



ПАТОФИЗИОЛОГИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

***Кафедра
фундаментальной
медицины
проф. С.Н.Шилов***



Углеводы — важнейший класс природных соединений, встречающийся повсеместно: у растений, животных и бактерий.

- Основная функция → энергетическая.
- Уровень глюкозы в крови 3,3–5,5 ммоль/л  важнейшая гомеостатическая константа организма. Особенно чувствительна к уровню сахара в крови ЦНС .
- При снижении уровня глюкозы крови до 2,8–2,2 ммоль/л  судороги, бред, потеря сознания.

Уровень глюкозы в крови →
результатирующая двух процессов:



- **Поступление глюкозы в кровь.**
Осуществляется печенью и кишечником 
важны процессы распада гликогена (гликогенолиз) и синтеза глюкозы из аминокислот (глюконеогенез).
Гликогенолиз - быстро действующий источник глюкозы, а глюконеогенез — медленно действующий.
- **Выход глюкозы из крови.** Это следствие потребления ее всеми органами для своего энергетического обмена и синтеза гликогена.

Регуляция обмена углеводов

Центральным звеном регуляции уровня глюкозы является гипоталамус.

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

Нарушение переваривания и всасывания углеводов



- 1. При недостаточности амилалитических ферментов пищеварительного тракта.**
Полисахариды не расщепляются до моносахаридов и не всасываются.
- 2. Всасывание страдает при нарушении фосфорилирования глюкозы в кишечной стенке** (недостаточность фермента **гексокиназы** при отравлениях некоторыми ядами, при воспалительных процессах в кишечнике). Нефосфорилированная глюкоза не проходит через кишечную стенку и не усваивается.

Нарушение расщепления и синтеза гликогена

- **Усиление распада гликогена в печени:**
 - а) **при сильном возбуждении ЦНС**. Импульсы по симпатическим путям идут к депо гликогена, активируют гликогенолиз и мобилизацию гликогена;
 - б) **при ↑ продукции гормонов**, стимулирующих этот процесс (СТГ, адреналин, глюкагон, тироксин и т.д.).
- **Снижение синтеза гликогена**. При тяжелых поражениях печеночных клеток, при гипоксии.
- **Патологическое усиление синтеза гликогена** ✎ при гликогенозах. **Гликогеноз** — избыточное, патологическое накопление гликогена в органах и тканях.

Болезнь Гирке. В основе врожденный дефицит в печени и почках глюкозо-6-фосфатазы ► отщепляет глюкозу от Г-6-фосфата, обеспечивает ее переход из клеток печени и почек в кровь. При недостаточности фермента в клетках печени и почек накапливается гликоген, имеющий нормальную структуру. Выявляется вскоре после рождения. Развивается гипогликемия, резко ↑ чувствительность к инсулину ► возникает **метаболический ацидоз и зачастую ацидотическая кома**.

Гипогликемия

**понижение уровня глюкозы
крови ниже нормального (\leq
3,5 ммоль/л).**

**Развивается в результате
недостаточного поступления
сахара в кровь, ускоренного
его выведения или
вследствие того и другого**

Причины гипогликемии

- **Углеводное голодание** (алиментарная гипогликемия);
- **Повышенная продукция инсулина** (при гиперплазии, инсулиноме);
- **Недостаточное расщепление гликогена при гликогенозах;**
- **Поражение клеток печени** (гепатиты);
- **Недостаточность гормонов, способствующих катаболизму углеводов:** СТГ, тироксина, адреналина, глюкокортикоидов;
- **Нарушение всасывания углеводов в кишечнике;**
- **«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) ► гипогликемия;
- **Гипогликемия у новорожденных.** Развивается в течение нескольких суток или часов после рождения. Обусловлена лабильностью механизмов регуляции углеводного обмена. В период голодания после рождения резко возрастает гликогенолиз, запасы гликогена в печени резко снижаются.

