

Сахарный диабет

(лат. diabetes mellitus - "проходить сквозь...")

**– хроническое эндокринное заболевание,
обусловленное абсолютной (дефицит) или
относительной (нарушение взаимодействия с клетками-мишенями)
недостаточностью инсулина.**

Характеризуется:

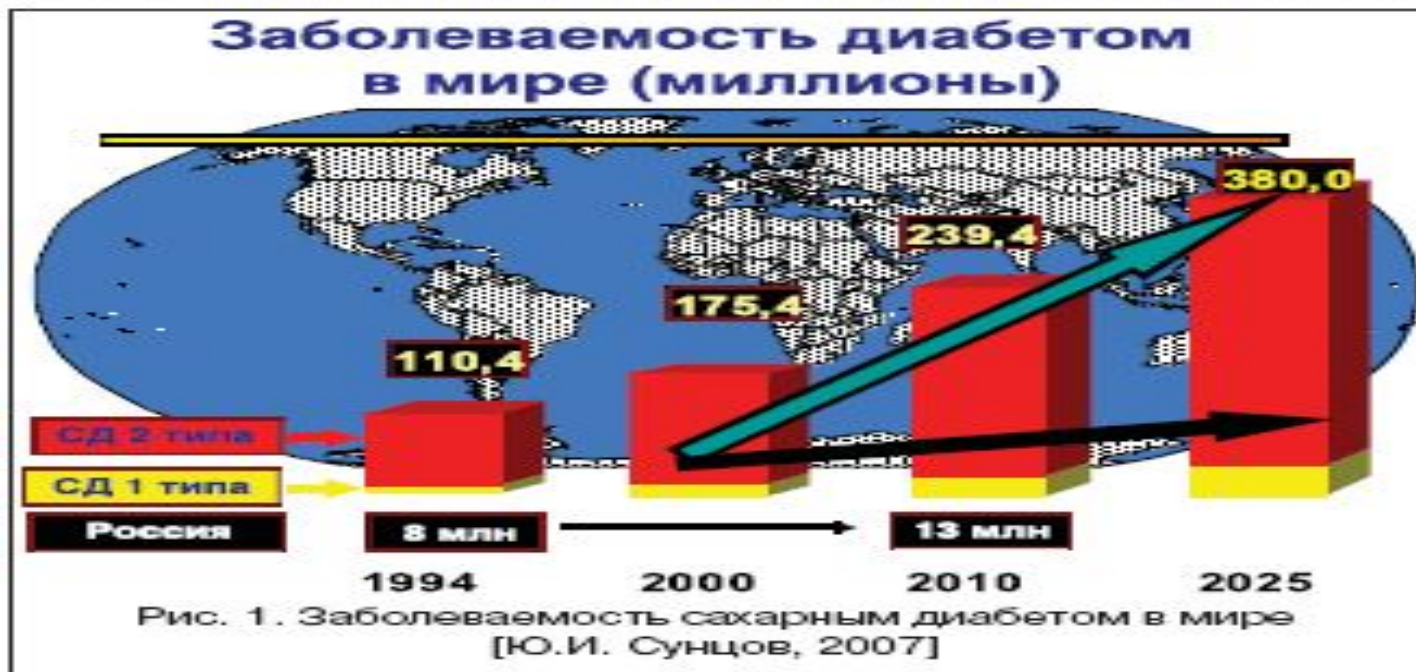
- **гипергликемией (стойкое ↑ содержания глюкозы в крови),**
- **тяжелым нарушением всех видов обмена веществ (углеводного, жирового, белкового, минерального и водно-солевого) и**
- **расстройством функции органов и систем (особенно НС, ССС, почек и органов зрения).**

Значимость проблемы

Среди эндокринной патологии СД занимает первое место (> 50% всех эндокринных заболеваний).

Сегодня диабетом страдает > 230 миллионов человек на планете – это \approx 6% взрослого населения земного шара.

По прогнозам (расчеты Международной федерации диабета), к 2025 году количество больных СД \uparrow вдвое, а к 2030 году с этим диагнозом будет 500 миллионов человек.



Значимость проблемы (продолжение)

Каждые 10 секунд в мире:

- становится на 2 больных больше - \approx 7 миллионов в год,**
- 1 человек умирает - 4 миллиона в год (по причине диабета и его осложнений).**

В России - > 3,3 миллиона человек с СД (около 300 тысяч – СД 1, около 3 миллионов – СД 2. В 2011 году было 25764 ребенка и подростка с СД 1 и 562 – с СД2).

Среди причин смерти СД занимает четвертое место.

У больных СД:

- смертность от болезней сердца и инсульта выше в 2-3 раза (ежегодно умирает 3,8 миллиона человек),**
- слепота - в 10 раз,**
- нефропатия - в 12-15 раз,**
- гангрена нижних конечностей - почти в 20 раз, чем среди населения в целом.**

СД в связи с большой распространенностью и \uparrow заболеваемости относят к социальным болезням.

Классификация СД по тяжести течения

I. Лёгкое течение:

- невысокий уровень гликемии (не > 8 ммоль/л натощак),
- незначительная суточная глюкозурия (до 20 г/л).

Состояние компенсации поддерживается с помощью диетотерапии.

II. Средней степени тяжести:

- гликемия натощак \uparrow до 14 ммоль/л,
- суточная глюкозурия не > 40 г/л,
- эпизодически развивается кетоз или кетоацидоз.

Компенсация - диета и приём сахароснижающих пероральных средств или введение инсулина.

III. Тяжёлое течение

- высокие уровни гликемии (натощак > 14 ммоль/л),
- высокий уровень глюкозурии ($> 40-50$ г/л).

Необходима постоянная инсулиноterapia (в дозе 60 ОД и $>$).

Классификация СД по степени компенсации

1. Компенсированная форма:

- нормальные показатели глюкозы в крови и
- ее полное отсутствие в моче - достигаются лечением.

2. Субкомпенсированная.

- уровень глюкозы в крови не $> 13,9$ ммоль/л,
- суточная потеря глюкозы с мочой - не > 50 г,
- ацетон в моче отсутствует.

3. Декомпенсированная:

- уровень глюкозы $> 13,9$ ммоль/л,
- глюкозурия > 50 г,
- в моче - ацетон,
- возможна гипергликемическая кома.

Классификация СД (этиопатогенетическая)

I. СД 1-го типа.

II. СД 2-го типа.

III. Другие специфические формы СД.

IV. Гестационный СД.



СД 1-го типа

Заболевание, которое развивается вследствие прогрессирующего разрушения β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, сопровождающееся дефицитом синтеза инсулина.

Абсолютный дефицит инсулина возникает, когда погибает 80-95% β -клеток.

Этиология СД 1

Основной этиологический фактор

– изменение АГ состава β -клеток

островкового аппарата поджелудочной железы,
возникающее в результате:

- 1) **генетических причин** (дефект генов системы HLA; у представителей негроидной расы риск заболеть СД 1 типа в 4-5 раз выше, чем у людей европеоидной расы),
- 2) **вирусных атак** (тропными к клеткам pancreas вирусами),
- 3) известны токсические вещества, избирательно поражающие β -клетки и индуцирующие аутоиммунную реакцию.

Этиология СД 1 (продолжение)

Генетическая предрасположенность обусловлена **несколькими генами, в том числе**

дефектом генов системы HLA (главный комплекс тканевой (гисто-) совместимости, находится на коротком плече 6-й хромосомы)

– наличие **диабетогенных аллелей** (известно > 10).

- **В локусе D** – это:

- АГ - DR 3, DR 4, DQ, или

- генотип DR3/DR4

(Локусы DW3/DRW3 - ↑ риск по СД1 в 3,7 раза, DW4/DRW4 - в 4,9 раза, а DW3/DRW4 - в 9,4 раза),

- в локусе В - В 8, В 15.

Этиология СД 1 (продолжение)

Аллели генов HLA могут обуславливать:

- **предрасположенность:**

- аллели HLA-DR3, -DR4 либо -DR3/DR4 имеют > 95% больных;
- HLA B8-АГ и HLA B15-АГ ↑ риск по СД 1 ≈ в 2-3 раза, а сочетание этих АГ - в 10 раз, или

- **резистентность к СД 1:**

- аллели HLA-DR2 и -DR5 - редко выявляются при СД1;
- АГ В7 ↓ риск по СД 1 в 14,5 раза, у лиц с HLA В2 риск также меньше.

Этиология СД 1 (продолжение)

Наличие наследственной предрасположенности свидетельствует о большей вероятности развития СД1, чем у тех, кто не имеет таковую.

Разрешающий фактор - вирусная инфекция (индуцирует аутоиммунную реакцию против β -клеток у лиц с генетической предрасположенностью).

Роль вирусной инфекции подтверждается:

- **сезонностью** (чаще заболевают зимой и ранней весной, когда больше вирусных инфекций (британские ученые выяснили, что среди европейцев, больных диабетом, подавляющее большинство людей, который родились в весенние месяцы),
- **связью с перенесенной инфекцией,**
- **повышением титра противовирусных АТ в крови больных,**
- **обнаружением вирусного АГ в островках,**
- **выделением вируса (например, Коксаки В) из поджелудочной железы умерших,**
- **у умерших от СД 1 типа в начале его развития, находят характерные гистологические изменения в островках (инфильтрация их лимфоцитами, дегенерация β -клеток) - «инсулит» при вирусных и аутоиммунных процессах,**
- **воспроизведением вирусной модели СД у экспериментальных животных.**

Этиология СД 1 (продолжение)

Особое значение имеют β -цитотропные вирусы:

- **краснухи** (имеет тропизм к островкам pancreas, накапливается и может реплицироваться в них. Частота СД при врожденной краснухе достигает 20% и >. В крови обнаруживают высокий титр АТ к АГ вируса краснухи),
- **Коксаки В4** (выделен диабетогенный штамм; инокуляция вируса Коксаки В4, выделенного из островков поджелудочной железы ребенка, умершего от внезапного диабетического кетоацидоза, вызвала у мышей гипергликемию, воспаление и некроз островков поджелудочной железы, а также \uparrow титра нейтрализующих АТ к этому вирусу),
- **эпидемического паротита,**
- **ветряной оспы,**
- **инфекционного мононуклеоза,**
- **инфекционного гепатита (вирус гепатита В может реплицироваться в инсулярном аппарате),**
- **цитомегаловирус.**

Патогенез СД 1

Главное звено патогенеза
- разрушение β -клеток.

Имеет аутоиммунную природу.

Участвуют



Гуморальное звено
имм-та (АТ)

Клеточное звено иммун-та
(цитотоксические л., макрофаги)

Патогенез СД 1 (продолжение)

Механизм гибели β -клеток

Генетическая предрасположенность к диабету + вирусная инфекция:

- изменение АГ состава (цитоплазм. мембраны и внутрикл. структур β -кл.)
- образование аутоАГ → активация образования АГ против β -клеток

стимуляция Т-киллеров + макрофагов (островкового аппарата)

выделение цитокинов (ИЛ1, ФНО β , γ ИФ)

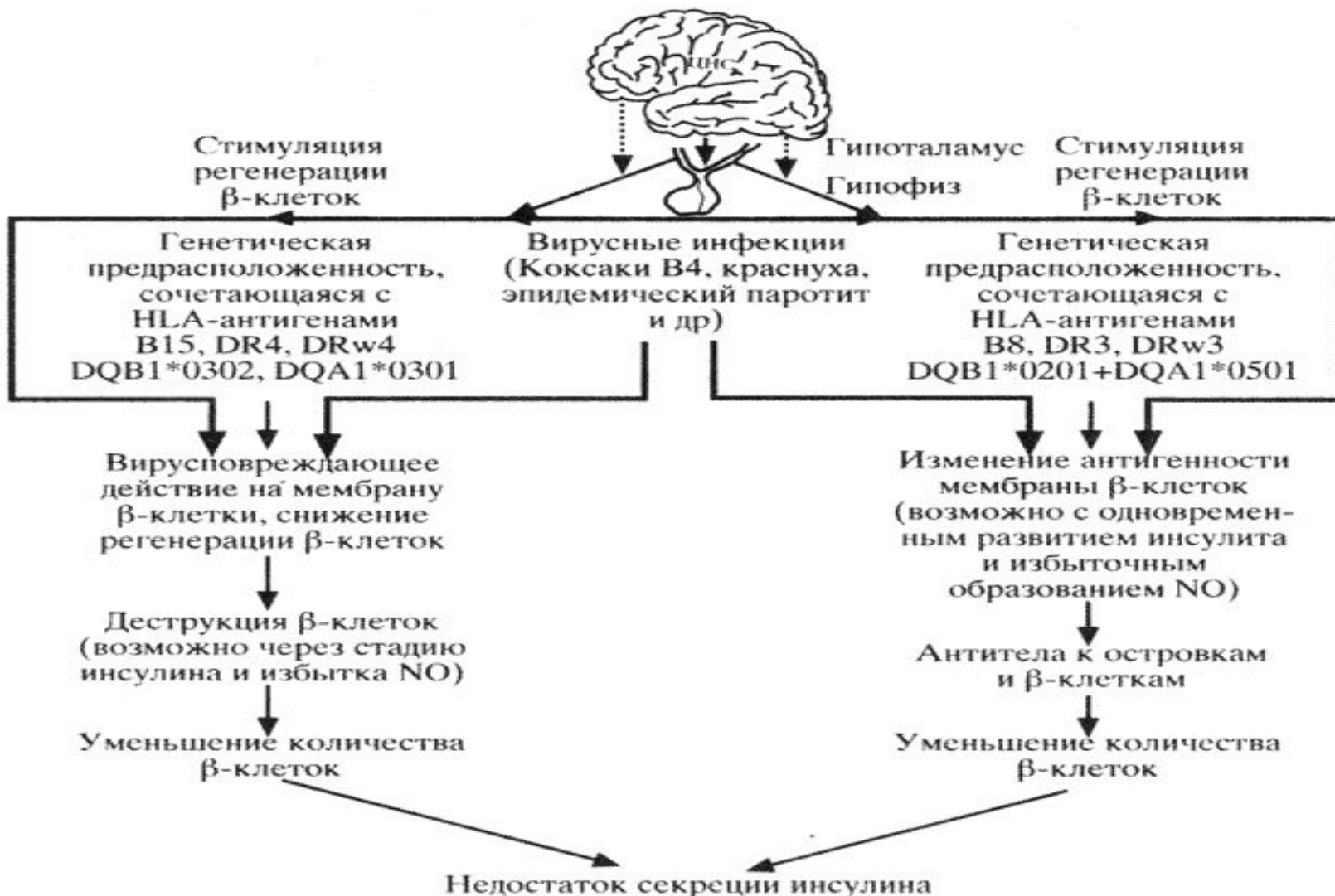
→ токсическое действие на β -клетки (> чувствительны к токсическим воздействиям цитокинов, чем другие островковые клетки).

разрушение β -клеток → инсулиновая недостаточность → СД.

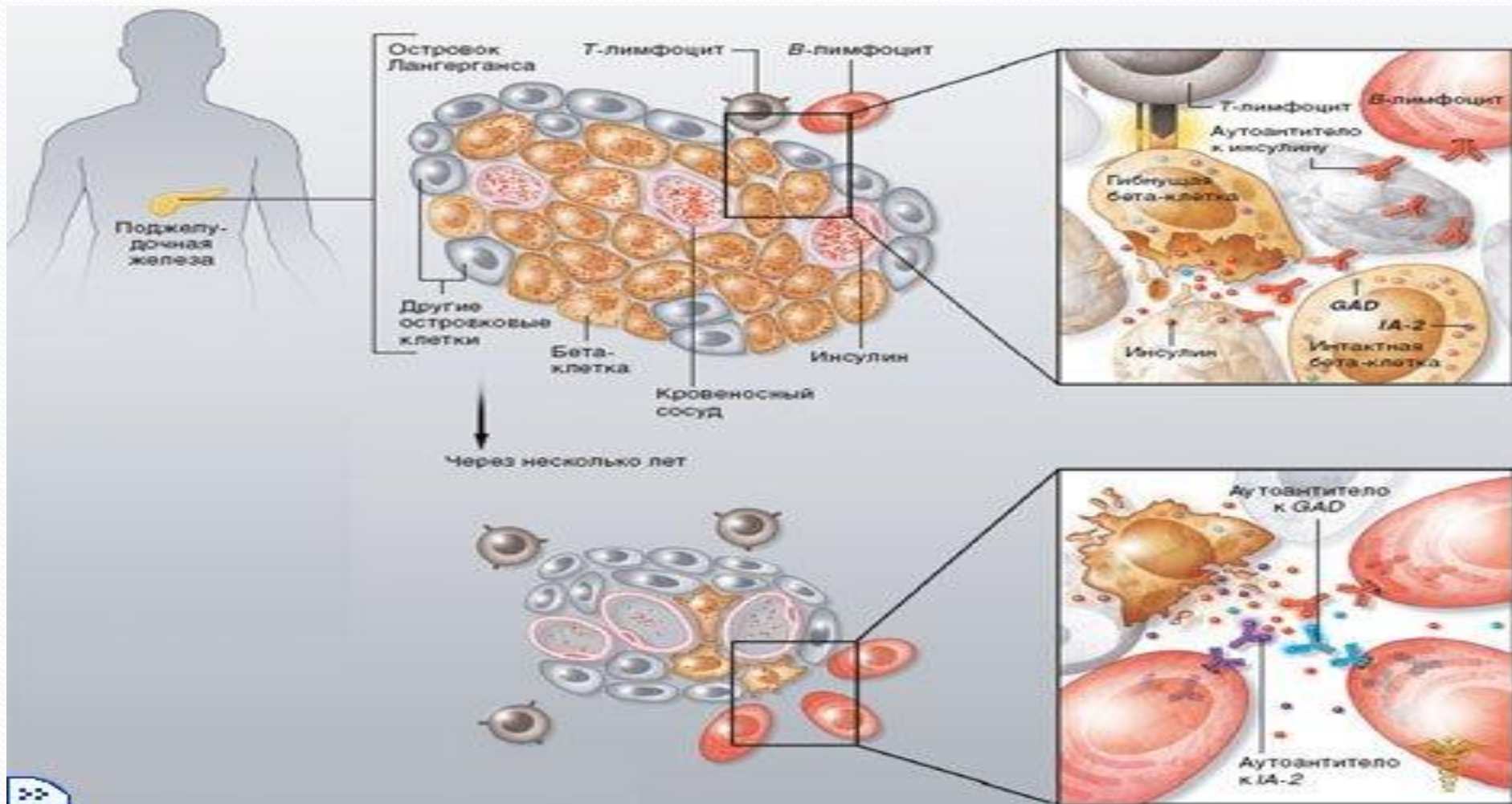
γ -интерферон, ФНО β и ИЛ1 - оказывают прямое повреждающее действие на β -клетки или опосредуют клеточные реакции против β -клеток.

+ ИЛ 1 → индукция экспрессии иNO-синтазы непосредственно в β -клетках → выделение NO → на клетки цитостатическое и цитотоксическое действие.

Патогенез СД 1 (продолжение)



Патогенез СД 1 (продолжение)



Примечание:

IA - АТ к инсулину,

GAD - АТ к глутаматдекабоксилазе

Характеристика СД 1 типа

- 1. Начало болезни – в молодом, или – чаще – в детском возрасте.**
- 2. Начало острое, внезапное, часто – с осложнениями (кетоацидоза или комы).**
- 3. Течение тяжелое, часто осложняется кетозом.**
- 4. Масса тела у большинства больных снижена.**
- 5. Имеется тесная связь с системой ИЛА, в крови обнаруживаются АТ к островкам.**
- 6. В крови резко снижен уровень инсулина.**

Роль инсулина в организме

Роль инсулина в организме исключительна.

Основное действие инсулина:

- **на углеводный обмен:**

- активирует гликогенсинтазу (способствует синтезу гликогена),
- активирует гексокиназу,
- тормозит глюконеогенез,
- способствует транспорту глюкозы через мембрану клеток;

- **на жировой обмен:**

- угнетает липолиз в жировых депо,
- активирует переход углеводов в жир,
- тормозит образование кетоновых тел,
- стимулирует расщепление кетоновых тел в печени,
- в жировых клетках под действием инсулина синтезируется ДНК;

- **на белковый обмен:**

- усиливает транспорт аминокислот в клетку,
- обеспечивает энергией синтез белка, усиливая его,
- тормозит окисление аминокислот,
- тормозит распад белка;

- **на водно-солевой обмен:**

- усиливает поглощение печенью и мышцами калия,
- обеспечивает реабсорбцию натрия в канальцах почек,
- способствует задержке воды в организме.

Лечение СД 1 типа

I. Консервативная терапия.

- 1. Пожизненная заместительная инсулинотерапия** - подбор базового уровня продлённых инсулинов и купирование подъёмов глюкозы крови после приема пищи с помощью инсулинов короткого и ультракороткого действия.
- 2. Методы лечения, направленные на замедление процесса разрушения β -клеток** (что может отсрочить начало болезни или даже предотвратить ее развитие) – например, препараты, подавляющие выработку АТ к β -клеткам (так называемая иммуносупрессивная терапия).

II. Хирургическая терапия

1. Трансплантация:

- **целой поджелудочной железы** (обычно производится сочетанная пересадка почки и поджелудочной железы, поэтому операции проводятся у пациентов с диабетической нефропатией. В случае успеха обеспечивает полное излечение от СД),
- **клеток островкового аппарата** (новейшее направление в кардинальном лечении СД I типа. Пересадка островков Лангерганса осуществляется от трупного донора и также, как и в случае с трансплантацией поджелудочной железы, требует тщательного подбора донора и мощной иммуносупрессии).

Этиология СД 2 типа

СД2 – самая частая форма СД - $\approx 90\%$ всех случаев.

СД2 - заболевание с наследственной предрасположенностью.

Доказательства генетической природы СД 2-го типа:

- **семейное «накопление» заболевания - риск у прямых родственников больного - 40% (если болен отец, риск у детей - 50% , если мать - 35%) (при СД 1 не превышает 10%);**
- **$\approx 90\%$ конкордантность в заболеваемости СД 2-го типа у монозиготных близнецов;**
- **найденны изолированные популяции, среди которых заболеваемость СД 2-го типа чрезвычайно высока - $> 50\%$;**
- **в некоторых этнических группах распространенность чрезвычайно высока, например, среди жителей острова Науру (Микронезия) она составляет 40% , а среди индейцев Пима (Аризона, США) превышает 50% ;**
- **существуют этнические группы с очень низкой распространенностью, например, деревенские жители Папуа - Новой Гвинеи им не болеют. Предполагают, что в таких популяциях отсутствуют гены предрасположенности к СД 2.**

Этиология СД2 типа (продолжение)

Определенные сочетания генов обуславливают предрасположенность к болезни, а ее развитие и клиническое проявление определяются такими факторами, как ожирение, неправильный режим питания, малоподвижный образ жизни и стресс.

Разрешающий фактор развития СД2 - ожирение.

Среди лиц с нормальной массой тела частота СД2 составляет 7,8%.

При избытке массы тела на 20-29% - 25,6%, а на 40-49% - 58,8%.

Особенно опасна абдоминальная форма О. с преимущественным отложением жира на животе.

Считается, что инсулинорезистентность при ожирении может быть связана с продукцией жировой тканью ряда активных метаболитов, в том числе лептина, ФНО α , СЖК (могут модулировать секрецию инсулина и \uparrow периферическую инсулинорезистентность. Периферическая инсулинорезистентность и ожирение входят в метаболический синдром).

□ 80% больных страдают О., а

□ \downarrow веса приводит к полному исчезновению заболевания.

Каждый килограмм лишнего веса \uparrow риск развития диабета на 5%:

- при О. 1 ст., риск \uparrow в 2 раза,

- при 3 ст. – в 10 раз.

Патогенез СД 2 типа

У больных СД 2 типа нет ↓ числа β-клеток.

Патология не связана с HLA системой, в основе лежат 2 других генетических дефекта.

I. Инсулинорезистентность - ↓ чувствительности клеток-мишеней (мышечной, жировой и в < степени – печеночной) к действию инсулина.

Отмечается дисбаланс инсулиновой секреции и чувствительности к инсулину - секреция инсулина нормальная или повышенная, но нарушается механизм взаимодействия инсулина с клетками.

Выделяют два механизма ИР:

1. Рецепторная инсулинорезистентность – наследственные (мутации гена-рецептора; известно > 30 генов – их повреждение → нарушение связывания инсулина с рецептором):

- ↓ количества или

- изменение структуры специфических рецепторов (на поверхности клетки) для инсулина.

Патогенез СД 2 (продолжение)

2. Пострецепторная ИР - нарушение пострецепторных механизмов, опосредующих эффекты инсулина.

Пострецепторные дефекты включают изменения активности трансдукторов,

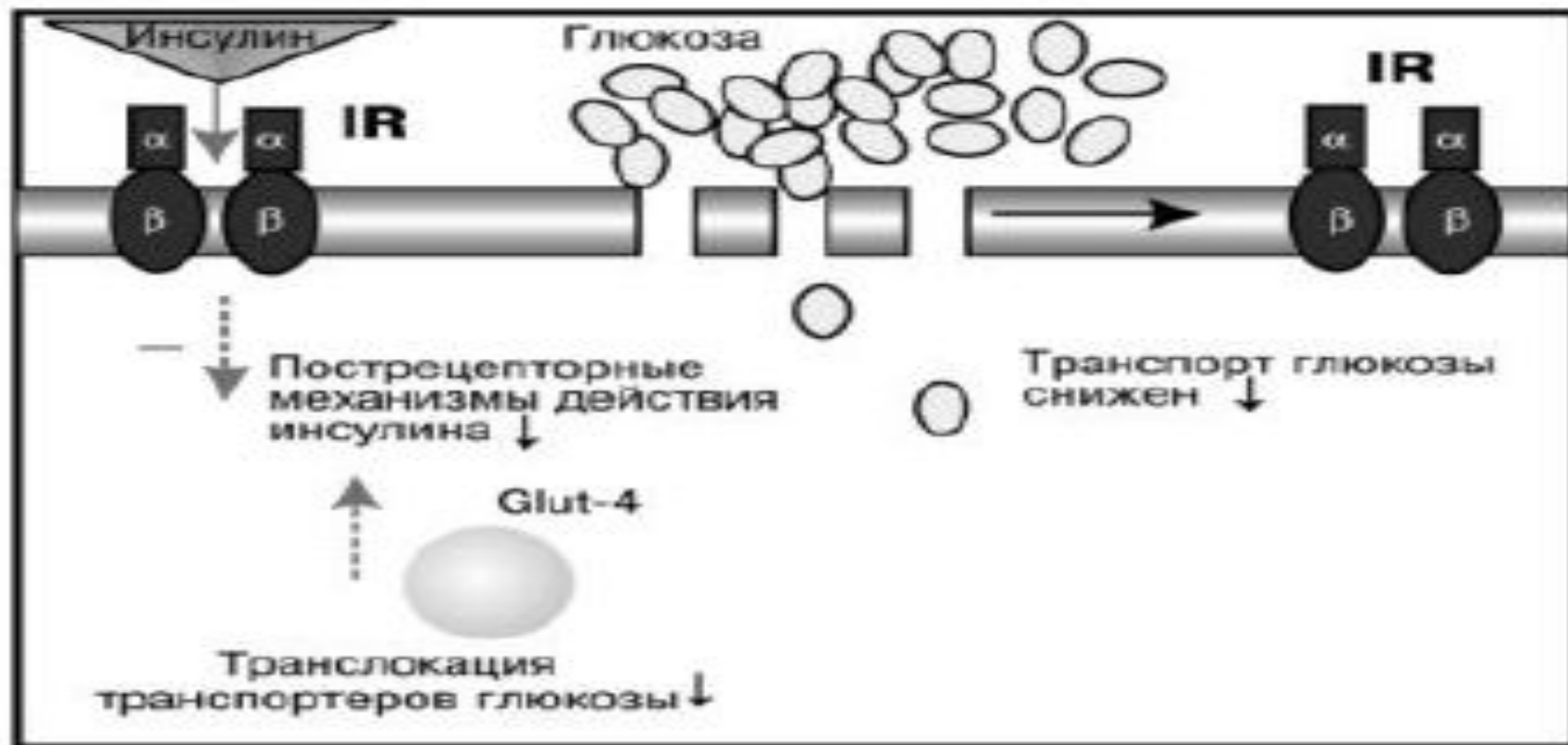
- участвующих в передаче инсулинового сигнала внутри КЛЕТКИ (нарушение внутриклеточных механизмов передачи сигнала от рецепторов органеллам клетки).

Чаще всего - наследственное ↓ основного транспортера глюкозы в мышечных и жировых клетках - **GLUT-4** (содержание у лиц с СД2 снижено на 80%) **и**

- принимающих участие также в:
 - синтезе белка,
 - митогенезе,
 - синтезе гликогена.

Патогенез СД 2 типа

Механизм утилизации глюкозы клетками



При инсулинорезистентности

Патогенез СД 2 (продолжение)

II. Наследственное нарушение ранней секреции инсулина β -клетками

- ↓ первая фаза секреции на пищевую нагрузку (и фактически отсутствует вторая - медленная фаза, в процессе которой секреция инсулина характеризуется монотонностью, что обуславливает чрезмерную постпрандиальную гипергликемию, несмотря на избыточную секрецию инсулина. Развивается состояние несоответствия временной продукции инсулина с диссоциацией гликемии и инсулинемии).

В норме поджелудочная железа отвечает на подъем гликемии выбросом инсулина - ранний пик.

При патологии - ↓ способность β -клеток секретировать инсулин в 1-е мин. после приема пищи.

Секреторная дисфункция β -клеток заключается в замедлении «раннего» секреторного выброса инсулина в ответ на увеличение уровня глюкозы в крови.

При этом

1-я (быстрая) фаза секреции (заключается в опорожнении везикул с накопленным инсулином) фактически отсутствует;

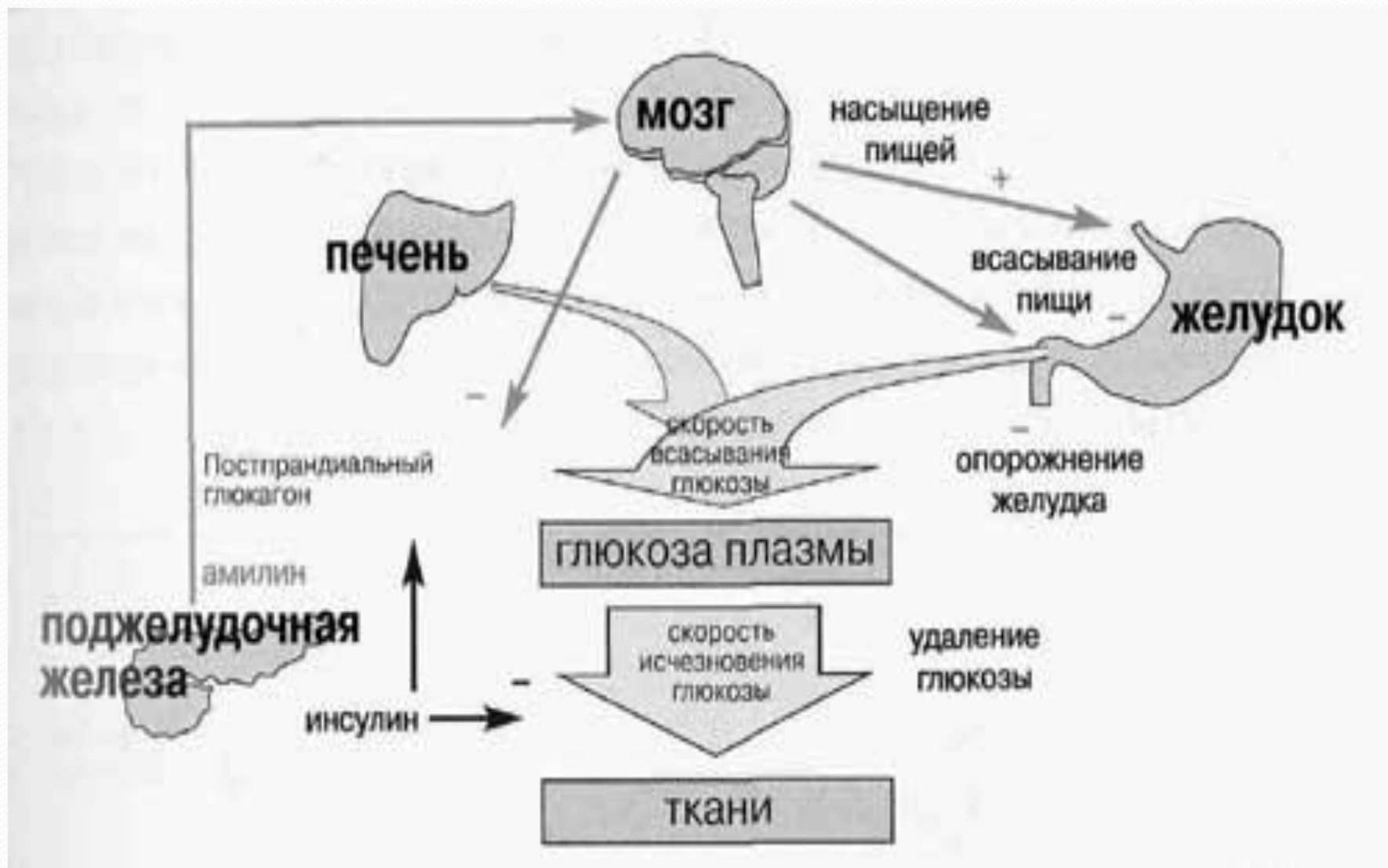
2-я (медленная) фаза секреции осуществляется в ответ на стабилизирующуюся гипергликемию постоянно, в тоническом режиме, и, несмотря на избыточную секрецию инсулина, уровень гликемии на фоне инсулинорезистентности не нормализуется.

Количество выделяемого инсулина составляет $\approx 10\%$ от количества инсулина, секретлируемого за сутки, но значение раннего пика в регуляции очень велико:

- вызывает немедленное подавление продукции глюкозы печенью, контролируя рост гликемии,
- подавляет липолиз и секрецию глюкагона,
- ↑ чувствительность периферических тканей к действию инсулина, способствуя утилизации глюкозы,
- ограничивает прандиальную гликемию в норме.

Ранний пик секреции инсулина выявляется в ходе внутривенного глюкозотолерантного теста.

Ранняя фаза выделения инсулина

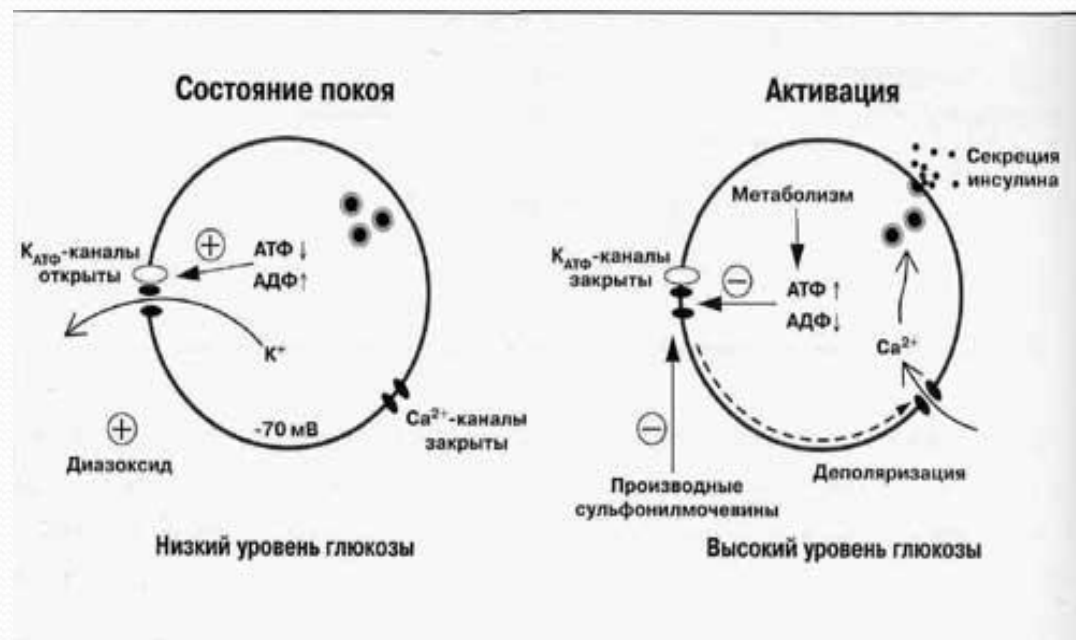


Патогенез СД 2 (продолжение)

Механизмы нарушения ранней секреции

1. Генетический дефект механизма восприятия β -клетками \uparrow уровня глюкозы в крови.

Влияние глюкозы на секрецию инсулина



Патогенез СД 2 (продолжение)

Механизмы нарушения ранней секреции

**2. Наследственное ↓ продукции ГПП-1
(глюкагоноподобный пептид).**

ГПП-1 продуцируется энтеро-эндокринными L-клетками тонкого кишечника в ответ на прием пищи.

Его действие - усиление экзоцитоза секреторных гранул β -клеток, содержащих инсулин.

При СД II типа секреция ГПП-1 снижена на 20-30%.

Характеристика СД 2 типа

- 1. Начало заболевания - в зрелом или пожилом возрасте (бывает и у детей) - старше 40 лет.**
- 2. Постепенное начало.**
- 3. Течение благоприятное (без кетоза), медленное (десятки лет), с поздним развитием осложнений.**
- 4. Масса тела, в основном, повышена.**
- 5. Нет связи с HLA системой и не выявляются АТ к островкам.**
- 6. Уровень инсулина нормальный или ↑ (компенсаторно – для преодоления ИР).**

Лечение СД 2-го типа

1. Немедикаментозная терапия

Основа – постулат: «Диабет - не болезнь, а образ жизни»:

- **диетотерапия** - обеспечение ↓ массы тела до оптимальной для данного человека:
 - снижение потребления легкодоступных углеводов,
 - контроль количества потребляемой углеводистой пищи,
 - предпочтение продуктам, содержащим пищевые волокна;
 - растительные сахароснижающие средства,
 - контроль энергопотребления и энергозатрат,
- **дозированные физические нагрузки,**
- **обеспечение адекватного режима труда и отдыха.**

Лечение СД 2-го типа (продолжение)

2. Медикаментозная терапия

- **Препараты, снижающие всасываемость глюкозы в кишечнике** (угнетают кишечные ферменты, расщепляющие сложные углеводы до глюкозы) (например, акарбоза - ингибитор α -гликозидазы).
- **Препараты, \uparrow чувствительность клеток-мишеней к действию инсулина** (\downarrow периферическую инсулинорезистентность) (бигуаниды – метформин; производные тиазолидиндионов – глитазоны).
- **Препараты, \uparrow секрецию инсулина β -клетками** (например, производные сульфонилмочевины (трех поколений) (толбутамид, карбутамид) и фенилаланина; прандиальные регуляторы (глиниды); агонисты рецепторов ГПП-1).

Механизм сахаропонижающего действия производных сульфанилмочевины - стимуляция секреции эндогенного инсулина: они связываются с АТФ-зависимыми калиевыми каналами в мембранах β -клеток, блокируют эти каналы и стимулируют секрецию инсулина. Кроме того, подавляют продукцию глюкозы и расщепление инсулина в печени и несколько повышают чувствительность тканей к инсулину.

Хирургическое лечение СД 2 типа

1. Метаболическая хирургия:

- желудочное (гастрошунтирование) и**
- билиопанкреатическое шунтирование (пища попадает из желудка в подвздошную кишку, минуя 12-перстную).**

Излечение - 80-98%.

2. Искусственная поджелудочная железа.

Отличия СД 1 и СД2

Признаки	Сахарный диабет 1 типа	Сахарный диабет 2 типа
Распространенность заболевания среди больных диабетом	10—20%	80—90%
Пол	Несколько чаще болеют лица мужского пола	Чаще болеют женщины
Возрастные особенности	Возраст заболевших обычно не превышает 40 лет, а наибольшее число заболевших не старше 25 лет	Возраст, как правило, свыше 40 лет. Резкое увеличение количества заболевших среди пациентов старше 45 лет. Средний возраст болеющих 60 лет.
Масса тела	Понижена или нормальна	90% всех пациентов имеют избыточную массу тела уже в начале заболевания
Сезонность начала заболевания	Чаще всего удается проследить сезонность появления заболевания, обычно это весенне-зимний и осенний период. Это связано с увеличением заболеваемости сезонными вирусными инфекциями	Сезонные увеличения заболевания отсутствуют
Начало болезни	Начало заболевания манифестируется острыми осложнениями. Это проявляется в виде состояний, сопровождающихся нарушением сознания вплоть до комы	Медленное, постепенное. Диагностируется чаще всего случайно или при появлении поздних осложнений
Содержание <i>инсулина</i> в крови	Никогда не бывает повышенным	В зависимости от стадии заболевания: повышенное, нормальное или пониженное
Сосудистые осложнения	Преобладает поражение мелких сосудов	Преобладает поражение крупных артерий

Гестационный СД

Возникает при беременности.

Может полностью исчезнуть после родов.

ГСД - нарушение толерантности к глюкозе, возникающее во время беременности и, как правило, проходящее после родов.

Частота среди беременных женщин составляет 2-5%.

Механизмы возникновения схожи с СД 2-го типа.

Заболевание наносит существенный вред здоровью:

- матери:**

- чаще встречаются осложнения беременности и родов,
- у 40% женщин существует риск заболеть впоследствии (в течение 8-10 лет) СД 2-го типа.

Гестационный СД

Влияет на:

• **плод:**

- **внутриутробная гибель плода (из-за кетоза или поражения сосудов плаценты и нарушений кровообращения) \approx 1/3 беременностей спонтанно прерывается,**
- **возникновение различных уродств и пороков развития (вследствие кетоза и токсического повреждения кетоновыми телами нервной и др. тканей),**
- **диабетическая фетопатия - у новорожденного:**
 - * **синдром ДН, из-за нарушения синтеза сурфактанта (вследствие патологии углеводного обмена у плода) - \uparrow наклонность легких к ателектазам;**
 - * **макросомия и висцеромегалия - ребенок рождается крупным (гипергликемия приводит к усилению у плода анаболических процессов и отложению в его тканях и органах избытка жира и гликогена) - $>$ 5 кг \rightarrow большая опасность в родах и для ребенка, и для матери).**

Другие специфические формы СД

1) СД при:

- **органических поражениях поджелудочной железы** (хронический панкреатит, панкреатэктомия (в анамнезе), панкреанекроз и др.) **или**
- в органах, расположенных рядом с ней** (холецистопанкреатит),
- **травмах и операции на поджелудочной железе,**
- **атеросклерозе сосудов поджелудочной железы.**

Производство инсулина нарушается также при:

- алиментарном дефиците:
 - белков и
 - аминокислот,
 - цинка (отвечает за накапливание инсулина и перенос его в кровь);
- переизбытке железа (попадает в клетки поджелудочной железы, которые не справляются со своей нагрузкой и производят меньше инсулина, чем это необходимо).

Другие специфические формы СД (продолжение)

2) СД, вызванный гиперпродукцией сахароповышающих гормонов (глюкагон, КА, СТГ, АКТГ, глюкокортикоиды) – при эндокринных заболеваниях (синдром Кушинга, тиреотоксикоз, акромегалия, феохромоцитомы).

Примеры:

- **гиперпродукция СТГ** (в норме СТГ ингибирует гексокиназу и глюкокиназу)
→ гиперфункция инсулинпродуцирующих клеток; длительная гиперфункция → истощение этих клеток и развитие инсулиновой недостаточности;
- **гипертиреоз** → возрастает потребность тканей в глюкозе → вызывает ↑ потребности организма в инсулине → сначала гиперфункция, а затем - истощение инкреторной части pancreas.
- **↑ глюкокортикоидов** (например, при болезни Иценко-Кушинга) → сопровождается ↓ чувствительности тканей к инсулину → вначале ведет к усилению, а затем к резкому ↓ выработки инсулина.

Соматостатинома и альдостерома, сопровождающиеся гипокалиемией, могут спровоцировать развитие СД вследствие торможения секреции инсулина. Гипергликемия обычно уменьшается после успешного лечения опухоли.

Другие специфические формы СД (продолжение)

3) СД, вызванный:

- **ХИМИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ** (многие из них нарушают секрецию или препятствуют действию инсулина; вакор (крысиный яд - N-3-пиридил-метил-N'-нитрофенилмочевина), пентамидин, многие соединения нитрозомочевины и другие нитро- или аминоксодержащие вещества избирательно повреждают β -клетки) или
- **ДЛИТЕЛЬНЫМ ПРИЕМОМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ** (побочным эффектом которых является альтерация ткани pancreas):
 - диуретики,
 - стероидные и нестероидные противовоспалительные препараты,
 - гипотензивные препараты (например, diazoxide (его применяют также для подавления секреции инсулина при инсулиноме или незидиобластозе) в больших дозах может вызвать разрушение β -клеток),
 - противосудорожные препараты,
 - противоопухолевые препараты (например, streptozotocin разрушает β -клетки, вызывая быстрое накопление свободных радикалов кислорода. Streptozotocin применяют для моделирования инсулинозависимого сахарного диабета у животных).

Другие специфические формы СД (продолжение)

4) Моногенные формы инсулинонезависимого СД - обусловлены мутациями генов, контролирующих секрецию инсулина.

Чаще всего – синтезируются молекулы с аминокислотными заменами (+ дефекты генов, контролирующих энергетический обмен в β -клетках и обмен глюкозы в тканях-мишенях инсулина) → количество инсулина – N, но биологическая активность ↓ до 10-15%.

При моногенных формах обычно исходно нарушена секреция инсулина, а ИР может возникнуть позже или не возникает никогда.

(Например, юношеский инсулинонезависимый СД - MODY - наследуется аутосомно-доминантно, проявляется в возрасте 5-30 лет, \approx 15%. Характерно: нарушение стимулированной секреции инсулина, умеренная гипергликемия натощак, отсутствие кетонемии и диабетического кетоацидоза, отсутствие ИР и О. Большинство больных не нуждается в медикаментозном лечении).

5) СД, возникающие у больных с хромосомными заболеваниями (с. Дауна, Шерешевского-Тернера и др.).

Лабораторные и клинические проявления СД

I. Нарушения углеводного обмена

1. Гипергликемия - ↑ уровня глюкозы в крови натощак

(в двух пробах взятых в разные дни)

> 6,1 ммоль/л (капиллярная кровь),

> 7,0 ммоль/л (венозная кровь).

Механизм – нарушение сахароснижающих эффектов инсулина.



Эффект инсулина в захвате и метаболизме глюкозы

Жажда — клинический симптом.

Механизм.

Гипергликемия → ↑ осмолярности

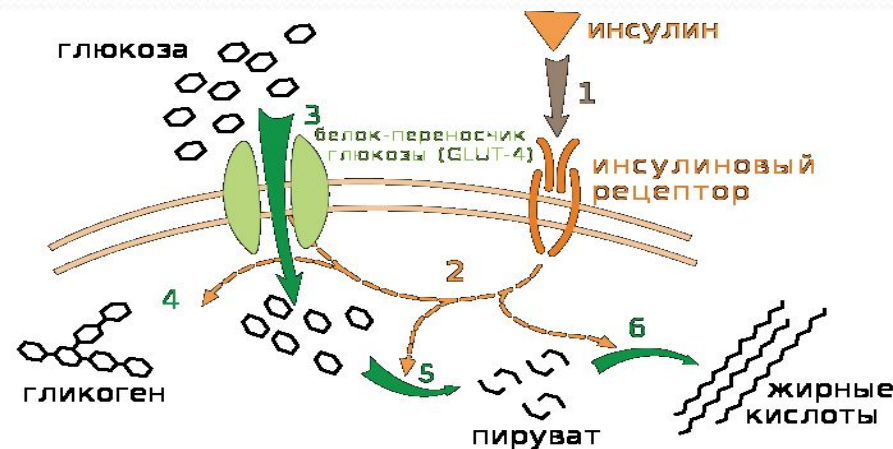
крови → раздражение

осморцепторов - периферических

(в крупных сосудах) и центральных

(в гипоталамусе)

→ **жажда**.



Связывание рецептора с инсулином (1) запускает активацию большого количества белков (2).

Например: перенос Glut-4-переносчика на плазматическую мембрану и поступление глюкозы внутрь клетки (3), синтез гликогена (4), гликолиз (5), синтез жирных кислот (6).

Лабораторные и клинические проявления СД

(продолжение)

2. Глюкозурия – появление глюкозы в моче.

Механизм.

У здорового человека глюкоза полностью реабсорбируется в почках из первичной мочи, в которую она фильтруется из плазмы крови.

Реабсорбция глюкозы – процесс активный – требует энергии и происходит с участием ферментов, активируемых инсулином.

Поэтому при СД ↓ интенсивность реабсорбции глюкозы в почках
→ глюкозурия.

Полиурия (до 8-10 л мочи в сутки) – клинический симптом.

Механизм.

Нереабсорбированная из первичной мочи глюкоза создает в канальцах почек высокое осмотическое Р, которое удерживает воду в канальцах и препятствует ее переходу в интерстиций почек.

Лабораторные и клинические проявления СД (продолжение)

3. Нарушение толерантности к глюкозе –

↓ устойчивости больных к углеводной нагрузке.

ИТ - лабораторный синдром, свидетельствующий о наличии латентного (скрытого) диабета или о повышенном риске развития СД 2 типа.

Уровень глюкозы в крови натощак слегка превышает N, глюкоза в моче отсутствует.

Механизм - ↓ секреции инсулина + нарушение чувствительности клеток к инсулину.

Определяется с помощью глюкозотолерантного теста (тест с сахарной нагрузкой) - позволяет определить, насколько эффективно глюкоза используется организмом.

Используется, когда есть симптомы диабета, а уровень глюкозы в крови натощак N (3,3-5,5 ммоль/л), или слегка превышает нормальные значения.

Определение («золотой стандарт» ВОЗ):

- измеряется уровень глюкозы натощак,

- больному перорально дается 75 г (у детей 1,75 г на кг массы тела) глюкозы (или 50 г сахарозы в 100 мл теплой воды – выпить в течение 5 минут).

Диагноз СД ставится, если через 2 часа ее уровень в крови > 11,1 ммоль/л.

Глюкозотолерантный тест

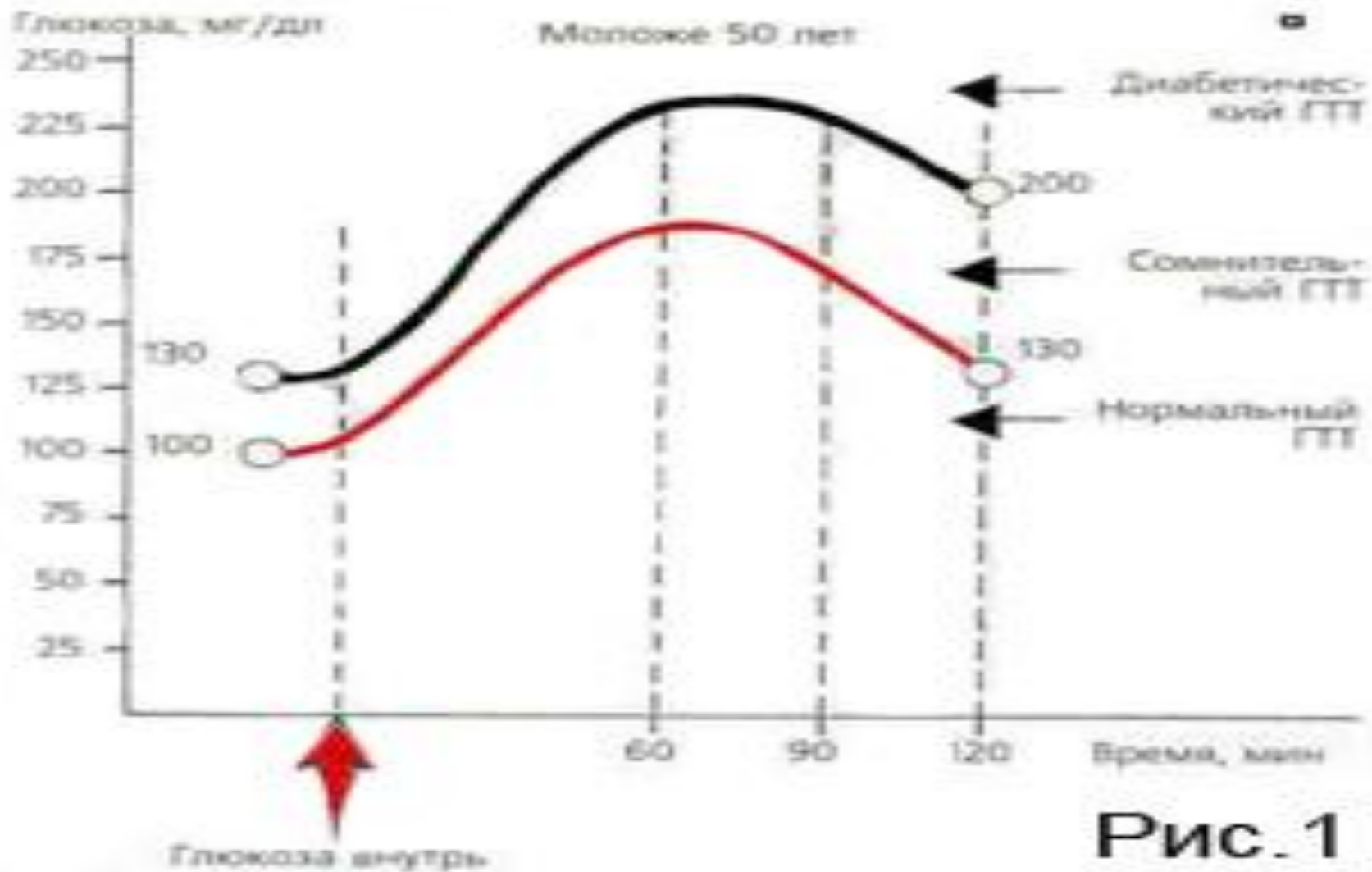


Рис. 1

Другие критерии диагностики СД

4. ↑ содержания в крови гликозилированного (гликированного) Hb (HbA1: a, b, c).

В норме составляет 4-6% от общего количества HbA.

У больных диабетом > 6% (может достигать - 12-15%).

↓ HbA1c на 2% и 3% - ↓ риск смерти при СД 2 типа на 42% и 63%, соответственно.

HbA1 - Hb, к молекуле которого неферментативным путем необратимо присоединяется глюкоза.

Чем выше уровень глюкозы, тем активнее процесс (после нормализации уровня глюкозы в крови уровень глиHb восстанавливается до нормы в среднем через 4-6 недель).

Поэтому уровень глиHb используется для оценки компенсации СД.

↑ уровня глиHb – свидетельство гипергликемии за 2-3 месячный период времени.

Соответственно, СД плохо компенсирован; необходимо выяснить с чем это было связано:

- с нарушением диеты, либо

- назначена несоответствующая доза инсулина (т.е. проводится с целью оценки эффективности терапии СД. **Рекомендации ВОЗ – необходимо измерять уровень HbA1 не реже, чем раз в 3 месяца).**

Диагностика гестационного СД

Заподозрить развитие у женщины СД беременных можно по анализу крови, в котором уровень глюкозы достигает:

- 4,8-6,0 ммоль/л, а также, если уровень сахара в крови, взятой натощак из пальца,
- превышает 6,0 ммоль/л.

Для точной диагностики сахарного диабета беременных применяется тест с глюкозой.

Вода с 50 г сахара выпивается за полчаса и часа до анализа крови из вены.

Данный уровень сахара в крови показывает скорость его переработки организмом беременной.

Если он превышает 7,7 ммоль/л, то женщине ставят диагноз гестационного диабета.

Обычно такой анализ проводится с 24 по 28 неделю.

Нарушения липидного обмена

Лучше изучены для СД 1 типа.

Абсолютный дефицит инсулина нарушает обмен липидов на уровне:

- **адипоцитов** (жировые клетки) и
- **гепатоцитов** (клетки печени).

I. Адипоциты - происходит значительное «истощение» жировых депо:

- ↓ **синтез ТГ** (дефицит липопротеинлипазы для их синтеза),
- **резко ↑ распад ТГ** (→ гипертриглицеридемия, ее степень коррелирует с уровнем гликемии) – **выраженный липолиз**.

↓
Клиническое проявление - ↓ массы тела.

Нарушения липидного обмена (продолжение)

Расщепление ТГ формирует большой объем СЖК

→ выбрасываются в кровоток

→ **СЖК** по портальной вене (коротким путем) поступают в печень.

II. Гепатоциты.

В печени СЖК утилизируются двумя путями:

1. Используются для ресинтеза ТГ

→ ↑ содержание жиров в печени – жировая инфильтрация печени;

Нарушения липидного обмена (продолжение)

2. Большая часть **ОКИСЛЯЕТСЯ** до ацетил-КоА:

←

из-за нарушения утилизации АцКоА
в цикле Кребса, ↑ количество субстрата,
из которого синтезируются кетоновые
тела (кетокислоты – ацетоуксусная
и β-оксимасляная кислоты, и ацетон).

+ одновременное ↓ внепеченочного
разрушения тканями кетоновых тел

→ ↑ концентрации кетоновых тел
в крови (кетонемия).

↓

В избытке
начинает образовываться ХС (в
составе ЛПНП)
→ АТС (у больных СД ≈ через 10 лет).

Нарушения белкового обмена

Инсулин – мощный анаболический гормон (стимулирует синтез нуклеиновых кислот, ↑ синтез белка - для роста тканей и формирования мышечной массы).

Дефицит инсулина → ↑ катаболизма (преобладают процессы распада белка, особенно в лимфоидной ткани и в мышцах, что сопровождается ↑ содержания аминокислот (гипераминоацидемия) и мочевины (из-за стимуляции процессов дезаминирования) в крови, потерей организмом азота).

Клинические проявления:

- развивается иммунодефицит (у больных – рецидивирующие гнойные заболевания; хронические инфекции мочевыводящих и половых путей; пневмония и др. Нередко тяжелые инфекции являются одной из причин смерти);
- ↓ репаративные процессы:
 - плохо заживают раны (в том числе и операционные),
 - плохо срастаются переломы;
- отмечается потеря веса, слабость в мышцах;
- при детском диабете – нарушаются рост и физическое развитие.

Диабетическая стопа

Поражение стоп больного в виде гнойно-некротических процессов, язв и костно-суставных поражений, возникающее на фоне изменения периферических нервов, сосудов, кожи и мягких тканей, костей и суставов.

Является основной причиной ампутаций у больных СД.



Водно-электролитный обмен

Экскреция кетоновых тел почками уменьшает содержание в организме связанных оснований, что ведет к дополнительной потере натрия.

Это означает ослабление ионного «скелета» внеклеточной жидкости и соответственно прогрессирующее уменьшение способности организма удерживать воду.

Дегидратации способствует полиурия, обусловленная гипергликемией и увеличением содержания мочевины в крови.

Прогрессирующая потеря воды приводит к:

- клеточной дегидратации,**
- выходу электролитов (калия) из клетки во внеклеточную жидкость (↓ калия клетками способствует усиленный распад белков при отсутствии инсулина) с последующей его потерей.**

Классификация осложнений

I. Острые – кома:

- **собственно диабетическая:**
 - кетоацидотическая,
 - гиперосмолярная,
 - лактацидотическая,
- **гипогликемическая**

II. Поздние (развитие сосудистой патологии) – диабетические ангиопатии:

- **микроангиопатии,**
- **макроангиопатии**

Кетоацидотическая кома

Обусловлена токсическим влиянием кетоновых тел на клетки ЦНС (блокируют выработку энергии в нейронах мозга, необходимую для их функционирования. «Свет гаснет – возникает кома»).

Симптомы:

Запах ацетона изо рта (похож на запах прокисших фруктов);

Быстрое утомление, слабость;

Головная боль;

Снижение аппетита, а затем – отсутствие аппетита, отвращение к пище;

Боли в животе;

Возможны тошнота, рвота, понос;

Шумное, глубокое, учащенное дыхание.

Гиперосмолярная кома

Встречается главным образом у пожилых больных с СД 2 типа.

Механизм

Обезвоживание клеток ЦНС (головного мозга) –



В интерстициальном пространстве - ↑ уровня глюкозы

→ ↑ осмотическое Р

→ перемещение воды из клеток ЦНС в интерстициальное пространство.

Лечение

На догоспитальном этапе – в/в (капельное) введение гипотонического (0,45%) р-ра NaCl (для нормализации осмотического Р).

В стационаре - при резком снижении АД – мезатон или допамин.

Целесообразно (как и при других комах) - проведение оксигенотерапии.

Лактацидотическая кома

Чаще возникает у больных старше 50 лет на фоне сердечно-сосудистой, печеночной и почечной недостаточности, пониженного снабжения тканей кислородом (гипоксия) и, как следствие этого, накопления в тканях молочной кислоты.

Механизм

Накопление в крови молочной кислоты

Гипоксия

- активация анаэробного гликолиза
- накопление избытка молочной кислоты
- метаболический ацидоз.

В норме молочная кислота быстро из крови поступает в печень → образование гликогена.

При лактат-коме образуется избыточное количество молочной кислоты

- превышение возможности ее использования печенью для синтеза гликогена.

Гипогликемическая кома

Этиология

- передозировка инсулина или пероральных сахароснижающих препаратов,
- нарушение диеты (несвоевременность или прием пищи с недостаточным содержанием углеводов),
- интенсивная физическая нагрузка,
- прием салицилатов, β -адреноблокаторов на фоне инсулинотерапии или лечения пероральными сахароснижающими средствами,
- \uparrow чувствительности к инсулину у больного с СД (при диабетической нефропатии; употребление алкоголя; снижение функции надпочечников).

Патогенез

- \downarrow утилизации глюкозы клетками ЦНС и
- выраженный энергетический дефицит.

Микроангиопатии

М. – это комплекс специфических (характерны только для СД) патологических изменений в сосудах микроциркуляции (артериолы, капилляры, вены, межмикрососудистые анастомозы) и периваскулярных зонах, включающих:

- **утолщение** (за счет избыточного синтеза коллагена IV типа – гликозилированный коллаген < растворим и > устойчив к действию коллагеназы, что приводит к его избыточному накоплению в базальной мембране капилляров; протеогликанов; фибронектина; ламинина) **И**

разволокнение базальной мембраны (+ отложение в ней ИК),

- **нарушение избирательной проницаемости сосудистой стенок** (↑ проницаемости для белков плазмы и других макромолекул) **И**

- **локальное разрастание эндотелиоцитов** (пролиферация эндотелия вследствие нарушения обмена полисахаридов) **И ГМК.**

В результате - резко ↓ суммарный просвет микрососудов и развивается ишемия органов.

Больше всего страдают:

- клубочки почек – нефропатия, что нередко ведет к ХПН,
- сетчатка глаза (ретинопатия) - нередко ведет к слепоте.

Микроангиопатии (продолжение)

Механизмы микроангиопатий

Главный патогенетический фактор - хроническая ГИПЕРГЛИКЕМИЯ - индуцирует ряд патологических механизмов (каскад биохимических нарушений), реализующих глюкозотоксичность на сосуды:

- **происходит гликирование белков мембран эндотелиоцитов, базальной мембраны (↑ количества гликозилированных белков, обладающих антигенной активностью по отношению к стенке сосуда) и других белков, с нарушением их свойств;**

(В частности, нарушается трансмембранная передача сигнала.

Имеют значение и внутрисосудистые факторы - гликозилированный гемоглобин, обладая повышенным сродством к кислороду, способствует ↓ pO_2 в крови, а тем самым и ишемии органов и тканей.

Повышенное гликозилирование белков приводит к необратимым структурным внутрисосудистым изменениям, которые инициируют накопление иммунных комплексов.

Несколько гликозилированных белков могут соединяться друг с другом через остатки 3-дезоксиглюкозы.

При этом образуются перекрестно сшитые гликозилированные белки.

Связывание таких белков с рецепторами на макрофагах и эндотелиальных клетках стимулирует синтез и секрецию цитокинов, эндотелина-1 и тканевого фактора).

Механизмы микроангиопатий (продолжение)

- **повышенное аутоокисление глюкозы**

- **активация процессов ПОЛ**

- **накопление свободных радикалов** (→ множество патологических процессов: нарушение функции митохондрий и внутриклеточный энергетический дефицит, изменение свойств мембран, эндотелиальная дисфункция, изменения в синтезе ненасыщенных жирных кислот и простагландинов, гиперкоагуляция и др.)

- **повреждение мембран,**

- **глюкоза локально в тканях ↑ содержание ангиотензина II**

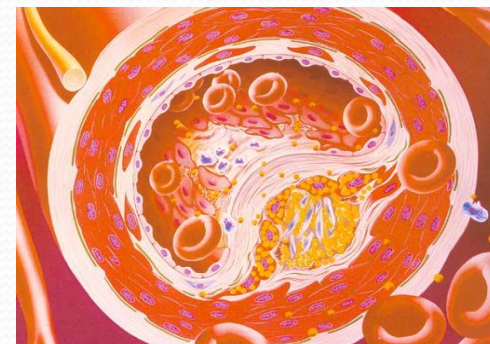
- **стимулирующее действие на иммунокомпетентные клетки**

- **активация продукции некоторых цитокинов** (IL-1, IL-6 и IL-8, интерферон, ФНО) (например, в почках - ↑ в 1000 раз).

Диабетические макроангиопатии

МА - поражения артерий крупного и среднего калибра, с образованием на их эндотелии атеросклеротических бляшек (которые могут кальцифицироваться и изъязвляться, способствуя локальному тромбообразованию, окклюзии просвета сосуда).

Риск развития АТС при СД в 4-5 раз выше, чем в среднем в популяции (особенно среди женщин).



С одной стороны - не являются специфическими осложнениями СД, но с другой

– это проявления диабетической МА в силу специфики атеросклеротического процесса:

- мультисегментарность поражения артерий,
- более бурное течение,
- возникновение в молодом возрасте (как у мужчин, так и у женщин),
- слабый ответ на лечение антитромботическими препаратами, и др.

Макроангиопатии при СД (продолжение)

Диабетические МА (в соответствии с локализацией и клиническими проявлениями) подразделяются на:

- поражения сосудов сердца (ИБС, инфаркт миокарда),
- поражения сосудов мозга (острое и хроническое нарушения мозгового кровообращения),
- поражения периферических артерий, в том числе нижних конечностей (гангрена).

Механизм МА

Основное - гипергликемия:

• неферментативное гликозилирование белков

- образование свободных радикалов (обладают мощной окислительной активностью)
- ↑ проницаемости и ↓ эластичности сосудов (+ изменение функции энзимов и обмена липопротеидов),

• гликозилированные ЛПНП:

- не распознаются рецепторами ЛПНП в печени, поэтому концентрация ЛПНП в плазме возрастает (напротив, гликозилированные ЛПВП метаболизируются в печени гораздо быстрее, чем нормальные ЛПВП);
- легко окисляются и имеют большое сродство к макрофагам → образование «пенистых клеток» (основной элемент атерогенеза).

Макроангиопатии при СД (продолжение)

Дополнительно:

- **↓ ЛПВП + ↑ ЛПНП** (нарушения липидного обмена + АГ (наблюдается у 40-60% больных СД) **(ведущий фактор в развитии диабетической нефропатии)**
 - нарушение элиминации атерогенных фракций липопротеидов
 - ускорение АТС,
- **усиление пролиферации ГМК артерий** (под действием избыточного количества гормона роста),
- **повышенный синтез тромбоксана**
 - способствует адгезии тромбоцитов и выделению митогена.

Профилактика осложнений

Контроль АД.

Преимущество отдаётся:

- метаболически нейтральным (ИАПФ, сартаны) и
- метаболически позитивным (моксонидин) препаратам.

Назначение гиполипидемической терапии:

- различных препаратов из группы статинов (контроль ТГ, ЛПНП и повышение ЛПВП и снижение прогрессирования ретинопатии, нейропатии, ИБС),
- комбинация фенофибрата и статинов у пациентов высокого риска с макросудистыми осложнениями в анамнезе.

Прогноз

В настоящее время прогноз при всех типах СД условно благоприятный.

При адекватно проводимом лечении и соблюдении режима питания:

- сохраняется трудоспособность,**
- прогрессирование осложнений значительно замедляется или полностью прекращается.**

Однако следует отметить, что в большинстве случаев в результате лечения причина заболевания не устраняется, и терапия носит лишь симптоматический характер.