

Преодоление выраженной инсулинорезистентности у больной сахарным диабетом 2 типа с помощью помповой инсулинотерапии

Артемова Е.В., Кононенко И.В., Смирнова О.М., Майоров А.Ю.

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

У больных сахарным диабетом (СД) часто отмечается резистентность как к эндогенному, так и к экзогенно вводимому инсулину. Преодолеть это состояние довольно трудно. В настоящей статье описан клинический случай СД 2 типа (СД2) с выраженной инсулинорезистентностью. Назначение высоких доз инсулина не позволило достичь компенсации углеводного обмена. На данном клиническом примере рассматривается возможность хронической передозировки инсулина как одной из причин, препятствующих достижению компенсации СД, а также возможности помповой инсулинотерапии в столь непростой клинической ситуации.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулинорезистентность, постоянное подкожное введение инсулина, помповая инсулинотерапия

Overcoming marked insulin resistance in a patient with type 2 diabetes mellitus by means of insulin pump therapy

Artemova E.V., Kononenko I.V., Smirnova O.M., Mayorov A.Yu.
Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) often feature resistance to endogenous and exogenous insulin which is a serious problem to overcome. Current paper presents clinical case of T2DM characterized by marked insulin resistance, where high dosage regimen failed to compensate carbohydrate metabolism. Regarding the case in question we discuss chronic insulin overdosage as one of the possible factors to interfere with compensation of diabetes, as well as capacity of insulin pump therapy to resolve such complicated clinical situation.

Key words: diabetes mellitus, insulin resistance, continuous subcutaneous insulin infusion, insulin pump therapy

Инсулинорезистентность (ИР), наряду с нарушением секреции инсулина, составляет основу патогенеза сахарного диабета 2 типа (СД2). Под ИР понимают нарушение биологического действия инсулина при его достаточной концентрации в крови. Эти изменения касаются как метаболических (обмена углеводов, жиров и белков), так и митогических процессов (нарушение роста, дифференцировки клеток, синтеза ДНК, регуляции транскрипции генов). При СД2 наблюдается ИР как к эндогенному инсулину, так и к вводимому извне.

Представляем клинический случай СД2 с высокой степенью ИР и с низкой чувствительностью к экзогенному инсулину, что вызвало трудности не только в лечении, но и, возможно, оказало влияние на быстрое прогрессирование поздних осложнений СД.

Больная М., 50 лет, поступила в институт диабета ФГБУ ЭНЦ с жалобами на: высокие показатели гликемии утром натощак до 7–9 ммоль/л, в вечерние часы до 20–30 ммоль/л; повышение АД до 190/100 мм рт.ст.; сжимающие боли в нижней трети грудины, возникающие вне связи с физической нагрузкой и купирующиеся приемом двух таблеток нитроглицерина в течение 15 минут; приступы аритмии,

сопровождающиеся чувством нехватки воздуха, одышку при подъеме на 1 лестничный пролет; отеки нижних конечностей, лица, выраженные головокружения и связанные с этим трудности передвижения (использует трость); боли в нижних конечностях в покое, больше ночью, онемение верхних и нижних конечностей.

Анамнез настоящего заболевания

Диагноз СД2 установлен в 2006 г. (в возрасте 45 лет); гликемия в дебюте заболевания до 20 ммоль/л. Однако впервые повышение концентрации глюкозы крови было выявлено в возрасте 22 лет, во время 2-й беременности. Тогда по поводу впервые выявленного повышения гликемии пациентка не обследовалась, у эндокринолога не наблюдалась. В 2006 г. сразу при постановке диагноза СД больной был назначен глибенкламид по 3,5 мг 1 раз в день. Диету строго не соблюдала. При самоконтроле гликемия в течение суток повышалась до 10 ммоль/л.

В 2010 г., в связи с декомпенсацией углеводного обмена, больная была переведена на комбинированную сахароснижающую терапию: глибенкламид по 3,5 мг в сутки,

метформин по 850 мг на ночь, Протафан 14 Ед на ночь. В связи с ростом показателей гликемии доза инсулина пролонгированного действия постепенно была увеличена до 38 Ед в сутки. Декомпенсация углеводного обмена сохранялась, в связи с чем пациентке была назначена инсулинотерапия в базис-болюсном режиме (Хумулин НПХ, Хумалог) в комбинации с метформином по 850 мг 1 раз в день.

В марте 2011 г. пациентке проводилось непрерывное мониторирование гликемии при помощи системы CGMS (Continuous Glucose Monitoring System, Medtronic, США), результаты которого подтвердили сохранение стабильно высокой гликемии в течение суток (до 14–16 ммоль/л) и отсутствие эпизодов гипогликемии. Эндокринологом по месту жительства была увеличена доза Хумулина НПХ до 60 Ед утром и 60 Ед вечером, дозы Хумалога оставались прежними – по 14–16 Ед перед основными приемами пищи.

