

Сахароснижающая терапия у больных на гемодиализе и перитонеальном диализе

Бондарь И.А., Климонтов В.В.

ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск
(ректор – профессор И. О. Маринкин)

Сахарный диабет (СД) является ведущей причиной почечной недостаточности в индустриально развитых странах. Большинство случаев хронической болезни почек (ХБП) у больных СД обусловлено диабетической нефропатией (ДН). Снижение функции почек, развивающееся на поздних этапах ДН, сопровождается сложными изменениями регуляции углеводного обмена и, как правило, требует коррекции сахароснижающей терапии.

Ключевые слова: сахарный диабет, хроническая болезнь почек, гемодиализ, перитонеальный диализ, сахароснижающая терапия

Hypoglycemic therapy in patients on hemodialysis and peritoneal dialysis

Bondar' I.A., Klimontov V.V.

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

Diabetes mellitus (DM) is a leading cause of renal insufficiency in developed countries. Most cases of chronic renal disease in DM patients are due to diabetic nephropathy. The impairment of renal function at later stages of diabetic nephropathy is accompanied by complicated changes in the regulation of carbohydrate metabolism most of which require hypoglycemic therapy to be corrected.

Key words: diabetes mellitus, chronic kidney disease, hemodialysis and peritoneal dialysis, hypoglycemic therapy

Особенности регуляции углеводного обмена у больных с ХБП

В ряде исследований установлено снижение чувствительности к эндогенному и экзогенному инсулину у больных с почечной недостаточностью [1–4]. При хронической болезни почек (ХБП) недиабетического генеза чувствительность к инсулину снижается при падении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 50–60 мл/мин/1,73 м² [1, 3]. Уремия характеризуется инсулинорезистентностью мышечной ткани и, вероятно, печени. Снижению чувствительности к инсулину и толерантности к глюкозе у больных с ХБП способствуют замедление деградации контринсулярных гормонов (глюкагона и кортизола), атерогенная дислипидемия (особенно у больных с нефротическим синдромом), частые инфекционные осложнения (табл. 1). В последние годы обсуждается роль воспаления в развитии инсулинорезистентности при уремии [5].

Вместе с тем, нарушение функции почек у больного сахарным диабетом (СД) на инсулинотерапии приводит к замедленному расщеплению инсулина. Время полужизни инсулина в крови начинает увеличиваться при снижении СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м². При СКФ ниже 6 мл/мин/1,73 м² почечная элиминация инсулина не превышает 0,5 Ед/сут [6].

Поэтому серьезной проблемой у многих больных СД с почечной недостаточностью становится гипогликемия. Почечная недостаточность удваивает риск гипогликемии у больных СД.

Таблица 1

Факторы, оказывающие влияние на потребность в инсулине у больных с ХБП	
Факторы, снижающие потребность в инсулине	Факторы, повышающие потребность в инсулине
<ul style="list-style-type: none"> уменьшение клиренса инсулина уменьшение почечного глюконеогенеза анорексия, тошнота и рвота при уремической интоксикации повышение почечного порога для глюкозы 	<ul style="list-style-type: none"> повышение уровня контринсулярных гормонов дислипидемия инфекция хроническое воспаление азотемия инсулинорезистентность

ХБП является самостоятельным фактором риска гипогликемий даже у лиц без СД. Гипогликемия, в свою очередь, повышает смертность больных с ХБП [7].

У пациентов с ХБП нарушена способность печени отвечать на контринсулярные гормоны увеличением продукции глюкозы. У большинства больных нарушено распознавание гипогликемий, а также снижена секреция контринсулярных гормонов в условиях гипогликемии. Причиной этого является дисфункция вегетативной нервной системы, вызванная диабетической автономной нейропатией. Наши исследования [8] и данные других авторов [9] свидетельствуют, что степень вегетативной дисфункции у больных СД усиливается по мере развития патологии почек и достигает наибольшей выраженности при уремии. Это объясняется тем, что на патологию нервной системы, индуцированную диабетом, наслаиваются изменения, вызванные снижением функции почек, анемией, уремической интоксикацией.

Влияние диализа на углеводный обмен

Процедуры диализа оказывают сложное влияние на уровень инсулина и глюкозы в крови. С одной стороны, во время сеанса гемодиализа осуществляется дополнительный клиренс инсулина, выраженность которого зависит от типа используемых мембран. Показано, что клиренс инсулина при использовании полисульфоновых мембран несколько выше, чем при примене-

Таблица 2

Факторы, оказывающие влияние на уровень гликемии у больных СД, получающих лечение диализом	
Факторы, повышающие уровень гликемии	Факторы, понижающие уровень гликемии
<ul style="list-style-type: none"> Использование диализирующих растворов с глюкозой Сохранение уремической инсулинорезистентности Расширение диетического режима (по сравнению с додиализным периодом) Отсутствие остаточной мочи и глюкозурии 	<ul style="list-style-type: none"> Потеря глюкозы во время сеансов гемодиализа Повышение чувствительности к инсулину (по сравнению с додиализным периодом) Пропуск приемов пищи Гастропарез

нии мембран из триацетата целлюлозы [10]. С другой стороны, на гемодиализе повышается риск гипогликемий вследствие потери глюкозы во время сеансов (до 100 г за один сеанс). Наиболее резкое снижение гликемии наблюдается, если используются диализирующие растворы, не содержащие глюкозу [11].

