**Реферат на тему:**

**Метаболические осложнения сахарного диабета**

**Метаболические осложнения сахарного диабета**

Патогенез диабетического кетоацидоза. При сахарном диабете формируются нарушения всех видов обмена в организме: углеводного, белкового, липидного, электролитного и водного. Недостаток инсулина обусловливает выраженные дисфункции дыхательной, нервной и сердечно сосудистой систем, почек и желудочно-кишечного тракта. Дефицит инсулина снимает ограничения в действиях его антагонистов: глюкагона, катехоламинов, глюкокортикоидов и гормона роста. Патологические сдвиги метаболизма, вызываемые диабетом, по своей сути очень напоминают таковые, формирующиеся в условиях адаптации к непродолжительному голоданию практически здорового человека (лишение пищи в течение 3-5 сут, без ограничения в питьевой воде), но чрезвычайно сильно выражены.

Клинические и метаболические признаки диабетического кетоацидоза

|  |  |
| --- | --- |
| Клинические признаки | Лабораторные показатели |
| Жажда, полиурия, дегидратация  Гипотония, тахикардия, периферическая циркуляторная недостаточность  Кетоз  Гипервентиляция  Тошнота, рвота  Абдоминальные боли  Затуманенное сознание, кома | Гипергликемия  Глюкозурия  Метаболический ацидоз  Гипокапния  Кетонемия, кетонурия  Уремия  Гиперкалиемия  Гипертриглицеридемия |

Важнейшие метаболические нарушения при сахарном диабете:

1) Гипергликемия. Обусловлена нарушением поступления глюкозы из крови внутрь клеток, компенсаторным ускорением гликогенолиза, активацией глюконеогенеза вследствие снятия репрессивного действия инсулина (в условиях его дефицита) на синтез ключевых ферментов этого метаболического пути, а также благодаря усилению секреции глюкокортикоидов, являющихся стимуляторами синтеза ключевых ферментов глюконеогенеза в печени и почках.

2) Глюкозурия и полиурия. При достижении концентрации глюкозы в крови 10ммоль/л преодолевается почечный барьер (нарушается способность почечных канальцев к реабсорбции глюкозы) и глюкоза появляется в моче. Вместе с ней организм теряет значительное количество воды, что обусловливает у больных диабетом постоянную жажду (полидипсия), по причине которой они могут выпивать до 20 л воды в сутки. Именно эти явления дали основания для исторически первоначального названия заболевания: diаbеtеs mеllitus (лат.) - сахарное мочеизнурение.

3) Кетонемия и кетоацидоз. Дефицит инсулина при сахарном диабете приводит к тому, что:

а) контринсулярные гормоны (адреналин, глюкагон, глюкокортикоиды и др.) стимулируют мобилизацию липидов из жировых депо и доставку жирых кислот к органам, что является адаптивным механизмом, поставляющим альтернативный субстрат окисления в условиях снижения утилизации глюкозы; б) начинает преобладать эффект глюкагона, стимулирующий кетогенез в печени; в) в норме кетоновые тела стимулируют выход инсулина из поджелудочной железы, что угнетает липолиз и, таким образом, ограничивает доставку липидов в печень и, соответственно, кетогенез. При сахарном диабете этот регуляторный механизм нарушен: идет усиленная продукция кетоновых тел печенью благодаря интенсивному β-окислению жирных кислот; г) при сахарном диабете в избыточном количестве образуется продукт β-окисления жирных кислот - ацетил-КоА, однако способность цикла Кребса утилизировать этот продукт существенно снижена. В результате этого избыток ацетил-КоА становится источником образования больших количеств кетоновых тел: β -оксимасляной, ацетоуксусной кислот и ацетона. Они начинают выделяться с мочой в виде натриевых солей (кетонурия), а ацетон - также и в составе выдыхаемого воздуха.

4) Нарушение кислотно-щелочного баланса организма. Развивается в связи с накоплением кислых продуктов метаболизма - кетоацидоз. По мере истощения емкости естественных буферных систем организма формируется некомпенсированный ацидоз.

5) Отрицательный азотистый баланс. Усиливается глюконеогенез из глюкогенных аминокислот, что приводит к дефициту в тканях пула свободных аминокислот и нарушению процесса синтеза белка. Стимулируется синтез мочевины.

6) Гиперосмотическая дегидратация тканей. Обусловлена потерей с мочой большого количества различных гидратированных соединений: глюкозы, кетоновых тел, азотсодержащих соединений, ионов натрия, калия, хлора, неорганического фосфата и др.

Сочетание ацидоза и явлений дегидратации в эритроцитах приводит к снижению в этих клетках концентрации 2,3-дифосфоглицериновой кислоты - аллостерического модулятора функций гемоглобина. В этих условиях сродство гемоглобина к кислороду возрастает, но его способность отдавать кислород тканям уменьшает вследствие чего они получают меньше кислорода. Это становится фактором, усугубляющим кислородное голодание тканей, которое уже сформировалось в ответ на недостаточность периферического кровообращения.

**Диабетическая кома**

Критическая дегидратация тканей организма с поражением функций головного мозга ведет к развитию диабетической (гипергликсмической) комы. Кома развивается при достижении концентрации глюкозы в крови 22,0 ммоль/л и более. В этих условиях вследствие кетоацядоза ионы калия выходят во внеклеточное пространство (гиперкалиемия), что лежит в основе нарушения сократительной функции миокарда, а также дыхательной мускулатуры. Диабетическая кома может привести к летальному исходу, если больному не будет проведена специфическая противокоматозная терапия или же она проведена несвоевременно.

Различают следующие виды диабетической комы:

1) Гилергликемическая кетоацидотическая кома. Развивается у больных вследствие гипергликемии, гиперкетонемии и метаболического ацидоза. Глюкоза и кетоновые тела выводятся с мочой (глюкозурия и кетонурия), что способствует увеличению осмотического давления в первичной моче, потере ионов Nа+ и сопровождается полиурией. При этом возникает обезвоживание, которое ведет к недостаточности периферического кровообращения и гипоксии тканей. Ацидоз вызывает дыхание Куссмауля, при котором теряется СО и, как следствие, усугубляются нарушения водно-электролитного баланса, кислотно-щелочного равновесия, нарушается утилизация глюкозы, возникает резкое нарушение метаболизма и функций клеток ЦИС, что приводит к расстройству высшей нервной деятельности. К клиническим проявлениям комы относятся: слабость, головная боль, диспепсические расстройства, дыхание Куссмауля с запахом ацетона в выдыхаемом воздухе, снижение кровяного давления и частый слабый пульс. Затем наступает полная потеря сознания, расслабле ние мышц, кожа становится сухой и холодной, зрачки сужаются, отмечаются характерные при знаки энцефалопатии. Содержание глюкозы в крови превышает 22 ммоль/л, кетоновых тел - 17 ммоль/л, повышено содержание остаточного азота, мочевины, холестерина, жирных кислот.

2) Гиперосмотическая кома. Встречается реже, чем кетоацидотическая, и развивается у больных старше 50 лет при дополнительном воздействии обезвоживающих факторов (рвота, понос, ограничение приема жидкости, ожоги, кровопотеря, полиурия). Основными звеньями патогенеза этого вида комы являются дегидратация организма и развитие гиперосмолярности плазмы. У больных нет выраженной гиперкетонемии и кетонурии, отсутствует запах ацетона изо рта и если не обратиться к врачу, нарастает уровень глюкозы в крови до крайне высокой степени, что способствует усилению диуреза (глюкозурический осмотический диурез). Возникающее обезвоживание приводит к гиповолемии, стимуляции секреции альдостерона и задержке ионов Nа+ и Сl-. Показатель осмолярности плазмы повышается в 1,5-2 раза (в норме около ЗОО мосм/л, при коме достигает 500 мосм/л), что приводит к резко выраженной внутриклеточной дегидратации, нарушению водного и электролитного равновесия в клетках мозга, гипоксии ЦНС с выраженной неврологической симптоматикой и потерей сознания.

З) Кома с лактат-ацидозом (молочнокислая). Это относительно редкое, но опасное осложнение сахарного диабета. В механизме ее развития важную роль играют следующие факторы:

а) гипоактивность пируватдегидрогеназы (наблюдается при дефиците инсулина), превращающей пируват в ацетил-КоА. Пируват в обратимой реакции, катализируемой лактатдегдрогеназой, превращается в молочную кислоту;

б) применение лекарственных препаратов, стимулирующих анаэробный гликолиз и, тем самым, повышающих содержание лактата и пирувата в организме (например, бигуаниды, повышающие утилизацию глюкозы за счет ее анаэробного распада). При поражении печени или почек может наблюдаться кумуляция этих препаратов в организме, в результате чего развивается лактат-ацидоз и кома;

в) гипоксическое состояние (при котором, как правило, стимулируется гликолиз), вызванное физическим переутомлением, сердечной или дыхательной недостаточностью.

Таким образом, при коме с лактат-ацидозом содержание лактата в плазме превышает 5 ммоль/л), гипер - кетонемия и кетонурия отсутствуют, могут наблюдаться незначительная гипергликемия и небольшая глюкозурия. Клинически о наблюдается коллапс, нарушение сердечной деятельности и функций дыхательного центра, угнетением сознания, нарушением чувствительности, дисфункцией желудочно-кишечного тракта, резко выраженной дегидратацией тканей. Вследствие несвоевременной диагностики и трудности лечения прогноз может быть неблагоприятным.

4) Гипогликемическая кома. Связана с передозировкой инсулина, развитием вторичного гипопитуитаризма (следствие ангиопатии сосудов гипофиза), ослабляющего ответ на гипогликемию, и явлениями диабетического нефросклероза, что удлиняет время циркуляции инсулина и, кроме того, еще более снижает почечный порог для глюкозы, способствуя ее потере.

Причинами гипогликемии могут быть также гиперпродукция инсулина опухолью поджелудочной железы (инсулиномой), недостаточность контринсулярных гормонов, гликогенозы, заболевания печени, голодание, нарушение расщепления и всасывания углеводов в желудочно-кишечном тракте и др.

В механизме развития гипогликемической комы решающее значение имеет снижение доставки глюкозы к нервным клеткам, что ведет к их энергетическому истощению и нарушению функций ЦНС. При снижении уровня глюкозы менее 3 ммоль/л возникают потливость, тремор, чувство тревоги и голода, слабость. Затем развивается состояние, напоминающее алкогольное опьянение и сопровождающееся дезориентацией, агрессивностью, галлюцинациями. При дальнейшем падении содержания глюкозы (менее 2,5 ммоль/л) возникают клонические судороги и потеря сознания. В тяжелых случаях могут наступать отек и некроз отдельных участков мозга.

**Поздние осложнения диабета**

Поздние осложнения диабета являются основными причинами большей части смертельных исходов заболевания. К ним относятся:

Макроангиопатия. У больных сахарным диабетом атеросклероз развивается существенно раньше, чем у здоровых людей. Патологический процесс охватывает сосуды головного мозга, сердца, почек а также сосуды конечностей, в особенности сосуды голени и стопы. Диабет, даже в условиях его лечения современными средствами, характеризуется ускоренными темпами старения организма. Наличием диабета обусловлена высокая частота инфарктов миокарда, инсультов и случаев гангрены пальцев ног или стопы. В настоящее время считают, что диабет ускоряет развитие атеросклероза в результате:

а) избытка гормона роста (и отсутствия противодействия со стороны инсулина в условиях его абсолютного или относительного дефицита), приводящего к усилению процесса пролиферации гладкомышечных клеток;

б) усиленного синтеза тромбоксана, способствующего увеличению адгезии тромбоцитов и выделению ряда факторов, которые также усугубляют темпы пролиферации и миграции гладкомышечных клеток;

в) стойкого увеличения концентрации в крови липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) при одновременном снижении таковой для липопротеидов высокой плотности (ЛПВП).

Несомненный интерес представляют данные о наследственной предрасположенности больных диабетом к атеросклерозу. Установлено, что рядом с геном, кодирующим синтез инсулина, расположен участок ДНК (U-аллель) - постоянный генетический маркер предрасположенности к атеросклерозу не только у больных диабетом I и II типов, но также и у лиц без диабета. Однако у больных диабетом наследственная предрасположенность к атеросклерозу реализуется чаще, чем у лиц без диабета.

Микроангиопатия. Это осложнение выражается в повреждении капиллярной сети (и примыкающих к ней сосудов), чаще всего поражая почки и сетчатку глаз.

Поражение почек (диабетическая нефропатия) вследствие развития макро- и микроангиопатий в настоящее время является основной причиной ранней смертности у диабетиков молодого возраста. При этом происходит избыточное гликозилирование коллагена базальных мембран почечных клубочков, приводящее к существенным нарушениям структуры и функций этих мембран.

Если в суточной моче концентрация альбумина выше 30 мг и эти значения повторяются несколько раз, то необходимо проводить лечение, так как данные изменения характерны для начинающейся диабетической нефропатии.

По мере прогрессирования поражения почек при диабете развивается выраженная протеинурия. Тщательный контроль за уровнем глюкозы в крови и лечение любых форм гипертонии может приостановить микроальбуминемию и предупредить развитие манифестной почечной недостаточности.

Поражение сетчатки глаз при диабете (диабетическая ретинопатия) относится к числу одной из наиболее частых причин развивающейся слепоты при этой патологии. Длительно существующая гипергликемия вызывает усиление синтеза сорбитола и фруктозы. Накопление этих углеводов в хрусталике глаза вызывает (по осмотическому механизму) увеличение содержания в нем воды, что обусловливает необратимые нарушения структуры хрусталика - формируется диабетическая катаракта.

Избыточное гликозилирование белков. В условиях длительной гипергликемияГликозилированный гемоглобин (НbА1с) - минорный компонент гемоглобина, отличающийся от гемоглобина основного вида - НbА. Избыточное количество НВА1с формируется благодаря длительной гипергликемии: неферментативным путем образуются ковалентные связи между молекулами глюкозы и N-концевыми остатками аминокислоты валина β-цепей НbА.

Установлено, что скорость образования НbА1с пропорциональна произведению концентрации глюкозы в эритроцитах на время. На этом основании уровень НbА1с может быть использован в качестве косвенного показателя средней концентрации глюкозы в крови за длительный период времени (период полураспада гемоглобина около 60 сут). Косвенным показателем гипергликемии за меньшее время может служить гликозилированный альбумин (период полураспада альбумина около 20 сут).

Избыточное гликозилирование других белков может играть определенную роль в патогенезе некоторых нарушений, обусловленных поздними осложнениями диабета. Неферментативному гликозилированию при длительной гипергликемии могут подвергаться как структурные белки, так и ферменты.

Особый интерес представляют последствия гликозилирования белков (апопротеинов) сывороточных липопротеидов. Гликозилирование липопротеинов низкой плотности препятствует взаимодействию ЛПНП с рецепторами мембраны клеток, осуществляющих дальнейшие превращения холестерина. В результате в крови накапливается избыток ЛПНП и холестерина. Гликозилирование апопротеинов, входящих в состав липопротеидов высокой плотности, которые транспортируют холестерин из периферических тканей в печень, приводит к ускорению удаления ЛПВП из кровотока. При этом в крови увеличивается соотношение ЛПНП/ЛПВП. Примеры таких белков приведены в таблице.

Проявления избыточного гликозилирования белков при сахарном диабете

|  |  |
| --- | --- |
| Белки | Патологические проявления |
| Белки мембран эритроцитов  Белки свертывающей системы крови  Белки клеточных мембран эндотелия  Белки хрусталика и его капсулы  Белки базальных мембран клеток почечных клубочков  Коллаген  Миелин  Переносчик глюкозы | Деформация эритроцитов  Нарушения свертываемости крови  Нарушения проницаемости сосудов  Нарушения зрения  Патология почечных клубочков  Нарушения рубцевания ран  Патология нервной системы  Инсулиновая резистентность |

Диабетическая нейропатия. Нейропатии (нарушения функции нервов) способны вызывать дисфункции любой системы организма, имитируя многочисленные неврологические заболевания. В патологический процесс могут быть вовлечены как чувствительные, так и двигательные или вегетативные нервные волокна. В качестве типичных примеров клинического проявления диабетических нейропатий можно назвать образование язв на стопах, различные расстройства функций желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, импотенцию и др. При исследовании структуры нервных волокон диабетиков с помощью световой микроскопии часто выявляются признаки их демиелинизации, хотя нарушения функции волокон на фоне этих явлений клинически могут и не проявляться.

Патогенез диабетических нейропатий полностью не раскрыт, однако в настоящее время можно назвать ряд факторов, безусловно определяющих развитие этого осложнения диабета:

Нарушение структуры и функции миелина. Физико-химические и биологические свойства миелина нервных волокон нарушаются в результате, во-первых, изменения химической структуры биохимических компонентов миелина (холестерин, триацилглицериды, фосфолипиды, гликолипиды и белки); во-вторых, формирования количественного дисбаланса между ними.

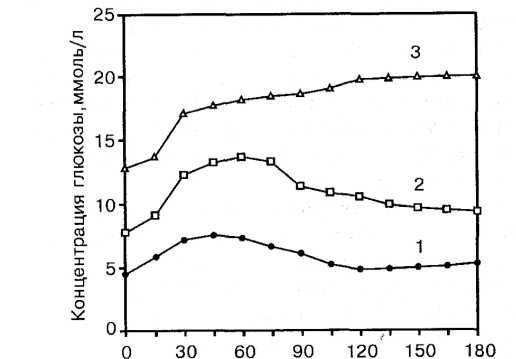
Сорбитоловый путь окисления глюкозы. В условиях дефицита инсулина активируется альтернативный Сорбитоловый путь окисления глюкозы с сначала сорбитола, а затем фруктозы. Сорбитол и фруктоза накапливаются во внутриклеточном пространстве и, являясь эффективными осмолями, вызывают гиперосмию межклеточной среды снижение потребления кислорода клетками. Именно этот механизм лежит в основе нарушений функционирования нервной ткани при сахарном диабете. Нарушения функций органов и тканей в результате активации сорбитолового пути окисления глюкозы устраняются под действием инсулинотерапии.

**Обнаружение нарушений углеводного обмена методом нагрузок**

Исследование состояния углеводного обмена включает определение натощак уровня глюкозы в крови и определения в моче глюкозы и кетоновых тел. При сахарном диабете уровень глюкозы в крови превышает 5,55 ммоль/л (гипергликемия), в моче присутствуют глюкоза (глюкозурия) и кетоновые тела (кетонурия). Наличие этой триады симптомов подтверждает диагноз сахарного диабета.

Углубленное исследование углеводного обмена назначается в случаях с незначительным превышением нормы и заключается в проведении пробы с однократной сахарной нагрузкой для получения гликемической «сахарной» кривой и глюкозотолерантного теста (ГТГ).

Проба с однократной сахарной нагрузкой для получения гликемической кривой. Для проведения пробы утром натощак берется кровь из пальца и в ней определяется концентрации глюкозы. После этого больной получает сахарную нагрузку: внутрь 100 г глюкозы, растворенной в 200 мл кипяченой воды. Время, в течение которого раствор следует выпить, не должно превышать 5 мин. Затем через каждые 30 или 60 минут забирают кровь из пальца в течение 3 часов. Строят гликемическую кривую: по оси ординат отмечают концентрацию глюкозы, а по оси абсцисс - время. Типы гликемических кривых, присущих норме или сахарному диабету, представлены на рисунке.



Время, мин

Типы гликемических кривых в норме и в состояниях, характеризующихся пониженной толерантностью к глюкозе:

1 - норма;

2 – латентный сахарный диабет (легкая форма заболевания);

3 - тяжелая форма сахарного диабета

В здоровом организме через 15 мин после сахарной нагрузки содержание глюкозы в крови начинает увеличиваться и в промежутке от 30-й до 60-й минуты достигает максимума – 150-175% от концентрации натощак. Затем уровень глюкозы в крови начинает уменьшаться (гипогликемическая фаза), и к концу второго часа наблюдения (к 120-й мин) либо достигает исходного уровня (натощак), либо падает ниже исходного уровня, либо остается несколько повышенной, но не превышает значения 6,6 ммоль/л. К третьему часу во всех трех возможных вариантах наблюдается полная нормализация показателя.

При сахарном диабете уровень глюкозы в крови натощак повышен, нарастание концентрации после сахарной нагрузки замедлено. Максимальную величину отмечают только через 60- 150 мин от начала наблюдения, при этом концентрация глюкозы может в 1,8 раза превышать ее исходное значение. Гипогликемиченская фаза чрезвычайно растянута во времени (до 3-4 часов) иногда отсутствует (в зависимости от степени тяжести заболевания).

При оценке гликемических кривых рассчитываются следующие коэффициенты:

а) гликемический коэффициент Бодуэна

КБодуэна = В/А

где В - концентрация глюкозы в максимуме подъема; А - исходный уровень показателя (натощак). В норме КБодуэна равняется 1,3 - 1,5;

б) постгликемический коэффициент Рафальского

КРафальского =С/А

где С - самая низкая концентрация глюкозы в крови (определяемая через 2 ч после нагрузки); А - исходный уровень показателя (натощак). В норме КРафальского составляет 0,9 - 1,04.

Глюкозотолерантный тест. Кровь берется из пальца натощак и через 120 мин после одномоментного приема внутрь раствора глюкозы из расчета 1 г глюкозы на 1 кг массы (стандартная нагрузка глюкозой). В здоровом организме концентрация глюкозы в крови натощак должна быть не более 5,55 ммоль/л, через 120 мин после стандартной нагрузки глюкозой – не более 6,66 ммоль/л. Если уровень глюкозы в крови натощак превысил 7,22 ммоль/л, и спустя 120 мин остается выше 7,77 ммоль/л, то следует думать наличии диабета или преддиабетического состояния у обследуемого.