

Патофизиология сахарного диабета

Diabetes (греч.) - проходить сквозь

Сахарный диабет – это заболевание, основным патогенетическим фактором в патогенезе которого является абсолютная или относительная инсулиновая недостаточность, ведущая к нарушениям обмена веществ.

Этиология и патогенез

Ведущим патогенетическим фактором в развитии сахарного диабета является **инсулиновая недостаточность**

Существуют 2 формы инсулиновой недостаточности:

панкреатическая и внепанкреатическая.

Панкреатическая форма инсулиновой недостаточности характеризуется **абсолютной** инсулиновой недостаточностью, в основе лежит деструкция β -клеток островков Лангенгарса. В данном случае этиологические факторы действуют непосредственно на клетки поджелудочной железы, подавляя секрецию инсулина. Данная форма характерна для СД I типа - инсулинозависимого (ИЗСД).

Внепанкреатическая форма инсулиновой недостаточности характеризуется **относительной** инсулиновой недостаточностью. Относительная инсулиновая недостаточность означает не уменьшение содержания инсулина, а недостаточность эффекта действия инсулина, т.е. нарушен механизм реализации биологического действия гормона. Данная форма характерна для СД II типа - инсулинонезависимого (ИНСД).

Для II типа СД (ИНСД) характерна *инсулинорезистентность* - это снижение реакции инсулиночувствительных тканей на инсулин при его достаточной концентрации.

Причины СД I и СД II типов.

Аллоксан

Синальбумин

Причины инсулинорезистентности:

1. Генетические:

- нарушение синтеза субстрата инсулинового рецептора;
- нарушение встраивания рецептора в мембрану клеток;
- нарушение синтеза транспортных белков (GLUT-4);
- нарушение передачи сигнала от рецептора в клетку;
- нарушение синтеза ключевых ферментов внутриклеточного метаболизма (гликогенсинтетазы, пируватдегидрогеназы).

2. Уменьшение абсолютного количества рецепторов к инсулину.

3. Уменьшение плотности рецепторов к инсулину на мембране клеток.

4. Нарушение способности рецепторов взаимодействовать с инсулином:

- фиксация на поверхности рецептора гормонов-антагонистов;
- фиксация АТ к рецептору (экранирование);
- отсутствие посредников (ПГ, Ca^{2+} , Mg^{2+}).

Отличия ИЗСД (I типа) и ИНСД (II тип)

ИЗСД (I тип)

ИНСД (II тип)

Панкреатические **1. Причины** Внепанкреатические

Абсолютный **2. Дефицит инсулина** Относительный

3. Наличие аутоиммунного компонента в патогенезе
В 60-85% случаев в начале заболевания **Наличие аутоиммунного компонента в патогенезе** Меньше, чем в 5% случаев

4. Конкордантность у монозиготных близнецов
Примерно 50% 90-100%

5. Возраст к началу заболевания
Чаще до 20 лет Чаще старше 30 лет

6. Масса тела к началу заболевания
Чаще снижена или нормальная Чаще избыточная у 80% пациентов

7. Течение
Нестабильное, склонное к кетоацидозу и кетоацидотической коме Относительно стабильное, кетоацидоз редко, на фоне стресса

8. Лечение
Диета + инсулин Диета, либо диета с гипогликемизирующими лекарственными средствами, у 1/3 больных инсулин

9. Осложнения
Микроангиопатии, ретинопатия, нефропатия, полиневропатия, кетоацидотическая кома Макроангиопатия, артериальная гипертензия, атеросклероз, ИБС, ожирение, гиперосмолярная кома

