

Дискусійні статті

УДК 616.379-008.64;616.3-008.1

Н.А.Малиновская

ПОРАЖЕНИЯ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ*

Кафедра пропедевтики педиатрии
Одесского государственного медицинского университета

Резюме. Рассмотрены патологические состояния пищеварительного тракта, которые возникают у больных сахарным диабетом (СД) 1-го и 2-го типов. Предполагается, что отсутствие при СД имеющего место у здоровых добровольцев повышения содержания инсулина в крови в первые минуты до и сразу после начала приема пищи обуславливают энергодефицит органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Кроме того, отсутствие снижения уровня глюкозы в крови в этот период оказывает тормозящее влияние на пищеваритель-

ные центры нервной системы. Для улучшения процессов пищеварения у больных СД 1-го типа необходимо воссоздать физиологическую кривую концентрации инсулина в крови путем комбинации малых доз инсулина ультракороткого действия с обычными дозами инсулина короткого действия, или же путем коррекции существующих схем введения.

Ключевые слова: пищеварительный тракт, сахарный диабет, инсулин, глюкоза.

Диабетические поражения пищеварительного тракта стали более распространенными в связи с увеличением количества больных СД. Считается, что эти осложнения и их симптомы часто обусловлены аномальной гастроинтестинальной (ГИ) моторикой, которая является следствием диабетической нейропатии, вовлекающей желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [20]. Некоторые исследователи указывают, что диабетическая нейропатия связана с длительностью диабета, однако, большинство данных свидетельствуют о том, что нейропатия и другие ГИ осложнения связаны с недостаточным контролем уровня глюкозы крови и не обязательно с длительностью течения заболевания [10]. К поражениям пищеварительного тракта, вызванным диабетом, традиционно относят гастропатию, экзокринную недостаточность поджелудочной железы (ПЖ), энтеропатию, а также нарушение функции слюнных желез и пищевода.

Нарушение функции слюнных желез

Одним из ранних симптомов СД является сухость слизистой полости рта, связанная с уменьшением выделения слюны и обезвоживанием [16]. Нарушение функции тканей полости рта затрудняет размельчение пищи, пропитывание ее слюной, что ухудшает подготовку пищи к дальнейшему перевариванию. Причиной подобных изменений большинство исследователей считают диабетическую вегетативную нейропатию, макроангиопатию и денатурацию. [7]. Лечение включает поддержание близких к нормальным цифр концентрации глюкозы в крови в течение суток и употребление достаточного количества жидкости с пищей, а также терапию неврологических и сосудистых осложнений СД.

Поражение пищевода

Диабетическое поражение пищевода включает атонию пищевода, неспецифические двига-

тельные нарушения, ослабление тонуса нижнего пищеводного сфинктера, и поэтому характеризуется изжогой и дисфагией [8,18]. Симптомы поражения пищевода имеют место у 40% больных СД 2-го типа [11]. Основным фактором развития указанных изменений считают диабетическую нейропатию, содействующими факторами – ожирение, гипергликемию и уменьшение секреции бикарбонатов околоушными железами. Лечение включает поддержание близких к нормальным цифр концентрации глюкозы в крови в течение суток и лечение гастроэзофагеального рефлюкса.

Гастропатия

Поражения желудка при СД наблюдаются достаточно часто. Так, у пациентов с СД 1-го типа хронический атрофический гастрит отмечается в 3-5 раз чаще, чем в популяции [6]. В начале заболевания у пациентов с СД наблюдаются явления поверхностного гастрита с незначительной плазмоклеточной, гистиоцитарной и лимфоидной инфильтрацией субэпителиальной ткани [22]. С увеличением длительности заболевания и тяжести СД нарастают инфильтрация и явления атрофии слизистой оболочки. Эти морфологические изменения проявляются снижением секреторной функций желудка в виде снижения дебита соляной кислоты и активности пепсина в желудочном соке.

Клиническая симптоматика при поражении желудка отсутствует или незначительная. Иногда больные жалуются на ощущение тяжести, переполнение желудка в течение нескольких часов после еды, отрыжку, отсутствие аппетита, тошноту. Приведенный выше комплекс нарушений носит название «диабетическая гастропатия» и наблюдается при СД 1-го типа приблизительно в 50 % случаев, а при СД 2-го типа – в 30 % случаев [5].

*Редакційна колегія не поділяє думки автора статті. Тому запрошуємо науковців до дискусії.

