

**ВЗАИМОСВЯЗЬ
ВСЕХ ВИДОВ
МЕТАБОЛИЗМА.**

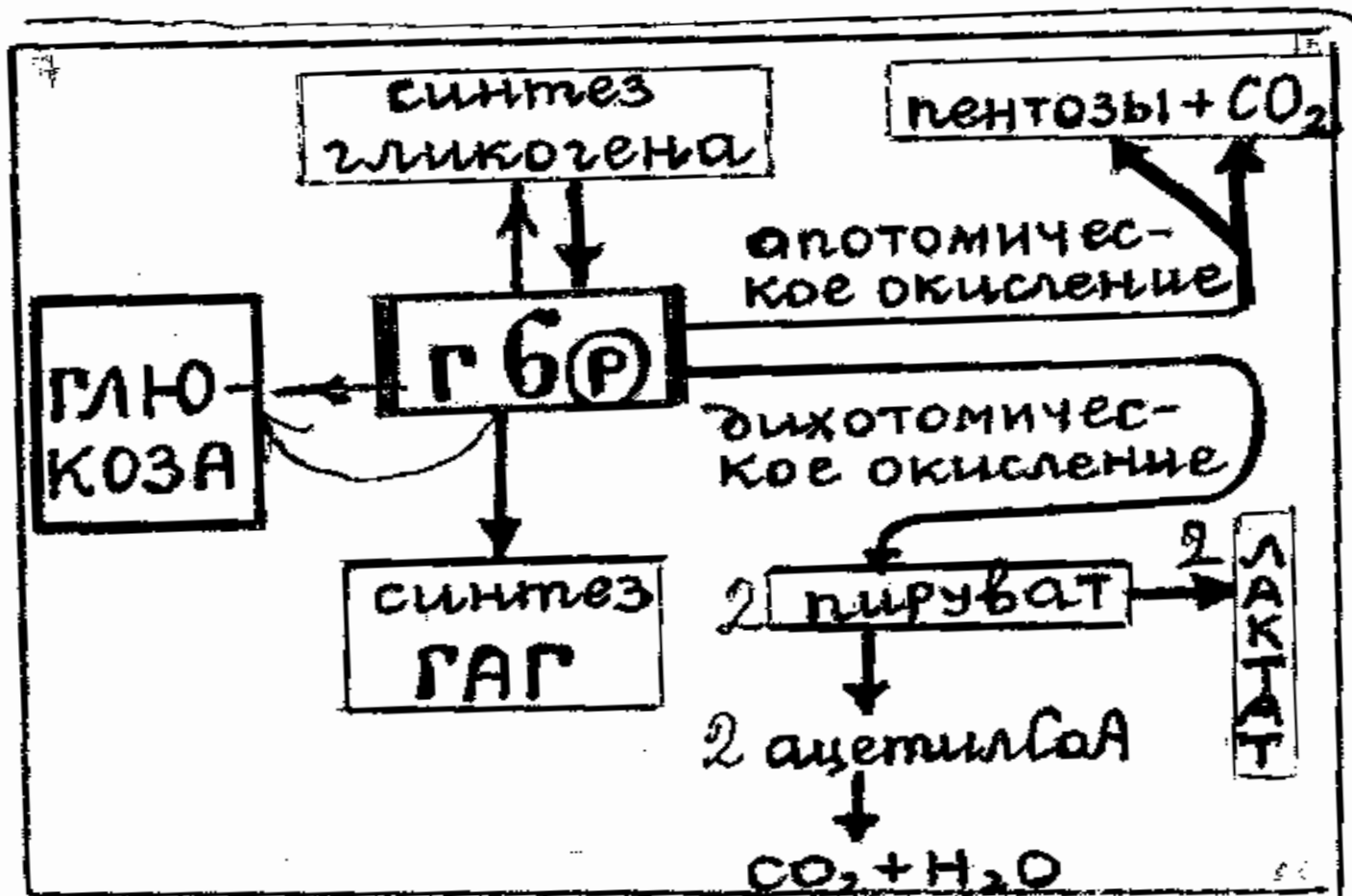
**Патохимия сахарного
диабета**

В организме все метаболические процессы взаимосвязаны друг с другом.

Многие метаболиты углеводного, липидного и белкового обмена могут выходить из «своего» обмена и использоваться в другом метаболическом пути,

стоят в узловых пунктах метаболизма.

