

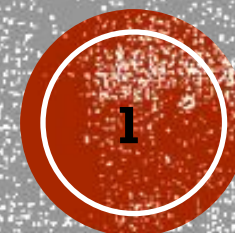
Кафедра патофизиологии и клинической
патофизиологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ

- **Староста СНК:**
Мустафаев И.
- **Зам.старосты СНК:**
Лясканова Л.

- **Выполнил:**
Доценко А.А.
- **Научный руководитель СНК:**
К.М.Н. доцент Калинина О.В.

Москва,
2021



САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

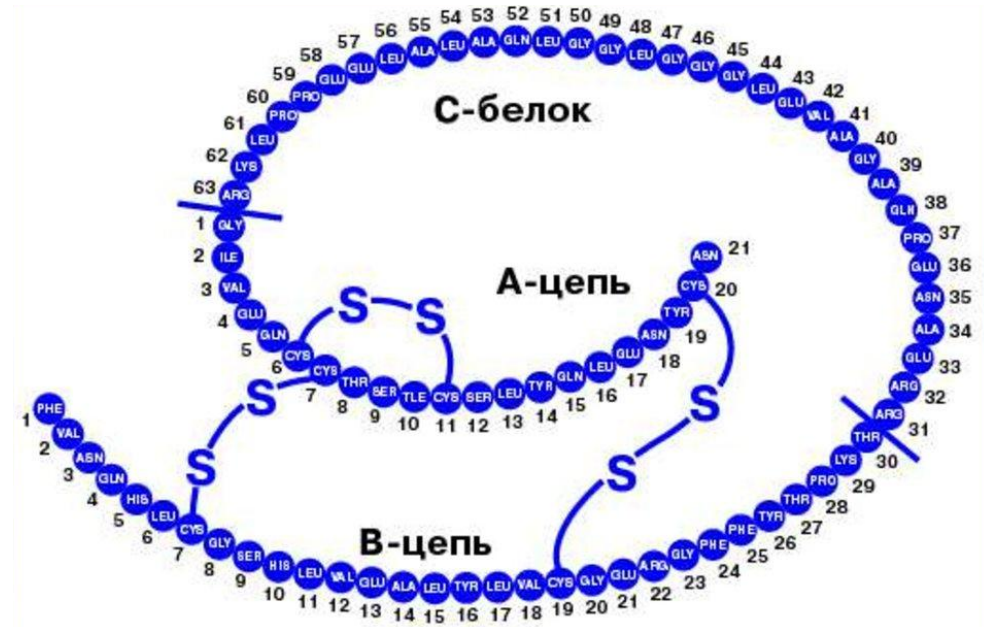
- - **болезнь**, которая обусловлена **недостатком** в организме (абсолютным и/или относительным) ключевого в регуляции **энергетического** обмена гормона **инсулина**, но при этом диагностический критерий СД – *повышенный* в определённой степени *уровень глюкозы крови*.



ТЕРМИНЫ

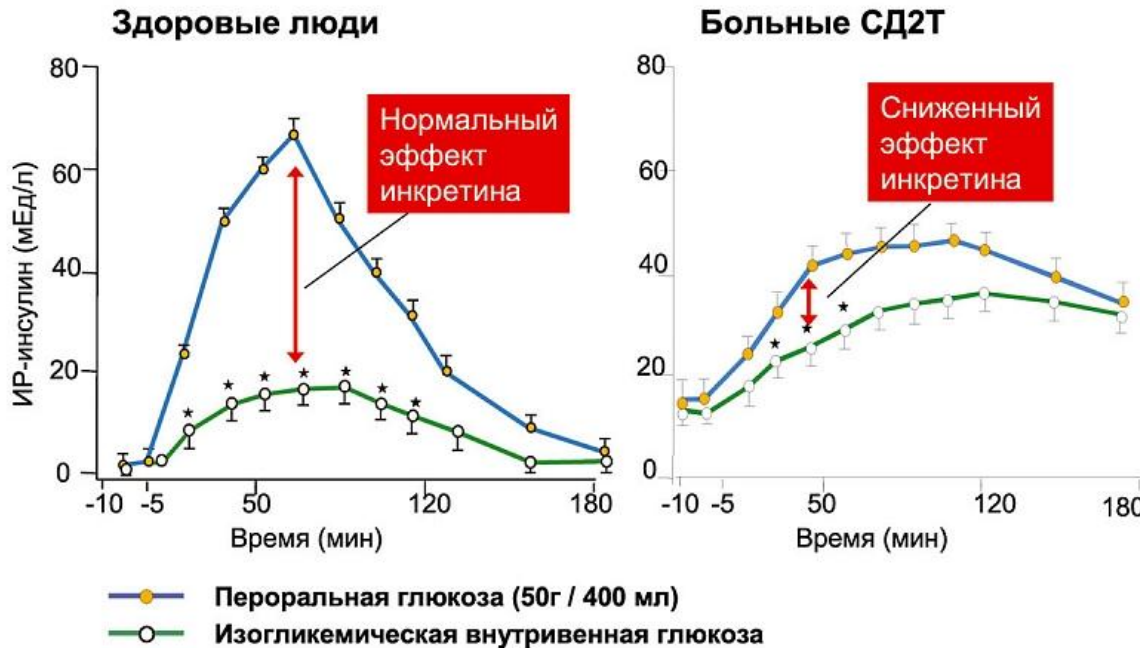
- **Препрандиальный период** – период перед едой;
- **Прандиальный период** – период во время еды;
- **Постпрандиальный период** – период после еды;
- **Тощаковый уровень гликемии** – препрандиальный;
- **ПТТГ** – пероральный тест толерантности к глюкозе;

ИНСУЛИН



- — это гормон, влияющий на все виды обмена веществ – углеводный, белковый и жировой. Вырабатывается β -клетками островков Ларгенганса, которые располагаются в хвосте поджелудочной железы. В зависимости от изменения концентрации глюкозы в окружающей среде секреция инсулина изменяется в течение нескольких секунд и с чувствительностью 0,1 ммоль/л. Синтез происходит в несколько этапов и на последнем он образуется из одноцепочечного предшественника проинсулина в результате отсоединения соединяющего пептида (C-цепь).
- У здорового человека в сутки секретруется 40-50 ЕД инсулина (Не более 1 ЕД на 1 кг идеальной массы тела). В ответ на приём пищи инсулин секретруется двухфазно (прандиальная и постпрандиальная секреция).

ИНКРЕТИНЫ



ИР – иммунореактивный

* $P \leq 0,0$

Адаптировано из Nauck M и соавт. *Diabetology* 1986; 29; 26-52

- Полипептидные гормоны инкретины – глюкагоноподобный полипептид (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиотропный полипептид. Они образуются в стенке кишечника и секретируются в ответ на приём пищи. В организме они в течение нескольких минут разрушаются ферментом дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4).



ИНСУЛИНЗАВИСИМЫЕ ТКАНИ



- Печень: гликогеногенез и гликогенолиз, липогенез и липолиз, кетогенез, глюконеогенез;
- Мышцы: окисление глюкозы, либо кетонов, гликогеногенез и гликогенолиз, синтез белка и протеолиз;
- Жировая ткань: липогенез и липолиз, поглощение триглицеридов.



Анаболиз

М

Катаболиз

М

ВЫРАБОТКА ИНСУЛИНА В НОРМЕ

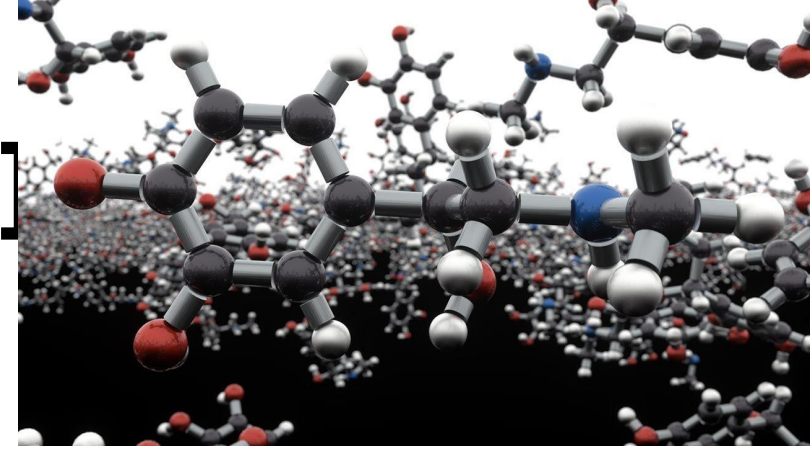
Покушали: глюкоза всасывается в кровь, гликемия повышается. Запасаем избыток с помощью инсулина, сохраняя сахар крови на том же уровне



Голодаем: глюкоза снижается до тощаковых значений, чтобы удержать гликемию, инсулин перестаёт вырабатываться и начинают играть роль контринсулярные гормоны, мобилизируя энергетические депо.



КОНТРИНСУЛИНОВЫЕ ГОРМОНЫ



Гликемия! – рост выше тощаковых значений стимулирует секрецию инсулина и подавляет секрецию глюкагона и наоборот.

- Глюкагон – стимуляция распада гликогена в печени.
- Соматотропный гормон – увеличивает гликогенолиз в печени (через активацию образования глюкагона), липолиз в жировой ткани, активность инсулиназы печени, контринсулярное действие глюкокортикоидов;
- Кортизол – стимулирование глюконеогенеза, липолитические эффекты адреналина и СТГ в жировой ткани, снижает поступление глюкозы в мышцы, блокируя эффекты инсулина на уровне мембранных ферментов-переносчиков;
- Адреналин – потенцирование действия кортизола, увеличивает гликогенолиз в печени и мышцах, липолиз в жировой ткани, секрецию глюкагона
- Тиреоидные гормоны – увеличивает гликогенолиз в печени и мышцах, усиливает всасывание глюкозы в кровь, активность инсулиназы печени;

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ (СД) –

- это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов.
- Хроническая гипергликемия при СД сопровождается дисфункцией и поражением различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов, которые в этой связи рассматривают как характерные хронические осложнения СД.