Позже, в связи с сохраняющейся декомпенсацией углеводного обмена доза Хумулина НПХ была увеличена до 70 Ед утром, 60 Ед перед обедом, 60 Ед перед ужином, доза Хумалога оставалась в пределах 14–16 Ед перед основными приемами пищи. На данной терапии редко регистрировались эпизоды гипогликемии, в среднем 1 эпизод в месяц (гликемия ~3,3 ммоль/л). Однако больная отмечала появление симптомов гипогликемии при концентрации глюкозы в крови ~6–7 ммоль/л.

В 2010–2011 гг. по месту жительства было выявлено повышение концентрации кортизола в крови натощак до 1093 нмоль/л, при повторном исследовании – 1360 нмоль/л (при норме 123,0–626,0), концентрация адренокортикотропного гормона (АКТГ) и свободного кортизола в моче – в норме. Содержание пролактина и тиреотропного гормона (ТТГ) также оставалось в пределах референсных значений. При проведении МРТ выявлена картина «пустого» турецкого седла, по данным КТ патологии надпочечников не выявлено.

В марте 2011 г. при обследовании по месту жительства выявлены следующие поздние осложнения СД: диабетическая дистальная полинейропатия, сенсомоторный тип; диабетическая непролиферативная ретинопатия обоих глаз; диабетическая нефропатия на стадии хронической почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации по MDRD – 46 мл/мин/1,73 м²).

На момент госпитализации в Институт диабета ФГБУ ЭНЦ больная получала инсулинотерапию по схеме: Хумулин НПХ 70 Ед утром, 60 Ед в обед и 60 Ед на ночь (всего Хумулин НПХ – 190 Ед в сутки) и Хумалог по 18 Ед 3 раза в день перед основными приемами пищи и на ночь, метформин (Сиофор) по 850 мг на ночь.

Таким образом, суточная доза инсулина на момент поступления составляла 244 Ед (2,4 Ед/кг массы тела пациентки).

На фоне получаемого лечения гликемия натощак 9–10 ммоль/л, в течение дня до 16 ммоль/л, с существенным нарастанием в вечерние часы до 20–30 ммоль/л. Пациентка вводила фиксированные дозы Хумалога вне зависимости от показателей гликемии, диету не соблюдала. Масса тела пациентки в течение последних лет не изменялась и к моменту госпитализации составляла 102 кг.

Гинекологический анамнез. Менархе в 11 лет, менструации установились сразу, продолжительностью до 5 дней, умеренные по количеству, продолжительность цикла – 30 дней. Беременности – 5, роды – 3 (2 аборт). Во время 2-й беременности выявлен гестационный СД.

Перенесенные и сопутствующие заболевания. Артериальная гипертензия с 1983 г. (с 22 лет) с максимальным подъемом артериального давления (АД) до 300/120 мм рт.ст. На момент поступления в отделение принимала Диротон по 10 мг 2 раза в день, Амлодипин по 5 мг 2 р/день. При подъеме АД – Капотен 25 мг сублингвально. На фоне данной терапии АД ~160/100 мм рт.ст.

ИБС, стенокардия напряжения диагностированы в 2006 г. (с 45 лет). Приступы стенокардии беспокоят несколько раз в неделю, купируются приемом нитроглицерина по 10 мг в течение 15 минут. Постоянно принимает Тромбо АСС по 100 мг 1 раз в день.

С июня 2011 г. появились приступы аритмии, сопровождающиеся чувством нехватки воздуха. Также отмечает появление выраженного головокружения, в связи с чем передвигается с тростью; несколько раз были падения без потери сознания. По месту жительства диагностирована сосудистая энцефалопатия.

Хронический пиелонефрит с 1992 г.

Курит в течение 30 лет, на момент поступления примерно 20 сигарет в день.

Результаты физикального обследования при поступлении

Рост 173 см. Масса тела 102 кг. Индекс массы тела 34,1 кг/м². Конституция гиперстеническая. Кожные покровы чистые, умеренно сухие, тургор и эластичность снижены, отмечается наличие стрий белого цвета на коже живота. Умеренные отеки голеней и стоп. На ладонной поверхности кистей рук заметны участки гиперкератоза, трещины. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, абдоминальный тип ожирения. Дыхание жесткое, хрипов нет. Сердечные тоны приглушены, ритмичны. Выслушивается систолический шум на верхушке. АД 170/100 мм рт.ст. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 74 в минуту. Печень увеличена, размер печени по Курлову 11×10×7 см.

Осмотр стоп: кожа стоп сухая, теплая. Микоз межпальцевых промежутков. Тактильная и температурная чувствительность резко снижены, вибрационная чувствительность: справа – 2 УЕ, слева – отсутствует. Пальпаторно пульсация тыльной артерии стопы слева сохранена, справа – не определяется, на задней и передней большеберцовой – сохранена с обеих сторон.

Больная М. соблюдала правильную технику инъекций инсулина. Хумалог и Хумулин НПХ вводила в подкожно-жировую клетчатку живота. Участков липодистрофии в местах введения инсулина не выявлено.

Результаты лабораторных исследований

В клиническом анализе крови выявлено повышение гемоглобина до 150 г/л (120–140), гематокрита до 43,1% (36,0–42,0).

Гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) – 7,7% (норма 4,8–6,0%). Выявлены изменения в биохимическом анализе крови: холестерин общий – 6,3 ммоль/л (3,3–5,2), триглицериды – 4,2 ммоль/л (0,1–2,2). Остальные показатели (АЛТ, АСТ, мочевины, креатинин, общий белок, калий, кальций общий и ионизированный, фосфор, железо) в пределах нормы. Скорость клубочковой фильтрации (по MDRD) – 55 мл/мин/1,73 м².

В общем анализе мочи обнаружена глюкоза (2,8 ммоль/л), белок (0,1 г/л). Концентрация альбумина в утренней моче 36,2 мг/л (0–20), соотношение альбумин/креатинин – 3,54 мг/ммоль (0–3,50).

Концентрация АКТГ в крови утром составила 70,7 пг/мл (7,0–66,0), кортизола утром – 1037,0 нмоль/л (123,0–626,0). АКТГ вечером – 13,7 пг/мл (0,0–30,0), кортизола вечером – 157,6 нмоль/л (46,0–270,0).

Экскреция свободного кортизола с мочой – 369,6 нмоль/сут (60,0–413,0), содержание свободного кортизола в моче (Vitros) – 176,0 нмоль/л.

Концентрация кортизола в слюне (вечером) – 8,1 нмоль/л (0,6–8,3).

После приема 1 мг дексаметазона на фоне «малой дексаметазоновой пробы» концентрация кортизола в 8:00 составила 39,1 нмоль/л (норма <50 нмоль/л).

Данные инструментальных методов исследования

По данным электрокардиографического (ЭКГ) исследования – синусовая тахикардия; ЧСС 90 в минуту; нормальное положение электрической оси сердца; признаки гипертрофии левого желудочка с выраженной перегрузкой левого желудочка; нельзя исключить ишемию передне-боковой локализации (по сравнению с серией ЭКГ – практически без динамики).

По данным эхографического исследования, выявлена дилатация полостей предсердий: левое предсердие 39×43×62 (норма до 40×40×48 мм), правое предсердие 42×56 (до 40×48 мм), гипертрофия левого желудочка: задняя стенка левого желудочка – 13 мм (норма до 11 мм), межжелудочковая перегородка – 17,5 мм, диастолическая функция миокарда левого желудочка нарушена по псевдонормальному типу, правого желудочка – по 1 типу. Фракция выброса – 53,5% (N>50). Признаки легочной гипертензии (максимальное систолическое давление в легочной артерии по трикуспидальной регургитации – 46+10=56 мм рт.ст.), фиброкальциноз кольца (преимущественно в основании задней створки) митрального клапана, уплотнение с включениями кальция створки и подклапанные структуры митрального клапана, эктопическое крепление хорд митрального клапана к межжелудочковой перегородке. Убедительных данных за наличие зон асинергии миокарда левого желудочка не получено.

Дуплексное ультразвуковое сканирование брахиоцефальных артерий позволило верифицировать атеросклероз сонных артерий, изгиб левой внутренней сонной артерии в дистальном сегменте, асимметрию кровотока по позвоночной артерии (умеренное снижение кровотока по левой позвоночной артерии).

При дуплексном сканировании артерий нижних конечностей выявлен облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей с максимальным стенозом поверхностной бедренной артерии справа до 60%, кровотока магистральный.

По результатам холтеровского мониторирования ЭКГ, регистрировался синусовый ритм с минимальной ЧСС 66 в минуту, в среднем ЧСС 97 в минуту, максимальная ЧСС – 121 в минуту, пауз не выявлено. Интервал PQ до 170 мс. Зарегистрировано 44 одиночных суправентрикулярных экстрасистолы. Желудочковые нарушения ритма не зарегистрированы. ST-T без диагностически значимой динамики. По данным суточного мониторирования артериального давления, регистрируется стойкая систоло-диастолическая артериальная гипертензия как в дневное, так и в ночное время.

По результатам офтальмологического обследования верифицирована диабетическая непролиферативная ретинопатия обоих глаз, гипертоническая ангиопатия сетчатки обоих глаз, факопатия обоих глаз.

Большая была осмотрена кардиологом, невропатологом, офтальмологом, дерматологом, в кабинете диабетической стопы.

Был поставлен следующий **клинический диагноз**. Основное заболевание: сахарный диабет 2 типа. Осложнения основного заболевания: диабетическая непролиферативная ретинопатия обоих глаз; диабетическая нефропатия на стадии микроальбуминурии, хроническая болезнь почек 3 стадии; диабетическая дистальная полинейропатия, сенсомоторный тип. Диабетическая кардиопатия. Ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения III функционального класса. Пароксизмальная форма мерцательной аритмии. Хроническая сердечная недостаточность IIб (III функционального класса). Стенозирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей. Атеросклероз внечерепных отделов брахиоцефальных артерий. **Сопутствующие заболевания**: Артериальная гипертензия III стадии, 3 степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4 степени (очень высокий). Дисциркуляторная энцефалопатия 2 стадии. Атаксический синдром смешанного генеза – вестибулоатаксический на фоне умеренной вертеброгенной вертебрально-базилярной недостаточности, сенситивная атаксия на фоне грубого снижения чувствительности ног. Синдром пустого турецкого седла (по данным анамнеза). Функциональный гиперкортицизм. Ожирение I степени. Дорсопатия. Люмбалгия. Синдром запястного канала с двух сторон. Жировой гепатоз. Деформация желчного пузыря. Варикозная болезнь нижних конечностей. Хроническая экзема кожи кистей рук.

