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

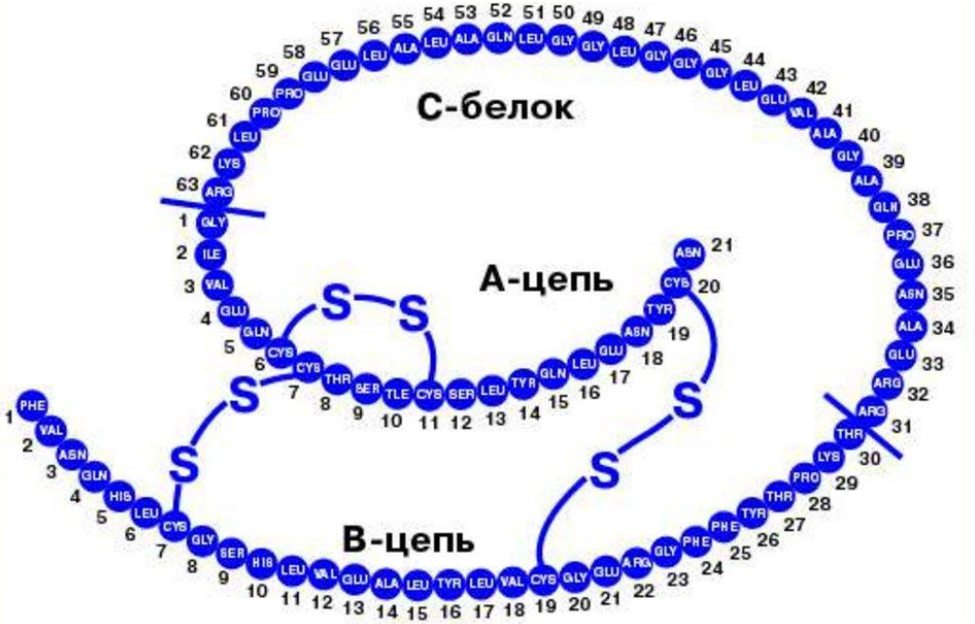
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

- **- 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

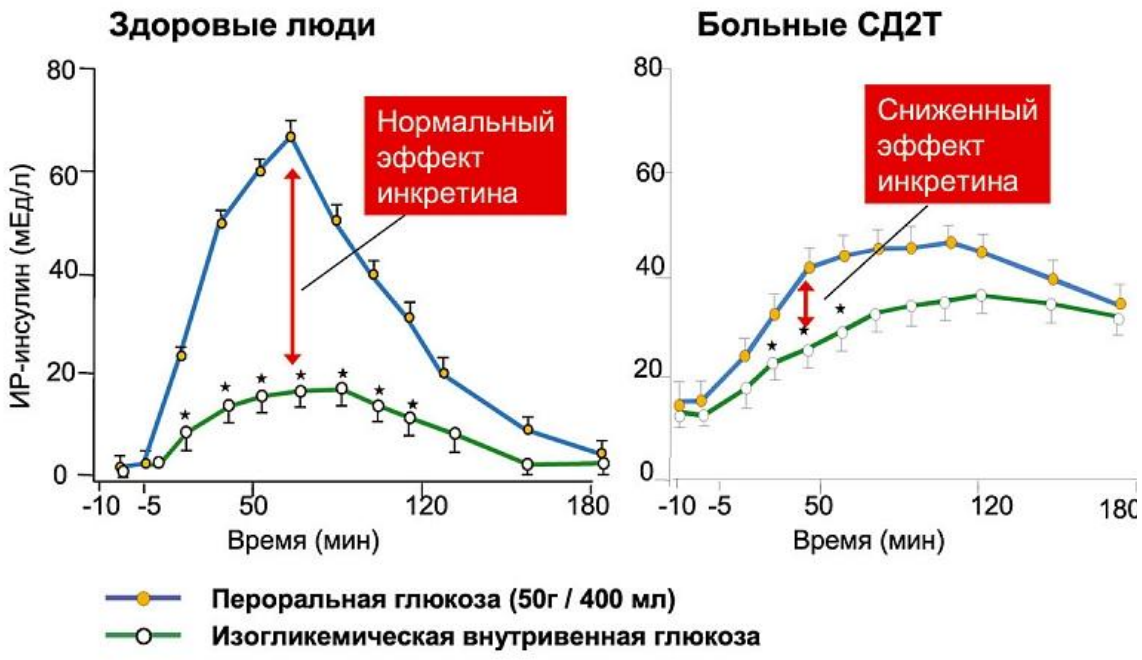
- **Препрандиальный период** – период перед едой;
- **Прандиальный период** – период во время еды;
- **Постпрандиальный период** – период после еды;
- **Тощаковый уровень гликемии** – препрандиальный;
- **ПТТГ** – пероральный тест толерантности к глюкозе;

ИНСУЛИН



- — это гормон, влияющий на все виды обмена веществ – углеводный, беловый и жировой. Вырабатывается β–клетками островков Ларгенганса, которые располагаются в хвосте поджелудочной железы. В зависимости от изменения концентрации глюкозы в окружающей эти клетки 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 (С-цепь).
- У здорового человека в сутки секретируется 40-50 ЕД инсулина (Не более 1 ЕД на 1 кг идеальной массы тела). В ответ на приём пищи инсулин секретируется двухфазно (прандиальная и постпрандиальная секреция).

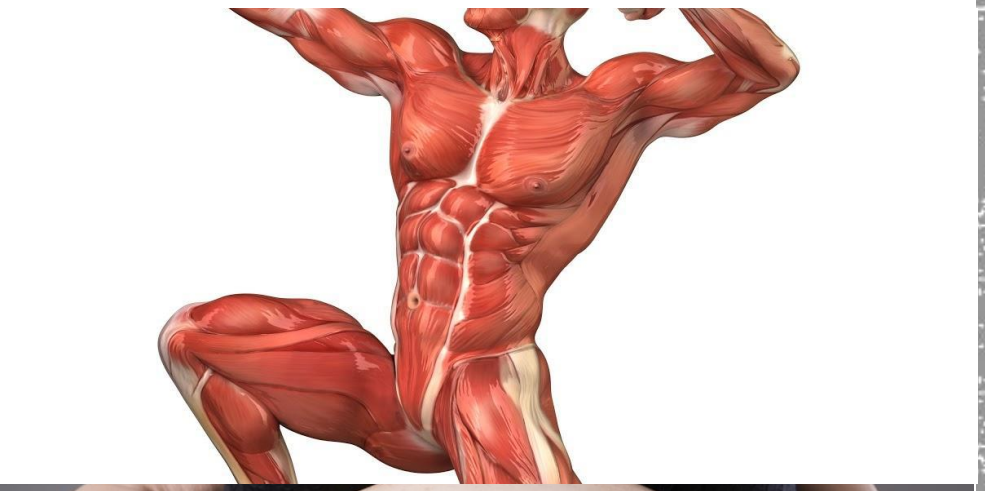
ИНКРЕТИНЫ



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 инсулинотропный 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.