Это узловые метаболиты



ФОСФОТРИОЗЫ

глицерофосфат

ТАГ

3 ФГК

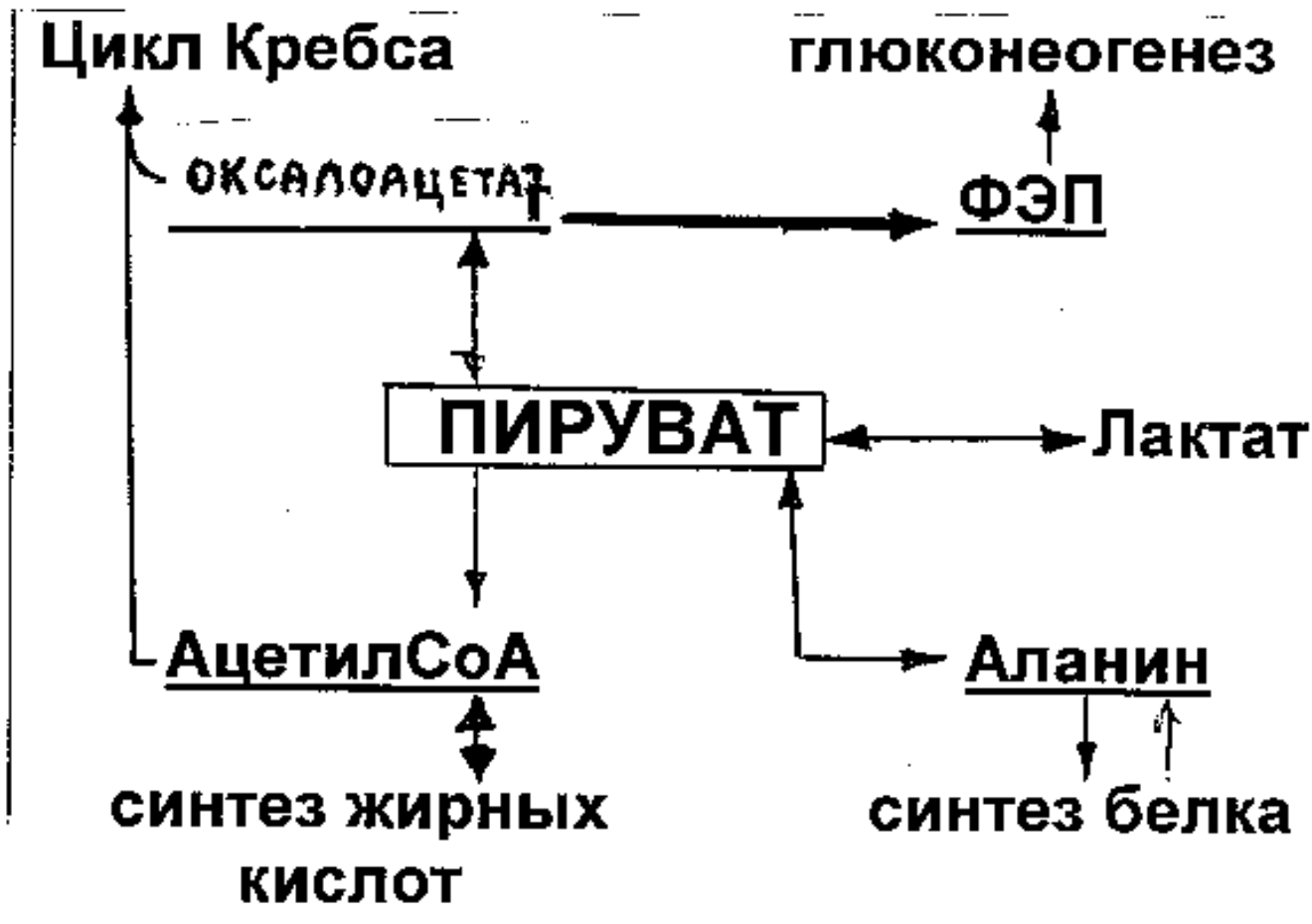
ФДФ

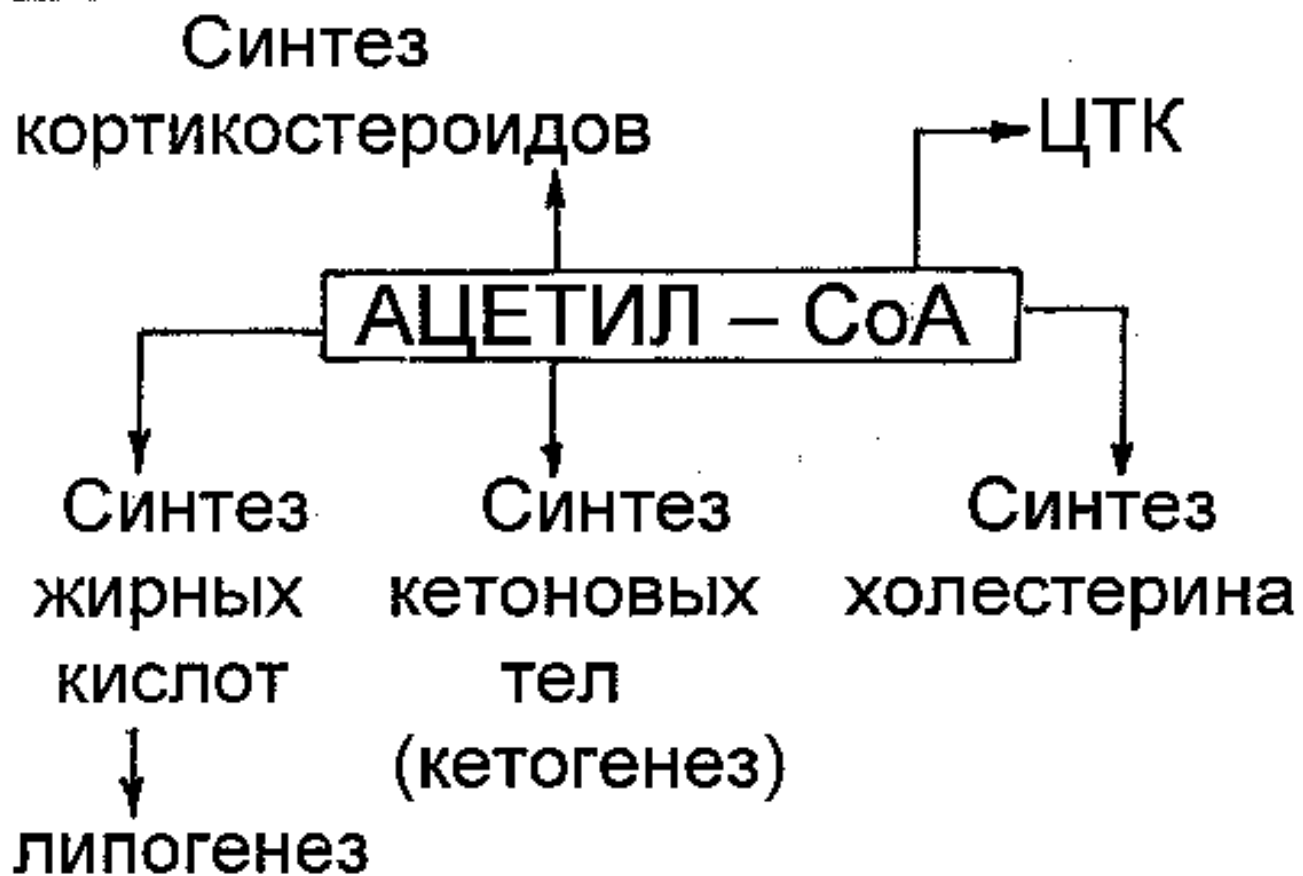
гликоген
глюкоза

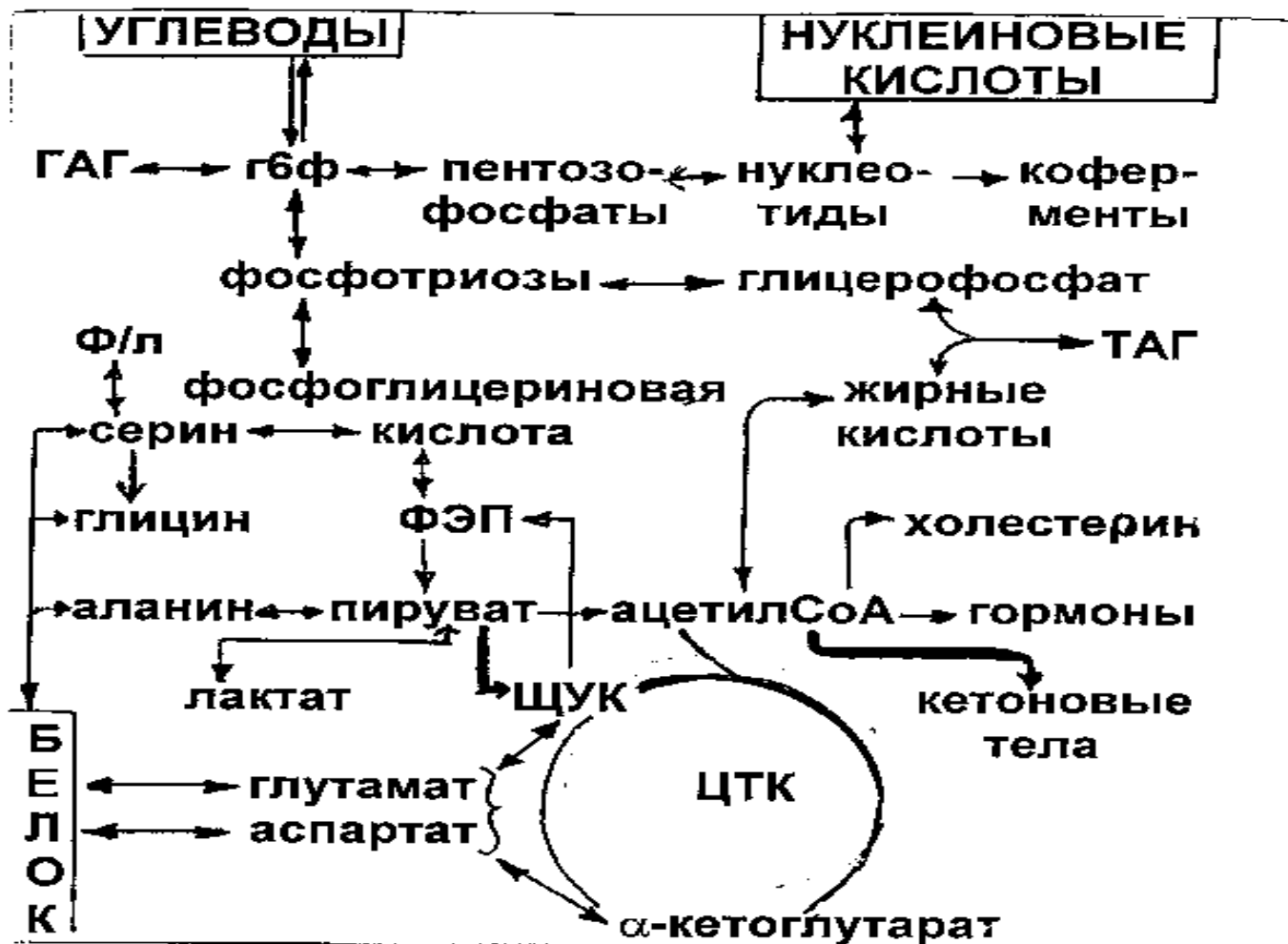
глицин ← серин

белок

фосфатиды







ПАТОХИМИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

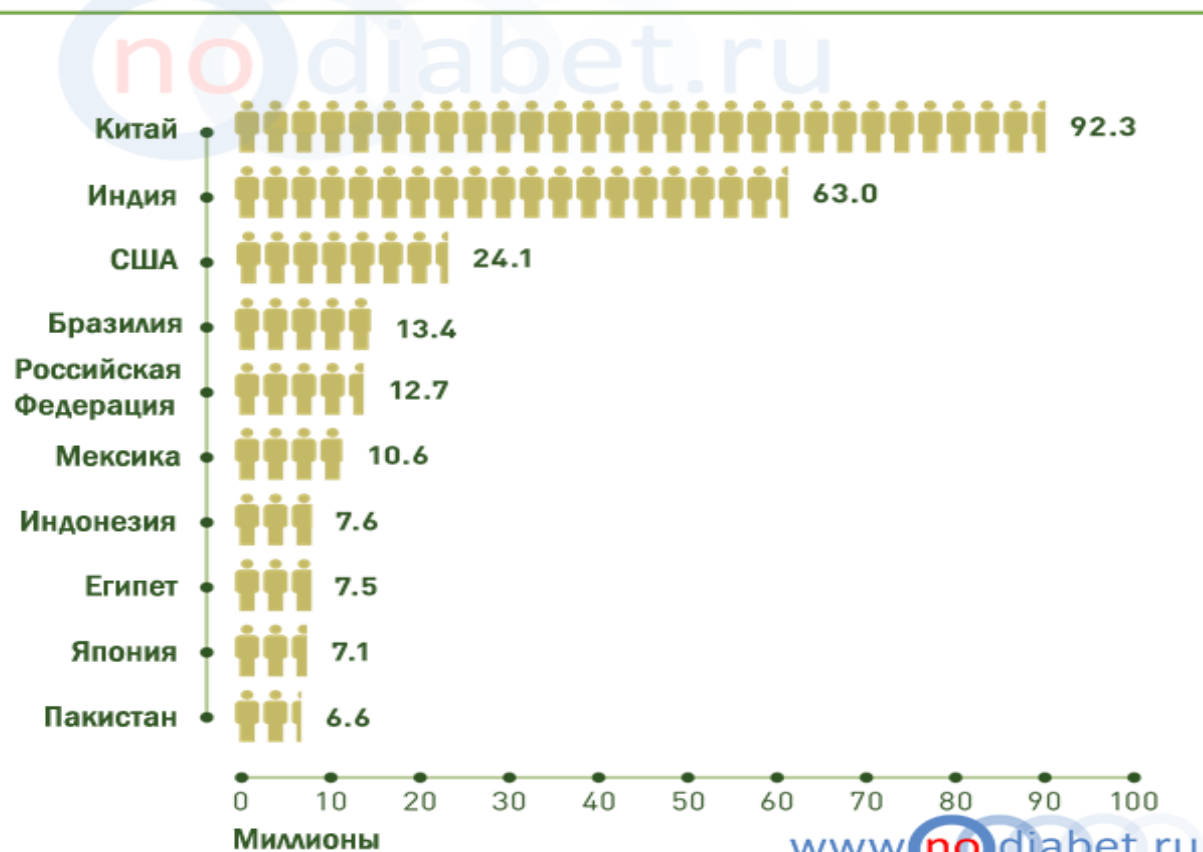
Сахарный диабет

- **Страдают более 5% населения планеты**
- **Третья по частоте причина смертности**
- **Ведущая причина слепоты в развитых странах**
- **Половина больных умирает от хронической почечной недостаточности**

В России больны 3-5% населения

Более 371 миллион людей больны диабетом.

10 топовых стран с наибольшим количеством
людей, больных диабетом (20-79 лет)



Классификация:

- **Сахарный диабет I типа** – инсулинзависимый, юношеский, ИЗСД

Обусловлен деструкцией β -клеток поджелудочной железы и абсолютной инсулиновой недостаточностью

- **Сахарный диабет II типа** – инсулиннезависимый

Обусловлен резистентностью тканей-мишеней к инсулину и β -клеток к глюкозе, т.е. относительной инсулиновой недостаточностью

В основе – расстройство механизмов инсулиновой регуляции метаболизма