Острая клиническая форма гастропатии носит название «гастропарез». Снижение тонуса желудка происходит постепенно, однако возможно резкое появление атонии желудка при диабетическом кетоацидозе, после стрессовых ситуаций, травмы. Приблизительно у 5-12 % больных диабетом имеют место симптомы, связанные с гастропарезом [18] (раннее насыщение, тошнота, рвота, вздутие, тяжесть в желудке или боль в эпигастрии). Замедление эвакуации желудочного содержимого затрудняет контроль содержания глюкозы в крови и является первым признаком развития гастропареза [18].

Предполагается, что замедление желудочной эвакуации, прежде всего, связано с нарушением контролирующего влияния блуждающего нерва вследствие нейропатии.

Лечение заключается в коррекции диеты, поддержании близких к нормальным цифрам концентрации глюкозы в крови в течении суток и симптоматической терапии [19].

Эзокринная недостаточность поджелудочной железы

У большого количества больных СД наблюдается значительное снижение экзокринной функции ПЖ, часто сочетающееся с выраженными морфологическими изменениями ее ацинарной ткани [12]. В большинстве исследований отмечается, что степень внешнесекреторной недостаточности ПЖ при СД чаще всего бывает легкой или умеренной, а тяжелая недостаточность со стеатореей встречается сравнительно редко. Несмотря на это, у больных СД доказано смещение максимума абсорбции нутриентов в дистальные отделы тонкой кишки, что характерно для экзокринной панкреатической недостаточности.

В большинстве работ, посвященных изучению экзокринной функции ПЖ при СД получены данные о снижении продукции бикарбонатов и ферментов. Внешнесекреторная недостаточность ПЖ больше выражена при СД 1-го типа и выявляется у 40-80% таких больных [14, 15, 1]. У больных с СД 2-го типа внешнесекреторная недостаточность ПЖ обычно выражена меньше и встречается реже – в 15-73 % случаев [15, 1].

Крайне разноречивы данные о частоте развития панкреатической недостаточности у больных СД в зависимости от массы тела пациентов, их пола, возраста, длительности заболевания. Так, по данным одних исследователей, чем больше длительность СД, тем больше вероятность панкреатической недостаточности. Сниженные показатели фекальной эластазы-1 чаще обнаруживают при длительности диабетического анамнеза более 10 лет [2, 3]; другие авторы указывают, что зависимости между продолжительностью СД и степенью панкреатической недостаточности нет [1]. Морфологические изменения в протоках выявлены с помощью эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии у 76 % больных диабетом. Кроме изменений протоков ПЖ у пациентов с ИЗСД при морфологическом исследовании обнаруживают фиброз, жировую инфильтрацию ПЖ [12].

Как было указано выше, патогенез внешнесекреторной недостаточности ПЖ при СД до конца не выяснен. Выдвинуты следующие гипотезы:

- дисбаланс стимулирующих и ингибирующих панкреатическую секрецию гормонов (уровень инсулина снижается, глюкагона и соматостатина – повышается);
- фиброз ПЖ как результат ангиопатии;
- диабетическая нейропатия;
- аутоиммунные механизмы;
- нарушение экскреции гастроинтестинальных гормонов;
- ингибирующее влияние на внешнюю секрецию ПЖ диабетического ацидоза.

Доказано, что повышенный уровень контринсулярных гормонов панкреатических островков (глюкагона, соматостатина) также приносит свою лепту в развитие панкреатической экзокринной недостаточности при СД. В частности, у экспериментальных животных и у больных СД глюкагон в малых дозах приводил к снижению выработки трипсина и липазы, а в больших дозах – еще и амилазы [9]. Была выдвинута гипотеза, что глюкагон может способствовать развитию атрофии ПЖ. Эти данные позволяют предположить, что дисбаланс между гормонами островков ПЖ является одной из главных причин панкреатической недостаточности при СД. Однако эта гипотеза противоречит тому, что экзокринная функция ПЖ снижается хотя и у большинства, но не у всех больных ИЗСД.

Лечение экзокринной недостаточности ПЖ преимущественно состоит из заместительной гормональной терапии [1].

Энтеропатия

Энтеропатия при СД проявляется неустойчивым стулом, метеоризмом. Распространенность диареи у больных диабетом колеблется в пределах 4-22 % [8, 18]. Снижение моторики тонкой кишки может приводить к застою химуса, который впоследствии вызывает диарею. Кроме того, гиперподвижность кишечника, вызванная панкреатической недостаточностью, стеаторей, и недостаточным всасыванием солей желчных кислот может также обуславливать диарею.

Лечение диабетической диареи, в основном, эмпирическое и симптоматическое. Оно включает, например, коррекцию водно-электролитных нарушений, питания и поддержание близкой к нормальным цифрам концентрации глюкозы в крови в течении суток, лечение вегетативной нейропатии, терапию ферментными препаратами, пробиотиками и т.д. [19].

Запоры, чередующиеся с диареей, – одно из самых частых проявлений энтеропатии (у 20-44 % больных) [21]. Нейрональная дисфункция толстой кишки, наряду с нарушением желудочно-толстокишечного рефлекса, вероятно, приводит к запору. Лечение включает гидратацию, регулярную физическую нагрузку и увеличение

потребления волокон, при необходимости прием сорбитола и лактулозы. Солевые и осмотические слабительные средства применяются в тяжелых случаях [18].

Наш взгляд на проблему

В наших исследованиях мы отмечали повышение содержания инсулина при одновременном снижении содержания глюкозы в крови в первые минуты условно-рефлекторной и безусловно-рефлекторной желудочной фаз пищеварения у здоровых добровольцев. Так, пища оказывает свое неспецифическое динамическое действие (усиление основного обмена) посредством увеличения поступления эндогенной глюкозы и увеличения выработки инсулина с целью обеспечения органов ЖКТ необходимой энергией для секреции и высвобождения ферментов, моторной и всасывательной функций. Незначительное, но достоверное снижение глюкозы крови в самом начале условно-рефлекторной и безусловно-рефлекторной фаз пищеварения, возможно, играет пусковую роль в регуляции пищеварительных процессов.

Известно, что больным СД 1-го типа инсулин короткого и ультракороткого действия назначают с таким расчетом, чтобы начало его действия совпадало с началом всасывания углеводов в ЖКТ. Так, инсулин короткого действия начинает действовать через 30 минут после введения, и его рекомендуют назначать за 15-30 минут до еды; инсулин ультракороткого действия начинает действовать через 10-15 минут после введения, и его рекомендуют вводить непосредственно перед или сразу после приема пищи.

Таким образом, при заместительной инсулинотерапии у лиц с диабетом 1-го типа не происходит физиологического повышения уровня инсулина и понижения уровня глюкозы в крови непосредственно перед и сразу после приема пищи, уровень инсулина у них начинает повышаться только с началом кишечной фазы пищеварения. Так как органы ЖКТ являются инсулинозависимыми, они лишены возможности нормально функционировать в связи с энергетическим голоданием в начальной фазе пищеварения. Происходит нарушение функции всех пищеварительных желез, причем доказано, что именно в сторону их снижения. Снижается секреция слюнных желез, пациенты часто вынуждены запивать пищу в виду недостаточного количества слюны. Изменения в пищеводе характеризуются его расширением, уменьшением силы и скорости перистальтики, торможением эвакуации. Комплекс изменений в желудке, т.н. «диабетическая гастропатия», включает снижение секреторной и моторной функций желудка, атрофию слизистой. Наблюдается экзокринная недостаточность поджелудочной железы и, как следствие, мальабсорбция с сохранением всасывания в дистальных отделах тонкой кишки. Все эти проявления могут быть обусловлены запоздалым поступлением инсулина к инсулинчувствительным органам ЖКТ.

Кроме того, возможно, отсутствие снижения уровня глюкозы в крови оказывает тормозящее влияние на пищеварительные центры нервной сис-

темы, так как в поступлении дополнительного количества энергии в условиях, когда нервная система не только не страдает от ее дефицита, но и испытывает прямое токсическое воздействие, нет физиологической целесообразности. Описанные изменения, происходящие в первые минуты условно-рефлекторной и безусловно-рефлекторной желудочной фаз пищеварения, отображены на рис. 1 и 2 (пунктирные стрелками обозначены патогенетические звенья, которые нарушаются при сахарном диабете).

При СД 2-го типа нарушения возникают по тому же механизму, недостаточность инсулина также имеет место. Тот факт, что у лиц с СД 2-го типа внешнесекреторная недостаточность ПЖ выражена меньше и встречается реже, чем при СД 1-го типа, на наш взгляд, может быть объяснено следующим образом. Несмотря на наличие резистентности к эндогенному инсулину, у таких больных сохраняются физиологические колебания в его секреции и энергетическое голодание органов ЖКТ, хотя может быть и более длительным, но менее выражено. Эту гипотезу подтверждает также тот факт, что при СД 2-го типа также реже встречаются и другие виды недостаточности функции органов ПЖ.

На наш взгляд, повышение уровня контринсулярных гормонов панкреатических островков, в частности, глюкагона, скорее является защитным механизмом. Глюкагон выделяется с целью повышения уровня глюкозы для обеспечения голодающих органов ЖКТ глюкозой. Это доказывает также тот факт, что в норме прием глюкозы повышает выработку инсулина и тормозит глюкагона – уровень всосавшейся глюкозы становится достаточным для дальнейшего всасывания; тогда как прием аминокислот повышает выработку как инсулина, так и глюкагона – всосавшиеся аминокислоты не являются прямыми энергоносителями, для продолжения всасывания необходима глюкоза.

Тот факт, что, как описывалось выше, глюкагон в малых дозах приводит к снижению выработки трипсина и липазы, может объясняться избирательным потенцированием амилазы для максимального скорого поступления глюкозы и ликвидации энергодефицита. Известно, что в норме при стрессе, когда организм находится в состоянии острого энергодефицита, происходит резкое повышение концентрации глюкагона (и снижение инсулина), что резко замедляет пищеварительные процессы. Поэтому вполне понятно, почему глюкагон в больших дозах ингибирует и выработку амилазы.

Все же не у всех больных СД 1-го типа встречается внешнесекреторная недостаточность ПЖ и нарушение функции других органов ЖКТ. Это может быть связано с некоторыми вариациями в схемах заместительной инсулинотерапии, поскольку, например, практикуется введение инсулина короткого действия как за 15 минут до еды, так и за 30. Этот вопрос требует дальнейшего изучения.

В итоге, для улучшения процессов пищеварения у больных СД 1-го типа необходимо воссоздать физиологическую кривую концентрации инсулина