Анаболизм

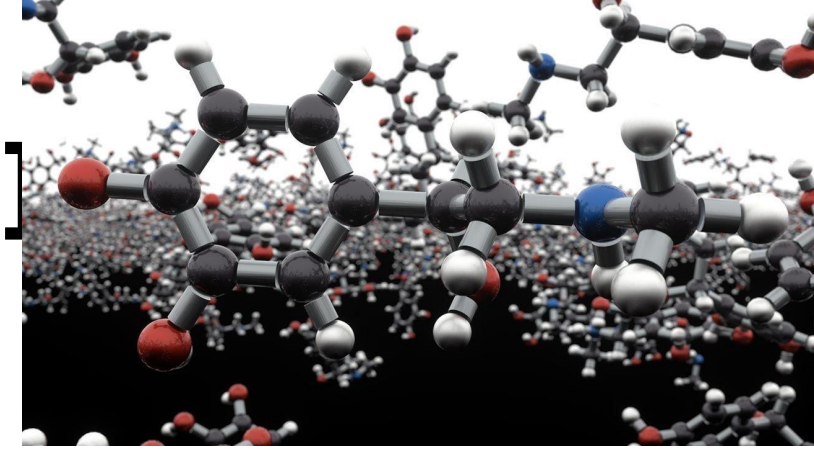
Катаболизм

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 СД

• Генетические 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		Натощак	≤6,0
		И через 2 ч в ПТТГ	<7,8
СД		Натощак	≥7,0
		Или через 2 ч в ПТТГ	≥11,1
НТГ	«Изолированное» НТГ	Натощак	≤6,0
		И через 2 ч в ПТТГ	7,8–11,0
	НТГ + НГН	Натощак	6,1–6,9
		И через 2 ч в ПТТГ	7,8–11,0
НГН		Натощак	6,1–6,9
		И через 2 ч в ПТТГ	<7,8

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

- 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.

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

↓***Утилизации глюкозы мышечной и жировой тканью***

↓

↑Контринсулярных гормонов

↓

↑ Распада гликогена в печени и мышцах

↓

Гипергликемия + ↑лактата

↓ ↘

Глюкозурия, полиурия ацидоз

↘

Потеря воды и электролитов

↓

Дегидратация → жажда

↘

Сгущение крови

↓

Нарушение периферического кровообращения

↑↑ АД → ↓ кровотока в почках → анурия → кома → смерть

НАРУШЕНИЕ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА

↓ ***Утилизации глюкозы мышечной и жировой тканью***

+

↑ Контринсулярных гормонов

↓

↑ Распада белка

↓

Потеря клетками ионов К и др.

↓

↑ В крови аминокислот, мочевины

↓

Дегидратация клеток → жажда

↓

Выделение с мочой и потеря организмом азота, ионов К

↓

→ Угнетение синтеза АТ, регенераторных и репаративных процессов

+ снижение массы тела, повышение аппетита, слабость

НАРУШЕНИЕ ЖИРОВОГО ОБМЕНА

↓ Утилизации глюкозы

↓

↓ Липогенеза в жир.депо → ↓массы тела

↓

↑ Мобилизации жира из депо

↓

Липемия (↑ ЛПОНП, ↑ ЛПНП) → атеросклероз

↓

Кетогенеза в печени

↑ ↓

Кетонемия

↓ **Метаболический**

ацидоз

↓ **кетонурия**

потеря ионов Na

↓

дегидратация

↓ **интоксикация**

ОСТРЫЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ СД

Диабетический кетоацидоз

Молочнокислый ацидоз

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 (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