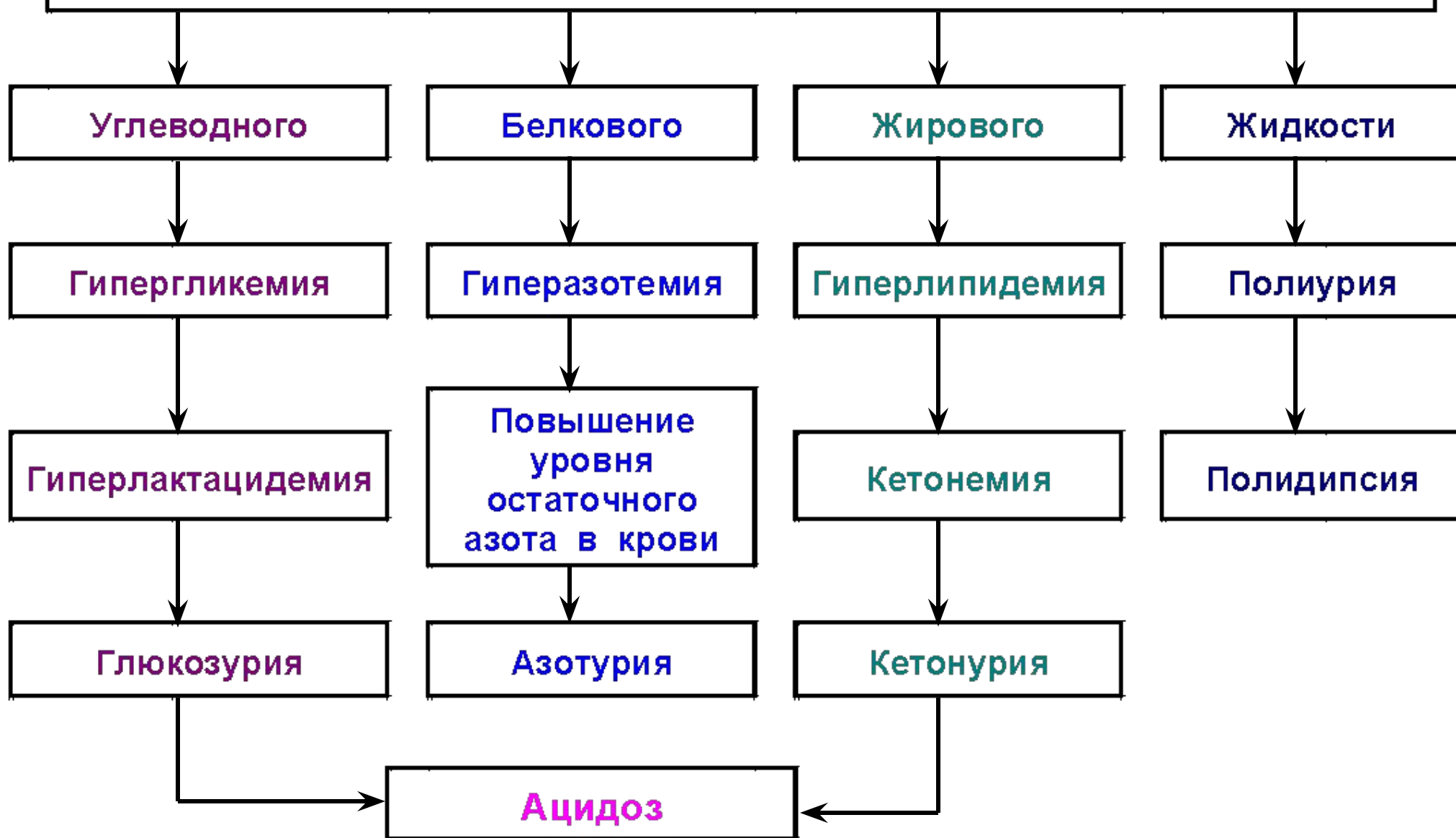
В мире каждый час совершается **55** ампутаций нижних конечностей у больных СД.

Диагноз СД II типа во всех странах опаздывает на **7,5** лет от начала заболевания. **50%** больных СД II типа не знают о своем заболевании, не обращаются к врачу, не получают соответствующего лечения. Поэтому в момент регистрации СД **39%** пациентов имеют сердечно-сосудистую патологию (ИБС, инсульт, артериальную гипертензию); **25-30%** имеют поражение сосудов ног, снижение зрения - **55%**, нарушение функции почек - **30%**, поражение нервов - **15%**.

Нарушения обмена веществ

1. Углеводного
2. Липидного
3. Белкового
4. Водно-солевого

Основные проявления нарушений обмена веществ при СД



Метаболический синдром

Основа развития - инсулинорезистентность

Основные проявления:

- Гиперинсулинемия (компенсаторный механизм).
- Абдоминально-висцеральное ожирение:
ИМТ $> 25 \text{ кг/м}^2$ - у женщин, $> 27 \text{ кг/м}^2$ - у мужчин;
окружность талии у мужчин $> 102 \text{ см}$, у женщин $> 89 \text{ см}$.
- Нарушение углеводного обмена:
гипергликемия натощак ($> 5,5 \text{ ммоль/л}$) или
нарушение толерантности к углеводам.
- Дислипидемия:
высокий уровень триглицеридов ($> 1,7 \text{ ммоль/л}$);
низкий уровень ХС ЛПВП $< 1,0 \text{ ммоль/л}$ - для мужчин
 $< 1,3 \text{ ммоль/л}$ - для женщин
- Артериальная гипертония: систолическое АД $\geq 130 \text{ мм рт.ст.}$,
диастолическое АД $\geq 85 \text{ мм рт.ст.}$

Осложнения:

- Атеросклероз, сердечно-сосудистая патология.