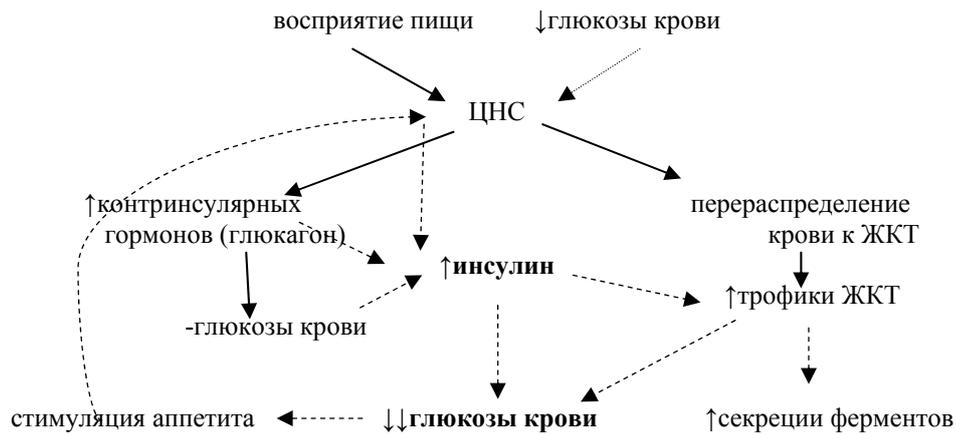


Рис. 1. Условно-рефлекторная (церебральная) фаза пищеварения

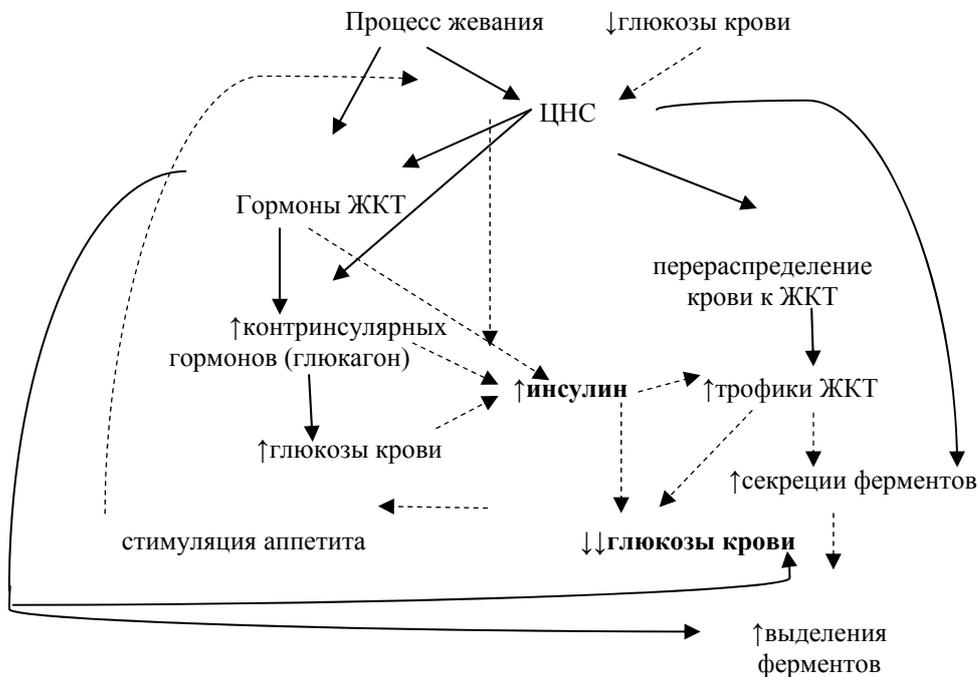


Рис. 2. Безусловно-рефлекторная (желудочная) фаза пищеварения

в крови, которая имеет место в первые минуты условно-рефлекторной и безусловно-рефлекторной желудочной фазы пищеварения у здоровых людей. Это, возможно, удастся осуществить путем комбинации малых доз инсулина ультракороткого действия с обычными дозами инсулина короткого действия, или же путем коррекции схем введения.

Литература

1. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы. Что это такое? Как часто встречается? Как диагностируется и лечится? В вопросах и ответах гастроэнтеролога врачам и пациентам / В.Г.Передерий, С.М.Ткач, А.С.Ларин, С.В. Скопиченко. – К.: Твиса, 2005. – 193 с.
2. Едва ли не каждый второй больной диабетом имеет недостаточную секрецию поджелудочной

железы: Обзор / Под ред. Б.Н.Маньковского // *Діабет і життя*. – 2002. – № 3. Репринт. – С. 1-4.

3. Передерий В.Г. Частота и возможные причины экзокринной недостаточности поджелудочной железы при сахарном диабете / В.Г.Передерий, С.М.Ткач, Л.М.Парунян // *Укр. терапевт. ж.* – 2004. – № 2. – С. 12-16.
4. Camilleri M. Clinical practice. Diabetic gastroparesis / M.Camilleri // *The New England J. of Medicine*. – 2007. – Vol. 356 (8). – P. 820-829.
5. Current concepts in gastric motility in diabetes mellitus / C.E.De Block, I.H.De Leeuw, P.A.Pelckmans [et al.] // *Current Diabetes Reviews*. – 2006. – Vol. 2 (1). – P. 113-30.
6. De Block C.E. Autoimmune gastritis in type 1 diabetes: a clinically oriented review / C.E.De Block, I.H.De Leeuw, L.F.Van Gaal // *J. of Clinical*

