

ГБОУ ВПО
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им Н.И.Пирогова
МИНЗДРАВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

КАФЕДРА ПАТОФИЗИОЛОГИИ

**Патофизиология
углеводного обмена.
Сахарный диабет.**

Москва
2013

ГБОУ ВПО
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им Н.И.Пирогова
МИНЗДРАВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

КАФЕДРА ПАТОФИЗИОЛОГИИ

Патофизиология углеводного обмена. Сахарный диабет.

Методическая разработка для самостоятельной работы студентов
лечебного и педиатрического факультетов.

Под редакцией проф. Г.В. Порядина, проф. Ж.М.Салмаси.

Составители: доц. Ю.В.Шарпань, доц. Н.Л.Богуш

Москва 2013

Патофизиология углеводного обмена. Сахарный диабет.

Методическая разработка для самостоятельной работы студентов лечебного и педиатрического факультетов. Под редакцией проф. Г.В.Порядина, проф. Ж.М.Салмаси, М., РГМУ, 2013

Данное пособие, предназначенное для работы, как в аудитории, так и во внеаудиторное время, позволяет ознакомиться с современными представлениями о причинах, механизмах и клинико-лабораторных проявлениях нарушений углеводного обмена, а также содержит необходимую информацию об этиологии, патогенезе, диагностике и принципах патогенетической терапии сахарного диабета.

Пособие составлено в соответствии с ГОС-2, ФГОС-3, утвержденной Минздравом РФ программой и новым учебным планом для высших медицинских учебных заведений.

Составители: **доц. Ю.В.Шарпань, доц. Н.Л.Богущ**
Под редакцией **проф. Г.В.Порядина, проф. Ж.М.Салмаси**
Подготовка издания: **проф. Ж.М.Салмаси.**

Оглавление	стр
I. Общий патогенез нарушений углеводного обмена	4
I.1. Нарушение переваривания и всасывания углеводов в пищеварительном тракте.....	4
I.2. Нарушение синтеза и расщепления гликогена, гликогенозы.....	5
I.3. Нарушения промежуточного обмена углеводов.....	7
II. Патологические изменения концентрации глюкозы в крови (гипо- и гипергликемия) и в моче (глюкозурия)	8
II.1. Типы физиологической регуляции углеводного обмена.....	8
II.2. Гипогликемия.....	12
II.3. Гипергликемия.....	14
II.4. Глюкозурия.....	15
III. Сахарный диабет	16
III.1. Историческая справка.....	16
III.2. Современное определение и классификация форм сахарного диабета....	18
III.3. Патогенез инсулиновой недостаточности при сахарном диабете типа 1.....	19
III.4. Патогенез инсулиновой недостаточности при сахарном диабете типа 2.....	20
III.5. Характер обменных нарушений при сахарном диабете.....	23
III.6. Патогенез острых и хронических (поздних) осложнений сахарного диабета.....	26
III.7. Диагностика сахарного диабета.....	30
III.8. Общие принципы терапии сахарного диабета.....	31
III.9. Принципы терапии при неотложных состояниях при сахарном диабете.....	32
IV. Метаболический синдром.	
IV.1. Определение понятия и диагностика метаболического синдрома.....	32
IV.2. Патогенез метаболического синдрома.....	32
IV.3. Клиническая значимость и принципы терапии метаболического синдрома.....	33
Контрольные задания для самооценки	34
Экзаменационные вопросы	37
Рекомендуемая литература	38

I. Общий патогенез нарушений углеводного обмена.

Углеводы в составе тела человека присутствуют в значительно меньшем количестве (не более 2% от сухой массы тела), чем белки и липиды. В организме углеводы выполняют разнообразные функции, важнейшими из которых является энергетическая (главный источник энергии для клеток) и структурная (обязательный компонент большинства внутриклеточных структур). Кроме того, углеводы используются для синтеза нуклеиновых кислот (рибоза, дезоксирибоза), а также образуют соединения с белком (гликопротеиды, протеогликаны), липидами (гликолипиды) и другими веществами (гетеромоносахариды), являясь компонентами многих ферментов и регуляторных систем, обеспечивающих многочисленные специфические функции.

Химически углеводы представляют собой альдегиды и кетоны многоатомных спиртов. Моносахариды соединяются посредством гликозидной связи, образуя дисахариды, олигосахариды (от 3 до 6 моносахаридных остатков) и полисахариды (гликоген, крахмал). В организме наиболее распространены пентозы (входят в состав нуклеиновых кислот и многих коферментов, в частности НАДФ) и гексозы (глюкоза, фруктоза, галактоза). Для энергетического обмена наибольшую значимость имеет глюкоза. Во-первых, она является единственным источником энергии для ЦНС, в которой нет энергетических запасов и она не использует другие источники энергии, напр., белки и жиры (за исключением кетонных тел в условиях голодания). Во-вторых, организм создает резерв глюкозы в виде гликогена, который быстро расщепляется и поставляет глюкозу в кровь. В-третьих, для полного окисления 1 молекулы глюкозы (до CO_2 и H_2O – легко удаляемых из организма) требуется меньше кислорода, чем для окисления жирной кислоты, а выход макроэргов – значительный: 38 молекул АТФ.

В обмене углеводов принято выделять следующие этапы:

- *переваривание и всасывание углеводов в желудочно-кишечном тракте;*
- *процессы синтеза и расщепления гликогена;*
- *промежуточный обмен углеводов и их утилизация в тканях.*

Причинные факторы, нарушающие метаболизм углеводов, могут проявлять себя на каждом из указанных этапов углеводного обмена.

1.1. Нарушение переваривания и всасывания углеводов в пищеварительном тракте.

Пищевые гликоген и крахмал составляют 60% поступающих углеводов. Остальная доля потребляемых углеводов приходится на природные дисахариды (сахароза, мальтоза, лактоза) и в меньшей степени – моносахариды (глюкоза, фруктоза). Различные причины наследственного или приобретенного характера могут нарушать расщепление углеводов и всасывание глюкозы. Следствием этого со стороны желудочно-кишечного тракта являются метеоризм и осмотическая диарея, а со стороны крови, особенно натощак, – гипогликемия. В этих условиях глюконеогенез предохраняет организм от слишком сильного падения уровня глюкозы в крови. Более подробно этот вид нарушения углеводного обмена рассматривается в курсе частной патофизиологии.

1.2. Нарушение синтеза и расщепления гликогена, гликогенозы.

В клетках поступающая из крови глюкоза фосфолирируется в гексокиназной реакции, превращаясь в глюкозо-6-фосфат (Гл-6-Ф). Из Гл-6-Ф в результате сочетанного действия гликогенсинтетазы и «ветвящего» фермента синтезируется гликоген – полимер, в молекуле которого может содержаться до миллиона моносахаридов. При этом происходит своего рода кристаллизация гликогена, в результате чего он не обладает осмотическим эффектом. Такая форма пригодна для хранения глюкозы в клетке (если бы такое же количество молекул глюкозы было просто растворено в цитоплазме клетки, то из-за осмотических сил клетка была бы неизбежно разрушена).

Гликоген содержится в клетках всех тканей. Наиболее много его в печени и мышцах, тогда как в клетках нервной системы он присутствует в минимальных количествах. Скорость распада гликогена определяется потребностями организма. В обычных условиях распад гликогена обеспечивает суточное поступление в кровоток от 1,9 до 2,1 мг глюкозы на каждый килограмм массы тела. Главным поставщиком образующейся из гликогена глюкозы является печень, так как ее клетки в отличие от мышечных способны гидролизовать глюкозо-6-фосфат до глюкозы.

Усиление распада гликогена. В мышцах интенсивный гликогенолиз происходит при выраженной физической нагрузке. Часть глюкозы метаболизируется до CO_2 и H_2O с образованием максимального количества АТФ, а часть – до молочной кислоты, которая поступает в кровь, в печень и может там ресинтезироваться в глюкозу. В печени гликогенолиз активируется в ответ на снижение сывороточной концентрации глюкозы или как компонент стрессовой реакции. Основными гормонами, активирующими гликогенолиз, являются глюкагон, адреналин и кортизол. В меньшей степени активации гликогенолиза способствуют состояния, сопровождающиеся гиперпродукцией СТГ и гормонов щитовидной железы. Активация симпатической нервной системы также способствует гликогенолизу. Следствием активации гликогенолиза является нарастание уровня глюкозы в крови.

Ослабление синтеза гликогена отмечается при гипоксии, т.к. при ней нарушается образование АТФ, необходимое для образования гликогена. Поскольку основным местом синтеза и накопления гликогена является печень, ее тяжелые поражения, сопровождаемые угнетением гликогенообразовательной функции, приводят к выраженному уменьшению общих запасов гликогена.

Недостаточное содержание гликогена в его основном депо, т.е. в печени, препятствует устранению гипогликемии при недостаточном поступлении глюкозы с пищей (голодание, патология ЖКТ) или при ее активном расходе (мышечные нагрузки, стресс). В условиях дефицита экзогенно поступающей глюкозы и уменьшения ее эндогенных запасов, депонированных в виде гликогена, энергетический обмен начинает обеспечиваться за счет белков и жиров. Это сопровождается потерей пластического материала, а также накоплением кетонных тел, провоцирующих ацидоз и интоксикацию.

Избыточное накопление гликогена за счет ослабления его утилизации наблюдается при гликогенозах.

Гликогенозы представляют собой группу редких наследственных заболеваний, при которых из-за дефектов ферментов либо тормозится распад гликогена, имеющего нормальное строение, либо изначально образуется гликоген с измененной структурой, препятствующей в последующем его расщеплению. В том и другом случае в органах депонируется избыточный запас гликогена. При этом на фоне значительных резервов эндогенной глюкозы, депонированной в гликогене, из-за невозможности его использования у больных развивается выраженная гипогликемия. Всего на сегодняшний день выделено 12 типов гликогенозов. В качестве примера рассмотрим один из 6 наиболее часто встречающихся гликогенозов (табл. 1).

Таблица 1

Наиболее распространенные формы гликогенозов

Типы гликогеноза	Название	Изменение структуры гликогена	Дефект фермента
I	Болезнь Гирке	нет	Глюкозо-6-фосфатаза
II	Болезнь Помпе	нет	Лизосомальная α-глюкозидаза
III	Болезнь Форбса	да	Амилло-(1→6)-глюкозидаза
IV	Болезнь Андерсена	да	«ветвящий» фермент
V	Болезнь Мак- Ардля	нет	Фосфоорилаза мышц
VI	Б-нь Герса	нет	Фосфоорилаза печени

Проявления гликогенозов:

Клинические:

- отложения гликогена в разных тканях и органах (печень, почки, скелетная мускулатура, миокард) с нарушением их функций;
- мышечная слабость;
- отставание в развитии

Лабораторные:

- гипогликемия, повышенная чувствительность к инсулину;
- тенденция к лактат- и кетоацидозу;
- при пробе с глюкагоном или адреналином отмечается не гипергликемия (нормальная реакция за счет активации гликогенолиза), а повышение в крови лактата и пирувата.