ГЛЮКОЗА 3,33 - 5,55 ммоль/л
НВ А1с (%) 4 - 6% (< 6%)

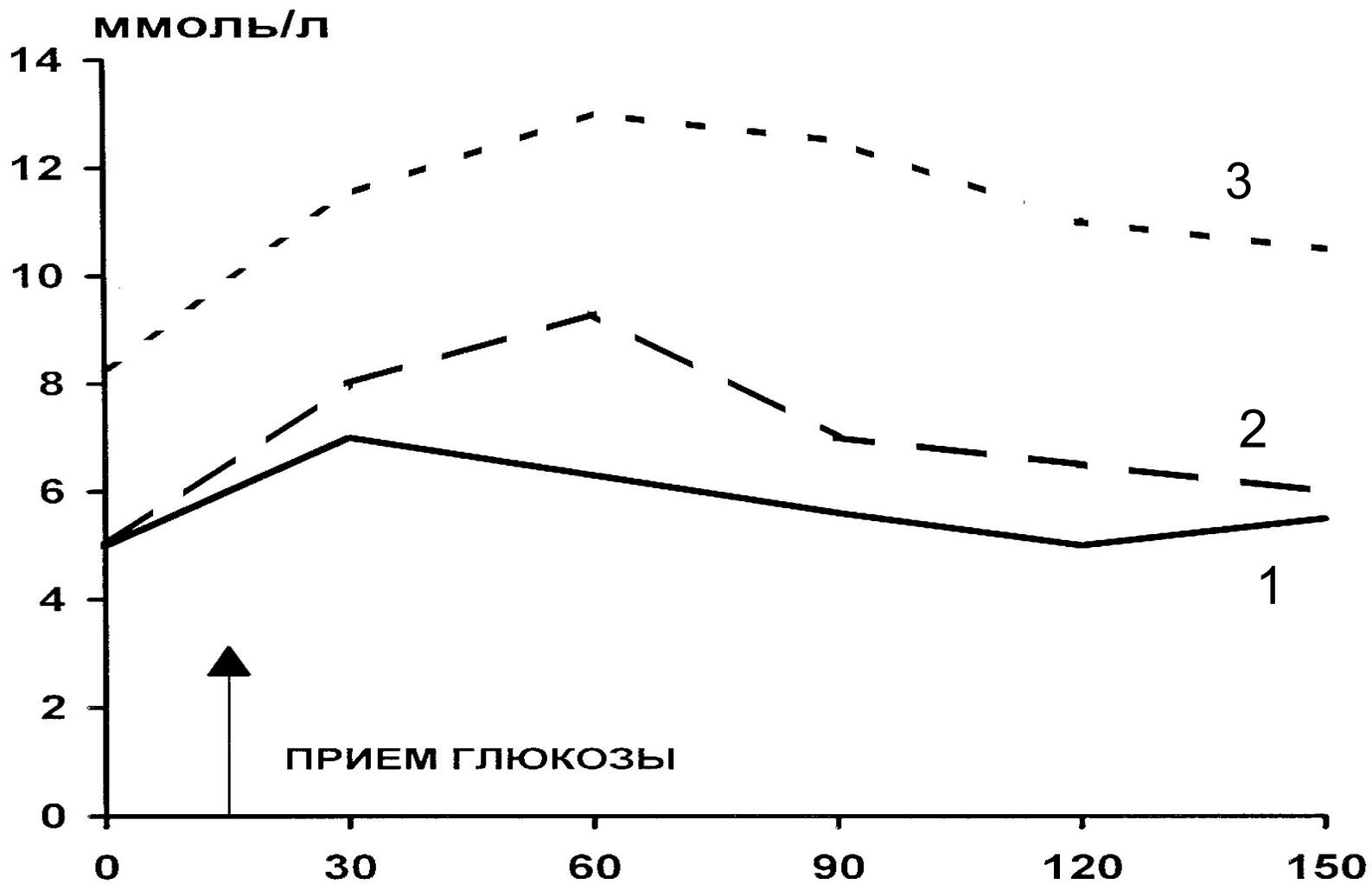
Нарушения углеводного обмена

- 1. Колебания уровня сахара в крови натощак**
- 2. Нарушения толерантности к глюкозе (НТГ)**
- 3. Гипергликемия**
- 4. Глюкозурия**
- 5. Увеличение в крови молочной и пировиноградной кислот**

Показатели глюкозотолерантного теста (ммоль/л)

	Здоровые	НТГ	При сахарном диабете
Натошак	$\leq 5,55$	$\leq 6,7$	$\geq 6,7$
Через 2 часа	$\leq 7,8$	$\geq 7,8 < 11,1$	$\geq 11,1$