При поступлении обращало на себя внимание несоответствие высоких показателей гликемии в течение дня (до 16–20 ммоль/л) и концентрации HbA_{1c} – 7,7%, что могло быть связано со скрытыми эпизодами гипогликемий. Было высказано предположение о наличии хронической передозировки инсулина.

Метформин был отменен в связи с наличием хронической сердечной недостаточности 3 функционального класса и хронической болезни почек 3 стадии.

Для исключения скрытых эпизодов гипогликемии и улучшения контроля гликемии больной был установлен сенсор для непрерывного мониторинга гликемии в режиме реального времени; мониторинг осуществлялся с помощью инсулиновой помпы Medtronic MiniMed Paradigm Real-Time 722. На фоне первоначальной терапии скрытых эпизодов истинной гипогликемии зарегистрировано не было. Вместе с тем, отмечалось значительное колебание показателей гликемии от 5,6 ммоль/л до 12,9 ммоль/л в течение суток.

Больная была переведена на базисно-болюсную инсулинотерапию путем постоянной подкожной инфузии инсулина с помощью инсулиновой помпы. Хумалог вводился в базальном режиме с 00.00 до 8.00 со скоростью 3,5 Ед/ч, с 8.00 до 24.00 — по 4 Ед/ч. Болюсно перед основными приемами пищи больная вводила по 10–16 Ед Хумалога в зависимости от количества хлебных единиц (ХЕ) в пище и показателей гликемии при самоконтроле.

На фоне данной терапии гликемия постепенно снижалась, а также уменьшалась амплитуда колебаний гликемии в течение суток (от 7,0 до 11,3 ммоль/л, а затем от 6,1 до 10 ммоль/л, по данным непрерывного монито-

рирования [рис. 1]). Дозы инсулина (скорость введения инсулина в базальном режиме и дозы болюсов) также постепенно снижались. С 14.10.2011 скорость введения инсулина в базальном режиме с 00:00 до 8:00 — 3 Ед/ч, с 8:00 до 24:00 — 3,5 Ед/ч, болюсно перед едой по 10–16 Ед (всего инсулина в базальном режиме — 80 Ед/сутки, в болюсном — 48 Ед/сутки, итого 128 Ед/сут). С 17.10.2011, в связи с нормализацией гликемии, продолжилось снижение доз инсулина: в базальном режиме с 00:00 до 8:00 — 2,5 Ед/ч, с 8:00 до 24:00 — 3 Ед/ч, болюсно перед едой по 10–12 Ед.

Всего доза инсулина была снижена с 244 Ед/сут (2,4 Ед/кг массы тела) до 104 Ед в сутки (1,02 Ед/кг массы тела), т.е. более чем в 2 раза. В основном уменьшилась доза инсулина, вводимого в базальном режиме.

Таким образом, на фоне постепенного снижения доз вводимого инсулина отмечалось снижение и нормализация показателей гликемии: к концу госпитализации в пределах 6,5–7,0 ммоль/л натощак и до 8–10 ммоль/л спустя 2 часа после еды (на рис. 1 с 14.10.2011). У больной отмечалось заметное улучшение общего самочувствия: исчезли эпизоды головокружения, походка стала более уверенной.