- cal Endocrinology & Metabolism. – 2008. – Vol. 93 (2). – P. 363-71.
7. Diabetes and you: the essential guide / P.Phillips, L.Brown, T.Dunning, B.Ayers. – Canberra: Diabetes Australia, 2002. – P. 120.
 8. Ebert E.C. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus / E.C.Ebert // Dis Mon. – 2005. – Vol. 51 (12). – P. 620-663.
 9. Ferrer R. Effect of exogenous insulin and glucagon on exocrine pancreatic secretion in rats in vivo / R.Ferrer, J.Medrano, M.Diego // International J. of pancreatology. – 2000. – Vol. 28. – P. 67-75.
 10. GI symptoms in diabetes mellitus are associated with both poor glycemic control and diabetic complications / P.Bytzer, N.J.Talley, J.Hammer [et al.] // The American J. of Gastroenterology. – 2002. – Vol. 97 (3). – P. 604-611.
 11. Increased prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux diseases in type 2 diabetics with neuropathy / X.Wang, C.S.Pitchumoni, K.Chandrarana [et al.] // World J. of Gastroenterology. – 2008. – Vol. 14 (5). – P. 709-712.
 12. Johnson C.D. Pancreatic disease: Basic science and clinical management / C.D.Johnson, C.W.Imrie // London, 2004. – Vol.21. – P. 267-278.
 13. Low fecal elastase 1 concentration in type 2 diabetes mellitus / W.Rathmann, B.Haastert, A.Icks [et al.] // Scandinavian J. of Gastroenterology. – 2001. – Vol. 36. – P. 1056-1061.
 14. Low fecal elastase-1 in type 1 diabetes mellitus / A.Icks, B.Haastert, G.Giani [et al.] // Zeitschrift für Gastroenterologie. – 2001. – Vol. 39. – P. 823-830.
 15. Pancreatic exocrine function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus / P.D. Hardt, A. Krauss, L. Bretz [et al.] // Acta Diabetologica. – 2000. – Vol. 37. – P. 105-110.
 16. Phillips P.J. Dental problems in diabetes – add a dentist to the diabetes team / P.J.Phillips, M.Bartold // Australian Family Physician. – 2008. – Vol. 37 (7). – P. 537-539.
 17. Quigley E.M. AGA technical review on nausea and vomiting / E.M.Quigley, W.Hasler, H.P.Parkman // Gastroenterology. – 2001. – Vol. 120 (1). – P. 263-286.
 18. Rayner C.K. Relationships of upper gastrointestinal motor and sensory function with glycemic control / C.K.Rayner // Diabetes Care. – 2001. – Vol. 24 (2). – P. 371-381.
 19. Sellin J.H. A practical approach to treating patients with chronic diarrhea / J.H.Sellin // Reviews in Gastroenterological Disorders. – 2007. – Vol. 7, Suppl 3. – P. 19-26.
 20. Sellin J.H. Therapy Insight: gastrointestinal complications of diabetes – pathophysiology and management / J.H.Sellin, E.B.Chang // Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology. – 2008. – Vol. 5 (3). – P. 162-171.
 21. Shakil A. Gastrointestinal complications of diabetes / A.Shakil, R.J.Church, S.S. Rao // Am. Family Physician. – 2008. – Vol. 77 (12). – P. 1697-702.
 22. Stacher G. Diabetes mellitus and the stomach / G.Stacher // Diabetologia. – 2001. – Vol. 44 (9). – P. 1080-1093.

УРАЖЕННЯ ТРАВНОГО ТРАКТУ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ

Н.О.Малиновська

Резюме. Розглянуті патологічні стани травного тракту, які виникають у хворих на цукровий діабет 1-го і 2-го типів. Передбачається, що відсутність у хворих на ЦД, яка має місце у здорових добровольців, підвищення вмісту інсуліну в крові в перші хвилини до і відразу після початку прийому їжі спричиняє енергодефіцит органів шлунково-кишкового тракту. Крім того, відсутність зниження рівня глюкози в крові в цей період гальмує травні центри нервової системи. Для поліпшення процесів травлення у хворих на цукровий діабет 1-го типу необхідно відтворити фізіологічну криву концентрації інсуліну в крові шляхом комбінації малих доз інсуліну ультракороткої дії зі звичайними дозами інсуліну короткої дії або ж шляхом корекції існуючих схем уведення.

Ключові слова: травний тракт, цукровий діабет, інсулін, глюкоза.

DISORDERS OF THE DIGESTIVE TRACT IN DIABETIC MELLITUS

N.A.Malinovskaya

Abstract. The author has considered pathological conditions of the digestive tract, arising in patients with diabetes mellitus (DM) of types 1 and 2. It is supposed that the absence of an increased content of blood insulin, occurring in healthy volunteers during the first minutes prior to and immediately after the intake of food stimulates an energy deficit of the organs of the gastrointestinal tract (GIT). Moreover, the absence of a decrease of the blood glucose level during this period exerts an inhibitory effect on the digestive centers of the nervous system. In order to improve the digestive processes in patients with DM of type 1 it is necessary to recreate the physiological curve of the blood insulin concentration by means of a combination of small doses of insulin of an ultrashort action with ordinary doses of insulin of a short action or via correcting the existing regimens of introduction.

Key words: digestive tract, diabetes mellitus, insulin, glucose.

State Medical University (Odessa)

Рецензенти: проф. О.К.Колоскова

доц. Н.В.Пашковська

Buk. Med. Herald. – 2010. – Vol. 14, № 1 (53). – P. 168-172

Надійшла до редакції 28.10.2009 року