Перевод пациента на лечение диализом обычно сопровождается повышением чувствительности к инсулину вследствие частичного устранения уремии интоксикации и коррекции ацидоза. Установлено, что захват и неокислительный метаболизм глюкозы в мышечной ткани, резко сниженный у больных уремией, существенно увеличиваются через месяц после начала применения гемодиализа [12].

У больных, получающих лечение диализом, нередко наблюдаются резкие колебания гликемии в течение дня. Это связано с целым рядом факторов (табл. 2). Гипергликемия у больных на диализе может развиваться очень быстро, поскольку у них отсутствует возможность выделения избытка глюкозы с мочой. Типичная клиника гипергликемии часто отсутствует. В некоторых случаях развивается гиперосмолярное состояние, сопровождаемое выраженной жаждой, прибавкой веса за счет накапливаемой жидкости, гипергидратацией, которая может осложниться отеком легких [13].

Гипогликемия у больных СД на диализе представляет большую опасность, так как она способна привести к резкому повышению АД, развитию инфаркта миокарда и инсульта, тромбозу сосудов сетчатки и артериовенозной фистулы, нарушению когнитивных функций, развитию острого психоза, эпилепсии, деменции. Распознавание гипогликемий у больных на диализе нарушено, тяжелая гипогликемия с потерей сознания может развиваться без предвестников [14].

Целевые параметры углеводного обмена у больных на диализе

Выбор целевых параметров контроля СД у больного, получающего лечение диализом, представляет собой нелегкую задачу. Высокий риск и опасность гипогликемий нередко становятся поводом (в разной степени обоснованным) для отказа от достижения нормогликемии у больных на диализе. Вместе с тем установлено, что постоянная гипергликемия у больных СД, получающих лечение гемодиализом, повышает риск прогрессирования микрососудистых осложнений [15]. Смертность от сердечно-сосудистых и других причин выше у больных, имеющих неадекватный контроль гликемии на диализе [16–18].

Очевидно, следует считать оправданным подход, основанный на поэтапном достижении целевых значений гликемии у пациентов, переведенных на диализ. В начале лечения диализом, при наличии выраженных сердечно-сосудистых расстройств, у одиноких и пожилых пациентов целевой уровень гликемии может составлять 6–12 ммоль/л. В дальнейшем, при условии хорошей комплаентности пациента, уровень целевых значений гликемии может быть приближен к оптимальному: 4–10 ммоль/л [14]. Другие эксперты рекомендуют поддерживать гликемию натощак ниже 7,8 ммоль/л, после еды – ниже 11,1 ммоль/л [19].

Таблица 3

Факторы, влияющие на величину HbA _{1c} у больных с терминальной ХБП	
Ложное повышение HbA _{1c}	Ложное снижение HbA _{1c}
<ul style="list-style-type: none"> • Азотемия • Ацидоз • Гипертриглицеридемия • Гиперурикемия • Гипербилирубинемия 	<ul style="list-style-type: none"> • Укорочение жизни эритроцитов • Гемолиз • Дефицит железа • Переливания эритроцитарной массы • Применение эритропоэтина

При оценке показателей углеводного обмена у больных, получающих лечение диализом, следует помнить, что на содержание HbA_{1c} оказывают влияние многочисленные факторы, которые могут приводить как к повышению, так и к понижению данного показателя (табл. 3). Тем не менее, HbA_{1c} рассматривается как важный целевой параметр контроля гликемии у больных с терминальной ХБП [14, 18, 19]. Динамику HbA_{1c} у больных на диализе следует оценивать 1 раз в 4–6 недель, поскольку период жизни эритроцитов у этих больных значительно короче, чем у здоровых лиц. Целевой уровень HbA_{1c} у молодых больных СД без выраженных сердечно-сосудистых осложнений составляет <7%, у больных с тяжелой патологией сердца и сосудов – <8% [14].

Самоконтроль глюкозы крови, а также применение систем постоянного мониторинга гликемии дают ценную информацию для подбора дозы инсулина у больных на диализе [19].

