

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.
- Особенno 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 α -клетками поджелудочной железы).
- Выход глюкозы из крови в ткани стимулируется инсулином.

Нарушение переваривания и всасывания углеводов

1. При недостаточности амилолитических 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 CCl₄ 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 (\uparrow 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).

Механизм гипогликемического действия инсулина

- Инсулин облегчает перенос глюкозы через клеточную мембрану в инсулин-зависимых органах (мышцах, жировой ткани, лейкоцитах, корковом слое почек), так как мембранные молекулы 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-б-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 триглицеридлипидов. Этот эффект инсулина способствует накоплению быстро мобилизующегося 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);
- 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 автоиммунным 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, Т3, Т4, глюкагона, АКТГ; глюкозы);
- Дефицит трансмембранных «транспортеров» (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 β -клеток

снижение содержания инсулина в крови



Внепанкреатическая форма СД может быть обусловлена:

- чрезмерной задержкой и инактивацией инсулина в печени;
- образованием белковых ингибиторов;
- избыточной продукцией «контринсуллярных» гормонов;
- выработкой аутоантител к инсулину;
- ↓ свободной активной фракции инсулина в результате слишком прочной его связи с белками крови;
- утолщением базальной мембранны капилляров, препятствующим выходу инсулина в межклеточное пространство;
- нарушениями реализации эффектов инсулина в клетках мишениях (повреждение мембран и ферментов клеток);
- нейро – и психогенными факторами (стресс-реакции, активация САС)

Феномен инсулинерезистентности

Инсулинерезистентность → ареактивность клеток-мишеней к инсулину[☞]

А. Дефицит рецептора инсулина (РИ, протеинкиназы)

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

Б. ↓ аффинность 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 probanda первой степени < 10%; вероятность болезни у гомозиготных близнецов (братья, сестры) 50%.
Автоиммунный 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 парентерально

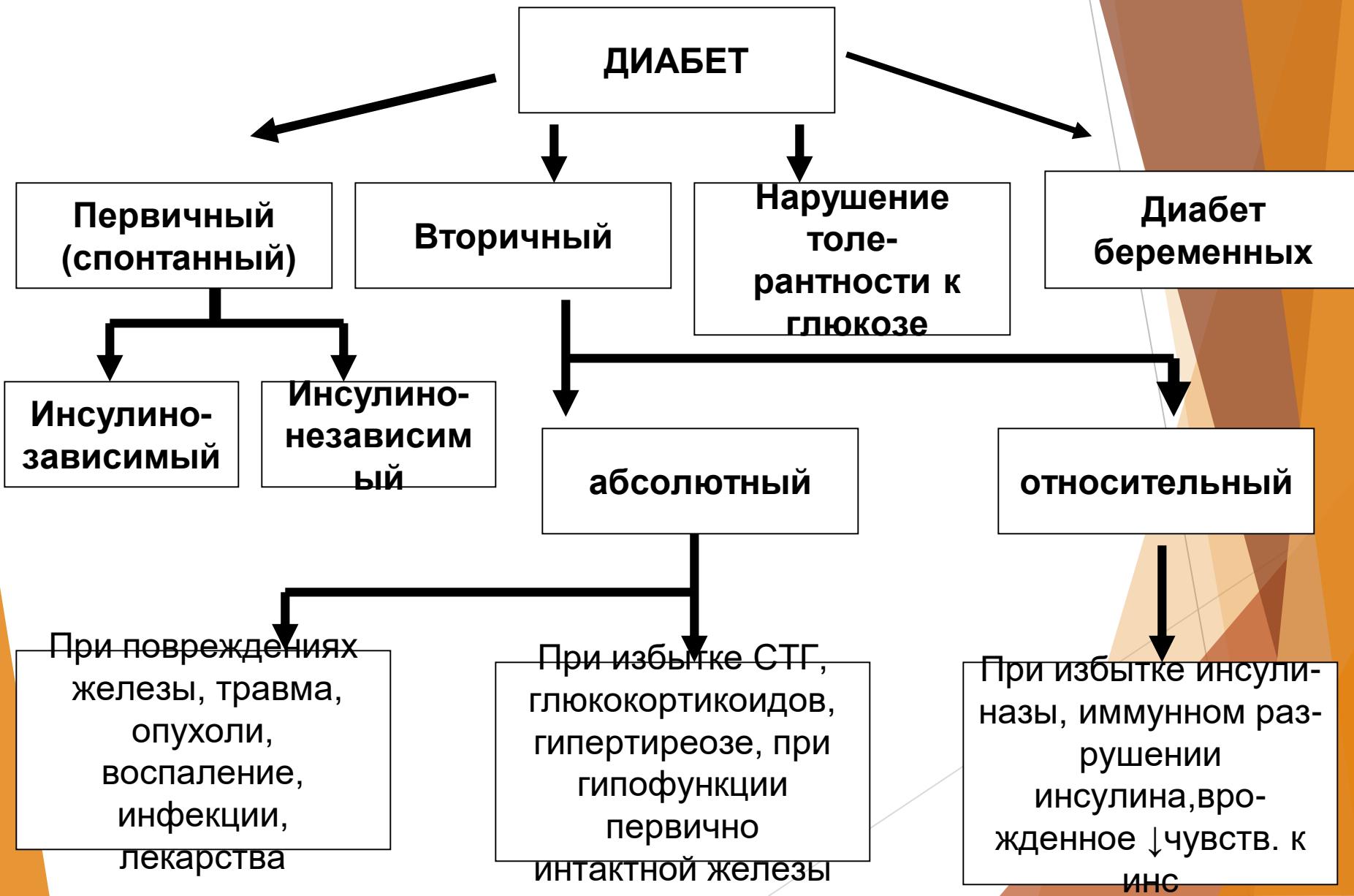
Второй тип неинсулинзависимый

Наследственная предрасположенность	Частота у родственников probanda первой степени $> 20\%$; вероятность болезни у гомозиготных близнецов (братья, сестры) на уровне 90-100%.
Автоиммунный 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, 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.;
- 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

Вид комы	Глюк. ммол/л	Кет.т ммол/л	Лактат ммол/л	pH	Осмолярность/л
Кетоацидот	19-33	17	10	<7,3	>350
Гиперосмол	55	N	N	N	350
Лактацидот	>N	>1,7	2,8	<7,3	N
Норма	3,3	1,7	0,4-1,4	7,35-7,4	285

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.