

Этиология и патогенез сахарного диабета



Ассистент

Мазур Людмила Петровна

План лекции

1. Эпидемиология СД
2. Этиология сахарного диабета 1 типа
3. Этиология сахарного диабета 2 типа
4. Патогенез СД
5. Клиническая классификация СД
6. Хронические осложнения сахарного диабета

Определение

- Сахарный диабет - синдром хронической гипергликемии, которая развивается в результате влияния генетических и экзогенных факторов, обусловленный абсолютным или относительным дефицитом инсулина в организме и характеризуется нарушением всех видов метаболизма, и в первую очередь - обмена углеводов.

Эпидемиология сахарного диабета

- - Заболеваемость сахарным диабетом (СД) в среднем составляет 1,5-4 %, в развитых странах мира - до 5-6 %.
- - В настоящее время в мире насчитывается около 150 млн больных СД, в Украине - около 1 млн.
- - Через каждые 10-15 лет количество больных удваивается.

Эпидемиология сахарного диабета

- - До 2010 года в мире будет свыше 230 млн. больных СД. - Настоящая заболеваемость значительно выше, поскольку в каждом втором-третьем случае СД остается недиагностированным.
- - Только 5-10 % от общего количества больных СД составляют пациенты с 1 типом заболевания, 8 % - дети.

Этиология СД 1 типа

- 1. Генетические нарушения:
- - Склонность к СД 1 типа predetermined несколькими генами системы HLA, которые локализуются в коротком плече 6- хромосомы: DR3, DR4, B8, B 15, DRW3, DRW4.
- - При наличии антигенов HLA-B7, A3, Dw2, DRw2 - риск заболеть СД в 14,5 раз ниже.
- У лиц с генетической склонностью масса поджелудочной железы и островков ниже, чем в норме, в-клетки склонны к апоптозу

Этиология СД 1 типа

- 2. Вирусные инфекции
- - β -цитотропные вирусы (Коксаки В4, краснухи, кори, эпидемического паротита, цитомегаловируса);
- - вирусы, которые вызывают перекрестную аутоиммунную реакцию к β -клеткам;
- - нарушение иммунного ответа на вирус, тропный к β -клеткам.

Этиология СД 1 типа

- 3. Аутоиммунное поражение β -клеток:
- - у 60-80 % больных выявляют антитела к островковым клеткам;
- - у 80-95 % больных оказываются антитела к GAD-65, GAD-67 – изоформам глутаматдекарбоксилазы

Этиология СД 1 типа

- 4. Заболевания и повреждения поджелудочной железы:
- острые и хронические панкреатиты; опухоли, кистовидные перерождения железы, кальцинирующий фиброз; гемохроматоз; панкреатэктомия (полная или частичная).

Патогенез СД 1 типа:

- Генетическая склонность
 - Действие пусковых факторов
 - Развитие аутоиммунных нарушений
 - Развитие инсулита
 - Явный СД
-
- ```
graph TD; A[Генетическая склонность] --> B[Действие пусковых факторов]; B --> C[Развитие аутоиммунных нарушений]; C --> D[Развитие инсулита]; D --> E[Явный СД];
```

# Этиология СД 2 типа

- 1. Генетические повреждения:
- - у больных на СД MODY-2 обнаруживают мутацию гена гексокиназы, которая контролирует глюконеогенез в печени и секрецию инсулина в  $\beta$ -клетках
- - СД с митохондриальным наследованием
- - семейные формы диабета с доминантным типом наследования. Гены СД 2 типа локализуются в 11-й хромосоме

# Этиология СД 2 типа

- 2. Негенетические факторы инсулинорезистентности (Группы риска развития СД)
- 1. Лица с обремененной наследственной склонностью по СД и других эндокринных заболеваниях;
- 2. лица с аутоимунными неэндокринными заболеваниями;
- 3. страдающие ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией;
- 4. лица, которые ведут малоподвижную жизнь, употребляют высококалорийные продукты;

# Этиология СД 2 типа

- 5. лица с избыточной массой тела и ожирением;
- 6. лица, которые имеют большие психоэмоциональные нагрузки, стрессовые ситуации;
- 7. женщины, у которых были частые выкидыши, мертворождения, или которые родили детей с весом 4 кг и больше;
- 8. пубертатный возраст и климактерический период;
- 9. лица, которые страдают на гнойничковые заболевания.

