

# **ПАТОФИЗИОЛОГИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА**

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

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

**Уровень глюкозы в крови → результирующая 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. Регулирующие влияния реализуются вегетативными нервами и гуморальным путем, включающим эндокринные железы.

- Поставка глюкозы в кровь стимулируется: катехоламинами (адреналин, норадреналин), глюкокортикоидами (кортизон, гидрокортизон), СТГ, тироксином, глюкагоном (продуцируется  $\alpha$ -клетками поджелудочной железы).
- Выход глюкозы из крови в ткани стимулируется инсулином.

# Нарушение переваривания и всасывания углеводов

1. При недостаточности амилалитических ферментов пищеварительного тракта. Поступающие с пищей 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 тяжелых 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 и т.д.).
- Снижение синтеза гликогена. При тяжелых поражениях печеночных клеток (гепатиты, отравления ССЛ4 и фосфором), при гипоксии (↓необходимой для этого АТФ).
- Патологическое усиление синтеза гликогена при гликогенозах. Гликогеноз — избыточное, патологическое накопление гликогена в органах и тканях.

Гипогликемия - понижение уровня сахара крови ниже нормального.

Развивается в результате недостаточного поступления сахара в кровь и/или ускоренного его выведения

# 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. Обусловлена лабильностью механизмов регуляции углеводного обмена. **В период голодания после рождения резко возрастает гликогенолиз, запасы гликогена в печени резко снижаются.**



# 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).

# 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 – ГЛЮТ-1).

# Влияние инсулина на другие виды обмена

- Инсулин стимулирует синтез белка и транспорт аминокислот в клетки. Тормозит глюконеогенез (образование глюкозы из аминокислот).  
Гипергликемические гормоны, наоборот, активируют глюконеогенез.
- Инсулин во многих тканях стимулирует синтез жиров и ингибирует распад триглицеридов. Этот эффект инсулина способствует накоплению быстро мобилизуемого материала — жира (удовлетворяет энергетические потребности организма в неблагоприятных ситуациях).

Сахарный диабет – это состояние хронической гипергликемии, обусловленное воздействием многих экзогенных и эндогенных (главным образом генетических) факторов, нередко дополняющих друг друга

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

Первичная абсолютная инсулиновая недостаточность может быть обусловлена:

- хроническим панкреатитом (20–40 % больных страдают диабетом);
- опухолью 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 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, ТЗ, Т4, глюкагона, АКТГ; глюкозы);
- Дефицит трансмембранных «транспортёров» (рецепторов) глюкозы – ГЛЮТ-4, 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  $\beta$ -клеток

---

снижение 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 в результате слишком прочной его связи с белками крови;
- утолщением базальной мембраны капилляров, препятствующим выходу инсулина в межклеточное пространство;
- 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<sup>18</sup>

## А. Дефицит рецептора инсулина (РИ, протеинкиназы)

1. Повышенное использование РИ
2. Недостаточный синтез РИ (генетические дефекты, ингибирующее действие  $\alpha$ 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 (инсулинзависимый)

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 в теле.
Нарушения обмена веществ	Тенденция к развитию метаболического кетоацидоза; низкая секреция инсулина
Основной элемент терапии	Инсулин, вводимый парэнтерально