Гликогеноз I типа (болезнь Гирке) возникает при врожденном дефиците в печени и почках фермента глюкозо-6-фосфатазы. Данный фермент отщепляет свободную глюкозу от Гл-6-Ф, что делает возможным ее трансмембранный переход из клеток печени и почек в кровь. При недостаточности глюкозо-6-фосфатазы в клетках печени и почек накапливается гликоген, имеющий нормальную структуру. Развивается гипогликемия, повышается чувствительность к инсулину. Увеличивается содержание кетоновых тел, что является следствием

активации жирового обмена и окисления липидов при гипогликемии. Таким образом, развивается метаболический лактат- и кетоацидоз. Патологические симптомы появляются уже на первом году жизни ребенка: печень и почки увеличены в размерах, наблюдается задержка роста, в результате гипогликемии могут возникать судороги. Больные дети, как правило, рано умирают от интеркуррентных (дополнительно развивающихся) заболеваний и ацидотической комы. Болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

1.3. Нарушения промежуточного обмена углеводов.

Под промежуточным обменом углеводов понимаются процессы их превращений в тканях, тесно связанные с белковым и липидным обменами и направленные как на создание условий для поддержания адекватного энергетического обмена, так и на образование целого ряда необходимых организму соединений. К последним можно отнести пентозофосфаты (используются для синтеза нуклеотидов и НАДФН), а также многочисленные гетерополисахариды, выполняющие в организме функции нейромедиаторов (ацетилхолин), антиоксидантов (глутатион), биологически активных веществ (гепарин и другие протеогликаны), секреторных компонентов (мукополисахариды) и др.

В качестве примеров проявлений нарушений промежуточного обмена углеводов можно назвать следующие процессы и состояния:

- усиление гликолиза в условиях гипоксии;
- угнетение образования ацетил-КоА;
- аномальные изменения (избыточное повышение и понижение) активности глюконеогенеза;
- дефекты пентозофосфатного пути утилизации углеводов.

При гипоксических состояниях (на фоне общей недостаточности кровообращения, дыхания, при тяжелых анемиях и др.) за счет преобладания анаэробного дыхания над аэробным происходит избыточное накопление молочной и пировиноградной кислот, что провоцирует тканевой ацидоз. Избыточная мобилизация гликогена как источника глюкозы в условиях ее малоэффективной анаэробной утилизации приводит при хронической гипоксии к истощению запасов гликогена, что еще больше способствует гипогликемии.

Блокирование образования ацетил-КоА приводит к нарушению взаимопревращений углеводов, жиров и белков, поскольку все такие взаимопревращения должны проходить через промежуточный этап ацетил-КоА. Последний образуется в митохондриях в результате окислительного декарбоксилирования пировиноградной кислоты. Гипоксия, интоксикация мышьяком, некоторые гиповитаминозы (например, недостаток витамина В₁ – тиамина) повреждают пируватдегидрогеназную систему и уменьшают синтез ацетил-КоА. Из-за его универсальной роли это отражается на множестве клеток, тканей и органов – от эритроцитов до ЦНС.

Отклонения активности глюконеогенеза всегда заметно влияют на уровень глюкозы в организме. Этот процесс является дополнительным источником эндогенной глюкозы благодаря ее синтезу из гликогенных аминокислот (аланина,

глицина, серина и др.), молочной и пировиноградной кислот, глицерола и ряда других соединений в клетках печени и почек.

Глюконеогенез в основном активизируется (усиливается) в тех случаях, когда утилизации гликогена недостаточна для поддержания в крови уровня глюкозы, способного удовлетворить потребности организма. Подобные случаи наблюдаются в периоды длительного голодания, при продолжительной и тяжелой физической работе.

Основными гормональными стимуляторами глюконеогенеза являются глюкокортикоиды и глюкагон. Активации глюконеогенеза способствуют также адреналин, СТГ и тиреоидные гормоны, поскольку они усиливают липолиз, т.е. увеличивают уровень жировых субстратов, превращающихся в углеводы. Повышение продукции этих гормонов сопровождается усилением глюконеогенеза и, как следствие, гипергликемией. Обратной стороной усиленного глюконеогенеза является катаболизм жиров и белков (в лимфоидной ткани, коже, мышцах), поставляющий субстраты для синтеза глюкозы.

Торможение глюконеогенеза с развитием гипогликемии отмечается при дефиците указанных выше гормонов, при избыточном образовании инсулина (при инсулиноме), а также при тяжелых поражениях печени.

Нарушения пентозного цикла окисления глюкозы могут быть приобретенными (при дефиците витамина В₁, когда нарушается образование рибозы) или врожденными. Среди врожденных дефектов пентозо-фосфатного шунта наиболее распространен дефицит или аномалии глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. При этом не обеспечивается необходимое восстановление глутатиона, являющегося важнейшим фактором антиоксидантной защиты. В мембране эритроцитов дефицит глутатиона сопровождается активацией перекисного окисления липидов, что влечет за собой повышение проницаемости мембран и гемолиз (возникает гемолитическая анемия, относящаяся к наследственным ферментопатиям).

II. Патологические изменения концентрации глюкозы в крови (гипо- и гипергликемия) и в моче (глюкозурия).

II.1. Типы физиологической регуляции углеводного обмена.

Для обеспечения нормального энергетического обмена глюкоза должна постоянно поставляться в адекватных количествах во все ткани организма. Нарушение механизмов, контролирующих обмен глюкозы на любом из этапов углеводного обмена проявляется в виде отклонений ее концентрации в крови (гипо- или гипергликемия). Содержание глюкозы натощак в цельной крови – 3,3-5,5 ммоль/л. Колебания уровня глюкозы, не связанные с органической патологией, являются незначительными (в пределах $\pm 30\%$ от верхней и нижней границ указанного интервала) и кратковременными. Они обуславливаются приемом пищи (*постпрандиальная гипергликемия*), физическими и эмоциональными нагрузками (*стрессовая гипергликемия*), относительно непродолжительным голоданием (*гипогликемия натощак*).

Стабилизация уровня глюкозы в крови достигается адекватной регуляцией углеводного обмена, в которой участвуют ЦНС, поджелудочная железа, печень,

надпочечники, кишечник, почки, и ткани, являющиеся основными потребителями глюкозы (мышечная, жировая). Выделяют несколько типов регуляции углеводного обмена: *субстратный, нервный, почечный и гормональный*.

Субстратная регуляция метаболизма глюкозы определяется ее уровнем в крови. Пограничная концентрация глюкозы, при которой ее продукция в печени равна потреблению периферическими тканями составляет 5,5-5,8 ммоль/л. При уровне, меньшем этого, печень поставляет глюкозу в кровь (активируется гликогенолиз). При большем уровне гликемии, наоборот, доминирует синтез гликогена в печени и мышцах.

Нервная регуляция. Возбуждение симпатических нервных волокон приводит к повышению в крови катехоламинов, стимулирующих гликогенолиз и, тем самым, увеличивающих уровень глюкозы в крови. Раздражение парасимпатических волокон сопровождается активацией синтеза инсулина, что усиливает поступление глюкозы в инсулинзависимые ткани и снижает гликемию.

Почечная регуляция. В клубочках почек глюкоза плазмы активно фильтруется, а затем в проксимальных канальцах полностью реабсорбируется энергозависимым механизмом, в результате чего в составе вторичной (окончательной) мочи глюкоза отсутствует. При перегрузке транспортных систем в условиях повышенной плазменной концентрации глюкозы, превышающей ее *почечный порог* (около 9 ммоль/л) возникает глюкозурия, способствующая выведению избытка глюкозы.

Гормональная регуляция. На уровень глюкозы влияет широкий спектр гормонов, при этом инсулин является единственным гормоном, снижающим глюкозу в крови. Инсулин – это полипептид, состоящий из 51 аминокислоты, которые расположены в двух цепях. Образуется инсулин в виде более крупной физиологически неактивной молекулы – проинсулина только в секреторных гранулах β -клеток островков Лангерганса в поджелудочной железе. После активации глюкозных рецепторов β -клеток происходит частичный протеолиз молекул проинсулина с образованием инсулина и С-пептида (связывающего пептида – connecting peptide).

Таблица 2.

Концентрация инсулина в сыворотке крови здоровых лиц

Период определения инсулина в крови	Инсулин (концентрация в крови)
12-часовое воздержание от еды (определение утром натощак)	6 – 25 мкМЕ/мл (36-150 пмоль/л)
Продолжительное голодание со снижением глюкозы до уровня < 3,3 ммоль/л	< 6 мкМЕ/мл (<36 пмоль/л)
Максимальное значение после стимуляции глюкозой или глюкагоном	> 200 мкМЕ/мл (> 1200 пмоль/л)

Базальная концентрация инсулина, определяемая радиоиммунологически, составляет 6-25 мкМЕ/мл (36-150 пмоль/л) (таблица 3). После пероральной нагрузки глюкозой уровень его через 1 час повышается в 5-10 раз по сравнению

с исходным. У здоровых людей наблюдается 2 фазы секреции инсулина – ранний пик (через 3-10 минут после углеводной нагрузки) и поздний пик (через 20 минут). При приеме глюкозы раннее выделение инсулина в кровь осуществляется за счет его фракции, постоянно содержащейся в гранулах β -клеток, после чего начинается выделение секретирующегося *de novo* инсулина, которое продолжается в течение всего периода стимуляции глюкозой. В норме постпрандиальное (после еды) повышение в крови глюкозы сопровождается нарастанием уровня инсулина, который в течение нескольких часов (в зависимости от количества потребленной пищи) обеспечивает снижение концентрации глюкозы до нормативных значений, соответствующих 12 часовому воздержанию от еды.

Секрецию инсулина стимулируют, помимо гипергликемии, глюкагон, полипептидные гормоны кишечника - инкретины (глюкозозависимый инсулино-тропный полипептид – ГИП, ранее известный как желудочный ингибиторный полипептид, глюкагон подобный пептид - ГПП), аминокислоты (наиболее активно – аргинин и лизин), раздражение вагуса, сульфаниламидные препараты, β -адреностимуляторы. Подавляют секрецию инсулина гипогликемия, α -адреностимуляция, никотиновая кислота, фенотиазины.

Важнейшим эффектом инсулина является обеспечение трансмембранного переноса глюкозы в клетки *инсулин-зависимых тканей*, к которым относят мышечную и жировую ткань. Природа снабдила различные ткани специальными переносчиками для глюкозы. Головной мозг, периферические нервы, эритроциты, стенки сосудов, печень, почки, кишечник имеют такие переносчики на мембранах и поступление в них глюкозы определяется ее уровнем в крови или просвете кишки (для кишечника). Они - *инсулиннезависимые ткани*. В случае же с мышечной и жировой тканями, являющимися опасными конкурентами для ЦНС в отношении глюкозы, переносчики для глюкозы находятся примембранно внутри клеток. Учитывая большой объем мышечной и жировой ткани в организме, способность их тратить глюкозу для сокращений (мышцы) или создания запасов (гликоген – в мышцах, триглицериды – в жировой ткани), доступность глюкозы для этих тканей могла бы быстро привести к гипогликемии и смерти мозга. Однако на поверхности их клеточных мембран очень мало переносчиков для глюкозы.