# Этиология СД 2 типа

- 3. Гиперпродукция контринсулярных гормонов
- синдром Иценко-Кушинга
- гипоталамический синдром
- акромегалия
- феохромоцитома
- тиреотоксикоз

# Патогенез СД 2 типа

- Факторы риска, генетические факторы
  - Инсулинорезистентность
  - Гиперинсулинемия
  - СД 2 типа
  - Недостаточность  $\beta$ -клеток
- 
- ```
graph TD; A[Факторы риска, генетические факторы] --> B[Инсулинорезистентность]; B --> C[Гиперинсулинемия]; C --> D[СД 2 типа]; D --> E[Недостаточность  $\beta$ -клеток];
```

Этиологическая классификация нарушений гликемии (ВООЗ, 1999)

- I. Сахарный диабет типа 1 (деструкция β -клеток, которая обычно приводит к абсолютной недостаточности инсулина).
 - А. Аутоимунный.
 - Б. Идиопатический.
- II. Сахарный диабет типа 2 (от подавляющей резистентности к инсулину с относительной недостаточностью инсулина к преимущественно секреторному дефекту с резистентностью к инсулину или без нее).

- III. Другие специфические типы СД:
- А. Генетические дефекты функции β -клеток.
- Б. Генетические дефекты в действии инсулина.
- В. Болезни экзокринной части поджелудочной железы.
- Г. Эндокринопатии.
- Д. Сахарный диабет, индуцируемый лекарственными средствами или химическими веществами.
- Е. Инфекции (коровья краснуха, цитомегаловирусная инфекция и др.)
- Ж. Необычные формы иммуноопосредованного сахарного диабета.
- З. Другие генетические синдромы, которые иногда совмещаются с сахарным диабетом.
- IV. Гестационный СД.

Клиническая классификация манифестного (явного) СД (А.С. Ефимов, 1983, 1998)

- I. Клинические формы
- 1. Первичный ЦД: а) генетический, б) эссенциальный (с ожирением или без него).
- 2. Вторичный (симптоматический) ЦД: а) гипофизарный; б) стероидный; в) тирогенный; г) адреналовый; д) панкреатический (воспаление поджелудочной железы, опухолевое ее перерождение или удаление); е) бронзовый (в случае гемохроматозу).
- 3. СД беременных (гестационный).

Клиническая классификация манифестного (явного) СД

- II. Типы (характер течения) СД
- Тип 1 - инсулинзависимый (лабильный со склонностью к ацидозу и гипогликемии, преимущественно юношеский).
- Тип 2 - инсулиннезависимый (стабильный, СД людей преклонных лет).
- III. Степени тяжести ЦД
- 1. Легкий.
- 2. Средний.
- 3. Тяжелый.

Клиническая классификация манифестного (явного) СД

- IV. Состояние компенсации
- 1. Компенсированный.
- 2. Субкомпенсированный.
- 3. Декомпенсированный.

Клиническая классификация манифестного (явного) СД

- V. Наличие диабетической ангиопатии (I-III стадий) и невропатии
- 1. Микроангиопатия - ретино-, нефро-, капилляропатия нижних конечностей или другой локализации.
- 2. Макроангиопатия с подавляющим поражением сосудов сердца, головного мозга, нижних конечностей, другой локализации.
- 3. Универсальная микро-, макроангиопатия.
- 4. Полиневропатия (периферическая, автономная или висцеральная).
- 5. Энцефалопатия.