САХАРНЫЕ КРИВЫЕ



3- при сахарном диабете

2- при нарушенной толерантности к глюкозе

1- здорового человека

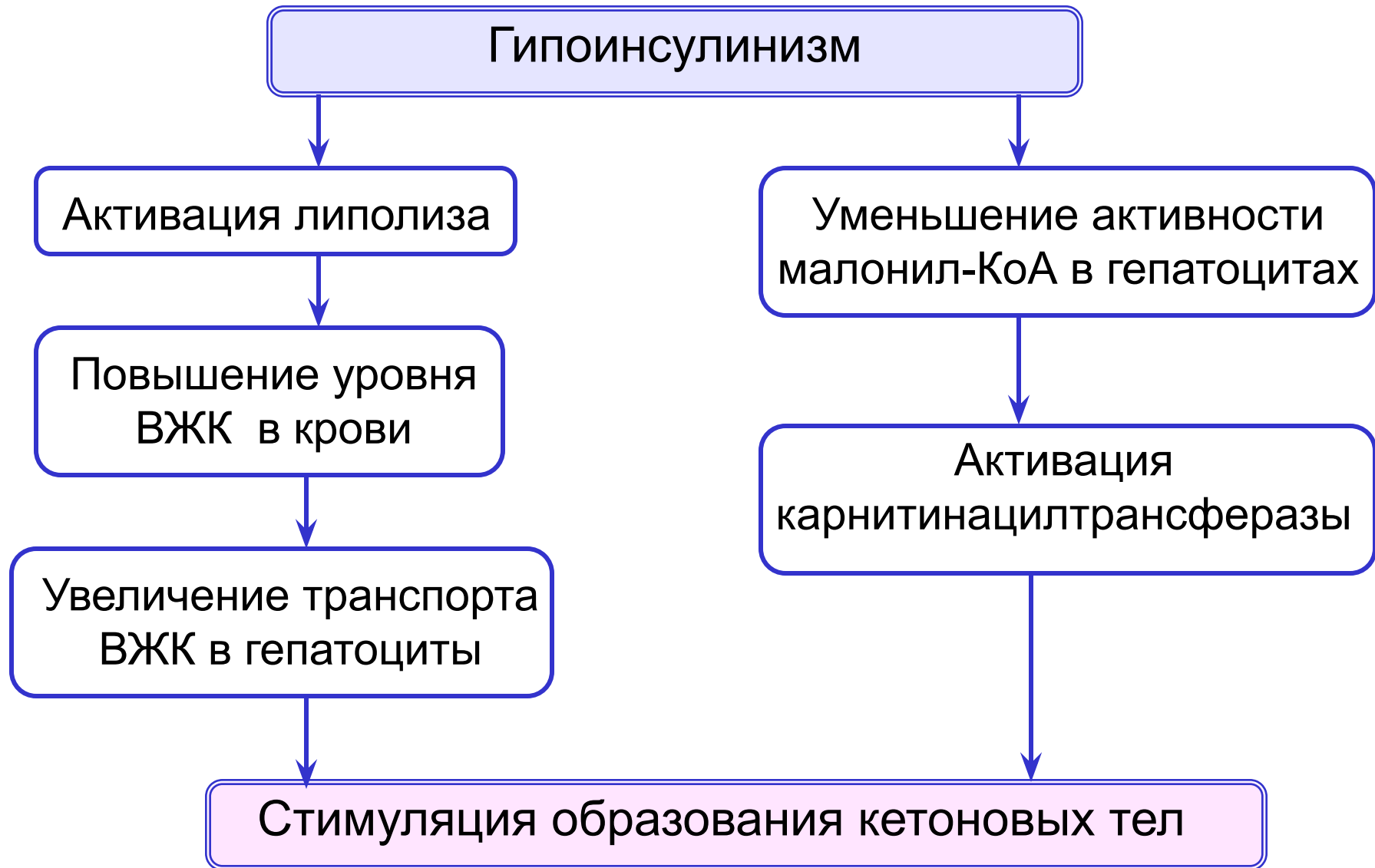
Терапевтические цели по гликемии при СД. (Федеральная Целевая Программа «Сахарный диабет»)

Показатели углеводного обмена	Компенсация	Субкомпенсация	Декомпенсация
Гликогемоглобин (HbA1c)	< 6,5 %	6,5 – 7,4 %	> 7,5%
Гликемия (плазма) Натощак Через 2 часа после еды	$\leq 6,0$ ммоль/л < 7,7 ммоль/л	> 6,0 ммоль/л > 7,8 ммоль/л	> 7,0 ммоль/л > 9,0 ммоль/л