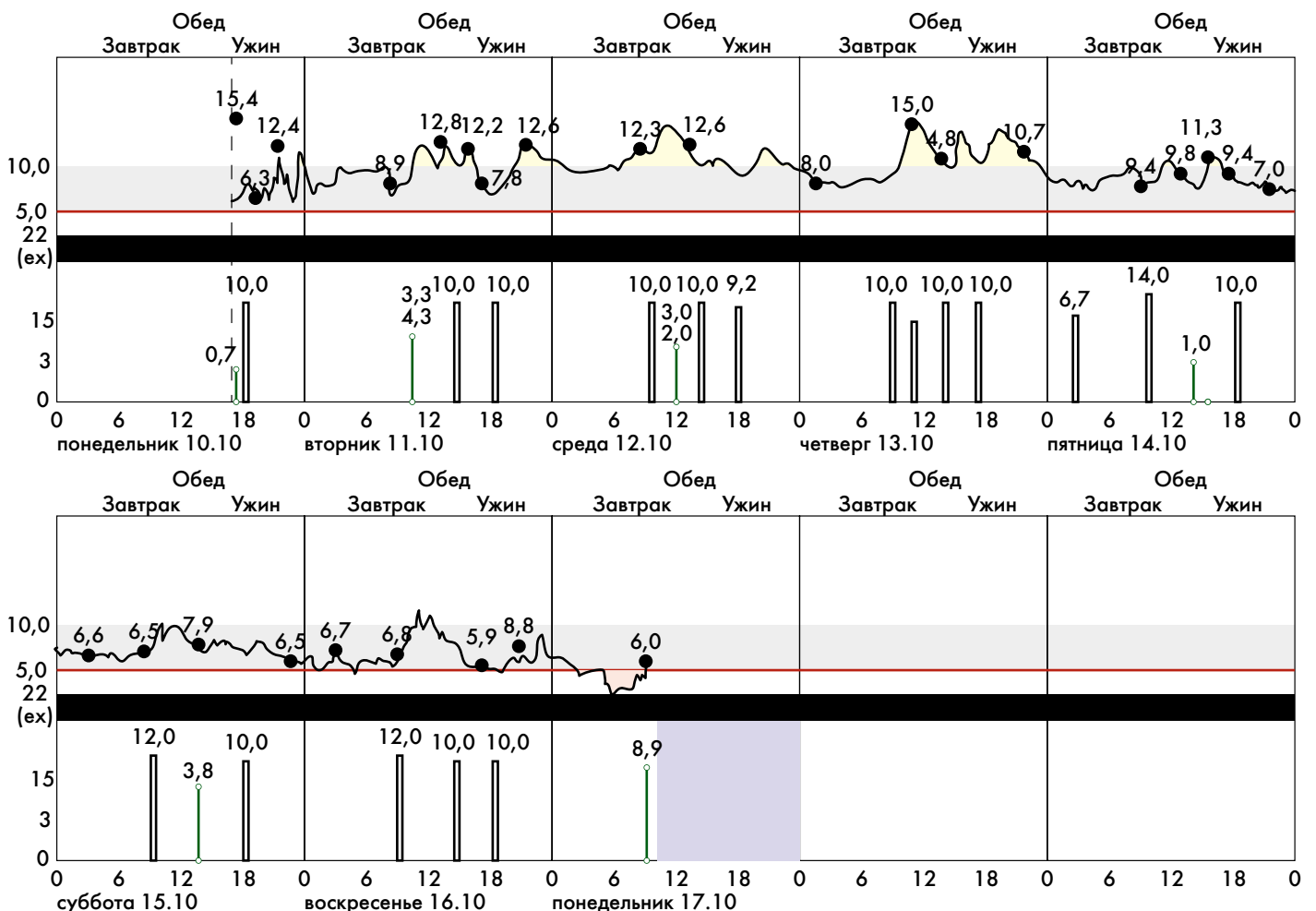


Рис. 1. Результаты непрерывного мониторинга гликемии пациентки на фоне помповой инсулинотерапии ($114,7 \pm 8,5$ Ед в сутки, $1,13$ Ед/кг массы тела).

Над черной чертой на каждом графике обозначен уровень гликемии (ммоль/л), под чертой — дозы инсулина, вводимого болюсно перед едой (Ед).

В связи с трудностями продолжения терапии с помощью инсулиновой помпы по месту жительства пациентка была вновь переведена на введение инсулина при помощи шприц-ручек. При переводе отмечалась тенденция к увеличению показателей гликемии от 7,6 до 14,8 ммоль/л в течение суток. Учитывая неуклонный рост концентрации глюкозы крови, больной было рекомендовано для коррекции гипергликемии дополнительно вводить 4–6 Ед Хумалого между приемами пищи при гликемии выше 10 ммоль/л. Больной при выписке рекомендована следующая схема инсулинотерапии: Хумулин НПХ по 16 Ед вечером и по 40 Ед утром, Хумалог по 10–16 Ед перед основными приемами пищи, дополнительное введение 4–6 Ед Хумалого между приемами пищи при гликемии выше 10 ммоль/л.

Учитывая достижение компенсации углеводного обмена при введении инсулина с помощью помпы, в дальнейшем данной пациентке была рекомендована помповая инсулинотерапия.

В отделении была проведена дифференциальная диагностика между функциональным гиперкортицизмом при СД с ожирением и эндогенным гиперкортицизмом. Проведено исследование ритма секреции АКТГ и кортизола, анализ слюны на свободный кортизол, был проведен малый дексаметазоновый тест. Результаты исследований свидетельствовали о сохранении ритма секреции АКТГ и кортизола, экскреция свободного кортизола с мочой также соответствовала норме — 369,6 нмоль/сут (норма 60,0–413,0), подавление кортизола при малой дексаметазоновой пробе — до 39,1 нмоль/л. Таким образом, в ходе проводимого обследования данных за эндогенный гиперкортицизм получено не было.

В отделении проведена коррекция гипотензивной и антиангинальной терапии. Пациентке рекомендован прием Конкора по 10 мг утром, Диувера по 5 мг утром, Нитросорбида по 10 мг 3 раза в день, Диротона по 15 мг 2 раза в день, Нормодипина по 5 мг утром и по 10 мг на ночь. На фоне проводимой терапии отмечалась стабилизация показателей АД в пределах 160/90 мм рт.ст., уменьшилась одышка, боли за грудиной не возникали.