Клиническая классификация манифестного (явного) СД

- VI. Поражение других органов и систем
- Гепатопатия, катаракта, дерматопатия, остеоартропатия и др.
- VII. Острые осложнения СД. Комы
- 1. Гиперкетонемическая.
- 2. Гиперосмолярная.
- 3. Гиперлактацидемическая.
- 4. Гипогликемическая.

Степени тяжести сахарного диабета

- - Легкая степень. При такой форме заболевания уровень гликемии не превышает 8,4 ммоль/л, глюкозурия не больше 20 г/л, могут быть начальные (функциональные) стадии ангиопатии, работоспособность сохранена. Компенсация диабета достигается только диетой.

Степени тяжести сахарного диабета

- - Средняя степень - уровень гликемии не превышает 14 ммоль/л, суточная глюкозурия 40 г/л, возможен эпизодический кетоз, кетоацидоз. При этой форме диагностируются ангиопатии I - II стадий. Для компенсации заболевания назначают пероральные сахаропонижающие препараты или инсулин до 40 ЕД/сутки.

Степени тяжести сахарного диабета

- -Тяжелая степень - компенсация достигается редко, отмечается высокая и стойкая гипергликемия (выше 14 ммоль/л) и глюкозурия выше 40 г/л, нередко возникают кетоацидоз, прекомы и комы. У таких больных диагностируют выраженные (III - IV стадии) ангиопатии, которые ведут к значительным органическим повреждениям зрения, почек, нижних конечностей, сердца и мозга. Работоспособность больных снижена или даже полностью утрачена.

Гликолизированный гемоглобин -

- гемоглобин, связанный с глюкозой путем неферментативного гликолизирования, этот процесс нелимитирован. Степень гликирования прямопропорционален концентрации глюкозы, необоротный, не зависит от наличия инсулина и свидетельствует о степени компенсации заболевания за последние 90 суток. Норма – 4 - 6 %, при сахарном диабете - 6,0-20 %.

Стадии компенсации СД

- - Компенсация диабета - больные жалоб практически не предъявляют, не худеют (исключение составляют пациенты, которые имеют ожирение), у них отсутствуют гипогликемии и кетоацидоз. У таких больных ослабляются проявления ангиопатий, нормализуются показатели глюкозы в крови натощак или их колебания на протяжении суток не превышают 2,78 - 5,55 ммоль/л; в пределах нормы также содержание липидов, кетоновых тел.

Стадии компенсации СД

- - Декомпенсация - выраженные клинические проявления диабета и его осложнений, гипергликемия, гиперлипидемия, выраженные колебания глюкозы крови на протяжении суток.

Критерии компенсации углеводного обмена при СД

Показатели	Компенсация	Субкомпенсация	Декомпенсация
	При СД типа 1		
НbA1c	6,0-7,0	7,1-7,5	Выше 7,5
Гликемия натощак, ммоль/л	5,0-6,0	6,1-6,5	Выше 6,5
Гликемия ч/з 2 ч после еды	7,5-8,0	8,1-9,0	Выше 9,0
	При СД типа 2		
НbA1c	6,0-6,5	6,6-7,0	Выше 7,0
Гликемия натощак, ммоль/л	5,0-5,5	5,6-6,6	Выше 6,5
Гликемия ч/з 2 ч после еды	Ниже 7,5	7,5-9,0	Выше 9,0

Метаболические нарушения при СД

Метаболические сдвиги	Метаболические проявления	Клинические симптомы
Углеводов: уменьшение утилизации глюкозы, увеличение продукции глюкозы, усиление распада гликогена	Гипергликемия Глюкозурия	Полиурия Жажда Зуд Сухость
Липидов: ухудшение липосинтеза, усиление липолизу, кетогенез	Гиперлипидемия Гиперкетонемия Кетонурия Кетоацидоз	Тошнота Рвота Похудение Запах ацетона
Белков: усиление распада белков, усиления глюконеогенеза, уменьшение синтеза	Гипергликемия Глюкозурия Аминоацидурия Повышение содержания мочевины в крови	Похудение Слабость Уменьшение объема мышц Склонность к инфекциям

