

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.

Причины сахарного диабета 1 типа

1. Кислородное голодание ткани железы (атеросклероз, спазм сосудов, кровоизлияние и т.д.) – сопровождается гипоксией островков Лангерганса, где в норме очень интенсивное кровообращение, что приводит к снижению секреции инсулина. Кроме того, при кислородном голодании дисульфидные группы в инсулине переходят в сульфгидрильные и он становится менее активным (не оказывает гипогликемического эффекта).

2. Разрушение ткани железы

2.1. Воспаление поджелудочной железы

2.2. Опухоль железы

2.3. Кровоизлияние

3. Истощение β - клеток островков (перенапряжение)

3.1. Алиментарный фактор - при избыточном употреблении в пищу легкоусвояемых углеводов, вызывающих гипергликемию, при переедании.

3.2. Гиперпродукция контринсулярных гормонов

4. Иммунный фактор

4.1. Аутоиммунная форма – характеризуется наличием антител к клеткам островков. При этом антитела к экзогенному инсулину отсутствуют. Данная форма нередко сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями.

4.2. Вирусиндуцированная форма – клетки железы приобретают антигенные свойства за счет поражения β -клеток тропными вирусами: вирусы эпидемического гепатита, эпидемического паротита, коревой краснухи.

5.Нарушение пуринового обмена - при образовании в организме аллоксана, близкого по структуре к мочевой кислоте (уреид мезоксалевой кислоты).

6.Наследственная неполноценность инсулярного аппарата.

7.Нарушение обмена цинка, необходимого для конгломерации и депонирования инсулина.

8. Влияние некоторых лекарственных препаратов, подавляющих секрецию инсулина (гипотиазид, дилактин)

9. Дефицит аминокислот: лейцина, аргинина.

Причины сахарного диабета 2 типа

1. Избыточная продукция контринсулярных гормонов: СТГ, глюкокортикоидов, адреналина

2. Повышенная активность фермента инсулиназы – при усиленной продукции СТГ; при дефиците цинка и меди, которые в норме ингибируют инсулиназу.

3. Изменение активного центра гормона:

3.1. Продукция гормона с измененной структурой в результате замены аминокислоты (например, фенилаланина на лейцин).

3.2. Секреция проинсулина - с неотщепленным С-пептидом.

Инсулин с измененной структурой сохраняет свое действие в отношении жировой ткани. Это может являться одним из механизмов ожирения при СД 2 типа (диабет тучных).

4. Нарушение в гормональном рецепторе

4.1. 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).

4.2. Уменьшение абсолютного количества рецепторов к инсулину.

4.3. Уменьшение плотности рецепторов к инсулину на мембране клеток.

4.4. Нарушение способности рецепторов взаимодействовать с инсулином:

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

5.Нарушение связывания гормонов белками крови – увеличение инсулина в связанной с белком форме. Инсулин в прочной связи с белком также сохраняет свое действие в отношении жировой ткани.

6.Образование антител к гормону при его структурных изменениях.

7.Инсулинорезистентность при ожирении - при увеличении жировой ткани повышается количество адипоцитов, больше расходуется инсулина, островковый аппарат вынужден работать с перенапряжением.

8.Уменьшается активность инсулина при избыточном содержании свободных жирных кислот и кетоновых тел.

9.Нарушение метаболизма гормонов при печеночной недостаточности.

Отличия ИЗСД (I типа) и ИНСД (II тип)

ИЗСД (I тип)

ИНСД (II тип)

1. Причины

Панкреатические

Внепанкреатические

2. Дефицит инсулина

Абсолютный

Относительный

3. Наличие аутоиммунного компонента в патогенезе

В 60-85% случаев в начале
заболевания

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

Отличия ИЗСД (I типа) и ИНСД (II тип)

ИЗСД (I тип)

ИНСД (II тип)

7. Течение

Нестабильное, склонное к кетоацидозу и кетоацидотической коме

Относительно стабильное, кетоацидозредко, 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, в нашей стране – **150** ампутаций в сутки. В мире каждые **33** секунды умирает **1** больной 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

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 (повышение глюкозы натощак)**
- 4. Глюкозурия**
- 5. Увеличение в крови молочной и пировиноградной кислот**

Ранним признаком нарушения углеводного обмена является колебание глюкозы в крови натощак. При этом происходит изменение осмотических свойств плазмы и содержания воды в хрусталике (колебание оводнения хрусталика), что клинически проявляется периодическим потемнением в глазах натощак.

Следующим признаком нарушения углеводного обмена при инсулиновой недостаточности является снижение толерантности к глюкозе. Его можно выявить при проведении функциональной пробы – глюкозотолерантного теста.

Глюкозотолерантный тест

– оценка углеводного обмена, основанная на определении уровня глюкозы в крови натощак и после нагрузки.

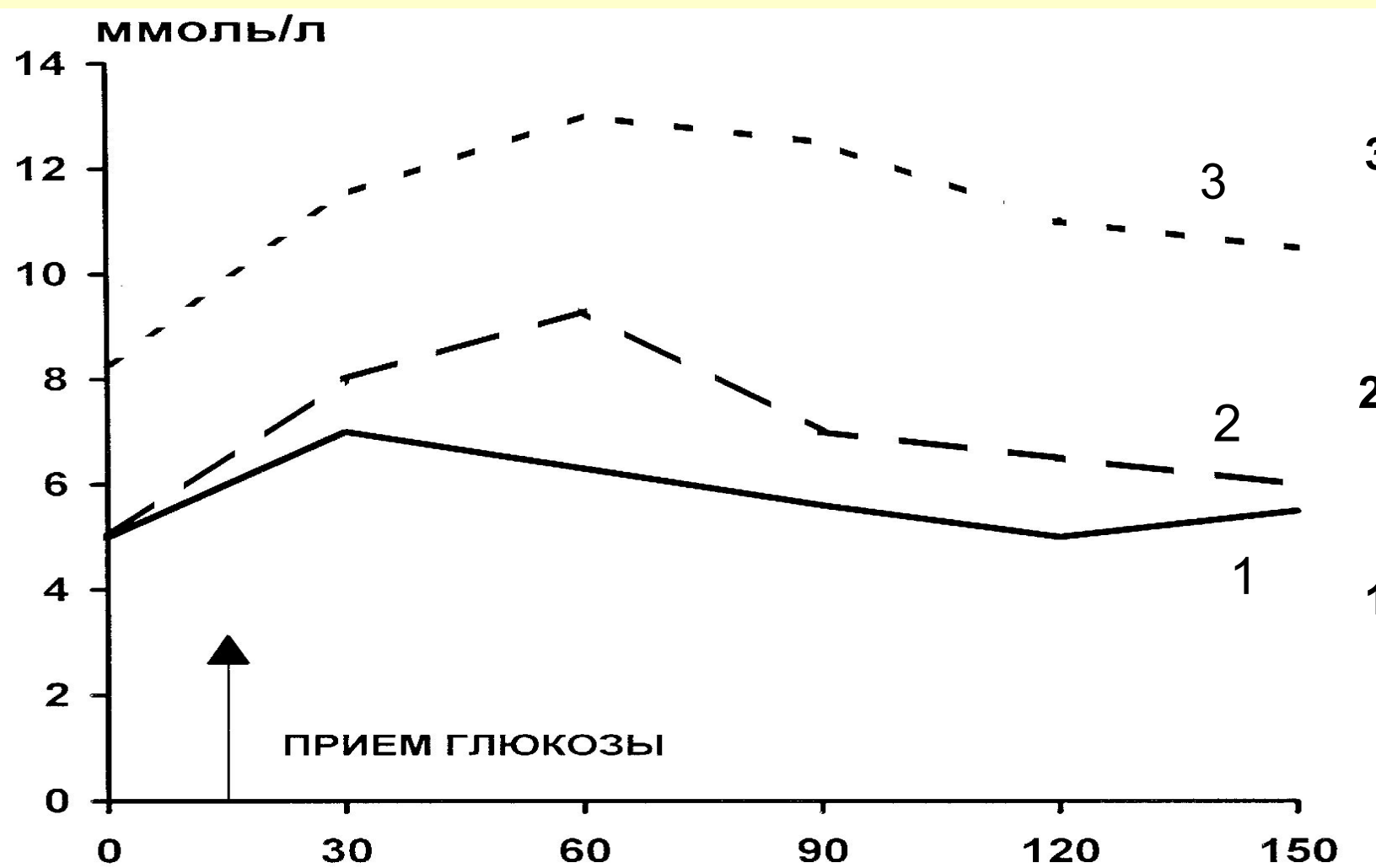
Данный тест позволяет выявлять скрытые формы сахарного диабета и нарушение толерантности к глюкозе. Тест показан пациентам, у которых уровень глюкозы крови находится в интервале между 5,7 и 6,9 ммоль/л. Кроме того, его назначают пациентам с высоким риском развития сахарного диабета: наследственная предрасположенность, ожирение, гипертоническая болезнь, выявленная ранее нарушенная толерантность к глюкозе.

Первоначально определяют концентрацию глюкозы натощак, затем пациент употребляет 75 г (1,75 г/кг) глюкозы, которая растворена в 200 мл воды. Через 30, 60, 90 и 120 минут после того, как пациент выпил раствор – проводят забор крови.

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

В норме уровень глюкозы в крови при этом тесте достигает максимума через 30 минут, его величина не превышает *почечный порог* (9,9 ммоль/л). Концентрация глюкозы в крови возвращается к *должной* величине (7,8 ммоль/л) через 2 ч.

Нарушенная толерантность к глюкозе с кривыми, располагающимися между нормальной и диабетической, может наблюдаться у людей, которые обладают повышенным риском развития сахарного диабета. В этом случае уровень глюкозы натощак может быть нормальным, максимальное увеличение ее концентрации наблюдается позже, через 2 часа содержание глюкозы в крови составляет от 7,8 до 11,1 ммоль/л.

При сахарном диабете отмечается гипергликемия уже натощак (выше 6,7 ммоль/л), максимальный подъем уровня глюкозы происходит позже и превышает почечный порог, а через 2 ч после приема глюкозы ее концентрация превышает 11,1 ммоль/л.

Важным критерием для выявления инсулиновой недостаточности служит определение содержания глюкозы в плазме крови натощак. В норме концентрация глюкозы в плазме натощак не превышает 5,55 ммоль/л.

Механизм *снижения толерантности к глюкозе и гипергликемии* при сахарном диабете связан:

с уменьшением утилизации глюкозы за счет

- 1) снижения поступления глюкозы в ткани на окисление в результате уменьшения скорости гексокиназной реакции;
- 2) уменьшения синтеза гликогена в печени в связи с недостаточной активностью глюкокиназы и гликогенсинтетазы;
- 3) торможения перехода глюкозы в жир;

с увеличением синтеза глюкозы за счет

- 1) усиления глюконеогенеза;
- 2) активации распада гликогена.

ЗНАЧЕНИЕ ГИПЕРГЛИКЕМИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Гипергликемия играет **самогенетическую** роль:

- Гипергликемия является признаком нарушения углеводного обмена.
- Вначале гипергликемию можно рассматривать как *компенсаторную реакцию* в ответ на внутриклеточную недостаточность глюкозы в инсулиночувствительных тканях, так как при этом создаются дополнительные условия проникновения глюкозы через клеточную мембрану по градиенту концентрации, то есть по законам диффузии.
- Гипергликемия служит показателем адекватной терапии.

Патогенетическая роль гипергликемии при сахарном диабете заключается в том, что увеличивается поступление глюкозы в клетки инсулинонезависимых тканей, в которые глюкоза поступает по градиенту концентрации, то есть по законам диффузии.

К таким тканям относятся хрусталик глаза, нервная ткань, сосудистая стенка, семенные пузырьки.

Эти ткани не имеют барьера проницаемости для глюкозы.

При гипергликемии большое количество глюкозы поступает в клетки инсулинонезависимых тканей, в результате чего количество глюкозы превышает способность клеток тканей к фосфорилированию ГЛЮКОЗЫ.

При этом усиливаются процессы превращения глюкозы в осмотически активные вещества (сорбитол, фруктоза). В клетках увеличивается концентрация глюко- и мукопротеидов. Эти вещества в соединительной ткани способствуют образованию гиалина, что сопровождается повреждением тканей органов, сосудов. Данный механизм лежит в основе кардиоваскулярной патологии (макро- и микроангиопатии), патологии сетчатки глаза, нижних конечностей, почек, неврологической симптоматики, ком.

Также гипергликемия оказывает токсический эффект продуктами гликирования (молочная, пировиноградная кислоты),

сопровождается гиперосмолярностью плазмы крови, что приводит в последующем

- к дегидратации организма,
- образованию гликозилированных белков,
- образованию гликированного гемоглобина (HbA_{1c}).

Гликированный гемоглобин

- образуется при неферментативном гликозилировании гемоглобина. Определение гликированного гемоглобина имеет большое диагностическое значение, это *золотой стандарт гликемии* и отражает уровень глюкозы за 3 месяца. В норме он не должен быть больше 6%, а если уровень его составляет 7% и более, то это является основанием для постановки диагноза сахарного диабета.

Основным методом профилактического контроля гликемии является поддержание нормального уровня гликированного гемоглобина (меньше 6,5%) на протяжении 5-10 лет. Если уровень его больше 7%, то угроза инфаркта миокарда увеличивается в 4-5 раз. При снижении гликированного гемоглобина на 1% микрососудистые осложнения уменьшаются на 35%, а общая смертность на 21%.

Установлено что гликированный гемоглобин вызывает гемическую гипоксию и обладает нейротоксическим действием, повреждая нейроны головного мозга.

Уровень гликированного гемоглобина отражает качество компенсации, может служить показателем адекватности терапии, является основным показателем оценки риска осложнений.

Причинами *глюкозурии*

при сахарном диабете являются:

- 1) гипергликемия, превышающая почечный порог (9,9 ммоль/л), то есть максимальную величину реабсорбции глюкозы в почечных канальцах;
- 2) снижение возможности реабсорбции глюкозы в почечных канальцах в связи с уменьшением ее фосфолирирования (уменьшена скорость гексокиназной реакции).

В свою очередь глюкозурия всегда сопровождается соответствующей потерей воды с мочой (полиурией). Это приводит к развитию дегидратации, повышению осмотического давления плазмы и полидипсии.

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 углеводного обмена лежат в основе кардиоваскулярной патологии с возникновением дисфункции эндотелия.

Нарушения жирового обмена

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

Гиперлипидемия необходима для обеспечения организма энергией в условиях снижения утилизации глюкозы.

Гиперлипидемия связана с возрастанием липолиза и угнетением липогенеза.

Снижение *липогенеза* происходит за счет уменьшения образования нейтральных жиров из углеводов, жирных кислот и глицерина. Этот процесс является инсулинозависимым.

Снижение липогенеза особенно проявляется у детей при СД 1 типа в виде исхудания. При СД 2 типа липотропный эффект инсулина частично сохраняется.

Механизм активации *липолиза* связан с дефицитом инсулина (он угнетает активность липазы жировой ткани) и избытком контринсулярных гормонов, которые мобилизуют свободные жирные кислоты из депо в жировой ткани и используют их в процессе глюконеогенеза.

Следующим признаком нарушения жирового обмена является *гиперкетонемия*. Печень переключает метаболизм поступающих в избытке свободных жирных кислот с процесса реэтерификации на их окисление с целью поддержания энергетического обмена в условиях внутриклеточного дефицита ГЛЮКОЗЫ.

При окислении жирных кислот образуется большое количество ацетил-коэнзимаА, который в условиях торможения липогенеза (из-за дефицита НАДФ•Н и торможения цикла Кребса) активно превращается в кетоновые тела (ацетоуксусную кислоту, β -оксимасляную кислоту и ацетон). Избыточное образование в печени кетоновых тел (кетогенез) начинает превышать способность к их утилизации и экскреции, что приводит к кетонемии, в результате чего нарушается кислотно-основное равновесие, истощаются щелочные резервы организма, развивается метаболический ацидоз и интоксикация. Именно этот механизм лежит в основе одного из тяжелейших острых осложнений СД – кетоацидотической комы.

В условиях избытка образования ацетил-коэнзима А и ацетоуксусной кислоты усиливается синтез холестерина, ЛПОНП и ЛПНП.

Гиперхолестеринемия является одной из составляющих атеросклеротического поражения сосудов при СД.

Следующим признаком нарушения липидного обмена при сахарном диабете является *кетонурия*. Кетоновые тела выводятся с мочой, что с одной стороны снижает их токсическое действие, но в тоже время нарушает водно-электролитный баланс организма за счет:

- повышения осмотического давления первичной мочи – полиурия;
- выведения кетоновых тел с мочой в виде натриевых и калиевых солей.

Нарушения белкового обмена

- уменьшение синтеза белка,
- увеличение распада белка,
- гипо- и парапротеинемия,
- снижение антителообразования,
- ослабление иммунитета,
- уменьшение регенерации,
- гиперазотемия,
- увеличение уровня остаточного азота в крови,
- азотурия.

Уменьшение синтеза белка обусловлено

- уменьшением проницаемости клеточных мембран для аминокислот (инсулинозависимый процесс);
- недостаточным обеспечением синтетических процессов энергией;
- замедлением всасывания аминокислот в кишечнике.

При инсулиновой недостаточности выявляется гипопропротеинемия, а также качественно изменённые необычные белки – парапротеины, гликированные белки.

Увеличение катаболизма белка обусловлено

активацией глюконеогенеза (в особенности в мышечной ткани), при этом в крови и моче регистрируется возрастание уровней мочевины и аминокислот.

Способствует увеличению катаболизма белка усиленная продукция контринсулярных гормонов.

Избыточный катаболизм белка и сниженный синтез затрудняют нормальное течение регенераторных процессов, с чем связывается плохое заживление тканей после их повреждения и склонность к генерализации процесса у больных СД.

У больных СД отмечается ослабление резистентности к инфекционным заболеваниям. Это объясняется тем, что отклонения в белковом обмене негативно сказываются на функционировании иммунной системы, в частности на образовании регулирующих иммунный ответ медиаторов белковой природы и антител. Активизации сапрофитной микрофлоры, вызывающей гнойничковые поражения кожи, способствует не только ослабление локального иммунитета, вызванное отклонениями белкового обмена, но и сама по себе гипергликемия, обеспечивающая благоприятную среду для условно патогенных микроорганизмов (в частности, стафилококка), активно использующих глюкозу. Эти же нарушения способствуют развитию дисбактериоза в урогенитальном тракте и кишечнике на фоне СД.

Нарушение водно-электролитного баланса

При СД возникает полиурия (выделение мочи более 2 л/сутки) и полидипсия.

Полиурия возникает в результате осмотического диуреза, когда высокое осмотическое давление первичной мочи из-за глюкозурии препятствует обратному всасыванию воды в почечных канальцах. Кетоновые тела выводятся с мочой в виде натриевых солей, при этом также повышается осмотическое давление мочи, возникает полиурия, сопровождающаяся потерей натрия и изменением уровня электролитов, что нарушает работу нервной и мышечной ткани организма. Гиперосмолярная гипогидратация обуславливает последующие важные факторы патогенеза – гиповолемию, уменьшение объема крови и гипоксию. При этом у больных отмечается сухость кожи и слизистых оболочек.

Патогенез острых и хронических осложнений сахарного диабета

При СД выделяют две группы осложнений: острые и хронические.

Острые осложнения СД развиваются в течение часов или дней, хронические – в течение нескольких месяцев, лет или даже десятилетий.

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[Нейропатии]; 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
- Нейропатии
- Ретинопатии
- Нефропатии
- Диабетическая стопа

Осложнения сахарного диабета

СД I типа

- микроангиопатии
- ретинопатии
- нефропатии
- полинейропатии
- кетоацидотическая кома

СД II типа

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

КОМЫ

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

Кетоацидотическая (истинная) кома

Патогенез:

- гиперкетонемия
- метаболический ацидоз
- гипергликемия
- дегидратация
- интоксикация
- нарушения электролитного обмена

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

Развитие комы прежде всего связано с токсическим влиянием на ЦНС продуктов нарушенного обмена. Кетоацидотическая кома, как правило, является крайним выражением нарушения жирового обмена. Накопление в крови кетоновых тел вызывает токсическое действие. Ацетон оказывает непосредственное повреждающее действие на клетки ЦНС, растворяет структурные липиды мембран. Кетоновые тела подавляют активность ферментов ЦНС, а β -оксимасляная кислота обладает еще и наркотическим действием. Токсический эффект на центральную нервную систему связан и с нейротоксическим воздействием гликированного гемоглобина. В результате этих эффектов происходит резкое угнетение деятельности ЦНС. Усугубляется кома гипо-(де-)гидратацией клеток, которая связана с гиперосмолярностью крови за счет гипергликемии и гиперкетонемии, а также с полиурией и рвотой. В развитии комы имеет значение и ухудшение усвоения калия клетками при инсулиновой недостаточности.

В механизме кетоацидотической комы немаловажное значение имеет метаболический ацидоз, связанный с накоплением кислых продуктов нарушенных обменов. В условиях ацидоза снижается активность ферментных систем, особенно нервной системы, что вновь сопровождается накоплением токсических продуктов. В последующем происходит истощение щелочных резервов, что еще больше усугубляет ацидоз.

В механизме комы имеет значение нарушение электролитного баланса и энергетическое истощение клеток головного мозга вследствие развития кислородного голодания в связи с развитием сердечно-сосудистой и гемической гипоксий.

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

Данная кома характеризуется резко выраженными признаками: гиперосмолярность, гипергликемия и дегидратация.

Чаще всего бывает без кетоацидоза, так как количество инсулина в организме *достаточно* для предупреждения процессов усиленного липолиза и кетогенеза, но *недостаточно* для противодействия нарастающей гипергликемии. Как правило, в патогенезе большая роль отводится действию контринсулярных гормонов.

Провоцируется данная кома сопутствующими заболеваниями, особенно протекающими с дегидратацией (ожоги, рвота, диарея), а также при назначении глюкокортикоидов, диуретиков, инфузии большого количества солевых растворов и глюкозы.

В патогенезе главная роль отводится дегидратации всех тканей, обусловливаемой гиперосмолярностью плазмы крови на фоне резко выраженной гипергликемии и уменьшения объема крови.

Дегидратация структур головного мозга с резким падением внутричерепного давления приводит к общему угнетению центральной нервной системы, проявляющемуся в виде неврологических нарушений, нарастающего расстройства сознания, переходящего в его потерю, то есть в кому. Связанные с гиповолемией гемокоагуляционные нарушения могут провоцировать развитие ДВС-синдрома, артериальных и венозных тромбозов.

В последующем в связи с тем, что ткань мозга относится к инсулинонезависимой, поступление большого количества глюкозы сопровождается образованием значительного количества сорбитола, а клеточная аккумуляция сорбитола очень быстро может привести к отеку мозга с тяжелыми последствиями.

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

Гиперлактацидемическая кома развивается быстро, обычно в течение нескольких часов. При осмотре больного признаки дегидратации выражены меньше и нет запаха ацетона в выдыхаемом воздухе (отличие от кетоацидотической комы).

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

Причиной гипогликемической комы является *абсолютная недостаточность глюкозы* для обеспечения энергетических процессов в нейронах центральной нервной системы.

Индуцируемый гипогликемией *энергодефицит* вызывает угнетение работы всех АТФ-азных ферментов, контролирующих клеточный гомеостаз (например, трансмембранных переносчиков ионов, ферментов-антиоксидантов). В результате этих изменений возникает повреждение клеток, причины которого прежде всего связаны с внутриклеточным накоплением осмотически активных ионов, провоцирующих внутриклеточный отек, а также с усилением процессов перекисного окисления липидов, повреждающих клеточные мембраны.

Хронические осложнения сахарного диабета

К хроническим осложнениям СД относятся:

- ангиопатии (микроангиопатии; макроангиопатии)
- полинейропатии
- кардиоваскулярная патология
- артериальная гипертензия
- нефропатии
- диабетическая стопа
- ретинопатии

Патогенез микроангиопатий

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-

Патогенез 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 макроангиопатий

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

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ

является основной причиной, вызывающей высокую летальность у больных сахарным диабетом.

Выделяют:

- нарушение деятельности сердца,
- артериальную гипертензию.

Патогенез нарушений деятельности сердца

- возникновение дистрофических изменений в миокарде за счет
 - а) нарушения электролитного баланса,
 - б) избытка катехоламинов в крови, в результате чего могут возникнуть некрозы и инфаркты,
 - в) микро- и макроангиопатий,
 - г) вегетативной полинейропатии,
 - д) усиленного тромбообразования;
- возникновение эндокардитов, перикардитов бактериальной природы за счет
 - а) кетоацидоза,
 - б) почечной недостаточности,
 - в) снижения иммунитета.

Необходимо отметить, что у больных СД инфаркты миокарда могут протекать без болевого синдрома в связи с вегетативной кардиальной нейропатией, в результате которой поражаются чувствительные волокна.

Патогенез артериальной гипертензии

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.

Патогенез нейропатий

Основные звенья патогенеза диабетической нейропатии:

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

Патогенез нефропатий

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

Причины:

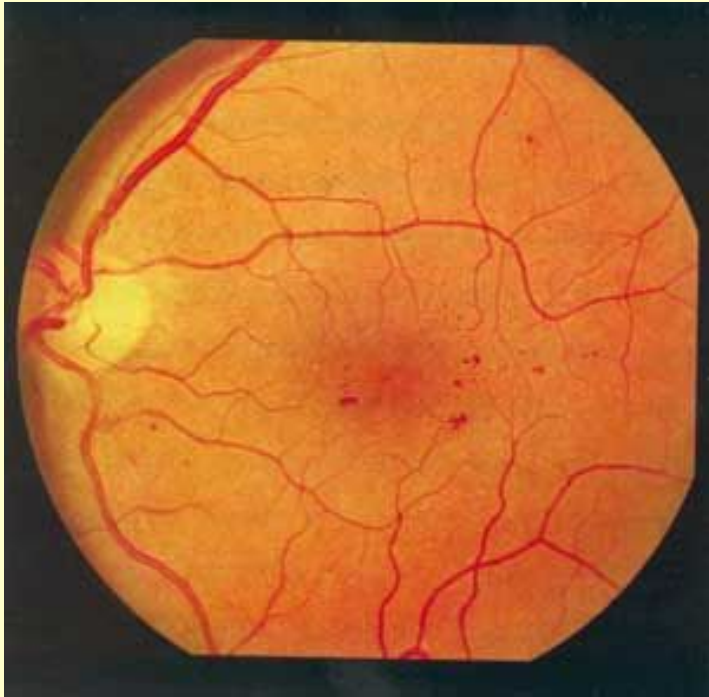
- Нарушение кровообращения почек, вследствие микро- и макроангиопатий;
- Перегрузка работы почек за счёт необходимости фильтрации крови, содержащей повышенное количество глюкозы, кетоновых тел и других веществ;
- Влияние токсических веществ;
- Повышение АД в результате активации «почечно-ишемического»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

Ретинопатия

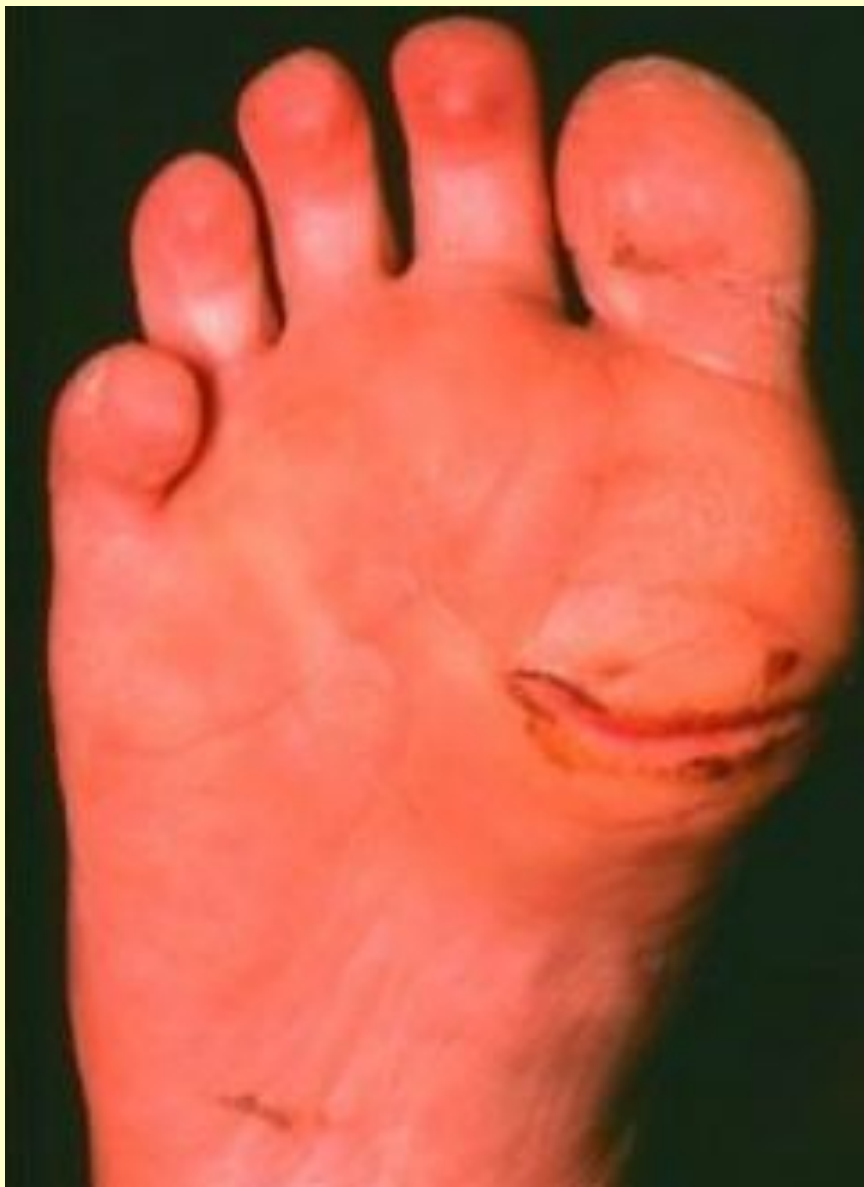
Поражение сетчатки глаза при диабете выявляют примерно у 3% больных в дебюте заболевания, более чем у 40-45% спустя 10 лет.

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

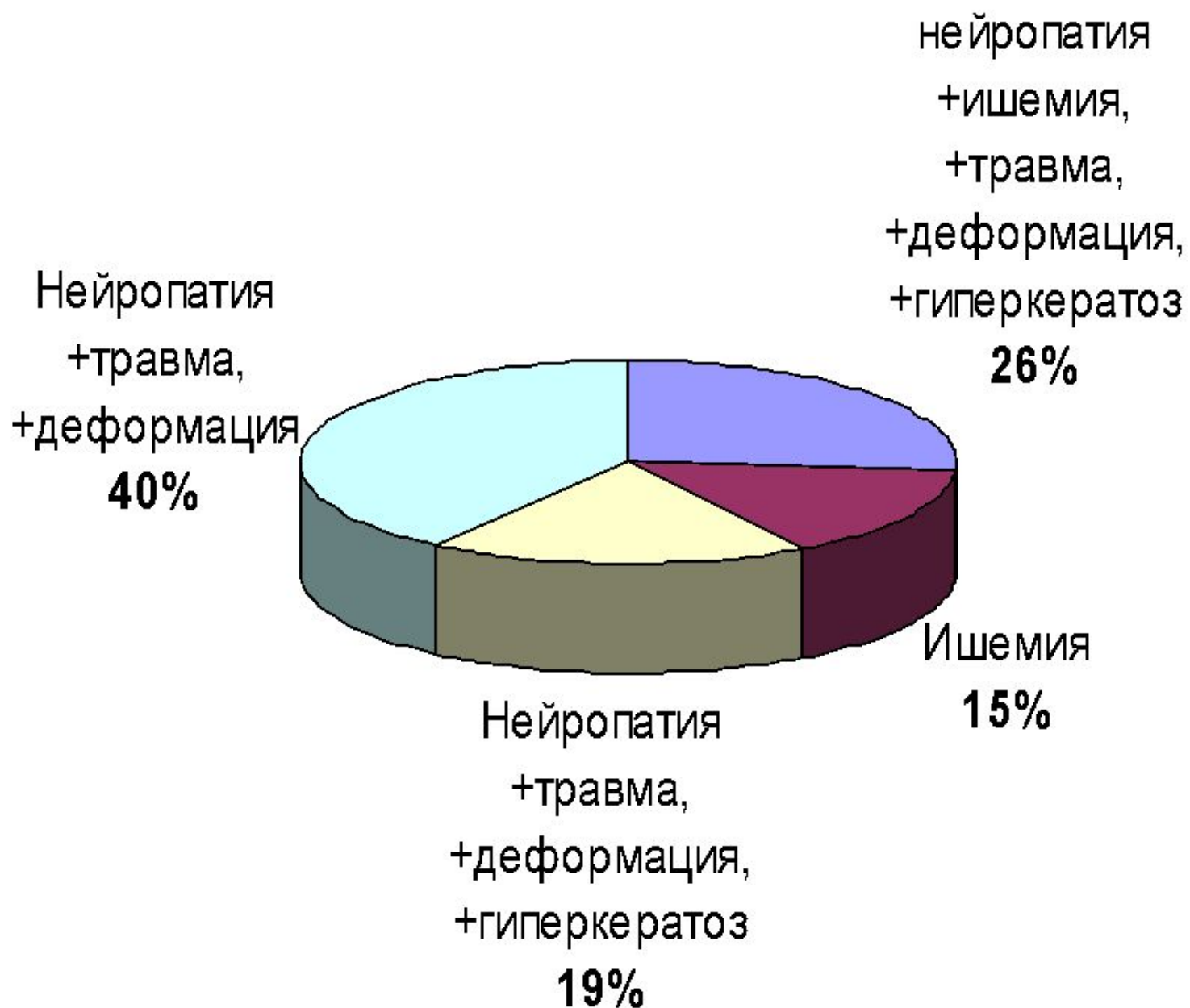


Патогенез:

- ишемия (следствие микро-, макроангиопатий),
- нарушение трофики (следствие диабетической полинейропатии),
- инфекция,
- деструкция костной ткани, предплюсне-плюсневых суставов за счет:

- а) недостаточного кровообращения,
- б) нарушения иннервации,
- в) усиления резорбции костной ткани (действие глюкокортикоидов),
- г) ослабления построения костной ткани (снижение синтеза белка).

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:
 - коррекция углеводного, липидного и других обменов
 - предотвращение острых и хронических осложнений
3. **Симптоматическое лечение**

В терапии СД 2 типа в последние годы уделяют большое внимание гормону **инкретину**, который продуцируется в двенадцатиперстной и тощей кишке и стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина.

Воспроизведение сахарного диабета в эксперименте

Основные сведения об этиологии и патогенезе сахарного диабета стали известны благодаря опытам на животных. Первая экспериментальная модель его была получена И.Мерингом и О. Минковским (1889) путем *удаления* у собак всей или большей части (9/10) поджелудочной железы. Эта форма экспериментального диабета характеризовалась всеми признаками, наблюдающимися у человека, но протекала более тяжело; всегда осложнялась высокой кетонемией, жировой инфильтрацией печени, развитием диабетической комы. В результате удаления всей поджелудочной железы организм страдал не только от инсулиновой недостаточности, но и от дефицита пищеварительных ферментов.

Широкое распространение получила модель аллоксанового диабета, возникающего при введении животным *аллоксана*. Это вещество избирательно повреждает β -клетки панкреатических островков (не влияя на экзокринную часть железы), блокируя SH-группы глутатиона, который необходим для обезвреживания токсического аллоксана. В β -клетках островков Лангерганса поджелудочной железы, где запасы SH-групп невелики, что приводит к повреждению β -клеток и снижению секреции инсулина. Эта модель имеет преимущества: аллоксан обладает высокой избирательностью действия и его удобно дозировать. Кроме того, аллоксан может образовываться в организме человека при нарушении пуринового обмена, тем самым объясняется один из механизмов возникновения сахарного диабета.

Другим химическим веществом, вызывающим сахарный диабет, является *дитизон*, связывающий цинк, участвующий в депонировании и секреции инсулина.

Повреждает панкреатические островки антибиотик *стрептозотцин*.

Сахарный диабет у животных может быть получен с помощью *антител* к инсулину. Такой диабет возникает как при активной, так и пассивной иммунизации.

Экспериментальный диабет развивается также при введении *контринсулярных гормонов*. Так, после длительного введения гормонов передней доли гипофиза (соматотропина, кортикотропина), как отмечено выше, может развиваться гипофизарный диабет. Введением глюкокортикоидов можно добиться развития стероидного диабета.