После приема пищи и нарастания уровня глюкозы в крови начинает выделяться инсулин. При этом происходит взаимодействие молекул инсулина со специальным гликопротеиновым рецептором (INSR) мембран мышечных и жировых клеток, после чего примембранно спрятанные переносчики для глюкозы (тип GLUT-4) быстро экспрессируются на поверхности клеток и обеспечивают перенос глюкозы в клетки.

Вне приема пищи при нормальной концентрации глюкозы в крови инсулин не выделяется и глюкоза не может в существенном количестве попасть в мышечную и жировую ткани. Вот почему они называются *инсулинзависимыми*. В какой-то степени *инсулинзависимой* может считаться и печень. Ее мембрана проницаема для глюкозы, но останется там глюкоза или нет, зависит от инсулина. Он активирует ферменты синтеза гликогена (соответственно уменьшается распад гликогена) и угнетает ферменты глюконеогенеза.

Таблица 3

Гормоны, контролирующие гомеостаз глюкозы

Гормон		Физиологический эффект
Контринсулярные гормоны	Инсулин	<p>Увеличивает:</p> <ul style="list-style-type: none"> - активность глюкокиназы печени, способствующей накоплению гликогена; - поступление глюкозы в мышечную и жировую ткань, где способствует превращению глюкозы в гликоген (мышцы), жирные кислоты и триглицериды (жировая ткань) - синтез белков; - аэробное окисление глюкозы <p>Снижает:</p> <ul style="list-style-type: none"> - глюконеогенез, гликогенолиз, кетогенез в печени; - липолиз в жировой ткани; - катаболизм белка
	Глюкагон	<p>Увеличивает:</p> <ul style="list-style-type: none"> - гликогенолиз, глюконеогенез, кетогенез в печени; - липолиз в жировой ткани
	Адреналин	<p>Увеличивает:</p> <ul style="list-style-type: none"> - гликогенолиз в печени и мышцах; - липолиз в жировой ткани - секрецию глюкагона
	СТГ	<p>Увеличивает:</p> <ul style="list-style-type: none"> - гликогенолиз в печени (через активацию образования глюкагона); - липолиз в жировой ткани (через повышение чувствительности адипоцитов к адреналину и тиреоидным гормонам); - активность инсулиназы печени, разрушающей инсулин; - контринсулярное действие глюкокортикоидов
	Глюкокортикоиды	<p>Увеличивают:</p> <ul style="list-style-type: none"> - глюконеогенез в печени; - липолитические эффекты адреналина и СТГ в жировой ткани <p>Снижают:</p> <ul style="list-style-type: none"> - поступление глюкозы в мышцы, блокируя эффекты инсулина на уровне мембранных ферментов-переносчиков
Тиреоидные гормоны	<p>Увеличивают:</p> <ul style="list-style-type: none"> - гликогенолиз в печени и мышцах; - активность гексокиназы в кишечнике, обуславливающей усиление всасывания глюкозы в кровь; - активность инсулиназы печени, разрушающей инсулин 	

Напомним, что инсулин является индуктором синтеза ключевых ферментов гликолиза и, таким образом, стимулирует использование глюкозы клетками. Следовательно, инсулин «выгоняет» глюкозу из крови (в инсулин-зависимые ткани и гликоген), являясь единственным *гипогликемическим гормоном*.

Помимо собственно регуляции трансмембранной транспортировки глюкозы, инсулин оказывает заметное влияние не только на углеводный, но и на жировой и белковый обмен, а также на обменные процессы во всех тканях. Это достигается за счет следующих биологических эффектов инсулина: гиперполяризации мембран некоторых клеток, выхода из них H^+ , поглощения K^+ , изменения активности различных ферментов, приводящих к преобладанию в клетке анаболических процессов, поглощения аминокислот и, наконец, стимуляции митоза и пролиферации клеток.

Перечень метаболических эффектов инсулина, а также других гормонов, контролирующих гомеостаз глюкозы, представлен в таблице 3. Как видно из этой таблицы, *контринсулярным действием*, обуславливающим повышение уровня глюкозы в крови, обладают глюкагон, адреналин, глюкокортикоиды, соматотропный гормон (СТГ), тиреоидные гормоны. Они – *гипергликемические гормоны*. Эффекты инсулина и контринсулярных гормонов в норме контролируют достаточно стабильный уровень глюкозы в крови. При низкой концентрации инсулина, в частности при голодании, гипергликемические эффекты контринсулярных гормонов усиливаются.

II.2. Гипогликемия, гипогликемическая кома.

Гипогликемия – состояние, при котором концентрация глюкозы в крови составляет менее 2,75 ммоль/л. Содержание глюкозы в крови в интервале 2,75-3,3 ммоль/л хотя и является пониженным, однако при таких цифрах ее концентрации клинические симптомы гипогликемии могут отсутствовать (асимптоматическая гипогликемия) или иметь минимальную выраженность.

Причины гипогликемии. Гипогликемии разделяются на физиологические и патологические.

Физиологическая гипогликемия наблюдается у здорового голодного человека. Она проходит после приема пищи.

Патологическая гипогликемия может быть связана с внутренними причинами факторами или инициироваться экзогенно (лекарствами или алкоголем). Чаще всего такая гипогликемия выявляется натощак, вне приема пищи.

Гипогликемию натощак вызывают следующие заболевания и причины:

- тяжелые поражения печени и почек;
- эндокринопатии, вызывающие недостаточную продукцию контринсулярных гормонов (недостаточность гормонов коры надпочечников, СТГ, гипотиреоз) или избыточную продукцию инсулина (инсулинома);
- прием экзогенного инсулина и сахароснижающих препаратов (в особенности производных сульфонилмочевины);
- кахексия с истощением мышечной и жировой ткани;
- мезенхимальные опухоли (такие опухоли особенно активно потребляют глюкозу и, кроме того, часто вызывают метастатическую деструкцию желез-продуцентов контринсулярных гормонов, например, надпочечников);
- продолжительная физическая работа без адекватного алиментарного восполнения энергозатрат;

- длительная лихорадка (в особенности у истощенных больных);
- голодание (при нервной анорексии или из-за отсутствия аппетита при хронических заболеваниях, сопровождающихся ответом острой фазы).

Постпрандиальная гипогликемия у больных после операций на желудке. У пациентов с резекцией желудка и гастро-интестинальным анастомозом может возникать гипогликемия через 1,5-2 часа после приема пищи. Это связано со снижением резервуарной функции желудка, быстрым попаданием глюкозы в тонкий кишечник и выбросом нейропептидных гормонов, стимулирующих секрецию инсулина. Это состояние известно как «поздний демпинг-синдром».

Гипогликемия у новорожденных и грудных детей. Новорожденные более чувствительны к гипогликемии, чем взрослые, т.к. они имеют большее отношение масса мозга/масса тела, а мозг потребляет относительно большее количество глюкозы, чем любая другая ткань. Кроме того, у новорожденных детей ограничен кетогенез, поэтому кетоновые тела не могут заменить глюкозу в качестве энергетических субстратов для нейронов. В связи с этими особенностями, даже незначительно выраженная гипогликемия у новорожденных, при увеличении ее продолжительности может сопровождаться повреждением клеток ЦНС с тяжелыми отдаленными последствиями (отставание в интеллектуальном развитии, нарушение зрения).

Транзиторная (преходящая) гипогликемия новорожденных может развиваться:

- у нормальных новорожденных, особенно, если их масса составляет менее 2,5 кг (развитию гипогликемии у недоношенных детей способствуют малые запасы гликогена и недостаточность ферментов ЖКТ, затрудняющая расщепление сахаров и всасывание глюкозы);
- у новорожденных от матерей, больных сахарным диабетом (у таких детей часто имеет место гиперплазия β -клеток, что увеличивает риск развития гипогликемии сразу после рождения).

С учетом быстроты развития и выраженности клинических признаков гипогликемии выделяют синдромы острой гипогликемии и хронической гипогликемии.

Клинические признаки острой гипогликемии:

1) симптомы, связанные с нарушениями в ЦНС: слабость, головная боль, головокружение, нарушение зрения, психическая заторможенность (оглушенность, затуманенное сознание), амнезия, парестезии, гемипарезы, тошнота, рвота, конвульсии.

2) симптомы, связанные с активацией вегетативной нервной системы:

а) *адренергические симптомы* (отражают компенсаторную реакцию симпатической системы на гипогликемию): чувство голода, сердцебиение, тахикардия, тремор, атаксия, бледность, покалывание губ и пальцев;

б) *холинергические симптомы* (являются следствием дисбаланса в вегетативной нервной системе на фоне прогрессирующих нарушений в ЦНС): потливость, тошнота, рвота

Выраженность симптомов острой гипогликемии зависит от быстроты и степени падения уровня глюкозы. При падении глюкозы ниже 2,5 ммоль/л может возникнуть *гипогликемическая кома*.

Гипогликемическая кома – крайняя степень нарушений при острой гипогликемии, заключающаяся в потере сознания с нарушением регуляции жизненно важных функций дыхания и кровообращения на фоне глубокого угнетения ЦНС. Причиной гипогликемической комы является абсолютная недостаточность глюкозы для обеспечения энергетических процессов в нейронах ЦНС. Индуцируемый гипогликемией энергодефицит вызывает нарушение (угнетение) работы всех АТФ-азных ферментов, контролирующих клеточный гомеостаз (например, трансмембранных переносчиков K^+ , Na^+ и Ca^{+2} , ферментов-антиоксидантов и др). Это приводит к клеточному повреждению, причины которого прежде всего связаны с внутриклеточным накоплением Na^+ и Ca^{+2} , провоцирующих внутриклеточный отек, а также с усилением процессов перекисного окисления липидов, повреждающих клеточные мембраны.

Признаки гипогликемической комы: острое начало, повышенная влажность кожных покровов, отсутствие признаков дегидратации, отсутствие запаха ацетона изо рта и дыхания Куссмауля. Окончательный диагноз гипогликемической комы может быть подтвержден только лабораторно при определении глюкозы крови.

Клинические признаки хронической гипогликемии проявляются при умеренно выраженных гипогликемических состояниях, регулярно повторяющихся на протяжении относительно длительного периода. К таким признакам можно отнести: изменения личности, потерю памяти, психоз, деменцию; у детей – задержку развития, умственное отставание.

II.3. Гипергликемия.

Гипергликемия – повышение концентрации глюкозы в крови выше 5,5 ммоль/л. В зависимости от этиологических факторов различают следующие виды гипергликемий:

- 1) *Алиментарная (постпрандиальная, физиологическая)*. Развивается после приема больших количеств легко усвояемых углеводов в составе различных пищевых продуктов.
- 2) *Стрессовая*. Обуславливается эффектами на углеводный обмен катехоламинов и глюкокортикоидов (см. табл.3), усиленно образующихся при активации симпатической и гипофизарно-надпочечниковой систем в условиях стресса.
- 3) *Гипергликемия при патологической гиперпродукции контринсулярных гормонов*. Причиной являются патологическая гиперфункция или опухоли эндокринных желез, образующих соответствующие контринсулярные гормоны (глюкагонома → глюкагон; феохромоцитома → адреналин; эозинофильная аденома гипофиза → СТГ, тиреотоксикоз → T_3 , T_4 , опухоль пучкового слоя коры надпочечников → кортизол), которые оказывают на углеводный обмен эффекты, перечисленные в табл.3.