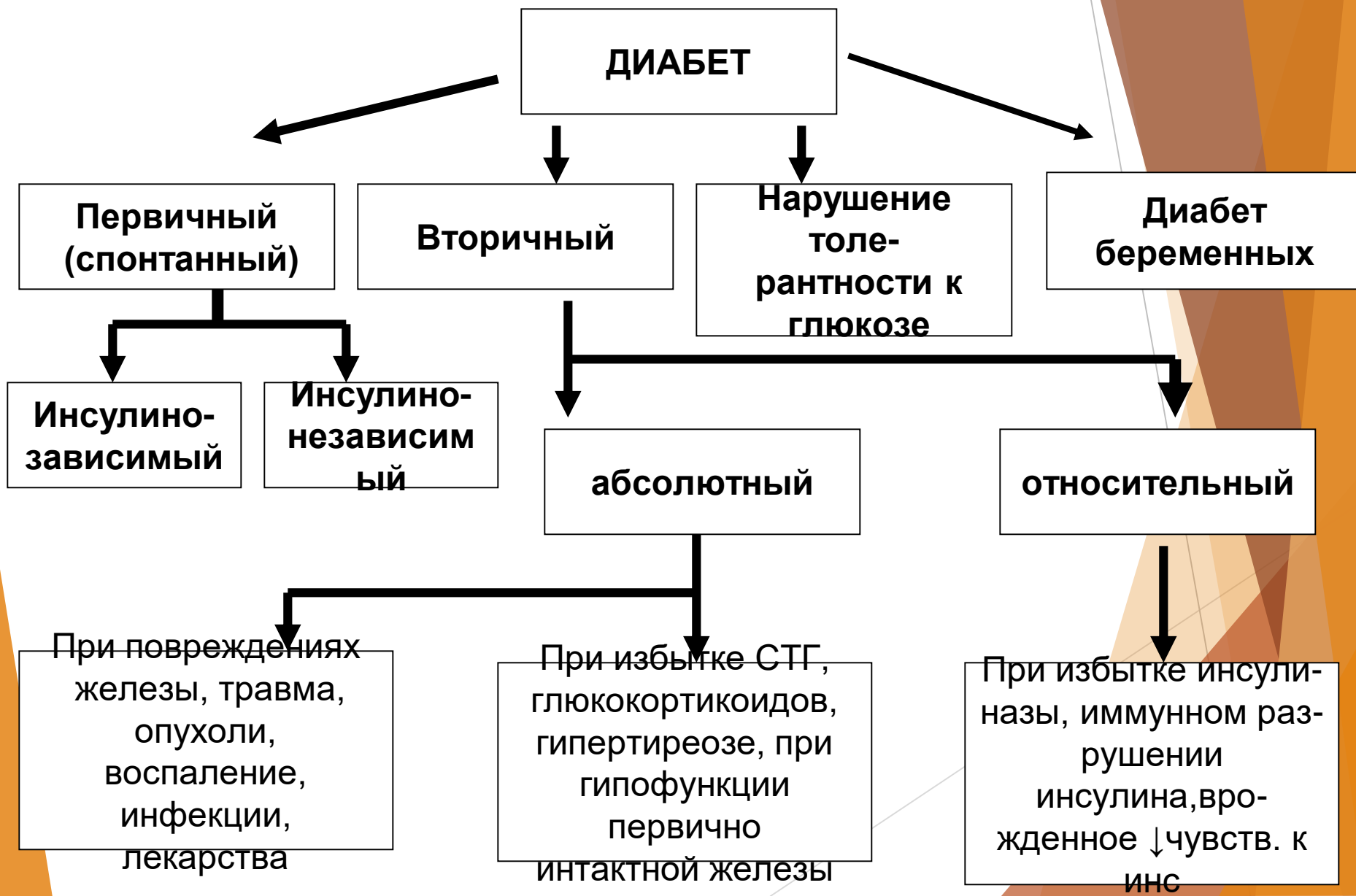
# Второй тип неинсулинзависимый

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

# 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).

# Классификация форм сахарного диабета



# Осложнения сахарного диабета

- Микроангиопатии (наиболее значимые проявления в виде нефропатии, поражения сосудов глазного дна);
- Макроангиопатия;
- Нейропатии: ортостатическая гипотензия, безболевого 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.;
- 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. Накопление 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.



# Проявления кетоацидотической комы

- Запах ацетона в выдыхаемом воздухе;
- Сухость кожи и слизистых оболочек;
- Мышечная гипотония;
- Гипорефлексия;
- Артериальная гипотензия;
- Дыхание Куссмауля;
- Миоз;
- Гипотония глазных яблок.

Чаще у лиц с диабетом 1 типа

# Звенья патогенеза кетоацидотической КОМЫ

- Абсолютная или относительная недостаточность инсулина (глюкоза крови  $>20$  ммоль/л);
- Реализация катаболического действия контринсулярных факторов;
- Гиперосмолярность крови, ацидоз, кетонемия,;
- Динамическая кишечная непроходимость (следствие кетоацидоза и нарушения вегетативной регуляции функций внутренних органов);
- 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.

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

<b>Вид комы</b>	<b>Глюк. ммоль/л</b>	<b>Кет.т ммоль/л</b>	<b>Лактат ммоль/л</b>	<b>рН</b>	<b>Осмоля рность/ л</b>
<b>Кетоаци дот</b>	<b>19-33</b>	<b>17</b>	<b>10</b>	<b>&lt;7,3</b>	<b>&gt;N</b>
<b>Гиперос мол</b>	<b>55</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>350</b>
<b>Лактац идот</b>	<b>&gt;N</b>	<b>&gt;1,7</b>	<b>2,8</b>	<b>&lt;7,3</b>	<b>N</b>
<b>Норма</b>	<b>3,3</b>	<b>1,7</b>	<b>0,4-1,4</b>	<b>7,35-7,4</b>	<b>285</b>

# 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.