Нарушения жирового обмена

- 1. Гиперлипидемия (> СЖК)***
- 2. Жировая инфильтрация печени***
- 3. Гиперкетонемия***
- 4. Гиперхолестеринемия***
- 5. Кетонурия***

Механизмы стимуляции кетогенеза при СД



Осложнения сахарного диабета

```
graph TD; A[Осложнения сахарного диабета] --> B[Острые]; A --> C[Хронические]; B --> B1[Гиперкетонемическая кома]; B --> B2[Гиперосмолярная кома]; B --> B3[Гиперлактацидемическая кома]; B --> B4[Гипогликемическая кома]; C --> C1[Ангипатии]; C --> C2[Снижение активности факторов ИБН]; C --> C3[Невропатии]; C --> C4[Ретинопатии]; C --> C5[Нефропатии]; C --> C6[Диабетическая стопа];
```

Острые

- Гиперкетонемическая кома
- Гиперосмолярная кома
- Гиперлактацидемическая кома
- Гипогликемическая кома

Хронические

- Ангипатии
- Снижение активности факторов ИБН
- Невропатии
- Ретинопатии
- Нефропатии
- Диабетическая стопа

Осложнения сахарного диабета

СД I типа

- микроангиопатии
- ретинопатии
- нефропатии
- полиневропатии
- кетоацидотическая кома

СД II типа

- макроангиопатии
- артериальная гипертензия
- атеросклероз
- ИБС
- ожирение
- гиперосмолярная кома

КОМЫ

1. Кетоацидотическая
2. Гиперосмолярная
3. Гиперлактацидемическая
4. Гипогликемическая

Гиперкетонемическая кома

Патогенез:

- гиперкетонемия
- метаболический ацидоз
- гипергликемия
- дегидратация
- интоксикация
- гипонатриемия
- гипокалиемия

Клиника:

- начало постепенное
(полидипсия, полиурия, слабость, тошнота, сонливость, потеря аппетита, сильные боли в животе)
- шумное дыхание Куссмауля
- запах ацетона изо рта
- зрачки узкие
- снижение тонуса глазных яблок
- кожа сухая, бледная
- гипотония мышц
- тахикардия, гипотония
- рвота, язык сухой
- гипо-, арефлексия, симптом Керинга

Гиперосмолярная кома

Причины:

- типична для СД II
- может быть без СД в анамнезе
- провоцируется заболеваниями, сопровождающимся дегидратацией, на фоне лечения глюкокортикоидами, диуретиками, инфузии солевых растворов, злоупотреблением углеводами.

Патогенез:

- резкая гипергликемия
- гиперосмолярность
- дегидратация
- гипоксия
- отсутствие кетоацидоза,
- отек мозга
- коллапс

Клиника:

- начало постепенное (общая слабость, полидипсия, полиурия, психические расстройства, ортостатические обмороки)
- гиперкетонемия
- сухость кожи и слизистых
- учащенное глубокое дыхание без запаха ацетона
- нистагм
- менингеальные симптомы

Гиперлактацидемическая кома

Причины:

- встречается при СД I и II
- в условиях гипоксии

Патогенез:

- увеличение лактата в крови
- метаболический ацидоз
- гипер- или нормогликемия

Клиника:

- развитие медленное с увеличением ацидоза
- кожа сухая, бледная
- отсутствие мимики
- зрачки широкие
- изменение глубины и ритма дыхания
- гипотония, тахикардия
- гипо-, арефлексия
- менингеальные симптомы

Гипогликемическая кома

Причины:

- передозировка сахароснижающими препаратами у больных СД II
- гиперинсулинизм

Патогенез:

- гипогликемия
- гипоксия и энергетическое голодание клеток головного мозга
- активация симпатoadrenalной системы

Клиника:

- начало острое или постепенное (чувство голода, страха, слабость, потливость, сердцебиение, дрожь во всем теле, психомоторное возбуждение, неадекватное поведение, двоение в глазах)
- кожа бледная и сухая
- тонико-клонические судороги
- нарушение глотания
- гипертонус сменяется гипертонией мышц
- тахикардия, аритмия, гипотония
- гипорефлексия, симптом Бабинского

Микроангиопатии

1. Неферментативное гликозилирование белков базальных мембран капилляров, приводящее:
 - а) к «сшивке» коллагена базальной мембраны сосудов с белками плазмы
 - б) к присоединению ЛПОНП к коллагену
 - в) к увеличению проницаемости базальных мембран
 - г) к выделению тканями факторов свертывания и тромбообразования
 - е) к запуску аутоиммунного процесса
2. Накопление сорбитола в сосудистой стенке. В норме в сорбитол трансформируется не более 1-2% внутриклеточной глюкозы, а при диабетической гипергликемии уровень конвертации увеличивается в 8-10 раз за счёт активации альдозоредуктазы.

Последствия микроангиопатии

- Набухание, утолщение и дистрофия эндотелия сосудов.
- Изменение строения белков базальной мембраны сосудов и приобретение ими антигенных свойств, что ведёт к иммуноопосредованному повреждению стенок микрососудов.
- Ишемия тканей, обусловленная уменьшением просвета сосудов за счет снижения образования NO и утолщения сосудистой стенки. Указанные изменения ведут к нарушению транскапиллярного обмена и формированию микро-

Макроангиопатии

- 1 Увеличение концентрации глико- и мукопротеидов и отложением гиалина в базальных мембранах и интерстиции сосудов.
- 2 Аутоиммунное повреждением эндотелия.
- 3 Нарушение синтеза эндотелием оксида азота.
- 4 Дислипидемия за счёт увеличения ЛПНП и ЛПОНП, и снижения ЛПВП.
- 5 Окислительная модификация липопротеидов.
- 6 Стимуляция пролиферации гладкомышечных клеток.
- 7 Наличие активированных форм тромбоцитов.

- 8 Накопление сорбитола в стенке артериальных сосудов.
- 9 Активация синтеза тромбоксана A_2 тромбоцитами, что потенцирует вазоконстрикцию и адгезию тромбоцитов на стенках сосудов.

Последствия макроангиопатии

Образование, кальцификация и изъязвление атеросклеротических бляшек, тромбообразование и окклюзия артерий, нарушение кровоснабжения тканей с развитием инфарктов и гангрены.

Артериальная гипертензия

Причины:

1. Гиперинсулинемия способствует задержке в организме Na. При этом Na потенцирует действие катехоламинов.
2. Инсулин снижает активность Na,K-АТФазы, в результате чего внутриклеточное содержание Na увеличивается, что усиливает чувствительность гладкой мускулатуры сосудов к прессорным влияниям норадреналина и ангиотензина II.
3. Инсулин стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки.
4. Повышение активности симпатической нервной системы (контринсулярной системы).
5. Стимуляция активности РААС и снижение активности калликреин-кининовой системы почек, т.к. при СД имеют место нефропатии
6. Дисфункция эндотелия, связанная со снижением продукции NO.
7. Увеличение тонуса сосудодвигательного центра в связи с накоплением NH_3 в результате усиленного распада белка.

Нейропатия

Основные звенья патогенеза диабетической нейропатии:

- Гликозилирование белков периферических нервов
- Образование АТ к модифицированным белкам с развитием реакций иммунной аутоагрессии.
- Активация в нейронах и шванновских клетках трансформации глюкозы в сорбитол.
- Снижение интраневрального кровоснабжения в связи с развитием хронической ишемии и гипоксии нервных структур.
- Демиелинизация нервных волокон и замедление проведения нервных импульсов

Нефропатии

Нарушение функций почек - одна из частых причин инвалидизации и смерти при СД.

Причины:

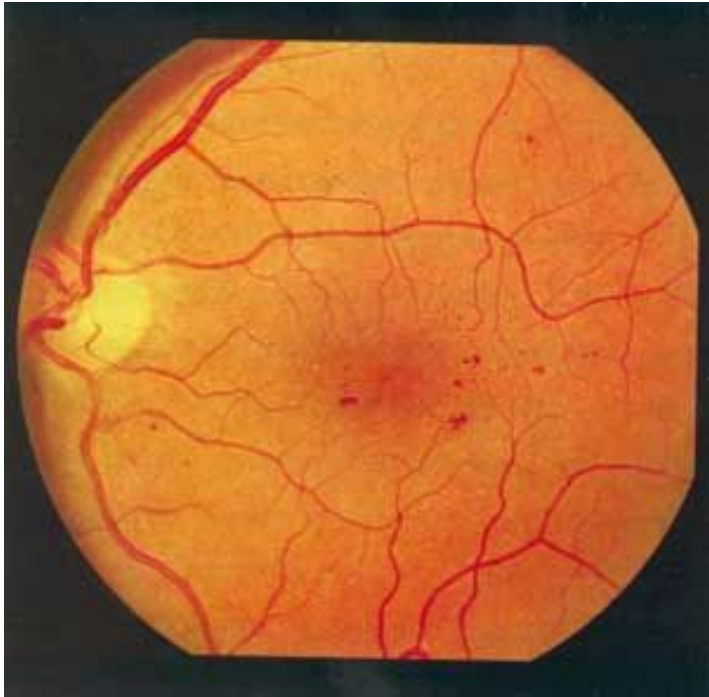
- Нарушение кровообращения почек, вследствие микро- и макроангиопатий;
- Перегрузка работы почек за счёт необходимости фильтрации крови, содержащей повышенное количество глюкозы, кетоновых тел и других веществ;
- Влияние токсических веществ;
- Повышение АД в результате активации «почечно-ишемического» и «ренопривного» механизмов развития артериальной гипертензии, что приводит к формированию порочного круга, значительно усугубляющего почечную недостаточность;