В связи с наличием гиперлипидемии и ИБС пациентке было рекомендовано соблюдение гиполлипидемической диеты, постоянный прием статинов (Зокор по 20 мг/сут), антиагрегантов (Кардиомагнил по 75 мг/сут).

В данном клиническом случае мы столкнулись с проблемой выраженной резистентности к экзогенно вводимому инсулину у больной СД2. Такие клинические особенности, как низкое содержание гликированного гемоглобина и высокие показатели гликемии при самоконтроле, большие колебания гликемии в течение суток, наличие в анамнезе редких регистрируемых эпизодов истинной гипогликемии и, вместе с тем, частые эпизоды головокружения, шаткость походки позволяют предположить наличие у данной пациентки синдрома хронической передозировки инсулина (СХПИ). Снижение показателей гликемии и улучшение самочувствия при уменьшении суточной дозы инсулина на помповой инсулинотерапии подтверждает наше предположение.

СХПИ впервые был описан в 1959 г. американским ученым Майклом Сомоджи у больных СД 1 типа (СД1). В основе синдрома лежит феномен постгипогликемической гипергликемии. М. Сомоджи предложил следующее патофизиологическое объяснение данному феномену: введение завышенных доз инсулина приводит к гипогликемии. Являясь стрессовой реакцией для организма, гипогликемия приводит к активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатико-адреналовой системы, резкому повышению концентрации адреналина, АКТГ, кортизола, СТГ, глюкагона и других гормонов [1]. Все перечисленные гормоны обладают общим свойством — ускоряют гликогенолиз и глюконеогенез в печени и выброс глюкозы в кровь, а также активируют липолиз. Гипогликемия любого происхождения (передозировка инсулина, чрезмерная физическая нагрузка, недостаточное питание, прием алкоголя) вызывает рикошетную гипергликемию (постгипогликемическую гипергликемию), которая может длиться до 24 ч. Рикошетная гипергликемия, описанная М. Сомоджи в 1939 г., была вызвана передозировкой инсулина и продолжалась целых 72 ч [2].

Длительное повышение концентрации контринсулиновых гормонов может приводить даже к развитию кетонурии и к кетоацидозу.

Феномен Сомоджи был описан у больных СД1, получавших большие дозы инсулина. Однако подобная ситуация, по всей видимости, может возникать и в случае хронической передозировки инсулина у больных СД2.

Клиническая картина данного осложнения инсулинотерапии многолика, в связи с чем необходимо тщательное наблюдение и обследование с целью выявления скрытых гипогликемий. Внезапные приступы слабости, головокружения, исчезающие после приема пищи, головная боль могут быть единственными симптомами гипогликемии. Ночные гипогликемии сопровождаются нарушениями сна, кошмарными сновидениями, потливостью, головной болью, разбитостью после пробуждения и сонливостью в течение дня. Важный симптом — несоответствие лабораторных признаков декомпенсации удовлетворительному самочувствию больных.

Основные проявления СХПИ:

- лабильное течение СД с резкими колебаниями гликемии в течение суток и склонностью к кетозу;
- частые явные или скрытые гипогликемии;
- прибавка массы тела, несмотря на хроническую декомпенсацию заболевания;
- ухудшение течения СД при повышении дозы инсулина и возможность достижения его компенсации при существенном снижении дозы инсулина.

По мере увеличения сроков получения пациентом завышенных доз инсулина явные гипогликемические состояния встречаются реже — гипогликемия протекает скрыто. Гипогликемические состояния с типичной клинической картиной встречаются лишь у 35,3% пациентов. Часто попытки подтвердить наличие низкой концентрации гликемии при подозрении на гипогликемию оказываются неудачными, потому что клинические симптомы гипогликемии могут возникать при относительно высоких показателях

телях гликемии. Сам факт резкого снижения концентрации глюкозы в крови (даже если он не достигает гипогликемических значений) создает условия для запуска механизма контррегуляции.

Признаки «скрытых» или нераспознанных гипогликемий:

1. внезапно возникающая слабость, головная боль, исчезающие после приема пищи, богатой углеводами;
2. головокружение;
3. внезапные и быстропроходящие нарушения зрения;
4. снижение физической или интеллектуальной трудоспособности;
5. нарушения сна (кошмарные сновидения, поверхностный, тревожный сон);
6. трудное пробуждение, чувство «разбитости» по утрам;
7. сонливость в течение дня;
8. немотивированные внезапные изменения настроения и поведения (плохое настроение, слезливость, капризы, агрессивность, негативизм, отказ от еды, редко – эйфория).

Лечение СХПИ заключается в коррекции доз. При подозрении на синдром Сомоджи суточную дозу инсулина снижают на 10–20% при тщательном наблюдении за больным. Различают две методики снижения дозы инсулина: медленную – в течение 2–3 мес и быструю – в течение 10–14 дней. Легче и быстрее провести адекватную коррекцию дозы инсулина при использовании интенсифицированной инсулинотерапии [3]. Наиболее благоприятные результаты лечения СХПИ получали при рационализации всех видов терапии – принципиально меняется характер диетотерапии: количество углеводов приводится к физиологическим нормам, инсулин вводят многократно (перед каждым приемом пищи), большое внимание уделяют физическим нагрузкам. Именно такой комплексный подход к лечению больных позволяет получить положительные результаты.