Гипергликемии (согласно Американской диабетической ассоциации > 5,6 ммоль/л)

- **Алиментарная.** У здорового человека после приема пищи уровень глюкозы ↑ до 10-11 ммоль/л, Транзиторная — возникает после употребления в пищу продуктов богатых углеводами.
- **Эмоциональная гипергликемия (нейрогенная).** При стрессе, боли: возбуждение коры → 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 (↑ продукции глюкагона и СТГ, АКТГ и т.д).
- **Гипергликемия при некоторых видах наркоза (кетамином).** 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 механизмы 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.
- 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).

Сахарный диабет – типовая форма патологии, патогенетическую основу которой составляет ГИПОИНСУЛИНИЗМ.

- Это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся гипергликемией, которая является результатом дефектов секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов (ВОЗ, 1999).

Общая заболеваемость СД до 8.5% среди взрослых, у лиц с избыточной массой тела =10-30% (ВОЗ)

Заболеваемость диабетом в мире (миллионы)

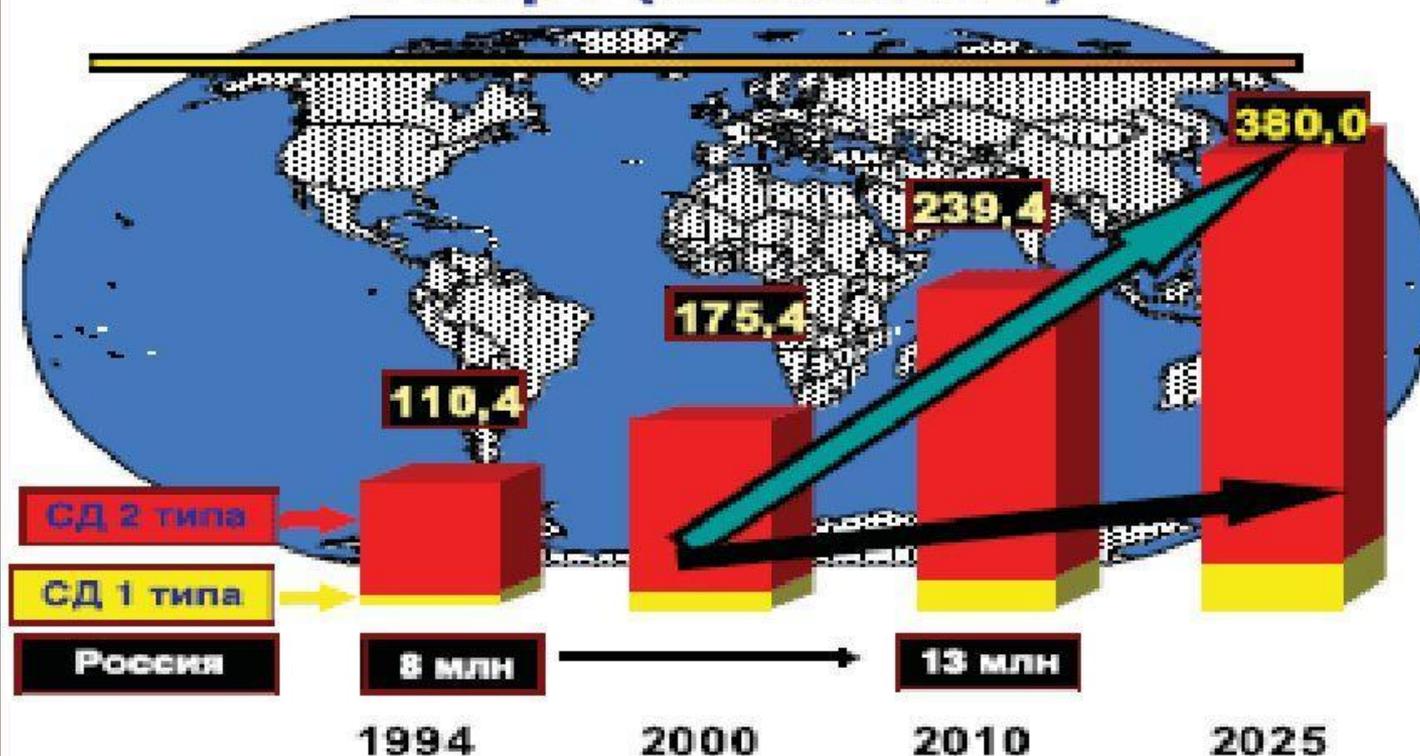


Рис. 1. Заболеваемость сахарным диабетом в мире
[Ю.И. Сунцов, 2007]

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, токсическими воздействиями, кистами, а также **аутоиммунным механизмом**.

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);
 - Мутации генов проинсулина и ↓ его синтеза;
 - ↓ образования инсулина из проинсулина;
 - Нарушение депонирования инсулина в секреторных гранулах и ↓ его освобождения (экзоцитоза);
 - ↓ количества β-клеток
- ▶▶ ↓ содержания инсулина в крови

Внепанкреатическая форма СД может быть обусловлена:

- **чрезмерной задержкой и инактивацией инсулина в печени;**
- **образованием белковых ингибиторов;**
- **избыточной продукцией «контринсулярных» гормонов;**
- **выработкой аутоантител к инсулину;**
- **↓ свободной активной фракции инсулина** (*слишком прочная его связь с белками крови*);
- **нарушениями реализации эффектов инсулина в клетках мишенях** (повреждение мембран и ферментов клеток);
- **нейро – и психогенными факторами** (стресс-реакции, активация САС)