Сахароснижающая терапия у больных на гемодиализе

Сахароснижающие препараты

Данные препараты имеют ограниченное применение у больных СД, находящихся на программном гемодиализе. Из препаратов сульфонилмочевини может применяться короткодействующий глипизид в дозе 2,5–10 мг/сут. «Грандальные регуляторы» (меглиитиниды) повышают риск гипогликемий и не рекомендуются к применению у больных на диализе. Из-за опасности кумуляции и лактацидоза противопоказан метформин. Накапливается опыт применения тиазолидиндионов (пиоглитазона и розиглитазона) у больных СД 2 типа (СД2) на гемодиализе [20–23]. Хотя гемодиализ не нарушает метаболизм тиазолидиндионов, применение этих препаратов ограничивают побочные эффекты: задержка жидкости, сердечная недостаточность, переломы дистальных отделов конечностей. Опыта применения аналогов глюкагоноподобного пептида-1 у больных на диализе нет. Ситаглиптин может назначаться в дозе 25 мг/сут, независимо от времени сеансов диализа. Саксаглиптин назначается после сеансов диализа в дозе 2,5 мг/сут. Указанные сахароснижающие препараты можно использовать лишь у больных СД2 без признаков абсолютной инсулиновой недостаточности, имеющих HbA_{1c} <8,5% [19].

Режимы инсулинотерапии

Большинство авторов рекомендуют интенсивную схему инсулинотерапии больным СД, находящимся на гемодиализе. В последние годы накапливается опыт применения инсулиновых аналогов, как короткодействующих, так и пролонгированных, у этой категории пациентов. По предварительным данным, использование аналогов может снижать риск гипогликемий у больных на диализе. Показано, что инсулин лизпро (*Хумалог*) сохраняет особенности своего фармакокинетического профиля в сравнении с коротким инсулином у больных СД на гемодиализе [24]. По данным М.В. Шестаковой и соавт. (2009), применение инсулина гларгин (*Лантус*) у пациентов с СД1 и СД2 снижает амплитуду колебаний гликемии и частоту гипогликемических состояний во время сеансов диализа [14].

Подбор дозы инсулина

В день, когда проводится сеанс гемодиализа, больным уменьшают дозу инсулина для профилактики интрадиализных гипогликемий. Обычно достаточно уменьшить дозу инсулина короткого или ультракороткого действия непосредственно перед сеансом. В некоторых случаях приходится полностью отменить короткодействующий инсулин перед процедурой и/или уменьшать дозу пролонгированного инсулина, действующего во время диализа. С помощью метода эугликемического клэмпта установлено, что суточная потребность в инсулине у больных

СД2 в среднем на 15% ниже в день после сеанса диализа, по сравнению с днем, предшествующим сеансу. Снижение потребности происходит за счет базальной инсулина [25].

Для отработки схемы инсулинотерапии в дни диализа необходим контроль гликемии перед началом, во время и в конце сеанса гемодиализа. Поэтому отделения гемодиализа, в которых получают лечение больные СД, в обязательном порядке должны быть оснащены глюкометрами и тест-полосками для контроля гликемии. Уровень гликемии перед началом сеанса должен быть не ниже 5,5 ммоль/л. Для профилактики интрадиализных гипогликемий у больных СД рекомендуют использовать диализаты, содержащие глюкозу в концентрации от 5 до 12 ммоль/л [13, 14, 26, 27].

Лечение кетоацидоза на гемодиализе

Кетоацидоз – достаточно редкое осложнение у больных, получающих лечение гемодиализом. В отличие от больных без почечной недостаточности, кетоацидоз на гемодиализе часто сопровождается выраженной гиперкалиемией [28]. Лечение кетоацидоза включает дробное подкожное введение или постоянную внутривенную инфузию инсулина короткого действия. Введение дополнительных количеств жидкости не требуется и, как правило, противопоказано [13].

Сахароснижающая терапия у больных на перитонеальном диализе

Потребность в инсулине

Глюкоза остается стандартным веществом, добавляемым в раствор для перитонеального диализа как осмотический агент. У больных на перитонеальном диализе значительная часть содержащейся в диализате глюкозы (60–80%) через брюшину всасывается в кровоток. Количество попавшей в кровь глюкозы будет тем больше, чем выше ее концентрация в диализате. Суточное поступление глюкозы с растворами обычно составляет 100–150 г в сутки [13].

Нежелательным следствием поступления глюкозы с растворами может являться увеличение массы тела за счет жировой ткани. Факторами, способствующими аккумуляции жира, являются возраст, СД, женский пол [28]. Впервые возникшая гипергликемия натошак обнаруживается у части больных с ХБП недиабетического генеза после начала лечения перитонеальным диализом [29]. Пациенты на перитонеальном диализе имеют высокий риск развития метаболического синдрома. По критериям ВОЗ, метаболический синдром выявляется у 50% больных на перитонеальном диализе, у 20% больных на гемодиализе и у 30% больных с додиализной ХБП. Метаболический синдром является мощным предиктором смерти от сердечно-сосудистых причин у этих больных [30]. Инсулинорезистентность – частое метаболическое нарушение у больных, находящихся на перитонеальном диализе [31].