Ретинопатия

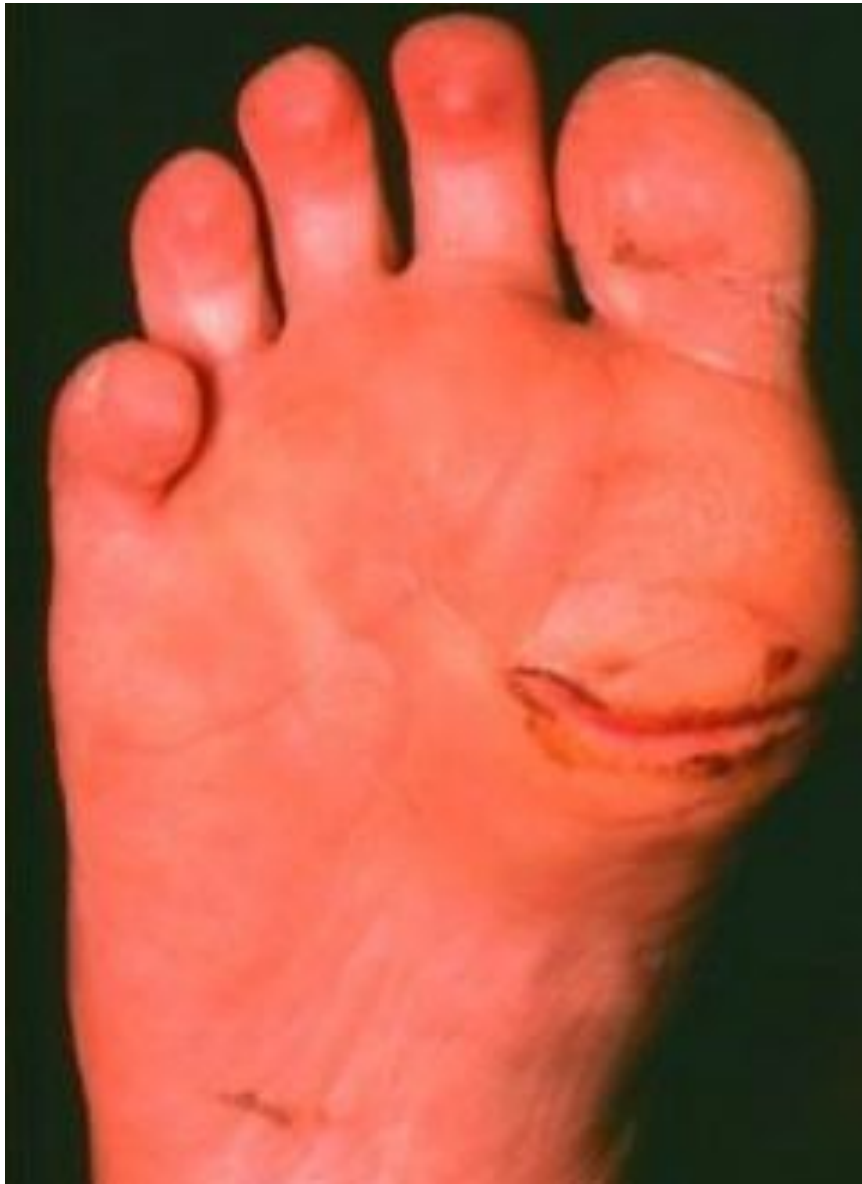
Поражение сетчатки глаза при диабете выявляют примерно у 3% больных в дебюте заболевания, более чем у 40-45% спустя 10 лет, у 97% - после 15 лет болезни.

Причины: микроангиопатии в тканях глаза и гипоксия тканей глаза, особенно сетчатки.

Ретинопатия



Диабетическая стопа



Факторы риска:

- длительность сахарного диабета более 10 лет;
- возраст более 40 лет;
- атеросклероз артерий ног;
- деформации стопы , например плоскостопие;
- гиперкератоз, мозоли, бурситы больших пальцев;
- тесная, неудобная обувь;
- плохо постриженные ногти, недостаточная гигиена стоп;
- микозы стоп и другие инфекции стоп;
- курение.