ИСТОРИЯ

- В 1955 году Фредерик Сангер, дважды лауреат Нобелевской премии, расшифровал структурную формулу инсулина, определив аминокислотную последовательность в его молекуле, состоящей из двух цепей, соединенных дисульфидными мостиками. В 1969 году Дороти Ходжкин уточнила физическое (пространственно-конформационное) строение инсулина



КЛЮЧЕВОЙ КРИТЕРИЙ СД

- Определение глюкозы в крови уже долгое время является методом диагностики сахарного диабета. Однако этот критерий указывает на степень декомпенсации системы, поддерживающей гомеостаз и обмен веществ. На начальных же стадиях, когда процесс компенсирован, а инсулиннезависимые ткани справляются с потреблением глюкозы, диагностировать преддиабет, либо его предвестники очень трудно. Сейчас стоит цель найти способ диагностики, когда изменения секреции инсулина обратимы.

Сахарным диабетом* в мире болеют 247 миллионов человек



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- По данным международной диабетической организации 2015 г. 5 млн. человек в возрасте 20-79 лет умерли от причин, связанных с СД, что составляет 8,2% всех смертей в мире. Подсчитано, что смерть от СД или его осложнений происходит каждые 6 секунд, при чём 46,6% всех смертей, связанных с СД приходится на возрастную группу моложе 60 лет. СД 2 типа – 91%, СД 1 типа – 7-12%, 1-3% - остальные типы СД в развитых странах.
- Международная диабетическая федерация в 2015 г. заявила, что число больных СД составляет 415 млн (1 из 11 человек) в мире, а к 2040 возрастёт до 642 млн. Количество мужчин, больных СД чуть больше, чем женщин 215,2 и 199,5 млн.

КЛАССИФИКАЦИЯ СД

СД I типа

- Иммуноопосредованный
 - Идиопатический
- Деструкция β -клеток поджелудочной железы, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности*

СД II типа

- с преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или
- с преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее

Гестационный СД

Возникает во время беременности

Другие

специфические типы

- Генетические ~~дефекты~~ ^{СД} дефекты функции β -клеток
- Генетические дефекты действия инсулина
- Заболевания экзокринной части поджелудочной железы
- Эндокринопатии
- СД, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами
- Инфекции
- Необычные формы иммунологически опосредованного диабета
- Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с СД

ДИАГНОСТИКА СД

Диагноз		Исследование гликемии	Глюкоза в плазме венозной крови, ммоль/л
Норма		Натошак	$\leq 6,0$
		И через 2 ч в ПТТГ	$< 7,8$
СД		Натошак	$\geq 7,0$
		Или через 2 ч в ПТТГ	$\geq 11,1$
НТГ	«Изолированное» НТГ	Натошак	$\leq 6,0$
		И через 2 ч в ПТТГ	7,8–11,0
	НТГ + НГН	Натошак	6,1–6,9
		И через 2 ч в ПТТГ	7,8–11,0
НГН	Натошак	6,1–6,9	
	И через 2 ч в ПТТГ	$< 7,8$	

- Для объективной диагностики СД на сегодня используют только два лабораторных показателя: Гликемия и HbA1C.
- Диагноз СД может быть установлен при наличии типичной клинической картины СД и при гликемии более 11,1 ммоль/л венозной крови, взятой в любой временной точке в течение суток.
- Однако в случае СД 2 типа со стёртой клиникой используют показатели гликемии натощак и/ или через 2 часа в ПТТГ.

Норма гликированного гемоглобина: 4,0-6,0%
(Уровень менее 7,0% - целевое значение для больных СД).

ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СД 1 И 2 ТИПА

Показатели	СД 1-го типа	СД 2-го типа
Распространённость (в России)	0,14%	5–7% (10% после 65 лет)
Доля среди больных СД	10%	90%
Возраст, в котором возникает СД	Обычно моложе 30–40 лет, но не всегда	Обычно старше 30–40 лет, но не всегда
Этиология	Аутоиммунный	Комбинация инсулинорезистентности, дисфункции и деструкции β -клеток
Причина СД	Секреция инсулина понижена или отсутствует	Инсулинорезистентность и относительная или комбинированная с абсолютной инсулиновая недостаточность
Пик заболеваемости	12 лет	60 лет
Общее состояние в момент выявления СД	Средней тяжести или тяжёлое. Полиурия, полидипсия, потеря массы тела и ДКА	Часто симптомы отсутствуют или выражены слабо
Уровень инсулина в крови	Снижен или не определяется	Значительно повышен на ранних стадиях болезни, но в дальнейшем снижается в той или иной степени
Масса тела	Часто сниженная или нормальная, часто происходит быстрая потеря массы тела в начале болезни	Обычно избыточная, но у 20% может быть нормальной
Острые осложнения	ДКА	Некетоацидотическая гиперосмолярная гипергликемическая кома; обычно не склонны к ДКА
Эффективное лечение в начале болезни	Инсулинотерапия с момента установления диагноза	Обычно неинсулиновые сахароснижающие препараты и только через несколько лет препараты инсулина

ПАТОГЕНЕЗ СД 1 ТИПА

2017 год



2021 год



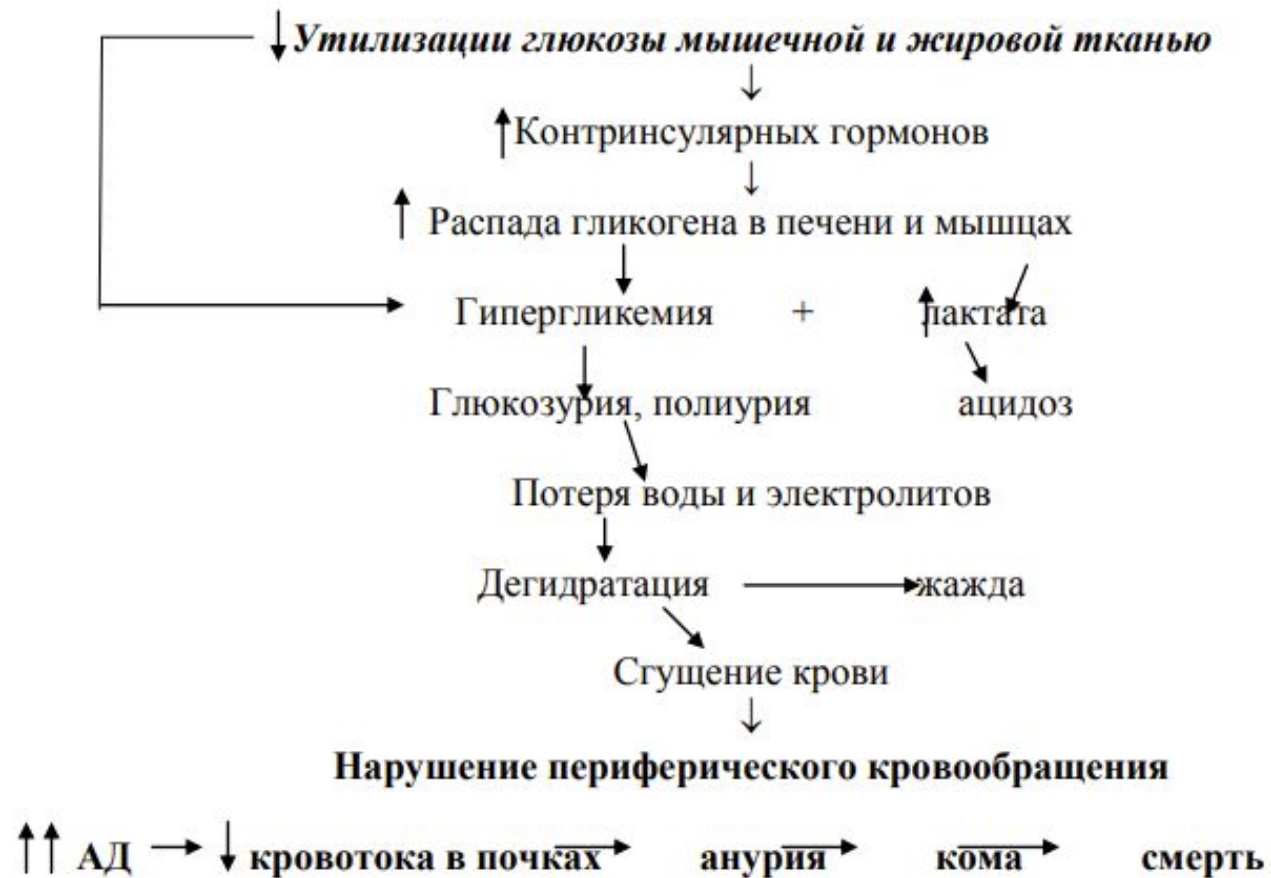
Ведущим звеном патогенеза СД 1 типа является деструкция β -клеток поджелудочной железы и, как следствие, абсолютная инсулиновая недостаточность. Клинически явный (манифестный) диабет возникает при разрушении 85-90% β -клеток. По механизму запуска гибели островковых клеток СД1 азделяется на идиопатический и аутоиммунный, который встречается в 10 раз чаще, чем первый.