Патогенетические и клинические отличия СД типа 1 и 2

1.	Возраст, в котором возникает болезнь	Детский, подростковый, обычно до 35-ти лет	Средний, старше 35 лет
2.	Сезонность	Осенне-зимний период	Не имеет
3.	Фенотип	Худые	Ожирение
4.	Генетические маркеры	Сочетание с HLA-DR ₃ , DR ₄ и DQB ₁	Гены системы HLA не отличаются от здоровой популяции
5.	Начало заболевания	Острый	Постепенный (месяцы, годы)
6.	Степени тяжести	средняя, тяжелая	легкая, средняя и тяжелая
7.	Состояние поджелудочной железы	Уменьшение количества в-клеток, их дегрануляция.	Количество островков и процентное содержание клеток в пределах вековой нормы

Патогенетические и клинические отличия СД типа 1 и 2

8.	Выраженность клинических симптомов	Резкая	Умеренная
9.	Течение диабета	В части случаев - лабильный	Стабильный
10.	Изменения в анализе мочи	Глюкоза и ацетон	Глюкоза
11.	Содержание инсулина и с-пептида в плазме	Сниженный или отсутствует	Часто в пределах нормы
12.	Поздние осложнения	Микроангиопатии	Макроангиопатии

Патогенетические и клинические отличия СД типа 1 и 2

13.	Антитела к в-клеткам	Присутствуют в 80 - 90 % больных в первые недели, месяцы	Отсутствуют
14.	Частота СД у родственнико в II степени родства	Меньше 10 %	Больше 20 %
15.	Встречаемость	10 – 20 %	80 – 90 %
16	Лечение	Диета, инсулин	Диета, пероральные сахароснижающие препараты (реже инсулин)
17	Поздние осложнения	Преимущественно микроангиопатии	Преимущественно макроангиопатии

- Сравнение

- Сравнение

Показания к проведению теста толерантности к глюкозе

- 1. Периодические нарушения углеводного обмена:
 - - глюкозурия беременных
 - - гипергликемия после еды до 9,9 ммоль/л
 - - реактивная гипогликемия

- 2. Наличие факторов риска сахарного диабета:
- - наследственная склонность
- - избыточный вес
- - патологическая беременность и роды (выкидыши, многоводье, мертворожденные, токсикозы беременных, масса новорожденных $> 4,1$ кг)
- - поражение периферийных сосудов, артериальная гипертензия
- - хронические инфекции
- - дерматопатии
- - гиперлипидемия, гиперурикемия
- - ретинопатии и нейропатии неизвестной этиологии

Условия проведения стандартного теста толерантности к глюкозе

- 1. Тест не проводится при разных интеркуррентных заболеваниях, прогрессирующих поражениях печени и почек
- 2. Обследуемый на протяжении 3-х дней до проведения теста находится на обычной диете (не меньше 150 г углеводов на сутки) и выполняет привычную физическую работу

- 3. Не меньше как за три дня до теста должны быть отменены лекарства, которые влияют на результаты теста (кортикостероиды, эстрогены, салуретики, салицилаты), а также сахаропонижающие препараты
- 4. Тест проводится после ночного голодания 10-14 ч., позволяется пить воду
- 5. Проведение орального теста толерантности к глюкозе заключается в том, что утром натощак у пациента берут кровь из пальца для определения содержания сахара.

- После этого ему дают выпить предварительно приготовленный раствор 50 - 75 г глюкозы (в зависимости от веса тела), растворенные в 250 – 500 мл воды, который выпивается за 2 - 5 минут. Капиллярная кровь из пальца берется через один и два часа.