С учетом этого, при переводе больных СД на перитонеальный диализ следует ожидать некоторого возрастания потребности в инсулине. По данным С.С. Szeto и соавт., суточная доза вводимого подкожно инсулина в первые 6 месяцев лечения на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе (ПАПД) возрастает в среднем на 0,1 Ед/кг. У некоторых больных СД, ранее не получавших инсулин, может возникнуть потребность в его назначении [32].

Предпринимаются попытки найти способы влияния на инсулинорезистентность у больных на перитонеальном диализе. Показано, что замена глюкозосодержащих растворов для проведения диализа в ночные часы на растворы, содержащие айкодекстрин, повышает чувствительность к инсулину у больных с ХБП недиабетического генеза, находящихся на ПАПД [33, 34]. Частичная замена растворов с глюкозой на растворы с айкодекстрином у больных СД приводит к уменьшению дозы инсулина и улучшает качество контроля гликемии и липидов

[35, 36]. Применение айкодекстрин-содержащих растворов уменьшает выраженность прибавки массы тела и накопление жира в первые годы применения ПАПД [28].

Имеются отдельные сообщения о применении тиазолидиндионов с целью коррекции инсулинорезистентности у больных на перитонеальном диализе. Показано, что розиглитазон улучшает чувствительность к инсулину и толерантность к глюкозе у больных без диабета на ПАПД [37]. У больных СД2 на перитонеальном диализе розиглитазон в дозе 4 мг/сут уменьшает потребность в инсулине (в среднем на 21,5%) [38]. Безопасность применения тиазолидиндионов у пациентов на ПАПД требует дальнейших исследований. Хотя розиглитазон не вызывает ретенции натрия и не влияет на ультрафильтрацию у больных на ПАПД, его применение может иметь негативные последствия в виде прибавки массы тела и гипертриглицеридемии [39]. Требуется уточнения влияние тиазолидиндионов на сердечно-сосудистую систему у больных, находящихся на ПАПД. В связи с этим, рутинное применение данных препаратов не рекомендуется. Рациональное питание и контроль массы тела являются основой коррекции инсулинорезистентности у пациентов на перитонеальном диализе [40].

Контроль гликемии

В первые несколько дней после перевода больного СД на лечение перитонеальным диализом требуется более частый контроль уровня гликемии. Время забора крови для определения глюкозы должно определяться с учетом времени смены диализирующих растворов. При определении доз инсулина следует учитывать концентрацию глюкозы в растворах, используемых для перитонеального диализа.

У больных, использующих растворы с айкодекстрином, при определении гликемии дегидрогеназным методом могут быть получены завышенные показатели гликемии. Следствием этого становится неправильный расчет дозы инсулина и развитие гипогликемий [41].

Целевые параметры гликемии у больных на перитонеальном диализе такие же, как на гемодиализе. Хроническая гипергликемия не только повышает риск прогрессирования микро- и макрососудистых осложнений, но и влияет на морфофункциональные свойства брюшины. Известно, что при длительном перитонеальном диализе в брюшине возникают морфологические и функциональные изменения, приводящие к уменьшению эффективности ультрафильтрации. Интерстициальный фиброз, гиалиноз сосудов и неоваскуляризация – наиболее постоянные изменения брюшины у больных, длительно получающих ПАПД [42]. Наиболее вероятной причиной этих изменений является постоянный контакт брюшины с растворами с высоким содержанием глюкозы. Аналогичные изменения в брюшине вызывают гипергликемия и поздние продукты гликирования [43, 44]. Таким образом, уровень глюкозы у больных на перитонеальном диализе должен быть приближен к физиологическому уровню настолько, насколько это возможно.

Развитие «диализного» перитонита может потребовать коррекции дозы инсулина у пациента на ПАПД. Как всякий инфекционно-воспалительный процесс, перитонит повышает потребность в инсулине. Однако у больных, получающих инсулин интраперитонеально, абсорбция инсулина из брюшной полости может увеличиваться, в связи с чем вероятны эпизоды гипогликемии. Поэтому у больных с «диализным» перитонитом необходим более интенсивный мониторинг уровня глюкозы в крови [14].

Интраперитонеальное и подкожное введение инсулина

Перитонеальный диализ дает возможность вводить инсулин в брюшную полость вместе с диализирующим раствором. Преимущества и недостатки подкожного и интраперитонеального введения инсулина обсуждаются в литературе [44–48].