ПАТОГЕНЕЗ СД 2 ТИПА

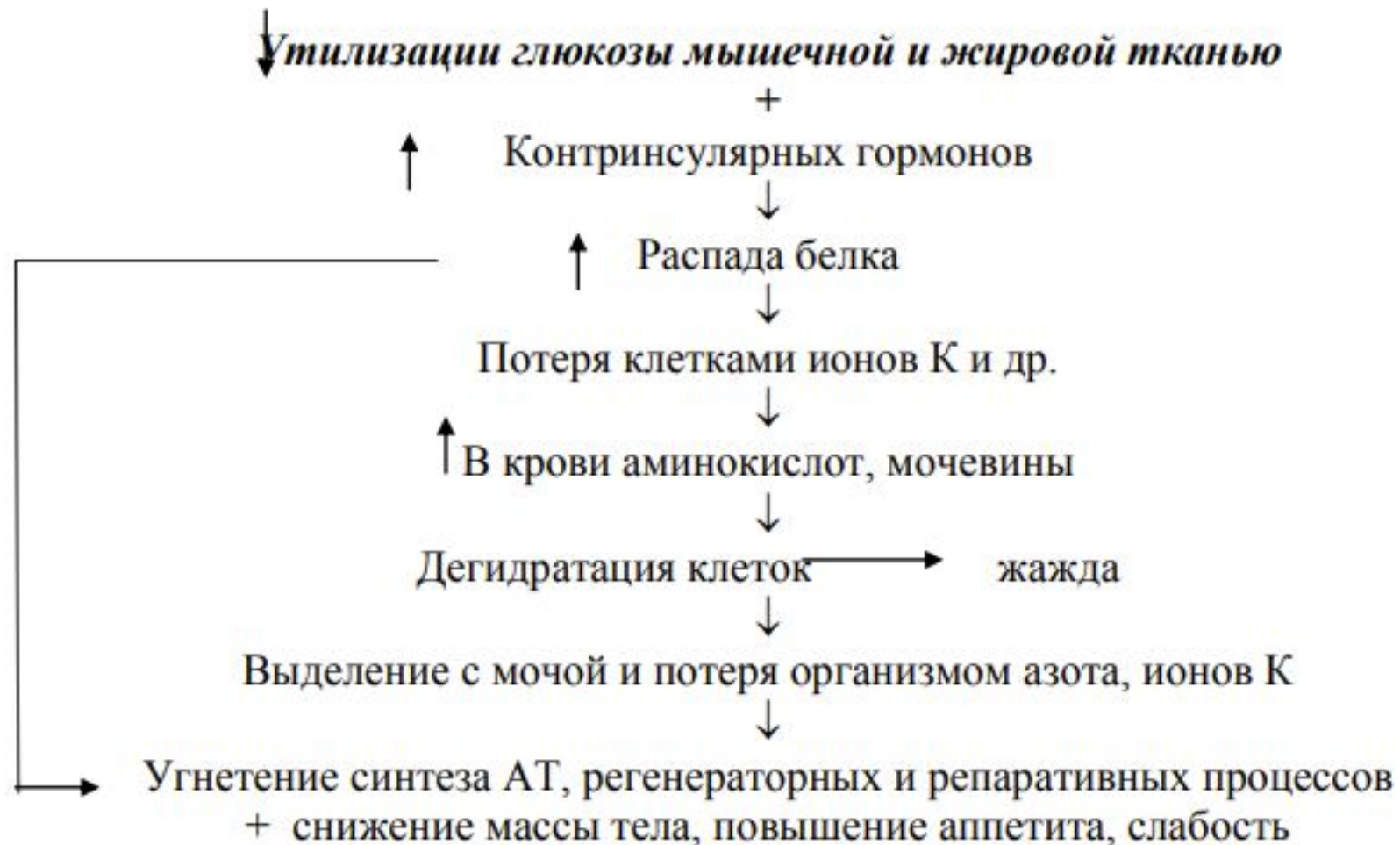
- Ведущим звеном патогенеза СД2 является инсулинорезистентность (недостаточная чувствительность инсулинзависимых тканей к инсулину), сопровождающаяся относительной инсулиновой недостаточностью даже на фоне компенсаторной гиперинсулинемии.



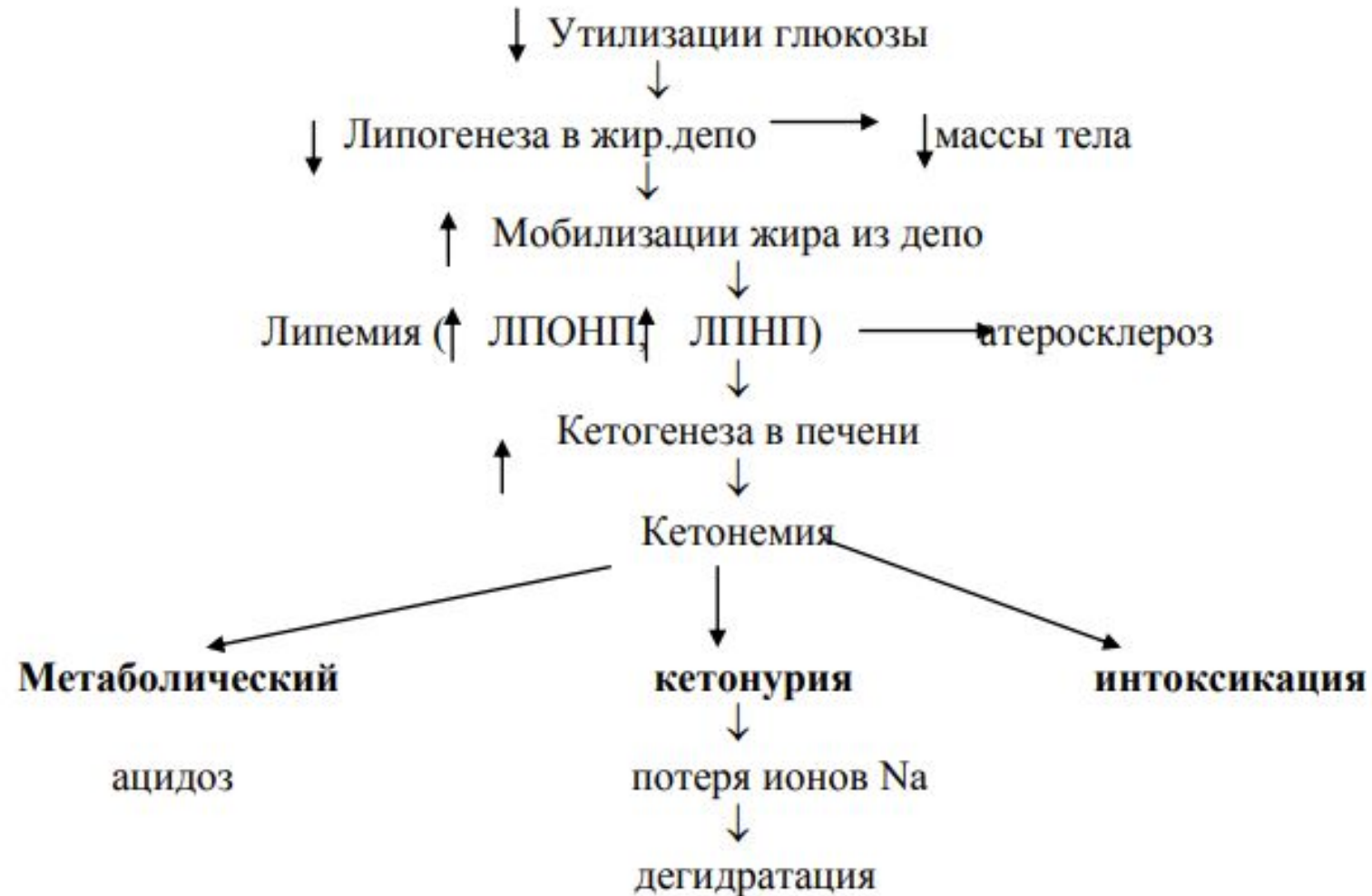
НАРУШЕНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА



НАРУШЕНИЕ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА



НАРУШЕНИЕ ЖИРОВОГО ОБМЕНА



ОСТРЫЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ СД

Диабетический кетоацидоз

Молочнокислый ацидоз



ГИПЕРГЛИКЕМИЯ

Симптомы гипергликемии



Частое мочеиспускание



Кожный зуд



Чувство голода



Сильная жажда



Неясность зрения



Сонливость



Тошнота

Гипогликемия и гипокликемическая кома

Гиперосмолярное гипергликемическое состояние

ДИАБЕТИЧЕСКИЙ КЕТОАЦИДОЗ

- ДКА – острая диабетическая декомпенсация обмена веществ, характеризующаяся абсолютной или относительной инсулиновой недостаточностью и проявляющаяся резким повышением уровня глюкозы ($> 13,9$ ммоль/л) и кетоновых тел (> 5 ммоль/л) в крови или наличием их в моче и развитием метаболического ацидоза ($\text{pH} < 7,3$) с различной степенью нарушения сознания или без неё, требующая экстренной госпитализации больного. К его развитию предрасполагают сопутствующие и интеркуррентные заболевания, особенно инфекционно-воспалительные. Однако основной фактор – пропуск или самовольная отмена инъекций инсулина, непроведение контроля гликемии.