4) *Гипергликемия при сахарном диабете.* Причиной гипергликемии при сахарном диабете является абсолютная и (или) относительная недостаточность инсулина.

II.4. Глюкозурия.

При возрастании уровня глюкозы до значений, превышающих почечный порог (у взрослых более 8,88 ммоль/л), глюкоза появляется в моче.

Выделяют ***почечную глюкозурию***, вообще не связанную с уровнем глюкозы в крови. Она наблюдается:

- при врожденном отсутствии ферментов гексокиназы и фосфатазы или при отравлении канальцевых ферментов-переносчиков глюкозы веществами типа флоридзина (почечный сахарный диабет);
- при грубых повреждениях эпителия канальцев при заболеваниях почек или некоторых отравлениях, например, лизолом или ртутными препаратами.

При почечной глюкозурии содержание глюкозы в крови в большинстве случаев остается нормальным или (очень редко) сопровождается гипогликемией.

Таким образом, сама по себе обнаруживаемая глюкозурия не дает оснований ставить диагноз именно сахарного диабета. Тем не менее, присутствие глюкозы в моче является показанием к определению ее концентрации в крови для исключения/подтверждения наличия сахарного диабета.

III. Сахарный диабет.

III.1. Историческая справка.

Сахарный диабет (СД) известен человечеству с античных времен, а само название «диабет» введено в медицинскую практику Аретеусом Каппадокийским во II веке нашей эры. Оно происходит от греческого «diabaio», означающего «прохожу сквозь». В 17 веке Томас Виллис внес в характеристику диабета еще одну важную деталь. Он определил, что моча больных имеет сладкий вкус, т.к. содержит сахар. После этого название заболевания было сформулировано окончательно и оно стало называться «сахарным диабетом».

Уяснение роли инсулина в регуляции углеводного обмена, его значение в патогенезе СД и начало использования этого гормона в клинической практике имеет следующую историю:

В конце 19 века Пауль Лангерганс, немецкий студент, выделил скопление в поджелудочной железе клеток, снижающих глюкозу крови. В дальнейшем эти скопления назвали «островками Лангерганса».

В начале 20 века Жан де Мейер – врач из Бельгии, дал этому веществу, которое предположительно снижало сахар крови, название «инсулин» (от латинского *insula* – остров). Интересно отметить, что название «инсулин» было принято еще до его выделения и клинического применения.

Через несколько лет после сообщения Ж. де Мейера канадские специалисты - хирург Ф. Бантинг и профессор физиологии Дж. Маклауд начали работы по выделению инсулина. Ими в помощь в качестве ассистента был взят студент Чарльз Бест. Позднее, в конце 1921 года химик Дж. Коллип изобрел метод, позволяющий получить более очищенный препарат из поджелудочной железы коров, пригодный для клинического использования. Первое клиническое испытание этого препарата было проведено в 1922 году, когда удалось продемонстрировать эффективное устранение глюкозурии у 14-летнего Леонарда Томпсона с тяжелой формой СД.

За открытие действия инсулина и его практическое применение при лечении сахарного диабета Ф.Бантинг, Дж.Маклауд, Б.Коллип и Ч.Бэст были удостоены Нобелевской премии в области медицины в 1923 году.

В 1955 году Фредерик Сангер, дважды лауреат Нобелевской премии, расшифровал структурную формулу инсулина, определив аминокислотную последовательность в его молекуле, состоящей из двух цепей, соединенных дисульфидными мостиками. В 1969 году Дороти Ходжкин уточнила физическое (пространственно-конформационное) строение инсулина.

III.2. Современное определение и классификация форм сахарного диабета

Сахарный диабет (СД) – это группа обменных (метаболических) заболеваний, характеризующихся развитием стойкой гипергликемии вследствие абсолютной или относительной недостаточности инсулина. Недостаток инсулина и длительная гипергликемия обуславливают отклонения всех видов обменных процессов с развитием острых и хронических (поздних) специфических осложнений СД.

При абсолютной недостаточности инсулина концентрация в крови этого гормона меньше нормы.

При относительной недостаточности инсулина его концентрация в крови может быть не только нормальной, но даже и повышенной, а ослабление эффектов инсулина связывается с падением чувствительности к нему (развитием инсулинорезистентности) со стороны инсулинзависимых тканей.

В последней классификации сахарного диабета (ВОЗ, 1999), представленной в таблице 4, выделяют его четыре формы:

- 1. Диабет 1 типа** (старое название: инсулинзависимый сахарный диабет –ИЗД):
- аутоиммунный; - идиопатический.
- 2. Диабет 2 типа** (старое название: инсулиннезависимый сахарный диабет –ИНЗД).
- 3. Симптоматический, или вторичный, диабет.**
- 4. Гестационный сахарный диабет.**

В указанной классификации ВОЗ группы 1 и 2 (диабет типа 1 и 2) рассматриваются как эссенциальный сахарный диабет, т.е. как заболевание с многообразными предрасполагающими факторами и с окончательно не установленной этиологией (различия между СД1 и СД2 - см. ниже).

Группа 3 (симптоматический СД) включает формы вторично развивающегося диабета, имеющие очевидную связь с определенными причинными факторами. Такими факторами могут стать эндокринопатии (болезнь и синдром Кушинга, акромегалия, феохромоцитомы и др.), заболевания поджелудочной железы (панкреатиты), генетические дефекты структуры инсулина, инсулинорецепторов или β -клеточной функции, прием лекарственных препаратов (циклоsporин, тиазидные диуретики и др.), отдельные генетические синдромы (Дауна, Кляйнфельтера, Шерешевского-Тернера и др.) и иные причины.

Группа 4 включает гестационный СД, развивающийся во время беременности. Особенностью гестационного СД является то, что он, как правило, проходит после родов. Тем не менее, у части пациенток после родов заболевание либо сохраняется, либо временно регрессирует, но в течение ближайших лет вновь переходит в манифестную (клинически выраженную) форму.

В последней классификации для указания первого и второго типов эссенциального диабета рекомендуется использовать арабские, а не римские цифры. Так же предлагается опустить в названии заболевания прилагательные «инсулин-зависимый» и «инсулин-независимый» СД. Это связано с тем, что СД2, для обозначения которого все еще широко используется термин «инсулин-независимый СД», при своем прогрессировании может вызывать истощение островкового аппарата, что обуславливает необходимость перехода к инсулинотерапии, т.е. делает СД2 инсулин-зависимым.

В общей структуре больных сахарным диабетом доля пациентов с СД1 составляет 10-12%, с СД2 – 85-90%, с другими (вторичными) типами СД – менее 1%. Гестационный СД развивается в среднем у 2-4% беременных. У 2/3 из них он проявляется в виде СД2 (корректируется диетой, физическими упражнениями), у 1/3 - в виде СД1 (требует назначения инсулинотерапии).

Суммарно все формы СД занимают первое место среди эндокринной патологии, третье место как причина смерти (после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний), которая может наступить из-за острых (кома) или поздних осложнений СД.

Таблица 4

Классификация сахарного диабета (ВОЗ, 1999):

1. Диабет 1 типа (старое название: инсулин-зависимый сахарный диабет):

- аутоиммунный; - идиопатический.

2. Диабет 2 типа (старое название: инсулин-независимый сахарный диабет)

3. Другие специфические типы сахарного диабета:

А. Генетические дефекты β -клеточной функции:

а) юношеский MODY-диабет (в классификации 1999 г выделялось 3 типа, в 2005 г – 6 типов);

б) митохондриальная мутация ДНК;

в) другие генетические дефекты β -клеточной функции

Б. Генетическим дефекты в действии инсулина (опосредованные нарушением функции рецепторов):

- резистентность к инсулину типа А; - лепречаунизм;

- синдром Рабсона-Менденхолла; - липоатрофический диабет

- другие варианты генетических аномалий инсулинорецепторов.

В. Болезни эндокринной части поджелудочной железы:

- хронический и рецидивирующий панкреатит, неоплазии, панкреоэктомия, кистозный фиброз, фиброкалькулезная панкреатопатия, гемохроматоз;

Г. Эндокринопатии:

Акромегалия, синдром Кушинга, глюкагонома, феохромоцитомы, тиреотоксикоз, соматостатинома, альдостерома и др.

Д. Диабет, индуцированный лекарствами и химикатами:

вакор, циклоспорин, пентамидин, никотиновая кислота, диазоксид, α -адреномиметики, β -адреноблокаторы, тиазидные диуретики, дилантин, α -интерферон, глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны и др.

Е. Инфекции, вероятно участвующие в воспалительных процессах островка поджелудочной железы и последующей деструкции β -клеток:

- врожденная краснуха, эпидемический паротит, инфекции, обусловленные цитомегаловирусами, вирусами коксаки и др.

Ж. Необычные формы иммуноопосредованного диабета:

- синдром обездвиженности, аутоантитела к рецепторам инсулина и др.

3. Генетические синдромы, иногда сочетающиеся с диабетом:

- синдромы Дауна, Кляйнфельтера, Шерешевского-Тернера, Вольфрама, Лоренса-Муна-Бидля, Прадера-Вилли, атаксия Фридрейха, хорей Гаттнтона, миотоническая дистрофия, порфирия и др.

4. Гестационный сахарный диабет.

III.3. Патогенез инсулиновой недостаточности при сахарном диабете типа 1.

Ведущим звеном патогенеза СД1 является **деструкция β -клеток** поджелудочной железы и, как следствие, **абсолютная инсулиновая недостаточность**. Клинически явный (манифестный) диабет возникает при разрушении 85-90% β -клеток. По механизму запуска гибели островковых клеток СД1 разделяется на идиопатический и аутоиммунный, который встречается в 10 раз чаще, чем первый.

Аутоиммунный СД1.

Аутоиммунная форма СД1 ассоциируется с внутренними (генетическими) и внешними (провоцирующими) факторами, которые в комбинации друг с другом «запускают» иммунные реакции повреждения островкового аппарата.

Вероятность возникновения аутоиммунного СД1 обусловлена определенными типами и сочетаниями генов HLA-системы, расположенной на 6-й хромосоме (диабетогенные аллели из групп HLA-DP, -DQ, -DR), а также другими диабетогенными генами, которых сегодня насчитывается уже не менее 20 и которые располагаются как на разных хромосомах, так и в разных участках одной и той же хромосомы. Например, согласно самым последним данным, в наследование предрасположенности к аутоиммунному СД1, помимо генов HLA-системы (хромосома 6), вовлечены ген инсулина (хромосома 11); ген, кодирующий тяжелую цепь IgG (хромосома 14); ген β -цепи Т-клеточного рецептора (хромосома 7); гены факторов некроза опухолей и других цитокинов (полихромосомная мозаичная локализация).

Этиология аутоиммунного СД1 окончательно не установлена. По современным представлениям, патогенетический механизм деструкции β -клеток при этой форме сахарного диабета можно представить как последовательность взаимодействия значительного количества внешних иницирующих факторов. У лиц, генетически предрасположенных к аутоиммунному СД1, активирование иммунокомпетентных клеток происходит на фоне повышенного образования различных цитокинов (интерлейкина-1, фактора некроза опухолей, γ -интерферона и др), провоспалительных простагландинов, оксида азота и др, совокупное действие которых приводит к деструкции, апоптозу и уменьшению количества β -клеток и клинической картине диабета. Полагают, что среди иницирующих агентов наибольшую значимость для возникновения аутоиммунного СД1 имеют вирусы врожденной краснухи, эпидемического паротита, аденовирусы, вирусы Коксаки. В свою очередь, повреждающее действие вирусов проявляется в большей степени на фоне возможных предшествующих воздействий на мембрану β -клеток:

- а) различных химических веществ в субпороговых концентрациях;
- б) преходящих отклонений в клеточном метаболизме, спровоцированных различными экзогенными причинами (гипоксия, авитаминозы, недостаток микроэлементов, в частности Cu^{2+} и Zn^{2+} , и др.);
- в) неадекватной гормональной регуляцией, в особенности в периодах полового созревания и адренархе (об этом косвенно свидетельствует возраст к нача-

лу заболевания СД1, который у большинства пациентов соответствует пубертату).

Инфильтрация островка лимфоцитами (Тх1, ЦТЛ CD8), НК-клетками и макрофагами (инсулит) постоянно встречается на самых ранних этапах развития аутоиммунного СД1 и указывает на участие в патологических процессах клеточного звена иммунитета.

Аутоантитела к различным антигенам β -клеток обнаруживаются в сыворотке у большинства больных аутоиммунным СД1 на доклинической стадии и почти у всех пациентов на ранних стадиях клинического периода. Роль аутоантител в патогенезе СД1 остается открытой. Одни исследователи полагают, что все типы этих аутоантител появляются вторично в ответ на разрушение β -клеток, т.е. не принимают участия в индукции или поддержании цитотоксических реакций. Другие авторы не исключают возможности разрушения β -клеток комплементсвязывающими аутоантителами.

Тем не менее, появление описываемых антител свидетельствует об идущем процессе разрушения β -клеток, причем независимо от наличия или отсутствия клинических признаков СД. Поэтому выявление антител к островковым клеткам позволяет диагностировать аутоиммунный СД1 уже на латентной стадии (в период поражения еще небольшого % островковых клеток, не отражающегося на углеводном обмене).

В развитии СД1 можно выделить несколько периодов. I – характеризуется наличием генетической предрасположенности. Возможно провоцирующее событие – инфекция или интоксикация, запускающая аутоиммунное разрушение β -клеток. Продолжается от 3-4 до 10-12 лет. II – в этом периоде происходит аутоиммунное разрушение β -клеток, но продукция инсулина оставшимися клетками вполне достаточна. III – период «скрытого диабета»: уровень глюкозы натощак еще нормальный, но сахарная кривая после нагрузки глюкозой становится патологической, что свидетельствует о произошедшем существенном уменьшении количества β -клеток. IV – период «явного диабета»: разрушено около 90% β -клеток, гипергликемия натощак и клиника СД. Обычный возраст больных к этому времени – 20 лет. V – терминальный диабет с клиникой осложнений.

III.4. Патогенез инсулиновой недостаточности при сахарном диабете типа 2.

Ведущим звеном патогенеза СД2 является **инсулинорезистентность** (недостаточная чувствительность инсулинзависимых тканей к инсулину), сопровождающаяся **относительной инсулиновой недостаточностью** даже на фоне компенсаторной гиперинсулинемии.

В таблице 5 представлена клиничко-лабораторная характеристика СД2 в сопоставлении с СД1, что позволяет охарактеризовать различия между этими двумя формами СД. Из приводимого в этой таблице материала можно видеть, что генетическая предрасположенность к СД2 играет большую роль, чем при СД1. Так, частота СД2 у родственников 1 степени родства составляет 20-40% (против 5-10% при СД1), а конкордантность по СД2 у однояйцовых близнецов

достигает 80-90% (против 30—50% при СД1). Наследование СД2 полигенное, однако, в отличие от наследственной предрасположенности к СД1, оно не имеет связи с генетическими аномалиями в системе HLA.

Таблица 5

Основные признаки сахарного диабета 1 и 2 типов

признак	СД1	СД2
Распространенность в популяции	0,2-0,5%	2-4%
Возраст возникновения заболевания	дети, молодые люди	старше 40 лет
Развитие симптомов	острое	постепенное (месяцы, годы)
Телосложение	худые	чаще ожирение
Инсулин в крови	понижен	нормален или повышен
моча	глюкозурия и часто ацетонурия	глюкозурия
Склонность к кетоацидозу	да	нет
Антитела к островковым клеткам	да	нет
наследственность	Поражено < 10% родственников 1-й линии, конкордантность среди близнецов –30-50%	Поражено > 20% родственников 1-й линии, конкордантность среди близнецов 80-90%
Ассоциация с HLA	да	нет
Поздние осложнения	преимущественно микроангиопатии	преимущественно макроангиопатии

Сегодня предлагаются разные объяснения связи определенных особенностей генотипа с риском СД2:

Согласно наиболее распространенному взгляду, существуют генетические мутационные дефекты, обуславливающие возрастание риска СД2 подобно тому, как это наблюдается при СД1, с той разницей, что для СД2 число таких генов-кандидатов является значительно большим. На сегодняшний день выявлено уже более 30 генов, контролирующих функции β -клеток и тканевых инсулинорецепторов, вероятно участвующих в предрасположенности к СД2. При этом высказывается предположение, что гены, увеличивающие риск заболевания СД2, осуществляют свое влияние в кооперации не только друг с другом, но и с генами, вовлеченными в патогенез ожирения. Имеются также данные о значимости в патогенезе СД2 не только мутационных изменений генов, кодирующих процессы именно инсулинзависимой регуляции углеводного обмена, но и аномалий в генах, определяющих функции гликогенсинтетазы, адренорецепторов и рецептора глюкагона.

Существует также гипотеза, что генетическая составляющая в этиологии СД2 обуславливается не мутациями, а изменениями уровня экспрессии генов, кодирующих секрецию инсулина, его взаимодействие с инсулинорецепторами тканей-мишеней, а также процессы, определяющие функциональное состояние инсулиновых рецепторов в инсулинзависимых тканях.



Рисунок 1. Патогенез сахарного диабета 2 типа.

Каковой бы ни была природа наследственной предрасположенности к СД2, для его возникновения требуется и воздействие негенетических провоцирующих факторов. К таковым относят прежде всего ожирение, а также пожилой возраст, гиподинамию, беременность, стрессы. Предполагается, что инсулинорезистентность обуславливается либо уменьшением числа рецепторов инсулина не во всех, а в определенных тканях-мишенях (мышцы, жировая ткань, печень), либо нарушениями пострецепторных взаимодействий (интернализации гормон-рецепторного комплекса, аутофосфорилирования β -субъединицы рецептора или фосфорилирования других белковых субстратов внутриклеточных передающих сигнальных систем) в инсулинзависимых тканях.

Со стороны островкового аппарата ответом на инсулинорезистентность является компенсаторное усиление секреции инсулина, что в течение определенного промежутка времени позволяет преодолевать имеющуюся инсулиновую резистентность и препятствовать развитию стойкой гипергликемии. Однако хроническая гиперинсулинемия уменьшает число рецепторов на клетках-мишенях (развивается десенситизация), в результате чего инсулинорезистентность усиливается. β -клетки постепенно утрачивают способность реагировать на гипергликемию, т.е. продуцируют количество инсулина, недостаточное для полной нормализации уровня глюкозы, имеющего постоянную тенденцию к возрастанию из-за существующей (и при этом нарастающей) инсулинорези-

стентности. Именно так возникает относительный дефицит инсулина на фоне компенсаторной гиперинсулинемии. Длительное активное компенсаторное функционирование β -клеток сопровождается их декомпенсацией, в результате чего в поздней стадии СД2 инсулиновая недостаточность переходит из относительной в абсолютную, что диктует необходимость применения инсулинотерапии (как и при СД1).

III.5. Характер обменных нарушений при сахарном диабете.

Углеводный обмен. Из-за абсолютного или относительного дефицита инсулина снижается поступление глюкозы в инсулинзависимые ткани (мышечную, жировую), что сопровождается их энергетическим голоданием.

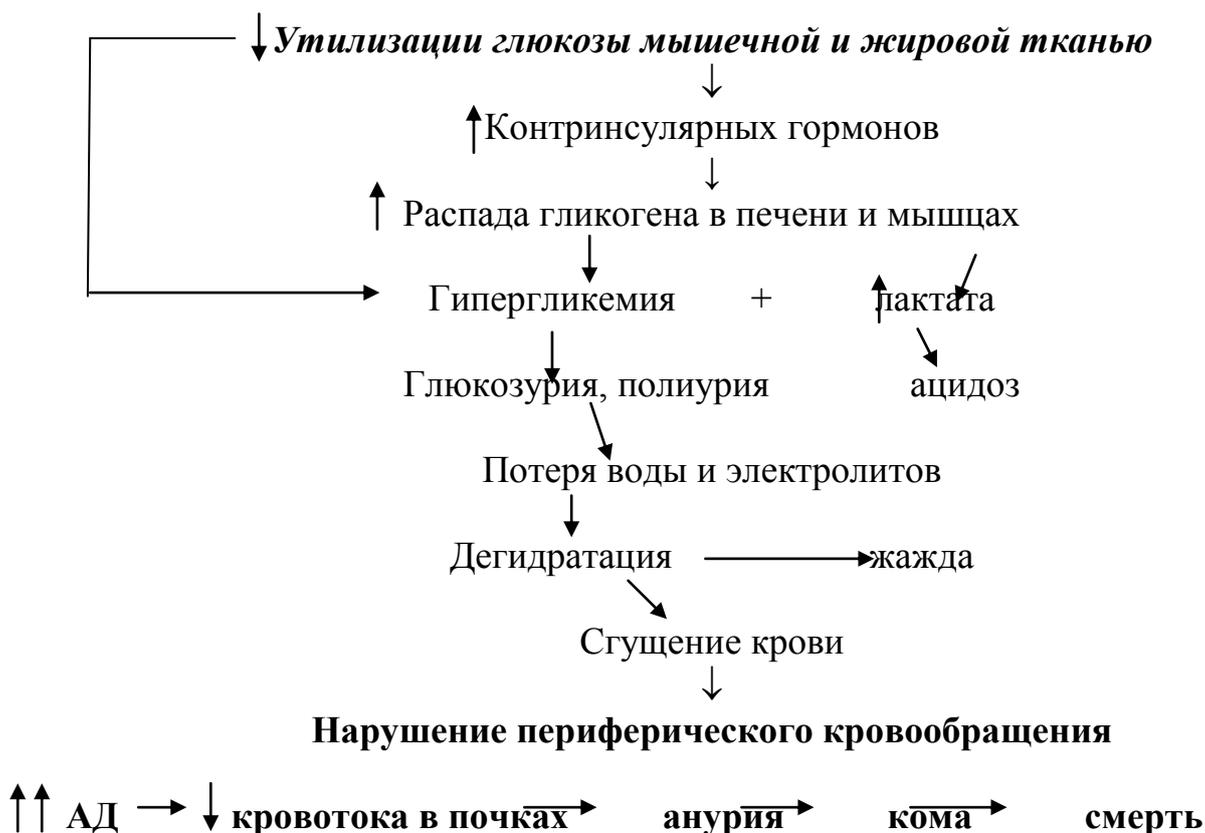


Рисунок 2. Патогенез нарушений углеводного обмена при сахарном диабете.

Для противодействия тканевому энергодефициту в организме активизируются процессы, направленные на повышение уровня глюкозы в крови:

- 1). Возрастает секреция глюкагона, блокирующего сахароснижающий эффект инсулина. При выраженном кетоацидозе, соответствующем максимальному напряжению углеводного обмена, усиливается также секреция других контринсулярных гормонов – катехоламинов, кортизола и СТГ.
- 2) В печени и мышцах ослабляется синтез и активизируется распад гликогена.
- 3) В кишечнике повышается активность глюкозо-6-фосфатазы, что сопровождается усилением всасывания пищевой глюкозы в кровь;
- 4) Усиливается глюконеогенез в печени и, в меньшей степени, в почках. При этом активизируются процессы гликогенолиза (в печени и мышцах), протеоли-

за (в основном в мышцах) и липолиза (в жировой ткани), которые поставляют субстраты для образования глюкозы.

Результатом всех этих изменений является гипергликемия, провоцирующая как острые, так и хронические (поздние) осложнения СД.

Белковый обмен. Активация глюконеогенеза при СД сопровождается усилением распада белка (в особенности в мышечной ткани) и отрицательным азотистым балансом. При этом в крови и моче регистрируется возрастание уровней мочевины и аминокислот.

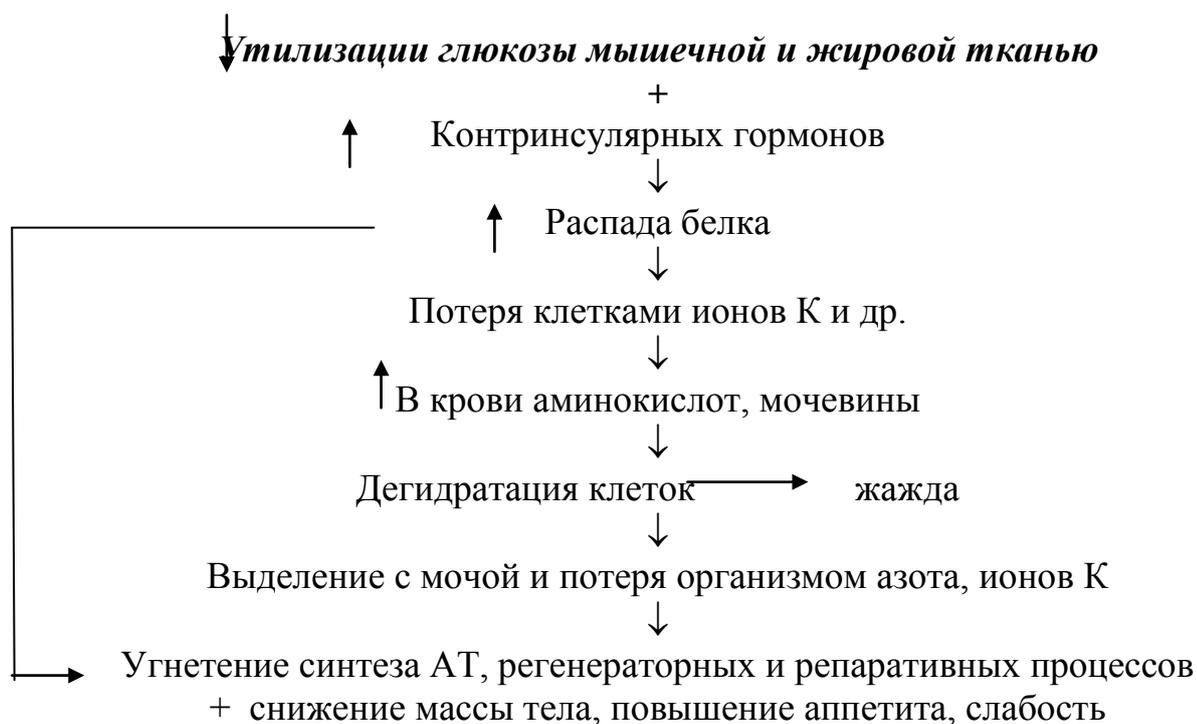


Рисунок 3. Патогенез нарушений белкового обмена при сахарном диабете.

Избыточный катаболизм белка затрудняет нормальное течение пластических, в том числе и регенераторных, процессов. С этим связывается факт плохого заживления тканей после их травматизации у больных СД. Отклонения в белковом обмене негативно сказываются и на функционировании иммунной системы, в частности на образовании регулирующих иммунный ответ медиаторов белковой природы и антител. Это объясняет ослабление резистентности к инфекции больных СД. Активизации сапрофитной микрофлоры, вызывающей гнойничковые поражения кожи, способствует не только ослабление локального иммунитета, вызванное отклонениями белкового обмена, но и сама по себе гипергликемия, обеспечивающая благоприятные субстратные условия для условно патогенных микроорганизмов, активно использующих глюкозу. Эти же нарушения способствуют развитию дисбактериоза в урогенитальном тракте и кишечнике на фоне СД.

Жировой обмен. Возрастание липолиза и угнетение липогенеза, возникающих в результате дефицита инсулина и избытка контринсулярных гормонов (главным образом, глюкагона), мобилизуют свободные жирные кислоты (СЖК) из депо в жировой ткани. Это сопровождается гиперлипидемией и избыточным

поступлением в печень СЖК, что провоцирует ее жировую инфильтрацию. Печень переключает метаболизм поступающих СЖК с процесса реэтерификации на их окисление с целью поддержания энергетического обмена в условиях внутриклеточного дефицита глюкозы. При этом образуется большое количество ацетил-КоА, который в условиях торможения липогенеза (из-за дефицита НАДФ⁺ и торможения цикла Кребса) активно превращается в кетоновые тела (ацетоуксусную кислоту, β-оксимасляную кислоту и ацетон).

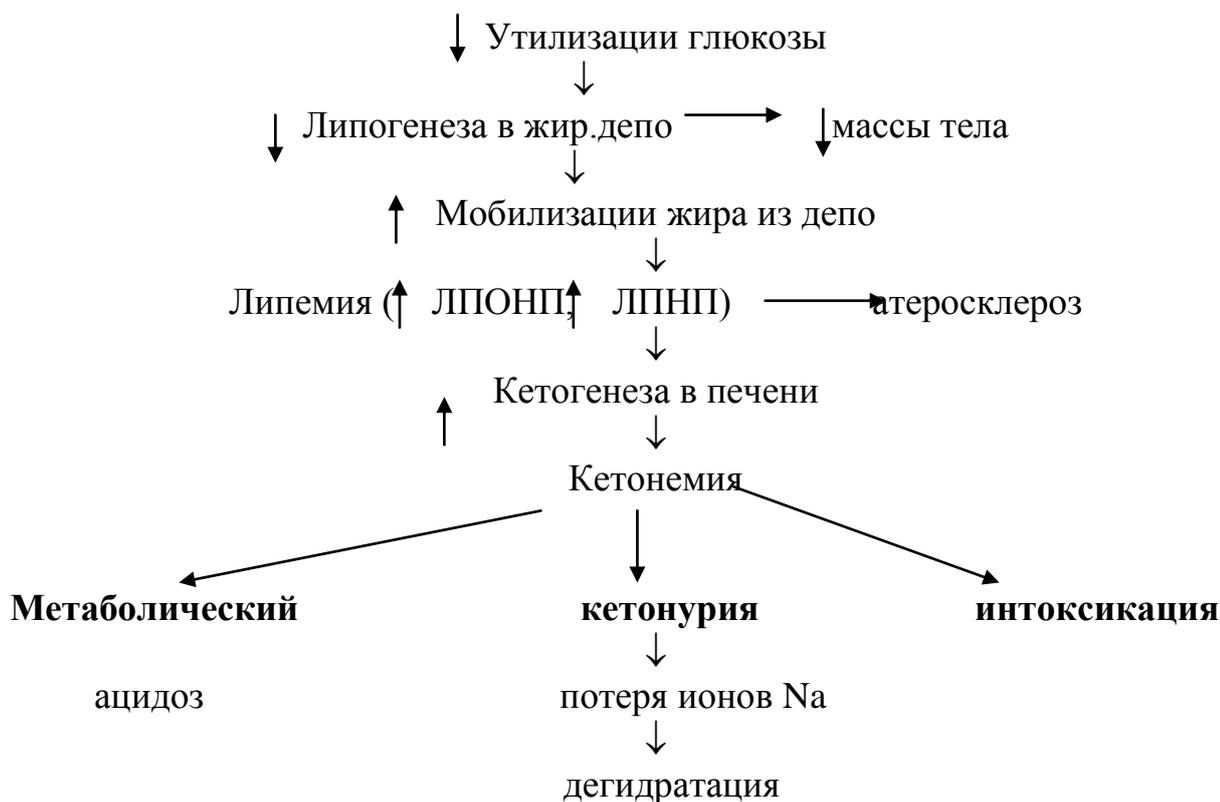


Рисунок 4. Патогенез нарушений жирового обмена при сахарном диабете.

Если повышенное образование в печени кетоновых тел (кетогенез) начинает превышать способность организма к их утилизации и экскреции, то результатом этого становится кетонемия и связанные с ней метаболический ацидоз и интоксикация. Именно этот механизм лежит в основе одного из тяжелейших острых осложнений СД – кетоацидотической комы.

В условиях избытка образования ацетоуксусной кислоты усиливается синтез холестерина, ЛПОНП и ЛПНП, что является одной из составляющих атеросклеротического поражения сосудов при СД.

Водно-электролитный и кислотно-основной баланс. Гипергликемия повышает осмоляльность плазмы крови, что вызывает полиурию (выделение мочи более 2 л/сутки) и полидипсию (жажду, сопровождающуюся потреблением больших количеств жидкости). Полиурия возникает в результате осмотического диуреза, когда высокое осмотическое давление первичной мочи из-за глюкозурии препятствует обратному всасыванию воды в почечных канальцах.

Гиперосмоляльная гипогидратация обуславливает последующие важные факторы патогенеза – гиповолемию, уменьшение объема крови и гипоксию.

Гиперкетонемия вызывает кетонурию – в моче появляется ацетон. Выделение почками избытка кетоновых тел происходит в форме натриевых и калиевых солей, т.е. имеет место значительная потеря электролитов.

Неконтролируемая продукция кетоновых тел обуславливает истощение щелочного резерва, расходуемого на их нейтрализацию, что провоцирует возникновение метаболического ацидоза. Сдвигу рН в кислую сторону способствует также и накопление лактата вследствие активации гликолиза при гипоксии.

III.6. Патогенез острых (диабетические комы) и хронических (поздних) осложнений сахарного диабета.

При СД выделяют две группы осложнений: острые и хронические. Острые осложнения СД развиваются в течение часов или дней, хронические – в течение нескольких месяцев, но чаще лет или даже десятилетий. Поэтому хронические осложнения СД называют также «поздними».

Острые осложнения сахарного диабета.

К острым осложнениям СД относят кетоацидотическую, гиперосмолярную (гипергликемическую) и лактацидотическую комы. Отдельно рассматривается гипогликемическая кома, которая может осложнять сахароснижающую терапию СД. Лабораторные признаки диабетических ком приведены в табл. 6.

Кетоацидотическая кома занимает первое место по распространенности среди острых осложнений эндокринных заболеваний и типична для СД1. Смертность при этой коме достигает 6-10%, а у детей с СД1 - это самая частая причина смерти. К развитию комы приводит быстро прогрессирующий дефицит инсулина.

Предрасполагающими факторами являются:

- назначение слишком малых доз инсулина при лечении;
- нарушение режима инсулинотерапии (пропуск инъекций, просроченный препарат инсулина);
- резкое возрастание потребности в инсулине, что имеет место при инфекционных заболеваниях, травмах и операциях, стрессах, сопутствующих эндокринных нарушениях с гиперпродукцией контринсулярных гормонов (тиреотоксикоз, акромегалия, феохромоцитома, болезнь Кушинга), беременности;

Механизмы повреждения при кетоацидотической коме связаны с интоксикацией кетоновыми телами, метаболическим ацидозом, гиповолемией, гипоксией и дегидратацией клеток.

Кетоновые тела, в особенности ацетон, активно взаимодействуют с липидными компонентами клеточных мембран, а также подавляют нормальное функционирование многих внутриклеточных ферментов. В особенности при этом страдают богатые фосфолипидами структуры ЦНС.

В тяжелых случаях гиповолемия приводит к снижению почечного кровотока, что сопровождается ослаблением гломерулярной фильтрации и падением диуреза (олигурией). Это влечет за собой рост азотемии и усугубление ацидоза из-за ослабления выведения почками азотистых шлаков и секретлируемых ионов H^+ . Азотемия и ацидоз обуславливают нарушения во всех органах систем,

при этом наибольшая угроза для жизни связана с подавлением функций ЦНС, регулирующих кровообращение и дыхание.

Симптомами кетоацидоза являются потеря аппетита, тошнота, рвота, боли в животе, затем ухудшение зрения, помрачение и потеря сознания, угнетение рефлексов, падение АД, появление дыхания Куссмауля (редкое, глубокое, шумное), симптомы дегидратации (снижение тургора тканей, мягкие глазные яблоки), фруктовый (с ощущаемой примесью ацетона) запах выдыхаемого воздуха.

Лабораторные признаки кетоацидотической комы приведены в табл. 6. Обращает внимание гипергликемия, но не максимальная, увеличение кетоновых тел и ацидоз. Характерным также является гиперлипидемия и гиперхолестеринемия, что указывает на активный липолиз.

Гиперосмолярная (гипергликемическая) кома чаще встречается у пожилых лиц с СД2 легкой или средней тяжести. У 30% больных она оказывается первым проявлением СД2, т.е. почти у 1/3 больных с гиперосмолярной комой диагноз СД впервые ставится лишь в момент развития комы. Это приводит к тому, что смертность при гиперосмолярной коме достигает 30%, тогда как при «более ожидаемой» кетоацидотической коме у лиц, наблюдаемых по поводу СД1, смертность составляет не более 10%, т.е. в 3 раза меньше.

Причина гиперосмолярной комы – вызванный инсулинорезистентностью относительный дефицит инсулина, количество которого в организме достаточно для предупреждения процессов усиленного липолиза и кетогенеза, но не достаточно для противодействия нарастающей гипергликемии. Чаще всего кома возникает в результате возрастания потребности в инсулине из-за усиления действия эндогенных контринсулярных гормонов в условиях развивающегося «ответа острой фазы» (инфекционные заболевания, механические травмы и операции, ожоги и обморожения, острый панкреатит, инфаркт миокарда и др.) или при сопутствующих эндокринных нарушениях (тиреотоксикоз, акромегалия, феохромоцитомы, болезнь Кушинга).

Описаны случаи развития гиперосмолярной комы при невозможности утолить жажду у одиноких прикованных к постели престарелых пациентов, а также при использовании концентрированных растворов глюкозы (назначаемой для парентерального питания) у лиц с исходно нераспознанным СД.

Механизмы повреждения при гиперосмолярной коме связаны с дегидратацией всех тканей, обусловливаемой гиперосмолярностью плазмы крови (>350 мосмоль/кг) на фоне резко выраженной гипергликемии (> 40 ммоль/л) и уменьшения объема крови.

Дегидратация структур головного мозга с резким падением внутричерепного давления приводит к общему угнетению ЦНС, проявляющемуся в виде неврологических нарушений, нарастающего расстройства сознания, переходящего в его потерю, т.е. в кому. Связанные с гиповолемией гемокоагуляционные нарушения могут провоцировать развитие ДВС-синдрома, артериальных (инфаркт миокарда, инсульт) и венозных (особенно часто в бассейне нижней полой вены) тромбозов.

Симптомы гиперосмолярной комы. На протяжении нескольких дней или недель нарастают такие проявления как жажда, полиурия, полидипсия, потеря веса и слабость. Механизм этих симптомов такой же, как и при кетоацидотической коме, и связан с гипергликемией, осмотическим диурезом, нарастающим обезвоживанием и потерей электролитов. Однако дегидратация при гиперосмолярной коме достигает значительно большей степени, поэтому и обусловливаемые гиповолемией сердечно-сосудистые нарушения у этих больных более выражены. Характерные лабораторные признаки: очень высокая концентрация глюкозы и осмоляльность плазмы, кетоацидоза нет, рН в норме.

Лактацидемическая кома.

В чистом виде лактацидемическая кома при СД встречается значительно реже, чем кетоацидоз и гиперосмолярная кома. Накопление лактата в количестве, превышающем способность организма к его утилизации в печени и почках (более 3400 ммоль/сутки) приводит к лактат-ацидозу, при котором содержание молочной кислоты возрастает до 2 ммоль/л и более.

Предрасполагающие факторы лактацидемической комы:

- любые состояния, сопровождающиеся выраженной тканевой гипоксией - шок, кровопотеря, тяжелая сердечная и легочная недостаточность. При этом компенсаторно активируется гликолиз, приводящий к накоплению молочной кислоты;
- тяжелые поражения печени и почек, т.е. органов, в которых метаболизируется молочная кислота;
- любые состояния, обуславливающие ацидоз со сдвигами рН<7,2 (при рН<7,2 подавляется распад лактата в печени и почках).

Таблица 6

Лабораторные показатели при диабетических коммах

показатели	Кетоацидотическая кома	Гиперосмолярная кома	Лактацидемическая кома
Глюкоза, ммоль/л (норма 3,3-5,5)	До 19-33	До 55	Норма или незначительно повышена
Кетоновые тела, ммоль/л (норма – до 1,7)	До 17	норма	Норма или незначительно повышены
Лактат, ммоль/л (норма – 0,4-1,4)	До 10	норма	До 2-7
рН	<7,3	норма	<7,3
Осмолярность, мосмоль/л (норма 185 – 300)	Незначительно повышена	350-500	норма

Симптомы лактацидемической комы.

В сравнении с гиперосмолярной комой, лактацидемическая кома развивается быстрее, обычно в течение нескольких часов. При осмотре больного признаки

дегидратации выражены меньше (отличие от гиперосмолярной комы) и нет запаха ацетона в выдыхаемом воздухе (отличие от кетоацидотической комы).

Поздние осложнения сахарного диабета.

К поздним осложнениям СД относятся:

- **макроангиопатия** (облитерирующий атеросклероз аорты, коронарных, церебральных и периферических артерий; синдром диабетической стопы);
- **-микроангиопатии** (ретинопатия, нефропатия);
- **-диабетическая нейропатия;**
- **диабетическая катаракта.**

Для СД1 из поздних осложнений типичны микроангиопатия, тогда как для СД2 – макроангиопатия. Последнее связывается с возрастным фактором, т.к. пациенты с СД2 – это, как правило, лица пожилого и старческого возраста, для которого характерно постепенное прогрессирование системного атеросклероза, потенцирующего эффект хронической гипергликемии на артериальные сосуды.

Патогенез макроангиопатий. В основе диабетических макрососудистых осложнений лежит атеросклероз, риск развития которого при СД примерно в 4-5 раз выше, чем в популяции. Для диабетической макроангиопатии типичным является прежде всего поражение сосудов артериальной сети головного мозга, сердца и конечностей (особенно голени и стопы).

Причины увеличения частоты развития системного атеросклероза и тромботических осложнений у больных СД:

Нарушения обмена липидов проявляется при СД в виде общей липемии с повышением ЛПОНП, ЛПНП и одновременным снижением фракции ЛПВП. Это приводит как к усилению отложения липидов в интима артерий, так и к реологическим нарушениям (повышению вязкости крови), способствующим тромбообразованию.

Дисфункция эндотелия. У больных СД снижено образование оксида азота, что способствует постоянному повышению сосудистого тонуса и более активному образованию молекул адгезии (ICAM-1, E-селектинов). Повышенная адгезия к эндотелию тромбоцитов, макрофагов и моноцитов способствует выделению из них биологически активных веществ, провоцирующих локальное воспаление и тромбообразование.

Изменения в системе гемостаза. При СД отмечается тенденция к снижению фибринолитической активности, повышению многих факторов коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

Пролиферация гладкомышечных клеток артерий при СД стимулируется избыточным образованием СТГ, а также ростовыми факторами, выделяющимися из активированных тромбоцитов и макрофагов, накапливающихся в участках сосудов с выраженной дисфункцией эндотелия.

Окислительный стресс. Является следствием аутоокисления глюкозы при длительной гипергликемии. Появляются такие гликоокисленные продукты как белковые карбонилы, липидные пероксиды и др., повреждающие прямо и косвенно сосудистую стенку.

Патогенез микроангиопатий, нейропатии и катаракты:

Плохо контролируемая гликемия является главным, хотя и не единственным этиологическим фактором всех хронических осложнений диабета. Длительное и неконтролируемое воздействие глюкозы на различные структуры клеток, тканей и органов получило определение глюкозотоксичности. Существует несколько путей реализации феномена глюкозотоксичности.

Гликирование белков. Глюкоза способна взаимодействовать с белком с образованием гликированных продуктов без участия каких-либо ферментов. При взаимодействии глюкозы и белка сначала образуются ранние продукты – Шиффовы основания и фруктозамин, затем они переходят в стабильные продукты гликирования. Степень гликирования наиболее высока у длительно живущих белков. При этом нарушаются функции белков сыворотки крови, клеточных мембран, периферических нервов, коллагена, эластина, хрусталика, ЛПНП, гемоглобина. Конформационные изменения белков из-за из гликирования не только нарушают их функцию, но и провоцируют образование аутоантител к таким белкам, что способствует их деструкции.

Конечные продукты гликирования принимают непосредственное участие в экспрессии разных генов, участвующих в развитии патологических реакций и морфологических структур.

Результатом этих процессов являются разнообразные патологические состояния, включая нефропатию, нейропатию, ретинопатию, кардиомиопатию, нарушение переноса кислорода гемоглобином с последующей ишемией тканей.