Оценка теста толерантности к ГЛЮКОЗЕ

	Уровень глюкозы в капиллярной крови
Сахарный диабет	
Натощак	$>6,1$
Через 2 часа после нагрузки глюкозой	$>11,1$
Нарушение толерантности к глюкозе	
Натощак	$<6,1$
Через 2 часа после нагрузки глюкозой	$>7,8$ и $<11,1$
Нарушение гликемии натощак	
Натощак	$5,6-6,1$
Через 2 часа после нагрузки глюкозой	$<7,8$

Осложнения сахарного диабета

Микрососудистые	Макрососудистые
Ретинопатия	Аортиты
Нефропатия	Артериосклероз
Ангиопатия	(атеросклеротический)
нижних	венечных сосудов
конечностей	Артериосклероз
	(атеросклеротический)
	церебральных сосудов
	Артериосклероз
	периферических сосудов

Стадии развития диабетической нефропатии

Стадия нефропатии	Клинические проявления	Термины развития
1. Гипрефункции	<ul style="list-style-type: none">- Повышение скорости клубочковой фильтрации (>140 мл/хв);-увеличение почечного кровотока;- гипертрофия почек;- нормоальбуминурия (<30 мг/сутки)	Развивается вначале СД
2. Начальных структурных изменений ткани почки	<ul style="list-style-type: none">- Утолщение базальных мембран капилляров клубочков;- расширение мезангиума;- сохранение повышенной скорости клубочковой фильтрации;- нормоальбуминурия	2 - 5 лет от начала диабета

Стадии развития диабетической нефропатии

Стадия нефропатии	Клинические проявления	Термины развития
3. Начальная нефропатия	<ul style="list-style-type: none">- Микроальбуминурия (от 30 до 300 мг/сутки);- скорость клубочковой филь-трации повышена или нор-мальна;- транзиторное повышение артериального давления	5 - 15 лет от начала диабета
4. Выраженная нефропатия	<ul style="list-style-type: none">- Протеинурия (>500 мг/сутки);- скорость клубочковой филь-трации нормальная или умеренно снижена;- стабильная артериальная гипертензия	10 - 25 лет от начала диабета
5. Уремия	<ul style="list-style-type: none">- Снижение скорости клу-бочковой фильтрации (<10 мл/мин);- стабильная артериальная гипертензия;- симптомы эндогенной интоксикации	больше 20 лет от начала диабета или 5 - 7 лет от появления протеинурии

Диабетические полинейропатии

Субклиническая стадия нейропатии	А. Нарушенные электродиагностические тесты	1) снижение проводимости нервного импульса по чувствительным и двигательным периферическим волокнам; 2) снижение амплитуды нервно-мышечных индуктируемых потенциалов.
	Б. Нарушение тестов на чувствительность.	- вибрационную; - тактильную; - тепловую; - холодовую.
	В. Нарушение функциональных тестов автономной (вегетативной) нервной системы	- нарушение функции синусного узла и ритма сердечной деятельности; - изменения потовыделения; - изменения зрачкового рефлекса.