Таблица 4

Преимущества и недостатки интраперитонеального способа введения инсулина (в сравнении с подкожным) у больных СД	
Преимущества	Недостатки
<ul style="list-style-type: none"> • Более физиологический путь поступления инсулина • Более равномерное поступление инсулина в кровотоки • Меньше колебания гликемии • Нет необходимости в подкожных инъекциях 	<ul style="list-style-type: none"> • Необходимо заново подбирать дозу инсулина • Часть инсулина адсорбируется на компонентах системы для диализа • Увеличивается риск перитонита • Возможно развитие субкапсулярного стеатоза печени

Подчеркивается, что интраперитонеальный способ введения инсулина более физиологичен, позволяет избежать гиперинсулинемии и в некоторых случаях добиться лучшего метаболического контроля. Интраперитонеально введенный инсулин поступает в кровотоки более равномерно, чем при подкожном введении. Это может способствовать уменьшению амплитуды колебаний гликемии и риска гипогликемий [47]. Однако вследствие разбавления инсулина и абсорбции на компонентах системы для интраперитонеального введения для коррекции гликемии нередко требуются значительно большие дозы инсулина, чем при подкожном введении. Количество инсулина, адсорбируемого на стенках системы, варьирует, по разным оценкам, от 15 до 65%. Уменьшению абсорбции инсулина и, соответственно, суточной дозы может способствовать введение инсулина в «пустую» брюшную полость, до введения диализирующего раствора [48, 49].

На эффективность диализа интраперитонеальное введение инсулина не влияет. Однако риск «диализных» перитонитов при этом пути введения инсулина может увеличиваться [44, 46].

Специфическим осложнением интраперитонеального введения инсулина является *субкапсулярный стеатоз печени*. Впервые данное осложнение было описано I.R. Wanless и соавт. на аутопсии у 11 из 12 больных СД, получавших ПАПД с интраперитонеальным введением инсулина [50]. Предполагаемой причиной развития субкапсулярного стеатоза печени является высокая концентрация инсулина и глюкозы, вводимых с диализным раствором, в субкапсулярных гепатоцитах.

Истинная частота развития субкапсулярного стеатоза печени неизвестна, однако результаты отдельных работ позволяют предполагать, что данное осложнение не является редким. Проведя компьютерную томографию печени, D. Topin и соавт. обнаружили признаки субкапсулярного стеатоза у 5 из 8 больных СД, получающих инсулин интраперитонеально. У пациентов, которым инсулин вводился подкожно, и у больных без СД данное осложнение не встречалось. Развитие субкапсулярного стеатоза печени было ассоциировано с дозой инсулина, ожирением, гипертриглицеридемией и высокой скоростью трансперитонеального транспорта [51]. P.I. Nevalainen и соавт., выявившие ультразвуковые признаки субкапсулярного стеатоза печени у 7 из 8 пациентов с СД, получающих инсулин интраперитонеально, также отметили связь данного осложнения с массой тела и скоростью трансперитонеального транспорта [52].

Клиническое значение субкапсулярного стеатоза печени остается неясным. Однако об этом осложнении следует помнить при проведении ультразвуковых и томографических исследований печени у больных на ПАПД, во избежание неправильной диагностики метастазов или инфаркта печени. Вероятно, субкапсулярный стеатоз печени является обратимым

осложнением. Описан случай его полного регресса через год после перевода больной СД2 с ПАПД на гемодиализ [53].

Данные о влиянии способов введения инсулина на метаболические параметры противоречивы. В одном исследовании зафиксировано снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности при интраперитонеальном введении инсулина [48]. По другим данным, перевод больных на данный путь введения инсулина сопровождается снижением концентрации липопротеидов высокой плотности (в среднем на 44%), несмотря на улучшение качества контроля гликемии [47].

Преимущества и недостатки интраперитонеального введения инсулина в сравнении с подкожным способом представлены в табл. 4.

Крупномасштабных рандомизированных исследований, сравнивающих два способа введения инсулина, не проводилось. Таким образом, вопрос о способе введения инсулина в каждом случае решается индивидуально, с учетом потенциальной пользы и риска для пациента и опыта диализного центра. В некоторых центрах практикуют сочетание интраперитонеального и подкожного введения инсулина.

Расчет дозы инсулина при интраперитонеальном введении

Общая доза инсулина, добавляемого во все контейнеры за день, у больного на ПАПД может существенно превышать дозу, необходимую для подкожного введения. Следует помнить, что при введении в брюшную полость доза инсулина, необходимая для коррекции гликемии, зависит от абсорбции препарата на компонентах диализной системы, а также от скорости трансперитонеального транспорта инсулина. Показано, что увеличение объема и осмолярности диализирующего раствора замедляет скорость прохождения инсулина через брюшину [49].