Диабетическая стопа

Формы:

- **Нейропатическая (язвы, остеоартропатии, отеки)**
- **Ишемическая (гангрена)**



Диабетическая стопа

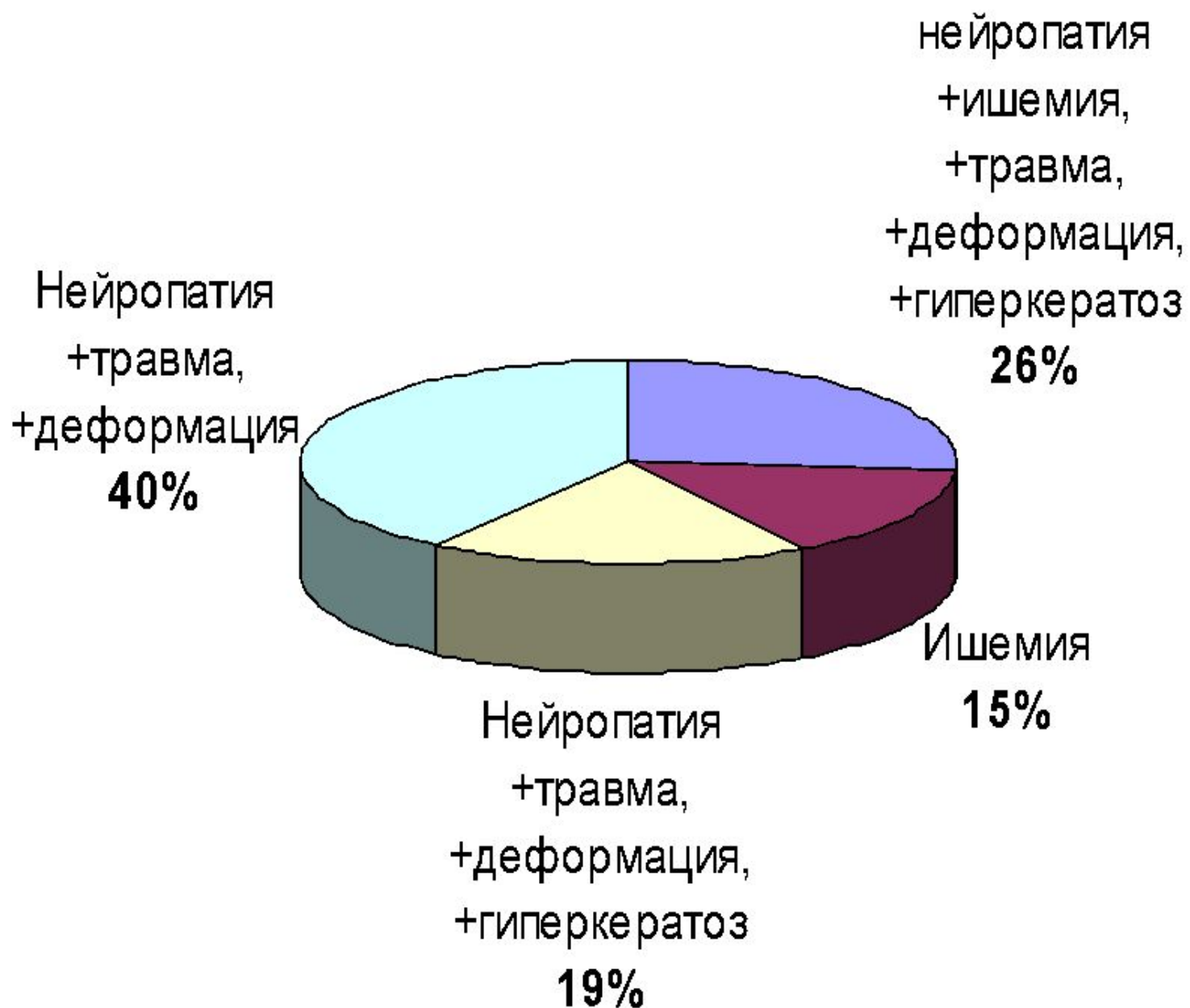


Патогенез:

- ишемия (микро- и макроангиопатия)
- нарушение трофики
- прогрессирующая деструкция суставов стопы
- травмы и присоединяющиеся инфекции



Причины развития трофических язв стоп у больных сахарным диабетом



Принципы терапии

1. **Этиологический** – направлен на устранение причины
на начальном этапе
2. **Патогенетический** – направлен на разрыв
патогенетических звеньев:
 - контроль и коррекция глюкозы в плазме
 - коррекция водного и солевого обмена
 - предотвращение острых и хронических осложнений
3. **Симптоматическое лечение**