Таким образом, в данном клиническом случае неэффективность больших доз инсулина в определенной степени была связана с СХПИ. Подтверждением этому явилось улучшение показателей гликемии при снижении суточной дозы инсулина.

Однако даже при переводе больной на введение ультракороткого инсулина с помощью помпы суточная доза инсулина оставалась относительно высокой (104 Ед в сутки, 1,02 Ед/кг массы тела), что указывает на выраженную истинную ИР. Наличие противопоказаний к назначению бигуанидов и глитазонов значительно затрудняет достижение компенсации углеводного обмена у данной больной.

Одной из возможных причин, объясняющей наблюдаемое у данной пациентки отсутствие гипогликемического эффекта от введения инсулина продленного действия при соблюдении техники инъекций, может быть феномен ускоренной биодеградации инсулина НПХ в подкожно-жировой клетчатке. Данный феномен был обнаружен в ходе исследования биоптата кожи в месте инъекции инсулина НПХ, меченного радиоактивным йодом у крыс и свиней [4]. При исследовании биоптата кожи в месте введения инсулина НПХ, меченного ^{125}I , были обнаружены

продукты деградации инсулина. В связи с чем было выдвинуто предположение о наличии специфических инсулин-расщепляющих протеаз, в результате воздействия которых образуются неактивные метаболиты инсулина. Также известно, что на параметры всасывания инсулина пролонгированного действия влияет множество факторов, такие как техника, место и глубина введения, состояние локального кровотока, физическая активность пациента, наличие местной липодистрофии, прием вазоконстрикторов и вазодилататоров [5]. Все это может в значительной степени влиять на действие пролонгированного инсулина.

В данном клиническом случае обращает на себя внимание раннее развитие макрососудистых осложнений СД, атеросклероза.

Влияние ИР и, как следствие, гиперинсулинемии на прогрессирование атеросклероза, величину артериального давления, прогрессирование сердечной недостаточности широко обсуждается в кругу исследователей. Гиперинсулинемию рассматривают в качестве самостоятельного фактора риска развития атеросклероза и, соответственно, ИБС. Для подтверждения данной концепции было проведено исследование Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS), целью которого стала оценка взаимосвязи ИР, рассчитанной с помощью индекса НОМА, с сердечно-сосудистыми факторами риска в популяции лиц без СД и больных СД2. Полученные результаты свидетельствуют о влиянии гиперинсулинемии на прогрессирование атеросклеротического процесса. В ходе исследования была выявлена четкая взаимосвязь между степенью ИР и абдоминальным ожирением, гиперкоагуляцией, атерогенностью липидного спектра и толщиной интимы сонной артерии (на каждую единицу ИР толщина интимы сонной артерии увеличивалась на 30 мкм) [6, 7].

ИР и гиперинсулинемия – важные факторы прогрессирования артериальной гипертензии. Доказана активация симпатической нервной системы, возникающая в ответ на увеличение концентрации инсулина в плазме крови [8].

Немаловажную роль отводят воздействию гипергликемии на экспрессию гена ангиотензиногена в проксимальных почечных канальцах. В норме инсулин подавляет стимулирующий эффект гипергликемии на экспрессию гена ангиотензиногена в клетках проксимальных канальцев почек и препятствует увеличению секреции ангиотензиногена [9]. При СД2 в связи с наличием ИР подавление инсулином глюкозо-стимулируемой экспрессии гена ангиотензиногена в клетках проксимальных канальцев почек не происходит, экспрессия гена растормаживается и секреция ангиотензиногена усиливается, что в свою очередь запускает каскад реакций в системе ангиотензин–альдостерон и приводит к формированию ее конечного продукта – ангиотензина II, в конечном итоге приводит к повышению артериального давления [10].

Еще один механизм влияния гиперинсулинемии на сосудистый тонус обусловлен блокирующим действием инсулина на активность Na-K-АТФазы и Ca-Mg-АТФазы. В результате этого увеличивается внутриклеточное содержание Na^+ и Ca^{2+} и повышается чувствительность сосудов к воздействию вазоконстрикторов. При этом инсулин,

самостоятельно воздействуя на гладкомышечные клетки сосудов, ускоряет их пролиферацию, что в итоге сужает их просвет.

Гипертрофия левого желудочка является самостоятельным фактором риска прогрессирования сердечно-сосудистой патологии – увеличивает вероятность развития сердечно-сосудистых катастроф и смерти. В исследовании Paolo Verdecchia и Gianpaolo Reboldi доказана роль инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в развитии гипертрофии и ремоделировании левого желудочка у лиц с эссенциальной гипертензией и без нарушения углеводного обмена [11]. Показано, что рост кардиомиоцитов обусловлен прямым стимулирующим действием инсулина на ИФР-1R (рецепторы к ИФР-1) миокарда.