Угнетение работы сердца и сознания, вазодилатация

+ Гипокси я

Инсулиновая недостаточн

Поче к

Гипоперфузи я

Стимуляция секреции глюкагона

Повышение Креатинина крови

+

Коллап с

Стимуляция гликогенолиза и глю неогенеза

Снижение поглощения глюкозы и инсулинзависимыми тка ми

+

+ Повышение диуреза => иповолемия

Гипергликеми

+

+

+

Снижение pH крови

Угнетение секреции инсулин

Повышение концентрации контринсулярных гормонов

Образование и накопление Кетоновых тел

Усиление катаболизма белков и жиров

Усиление продукции глюкозы печенью

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

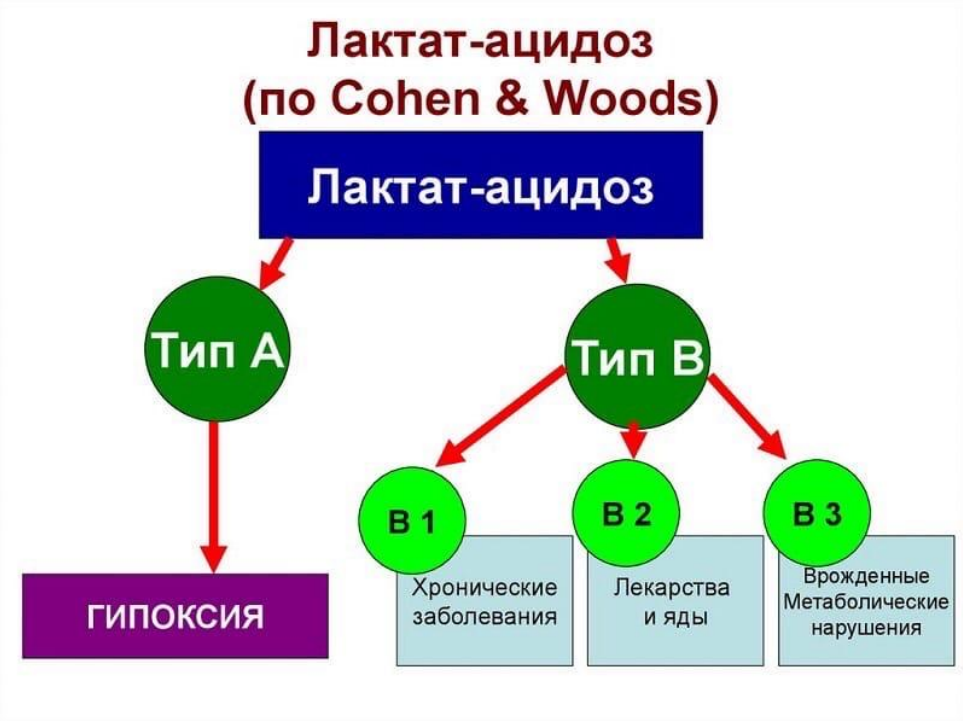
- Это состояние развивается при относительной инсулиновой недостаточности, когда секреции хватает для подавления липолиза и кетогенеза, но не хватает для подавления продукции глюкозы в печени.
- Гиперосмолярность обусловлена высокими концентрациями натрия и глюкозы в крови. Они слабо проникают внутрь 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
Гипокалиемия	Начало инсулинотерапии при низконормальном уровне калия. Недостаточный мониторинг уровня калия. Позднее начало и малая скорость введения калия. Применение натрия гидрокарбоната или трометамола 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

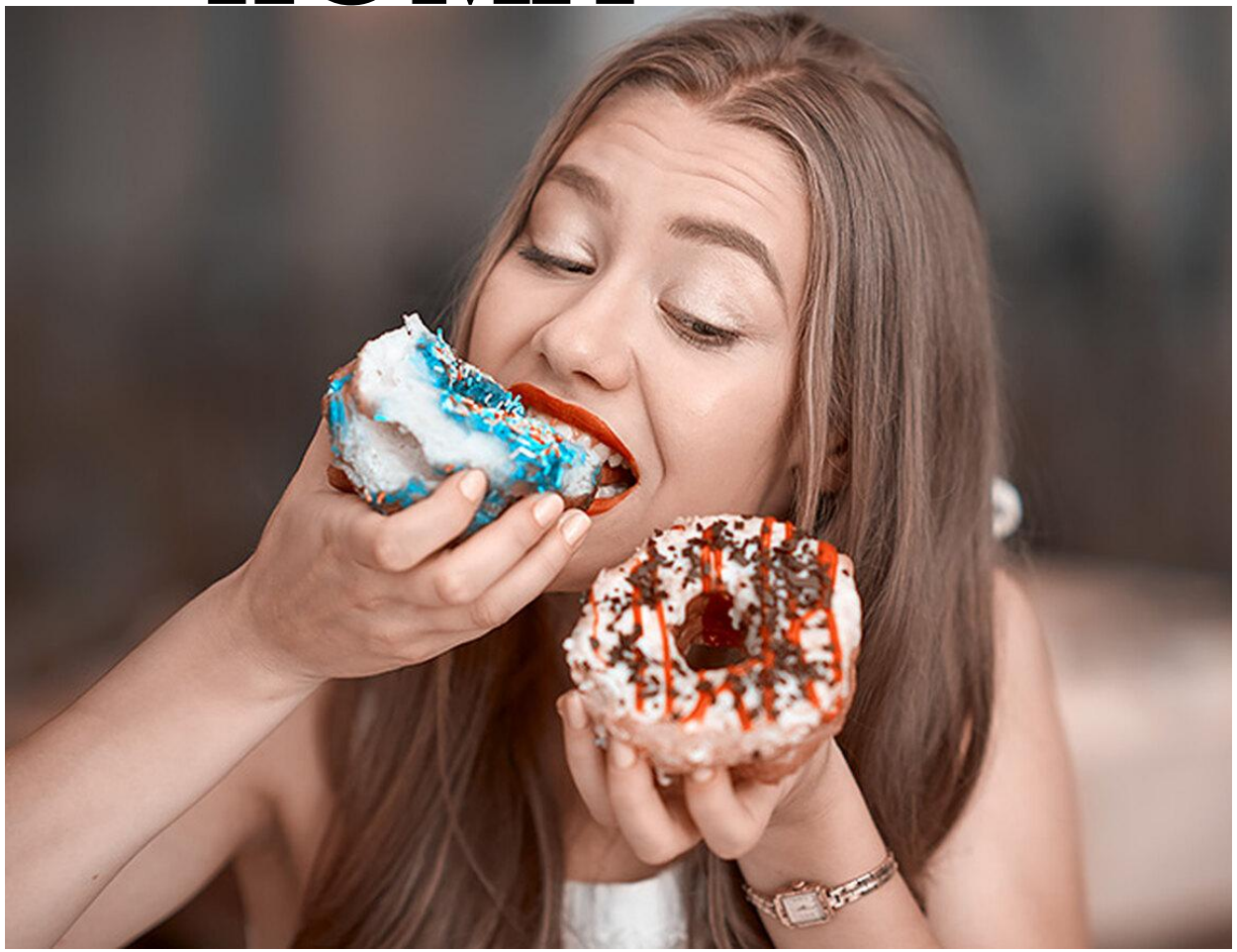
ОСЛОЖНЕНИЯ ДКС И ГГС, А ТАКЖЕ ИХ ЛЕЧЕНИЯ

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.