Один из протоколов, известный как протокол Западного госпиталя в Торонто, включает следующую схему интраперитонеального введения инсулина у больного на ПАПД, получающего 4 замены по 2 л раствора в день.

Начальная доза инсулина короткого действия, добавляемого в каждый двухлитровый контейнер, складывается из двух частей:

1. доза, необходимая для утилизации глюкозы, поступающей с пищей. Рассчитывается как одна четверть суточной дозы инсулина (включая инсулин короткого и пролонгированного действия), использовавшегося подкожно до перевода на интраперитонеальное введение;
2. доза, необходимая для обеспечения метаболизма глюкозы, абсорбированной из диализата. Обычно эта доза составляет:
 - на каждый 2-литровый контейнер с 1,5% декстрозой — 2 Ед;
 - на каждый 2-литровый контейнер с 2,5% декстрозой — 4 Ед;
 - на каждый 2-литровый контейнер с 4,25% декстрозой — 6 Ед.

Протокол предполагает, что 3 замены диализата производятся за 20 мин до приема пищи, четвертая — приблизительно в 23 ч., когда пациенту дается легкий углеводный ужин. Целевая общая калорийность (питание + диализат) составляет 35 ккал/кг/сутки. Потребление калорий с пищей — 25–30 ккал/кг/сутки. Определение глюкозы крови — 4 раза в день: утром натощак, через час после завтрака, обеда и ужина.

Коррекция дозы инсулина проводится по результатам определений уровня глюкозы в крови. При этом гликемия утром натощак отражает адекватность дозы инсулина, введенного с раствором в 23 ч., а уровень после еды — адекватность доз, вводимых с раствором за 20 мин до еды [13].

В заключение следует подчеркнуть, что адекватная сахароснижающая терапия является важнейшим условием профилактики осложнений и хорошей выживаемости у больных СД, находящихся на заместительной почечной терапии.