Диабетические полинейропатии

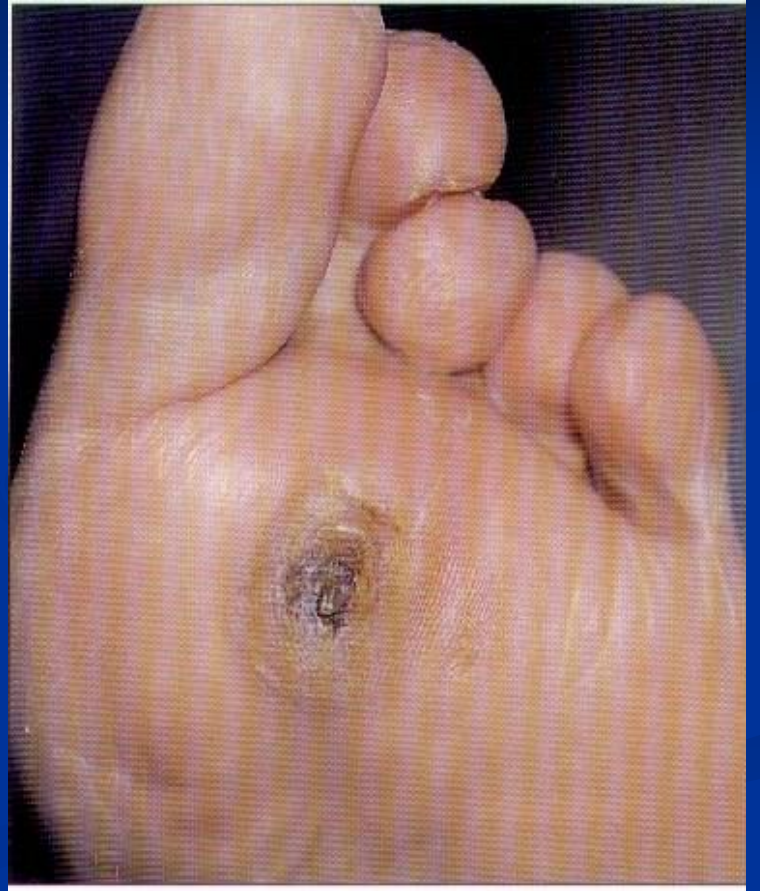
Клиническая стадия нейропатии	А. Центральная:	- энцефалопатия, - миелопатия.
	Б. Периферическая диффузная нейропатия:	1) Дистальная симметрическая сенсорно-двигательная полинейропатия; 2) Проксимальная амиотрофия.

Диабетические полинейропатии

Клиническая стадия нейропатии	В. Диффузная автономная нейропатия:	<ol style="list-style-type: none">1) Нарушенный зрачковый рефлекс;2)Порушение потоотделения;3) Автономная нейропатия мочеполовой системы - дисфункция мочевого пузыря (задержка или недержание мочи) и половая дисфункция (импотенция);4) Автономная нейропатия ЖКТ - атония желудка, желчного пузыря, диарея, энтеропатия: преобладает ночной пронос;5) Автономная нейропатия сердечно-сосудистой системы (постоянная тахикардия, ортоста-тическая гипотензия);6) Безсимптомная гипогликемия.
	Г. Локальная нейропатия	<ol style="list-style-type: none">1) Мононейропатия;2) Множественная мононейропатия;3) Плексопатия;4) Радикулопатия;5) Нейропатия черепных (краниальных) нервов.

Синдром стопы диабетика

- – комплекс анатомо-функциональных изменений, обусловленных диабетическими микро-и макроангиопатиями и нейропатией, что приводит к язвенно-некротическому поражению мягких тканей нижних конечностей.
- Формы:
 - - Нейропатическая
 - - Ишемическая
 - - Смешанная



Клинические признаки диабетической стопы

Признаки	Нейропатическая форма	Ишемическая форма
Кожа на ощупь	1.Теплая	Холодная
Пульсация	2.Сохранена	Отсутствие
Чувствительность	3.Сниженная	пульсации
Цвет кожи	4.Кожа розовая	Нормальная
	5.Наличие мозолей	Кожа бледная
	6.Трещины	Болезненные
	7.Безболезненные язвы	язвы
	8.Гангрена пальцев	Гангрена пальцев
	9.Суставы Шарко	
	10.Гипотрофия междукостных мышц	
	11.Гиперкератоз ногтей	
	12.Невропатический отек	

Клинические признаки диабетической стопы

Признаки	Нейропатическая форма	Ишемическая форма
Локализация язв	В местах сжатия или трения	Дистальные участки
Характер гангрены	Влажная	Сухая
Тактика лечения язв	Разгрузка конечности	Препараты для улучшения микроциркуляции



Спасибо за внимание!

