

Патофизиология углеводного обмена. Сахарный диабет

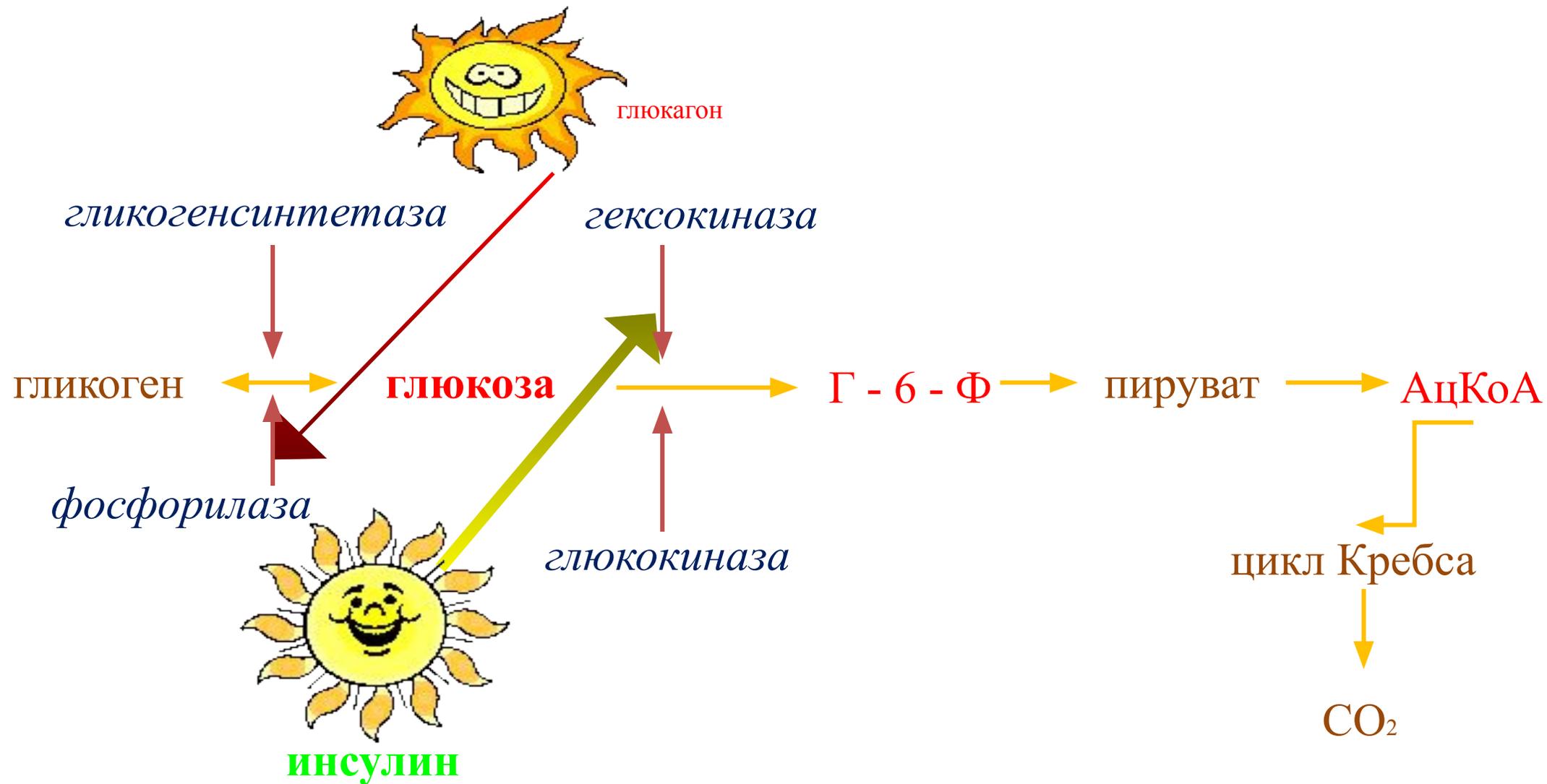


Метаболизм глюкозы

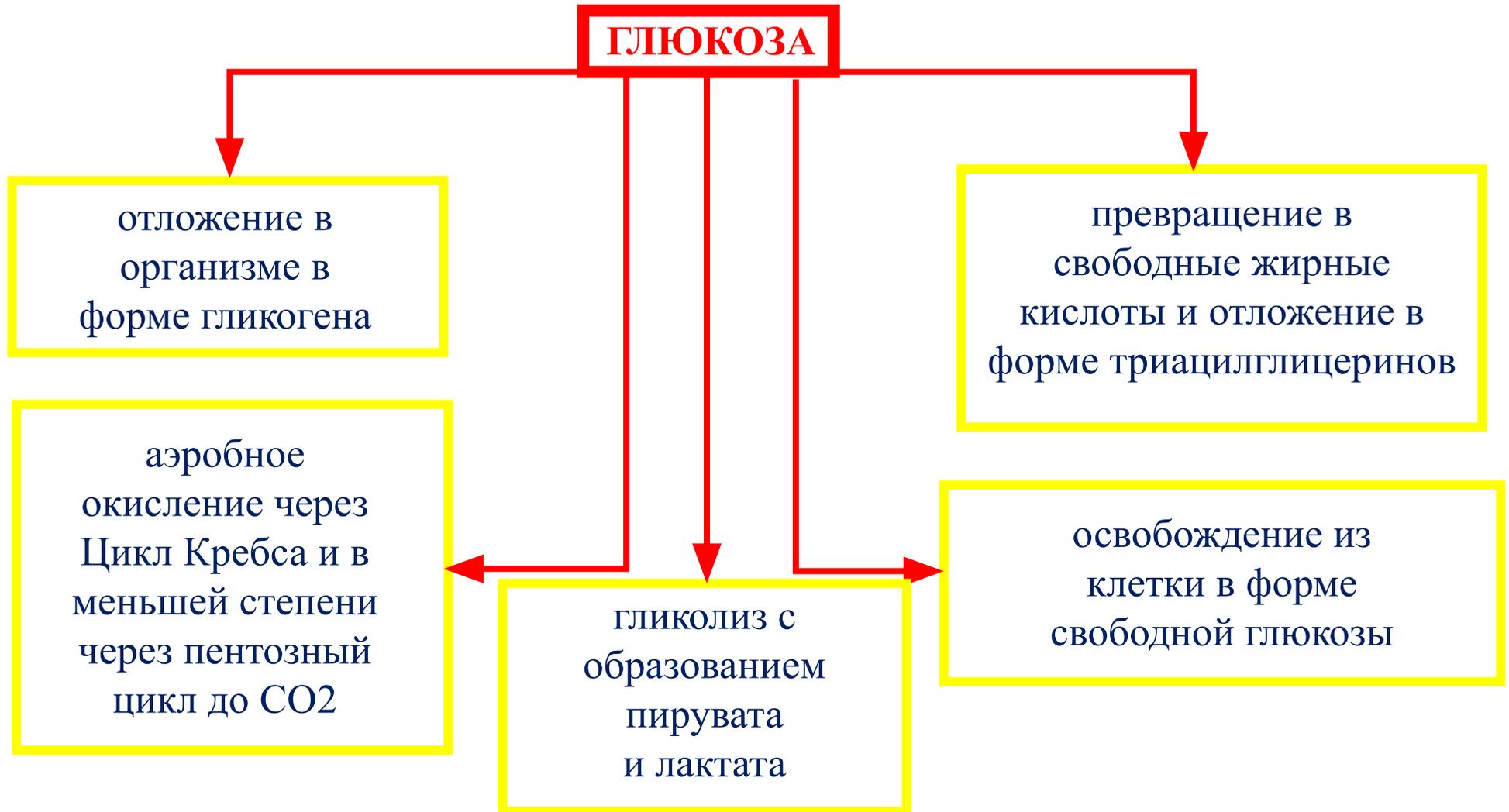
Глюкоза подвергается следующим основным метаболическим превращениям:

- 1) накопление в виде гликогена;
- 2) окисление через гликолиз (анаэробное окисление, или путь Эмбдена-Мейергофа) до пирувата и лактата;
- 3) окисление через цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса) или в меньшей степени через пентозный цикл до CO_2 ;
- 4) превращение в жирные кислоты и накопление в виде триглицеридов;
- 5) высвобождение из клетки в виде свободной глюкозы.

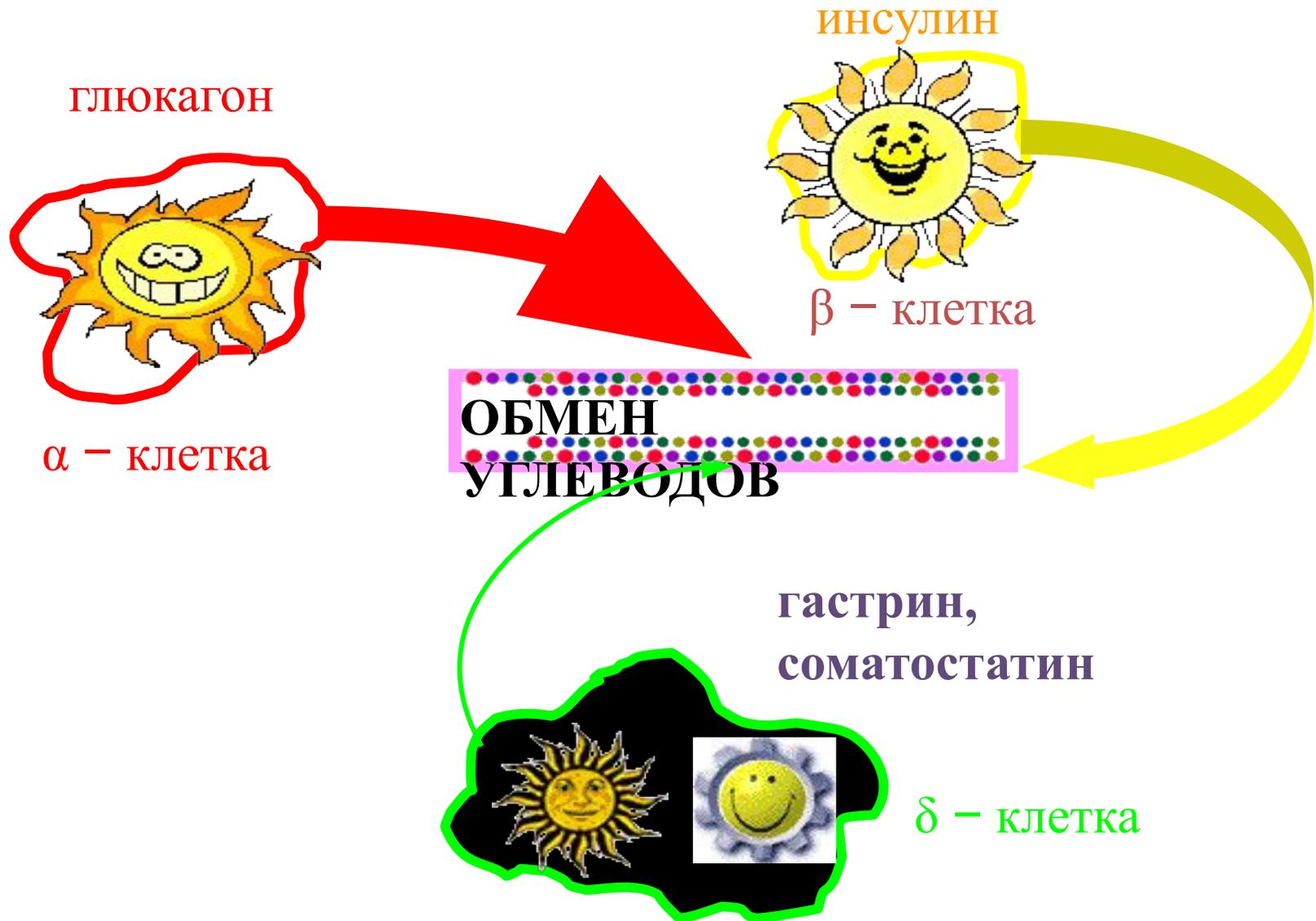
Динамика метаболизма глюкозы в организме



Основные пути метаболизма глюкозы в организме

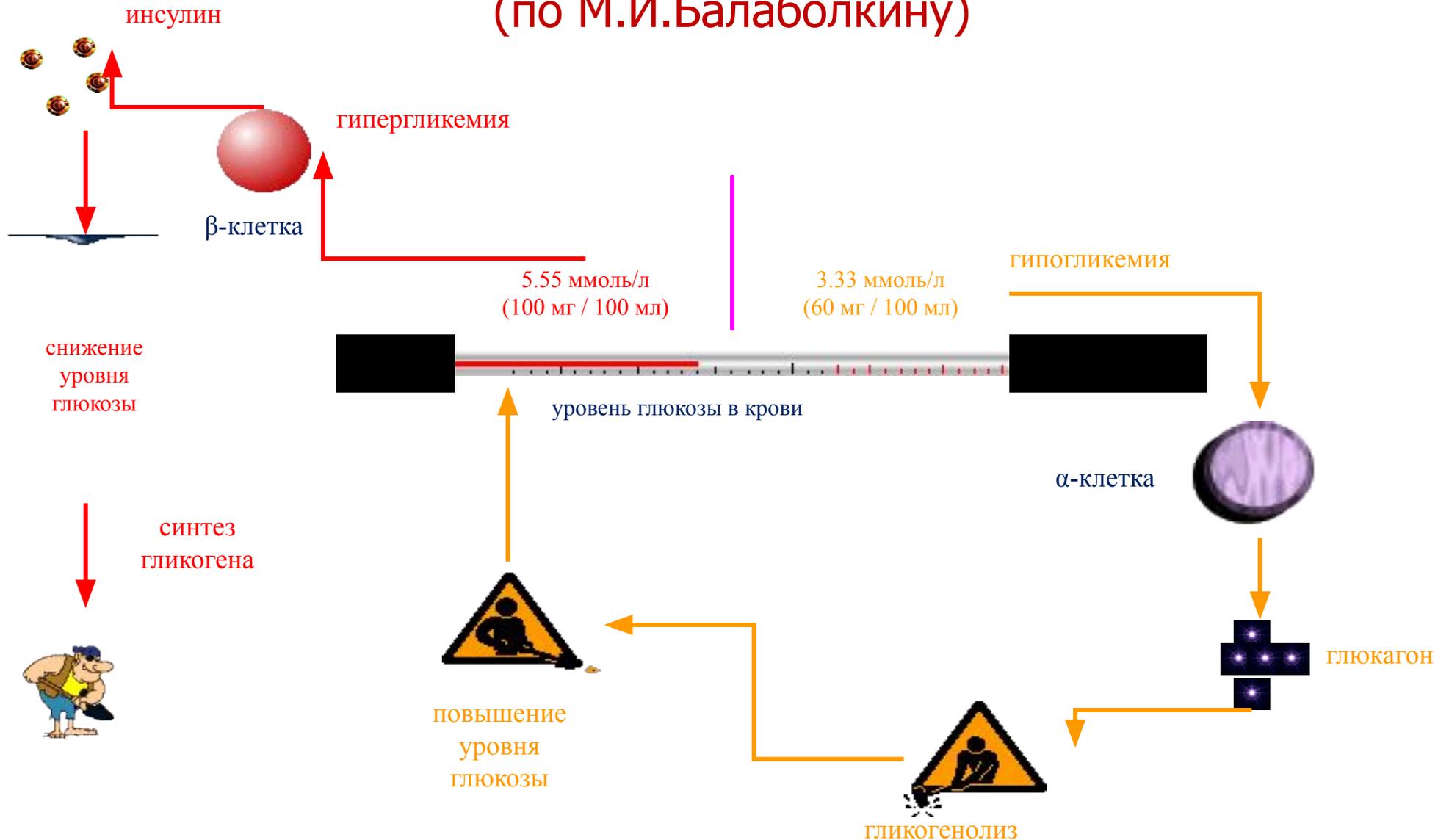


Клетки островков Лангерганса и их гормоны



Участие инсулина и глюкагона в метаболизме ГЛЮКОЗЫ

(по М.И.Балаболкину)

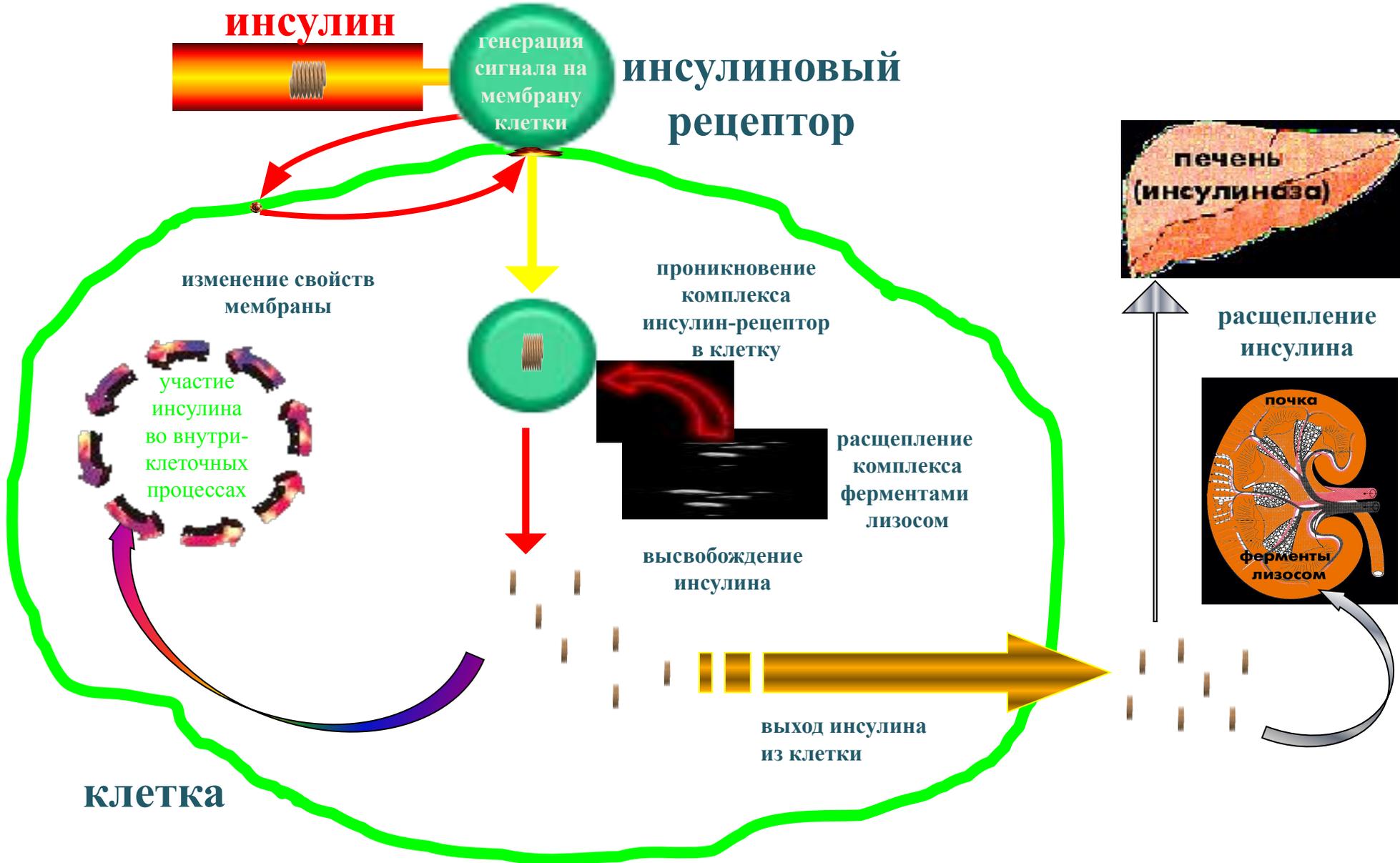


Регуляция обмена углеводов

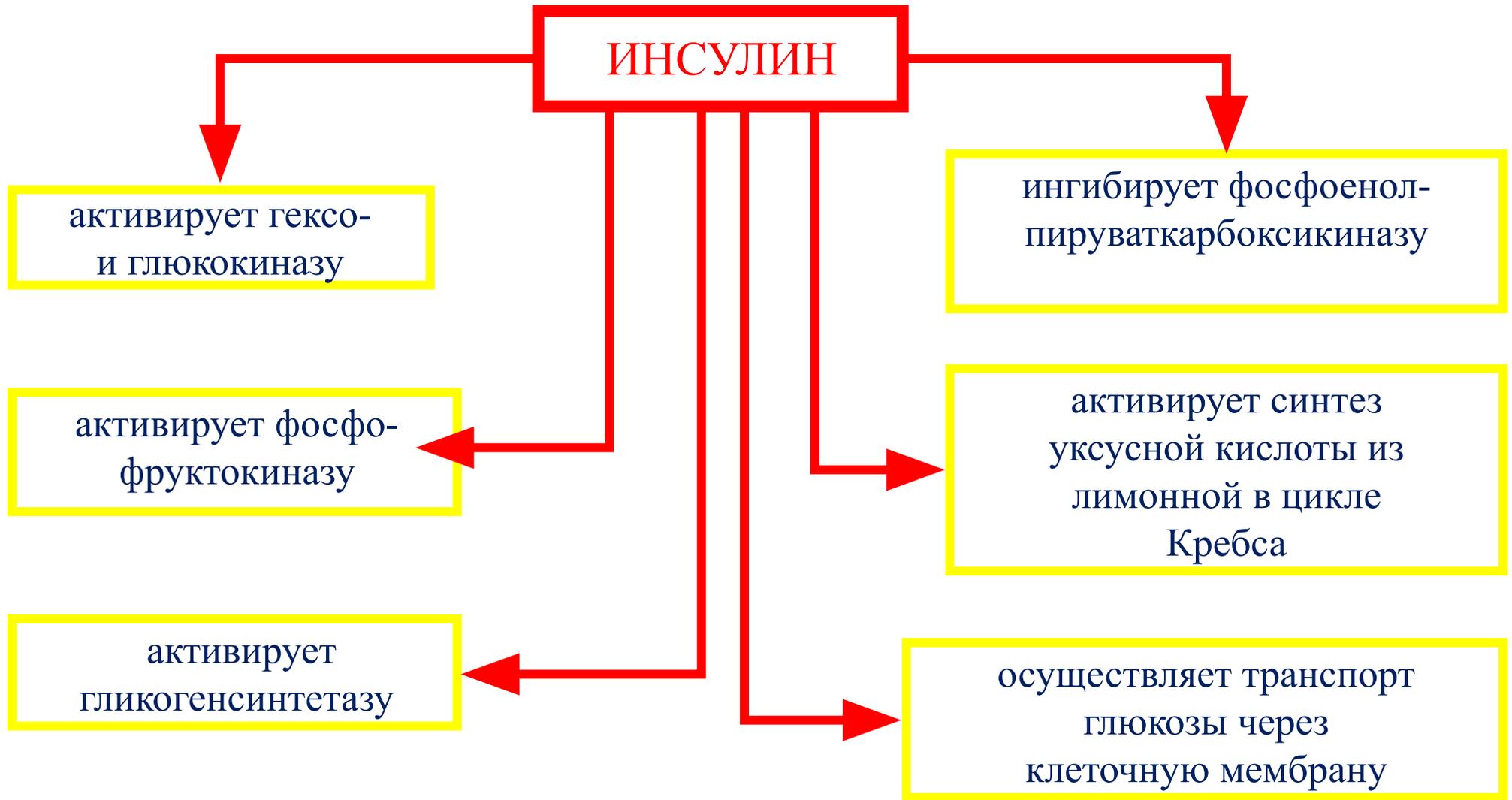
Центральным звеном регуляции уровня глюкозы является гипоталамус. Регулирующие влияния реализуются вегетативными нервами и гуморальным путем, включающим эндокринные железы.

- Процессы **поставки глюкозы в кровь стимулируются**: катехоламинами (адреналин, норадреналин), глюкокортикоидами (кортизон, гидрокортизон), СТГ, тироксином, глюкагоном (продуцируется α -клетками поджелудочной железы).
- Процессы **выхода глюкозы из крови в ткани стимулируются *инсулином***.

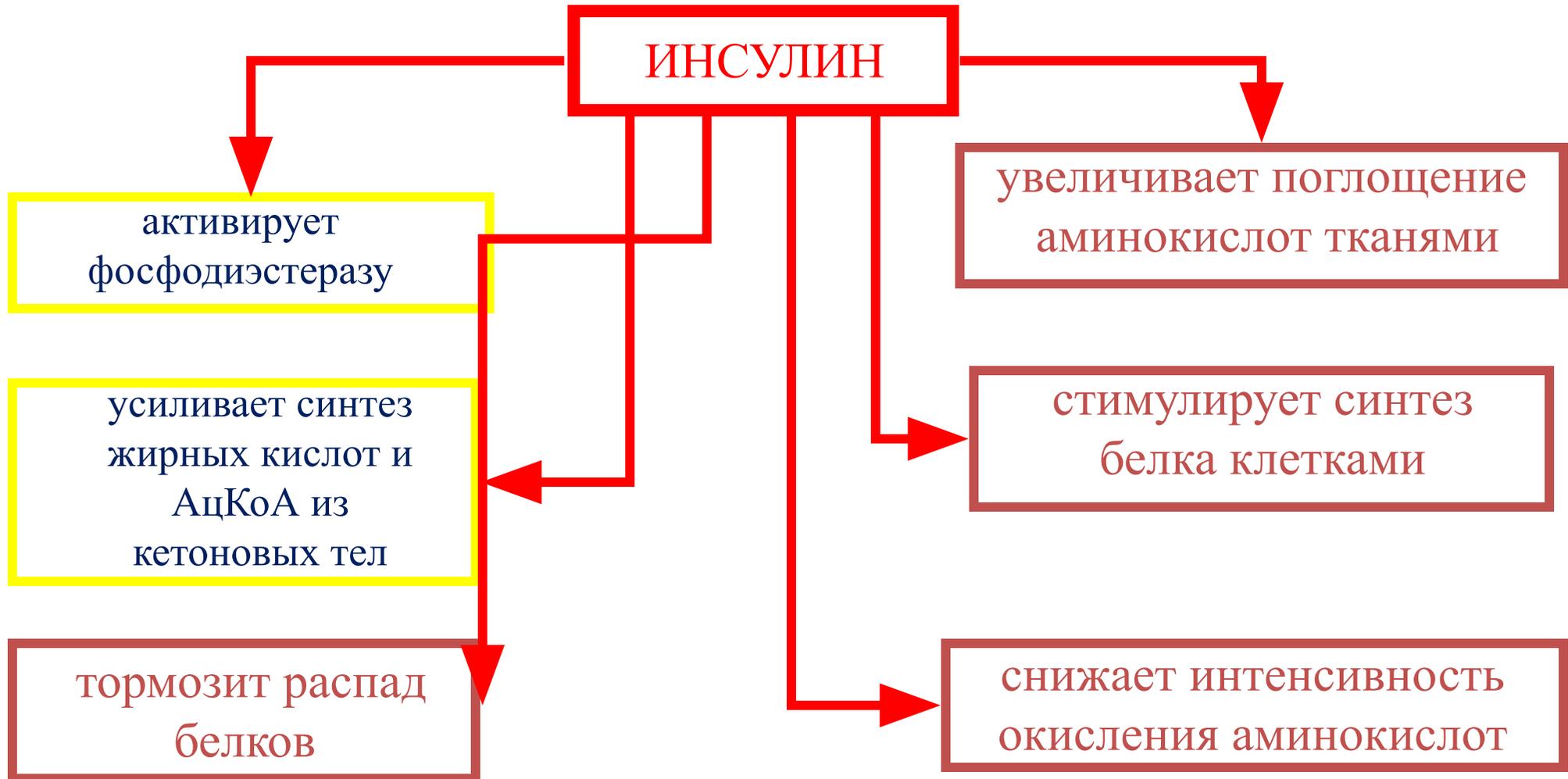
Схема метаболизма инсулина



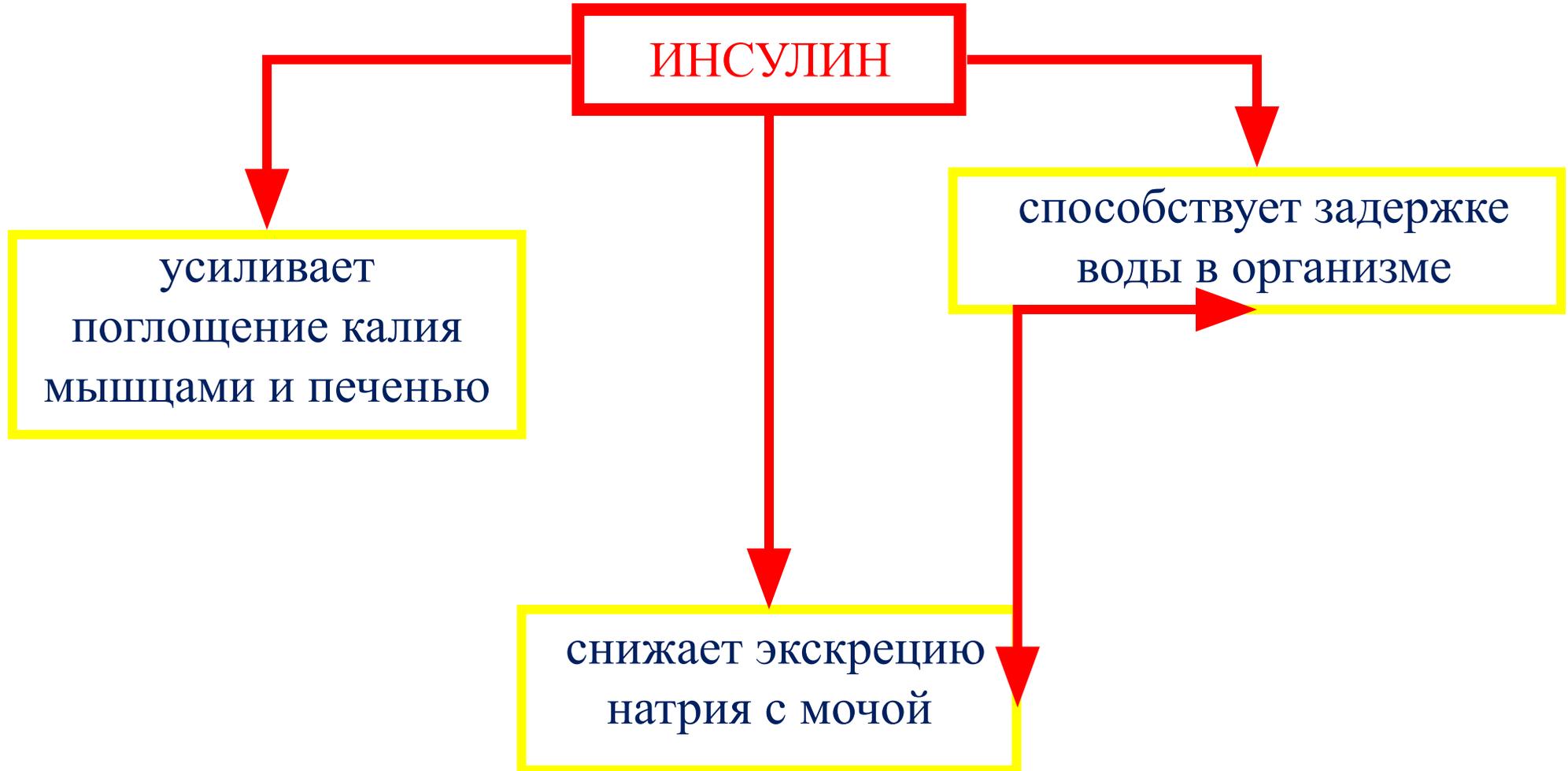
Основные точки приложения инсулина в углеводном обмене



Основные точки приложения инсулина в обмене жиров и белков



Основные точки приложения инсулина в обмене воды и электролитов



Стимуляторы секреции и антагонисты инсулина

Стимуляторы



глюкоза

аминокислоты

жирные кислоты

кишечные гормоны

β -адреномиметики

холиномиметики

инсулиназа



глюкоза



инсулин

Антагонисты



адреналин

норадреналин

глюкокортикоиды

глюкагон

соматостатин

соматотропин

β -адреноблокаторы

простагландин А

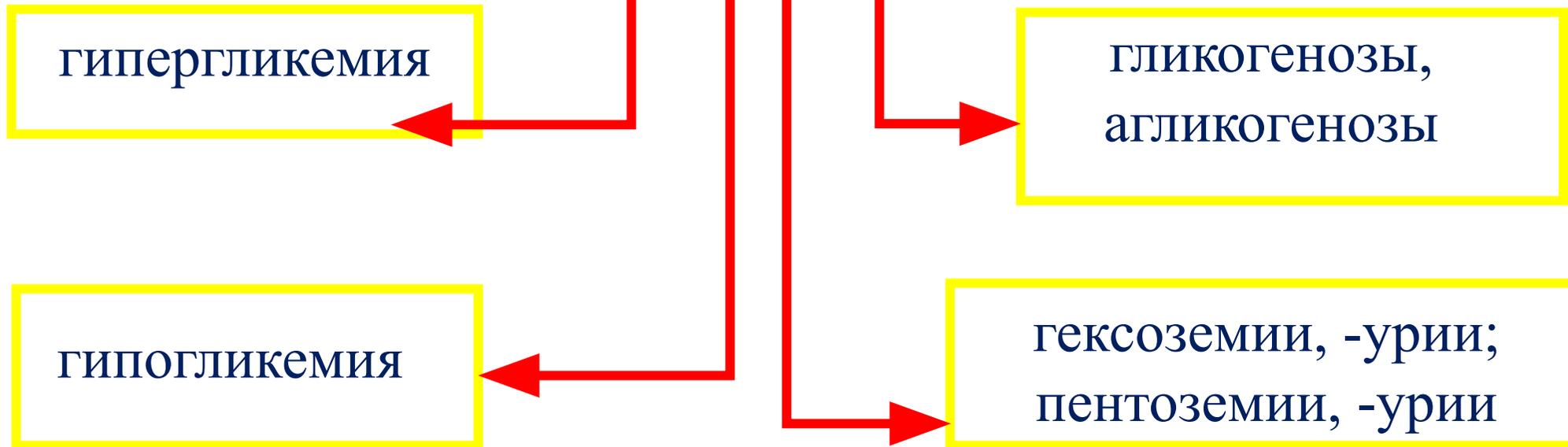
Типовые формы нарушения углеводного обмена

гипергликемия

гликогенозы,
агликогенозы

гипогликемия

гексоземии, -урии;
пентоземии, -урии



ГИПЕРГЛИКЕМИЯ

(греч. hyper –над, выше + glykys –сладкий + haima –кровь)

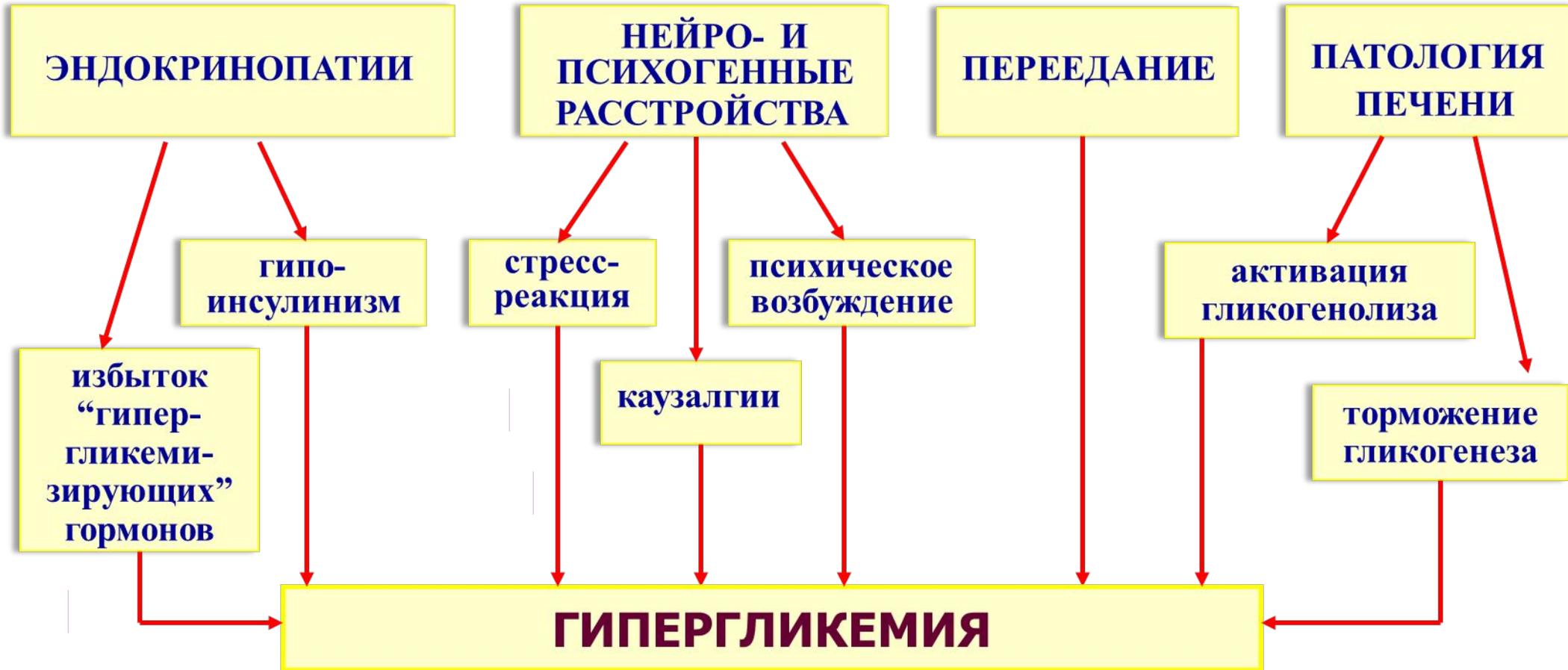
- * Типовая форма патологии углеводного обмена (или состояние), которая характеризуется увеличением содержания глюкозы в плазме крови натошак выше нормы



Виды гипергликемии

- **Алиментарная**
- **Эмоциональная гипергликемия (нейрогенная).** Возникает при стрессе, боли: возбуждение коры → иррадиация на нижележащие отделы → по симпатическим путям к печени → усиливается гликогенолиз и тормозится переход углеводов в жир.
- **Гипергликемия при судорожных состояниях.** Происходит расщепление гликогена мышц и образование большого количества молочной кислоты, из которой в печени синтезируется глюкоза.
- **Гормональные гипергликемии.** При нарушении функций эндокринных желез, гормоны которых участвуют в регуляции углеводного обмена (↑ продукции глюкагона и СТГ, АКТГ и т.д).
- **Гипергликемия при некоторых видах наркоза (кетаминовом).** Обусловлена возбуждением симпатических центров и выходом адреналина из надпочечников.
- **!! Гипергликемия при недостаточности инсулина.** Является наиболее выраженной и постоянной. Недостаточность инсулина может быть панкреатической (абсолютной) и внепанкреатической (относительной).

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ГИПЕРГЛИКЕМИИ



Возможные последствия гипергликемии

```
graph TD; A[Возможные последствия гипергликемии] --> B[Гипергликемический синдром]; A --> C[Гипергликемическая кома]; B --- D[стойкое повышение концентрации глюкозы до 190-210 мг% (10,5-11,5 ммоль/л)]; C --- E[повышение концентрации глюкозы до 400-600 мг% (22,0-28,0 ммоль/л) и более, потеря сознания];
```

Гипергликемический
синдром

стойкое повышение
концентрации глюкозы до
190-210 мг%
(10,5-11,5 ммоль/л)

Гипергликемическая
кома

повышение концентрации
глюкозы до 400-600 мг%
(22,0-28,0 ммоль/л) и более,
потеря сознания

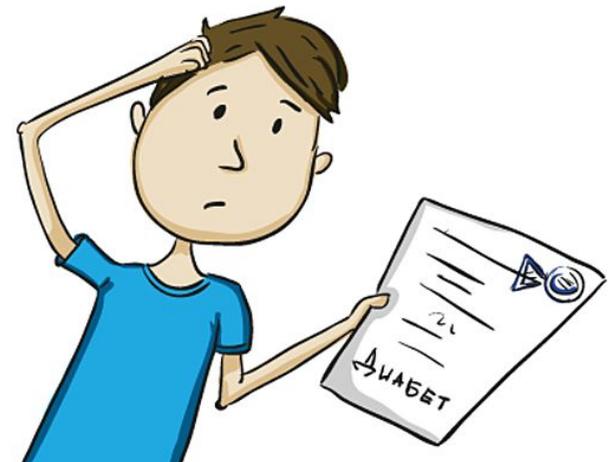
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

(лат. diabetes mellitus; diabetes - проникать через что-либо, mel - мёд)

- типовая форма патологии, патогенетическую основу которой составляет *ГИПОИНСУЛИНИЗМ*, приводящий к нарушению всех видов обмена веществ, развитию микро- и макроангиопатий и иммунной недостаточности.

Общая заболеваемость СД = 1,0 – 6,0%

Среди лиц с избыточной массой тела = 10,0-30,0%



Первичная абсолютная инсулиновая недостаточность может быть обусловлена:

- **хроническим панкреатитом** (20–40 % больных страдают диабетом);
- **опухолями поджелудочной железы** (признаки диабета у 8–10 % больных);
- **гемохроматозом** (наследственное заболевание, характеризующееся повышенным всасыванием в кишечнике железа и его накоплением в различных тканях, в том числе и в поджелудочной железе) 30–80 % страдают диабетом;
- **повреждением железы**, вызванным ее кальцификацией, склерозом сосудов, инфекционными процессами, кистами, а также аутоиммунным механизмом. Причиной первичной альтерации этих клеток могут быть вирусные и другие инфекционные заболевания, возможно — некоторые токсические воздействия.

Причины и механизмы абсолютной инсулиновой недостаточности

- Дефицит субстратов (аминокислот) для синтеза инсулина;
- Дефицит стимулов биосинтеза инсулина (аминокислот – аргинина, лейцина, ЖК, гормонов- СТГ, Т3, Т4, глюкагона, АКТГ; глюкозы);
- Дефицит трансмембранных «транспортёров» (рецепторов) глюкозы – ГЛЮТ-2, ГЛЮТ-1;
- Мутации генов инсулина (проинсулина) и уменьшение синтеза проинсулина;
- ↓ образования инсулина из проинсулина;
- Нарушение депонирования инсулина в секреторных гранулах;
- ↓ освобождения инсулина из секреторных гранул (процесс экзоцитоза);
- ↓ количества β-клеток

► ► **снижение содержания инсулина в крови**

ДИАБЕТ

первичный
(спонтанный)

вторичный

нарушение
толерантности к глюкозе

диабет
беременных

инсулинозависимый (1-го
типа)
инсулинонезависимый (2-го
типа)

относительный

абсолютный

при повреждении pancreas

ишемия

атеросклероз

кровоизлияние

опухоли

воспаление

травмы

инфекции

лекарства

при гипер-
функции
первично
интактной
pancreas

при избытке
СТГ

при гипер-
тиреозе

при избытке
глюкокорти-
коидов

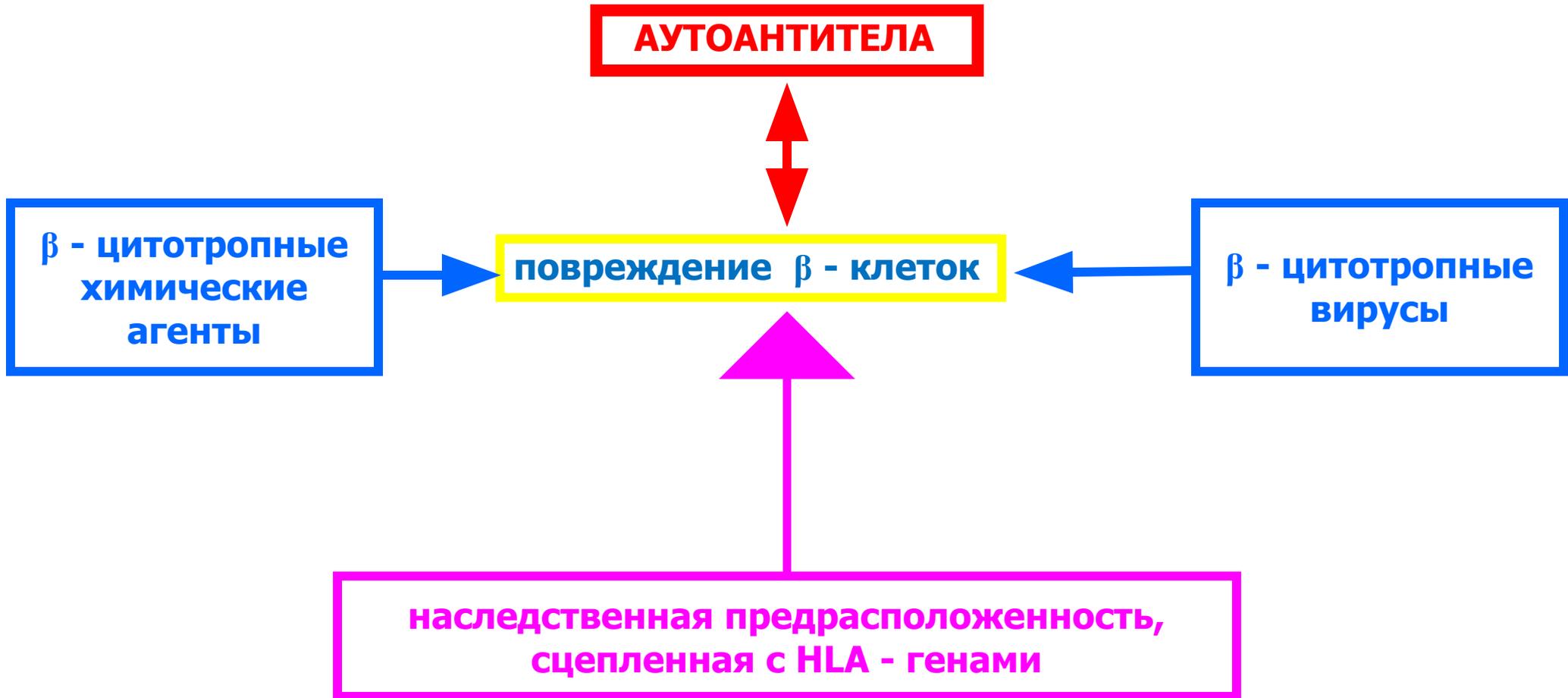
при избытке
инсулиназы

при иммунном
разрушении
инсулина

при избытке
 γ - глобулинов

врожденное
снижение
чувствительности
тканей к инсулину

Этиология инсулинозависимого диабета (по А.В.Атаман)



Кардинальные признаки СД

- **Гипергликемия** (содержание глюкозы в крови возрастает в 4–6 раз — до 12–30 ммоль/л);
- **Глюкозурия** (при $> 8,8$ ммоль/л глюкозы в крови);
- **Полиурия;**
- **Гиперкетонемия и кетонурия;**
- **Гиперазотемия, гиперлипидемия (5-10% и $>$);**
- **Полидипсия** (вследствие полиурии, гиперосмии крови и сухости слизистой оболочки полости рта, глотки).

Стандартная проба на толерантность к глюкозе (СПТГ)

Кровь берется натощак, через 30, 60, 90 и 120 мин после приема глюкозы внутрь в дозе 1,75 г/кг массы тела. Дигностическим критерием СД является \uparrow концентрации глюкозы в плазме натощак $> 7,8$ ммоль/л (цельная кровь $> 6,1$, плазма $> 7,0$).

Сахарный диабет у мужчин и небеременных женщин: уровень глюкозы при СПТГ 120 мин $> 11,1$ ммоль/л при неоднократном определении. Проведение СПТГ не требуется для постановки диагноза СД, если по крайней мере дважды получен тощаковый уровень $> 7,8$ ммоль/л или разовый уровень глюкозы $> 11,1$ ммоль/л.

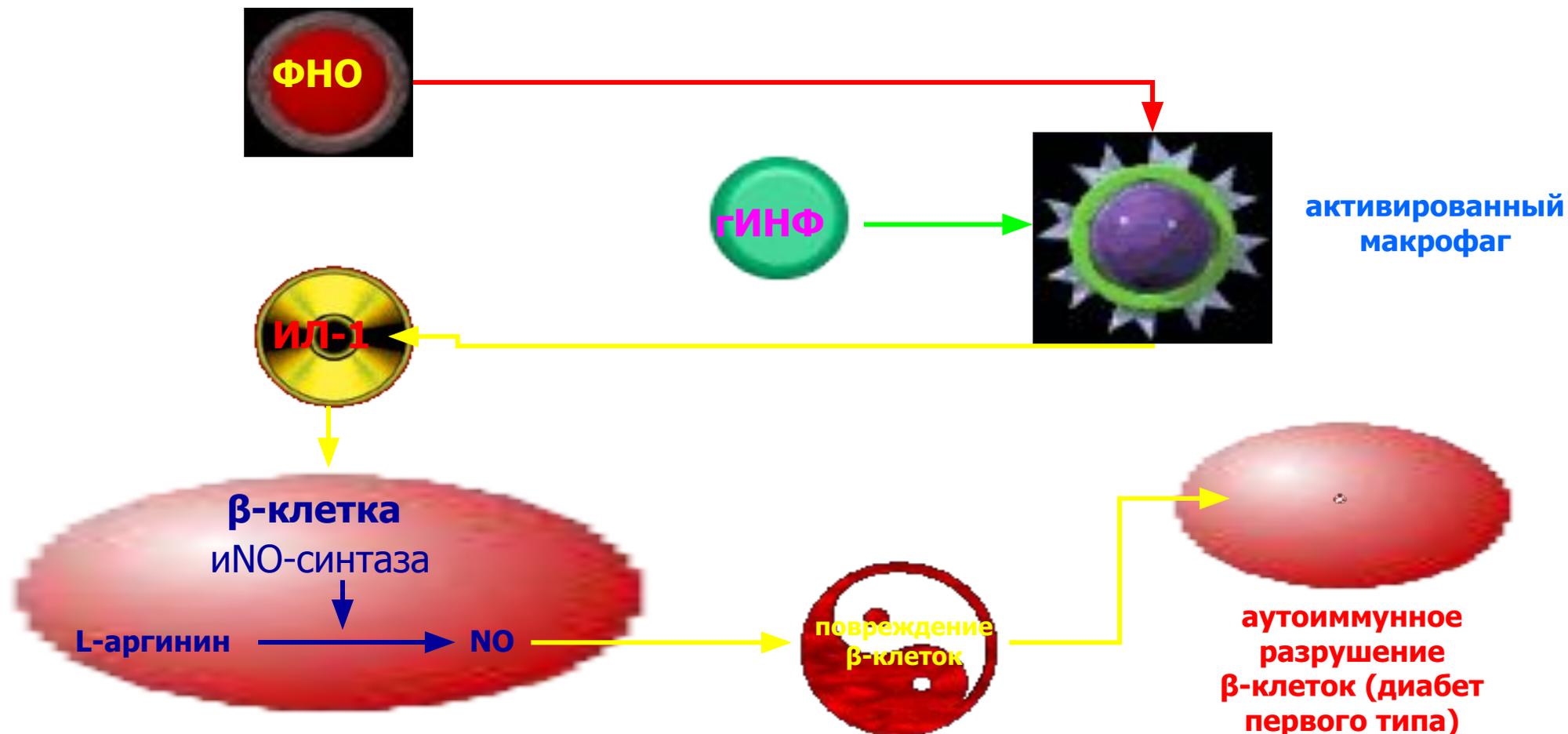
При СД определяется \uparrow уровня гликозилированного Hb в крови с 5-6% до 12-15%.

Нарушение толерантности к глюкозе у небеременных взрослых диагностируется: уровень натощак $< 7,8$ ммоль/л, через 2 часа — между 7,8 и 11,1 ммоль/л и в одной из других проб (через 30,60,90 мин) $> 11,1$ ммоль/л.

Инфекционный патогенез сахарного диабета (инсулинзависимого) типа

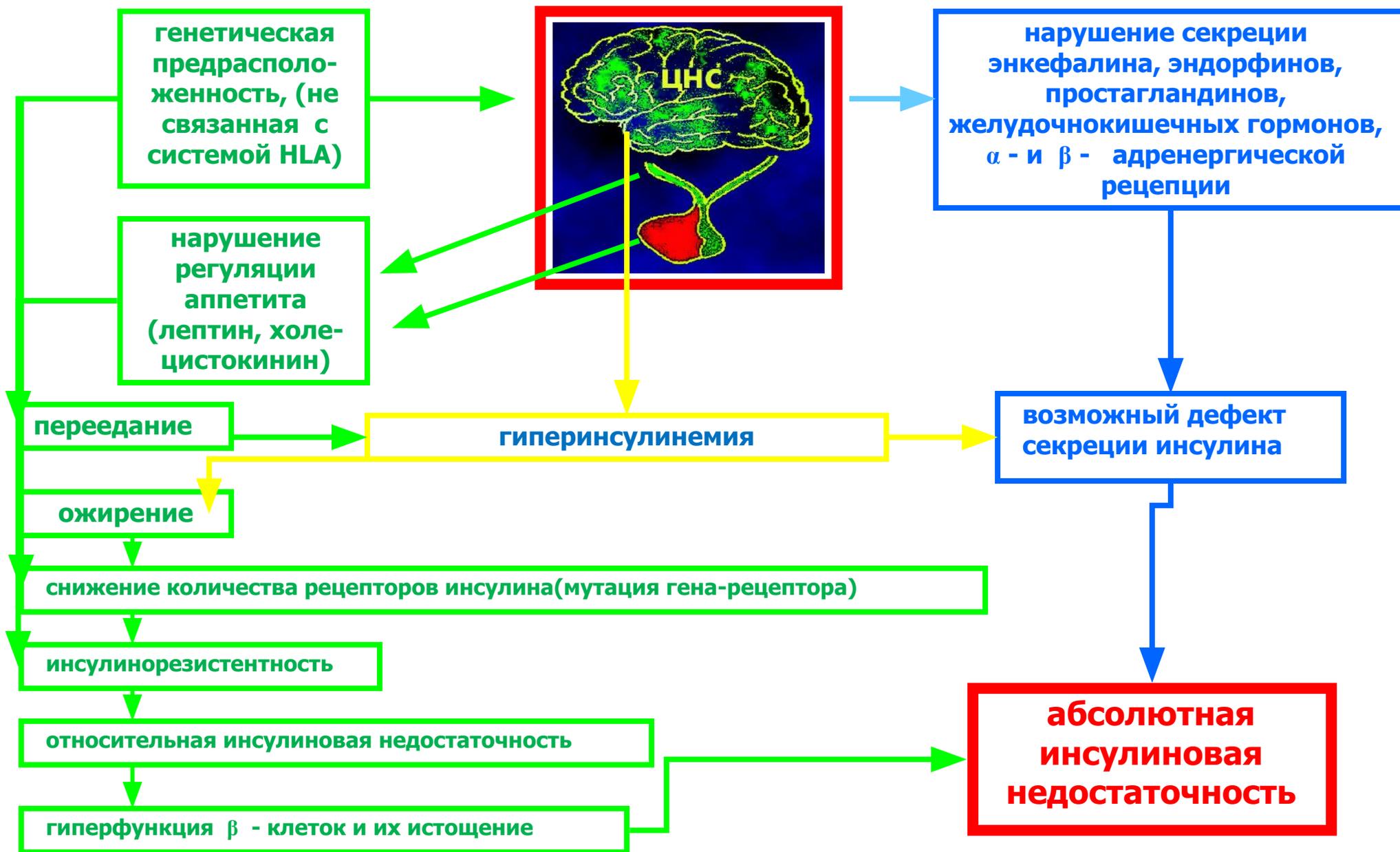


Механизм образования и токсического действия оксида азота (NO) на β -клетки (по: J.F. Corbett)

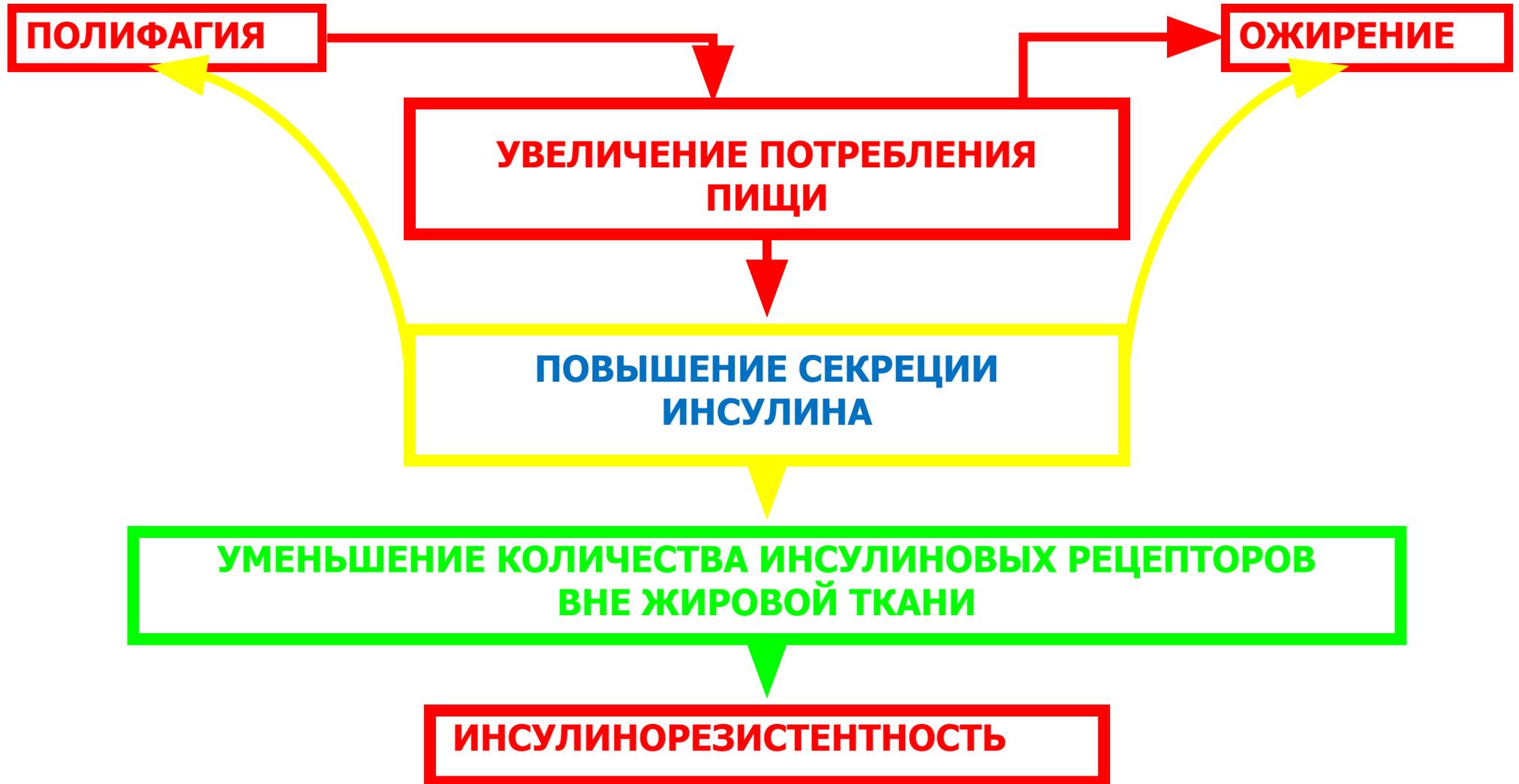


ФНО – фактор некроза опухолей; гИНФ – гамма-интерферон; ИЛ-1 – интерлейкин 1; иNO – индуцированная NO-синтаза.

Патогенез инсулинонезависимого сахарного диабета



Гиперинсулинемический этап патогенеза инсулиннезависимого диабета



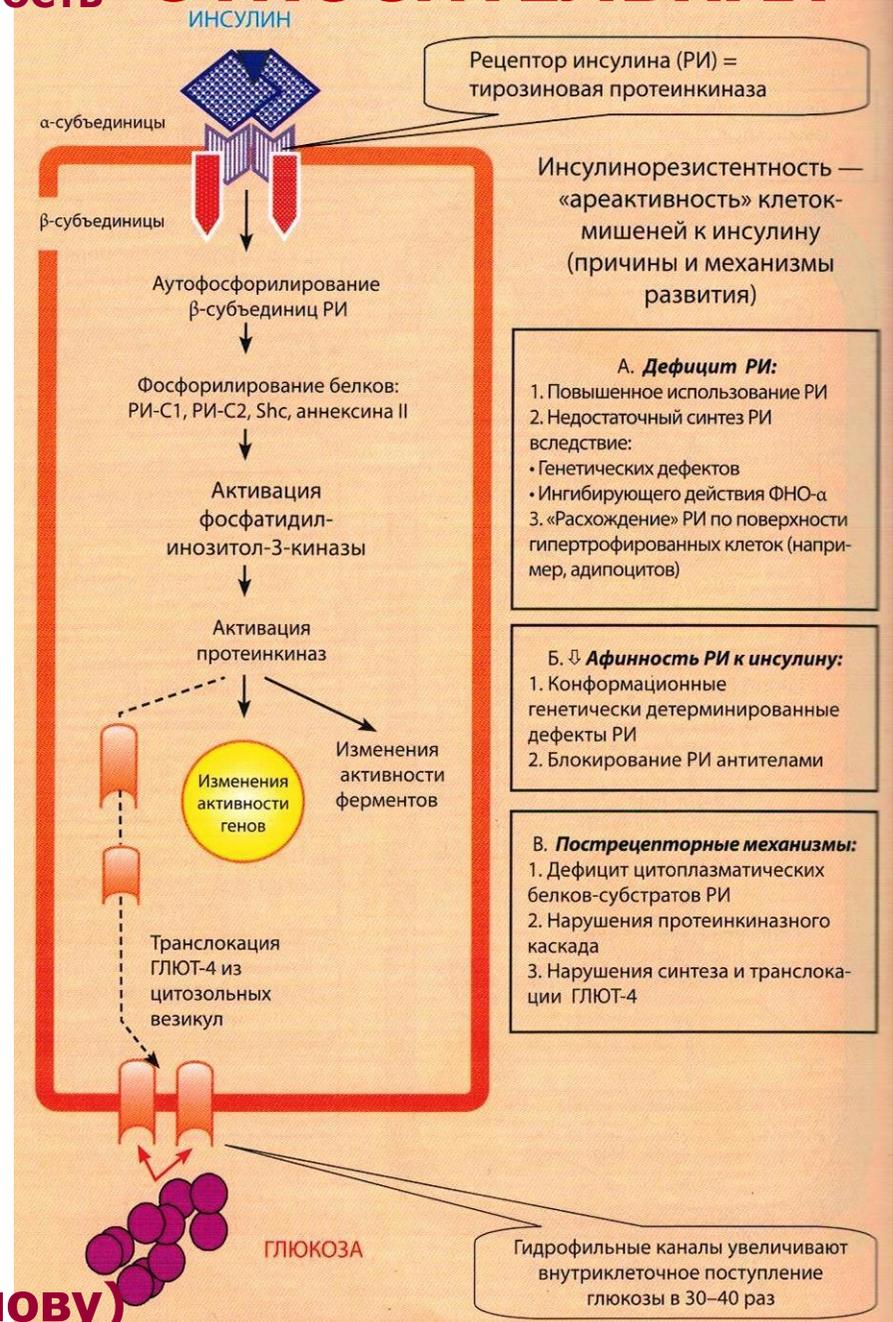
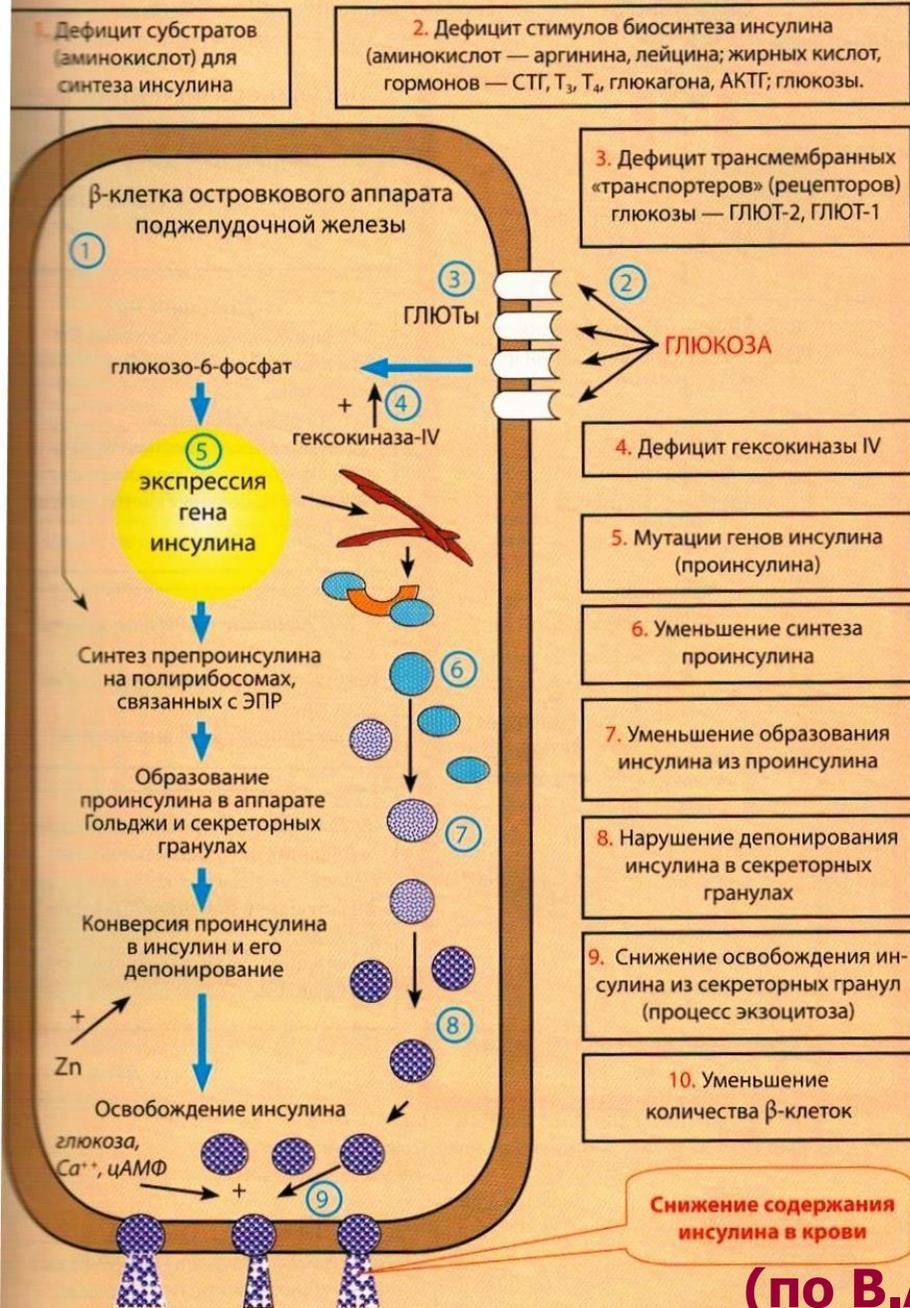
Сахарный диабет 2 типа



АБСОЛЮТНАЯ

ИНСУЛИНОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

ОТНОСИТЕЛЬНАЯ



(по В.А. Войнову)

СИМПТОМЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА

СИМПТОМЫ ДИАБЕТА

СУБЪЕКТИВНЫЕ (жалобы больного)

прогрессирующее
похудание

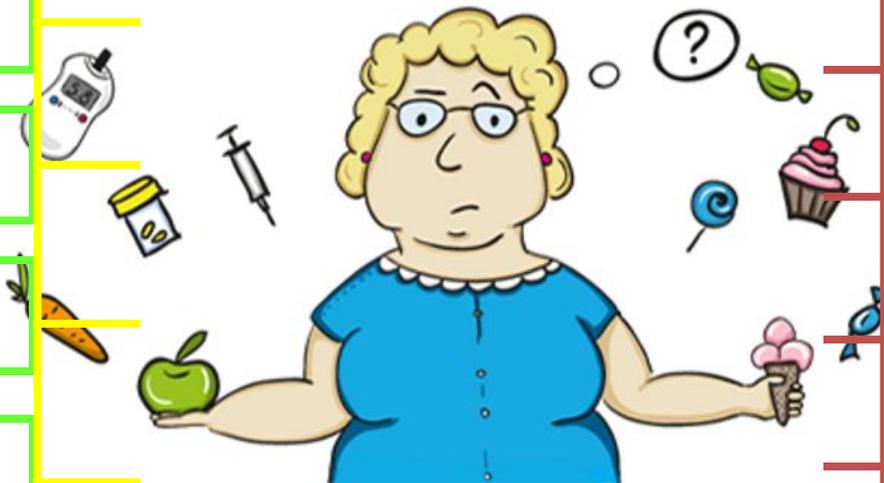
полиурия и
полидипсия

кожный зуд

гнойничковые
заболевания кожи

периодическое
потемнение в глазах

мышечная слабость



ДАННЫЕ ЛАБОРАТОРНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

гипергликемия

глюкозурия

липемия

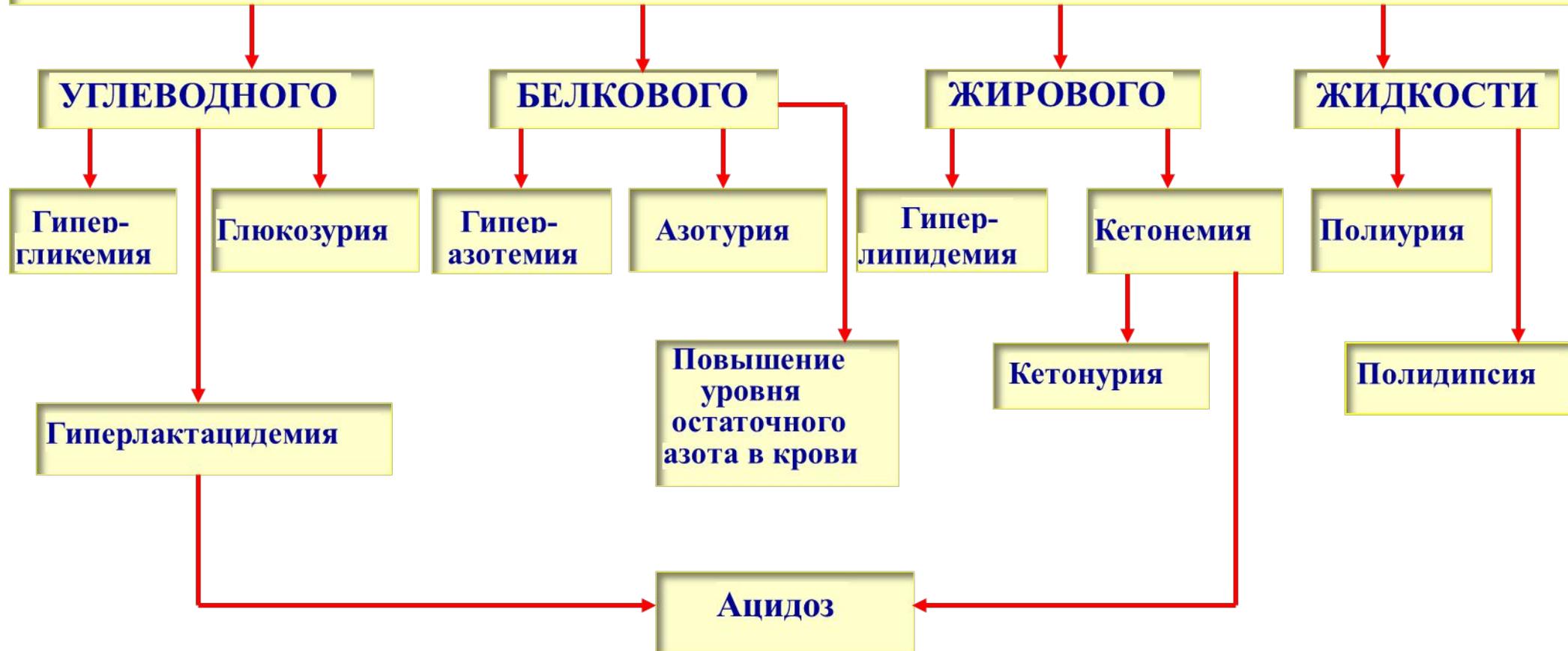
кетонемия

кетонурия

нарушения КОС

гипераминоацидемия

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ



ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

ОСТРЫЕ

Диабетический кетацидоз, ацидотическая кома
(чаще при ИЗСД)

Гипогликемическая кома

Гиперосмолярная кома
(чаще при ИНСД)

ХРОНИЧЕСКИЕ син.: поздние - 15-20 лет гипергликемии

Ангиопатии

Снижение активности факторов системы ИБН

Невропатии

Энцефалопатии

Ретинопатии

Нефропатии

Осложнения сахарного диабета

- **Микроангиопатии** (наиболее значимые проявления в виде нефропатии, поражения сосудов глазного дна);
- **Макроангиопатия;**
- **Нейропатии:** ортостатическая гипотензия, безболевая ишемия миокарда, внезапная смерть, парез желудка, атония мочевого пузыря;
- Рецидивирующие **инфекционные процессы** (фурункулез, хронический пиелонефрит, сепсис) следствие вторичного ИДС;
- **Диабетическая стопа** → следствие сочетания микроангиопатии, нейропатии и вторичного ИДС в конкретной анатомической области наиболее часто спонтанно травмируемой: нарушение чувствительности не позволяет вовремя заметить травму;
- **Диабетические комы** (кетоацидотическая, гиперосмолярная, лактацидемическая).

Механизмы развития микроангиопатий

- Отложение в сосудистой стенке сахароспиртов – сорбита, маннита и др.;
- Гликозилирование сосудистой стенки;
- Инфильтрация сосудистой стенки белками острой фазы;
- ↓ образования эндотелиального релаксирующего фактора – NO;
- ↓ активности Na/K и Ca-зависимых АТФ-аз → *стойкая вазоконстрикция*;
- ↓ анионного заряда эндотелиальных клеток → ↑ *адгезия тромбоцитов*;
- ↓ соотношения Pg/тромбоксаны → *микротромбозы*.

Макроангиопатии

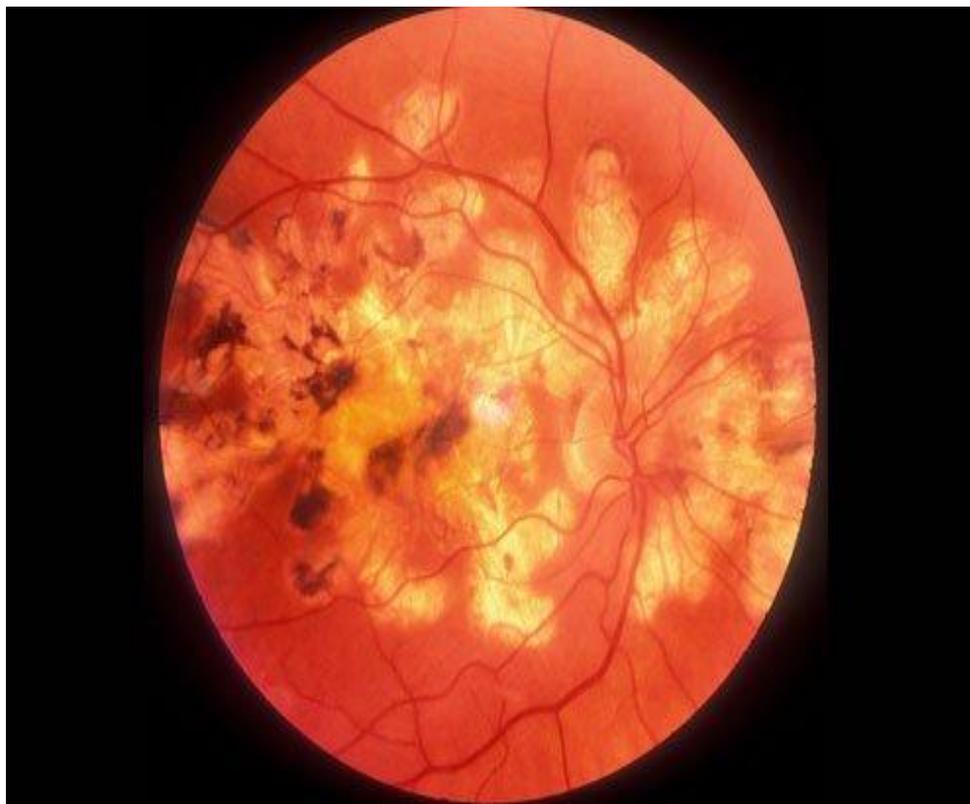
- **Атеросклеротическое поражение:**

сосудов головного мозга, сердца, почек, нижних конечностей (→ инсульты, инфаркты);

- **Механизмы развития:**

1. **Отложение холестерина в сосудистой стенке** (вследствие гиперхолестеринемии, ↓ фосфолипидов крови, ↑ в крови липопротеидов низкой плотности, ↓ липолитической активности сосудистой стенки);
2. **Активация тромбообразования;**
3. **Пролиферация гладкомышечных клеток сосудистой стенки.**

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ РЕТИНОПАТИЯ (множественные микроаневризмы)



Диабетическая стопа



ОСНОВНЫЕ ЗВЕНЬЯ ПАТОГЕНЕЗА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕВРОПАТИИ



ВИДЫ КОМАТОЗНЫХ СОСТОЯНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

ГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКИЕ
КОМЫ

ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ
КОМА

КЕТАЦИДЕМИЧЕСКАЯ

ЛАКТАЦИДЕМИЧЕСКАЯ

ГИПЕРОСМОЛЯЛЬНАЯ

МЕХАНИЗМЫ СТИМУЛЯЦИИ КЕТОГЕНЕЗА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ



* КАТ I – карнитинацилтрансферазы I

Проявления кетоацидотической комы



Запах ацетона в выдыхаемом воздухе;



Сухость кожи и слизистых оболочек;



Мышечная гипотония;



Гипорефлексия;



Артериальная гипотензия;



Дыхание Куссмауля;



Миоз;



Гипотония глазных яблок.

Звенья патогенеза кетоацидотической комы

- Абсолютная или относительная недостаточность инсулина (глюкоза крови >20 ммоль/л);
- Реализация катаболического действия контринсулярных факторов;
- Гиперосмолярность крови, ацидоз, кетонемия, гиповолемия;
- Динамическая кишечная непроходимость (следствие кетоацидоза и нарушения вегетативной регуляции функций внутренних органов);
- Гиповолемия → олиго- и анурия;
- Нарастание ацидоза, нарушений водно-электролитного обмена;
- Формирование комы.

Декомпенсация СД длится дни, прежде чем трансформируется в кетоацидотическую кому!!

Проявления гипергликемической комы (гиперосмия крови)

↑ глюкозы крови, ↑ Na

Сухость кожи и слизистых оболочек;

Мышечная гипертония;

Судороги;

Арефлексия;

Артериальная гипотензия;

Тахипноэ;

Миоз;

Гипотония глазных яблок.

Проявления лактат-ацидотической комы

- Двигательное возбуждение;
- Диспептические явления (тошнота, рвота);
- Артериальная гипотензия (м.б. коллапс);
- Брадикардия;
- Дыхание Куссмауля.

Лабораторные критерии дифдиагностики КОМАТОЗНЫХ СОСТОЯНИЙ

Вид КОМЫ	Глюк. ММОЛЬ /л	Кет.т ММОЛЬ /л	Лактат ММОЛЬ /л	рН	Осмол ярнос ть/л
Кетоа цидот	19-33	17	10	<7,3	>N
Гипер осмол	55	N	N	N	350
Лакта цидот	>N	>1,7	2,8	<7,3	N
Норма	3,3	1,7	0,4-1,4	7,35-7, 4	285

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

ЭТИОТРОПНЫЙ

- * Устранение причин СД
- * Устранение условий реализации причин СД

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ

- * Контроль и коррекция уровня ГПК
- * Коррекция обмена:
 - √ водного √ липидного
 - √ ионного √ белкового
- * Коррекция сдвигов КЩР
- * Блокада звеньев патогенеза осложнений сахарного диабета

СИМПТОМАТИЧЕСКИЙ

- * Устранение и/или предотвращение симптомов и состояний, усугубляющих течение СД

Патогенетические подходы к терапии СД

При декомпенсации СД основная цель → компенсация всех видов обмена путем:

- Инсулинотерапии при СД 1 типа;
- Терапии сахароснижающими препаратами при СД 2 типа;
- Диеты с ограничением легкоусвояемых углеводов и жиров;
- Учета калорийности пищи;
- Регулярности приема пищи;
- Необходимо исключить факторы, способствующие декомпенсации СД: стресс, инфекции, травмы, операции, гипоксию.

ГИПОГЛИКЕМИЯ

(греч. hupo – под, ниже + glykys – сладкий + haima – кровь)

- * **Типовая форма патологии углеводного обмена (или состояние), характеризующееся снижением содержания глюкозы в плазме крови натошак ниже нормы**

Причины гипогликемии

- **углеводное голодание** (алиментарная гипогликемия);
- **повышенная продукция инсулина** (при гиперплазии, инсулиноме);
- **недостаточное расщепление гликогена при гликогенозах;**
- **поражение клеток печени** (гепатиты);
- **недостаточность продукции гормонов**, способствующих катаболизму углеводов: СТГ, тироксина, адреналина, глюкокортикоидов;
- **нарушение всасывания углеводов в кишечнике** (при нарушении фосфорилирования);
- **«почечный диабет»**. Нарушено фосфорилирование глюкозы в результате генетического дефекта фосфатазы или ↓ ее активности при отравлениях. Глюкоза, процессы фосфорилирования которой нарушены, не реабсорбируется в канальцах и переходит в мочу (глюкозурия). Развивается гипогликемия;
- **гипогликемия у новорожденных** (неонатальная гипогликемия). Развивается в течение нескольких суток или часов после рождения. Развитию способствует охлаждение ребенка. Обусловлена лабильностью механизмов регуляции углеводного обмена. В период голодания после рождения резко возрастает гликогенолиз, запасы гликогена в печени резко снижаются.

Механизм гипогликемического действия инсулина

- Инсулин облегчает перенос глюкозы через клеточную мембрану в инсулин-зависимых органах (мышцах, жировой ткани, лейкоцитах, корковом слое почек), так как мембраны многих клеток служат барьером для свободного передвижения глюкозы.
- Инсулин снимает тормозящее влияние гипергликемических гормонов на внутриклеточную гексокиназу, фосфорилирующую глюкозу (глюкоза в нефосфорилированной форме неактивна), в активированной форме Г-6-фосфат может усваиваться тканями, реабсорбироваться почками. Изменяет активность внутриклеточных ферментов настолько, что стимулируются анаболические реакции.
- Инсулин стимулирует синтез гликогена, увеличивает поступление глюкозы в мышцы и жировую ткань, где стимулирует ее превращение в гликоген и жир.

ГЛЮТы → транспортеры (рецепторы) глюкозы. Инсулин контролирует активность ГЛЮТ-4 !! (гораздо в меньшей степени – Глут-1).

ПРИЧИНЫ ГИПОГЛИКЕМИИ

(ГПК менее 65 мг%, 3,58 ммоль/л)

ПАТОЛОГИЯ
ПЕЧЕНИ

РАССТРОЙСТВА
ПИЩЕВАРЕНИЯ
В КИШЕЧНИКЕ

ДЛИТЕЛЬНАЯ
ЗНАЧИТЕЛЬНАЯ
ФИЗИЧЕСКАЯ
НАГРУЗКА

ПАТОЛОГИЯ
ПОЧЕК

ЭНДОКРИНО-
ПАТИИ

ТОРМОЖЕНИЕ
ГЛИКОГЕНОЛИЗА

ПОЛОСТНОГО

СНИЖЕНИЕ
РЕАБСОРБЦИИ
ГЛЮКОЗЫ В
ПРОКСИМАЛЬНОМ
ОТДЕЛЕ КАНАЛЬЦЕВ

НЕДОСТАТОК
ГИПЕРГЛИКЕМИ-
ЗИРУЮЩИХ
ГОРМОНОВ

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ
ГЛИКОГЕНЕЗА

ПРИСТЕНОЧНОГО
(" МЕМБРАННОГО ")

ГИПЕРИНСУ-
ЛИНИЗМ

УГЛЕВОДНОЕ
ГОЛОДАНИЕ

ГПК – глюкоза плазмы крови

ВОЗМОЖНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ГИПОГЛИКЕМИИ

ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ

* Острое снижение
концентрации глюкозы
до 80-65 мг%
(4,0 – 3,6 ммоль/л и ниже)

ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

* Стойкое снижение
концентрации
глюкозы до 60-50 мг%
(3,3 – 2,5 ммоль/л)

ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ КОМА

* Снижение
концентрации
глюкозы до 40-30 мг%
(2,5 – 1,5 ммоль/л) и
менее, потеря сознания

ПРОЯВЛЕНИЯ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ

Чувство
голода

Мышечная
дрожь

Потливость

Тревога,
страх смерти

Тахикардия,
аритмии сердца

НЕЙРОГЕННЫЕ

Головная
боль

Головокружение

Нарушения
зрения

Спутанность
сознания

Психическая
заторможенность

ГЛИКОГЕНОЗЫ

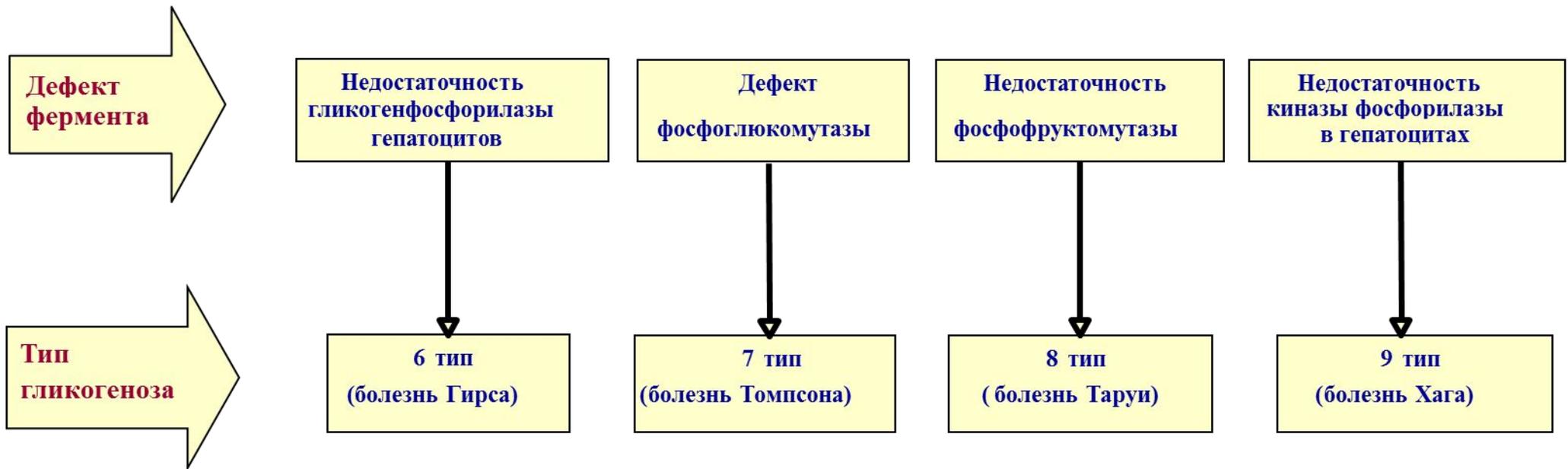
(греч. glykys – сладкий + os - патологический процесс, заболевание)

- * Типовая форма нарушения углеводного обмена
- * наследственного или врожденного генеза,
- * характеризуется накоплением избытка гликогена в клетках,
- * обуславливающим нарушение жизнедеятельности организма.

ДЕФЕКТЫ ФЕРМЕНТОВ И ОСНОВНЫЕ ТИПЫ ГЛИКОГЕНОЗОВ (1)



ДЕФЕКТЫ ФЕРМЕНТОВ И ОСНОВНЫЕ ТИПЫ ГЛИКОГЕНОЗОВ (2)



АГЛИКОГЕНОЗЫ

(а – отсутствие + греч. glykys – сладкий +
os - патологический процесс, заболевание)

- * Типовая форма патологии углеводного обмена
- * наследственного, врожденного или приобретённого происхождения,
- * характеризуется существенным дефицитом отсутствием гликогена в клетках,
- * вызывающим нарушение жизнедеятельности организма.