Литература

1. Sechi L.A., Catena C., Zingaro L. et al. Abnormalities of glucose metabolism in patients with early renal failure // *Diabetes*. – 2002. – Vol. 51, N 4. – P. 1226–1232.
2. Kobayashi S., Maesato K., Moriya H. et al. Insulin resistance in patients with chronic kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.* – 2005. – Vol. 45, N 2. – P. 275–280.
3. Charlesworth J.A., Kriketos A.D., Jones J.E. et al. Insulin resistance and postprandial triglyceride levels in primary renal disease // *Metabolism*. – 2005. – Vol. 54, N 6. – P. 821–828.
4. Rave K., Heise T., Pflutzner A. et al. Impact of diabetic nephropathy on pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of insulin in type 1 diabetic patients // *Diabetes Care*. – 2001. – Vol. 24, N 5. – P. 886–890.
5. D'Apolito M., Du X., Zong H. et al. Urea-induced ROS generation causes insulin resistance in mice with chronic renal failure // *J. Clin. Invest.* – 2010. – Vol. 120, N 1. – P. 203–213.
6. Бергер М., Старостина Е.Г., Йоргенс В., Дедов И. Практика инсулинотерапии. 1-е рус. изд. – Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 1990.
7. Moen M.F., Zhan M., Hsu V.D. et al. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 4, N 6. – P. 1121–1127.
8. Климонтов В.В. Особенности формирования и ранняя диагностика поражения почек у больных сахарным диабетом 1-го типа. Автореф. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 2008.
9. Burger A.J., D'Elia J.A., Weinrauch L.A. et al. Marked abnormalities in heart rate variability are associated with progressive deterioration of renal function in type I diabetic patients with overt nephropathy // *Int. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 86, N 2–3. – P. 281–287.
10. Abe M., Kikuchi F., Kaizu K., Matsumoto K. The influence of hemodialysis membranes on the plasma insulin level of diabetic patients on maintenance hemodialysis // *Clin. Nephrol.* – 2008. – Vol. 69, N 5. – P. 354–360.
11. Abe M., Kaizu K., Matsumoto K. Plasma insulin is removed by hemodialysis: evaluation of the relation between plasma insulin and glucose by using a dialysate with or without glucose // *Ther. Apher. Dial.* – 2007. – Vol. 11, N 4. – P. 280–287.
12. Foss M.C., Gouveia L.M., Moyses Neto M. et al. Effect of hemodialysis on peripheral glucose metabolism of patients with chronic renal failure // *Nephron*. – 1996. – Vol. 73, N 1. – P. 48–53.
13. Руководство по диализу. / Ред.: Дж.Т. Даугирдас, П.Дж. Блэйк, Т.С. Инг. / Пер. с англ. – 3-е изд. – М.: Центр диализа, Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2003.
14. Шестакова М. В., Дедов И. И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. – М.: МИА, 2009. – 482 С.
15. Tascona D.J., Morton A.R., Toffelmire E.B. et al. Adequacy of glycemic control in hemodialysis patients with diabetes // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29, N 10. – P. 2247–2251.
16. Oomichi T., Emoto M., Tabata T. et al. Impact of glycemic control on survival of diabetic patients on chronic regular hemodialysis: a 7-year observational study // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29, N 7. – P. 1496–1500.
17. Fukuoka K., Nakao K., Morimoto H. et al. Glycated albumin levels predict long-term survival in diabetic patients undergoing haemodialysis // *Nephrology (Carlton)*. – 2008. – Vol. 13, N 4. – P. 278–283.
18. Ishimura E., Okuno S., Kono K. et al. Glycemic control and survival of diabetic hemodialysis patients – importance of lower hemoglobin A1C levels // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2009. – Vol. 83, N 3. – P. 320–326.
19. Shrishrimal K., Hart P., Michota F. Managing diabetes in hemodialysis patients: observations and recommendations // *Cleve. Clin. J. Med.* – 2009. – Vol. 76, N 11. – P. 649–655.
20. Manley H. J., Allcock N. M. Thiazolidinedione safety and efficacy in ambulatory patients receiving hemodialysis // *Pharmacotherapy*. – 2003. – Vol. 23, N 7. – P. 861–865.
21. Chiang C.K., Ho T.I., Peng Y.S. et al. Rosiglitazone in diabetes control in hemodialysis patients with and without viral hepatitis infection: effectiveness and side effects // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol. 30, N 1. – P. 3–7.
22. Abe M., Kikuchi F., Kaizu K., Matsumoto K. Combination therapy of pioglitazone with voglibose improves glycemic control safely and rapidly in Japanese type 2-diabetic patients on hemodialysis // *Clin. Nephrol.* – 2007. – Vol. 68, N 5. – P. 287–294.
23. Brunelli S.M., Thadhani R., Ikizler T.A., Feldman H.I. Thiazolidinedione use is associated with better survival in hemodialysis patients with non-insulin dependent diabetes // *Kidney Int.* – 2009. – Vol. 75, N 9. – P. 961–968.
24. Czock D., Aisenpreis U., Rasche F.M., Jehle P.M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lispro-insulin in hemodialysis patients with diabetes mellitus // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* – 2003. – Vol. 41, N 10. – P. 492–497.
25. Sobngwi E., Enoru S., Ashuntantang G. et al. Day-to-day variation of insulin requirements of patients with type 2 diabetes and end-stage renal disease undergoing maintenance hemodialysis // *Diabetes Care*. – 2010. – In press.
26. Jackson M.A., Holland M.R., Nicholas J. et al. Hemodialysis-induced hypoglycemia in diabetic patients // *Clin. Nephrol.* – 2000. – Vol. 54, N 1. – P. 30–34.
27. Burmeister J.E., Scapini A., da Rosa Miltersteiner D. et al. Glucose-added dialysis fluid prevents asymptomatic hypoglycaemia in regular haemodialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2007. – Vol. 22, N 4. – P. 1184–1189.
28. Rohrscheib M., Tzamaloukas A.H., Ing T.S. et al. Serum potassium concentration in hyperglycemia of chronic dialysis // *Adv. Perit. Dial.* – 2005. – Vol. 21. – P. 102–105.
29. Cho K.H., Do J.Y., Park J.W., Yoon K.W. Effect of icodextrin dialysis solution on body weight and fat accumulation over time in CAPD patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – Vol. 25, N 2. – P. 593–599.
30. Szeto C.C., Chow K.M., Kwan B.C. et al. New-onset hyperglycemia in nondiabetic chinese patients started on peritoneal dialysis // *Am. J. Kidney Dis.* – 2007. – Vol. 49, N 4. – P. 524–532.
31. Johnson D.W., Armstrong K., Campbell S.B. et al. Metabolic syndrome in severe chronic kidney disease: prevalence, predictors, prognostic significance and effects of risk factor modification // *Nephrology (Carlton)*. – 2007. – Vol. 12, N 4. – P. 391–398.
32. Gallieni M., Musetti C., Granata A. et al. Metabolic consequences of peritoneal dialysis treatment // *Panminerva Med.* – 2009. – Vol. 51, N 3. – P. 175–185.
33. Szeto C.C., Chow K.M., Leung C.B. et al. Increased subcutaneous insulin requirements in diabetic patients recently commenced on peritoneal dialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2007. – Vol. 22, N 6. – P. 1697–1702.
34. Gürsu E.M., Ozdemir A., Yalinbas B. et al. The effect of icodextrin and glucose-containing solutions on insulin resistance in CAPD patients // *Clin. Nephrol.* – 2006. – Vol. 66, N 4. – P. 263–268.
35. Canbakan M., Sahin G. M. Icodextrine and insulin resistance in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients // *Ren. Fail.* – 2007. – Vol. 29, N 3. – P. 289–293.
36. Paniagua R., Ventura M. D., Avila-Diaz M. et al. Icodextrin improves metabolic and fluid management in high and high-average transport diabetic patients // *Perit. Dial. Int.* – 2009. – Vol. 29, N 4. – P. 422–432.
37. Babazono T., Nakamoto H., Kasai K. et al. Effects of icodextrin on glycaemic and lipid profiles in diabetic patients undergoing peritoneal dialysis // *Am. J. Nephrol.* – 2007. – Vol. 27, N 4. – P. 409–415.
38. Lin S.H., Lin Y.F., Kuo S.W. et al. Rosiglitazone improves glucose metabolism in nondiabetic uremic patients on CAPD // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 42, N 4. – P. 774–780.
39. Wong T.Y., Szeto C.C., Chow K.M. et al. Rosiglitazone reduces insulin requirement and C-reactive protein levels in type 2 diabetic patients receiving peritoneal dialysis // *Am. J. Kidney Dis.* – 2005. – Vol. 46, N 4. – P. 713–719.
40. van Hooland S., Boey O., Van der Niepen P. et al. Effect of short-term rosiglitazone therapy in peritoneal dialysis patients // *Perit. Dial. Int.* – 2009. – Vol. 29, N 1. – P. 108–111.
41. Dasgupta M.K. Strategies for managing diabetic patients on peritoneal dialysis // *Adv. Perit. Dial.* – 2004. – Vol. 20. – P. 200–202.
42. Mehmet S., Quan G., Thomas S., Goldsmith D. Important causes of hypoglycaemia in patients with diabetes on peritoneal dialysis // *Diabet. Med.* – 2001. – Vol. 18, N 8. – P. 679–682.
43. Williams J.D., Craig K.J., Topley N. et al. Peritoneal Biopsy Study Group. Morphologic changes in the peritoneal membrane of patients with renal disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2002. – Vol. 13. – P. 470–479.
44. Stoenoiu M.S., De Vriese A.S., Brouet A. et al. Experimental diabetes induces functional and structural changes in the peritoneum // *Kidney Int.* – 2002. – Vol. 62, N 2. – P. 668–678.
45. De Vriese A.S., Flyvbjerg A., Mortier S. et al. Inhibition of the interaction of AGE-RAGE prevents hyperglycemia-induced fibrosis of the peritoneal membrane // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2003. – Vol. 14, N 8. – P. 2109–2118.
46. Selgas R., Diez J.J., Munoz J. et al. Comparative study of two different routes for insulin administration in CAPD diabetic patients. A multicenter study // *Adv. Perit. Dial.* – 1989. – Vol. 5. – P. 181–184.
47. Tzamaloukas A.H., Oreopoulos D.G. Subcutaneous versus intraperitoneal insulin in the management of diabetics on CAPD: a review // *Adv. Perit. Dial.* – 1991. – Vol. 7. – P. 81–85.
48. Nevalainen P., Lahtela J.T., Mustonen J., Pasternack A. The influence of peritoneal dialysis and the use of subcutaneous and intraperitoneal insulin on