ИЗСД

Причины деструкции β -клеток

поджелудочной железы:

- Вирусные заболевания
- Химические диабетогены (нитрозамины в копченых продуктах, избыток легкоусвояемых углеводов)
- Аутоимунные процессы

Но должна быть генетическая предрасположенность с наследственными особенностями.

Экзогенное провоцирующее воздействие имеет значение в молодом возрасте

Поджелудочная железа секретирует и инсулин и глюкагон при любых обстоятельствах одновременно и в динамическом равновесии.

При дефиците инсулина возникает избыток глюкагона и других контринсулярных гормонов.

Инсулин – антидиабетогенный, липогенетический и анаболический гормон.

**У глюкагона (противоположный эффект) -
- диабетогенный, липолитический и катаболический.**

**Результат – повышение уровня
глюкозы в крови, обусловленное:
с одной стороны нарушением ее
утилизации клетками,
с другой стороны – увеличением ее
продукции в результате распада
гликогена и глюконеогенеза.**

НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

I. Нарушение утилизации глюкозы

1. Уменьшение пула глюкозо-6-фосфата:

- уменьшается поглощение глюкозы клетками мышечной и жировой ткани (Glut-IV);
- понижается активность гексокиназы; не индуцируется синтез глюкокиназы печени;
- повышена активность глюкозо-6-фосфатазы (ГНГ).

Последствия:

- Нарушение апотомического окисления глюкозы с уменьшением продукции
 - пентозофосфатов (синтез НК),
 - НАДФ Н (синтез жирных кислот и восстановленного глутатиона)
- Нарушение синтеза ГАГ (гнойничковые заболевания кожи)
- Нарушение биосинтеза гликогена (т.к. снижена активность гликогенсинтазы и повышена - гликогенфосфорилазы)

2. Нарушение образования **1,3 дифосфоглицерата**

**т.к. снижена активность ГАФ-
дегидрогеназы**

3. Понижение интенсивности ЦТК, т.к.

- снижена активность цитратсинтазы
- уменьшено содержание ЩУК

Причины:

- а) равновесие МДГ реакции смещено в сторону образования малата;
- б) ЩУК уходит на ГНГ (т.к. увеличена активность ФЭПкарбоксикиназной реакции);
- в) накопление восстановленных форм НАД и ФАД

Последствия нарушения ЦТК:

- накапливается ацетилСоА, который идет на синтез кетоновых тел, холестерина и кортикостероидов
- гипоэнергетическое состояние
- активируется гликолиз, накапливается лактат
- усиливается протеолиз

II. Усиление глюконеогенеза

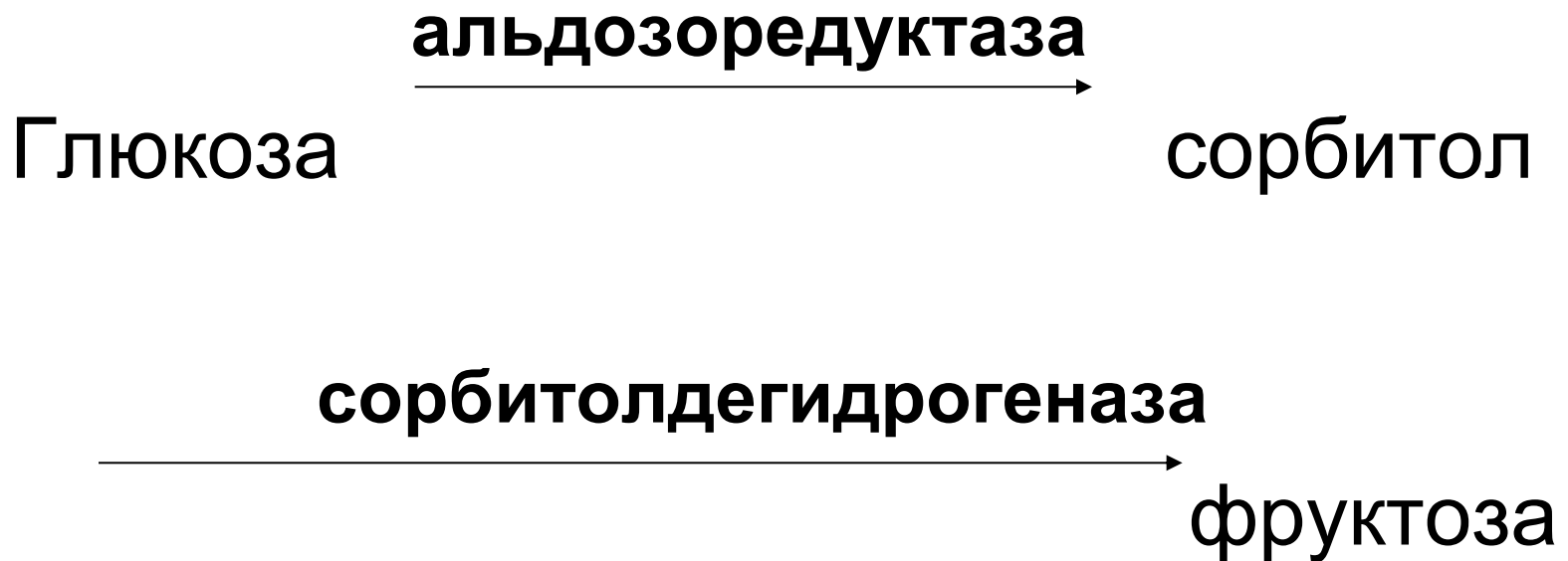
при недостатке инсулина и увеличении секреции глюкагона -

- повышается активность ключевых ферментов (ФЭПкарбоксикиназы, фруктозодифосфатазы, глюкозо-6-фосфатазы)**
- усиливается распад липидов и белков, дающих субстраты для ГНГ**

III. Активация полиольного пути распада глюкозы

В *инсулиннезависимых клетках*
(нервная ткань, глаз, почки)

глюкоза восстанавливается в сорбитол и
фруктозу



Фруктоза и сорбитол – осмотически активные метаболиты, их накопление в нервной ткани вызывает **отек шванновских клеток**, демиелинизацию нервных волокон и, в результате, осложнение сахарного диабета - **полинейропатию**.

У больных сахарным диабетом сорбитол накапливается в эндотелии , клетках клубочков почек , но в первую очередь - в нейронах

Нейропатия

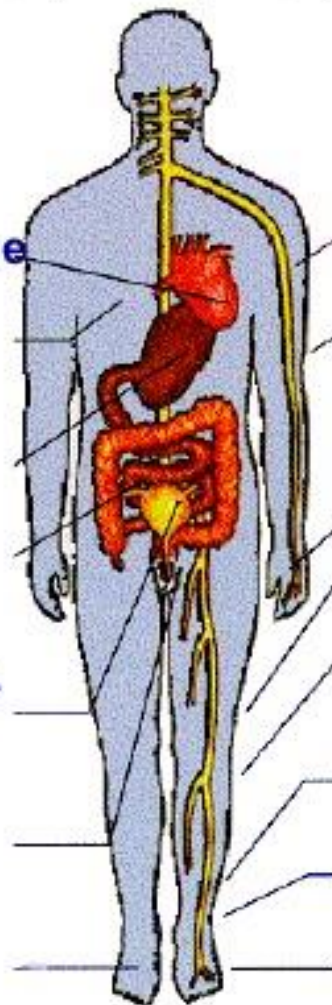
- Полиолмиоинозитоловая теория.
- Теория эндоневральной микроангиопатии. Заключается в том, что в результате микроангиопатии сосудов нервов развивается гипоксия аксонов, что, в свою очередь, приводит к нарушениям метаболизма и возникновению микрокровоизлияний.

Диабетическая нейропатия

Вегетативная

Периферическая

- **Кардиальная:** «денервированное сердце», безболевой или малосимптомный инфаркт миокарда, аритмии
- **Бессимптомные гипогликемические состояния**
- **Желудочно-кишечная:** нарушения перистальтики, дистония желудка и пищевода (гастропарез, рвота), запоры. Усиленная моторика кишечника (диарея)
- **Урогенитальная:** дистония мочевого пузыря, эректильная дисфункция
- **Трофические нарушения:** отеки ног, безболевые язвы в местах давления
- **Нарушение терморегуляции и потоотделения**



Парестезии/онемение

Боли в ногах

Нарушение чувствительности:

- язвы
- ожоги
- раны

Атрофия мышц конечностей

Парез мышц

Гипо- или арефлексия

Снижение уровня познавательных процессов (памяти, мышления, внимания) у 68% детей



Нарушение эмоциональных процессов (повышение уровня тревожности, депрессии) у 50 % детей



Нарушения липидного обмена

1. Нарушение биосинтеза ТАГ, т.к.

- дефицит НАДФН₂

- уменьшение активности ацетилСоА-карбоксилазы

2. Усиление липолиза: увеличена активность ТАГлипазы

т.к. нарушено поступление глюкозы в клетку - «голод среди изобилия» - энергодефицит при избытке глюкозы в крови и организм ищет альтернативный энергетический субстрат

3. Усиление кетогенеза

- Усиление мобилизация жира из депо
- Уменьшение ЦУК и накопление ацетилСоА, который не может вступить в ЦТК
- Уменьшение использования ацетилСоА на биосинтез жирных кислот
- Увеличение активности ОМГСоАлигазы – основного фермента кетогенеза

Одновременно **уменьшается**
утилизация кетоновых тел
из-за нарушения ЦТК

Последствия:

- **Развивается метаболический ацидоз до кетоацидотической комы**
- **Образуется патологический компонент кетоновых тел – ацетон**
- **Наблюдается кетонурия и, вследствие этого, потеря ионов Na^+**

4. Интенсификация синтеза холестерина

вследствие нарушения утилизации ацетилСоА в цикле Кребса

Возникает гиперхолестеринемия,
увеличиваются атерогенные фракции липопротеинов – **ЛПОНП и ЛПНП**

Возникает риск развития атеросклероза

Нарушения белкового обмена

1. Резкое преобладание катаболических процессов над анаболическими

т.к. организм стремится *компенсаторно создать* в результате протеолиза субстраты для поддержания мощности цикла Кребса.

Последствия:

- гипераминоацидемия и гипераминоацидурия**
- отрицательный азотистый баланс**
- повышение мочевины в крови и моче**

Дефицит инсулина (избыток глюкагона)



Снижение утилизации глюкозы



Повышенный катаболизм



Гипераминоацидемия

Поглощение кетогенных аминокислот



Усиление ГНГ



Гиперазотурия



**Потеря калия
(электролит- диабет)**

2. Уменьшение синтеза белка

это обусловлено:

- **энергодефицитом**
- **нарушением апопомического окисления глюкозы и изменением обмена нуклеиновых кислот**
- **гликозилированием , в том числе ДНК**

Возникает вторичный иммунодефицит

Гликозилирование

**- это неферментативное
взаимодействие глюкозы с
аминогруппами лизина белков
вследствие гипергликоземии.**

Последствия:

**Изменяется заряд белковых молекул и,
вследствие этого, их физико-
химические свойства и функции**

Гликозилированные белки при СД

Белок	Проявления
Белок мембраны эритроцитов	Деформация эритроцитов
Белки свертывающей системы крови	Нарушение свертывания крови
Белок клеточной мембраны эндотелия	Нарушение проницаемости сосудов
Белок хрусталика (кристаллины) и его капсулы	Нарушение зрения
Белок базальной мембраны клубочков	Патология почечных клубочков
Коллаген (менее растворим и более устойчив к коллагеназе)	Нарушение рубцевания ран, изменения эндотелия сосудов и кожи
Тубулин и миелин	Патология нервной системы
Переносчики глюкозы	Инсулинорезистентность

Изменения гемоглобина:

- **Гликозилирование**
(в норме – 4-5% от общего)
- **уменьшение его образования**

Следствие: гипоксия

Его количество коррелирует с уровнем глюкозы в крови, поэтому его определение используют для скрининг-диагностики сахарного диабета

- **Гликозилирование липопротеинов**
происходит увеличение атерогенной фракции (ЛПОНП и ЛПНП - не распознаются рецепторами клеток)
и уменьшение антиатерогенной фракции (ЛПВП) – усиленно утилизируются печенью

Результат:

1. гиперхолестеринемия + нарушение эндотелия сосудов из-за интенсификации ПОЛ

Риск развития **атеросклероза**

2. иммунологические последствия:

**у гликозилированных
липопротеинов возникают
антигенные свойства**

**Образование комплексов антиген-
антитело приводит к повреждению
сосудистой стенки и усугублению
тяжести течения атеросклероза**

- **Гликозилирование белков-кристаллинов хрусталика глаза приводит к уменьшению его прозрачности и развитию диабетической катаракты**
- **Гликозилирование ДНК может привести к уменьшению генетической жизнеспособности организма**

Нарушения водно-электролитного обмена

Гиперглюкоземия сопровождается

1. повышением осмотического давления в сосудистом русле.

Следствия:

- Раздражение хеми- и осморецепторов, жажда и полидипсия
- Дегидратация тканей и межклеточного пространства с дефицитом K^+

- При превышении почечного порога (10 ммоль/л) наблюдается глюкозурия,
 - Следствие:
 - полиурия
 - осмотический диурез – потеря электролитов (ионов натрия, калия, хлора, бикарбонатов)
- «электролит-диабет»**

Изменение реологических свойств крови

Гиперглюкоземия повышает вязкость крови с затруднение кровотока.

Особенно страдает микроциркуляторное русло, где вместе с гликозилированием это приводит нарушениям кровообращения, усугубляющим гипоксию → **АНГИОПАТИИ.**

Последствия:

возникают тяжелые **трофические** расстройства тканей (особенно конечностей)

- **Сахарный диабет:**
- **Гипергликемия, инсулиновая резистентность, гиперинсулинемия или недостаточность бета-клеток**



Дисфункция
эндотелия

окислительный
стресс

полиольный
путь

нарушение
коагуляции

гликози-е
белков

воспа-
ление

дисли-
пидемия



Сосудистые осложнения диабета

Классификация осложнений сахарного диабета:

1. Острые осложнения:

- **Диабетический кетоацидоз; кетоацидотическая кома;**
- **Гиперосмолярная кома;**
- **Гипогликемия; гипогликемическая кома;**
- **Молочнокислая (лактоацидотическая кома);**

2. Хронические осложнения:

- **ангиопатии (ретинопатия, нефропатия, ангиопатия ног);**
- **невропатия (периферическая, центральная, автономная);**
- **поражения кожи (дермопатия, липоидный некробиоз, липодистрофия, хронический паронихий);**
- **синдром диабетической кисти (хайропатия, контрактура Дюпюитрена);**
- **синдром диабетической стопы, сустав Шарко.**

Острые осложнения ИЗСД

- **Кетоацидотическая кома**
- **Гиперосмолярная кома**
- **Гипергликемическая кома**
- **Гипогликемическая кома**

**Кома – глубокая тканевая гипоксия
ЦНС, приводящая к деполяризации
нейронов и угнетению их
возбудимости**

Кетоацидотическая кома

состояние, которое развивается на фоне сахарного диабета и характеризуется гипергликемией и высоким уровнем кетонемии.

ПРИЧИНЫ:

- перерывы в лечении инсулином**
- введение его в неадекватной (необоснованно сниженной) дозе**
- грубые нарушения диеты (злоупотребление углеводами, жирами)**
- присоединившееся интеркуррентное заболевание,**
- неотложные хирургические вмешательства и травмы**
- психоэмоциональное перенапряжение и др.**

Диабетический кетоацидоз

Дефицит инсулина

Усиление
липолиза

Снижение
утилизации
глюкозы

ГНГ

гиперкетонемия

гиперглюкоземия

кетонурия

глюкозурия

потеря Na и K

осмотический диурез

снижение pH плазмы

дегидратация

кома

шок

Комы Характеристики	Гиперосмолярная	Лактоацидотическая
Причина	<p>Повышенное содержание в крови натрия и глюкозы. Всегда развивается на фоне продолжительного обезвоживания.</p>	<p>Накопление в крови молочной кислоты. Развивается на фоне сердечно-сосудистой, почечной и печеночной недостаточности.</p>
Симптомы, последствия	<p>Полидипсия (неутолимая жажда), полиурия (усиленное мочеотделение).</p>	<p>Помрачение сознания, нарушения дыхания, снижение артериального давления, отсутствие мочевыделения.</p>
Группа риска	<p>Больные сахарным диабетом 2-го типа, чаще всего пожилые люди</p>	<p>Больные старше 50-ти лет</p>

Основные биохимические критерии гиперосмолярной комы:

- **резко выраженная гипергликемия, достигающая в некоторых случаях 33,3 ммоль/л и выше;**
- **гипернатриемия (хотя имеются указания на нормальный и даже пониженный уровень натрия);**
- **резко повышенное осмотическое давление крови (осмолярность плазмы достигает 400—500 мосм/л при норме 275—295 мосм/л).**
- **в сыворотке крови повышено содержание белка, остаточного азота, мочевины.**
- **характерны гиперлейкоцитоз, высокое содержание гемоглобина, увеличивается гематокрит.**
- **отсутствует гиперкетонемия.**
- **в моче высокое содержание сахара, реакция мочи на ацетон отрицательная.**

Лактоацидотическая кома

Лактоацидотическая кома обусловлена накоплением в крови молочной кислоты.

Это редкий вид ком при сахарном диабете. Чаще всего лактоацидотическая кома может развиваться при наличии сопутствующих заболеваний, например анемий, болезней печени и почек, эпилепсии или заболеваний сердечно-сосудистой системы.

В какой-то степени провоцирующим фактором может выступить снижение содержания инсулина. Однако самым частым фактором риска является применение таблетированных сахаропонижающих препаратов из группы бигуанидов.

В большинстве случаев лактат-ацидоз провоцирует сочетание двух факторов: прием таблетированных сахаропонижающих средств и сопутствующее заболевание либо недостаток инсулина в сочетании с патологией. В результате можно сказать, что развитие лактоацидотической комы встречается чаще при сахарном диабете 2-го типа.

Гипогликемическая кома

- **Этиология**
- **Развивается в результате резкого падения содержания глюкозы в крови, снижение утилизации глюкозы мозговой тканью и гипоксии мозга.**
- **Возникают вследствие:**
 - **передозировки инсулина или пероральных сахароснижающих препаратов,**
 - **недостаточном приеме углеводов,**
 - **чрезмерной мышечной нагрузке,**
 - **при нарушении выработки инсулиназы, которая разрушает инсулин в печени.**

Проявляется при снижении сахара в крови ниже 36 мг% (2ммоль/л)

Поздние осложнения сахарного диабета включают:

Ангиопатии

Ретинопатия

Нефропатия

Нейропатия

«Диабетическая стопа»



«Диабетическая стопа»

- **Осложнение, при котором на стопах и нижних конечностях больного сахарным диабетом появляются открытые язвы, гнойные нарывы, некротические (отмершие) области**
- **Приводит к ампутации конечности**
- **Нужна специальная обувь**



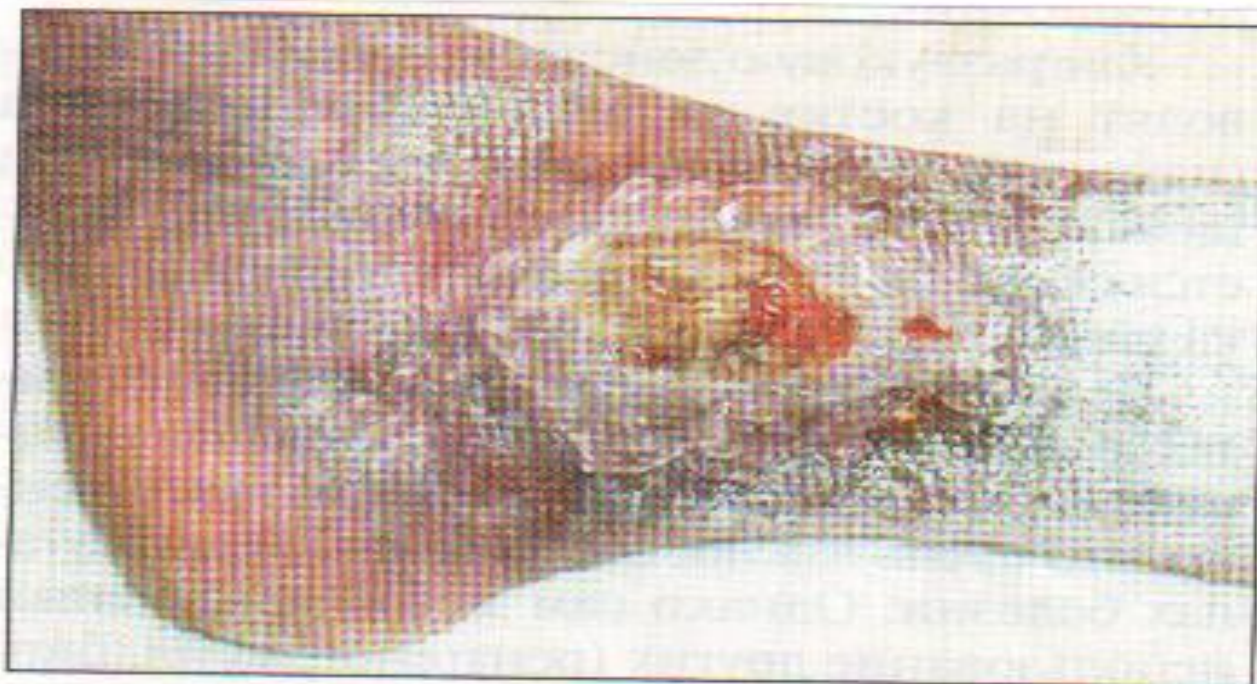


Рис. 1. Мужчина 57 лет с хронической язвой стопы на фоне сахарного диабета до начала лечения, причем пациент в течение года проходил консервативное лечение различными препаратами

Нефропатии

- **Гиперглюкоземия приводит к поражению мелких сосудов почек – гломерулопатии**

Последствия:

Протеинурия (альбуминурия)

На этом основана ранняя диагностика поражения почек.

- **Развитие гломерулосклероза и хронического пиелонефрита**

Поздние последствия



- Поздние осложнения развиваются в течение нескольких лет болезни. Их опасность не в остром проявлении, а в том, что они постепенно ухудшают состояние больного. Даже наличие грамотного лечения иногда не может гарантировать защиту от этого типа осложнений.
- Основная причина развития осложнений сахарного диабета – это длительное высокое содержание сахара в крови. Лишний сахар как бы «плавает» по кровеносным сосудам и задерживается в тех тканях и органах, которые не являются инсулинзависимыми. К ним относятся эпителий почечных структур, глаза, нервные волокна, внутренняя стенка кровеносных сосудов. Длительная хроническая гипергликемия сначала приводит к извращению обмена веществ в этих органах, затем возникают морфологические изменения. В конечном итоге серьезно нарушается их функция. Почки плохо фильтруют мочу, ухудшается зрение, нарушается проведение импульсов по нервным волокнам, кровеносные сосуды становятся более хрупкими и склонными к повреждению.

Длительная гипергликемия рано или поздно приводит к изменениям в липидном и белковом обменах. Метаболические нарушения создают «благоприятный» фон для более серьезных изменений, получивших название «окислительный стресс». При последнем образуются так называемые свободные радикалы, которые имеют токсические свойства и оказывают выраженное повреждающее действие.

Ангиопатии

- В сравнении с другими поздними осложнениями развивается довольно быстро, иногда менее чем за год.
- Представляет собой нарушение проницаемости сосудов, они становятся ломкими. Появляется склонность к тромбозу и атеросклероз.
- 2 формы ангиопатий:

- **микроангиопатии-**

Поражение микрососудов – капилляров и примыкающих к ним сосудов
Проявляется заболеваниями почек и сетчатки глаза.

- **макроангиопатии-**

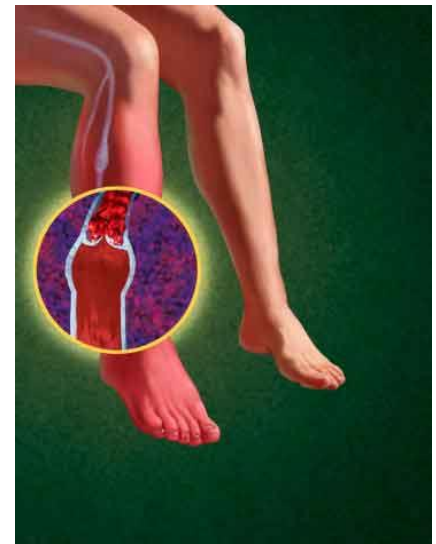
Атеросклероз сосудов мозга, сердца или почек или сосудов конечностей (особенно голени и стопы).

- Существует несколько теорий формирования ангиопатий, из которых наиболее популярны метаболическая, гемодинамическая, генетическая.

Метаболическая и гемодинамическая: в качестве пускового механизма

- гипергликемия:

- 1) повышенное гликозилирование мембранных и других белков с необратимыми структурными внутрисосудистыми изменениями и накоплением иммунных комплексов;
- 2) аутоокисление глюкозы с повышением количества свободных радикалов;
- 3) «полиольный путь»;
- 4) нарушение транспорта катионов.



Спасибо за внимание!

***Пройдите пожалуйста тестирование
по ссылке***

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSfJ4xz-8mWnSEjCYr1ZNtGQp0kSC-F-jucs-l0mR3dYxK68_A/viewform