В ряде работ выявлена ассоциация гиперинсулинемии и гипертрофии миокарда при ожирении [12]. По данным исследований, структурно-функциональные изменения миокарда у больных СД развиваются, с одной стороны, вследствие диабетической кардиопатии, вызываемой гипергликемией и гиперинсулинемией, а с другой – в результате дополнительного влияния артериальной гипертензии и прогрессирующего ожирения. Однако изолированная

роль гиперинсулинемии в развитии гипертрофии миокарда левого желудочка в опытах *in vivo* не так однозначна и продолжает изучаться [13].

С целью изучения возможных механизмов влияния гиперинсулинемии на гипертрофию миокарда было проведено исследование с участием пациентов с ИБС. В ходе исследования определяли интенсивность поглощения миокардом меченной радиоактивным изотопом аминокислоты фенилаланин в условиях искусственной гиперинсулинемии. Увеличение концентрации инсулина уменьшало миокардиальную деградацию белка на 80% и не влияло на общий синтез белка. Этот антипротеолитический эффект представляет собой потенциальный механизм, посредством которого гиперинсулинемия может способствовать развитию гипертрофии миокарда у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [14].

Таким образом, ИР и гиперинсулинемию следует считать важными патогенетическими факторами, способствующими развитию атеросклеротического процесса при СД2. Снижение ИР – важная задача в лечении пациентов СД2 с высоким риском развития сердечно-сосудистых катастроф.

Список литературы

- Somogyi M. Exacerbation of diabetes by excess insulin action. *Am J Med.* 1959 Feb;26(2):169–191.
- Касаткина ЭП. Сахарный диабет у детей. Издание 1-е. М: Медицина; 1990. 272 с.
- Малая энциклопедия врача-эндокринолога. Под ред. АС Ефимова. 1-е изд. К: Медкнига; 2007. 360 с.
- Deckert T, Hansen B, Lauritzen T, Christiansen JS. Subcutaneous degradation of insulin. *Diabetologia.* 1981 Aug;21(2):161–162.
- Lauritzen T, Pramming S, Deckert T, Binder C. Pharmacokinetics of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion. *Diabetologia.* 1983 May;24(5):326–329.
- Haffner SM, D'Agostino R Jr, Mykkanen L, Tracy R, Howard B, Rewers M, Selby J, Savage PJ, Saad MF. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes: relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care.* 1999 Apr;22(4):562–568.
- Haffner SM, Agostino RD Jr, Saad MF, O'Leary DH, Savage PJ, Rewers M, Selby J, Bergman RN, Mykkanen L. Carotid artery atherosclerosis in type-2 diabetic and nondiabetic subjects with and without symptomatic coronary artery disease (The Insulin Resistance Atherosclerosis Study). *Am J Cardiol.* 2000 Jun 15;85(12):1395–1400.
- Landsberg L, Young JB. Insulin-mediated glucose metabolism in the relationship between dietary intake and sympathetic nervous system activity. *Int J Obes.* 1985;9 Suppl 2:63–68.
- Zang SL, Chen X, Hsieh TJ, Leclere M, Henley N, Allidina A, Halle JP, Brunette MG, Filep JC, Tang SS, Ingelfinger JR, Chan JS. Hyperglycemia induces insulin resistance on angiotensinogen gene expression in diabetic rat kidney proximal tubular cells. *J Endocrinol.* 2002; 172 (2): 333–344.
- Burns KD. Angiotensin II and its receptors in the diabetic kidney. *Am J Kidney Dis.* 2000; 36 (3): 446–467.
- Verdecchia P, Reboldi G, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Telera MP, Santeusano F, Porcellati C, Brunetti P. Circulating Insulin and Insulin Growth Factor-1 Are Independent Determinants of Left Ventricular Mass and Geometry in Essential Hypertension. *Circulation.* 1999 Oct 26;100(17):1802–1807.
- Sasson Z, Rasooly Y, Bhesania T, Rasooly I. Insulin resistance is an important determinant of left ventricular mass in the obese. *Circulation.* 1993 Oct;88(4 Pt 1):1431–1436.
- Galvan AQ, Galetta F, Natali A, Muscelli E, Sironi AM, Cini G, Camastra S, Ferrannini E. Insulin Resistance and Hyperinsulinemia: No Independent Relation to Left Ventricular Mass in Humans. *Circulation.* 2000 Oct 31;102(18):2233–2238.
- McNulty PH, Louard RJ, Deckelbaum LI, Zaret BL, Young LH. Hyperinsulinemia Inhibits Myocardial Protein Degradation in Patients With Cardiovascular Disease and Insulin Resistance. *Circulation.* 1995 Oct 15;92(8):2151–2156.

Артемова Екатерина Викторовна
Кононенко Ирина Владимировна

ординатор, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
к.м.н., в.н.с. отделения программного обучения и лечения, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
E-mail: shakhtarina@bk.ru

Смирнова Ольга Михайловна

д.м.н., проф., гл.н.с. отделения программного обучения и лечения,
ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

Майоров Александр Юрьевич

д.м.н., зав. отделением программного обучения и лечения, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва