

# 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  $\beta$ -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,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ).

# 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% **4. Конкордантность у монозиготных близнецов** 90-100%

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

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

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

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

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

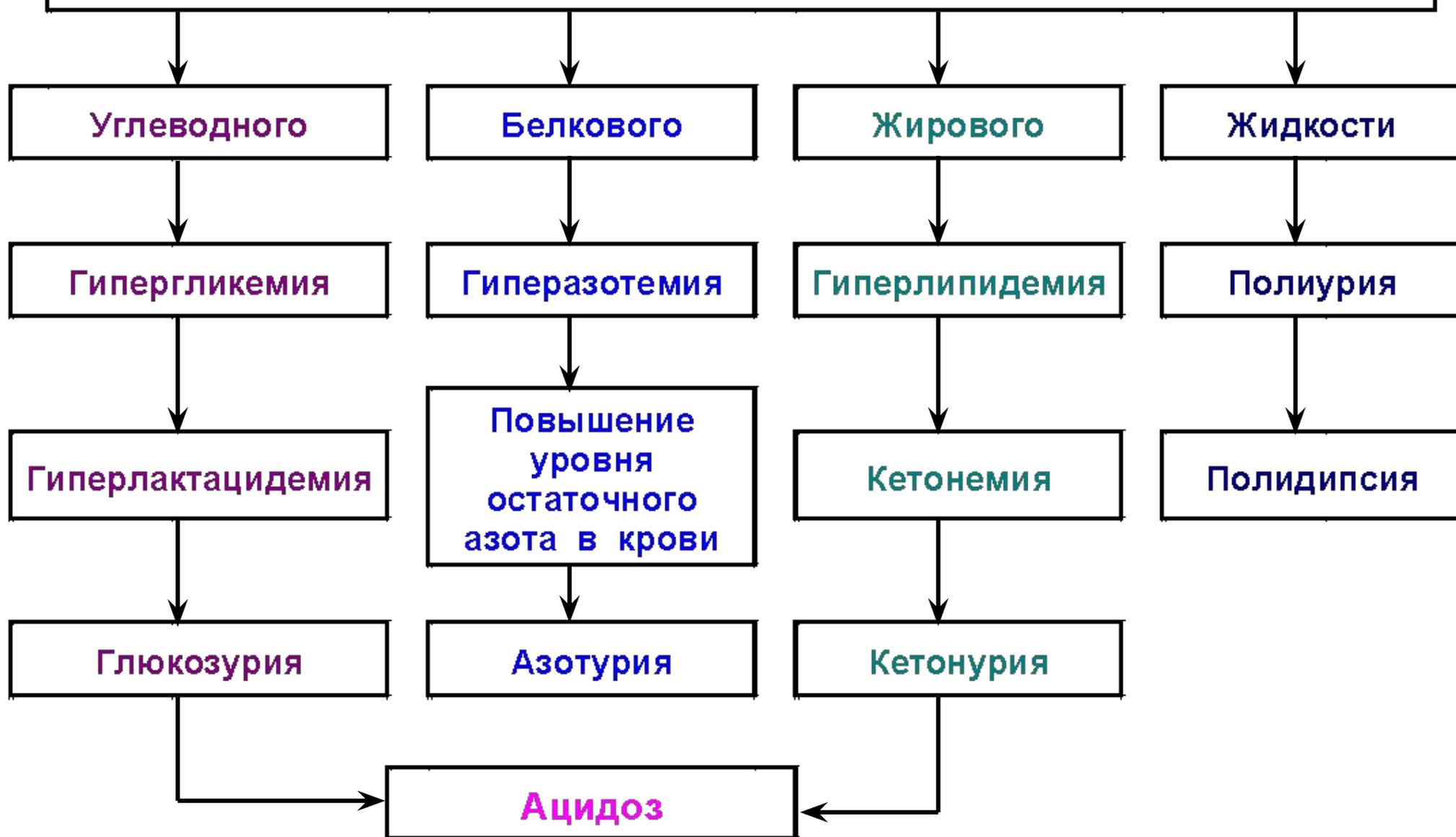
В мире каждый час совершается **55** ампутаций нижних конечностей у больных СД.

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%)**

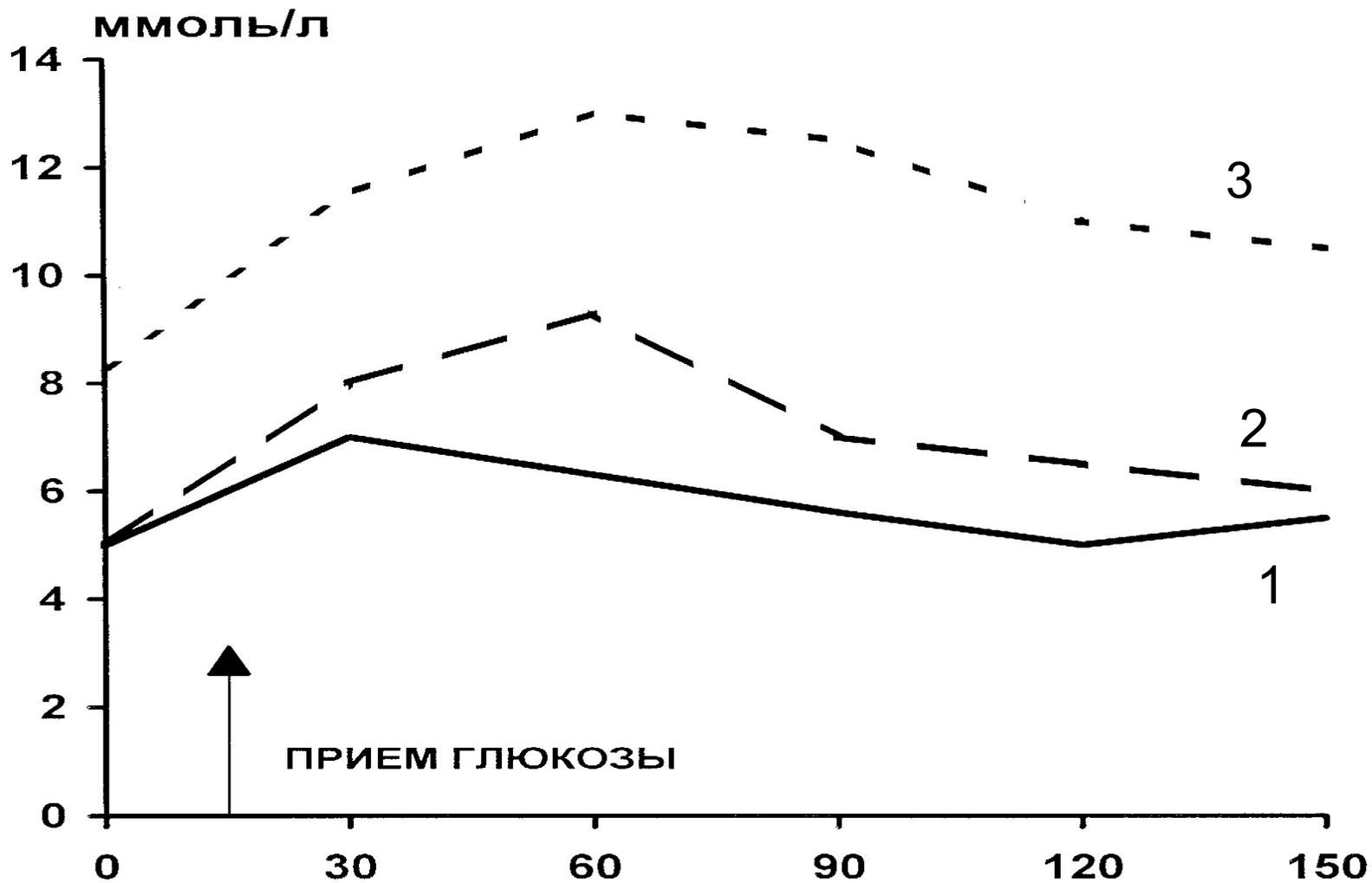
## **Нарушения углеводного обмена**

- 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)

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

# САХАРНЫЕ КРИВЫЕ



3- при сахарном диабете

2- при нарушенной толерантности к глюкозе

1- здорового человека

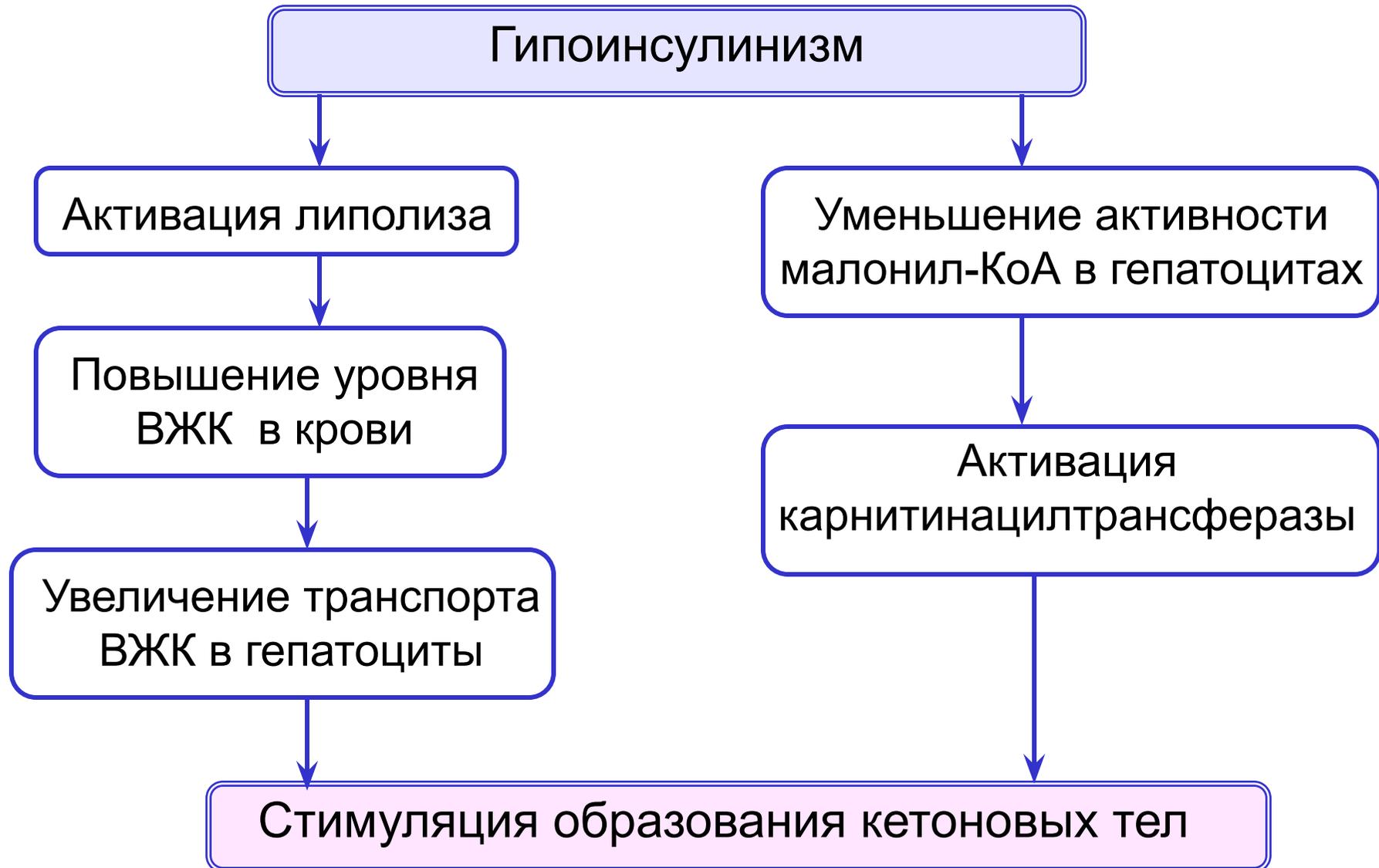
# Терапевтические цели по гликемии при СД. (Федеральная Целевая Программа «Сахарный диабет»)

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 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  $\text{NH}_3$  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:*