ПАТОГЕНЕЗ ДКА



ГИПЕРОСМОЛЯРНОЕ ГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ

- ГГС – острая метаболическая декомпенсация СД, характеризующаяся отсутствием кетоза и ацидоза, резко выраженной гипергликемией (как правило выше 33 ммоль/л), высокой осмолярностью плазмы (более 320 мосмоль/л) и резко выраженной дегидратацией. Предрасполагает старческий возраст, инфекционные заболевания, инфаркт миокарда, ТЭЛА, острая абдоминальная патология, инсульт, большая кровопотеря, ожоговая болезнь, почечная недостаточность, декомпенсированные эндокринопатии, диализ, операции, травмы и физические воздействия (тепловой удар, переохлаждение), а также приём больших доз глюкокортикоидов, диуретиков, атипичных нейролептиков, иммунодепрессантов, симпатомиметиков, БКК и даже β -АБ.

ПАТОГЕНЕЗ ГГС

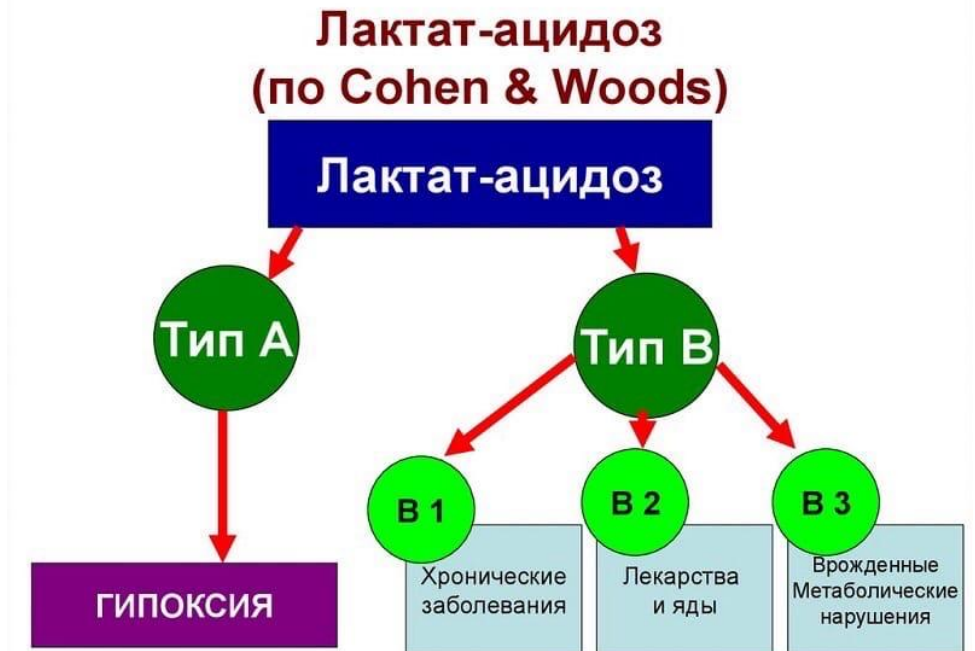
- Это состояние развивается при относительной инсулиновой недостаточности, когда секреции хватает для подавления липолиза и кетогенеза, но не хватает для подавления продукции глюкозы в печени.
- Гиперосмолярность обусловлена высокими концентрациями натрия и глюкозы в крови. Они слабо проникают внутрь клеток, поэтому создают осмотический градиент, приводя к внутриклеточной дегидратации. Повышению осмолярности плазмы способствует длительный осмотический диурез и недостаточный приём жидкости (ослабленное ощущение жажды у пациентов старческого возраста). Дефицит воды достигает 100-200 мл/кг массы тела.
- Гиповолемическая недостаточность приводит к снижению перфузии почек, повышению креатинина и ещё большей гиперосмолярности. Также сниженная перфузия почек приводит к вторичному гиперальдостеронизму.
- Чтобы уравновесить концентрацию натрия в плазме крови и ликворе, ионы натрия активно поступают из клеток ЦНС в ликвор, а в обратном направлении – калий, и развивается резкая дегидратация нейронов с нарушением мембранного потенциала, что в совокупности с гипоксией приводит к разнообразной психоневрологической симптоматике.

Осложнение	Причины, способствующие факторы или условия возникновения
Гипогликемия	Введение избыточной дозы инсулина, в том числе применение «режима больших доз». Недостаточно частый контроль гликемии. Несоблюдение критериев начала инфузии 5% раствором декстрозы в ходе терапии, позднее начало перорального питания, недостаточное количество углеводов в пище
Гипокалиемиа	Начало инсулинотерапии при низконормальном уровне калия. Недостаточный мониторинг уровня калия. Позднее начало и малая скорость введения калия. Применение натрия гидрокарбоната или триметамола не по показанию
Отёк лёгких, респираторный дистресс-синдром взрослых	Перегрузка жидкостью, слишком быстрое снижение гликемии и осмолярности плазмы (введение избыточных доз инсулина или избыточного объёма 0,45% раствора натрия хлорида, недостаточно частое определение осмолярности)
Отёк мозга (возможен ещё до начала лечения ДКА)	Слишком быстрое снижение гликемии и/или осмолярности плазмы крови. Введение натрия гидрокарбоната при отсутствии показания или в избыточном количестве
Гиперхлоремический ацидоз	Перегрузка раствором натрия хлорида
Рабдомиолиз	Катаболизм белков как следствие инсулиновой недостаточности
Острые артериальные и венозные тромбозы и тромбоэмболии	Дегидратация, характерная для нелеченых ДКА и ГГС. Недостаточный объём инфузии

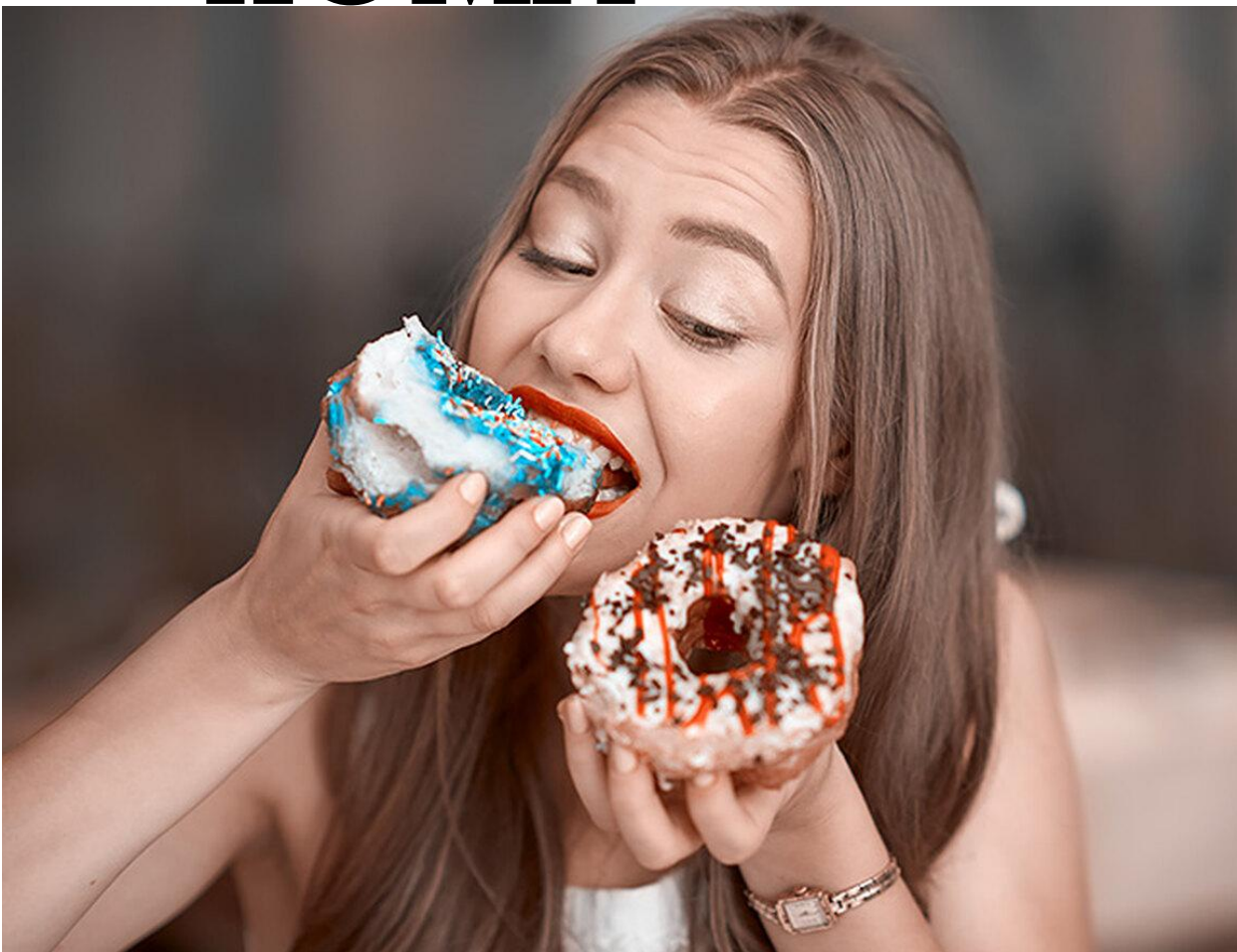
ОСЛОЖНЕНИЯ ДКА И ГГС, А ТАКЖЕ ИХ ЛЕЧЕНИЯ

МОЛОЧНОКИСЛЫЙ АЦИДОЗ

- Лактат-ацидоз – метаболический ацидоз с большой анион-разницей (>10) и уровнем молочной кислоты в крови более 4 ммоль/л. Это состояние нередко остаётся недиагностированным и чаще всего встречается в сочетании с другими тяжёлыми заболеваниями и состояниями. Развивается в результате избыточного образование и замедленного выведения лактата.



ГИПОГЛИКЕМИЯ И ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ КОМА



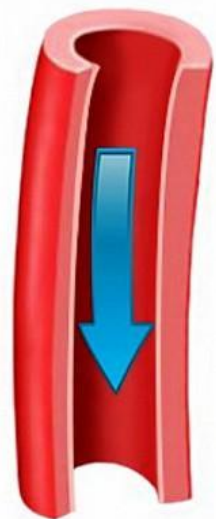
- У человека без СД гипогликемией считают снижение глюкозы в плазме крови менее 2,8 ммоль/л, сопровождающееся клиническими симптомами, или до уровня 2,2 ммоль/л. Больные СД могут не иметь симптоматики даже при гликемии 2,2 ммоль/л, а длительно декомпенсированные пациенты могут почувствовать симптоматику при глюкозе более 4-5 ммоль/л.
- При гликемии ниже 3,8 ммоль/л активируется контринсулярная система, включающая катехоламины, которые и обуславливают вегетативную симптоматику. При нарастании гипергликемии нарастает неврологическая симптоматика, обусловленная нейрогликопенией.

ХРОНИЧЕСКИЕ ОСЛОЖЕНИЯ СД

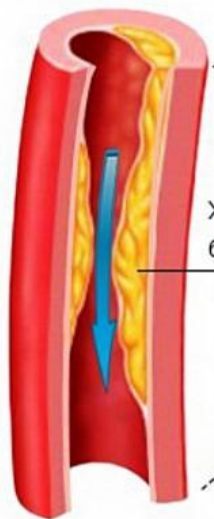
- Болезни сосудов
- Поражение нервной системы
- Инфекционные осложнения
- Поражения кожи
- Нарушения сна
- Психические расстройства
- Рак



ПАТОГЕНЕЗ МАКРОАНГИОПАТИЙ

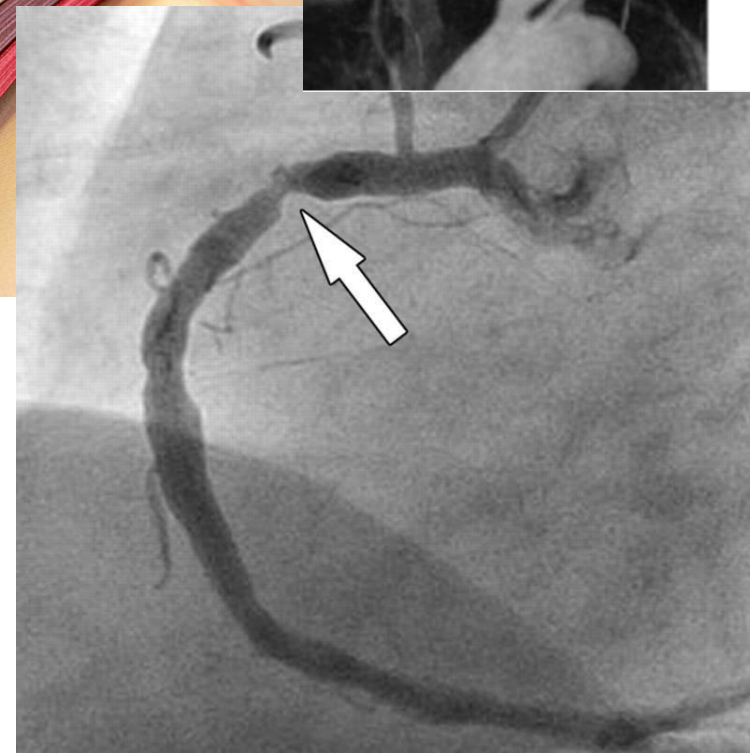
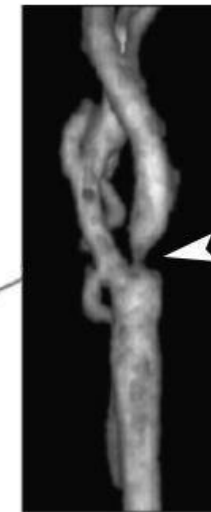
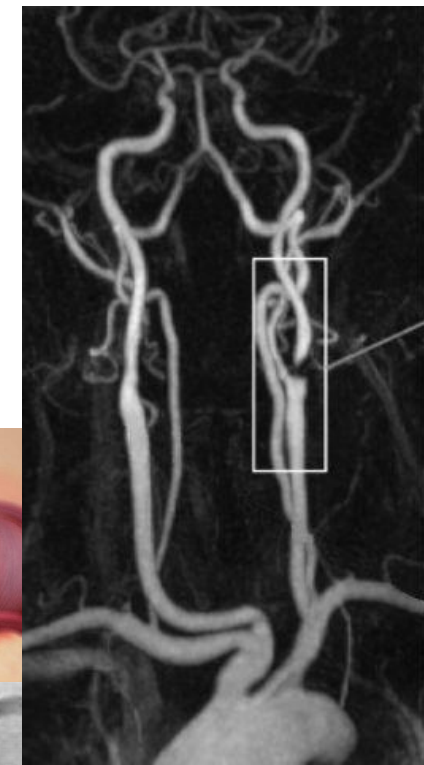
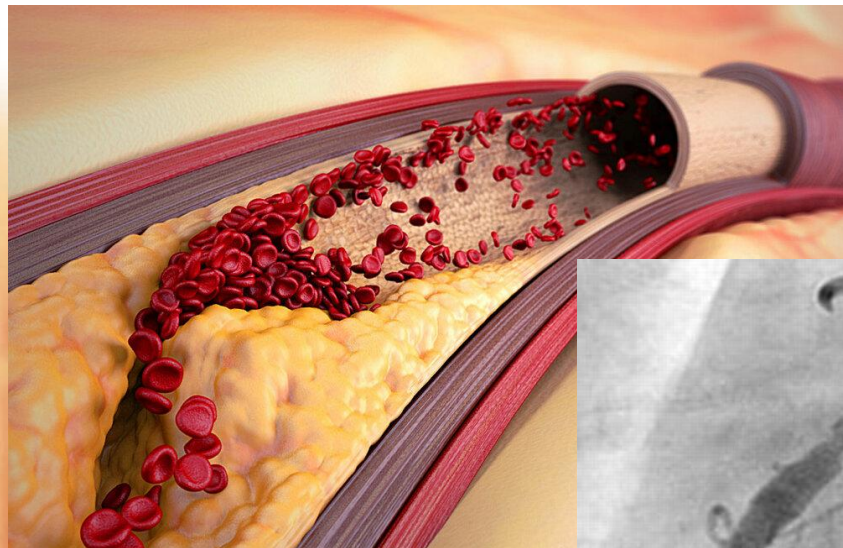
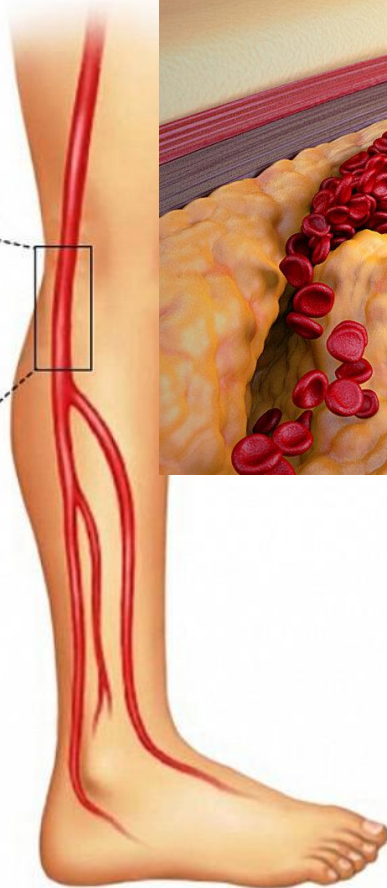


Нормальная
артерия

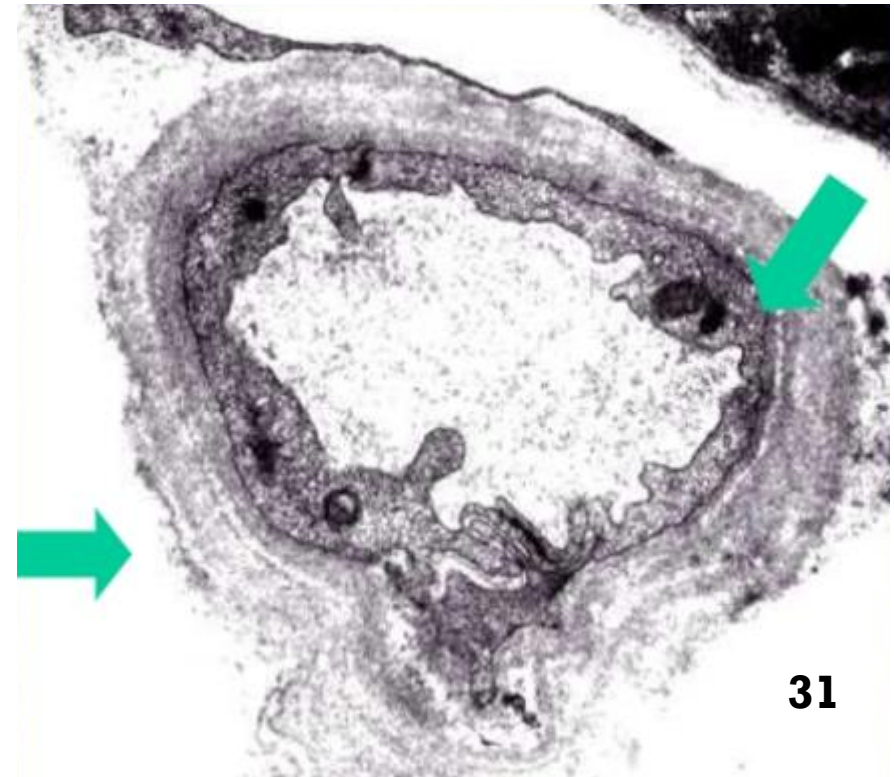
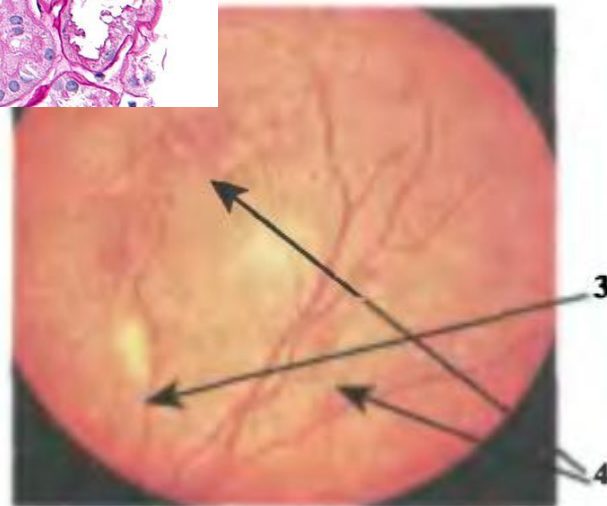
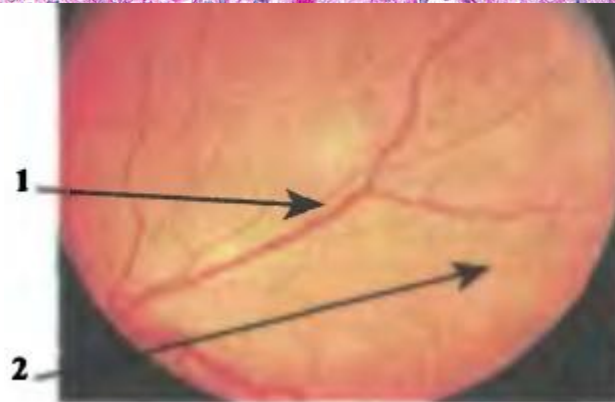
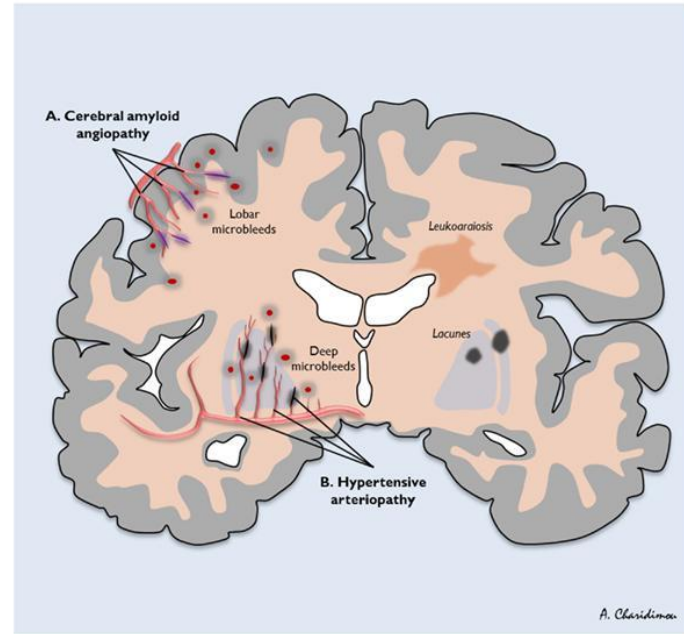
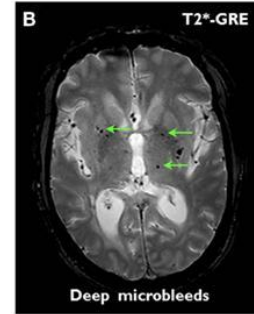
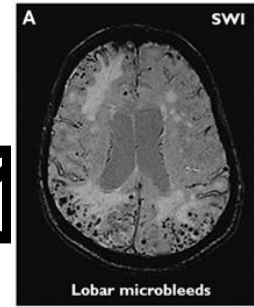
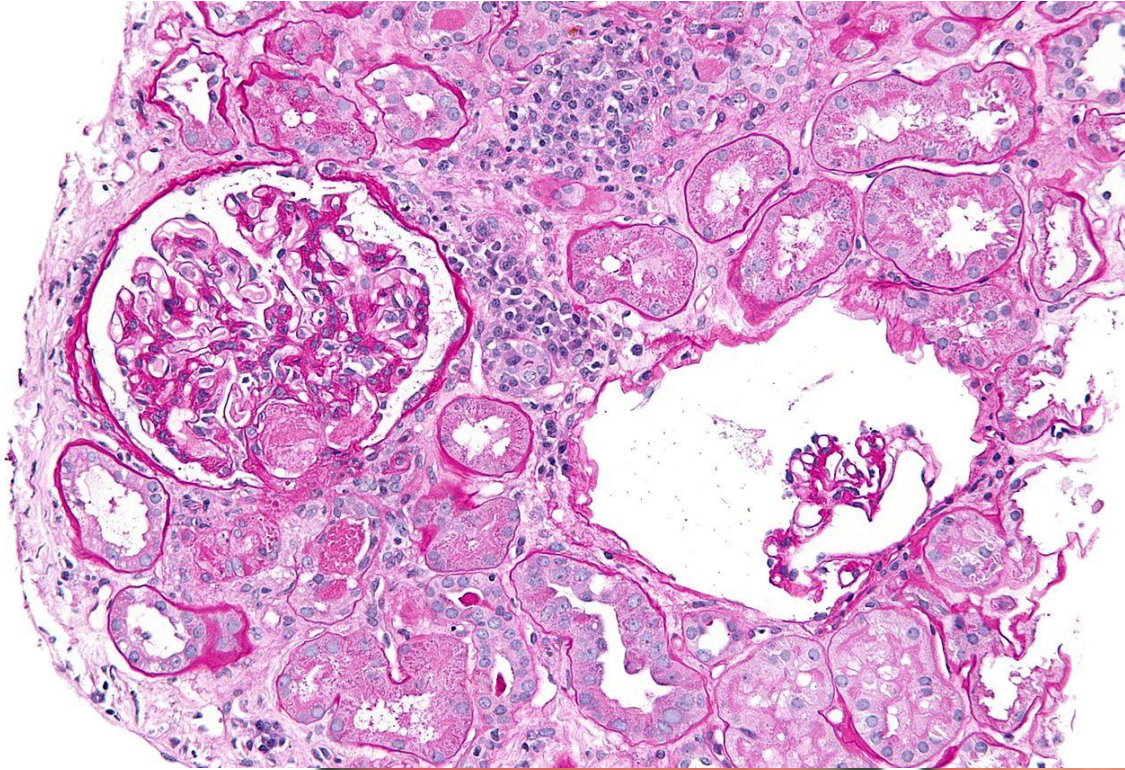


Артерия с суженным
просветом

Холестериновая
бляшка

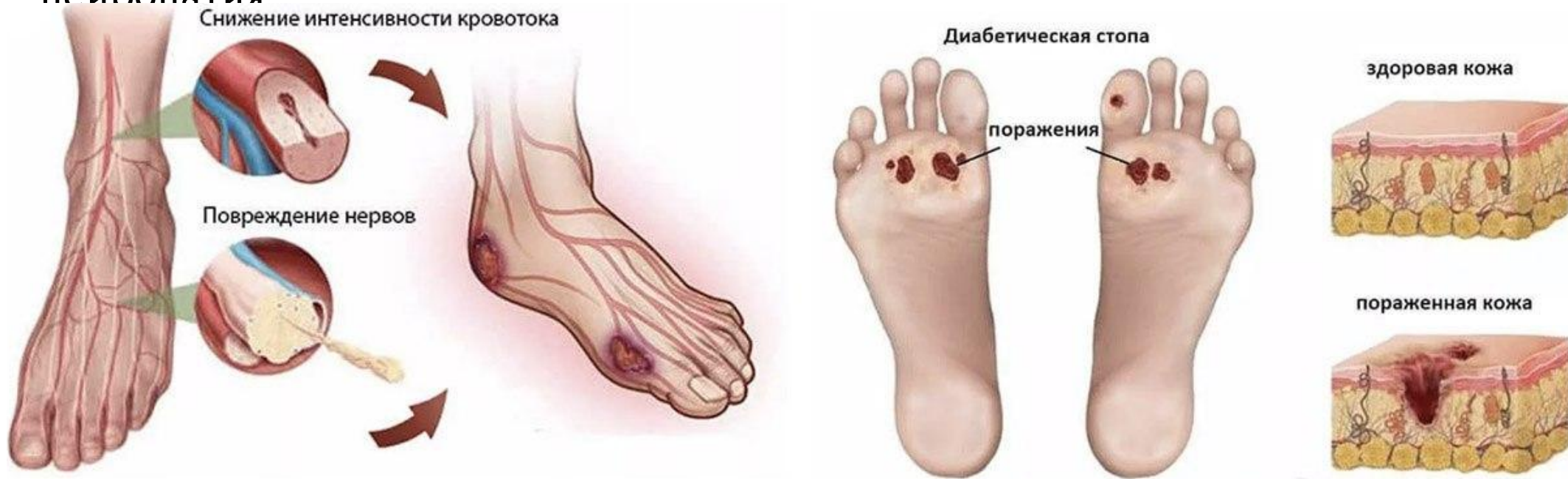


МИКРОАНГИОПАТИИ



ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ

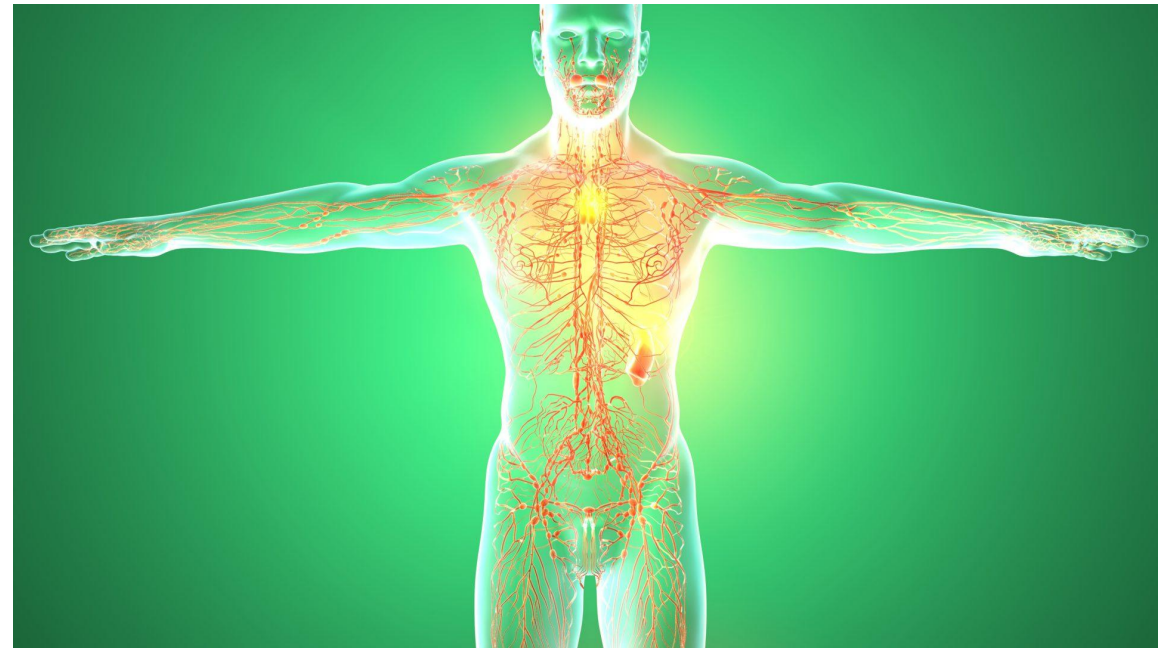
- Диабетическая нейропатия – комплекс клинических и/или субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется диффузным или очаговым поражением периферических и/или автономных нервных волокон. Наиболее частое хроническое осложнение СД – сочетание нейропатической потери чувствительности стопы с её инфекционным поражением и/или облитерирующий атеросклероз нижних конечностей – периферическая нейропатия



ДИАБЕТИЧЕСКАЯ АВТОНОМНАЯ НЕЙРОПАТИЯ

Висцеральная (вегетативная) нейропатия обусловлена поражением центрального и/или периферического отдела нервной системы и имеет множество клинических форм:

- Сердечно-сосудистая:
- Респираторная:
- Судомоторная:
- Урогенитальная:
- Гастроинтестинальная:
- Потеря предвестников гипогликемии;
- Нарушение зрачковых реакций;
- Аноректальная дисфункция (недержание кала).



СД И ИНФЕКЦИИ

- Инфекционные заболевания не являются прямым осложнением сахарного диабета. Однако их развитие может приводить к декомпенсации СД, а также у больных с СД имеется большая склонность к хронизации по сравнению с пациентами без СД и малосимптомности течения.



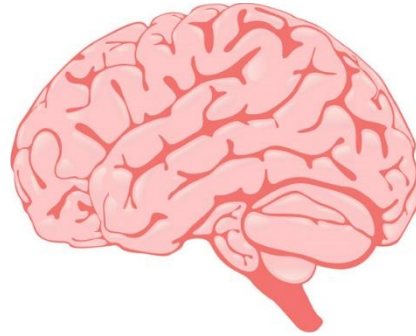
ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ

- Бактериальные и грибковые поражения кожи встречаются при СД значительно чаще, чем в популяции, и трудно поддаются лечению. Это связано с подавлением противомикробного лейкоцитарного ответа за счёт хемотаксиса, фагоцитоза лейкоцитов и инсулинзависимого синтеза интерлейкинов, неспособности лейкоцитов мигрировать через утолщённую стенку



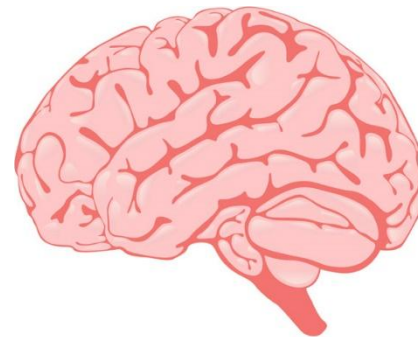
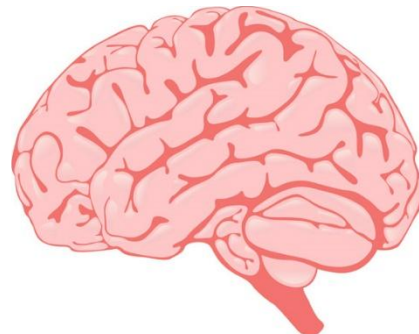
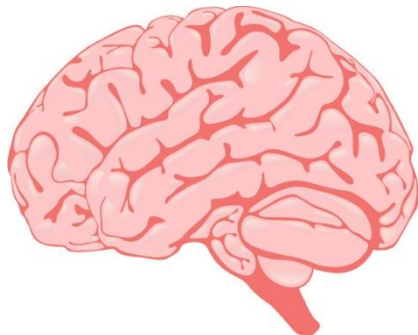
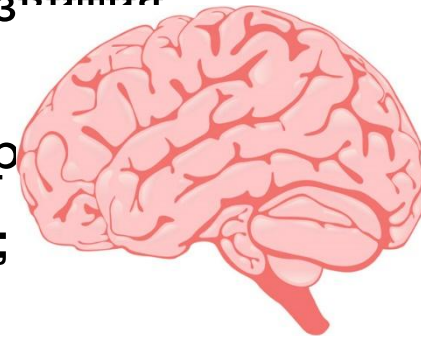
Нарушения сна:

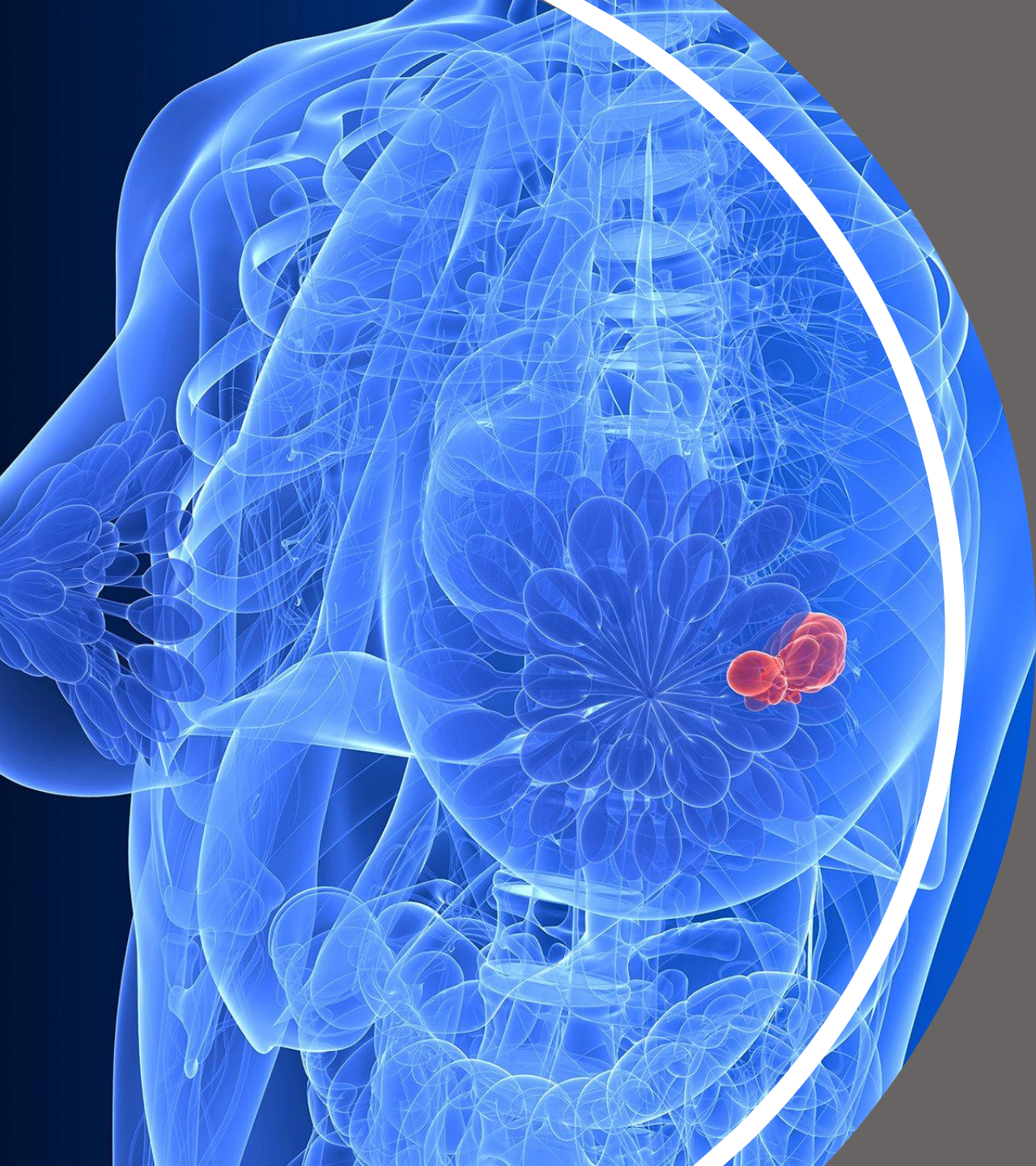
- 1) Депривация сна;
- 2) Нарушение суточных ритмов;
- 3) Нарушение дыхания во сне.



Психические расстройства:

- 1) Депрессивные расстройства – двунаправленная связь;
- 2) Тревожные расстройства и стрессовые реакции – повышение риска развития сосудистых осложнений;
- 3) Когнитивные расстройства: нарушения памяти, интеллекта, внимания, р
- 4) Расстройства приёма пищи – булимия (переедание и боязнь ожирения);



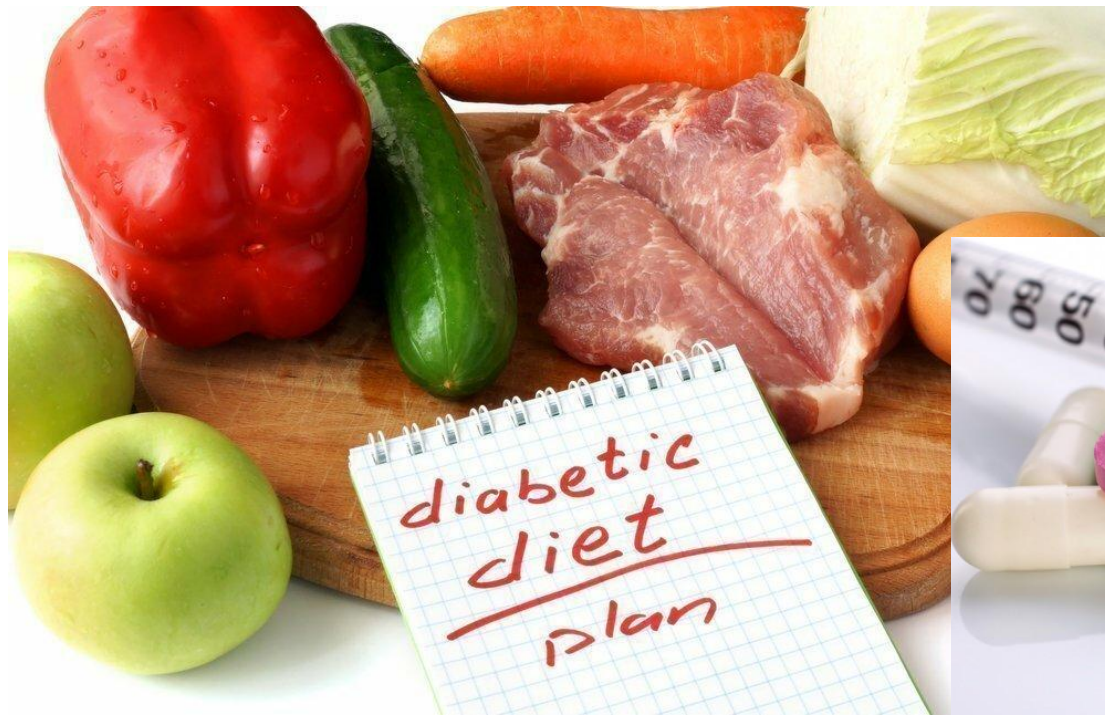


РАК ПРИ СД

- Плохо контролируемая инсулинотерапия при СД может приводить к гиперинсулинемии. Она может быть как эндогенная (СД 2 типа, предиабет, метаболический синдром, ожирение, СПЯ), так и экзогенная (неадекватная инсулинотерапия), увеличивает риск развития рака. Многим раковым клеткам для экстракорпорального роста нужен инсулин.

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ СД

- Диетотерапия
- Активизация физической активности
- Лекарственное лечение



МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

- Препараты инсулина: ультракороткие, короткие, средне, длительно и сверхдлительно действующие;
- Стимуляторы секреции инсулина: сульфаниламиды, метиглиниды, инкретины;
- Средства, подавляющие гиперсекрецию глюкагона: ингибиторы ДПП-4, агонисты рецепторов ГПП-1;
- Препараты, снижающие резистентность инсулинзависимых тканей к инсулину: бигуаниды (метформин), тиазолиндионы;
- Средства, восстанавливающие пул β -клеток поджелудочной железы: агонисты рецепторов ГПП-1, тизолиндиндионы;
- Препараты, подавляющие всасывание сложных углеводов: ингибиторы α -глюкозидазы;
- Препараты, подавляющие реабсорбцию глюкозы из канальцев почек (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортёра 2 типа – глифлозины).

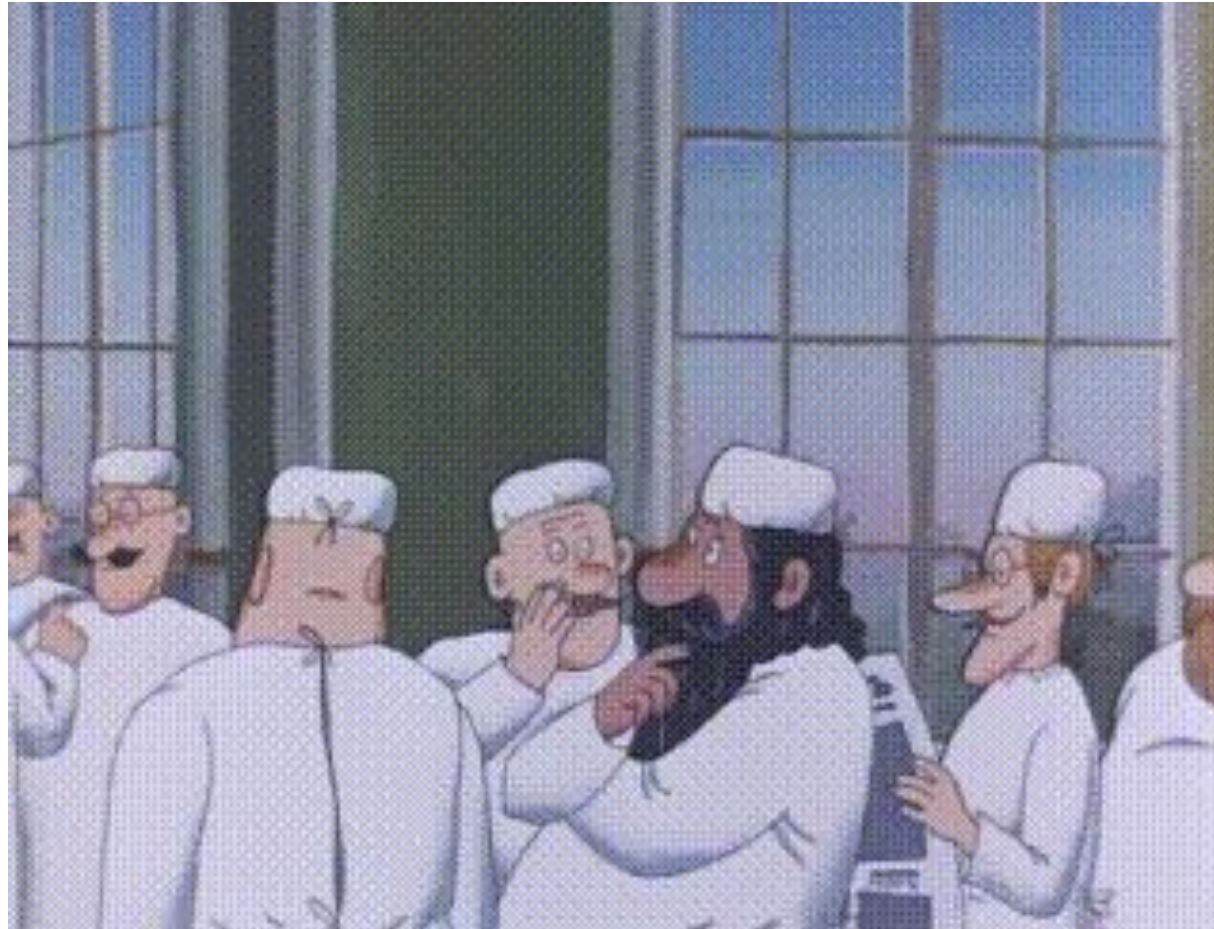
ВАКЦИНАЦИЯ У БОЛЬНЫХ

СД



- Рекомендуется обеспечить стандартно рекомендуемую вакцинацию взрослых пациентов с СД в соответствии с национальным календарем прививок и календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям для профилактики заболевания гриппом, пневмококковой инфекцией, гепатитом В, новой коронавирусной инфекцией.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!



СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- «Диабетологическая практика» – под общей редакцией профессора А.В. Древаля – Руководство для врачей – издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» – 2018 – 544с.
- «Патофизиология углеводного обмена. Сахарный диабет» - Кафедра патофизиологии РНИМУ им.Н.И. Пирогова – Москва, 2013
- «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» - под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майоровой – Москва, 2021 – 10 выпуск