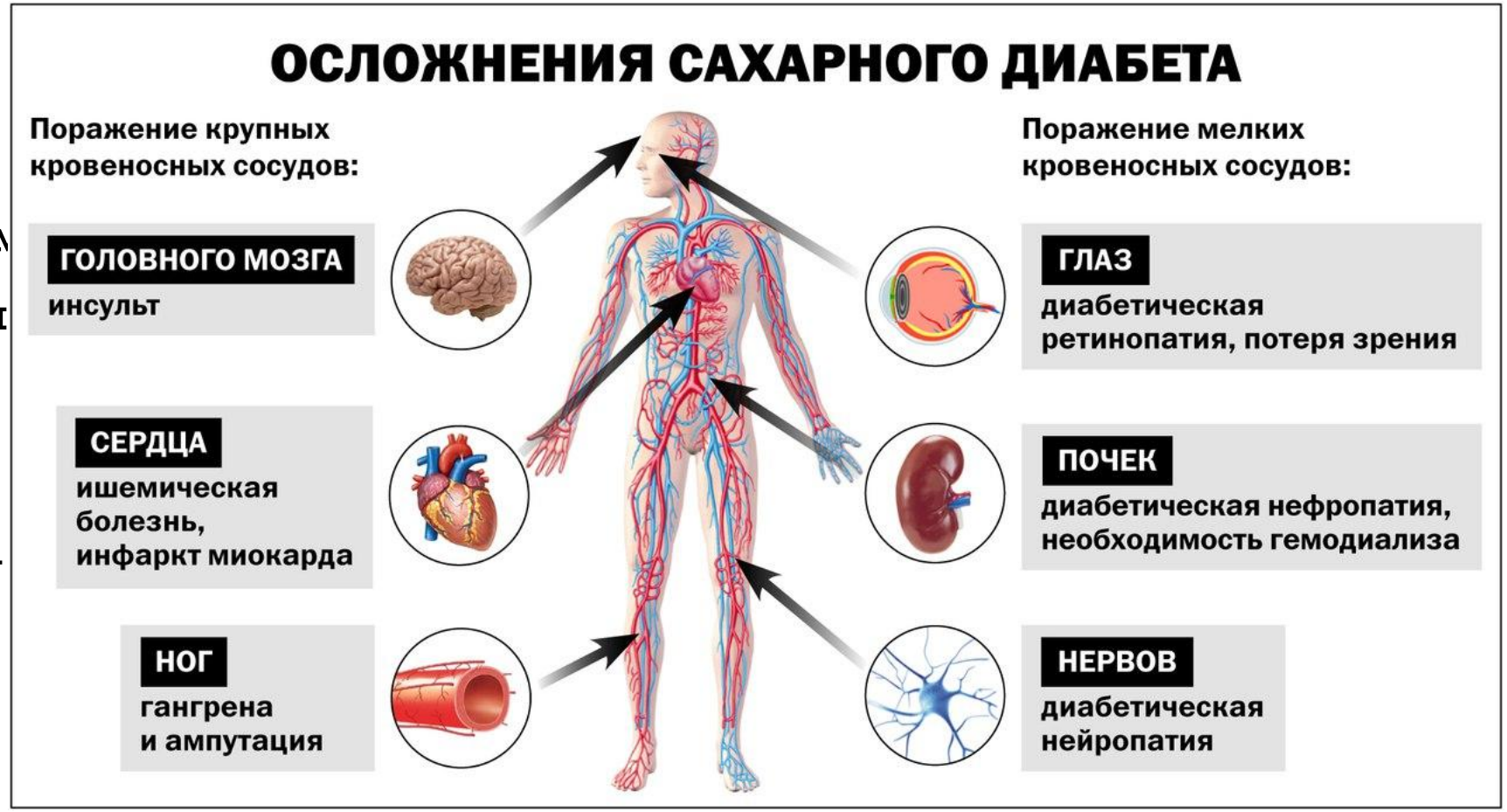
ГИПОГЛИКЕМИЯ И ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ КОМА



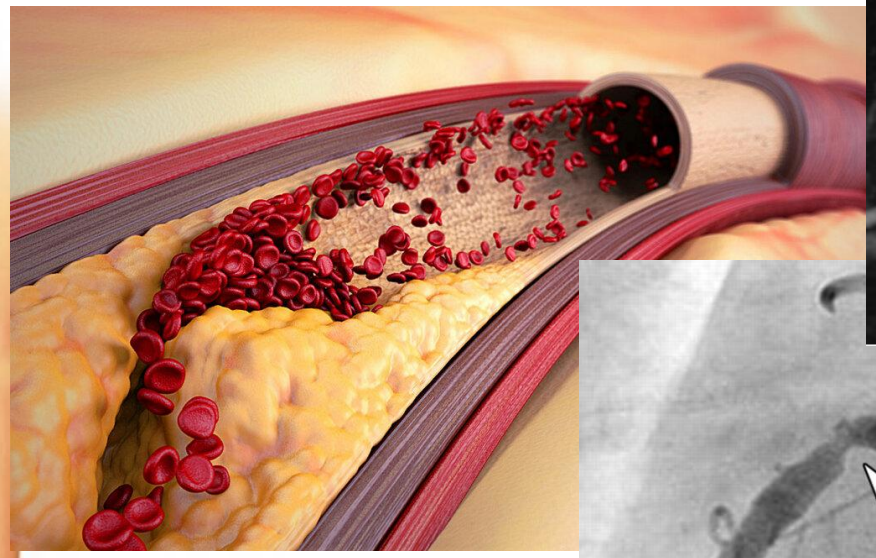
- У человека без СД гипогликемией считают снижение глюкозы в плазме крови менее 2,8 ммоль/л, сопровождающееся клиническими симптомами, или до уровня 2,2 ммоль/л. Больные СД могут не иметь симптоматики даже при гликемии 2,2 ммоль/л, а длительно декомпенсированные пациенты могут почувствовать симптоматику 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.

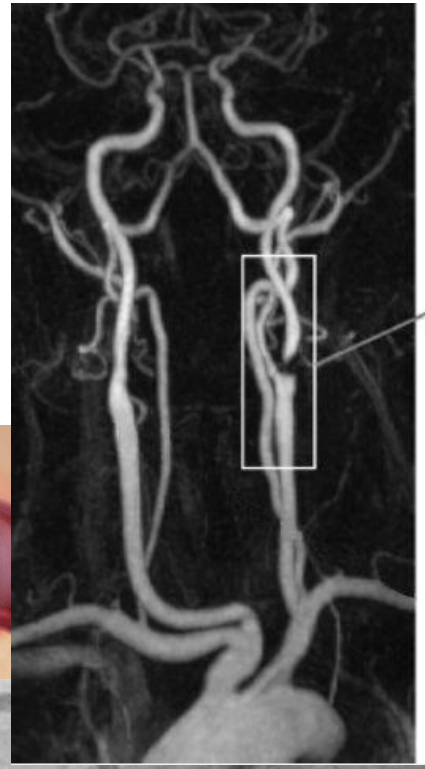
ХРОНИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ СД

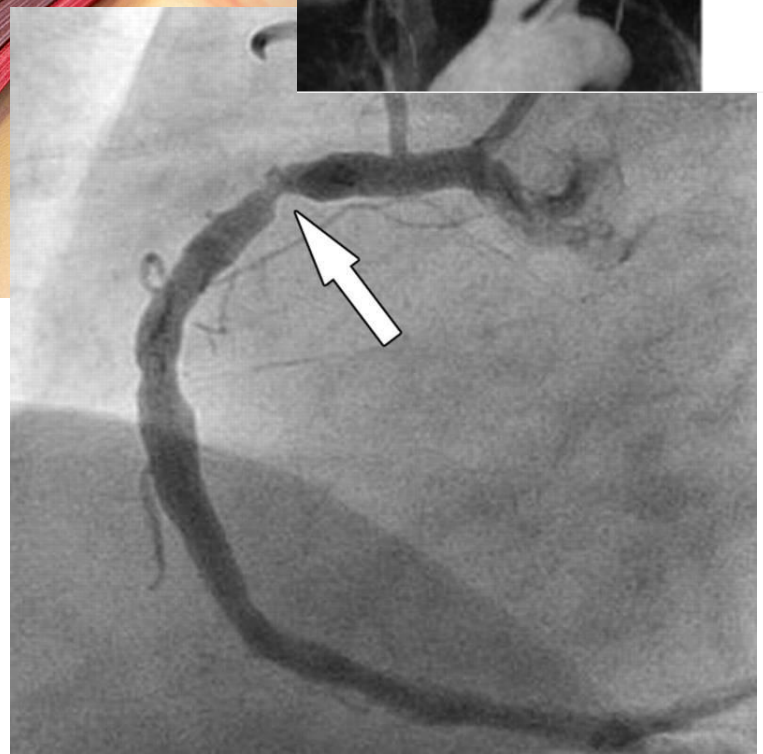
- Болезни сосудов
- Поражение нервной систем
- Инфекционные осложнени
- Поражения кожи
- Нарушения сна
- Психические расстройства
- Рак



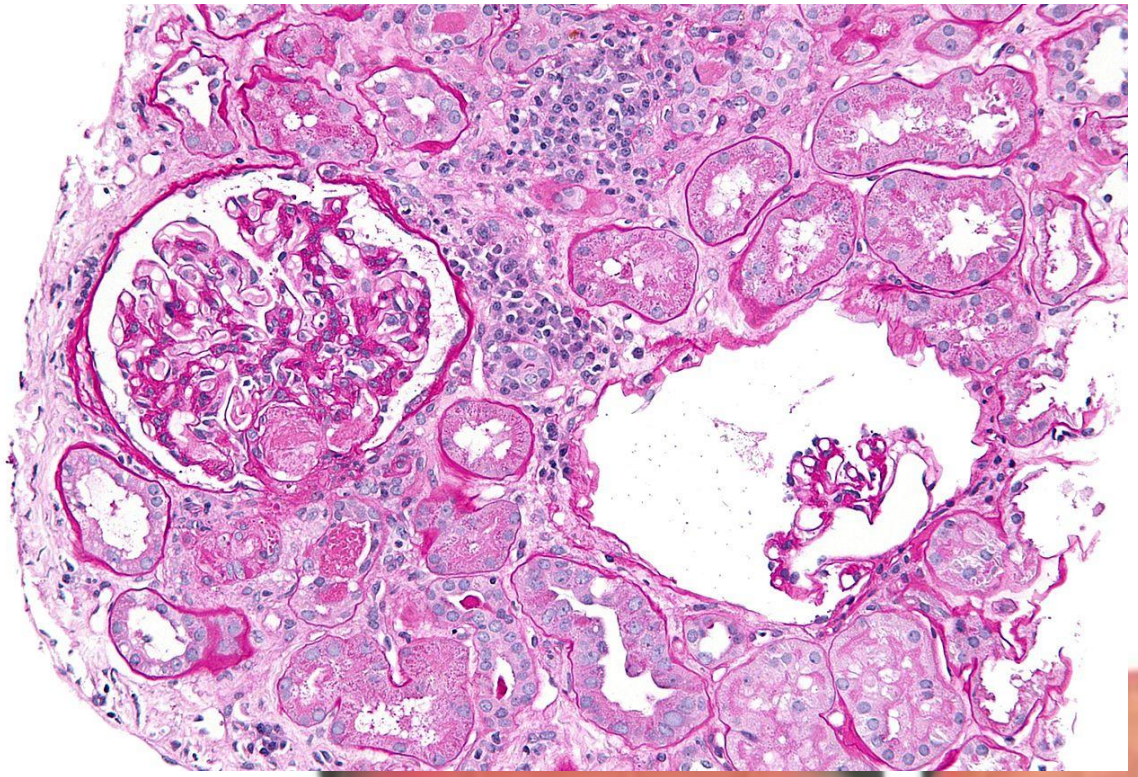
ПАТОГЕНЕЗ МАКРОАНГИОПАТИЙ

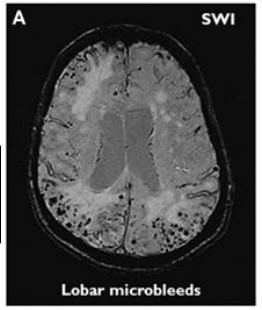


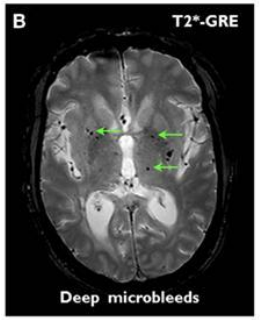


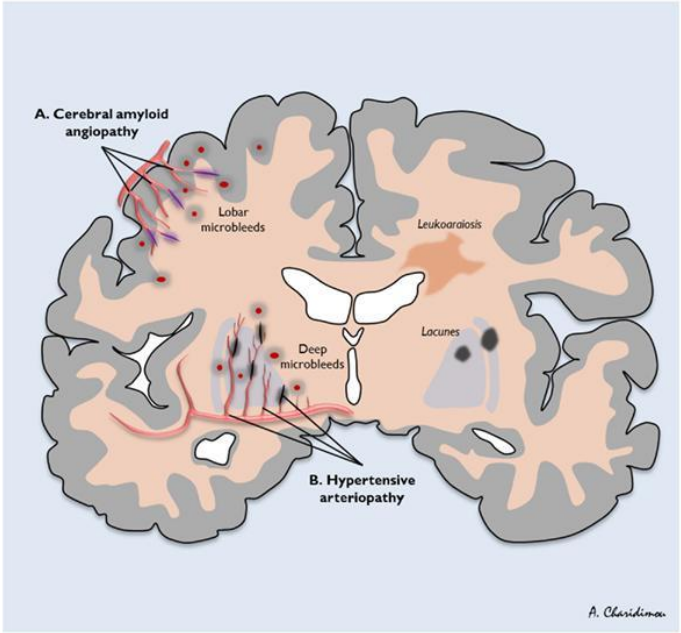


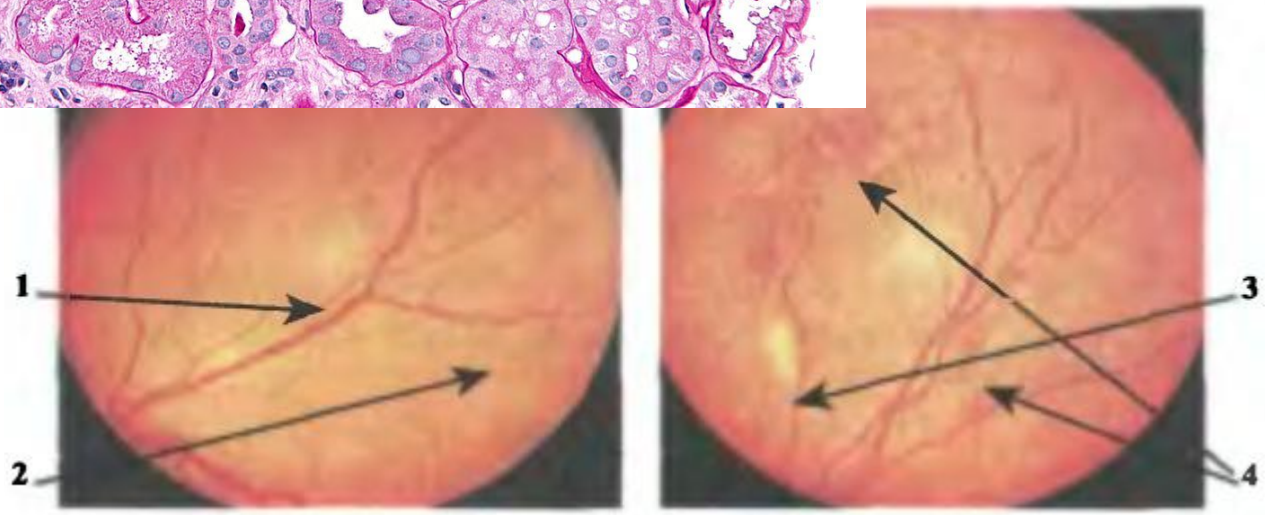
МИКРОАНГИОПАТИИ

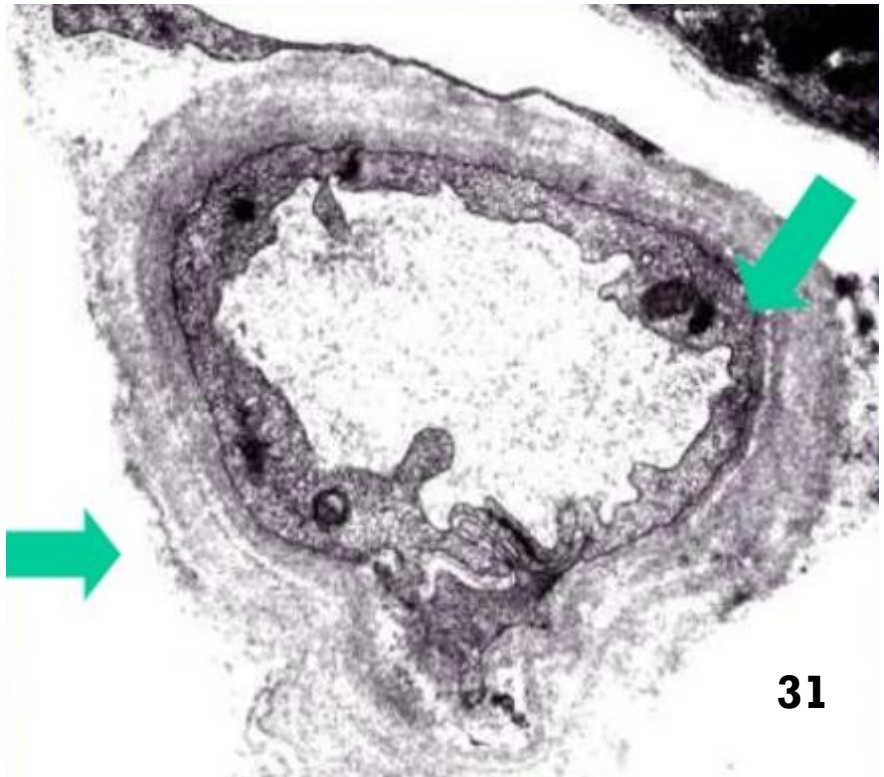










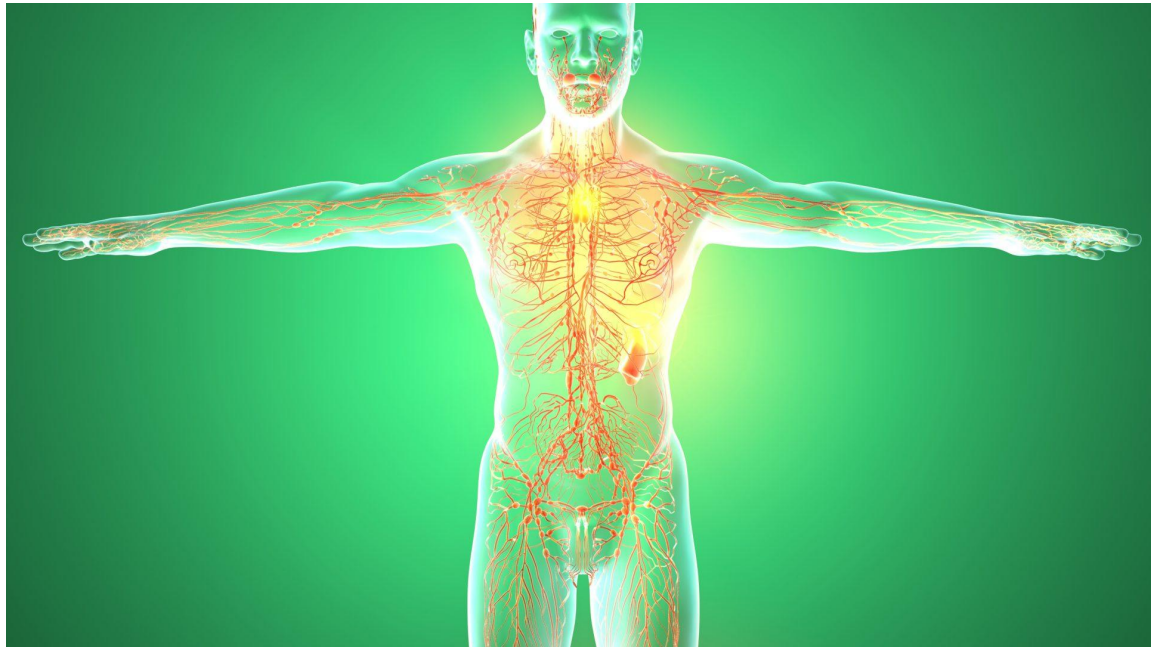


ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ

- 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

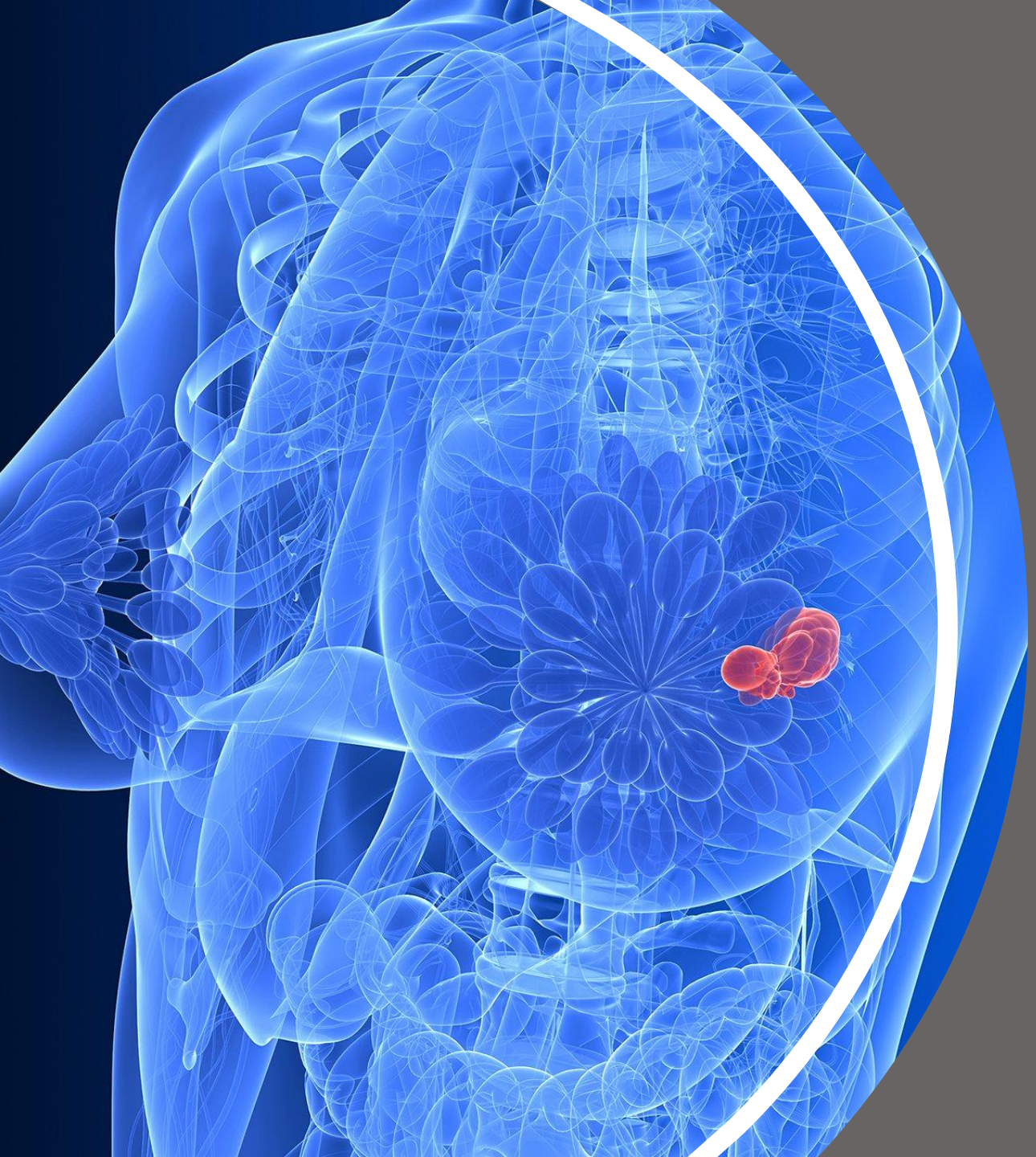
- Бактериальные и грибковые поражения кожи встречаются при СД значительно чаще, чем в популяции, и трудно поддаются лечению. Это связано с подавлением противомикробного лейкоцитарного ответа за счёт хемотаксиса, фагоцитоза лейкоцитов и инсулинзависимого синтеза интерлейкинов, неспособности лейкоцитов 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 разв сосудистых осложнений;
- 3) Когнитивные расстройства: нарушения памяти, интеллекта, внимания, р
- 4) Расстройства приёма пищи – булимия (переедание и боязнь ожирения);

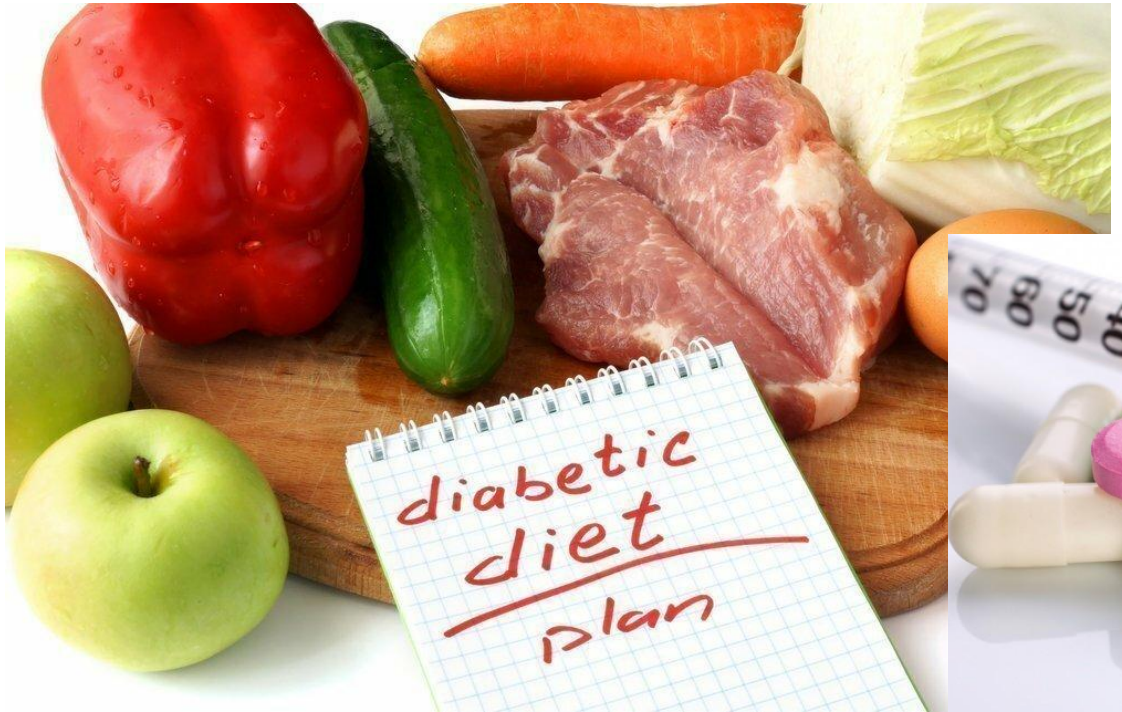


РАК ПРИ СД

- 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



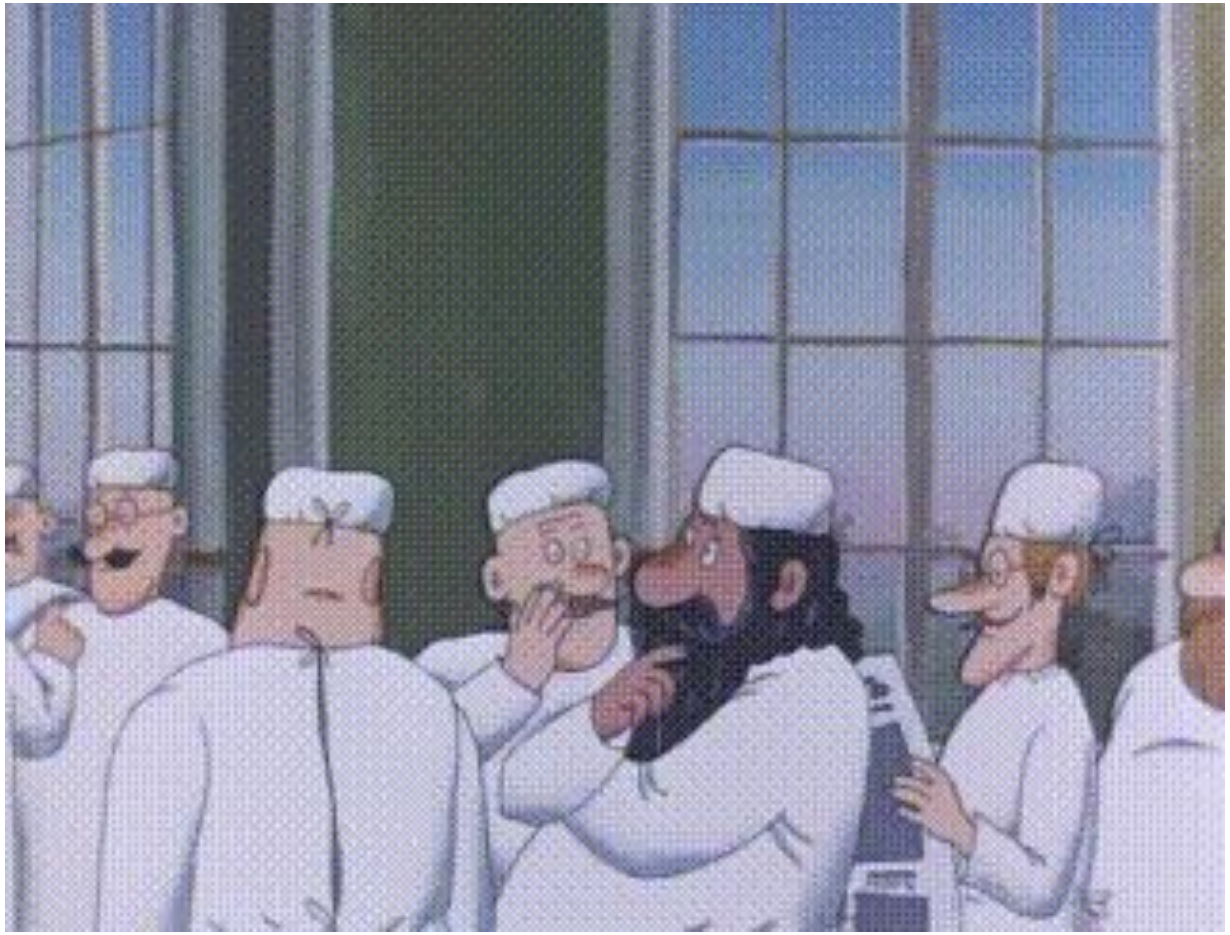
МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

- 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