- glucose metabolism and serum lipids in type 1 diabetic patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1997. – Vol. 12, N 1. – P. 145–150.
49. Quellhorst E. Insulin therapy during peritoneal dialysis: pros and cons of various forms of administration // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2002. – Vol. 13, Suppl. 1. – P. S92–S96.
50. Widerøe T.E., Dahl K.J., Smeby L.C. et al. Pharmacokinetics of transperitoneal insulin transport // *Nephron.* – 1996. – Vol. 74, N 2. – P. 283–290.
51. Wanless I.R., Bargman J.M., Oreopoulos D.G. et al. Subcapsular steatonecrosis in response to peritoneal insulin delivery: a clue to the pathogenesis of steatonecrosis in obesity // *Mod. Pathol.* – 1989. – Vol. 2. – P. 69–74.
52. Torun D., Oguzkurt L., Sezer S. et al. Hepatic subcapsular steatosis as a complication associated with intraperitoneal insulin treatment in diabetic peritoneal dialysis patients // *Perit. Dial. Int.* – 2005. – Vol. 25, N 6. – P. 596–600.
53. Nevalainen P.I., Kallio T., Lahtela J.T. et al. High peritoneal permeability predisposes to hepatic steatosis in diabetic continuous ambulatory peritoneal dialysis patients receiving intraperitoneal insulin // *Perit. Dial. Int.* – 2000. – Vol. 20, N 6. – P. 637–642.

Бондарь Ирина Аркадьевна

д. м. н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии, ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск

E-mail: diabet@oblmed.nsk.ru

Климонтов Вадим Валерьевич

д. м. н., доцент кафедры эндокринологии, ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск