяжелые инфекционные заболевания, сопровождающиеся декомпенсацией углеводного обмена;

- уровень гликемии натощак более 15-18 ммоль/л;

- отсутствие стойкой компенсации, несмотря на назначение максимальных суточных доз различных таблетированных сахароснижающих препаратов;

- поздние стадии поздних осложнений СД (тяжелая полинейропатия и ретинопатия, хроническая почечная недостаточность).

5. Невозможность добиться компенсации гестационного СД с помощью диетотерапии.

По происхождению препараты инсулина могут быть классифицированы на три группы:

• животные инсулины (свиные);

• человеческие инсулины (полусинтетические, генно-инженерные);

• аналоги инсулинов (лизпро, аспарт, гларгин, детемир).

Прогресс технологий производства человеческих инсулинов привел к тому, что использование свиных инсулинов (отличается от человеческого одной аминокислотой) в последнее время существенно сократилось. Свиной инсулин может быть использован для производства человеческого инсулина полусинтетическим методом, который подразумевает замену одной отличающейся аминокислоты в его молекуле. Наиболее высоким качеством отличаются генно-инженерные человеческие инсулины. Для их получения участок генома человека, ответственный за синтез инсулина, ассоциируют с геномом E.coli или дрожжевой культуры, в результате чего последние начинают продуцировать человеческий инсулин. Создание аналогов инсулина при помощи перестановок различных аминокислот преследовало цель получения препаратов с заданной и наиболее благоприятной фармакокинетикой. Так, инсулин лизпро (Хумалог) является аналогом

инсулина ультракороткого действия, при этом его сахароснижающий эффект развивается уже спустя 15 минут после инъекции. Аналог инсулина гларгин (Лантус), напротив, характеризуется длительным действием, которое продолжается на протяжении суток, при этом особенностью кинетики препарата является отсутствие выраженных пиков концентрации в плазме. Большинство использующихся в настоящее время препаратов инсулина и его аналогов выпускаются в концентрации 100 Ед/мл. По длительности действия инсулины подразделяются на 4 основные группы .

1. Ультракороткого действия (лизпро, аспарт).

2. Короткого действия (простой человеческий инсулин).

3. Средней продолжительности действия (инсулины на нейтральном протамине Хагедорна).

4. Длительного действия (гларгин, детемир).

5. Смеси инсулинов различной продолжительности действия (Новомикс-30, Хумулин-МЗ, Хумалог-Микс-25).

Препараты ультракороткого действия [лизпро (Хумалог), аспарт (Новорапид)] являются аналогами инсулина. Их преимуществами являются быстрое развитие сахароснижающего эффекта после инъекции (через 15 минут), что позволяет делать инъекцию непосредственно перед едой или даже сразу после еды, а также короткая продолжительность действия (менее 3 часов), что снижает риск развития гипогликемии. Препараты короткого действия (простой инсулин, инсулин-регуляр) представляют собой раствор, содержащий инсулин в концентрации 100 Ед/мл. Инъекция простого инсулина делается за 30 минут до еды; длительность действия составляет порядка 4-6 часов. Препараты ультракороткого и короткого действия могут вводиться подкожно, внутримышечно и внутривенно.

Среди препаратов средней продолжительности действия чаще всего используются препараты на нейтральном протамине Хагедорна (НПХ). НПХ представляет собой белок, который нековалентно адсорбирует инсулин, замедляя его всасывание из подкожного депо. Эффективная продолжительность действия инсулинов НПХ обычно составляет около 12 часов; они вводятся только подкожно. Инсулин НПХ представляет собой суспензию, в связи с чем в отличие от простого инсулина во флаконе он мутный, а при длительной стоянии образуется взвесь, которую необходимо тщательно перемешать перед инъекцией. Инсулины НПХ в отличие от других препаратов пролонгированного действия можно в любых соотношениях смешивать с инсулином короткого действия (простым инсулином), при этом фармакокинетика компонентов смеси не изменится, поскольку НПХ не будет связывать дополнительные количества простого инсулина (рис. 7.5). Кроме того, протамин используется для приготовления стандартных смесей аналогов инсулина (Новомикс-30, Хумалог-Микс-25).

Среди препаратов длительного действия в настоящее время активно используют аналоги инсулина гларгин (Лантус) и детемир (Левемир). Благоприятная особенность фармакокинетики этих препаратов заключается в том, что в отличие от инсулинов НПХ они обеспечивают более равномерное и длительное поступление препарата из подкожного депо. В связи с этим гларгин может назначаться всего один раз в день, при этом практически независимо от времени суток.

Помимо монокомпонентных препаратов инсулина, в клинической практике широко используются стандартные смеси. Как правило, речь идет о смесях короткого или ультракороткого инсулина с инсулином средней продолжительности действия. Например, препарат «Хумулин-МЗ» содержит в одном флаконе 30 % простого инсулина и 70 % инсулина НПХ; препарат «Новомикс-30» содержит 30 % инсулина аспарт и 70 % кристаллической протаминовой суспензии инсулина аспарт; препарат «Хумалог-Микс-25» содержит 25 % инсулина лизпро и 75 % протаминовой суспензии инсулина лизпро. Преимуществом

стандартных смесей инсулинов является замена двух инъекций одной и несколько большая точность дозировки компонентов смеси; недостатком - невозможность индивидуального дозирования отдельных компонентов смеси. Это определяет предпочтительность использования стандартных смесей инсулинов для терапии СД-2 или при так называемой традиционной инсулинотерапии (назначение фиксированных доз инсулинов), тогда как для интенсивной инсулинотерапии (гибкий подбор дозы в зависимости от показателей гликемии и количества углеводов в пище) предпочтительнее использование монокомпонентных препаратов.

Залогом успешной инсулинотерапии является четкое соблюдение техники инъекций. Существует несколько способов введения инсулина. Наиболее простой и при этом надежный метод - инъекции при помощи инсулинового шприца. Более удобным способом введения инсулина являются инъекции при помощи шприц-ручки, которая представляет собой комбинированное устройство, содержащее резервуар с инсулином (картридж), систему дозирования и иглу с инжектором.

Для поддерживающей терапии (когда речь не идет о выраженной декомпенсации СД или о критических состояниях) инсулин вводится подкожно. Инъекции инсулина короткого действия рекомендуется делать в подкожную жировую клетчатку живота, инсулина пролонгированного действия - в клетчатку бедра или плеча (рис. 7.6 а). Инъекции делаются глубоко в подкожную клетчатку через широко сжатую кожу под углом в 45° (рис. 7.6 б). Пациенту необходимо рекомендовать ежедневную смену мест введения инсулина в пределах одной области в целях предупреждения развития липодистрофий.

К факторам, влияющим на скорость абсорбции инсулина из подкожного депо, следует отнести дозу инсулина (увеличение дозы увеличивает продолжительность абсорбции), место инъекции (абсорбция быстрее из клетчатки живота), температура окружающей среды (согревание и массаж места инъекции ускоряет абсорбцию).

Более сложным методом введения, который, тем не менее, у многих пациентов позволяет достигнуть хороших результатов лечения, является использование дозатора инсулина, или системы для непрерывного подкожного введения инсулина. Дозатор представляет собой портативный прибор, состоящий из компьютера, который задает режим подачи инсулина, а также системы подачи инсулина, осуществляющейся по катетеру и миниатюрной игле в подкожную жировую клетчатку. При помощи дозатора осуществляется непрерывное базальное введение инсулина короткого или ультракороткого действия (скорость порядка 0,5-1 Ед/час), а перед приемом пищи в зависимости от содержания в ней углеводов и уровня гликемии пациент вводит необходимую болюсную дозу того же инсулина короткого действия. Преимуществом инсулинотерапии с помощью дозатора является введение одного только инсулина короткого (или даже ультракороткого) действия, что само по себе несколько более физиологично, поскольку абсорбция пролонгированных препаратов инсулина подвергается большим колебаниям; в связи с этим непрерывное введение инсулина короткого действия оказывается более управляемым процессом. Недостатком инсулинотерапии при помощи дозатора является необходимость постоянного ношения прибора, а также длительное нахождение инъекционной иглы в подкожной клетчатке, требующее периодического контроля за процессом подачи инсулина. Инсулинотерапия при помощи дозатора в первую очередь показана пациентам с СД-1, которые готовы овладеть техникой ее ведения. Особенно в этом плане следует обращать внимание на пациентов с выраженным феноменом «утренней зари», а также на беременных и планирующих беременность пациенток с СД-1 и пациентов с неупорядоченным образом жизни (возможность более гибкого режима питания).

 САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 1 ТИПА

СД-1 - органоспецифическое аутоиммунное заболевание, приводящее к деструкции инсулинпродуцирующих β-клеток островков ПЖЖ, проявляющееся абсолютным дефицитом инсулина. В ряде случаев у пациентов с явным СД-1 отсутствуют маркеры аутоиммунного поражения β-клеток (идиопатический СД-1).

Этиология

СД-1 является заболеванием с наследственной предрасположенностью, но ее вклад в развитие заболевания невелик (определяет его развитие примерно на 1/з). Конкордантность у однояйцевых близнецов по СД-1 составляет всего 36 %. Вероятность развития СД-1 у ребенка при больной матери составляет 1-2 %, отце - 3-6 %, брате или сестре - 6 %. Одни или несколько гуморальных маркеров аутоиммунного поражения β-клеток, к которым относятся антитела к островкам ПЖЖ, антитела к глутамат-декарбоксилазе (GAD65) и антитела к тирозин-фосфатазе (IA-2 и ΙΑ-2β), обнаруживаются у 85-90 % пациентов. Тем не менее основное значение в деструкции β-клеток придается факторам клеточного иммунитета. СД-1 ассоциирован с такими гаплотипами HLA, как DQA и DQB, при этом одни аллели HLA-DR/DQ могут быть предрасполагающими к развитию заболевания, тогда как другие - протективными. С повышенной частотой СД-1 сочетается с другими аутоиммунными эндокринными (аутоиммунный тиреоидит, болезнь Аддисона) и неэндокринными заболеваниями, такими как алопеция, витилиго, болезнь Крона, ревматические заболевания.

Патогенез

СД-1 манифестирует при разрушении аутоиммунным процессом 80-90 % β-клеток. Скорость и интенсивность этого процесса может существенно варьировать. Наиболее часто при типичном течении заболевания у детей и молодых людей этот процесс протекает достаточно быстро с последующей бурной манифестацией заболевания, при которой от появления первых клинических симптомов до развития кетоацидоза (вплоть до кетоацидотической комы) может пройти всего несколько недель.

В других, значительно более редких случаях, как правило, у взрослых старше 40 лет, заболевание может протекать латентно (латентный аутоиммунный диабет взрослых - LADA), при этом в дебюте заболевания таким пациентам нередко устанавливается диагноз СД-2, и на протяжении нескольких лет компенсация СД может достигаться назначением препаратов сульфонилмочевины. Но в дальнейшем, обычно спустя 3 года, появляются признаки абсолютного дефицита инсулина (похудение, кетонурия, выраженная гипергликемия, несмотря на прием таблетированных сахароснижающих препаратов).

В основе патогенеза СД-1, как указывалось, лежит абсолютный дефицит инсулина. Невозможность поступления глюкозы в инсулинзависимые ткани (жировая и мышечная) приводит к энергетической недостаточности в результате чего интенсифицируется липолиз и протеолиз, с которыми связана потеря массы тела. Повышение уровня гликемии вызывает гиперосмолярность, что сопровождается осмотическим диурезом и выраженным обезвоживанием. В условиях дефицита инсулина и энергетической недостаточности растормаживается продукция контринсулярных гормонов (глюкагон, кортизол, гормон роста), которая, несмотря на нарастающую гликемию, обусловливает стимуляцию глюконеогенеза. Усиление липолиза в жировой ткани приводит к значительному увеличению концентрации свободных жирных кислот. При дефиците инсулина липосинтетическая способность печени оказывается подавленной, и свобод-

ные жирные кислоты начинают включаться в кетогенез. Накопление кетоновых тел приводит к развитию диабетического кетоза, а в дальнейшем - кетоацидоза. При прогрессирующем нарастании обезвоживания и ацидоза развивается коматозное состояние, которое при отсутствии инсулинотерапии и регидратации неизбежно заканчивается смертью.

Эпидемиология

На СД-1 приходится порядка 1,5-2 % всех случаев диабета, и этот относительный показатель в дальнейшем будет уменьшаться в силу быстрого роста заболеваемости СД-2. Риск развития СД-1 на протяжении жизни у представителя белой расы составляет около 0,4 %. Заболеваемость СД-1 увеличивается на 3 % в год: на 1,5 % - за счет новых случаев и еще на 1,5 % - за счет увеличения продолжительности жизни пациентов. Распространенность СД-1 варьирует в зависимости от этнического состава популяции. На 2000 год она составила 0,02 % в Африке, 0,1 % в Южной Азии, а также в Южной и Центральной Америке и 0,2 % в Европе и Северной Америке. Наиболее высока заболеваемость СД-1 в Финляндии и Швеции (30-35 случаев на 100 тысяч населения в год), а наиболее низка в Японии, Китае и Корее (соответственно 0,5-2,0 случая). Возрастной пик манифестации СД-1 соответствует примерно 10-13 годам. В подавляющем большинстве случаев СД-1 манифестирует до 40 лет.

Клинические проявления

В типичных случаях, особенно у детей и молодых людей, СД-1 дебютирует яркой клинической картиной, которая развивается на протяжении нескольких месяцев или даже недель. Манифестацию СД-1 могут спровоцировать инфекционные и другие сопутствующие заболевания. Характерны общие для всех типов СД симптомы, связанные с гипергликемией: полидипсия, полиурия, кожный зуд, но при СД-1 они очень ярко выражены. Так, на протяжении дня пациенты могут выпивать и выделять до 5-10 литров жидкости. Специфичным для СД-1 симптомом, который обусловлен абсолютным дефицитом инсулина, является похудение, достигающее 10-15 кг на протяжении 1-2 месяцев. Характерна выраженная общая и мышечная слабость, снижение работоспособности, сонливость. В начале заболевания у некоторых пациентов может отмечаться повышение аппетита, которое сменяется анорексией по мере развития кетоацидоза. Последний характеризуется появлением запаха ацетона (или фруктового запаха) изо рта, тошнотой, рвотой, нередко болями в животе (псевдоперитонит), тяжелым обезвоживанием и заканчивается развитием коматозного состояния. В ряде случаев первым проявлением СД-1 у детей является прогрессирующее нарушение сознания вплоть до комы на фоне сопутствующих заболеваний, как правило, инфекционных или острой хирургической патологии.

В относительно редких случаях развития СД-1 у лиц старше 35-40 лет (латентный аутоиммунный диабет взрослых) заболевание может манифестировать не столь ярко (умеренная полидипсия и полиурия, отсутствие потери массы тела) и даже выявляться случайно при рутинном определении уровня гликемии. В этих случаях пациенту нередко в начале устанавливается диагноз СД-2 и назначаются таблетированные сахароснижающие препараты (ТСП), которые какое-то время обеспечивают приемлемую компенсацию СД. Тем не менее на протяжении нескольких лет (часто в течение года) у пациента появляются симптомы, обусловленные нарастающим абсолютным дефицитом инсулина: похудение, невозможность поддержания нормальной гликемии на фоне ТСП, кетоз, кетоацидоз.

Диагностика

Учитывая, что СД-1 имеет яркую клиническую картину, а также является относительно редким заболеванием, скрининговое определение уровня гликемии с целью диагностики СД-1 не показано. Вероятность развития заболевания у ближайших родственников пациентов невысока, что вместе с отсутствием эффективных методов первичной профилактики СД-1 определяет нецелесообразность изучения у них иммуногенетических маркеров заболевания. Диагностика СД-1 в подавляющем большинстве случаев базируется на выявлении значительной гипергликемии у пациентов с выраженными клиническими проявлениями абсолютного дефицита инсулина. ОГТТ с целью диагностики СД-1 приходится проводить очень редко.

Дифференциальная диагностика

В сомнительных случаях (выявление умеренной гипергликемии при отсутствии явных клинических проявлений, манифестация в относительно немолодом возрасте), а также с целью дифференциальной диагностики с другими типами СД используется определение уровня С-пептида (базального и через 2 часа после приема пищи). Косвенное диагностическое значение в сомнительных случаях может иметь определение иммунологических маркеров СД-1 - антитела к островкам

ПЖЖ, к глутаматдекарбоксилазе (GAD65) и тирозинфосфатазе (IA-2 и IA-2β).

Лечение

Лечение любого типа СД базируется на трех основных принципах: сахароснижающая терапия (при СД-1 - инсулинотерапия), диета и обучение пациентов. Инсулинотерапия при СД-1 носит заместительный характер и ее целью является максимальная имитация физиологической продукции гормона с целью достижения принятых критериев компенсации (табл. 7.3). К физиологической секреции 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 инсу-

лина не должна превышать половины всей суточной потребности в препарате. Пищевая или болюсная секреция инсулина замещается инъекциями инсулина короткого или ультракороткого действия перед каждым приемом пищи, при этом его доза рассчитывается, исходя из количества углеводов, которое предполагается принять во время предстоящего приема пищи, и имеющегося уровня гликемии, определяемого пациентом с помощью глюкометра перед каждой инъекцией инсулина.

Ориентировочная схема интенсивной инсулинотерапии, которая будет меняться практически каждый день, может быть представлена следующим образом. Исходят из того, что суточная потребность в инсулине составляет около 0,5-0,7 Ед на 1 кг массы тела (для пациента с массой тела 70 кг около 35-50 Ед). Около 1/з - 1/2 этой дозы составит инсулин пролонгированного действия (20-25 Ед), 1/2 - 2/з инсулин короткого или ультракороткого действия. Доза инсулина НПХ делится на 2 инъекции: утром 2/з его дозы (12 Ед), вечером - 1/з (8-10 Ед).

Целью первого этапа подбора инсулинотерапии является нормализация уровня глюкозы натощак. Вечерняя доза инсулина НПХ обычно вводится в 22-23 часа, утренняя вместе с инъекцией инсулина короткого действия перед завтраком. При подборе вечерней дозы инсулина НПХ необходимо иметь в виду возможность развития ряда достаточно типичных феноменов. Причиной утренней гипергликемии может быть недостаточнсть дозы инсулина пролонгированного действия, поскольку к утру потребность в инсулине существенно возрастает (феномен «утренней зари»). Помимо недостаточности дозы к утренней гипергликемии может привести ее избыток - феномен Сомоджи (Somogyi), постгипогликемическая гипергликемия. Этот феномен объясняется тем, что максимальная чувствительность тканей к инсулину отмечается между 2 и 4 часами ночи. Именно в это время уровень основных контринсулярных гормонов (кортизол, гормон роста и др.) в норме наиболее низок. Если вечерняя доза инсулина пролонгированного действия избыточна, то в это время развивается гипогликемия. Клинически она может проявляться плохим сном с кошмарными сновидениями, бессознательными действиями во сне, утренней головной болью и разбитостью. Развитие в это время гипогликемии вызывает значительный компенсаторный выброс глюкагона и других контринсулярных гормонов с последующей гипергликемией в утренние часы. Если в этой ситуации не снизить, а увеличить дозу пролонгированного инсулина, вводимого вечером, ночная гипогликемия и утренняя гипергликемия будут усугубляться, что в итоге может привести к синдрому хронической передозировки инсулина (синдром Сомоджи), который представляет собой сочетание ожирения с хронической декомпенсацией СД, частыми гипогликемиями и прогрессирующими поздними осложнениями. Для диагностики феномена Сомоджи необходимо исследование уровня гликемии около 3 ч ночи, которое является неотъемлемым компонентом подбора инсулинотерапии. Если снижение вечерней дозы НПХ до безопасной в плане развития ночной гипогликемии сопровождается гипергликемией утром (феномен утренней зари), пациенту необходимо рекомендовать более ранний подъем (6-7 утра), в то время, когда введенный на ночь инсулин еще продолжает поддерживать нормальный уровень гликемии.

Вторая инъекция инсулина НПХ обычно делается перед завтраком вместе с утренней инъекцией инсулина короткого (ультракороткого) действия. В данном случае доза подбирается преимущественно исходя из показателей уровня гликемии перед основными дневными приемами пищи (обед, ужин); кроме того, ее может лимитировать развитие гипогликемий в промежутках между приемами пищи, например в полдень, между завтраком и обедом.

Вся доза инсулина пролонгированного действия (гларгин) вводится одни раз в день, при этом не принципиально, в какое время. Кинетика инсулинов гларгин и детемир более благоприятна в плане риска развития гипогликемий, в том числе ночных.

Доза инсулина короткого или ультракороткого действия даже в первый для пациента день назначения инсулина будет зависеть от количества употребляемых углеводов (хлебных единиц) и уровня гликемии перед инъекцией. Условно, исходя из суточного ритма секреции инсулина в норме, около 1/4 дозы инсулина короткого действия (6-8 ЕД) отводится на ужин, оставшаяся доза примерно поровну разделится на завтрак и обед (10-12 ЕД). Чем выше исходный уровень гликемии, тем меньше он будет снижаться на единицу вводимого инсулина. Инъекция инсулина короткого действия делается за 30 минут до еды, ультракороткого действия непосредственно перед едой или даже сразу после еды. Адекватность дозы инсулина короткого действия оценивается по показателям гликемии через 2 часа после еды и перед очередным приемом пищи.

Для расчета дозы инсулина при интенсивной инсулинотерапии достаточно подсчета числа ХЕ, исходя только из углеводного компонента. При этом в расчет берутся не все углеводсодержащие продукты, а только так называемые подсчитываемые. К последним относятся картофель, зерновые продукты, фрукты, жидкие молочные и сладкие продукты. Продукты, содержащие неусваиваемые углеводы (большинство овощей), в расчет не берутся. Разработаны специальные обменные таблицы, с помощью которых, выражая количество углеводов в ХЕ, можно рассчитать необходимую дозу инсулина. Одной ХЕ соответствует 10-12 г углеводов .

После приема пищи, содержащей 1 ХЕ, уровень гликемии увеличивается на 1,6-2,2 ммоль/л, т.е. примерно на столько, на сколько снижается уровень глюкозы при введении 1 Ед инсулина. Другими словами, на каждую ХЕ, содержащуюся в пище, которую планируется съесть, необходимо заранее ввести (в зависимости от времени суток) около 1 Ед инсулина. Кроме того, необходим учет результатов самоконтроля уровня гликемии, который производится перед каждой инъекцией, и времени суток (около 2 Ед инсулина на 1 ХЕ утром и в обед, 1 Ед на 1 ХЕ - на ужин). Так, если выявлена гипергликемия, дозу инсулина, рассчитанную в соответствии с предстоящим приемом пищи (по числу ХЕ), нужно увеличить, и наоборот, если выявлена гипогликемия, инсулина вводится меньше.

Например, если у пациента за 30 мин до планируемого ужина, содержащего 5 ХЕ, уровень гликемии составляет 7 ммоль/л, ему необходимо ввести 1 Ед инсулина для того, чтобы гликемия снизилась до нормального уровня: с 7 ммоль/л примерно до 5 ммоль/л. Кроме того, 5 Ед инсулина необходимо ввести на покрытие 5 ХЕ. Таким образом, пациент в данном случае введет 6 Ед инсулина короткого или ультракороткого действия.

После манифестации СД-1 и начала инсулинотерапии на протяжении достаточно длительного времени потребность в инсулине может быть небольшой и составлять менее 0,3-0,4 Ед/кг. Этот период обозначается как фаза ремиссии, или «медовый месяц». После периода гипергликемии и кетоацидоза, которые подавляют секрецию инсулина 10-15 % сохранившимися β-клетками, компенсация гормональнометаболических нарушений введением инсулина восстанавливает функцию этих клеток, которые затем берут на себя обеспечение организма инсулином на минимальном уровне. Этот период может продолжаться от нескольких недель до нескольких лет, но в конечном счете, вследствие аутоиммунной деструкции оставшихся β-клеток, «медовый месяц» заканчивается.

Диета при СД-1 у обученных пациентов, которые владеют навыками самоконтроля и подбора дозы инсулина, может быть либерализованной, т.е. приближающейся к свободной. Если у пациента отсутствует избыток или дефицит массы тела, диета должна быть изокалорийной. Основным компонентом пищи при СД-1 являются углеводы, на которые должно приходиться около 65 % суточного калоража. Предпочтение следует отдавать продуктам, содержащим сложные, медленно всасывающиеся углеводы, а также продуктам, богатым пищевой клетчаткой. Продукты, содержащие легкоусваемые углеводы (мучное, сладкое), следует избегать. Доля белков должна быть снижена до 10-35 %, что способствует снижению риска развития микроангиопатии, а доля жиров - до 25-35 %, при этом на предельные жиры должно приходиться до 7 % калоража, что снижает риск развития атеросклероза. Кроме того, необходимо избегать приема алкогольных напитков, особенно крепких.

Неотъемлемым компонентом работы с пациентом с СД-1 и залогом его эффективной компенсации является обучение пациентов. На протяжении всей жизни пациент ежедневно должен самостоятельно в зависимости от многочисленных факторов изменять дозу инсулина. Очевидно, что это требует владения определенными навыками, которым пациента необходимо обучить. «Школа пациента с СД-1» организуется в эндокринологических стационарах или амбулаторно и представляет собой 5-7 структурированных занятий, на которых врач или специально обученная медсестра в интерактивном режиме с использованием различных наглядных пособий проводит обучение пациентов принципам самоконтроля.

Прогноз

При отсутствии инсулинотерапии больной СД-1 неизбежно погибает от кетоацидотической комы. При неадекватной инсулинотерапии, на фоне которой не достигаются критерии компенсации СД и пациент находится в состоянии хронической гипергликемии (табл. 7.3), начинают развиваться и прогрессировать поздние осложнения. При СД-1 наибольшее клиническое значение в этом плане имеют проявления диабетической микроангиопатии (нефропатия и ретинопатия) и нейропатии (синдром диабетической стопы). Макроангиопатия при СД-1 на первый план выходит относительно редко.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА

Сахарный диабет 2 типа - хроническое заболевание, проявляющееся нарушением углеводного обмена с развитием гипергликемии вследствие инсулинорезистентности и секреторной дисфункции β-клеток,

а также липидного обмена с развитием атеросклероза. Поскольку основной причиной смерти и инвалидизации пациентов являются осложнения системного атеросклероза, СД-2 иногда называют сердечно-сосудистым заболеванием.

Этиология

СД-2 является многофакторным заболеванием с наследственной предрасположенностью. Конкордатность по СД-2 у однояйцевых близнецов достигает 80 % и более. Большинство пациентов с СД-2 указывают на наличие СД-2 у ближайших родственников; при наличии СД-2 у одного из родителей вероятность его развития у потомка на протяжении жизни составляет 40 %. Какого-то одного гена, полиморфизм которого определяет предрасположенность к СД-2, не обнаружено. Большое значение в реализации наследственной предрасположенности к СД-2 играют факторы окружающей среды, в первую очередь, особенности образа жизни. Факторами риска развития СД-2 являются:

- ожирение, особенно висцеральное;

- этническая принадлежность (особенно при смене традиционного образа жизни на западный);

- СД-2 у ближайших родственников;

- малоподвижный образ жизни;

- особенности диеты (высокое потребление рафинированных углеводов и низкое содержание клетчатки);

- артериальная гипертензия.

Патогенез

Патогенетически СД-2 представляет собой гетерогенную группу нарушений обмена веществ, именно это и определяет его значительную клиническую неоднородность. В основе его патогенеза лежит инсулинорезистентность (снижение опосредованной инсулином утилизации глюкозы тканями), которая реализуется на фоне секреторной дисфункции β-клеток. Таким образом, происходит нарушение баланса чувствительности к инсулину и инсулиновой секреции. Секреторная дисфункция β-клеток заключается в замедлении «раннего» секреторного выброса инсулина в ответ на увеличение уровня глюкозы в крови. При этом 1-я (быстрая) фаза секреции, которая заключается в опорожнении везикул с накопленным инсулином, фактически отсутствует; 2-я (медленная) фаза секреции осуществляется в ответ на стабилизирующуюся гипергликемию постоянно, в тоническом режиме, и, несмотря на избыточную секрецию инсулина, уровень гликемии на фоне инсулинорезистентности не нормализуется.

Следствием гиперинсулинемии является снижение чувствительности и числа инсулиновых рецепторов, а также подавление пострецепторных механизмов, опосредующих эффекты инсулина (инсулинорезистентность). Содержание основного транспортера глюкозы в мышечных и жировых клетках (GLUT-4) снижено на 40 % у лиц с висцеральных ожирением и на 80 % - у лиц с СД-2. Вследствие инсулинорезистентности гепатоцитов и портальной гиперинсулинемией происходит гиперпродукция глюкозы печенью, и развивается гипергликемия натощак, которая выявляется у большинства пациентов с СД-2, в том числе и на ранних этапах заболевания.

Сама по себе гипергликемия неблагоприятно влияет на характер и уровень секреторной активности β-клеток (глюкозотоксичность). Длительно, на протяжении многих лет и десятилетий существующая гипергликемия в конечном счете приводит к истощению продукции инсулина β-клетками и у пациента могут появиться некоторые симптомы дефицита инсулина - похудение, кетоз при сопутствующих инфекционных заболеваниях. Тем не менее, остаточная продукция инсулина, которой оказывается достаточно для предотвращения кетоацидоза, при СД-2 практически всегда сохраняется.

Эпидемиология

СД-2 определяет эпидемиологию СД в целом, поскольку на него приходится около 98 % случаев этого заболевания. Распространенность СД-2 варьирует в разных странах и этнических группах. В европейских странах, США и Российской Федерации она составляет около 5-6 % населения. С возрастом заболеваемость СД-2 увеличивается: среди взрослых распространенность СД-2 составляет 10 %, среди лиц старше 65 лет достигает 20 %. Заболеваемость СД-2 в 2,5 раза выше среди коренных жителей Америки и Гавайских островов; среди индейцев племени Пима (штат Аризона) она достигает 50 %. Среди сельского населения Индии, Китая, Чили и Африканских стран, которые ведут традиционный образ жизни, распространенность СД-2 очень низка (менее 1 %). С другой стороны, среди переселенцев в западные индустриальные страны она достигает значительного уровня. Так, среди выходцев из Индии и Китая, проживающих в США и Великобритании, распространенность СД-2 достигает 12-15 %.

ВОЗ предсказывает увеличение числа больных диабетом в мире на 122 % в течение ближайших 20 лет (с 135 до 300 миллионов). Это связано как с прогрессирующим старением населения, так и с распространением и усугублением урбанизированного образа жизни. В последние годы отмечается значительное «омоложение» СД-2 и рост его заболеваемости среди детей.

Клинические проявления

В большинстве случаев, выраженные клинические проявления отсутствуют, и диагноз устанавливается при рутинном определении уровня гликемии. Заболевание обычно манифестирует в возрасте старше 40 лет, при этом у подавляющего большинства пациентов имеет место ожирение и другие компоненты метаболического синдрома. Пациенты не предъявляют жалоб на снижение работоспособности, если для этого отсутствуют другие причины. Жалобы на жажду и полиурию редко достигают значительной выраженности. Достаточно часто пациентов беспокоит кожный и влагалищный зуд, в связи с чем они обращаются к дерматологам и гинекологам. Поскольку от реальной манифестации СД-2 до постановки диагноза зачастую проходят многие годы (в среднем около 7 лет), у многих пациентов на момент выявления заболевания в клинической картине доминируют симптомы и проявления поздних осложнений СД. Более того, первое обращение пациента с СД-2 за медицинской помощью очень часто происходит в связи с поздними осложнениями. Так, пациенты могут госпитализироваться в хирургические стационары с язвенным поражением ног (синдром диабетической стопы), обращаться в связи с прогрессирующим снижением зрения к офтальмологам (диабетическая ретинопатия), госпитализироваться с инфарктами, инсультами, облитерирующим поражением сосудов ног в учреждения, где у них впервые обнаруживается гипергликемия.

Диагностика

Критерии диагностики, единые для всех типов СД, представлены в Диагноз СД-2 в подавляющем большинстве случаев базируется на выявлении гипергликемии у лиц с типичными клиническими признаками СД-2 (ожирение, возраст старше 40-45 лет, положительный семейный анамнез СД-2, другие компоненты метаболического синдрома), при отсутствии клинических и лабораторных признаков абсолютного дефицита инсулина (выраженное похудение, кетоз). Сочетание высокой распространенности СД-2, свойственного ему длительного бессимптомного течения и возможности предотвращения его тяжелых осложнений при условии ранней диагностики предопределяют необходимость скрининга, т.е. проведения обследования с целью исключения СД-2 среди лиц без каких-либо симптомов заболевания. Основным тестом, как указывалось, является определение уровня гликемии натощак. Оно показано в следующих ситуациях:

1. У всех людей в возрасте старше 45 лет, особенно при избытке массы тела (ИМТ более 25 кг/м2) с интервалом раз в 3 года.

2. В более молодом возрасте при наличии избытка массы тела (ИМТ более 25 кг/м2) и дополнительных факторов риска, к которым относятся:

- малоподвижный образ жизни;

- СД-2 у ближайших родственников;

- принадлежность к национальностям высокого риска развития СД-2 (афроамериканцы, латиноамериканцы, коренные американцы и др.);

- женщины, родившие ребенка весом более 4 кг и/или при наличии гестационного СД в анамнезе;

- артериальная гипертензия (≥ 140/90 мм Hg);

- уровень ЛПВП > 0,9 ммоль/л и/или триглицеридов > 2,8 ммоль/л;

- синдром поликистозных яичников;

- НТГ и НГНТ;

- сердечно-сосудистые заболевания.

Значительный рост заболеваемости СД-2 среди детей диктует необходимость скринингового определения уровня гликемии среди детей и подростков (начиная с 10 лет с интервалом в 2 года или с началом

пубертата, если он произошел в более раннем возрасте), относящихся к группам повышенного риска, к которым относятся дети с избытком массы тела (ИМТ и/или масса тела > 85 перцентиля, соответствующего возрасту, или вес более 120 % по отношению к идеальному) в сочетании с любыми двумя перечисленными дополнительными факторами риска:

• СД-2 среди родственников первой или второй линии родства;

• принадлежность к национальностям высокого риска;

• клинические проявления, ассоциированные с инсулинорезистентностью (acanthosis nigricans, артериальная гипертензия, дислипидемия);

• СД, в том числе гестационный, у матери.

Дифференциальная диагностика

Наибольшее клиническое значение имеет дифференциальная диагностика СД-2 и СД-1, принципы которой описаны в п. 7.5 (табл. 7.6). Как указывалось, в большинстве случаев она базируется на данных клинической картины. В тех случаях, когда установление типа СД встречает затруднения, или есть подозрение на какой-то редкий вариант СД, в том числе в рамках наследственных синдромов, наиболее важный практический вопрос, на который необходимо ответить, состоит в том, нуждается ли пациент в инсулинотерапии.

Лечение

Основными компонентами лечения СД-2 являются: диетотерапия, расширение физической активности, сахароснижающая терапия, профилактика и лечение поздних осложнений СД. Поскольку большинство пациентов с СД-2 страдают ожирением, диета должна быть направлена на снижение веса (гипокалорийная) и профилактику поздних осложнений, в первую очередь макроангиопатии (атеросклероза). Гипокалорийная диета необходима всем пациентам с избытком массы тела (ИМТ 25-29 кг/м2) или ожирением (ИМТ > 30 кг/м2). В большинстве случаев следует рекомендовать снижение суточного калоража пищи до 1000-1200 ккал для женщин и до 1200-1600 ккал для мужчин. Рекомендуемое соотношение основных пищевых компонентов при СД-2 аналогично таковому при СД-1 (углеводы - 65 %, белки 10-35 %, жиры до 25-35 %). Употребление алкоголя необходимо ограничить в связи с тем, что он является существенным источником дополнительных калорий, кроме того, прием алкоголя на фоне тера-

пии препаратами сульфонилмочевины и инсулином может спровоцировать развитие гипогликемии.

Рекомендации по расширению физической активности должны быть индивидуализированы. В начале рекомендуются аэробные нагрузки (ходьба, плаванье) умеренной интенсивности продолжительностью 30-45 минут 3-5 раз в день (около 150 минут в неделю). В дальнейшем необходимо постепенное увеличение физических нагрузок, что в существенной мере способствует снижению и нормализации массы тела. Кроме того, физические нагрузки способствуют снижению инсулинорезистентности и оказывают гипогликемизирующее действие. Сочетание диетотерапии и расширения физических нагрузок без назначения сахароснижающих препаратов позволяет поддерживать компенсацию СД в соответствии с установленными целями (табл. 7.3) примерно у 5 % пациентов с СД-2.

Препараты для сахароснижающей терапии при СД-2 могут быть подразделены на четыре основные группы.

I. Препараты, способствующие снижению инсулинорезистентности (сенситайзеры). К этой группе относится метформин и тиазолидиндионы. Метформин является единственным использующимся в настоящее время препаратом из группы бигуанидов. Основными компонентами механизма его действия являются:

1. Подавление глюконеогенеза в печени (снижение продукции глюкозы печенью), которое приводит к снижению уровня гликемии натощак.

2. Снижение инсулинорезистентности (увеличение утилизации глюкозы периферическими тканями, прежде всего мышцами).

3. Активация аннаэробного гликолиза и уменьшение всасывания глюкозы в тонкой кишке.

Метформин является препаратом первого выбора сахароснижающей терапии у пациентов с СД-2, ожирением и гипергликемией натощак. Начальная доза составляет 500 мг на ночь или во время ужина. В дальнейшем доза постепенно повышается до 2-3 грамм на 2-3 приема. Среди побочных эффектов относительно часто встречаются диспепсические явления (диарея), которые, как правило, транзиторны и проходят самостоятельно через 1-2 недели приема препарата. Поскольку метформин не оказывает стимулирующего эффекта на продукцию инсулина, на фоне монотерапии этим препаратом гипогликемии не

развиваются (его действие обозначатся как антигипергликемическое, а не как гипогликемическое). Противопоказаниями к назначению метформина являются беременность, тяжелая сердечная, печеночная, почечная и другая органная недостаточность, а также гипоксические состояния другого генеза. Крайне редким осложнением, которое встречается при назначении метформина без учета приведенных противопоказаний, является лактатацидоз, являющийся следствием гиперактивации анаэробного гликолиза.

Тиазолидиндионы (пиоглитазон, розиглитазон) являются агонистами γ-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR-γ). Тиазолидиндионы активируют метаболизм глюкозы и липидов в мышечной и жировой тканях, что приводит к повышению активности эндогенного инсулина, т.е. К устранению инсулинорезистентности (сенситайзеры инсулина). Суточная доза пиоглитазона составляет 15-30 мг/сут, розиглитазона - 4-8 мг (на 1-2 приема). Весьма эффективна комбинация тиазолидиндионов с метформином. Противопоказанием к назначению тиазолидиндионов является повышение (в 2,5 раза и более) уровня печеночных трансаминаз. Помимо гепатотоксичности, к побочным эффектам тиазолидиндионов относятся задержка жидкости и отеки, которые чаще развиваются при комбинации препаратов с инсулином.

II. Препараты, воздействующие на β-клетку и способствующие усилению секреции инсулина. К этой группе относятся препараты сульфонилмочевины и глиниды (прандиальные регуляторы гликемии), которые используют преимущественно для нормализации уровня гликемии после еды. Основной мишенью препаратов сульфонилмочевины (ПСМ) являются β-клетки панкреатических островков. ПСМ связываются на мембране β-клеток со специфическими рецепторами. Это приводит к закрытию АТФ-зависимых калиевых каналов и деполяризации клеточной мембраны, что в свою очередь способствует открытию кальциевых каналов. Поступление кальция внутрь β -клеток приводит к их дегрануляции и выбросу инсулина в кровь. В клинической практике используется достаточно много ПСМ, которые отличаются по продолжительности и выраженности сахароснижающего эффекта.

Основным и достаточно частым побочным эффектом ПСМ является гипогликемия. Она может возникать при передозировке препаратом, его кумуляции (почечная недостаточность),

несоблюдении диеты (пропуск приема пищи, прием алкоголя) или режима (значительная физическая нагрузка, перед которой не снижена доза ПСМ или не приняты углеводы).

К группе глинидов (прандиальные регуляторы гликемии) относятся репаглинид (производное бензоевой кислоты; суточная доза 0,5-16 мг/сут) и натеглинид (производное D-фенилаланина; суточная доза 180-540 мг/сут). После приема препараты быстро и обратимо взаимодействуют с рецептором сульфонилмочевины на β-клетке, в результате чего происходит короткое повышение уровня инсулина, которое имитирует первую фазу его секреции в норме. Препараты принимаются за 10-20 минут до основных приемов пищи, обычно 3 раза в день.

III. Препараты, снижающие всасывание глюкозы в кишечнике.

К этой группе относится акарбоза и гуаровая смола. Механизм действия акарбозы заключается в обратимой блокаде α-гликозидаз тонкой кишки, в результате которой замедляются процессы последовательного ферментирования и всасывания углеводов, снижается скорость резорбции и поступления глюкозы в печень и снижается уровень постпрандиальной гликемии. Начальная доза акарбозы составляет 50 мг 3 раза в день, в дальнейшем доза может быть увеличена до 100 мг 3 раза в сутки; препарат принимается непосредственно перед едой или во время еды. Основным побочным эффектом акарбозы является кишечная диспепсия (диареи, метеоризм), которая связана с поступлением невсосавшихся углеводов в толстую кишку. Сахароснижающий эффект акарбозы весьма умерен.

В клинической практике таблетированные сахароснижающие препаратов эффективно комбинируется друг с другом и с препаратами инсулина, поскольку у большинства пациентов одновременно определяется как тощаковая, так и постпрандиальная гипергликемия. Существуют многочисленные фиксированные комбинации препаратов в одной таблетке. Наиболее часто в одной таблетке комбинируют метформин с различными ПСМ, а также метформин с тиазолидиндионами.

IV. Инсулины и аналоги инсулинов

На определенном этапе препараты инсулинов начинают получать до 30-40 % пациентов с СД-2. Показания для инсулинотерапии при СД-2 приведены в начале п. 7.4. Наиболее частый вариант перевода пациентов с СД-2 на инсулинотерапию заключается в назначении инсулина пролонгированного действия (инсулин НПХ, гларгин или детемир) в комбинации с принимаемыми таблетированными сахароснижающими препаратами.

 **Тестовые вопросы на тему: «Сахарный диабет»**

1. Причиной сахарного диабета 1 типа является:

**A) употребление в пищу избытка сладких продуктов**

**B) артериальная гипертензия**

**C) вирусное повреждение бета-клеток поджелудочной железы**

**D) вялотекущий хронический панкреатит**

**E) ожирение**

{Правильный ответ}=C

2. **Критерием тяжести сахарного диабета является:**

**A) уровень гликемии**

**B) масса тела**

**C) характер сахароснижающей терапии**

**D) наличие и выраженность жажды и полиурии**

**E) наличие и выраженность диабетических осложнений**

{Правильный ответ}=A

3. Наибольшую ценность в диагностике нарушений толерантности к глюкозе имеет:

A) в/в нагрузка с толбутамидом

B) суточный гликемический профиль

C) пероральный тест толерантности к глюкозе

D) в/в тест с инсулином

E) в/в тест с глюкогоном

{Правильный ответ}=C

4. Граница значений гликемии через 2 часа после пероральной нагрузки с 75 г глюкозы, после которой диаг­ностируется сахарный диабет (критерии ВОЗ):

A) 6 ммоль/л

B) 11,1 ммоль/л

C) 8 ммоль/л

D) 8,4 ммоль/л

E) 9,8 ммоль/л

{Правильный ответ}=B

5. Информативный критерий латентного сахар­ного диабета:

A) проба на толерантность к глюкозе

B) уровень гликемии натощак

C) глюкозурия натощак

D) суточный глюкозурический профиль

E) определение гликозилированного гемоглобина

{Правильный ответ}=A

6. **С-пептид является:**

А. Маркером компенсации сахарного диабета

Б. Контринсулярным гормоном

**В. Показателем секреции инсулина**

Г. Маркером сахарного диабета 2 типа

Д. Показателем активности воспалительного процесса

7. **Для подтверждения диагноза сахарный диабет возможно использование следующих тестов за** **исключением:**

А. Тест с 75 гр. глюкозы per os

Б**. Внутривенный глюкозотолерантный тест с 75 гр. глюкозы**

В. Определение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c)

Г. Определение суточной глюкозурии

Д. Определение глюкозы в случайной точке

8. **Нарушенная гликемия натощак регистрируется в том случае, если:**

А. Глюкоза капиллярной крови >5, 2 ммоль/л

**Б. Глюкоза капиллярной крови >5, 6 ммоль/л**

В. Глюкоза плазмы крови > 7 ммоль/л, но < 11 ммоль/л

Г. Глюкоза плазмы крови >6,1 ммоль/л, но < 7,0 ммоль/л

Д. Ни один из перечисленных тестов

9. **Какие из перечисленных утверждений типичны для сахарного диабета 1 типа?**

А. Молодой возраст во время клинической манифестации

Б. У большей части больных не отягощен наследственный анамнез

В. Наличие аутоантител к бета-клеткам поджелудочной железы

Г. Склонность к развитию кетоацидоза

**Д. Все перечисленное верно**

**10. Укажите минимальное значение уровня глюкозы капиллярной крови, взятой в любое время суток, при котором диагноз сахарного диабета не вызывает сомнений:**

А. Менее 5,6 ммоль/л,

Б. 6,7 ммоль/л,

В. 9,7 ммоль/л,

**Г. 11,3 ммоль/л,**

Д. 15 ммоль/л

**11. При отсутствии клинических симптомов сахарного диабета,** **в каких случаях рекомендуется проведение орального глюкозо-толерантного теста с определением глюкозы в венозной плазме?**

А. При повышении гликемии натощак более 6,1 ммоль/л

Б. При повышении гликемии натощак более 5, 5 ммоль/л, но не выше 6, 7 ммоль/л

**В. При повышении гликемии натощак более 5,6 ммоль/л, но не выше 6,9 ммоль/л**

Г. При повышении гликемии натощак более 6,7 ммоль/л, но не выше 7,8 ммоль/л

Д. В любом случае

 **12. При отсутствии клинических симптомов диабета в каких случаях рекомендуется проведение орального глюкозо-толерантного теста?**

А. При повышении глюкозы венозной плазмы натощак более 8,1 ммоль\л

Б. При повышении глюкозы венозной плазмы натощак более 7,1 ммоль\л

В. **При повышении глюкозы венозной плазмы натощак более 5,5 ммоль\л, но не выше 7,0 ммоль\л**

Г. При повышении глюкозы венозной плазмы натощак более 11 ммоль\л

Д. Всё утверждения не верны