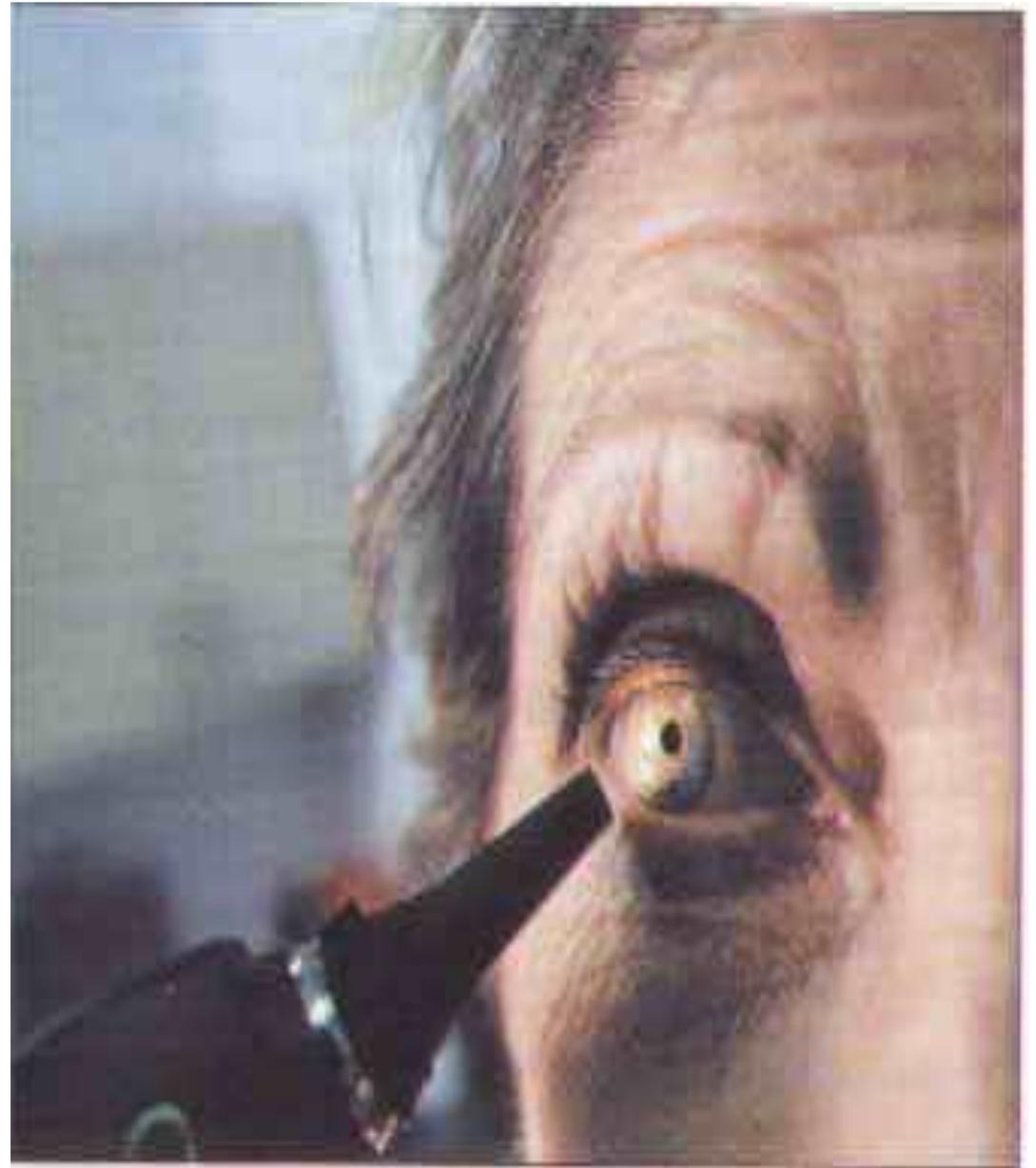
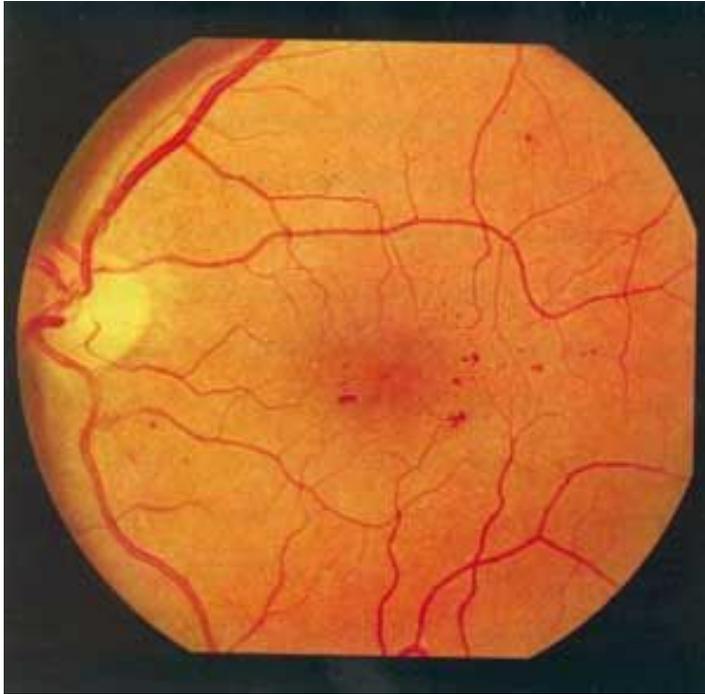
- Нарушение кровообращения почек, вследствие микро- и макроангиопатий;
- Перегрузка работы почек за счёт необходимости фильтрации крови, содержащей повышенное количество глюкозы, кетоновых тел и других веществ;
- Влияние токсических веществ;
- Повышение АД в результате активации «почечно-ишемического»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

# Ретинопатия

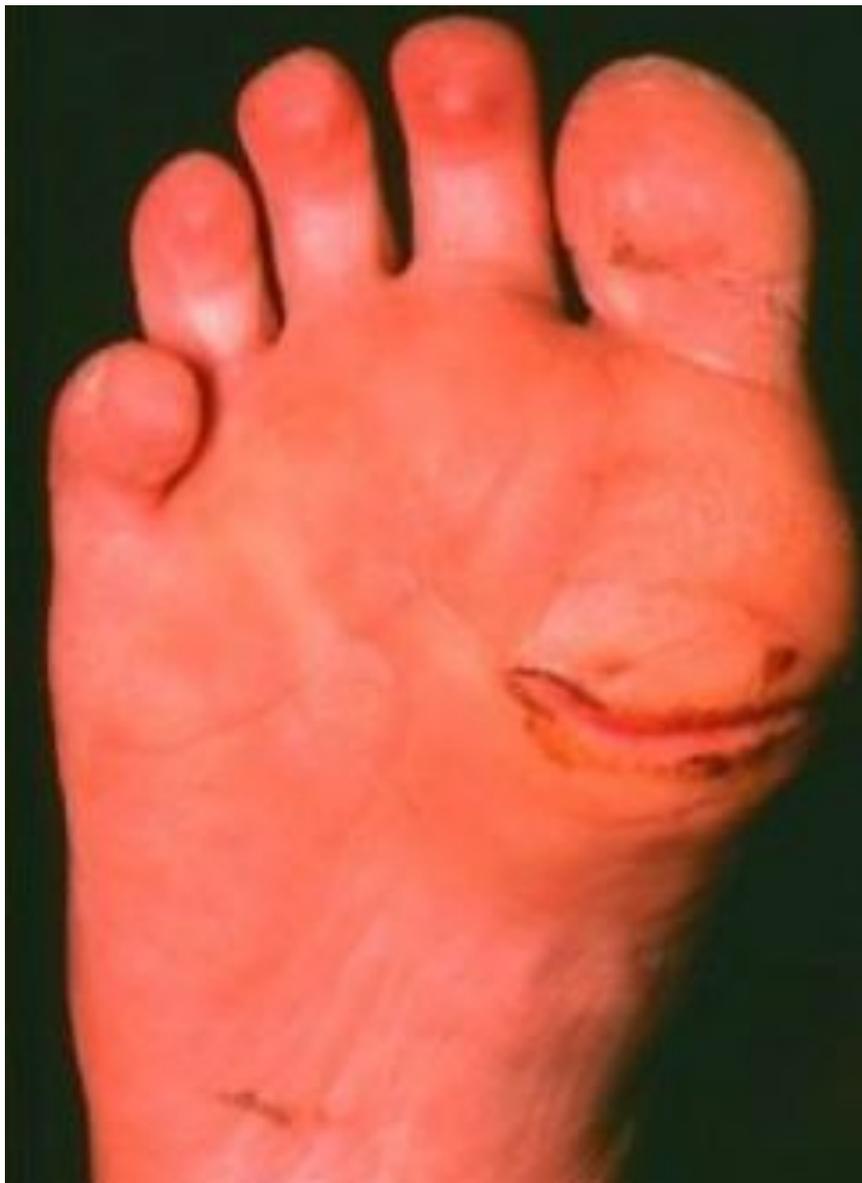
Поражение сетчатки глаза при диабете выявляют примерно у 3% больных в дебюте заболевания, более чем у 40-45% спустя 10 лет, у 97% - после 15 лет болезни.

*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

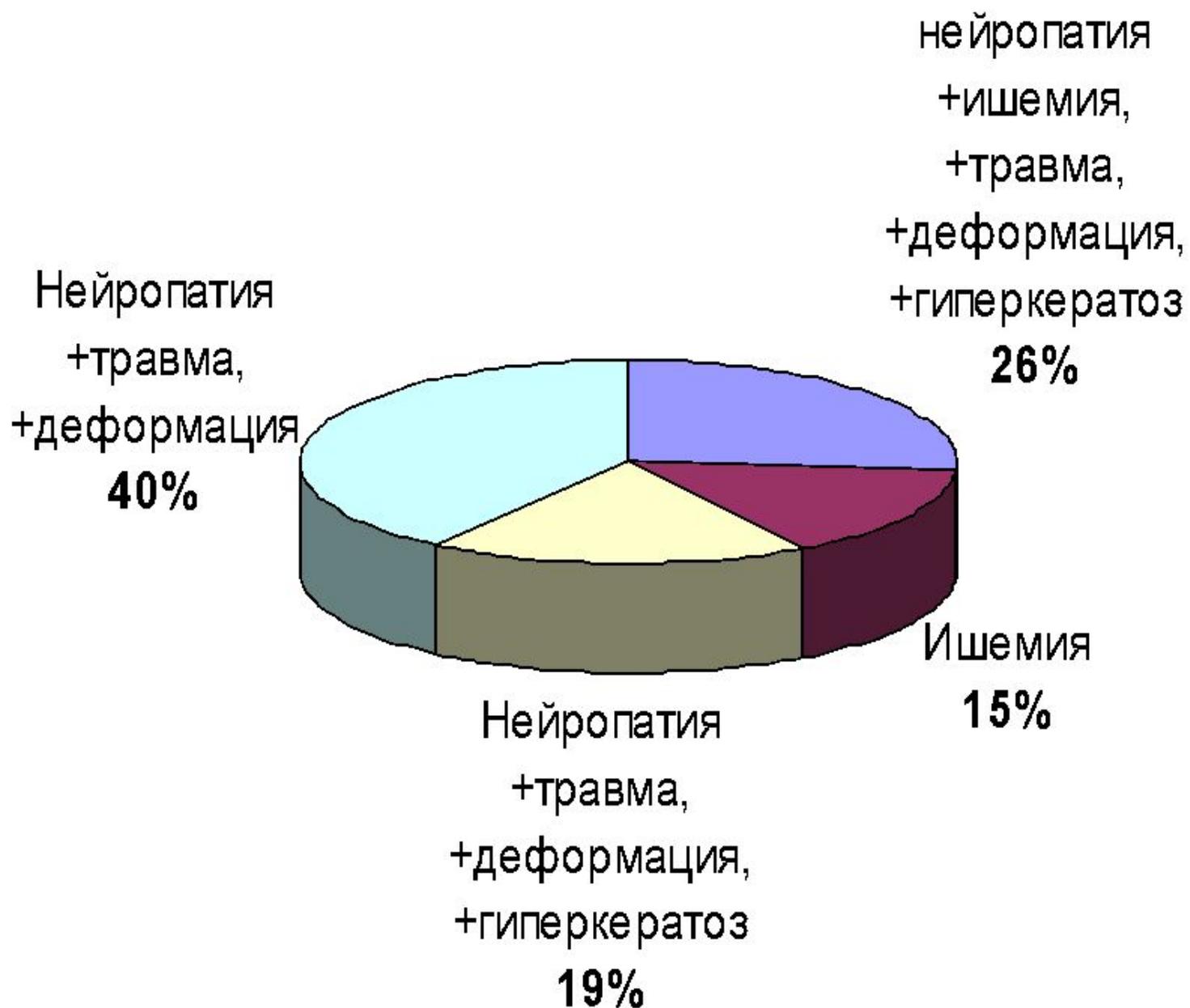


## *Патогенез:*

- 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**