Феномен инсулинорезистентности

*Инсулинорезистентность → ареактивность
клеток-мишеней к инсулину*

А. Дефицит рецептора инсулина (РИ, протеинкиназы)

1. Повышенное использование РИ
2. Недостаточный синтез РИ (генетические дефекты, ингибирующее действие α ФНО)
3. «расхождение» РИ по поверхности гипертрофированных клеток (адипоцитов)

Б. ↓ афинность РИ к инсулину:

1. Конформационные генетически детерминированные дефекты РИ
2. Блокирование РИ антителами

В. Пострецепторные механизмы:

1. Дефицит цитоплазматических белков-субстратов РИ
2. Нарушение протеинкиназного каскада
3. Нарушение синтеза и транслокации ГЛЮТ-4

Первый тип (аутоиммунный, идиопатический)

Частота	До 10 % случаев СД, среди мужчин и женщин одинакова
Возраст при возникновении заболевания	Меньше 30 лет
Наследственная предрасположенность	Частота у родственников пробанда первой степени < 10%; вероятность болезни у гомозиготных близнецов (брат, сестра) 50%.
Аутоиммунный механизм развития болезни	У части больных с кровью циркулируют аутоантитела к антигенам инсулинпродуцирующих клеток и другим аутоантигенам.
Конституция больных	Масса тела часто снижена, низкое общее содержание жировой ткани и триглицеридов .
Нарушения обмена веществ	Тенденция к развитию метаболического кетоацидоза.
Основной элемент терапии	Инсулин, вводимый парэнтерально

Второй тип

Частота	90-93% среди болеющих, женщины болеют чаще
Возраст при возникновении заболевания	Больше 40 лет
Наследственная предрасположенность	Частота у родственников пробанда первой степени > 20%; вероятность болезни у гомозиготных близнецов (брат, сестра) на уровне 90-100%.
Аутоиммунный механизм развития болезни	Нет
Конституция больных	У 80% больных выявляют ожирение при массе тела, превышающей 115% идеальной расчетной.
Нарушения обмена веществ	Метаболический кетоацидоз не развивается; секреция инсулина может быть низкой, нормальной или повышенной.
Основной элемент терапии	Диета и физическая активность для снижения массы тела

- **Гестационный СД** (возникает во время беременности);
- **Другие типы СД** (эндокринопатии, индуцированный лекарствами, генетические синдромы, сочетающиеся с СД и др.)

- *СД типов I и II это не всегда синонимы ИЗСД и ИНСД, соответственно (больные с ИНСД также могут приобрести зависимость от инсулина).*
- Термин «Тип I СД» - для обозначения тех его вариантов, основным патогенетическим звеном которых являлся **иммуноагрессивный механизм.**
- Термин «Тип II СД» - для той формы СД, патогенез которой **не включал иммуноагрессивный механизм.**

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).

**Диагностические критерии СД по концентрации
глюкозы в капиллярной крови, ммоль/л
(клинические рекомендации, 2019 г)**

- **Норма - $<5,6$, через 2 ч. после ПГТТ $<7,8$**
- **Диабет – натощак $\geq 6,1$, через 2 ч после ПГТТ - $\geq 11,1$, случайное определение - $\geq 11,1$;**
- **Нарушение толерантности к глюкозе – натощак $\leq 6,1$, через 2 ч после ПГТТ $\geq 7,8 \leq 11,1$**

(ПГТТ -Пероральный глюкозотолерантный тест)

Терапевтические цели по гликемии при СД. (Федеральная Целевая Программа «Сахарный диабет»)

Показатели углеводного обмена	Компенсация	Субкомпенсация	Декомпенсация
Гликогемоглобин (HbA1c)	$< 6,5 \%$	$6,5 - 7,4 \%$	$> 7,5\%$
Гликемия (плазма) Натощак Через 2 часа после еды	$\leq 6,0$ ммоль/л $< 7,7$ ммоль/л	$> 6,0$ ммоль/л $> 7,8$ ммоль/л	$> 7,0$ ммоль/л $> 9,0$ ммоль/л

Осложнения сахарного диабета

- **Микроангиопатии** (нефропатии, глазное дно);
- **Макроангиопатия**;
- **Нейропатии**: ортостатическая гипотензия, безболевая ишемия миокарда, нейропатический болевой синдром; парез желудка, атония мочевого пузыря;
- Рецидивирующие **инфекционные процессы** (фурункулез, хронический пиелонефрит, сепсис) вследствие вторичного ИДС;
- **Диабетическая стопа** → следствие сочетания микроангиопатии, нейропатии и вторичного ИДС в конкретной анатомической области наиболее часто спонтанно травмируемой;
- **Диабетические комы** (кетоацидотическая, гиперосмолярная, лактацидемическая).

Механизмы развития микроангиопатий

- Отложение в сосудистой стенке сахароспиртов – сорбита, маннита и др.;
- 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 P_g/тромбоксаны → *микротромбозы*.

Макроангиопатии

- Атеросклеротическое поражение:

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

Механизмы развития:

1. *Вследствие гиперхолестеринемии, ↓ фосфолипидов крови, ↑ в крови липопротеидов низкой плотности, ↓ липолитической активности сосудистой стенки;*
2. *Активация тромбообразования;*
3. *Пролиферация гладкомышечных клеток сосудистой стенки.*

Микро- и макроангиопатии при сахарном диабете

Примерно 20% всех больных с недостаточностью кровообращения — это больные сахарным диабетом

Высокий риск развития сосудистых осложнений (микро- и макроангиопатий) при сахарном диабете II типа явился основанием для Американской Кардиологической Ассоциации причислить диабет к сердечно-сосудистым заболеваниям

Микроангиопатии

диабетическая ангионепропатия, поражения *vasa nervorum* и микрососудов других органов и тканей



диабетическая ретинопатия

Глазное дно больной сахарным диабетом II типа

Механизмы развития микроангиопатий:

- отложение в сосудистой стенке многоатомных сахароспиртов — сорбита, маннита и др. (активация альдозоредуктазы)
- гликозилирование сосудистой стенки
- инфильтрация сосудистой стенки белками острой фазы
- снижение образования эндотелиального релаксирующего фактора — оксида азота
- снижение активности Na^+/K^+ и Ca^{2+} — зависимых АТФ-аз (ионный дисбаланс) \Rightarrow стойкая вазоконстрикция
- снижение анионного заряда эндотелиальных клеток, способствующее адгезии тромбоцитов
- уменьшение соотношения простациклины/тромбоксаны \Rightarrow микротромбозы

Макроангиопатии

АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ:
сосудов головного мозга, сердца, почек, нижних конечностей...



- инсульты
- инфаркты
- «диабетическая стопа»

Механизмы развития

1. Отложение холестерина в сосудистой стенке вследствие:
 - гиперхолестеринемии
 - \downarrow фосфолипидов в крови
 - \uparrow в крови липопротеидов низкой плотности
 - \downarrow липолитической активности сосудистой стунки
 - \downarrow липокаина в крови
2. Активация тромбообразования
3. Проплиферация гладкомышеч-

Кома (от греч. «кота» – глубокий сон) – тяжелое патологическое состояние, характеризующееся угнетением ВНД, которое проявляется потерей сознания, расстройством рефлекторной деятельности и глубокими нарушениями дыхания, кровообращения и метаболизма.

- **Первичная кома** (неврологическая) развивается вследствие первичного поражения ЦНС (инсульт, травма, инфекция, опухоль).
- **Вторичная кома** — в результате эндо- или экзогенной интоксикации ЦНС.

Проявления кетоацидотической комы

- **Запах ацетона в выдыхаемом воздухе;**
- **Сухость кожи и слизистых оболочек;**
- **Мышечная гипотония;**
- **Гипорerefлексия;**
- **Артериальная гипотензия;**
- **Дыхание Куссмауля** (глубокое, редкое, шумное дыхание);
- **Миоз** (сужение зрачка);
- **Гипотония глазных яблок.**

Чаще у лиц с диабетом 1 типа

Декомпенсация СД длится дни, прежде чем трансформируется в кетоацидотическую кому!! (глюкоза крови >20 ммоль/л)

Проявления гипергликемической комы (гиперосмия крови)

- *↑ глюкозы крови, ↑ Na*
- *Сухость кожи и слизистых оболочек;*
- *Мышечная гипертония;*
- *Судороги;*
- *Арефлексия;*
- *Артериальная гипотензия;*
- *Тахипноэ;*
- *Миоз;*
- *Гипотония глазных яблок.*

Чаще у лиц с диабетом 2 типа

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	pH	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	3,3-5,5	1,7	0,4-1,4	7,35-7,4	285

Особенности протекания диабетической комы у детей

- Диабетическая кома наиболее часто наблюдается среди детей старшего дошкольного и школьного возраста.
- У детей развитию комы предшествует ↓ АД и ↑ частоты пульса
- У детей грудного возраста кома развивается очень быстро, минуя состояние прекомы. Первые ее симптомы:
 - запор;
 - полиурия;
 - полифагия (ребенок с жадностью берет грудь и сосет ее);
 - повышенная жажда.
 - мокрые пеленки при высыхании становятся твердыми  ↑
содержание глюкозы в моче (глюкозурия).

В детском возрасте ДК развивается под воздействием многих провоцирующих факторов. К причинам относят излишнее употребление сладостей, получение физических травм, снижение обменных процессов, малоподвижный образ жизни, неправильную дозировку инсулинсодержащих лекарств, позднюю диагностику заболевания.

Предвестники комы



- жалобы на головную боль;
- развивается беспокойство, активность сменяется апатией;
- у ребенка отсутствует аппетит;
- часто возникает тошнота, сопровождающаяся рвотой;
- появляются боли в области желудка;
- кожные покровы приобретают бледный оттенок, теряется их упругость.
- В тяжелых ситуациях  судороги, наблюдается примесь крови в кале, западают глазные яблоки, ↓ АД и температура тела.

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;
- Исключение факторов, способствующих декомпенсации СД: стресс, инфекции, травмы, операции, гипоксию.