Накопление сорбитола. При гипергликемии глюкоза накапливается в инсулиннезависимых тканях (нервной системе, периферических сетчатки, хрусталике, стенках сосудов, поджелудочной железе), куда она поступает по градиенту концентраций. Под влиянием альдозоредуктазы глюкоза превращается в циклический спирт - сорбит (в норме практически вся глюкоза внутриклеточно должна метаболизироваться в гексокиназной реакции с образованием глюкозо-6-фосфата, который затем используется в разных реакциях метаболизма). При накоплении сорбитола отмечается повышение внутриклеточного осмотического давления, что вызывает клеточную гипергидратацию (осмотический отек). Кроме того, сорбитол превращается во фруктозу, которая более активно, чем глюкоза, вызывает гликирование внутриклеточных белков и тем самым нарушает клеточный метаболизм.

Аутоокисление глюкозы. В клетках (особенно эндотелия и нервной ткани) образуются высокореакционные свободные радикалы.

В патогенезе нефропатии при СД следует отметить нарушение синтеза и обмена гликозаминогликанов, участвующих в структуре и функции базальной мембраны клубочков, а в патогенезе ретинопатии – неоваскуляризацию в результате усиленного образования различных факторов роста.

III.7. Диагностика сахарного диабета.

- Клиническая картина «развернутого» СД складывается из типичных симптомов и жалоб больных, к которым относятся:

- жажда, сопровождаемая приемом больших количеств жидкости (полидипсия); увеличение суточного диуреза (полиурия); похудание (при СД1) или ожирение (при СД2) на фоне повышенного аппетита (полифагия) (3 «П»).

Кроме того, при СД могут выявляться: быстрая утомляемость, слабость; кожный зуд, фурункулез; урогенитальные расстройства (хр.пиелонефрит, хр.цистит, у женщин – симптомы вагинита, у мужчин – баланит, снижение потенции); сосудистые нарушения (ИБС, нарушение мозгового кровообращения, поражение периферических артерий, трофические язвы стопы); периферическая нейропатия (нарушение чувствительности, боли, снижение рефлексов); признаки нефропатии (протеинурия, почечные отеки артериальная гипертензия); нарушения зрения (из-за прогрессирующей диабетической ретинопатии).

Для подтверждения диагноза сахарного диабета достаточно любых двух из приведенных ниже трех лабораторных критериев:

- уровень глюкозы плазмы натощак более 7,0 ммоль/л;
- через 2 часа после проведения теста толерантности с 75 г глюкозы уровень глюкозы в плазме – более 11 ммоль/л.
- глюкозурия (при полиурии)

III.8. Общие принципы терапии сахарного диабета

Основные принципы лечения сахарного диабета 1 типа:

- Заместительная терапия - пожизненное, ежедневное и, чаще всего, многократное введение инсулина.
- Диетотерапия (ограничение богатых углеводами продуктов) как обязательный фон для инсулинотерапии.
- Дозированные физические нагрузки при соответствующих изменениях питания и доз вводимого инсулина.

Основные принципы лечения сахарного диабета 2 типа:

Терапия СД2 складывается из трех последовательно применяемых этапов, описываемых в таблице 7. Переход с предыдущего этапа лечения к последующему осуществляется лишь при очевидной неэффективности ранее использованной терапии.

Таблица 7

Принципы терапии сахарного диабета 2 типа»

1-й этап лечения СД2

У лиц с нормальной массой тела:

Диетотерапия (ограничение богатой углеводами пищи)

У лиц с избыточной массой тела:

Терапия ожирения:

- а) более активная диетотерапия (строгое ограничение общей калорийности пищи, углеводов и животных жиров);
- б) регулярные дозированные (лечебные) физические нагрузки;
- в) изменение стиля жизни, подразумевающее увеличение физической активности в быту и при проведении досуга;

г) использование средств, подавляющих аппетит (меридиа), препятствующих усвоению липидов (ксеникал) и углеводов (акарбоза, гуарем)

2-й этап лечения СД2

Таблетированные сахароснижающие препараты:

- препараты, стимулирующие β -клетки: производные сульфонилмочевины (манинил, диабетон, глинез и др), бигуаниды (сиофор);
- препараты, повышающие чувствительность инсулинорецепторов мышечной и жировой ткани: тиазолидиндионы (розиглитазон, пиоглитазон).

3-й этап лечения СД2

Инсулинотерапия

III.9. Принципы терапии при неотложных состояниях при сахарном диабете.

Кетоацидотическая кома. Заместительная терапия инсулином с глюкозой, восстановление объема жидкости, электролитов и рН.

Гиперосмолярная кома. Восстановление объема жидкости и осмотического давления крови путем введения гипотонического (0,45%) раствора хлорида натрия (2-3 литра), а также электролитов + препараты инсулина короткого действия в малых дозах (5-10 ЕД/час).

IV. Метаболический синдром

IV.1. Определение понятия и диагностика метаболического синдрома.

Метаболический синдром – симптомокомплекс у лиц с ожирением и наличием лабораторных признаков: 1) нарушений углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе, увеличение уровня глюкозы натощак, гиперинсулинемия); 2) нарушений жирового обмена (увеличение в крови триглицеридов, снижение липопротеинов высокой плотности - ЛПВП). *Ожирение* диагностируется при значениях индекса массы тела (ИМТ) > 30.

IV.2. Патогенез метаболического синдрома.

Центральным звеном патогенеза метаболического синдрома является инсулинорезистентность. Таким образом, механизмы развития метаболического синдрома и СД2 по сути являются идентичными. Разница между этими двумя патологиями состоит в том, что у лиц с метаболическим синдромом (без сочетания с СД2) отклонения показателей, характеризующих содержание глюкозы в крови натощак или при постановке теста на толерантность к глюкозе, оказываются меньшими тех значений, при которых подтверждается наличие сахарного диабета. Это указывает на то, что при метаболическом синдроме, не сочетающемся с сахарным диабетом, степень нечувствительности инсулин-зависимых тканей к инсулину является менее выраженной, чем при СД2. Тем не менее, с учетом неуклонного прогрессирования инсулинорезистентности при метаболическом синдроме (при отсутствии своевременно назначенного лечения) представляется закономерным переход этого состояния в типичный СД2.

Особую значимость в развитии инсулинорезистентности при метаболическом синдроме придают абдоминальному (синонимы: висцеральному, андроидному, центральному) ожирению. Известно, что висцеральная жировая ткань имеет низкую чувствительность к антилиполитическому действию инсулина (особенно в постпрандиальный, т.е. после приема пищи, период), при одновременно высокой чувствительности к катехоламинам. Интенсивный липолиз в висцеральных адипоцитах под влиянием нервных (симпатических) и гормональных (глюкокортикоиды, андрогены, катехоламины) стимулов у лиц с избытком абдоминальной жировой ткани приводит к выделению больших, чем в норме, количеств свободных жирных кислот (СЖК). Аномально высокие количества СЖК препятствуют связыванию инсулина с гепатоцитами, что снижает экстракцию (захват из крови) и метаболическую переработку инсулина печенью и способствует развитию системной гиперинсулинемии. Одновременно СЖК подавляют тормозящее действие инсулина на глюконеогенез, способствуя увеличению продукции глюкозы печенью. Избыток СЖК в крови служит источником накопления триглицеридов и продуктов неокислительного метаболизма СЖК в скелетных мышцах, мышце сердца. Это является причиной нарушения утилизации глюкозы в указанных тканях, что собственно и является проявлением периферической инсулинорезистентности, типичной как для метаболического синдрома, так и для СД2.

IV.3. Клиническая значимость и принципы терапии метаболического синдрома.

. Клиническая значимость метаболического синдрома состоит в том, что его можно рассматривать как *предболезнь для СД2*. Кроме того, независимо от того, сочетается или нет данный синдром с сахарным диабетом, метаболический синдром является самостоятельным фактором риска для развития системного атеросклероза его органных проявлений (ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, нефросклероза).

Контрольные задания для самооценки

1. Верно ли, что клетки ЦНС являются инсулиннезависимыми?
1) да ; 2) нет.
2. Верно ли, что клетки жировой ткани являются инсулиннезависимыми?
1) да ; 2) нет.
3. Верно ли, что мышечная ткань является инсулиннезависимой?
1) да ; 2) нет.
4. Верно ли, что избыток глюкокортикоидов приводит к гипогликемии?
1) да; 2) нет
5. Верно ли, что инсулин усиливает распад гликогена в печени?
1) да; 2) нет.
6. Верно ли, что инсулин способствует синтезу гликогена в печени?
1) да 2) нет
7. Укажите причинные факторы, способствующие возникновению гипогликемии:
1) инсулинорезистентность; 2) гликогенозы; 3) стресс; 4) длительная и интенсивная физическая нагрузка
8. Укажите клинические проявления гипогликемии:
1) ощущение голода; 2) общая слабость; 3) тремор (дрожание) рук; 4) тахикардия; бледность кожных покровов; 6) запах ацетона изо рта; 7) глюкозурия
9. Укажите основные механизмы развития гипергликемии при дефиците инсулина (при инсулинзависимом сахарном диабете):
1) активация гликолиза; 2) формирование инсулинрезистентности в инсулинзависимых тканях; 3) активация гликогенолиза; 4) уменьшение поступления глюкозы в инсулинзависимые ткани; 5) активация глюконеогенеза
10. Верно ли, что адреналин подавляет распад гликогена в печени?
1) да 2) нет
11. Укажите эффекты контринсулярного гормона адреналина:
1) активация гликогенолиза; 2) активация гликолиза; 3) активация липолиза; 4) активация липогенеза; 5) понижение секреции инсулина; 6) понижение секреции глюкагона
12. Укажите метаболические эффекты инсулина:
1) активирует синтез гликогена; 2) активирует глюконеогенез; 3) подавляет распад гликогена; 4) подавляет протеолиз; 5) активирует липогенез; 6) подавляет гликозилирование белков.
13. Что из перечисленного может отмечаться при дефиците инсулина?
1) понижение синтеза гликогена в печени; 2) полиурия; 3) полидипсия; 4) усиление перехода глюкозы в жир; 5) активация гликогенолиза; 6) активация глюконеогенеза; 7) понижение коллоидно-осмотического давления плазмы крови; 8) понижение аппетита
14. Что из перечисленного отмечается при усилении продукции инсулина:
1) активация глюконеогенеза; 2) активация гликогенолиза; 3) активация липолиза; 4) уменьшение липогенеза; 5) уменьшение поступления глюкозы в инсулинзависимые ткани
15. Укажите возможные причины инсулинорезистентности:

- 1) синтез биологически неактивного инсулина; 2) образование антител к инсулину; 3) образование антител к клеточным инсулиновым рецепторам; 4) нарушения пострецепторных механизмов действия инсулина; 5) активация инсулиназы; 6) поражения β -клеток поджелудочной железы.
16. Укажите признаки нарушения метаболизма глюкозы при дефиците инсулина:
- 1) активация процесса гликозилирования белков; 2) активация фосфолирирования глюкозы; 3) активация образования гликогена; 4) замедление распада гликогена; 5) повышенное образование сорбита и отложение его в тканях; 6) повышение
17. Укажите проявления нарушений белкового обмена при дефиците инсулина:
- 1) повышение в крови мочевины и аминного азота; 2) накопление в крови свободных жирных кислот; 3) повышение в крови кетоновых тел; 4) понижение распада белка; 5) понижение синтеза белка; 6) аминоацидурия; 7) активация процесса гликозилирования белков; 8) повышенное образование сорбита и отложение его в тканях
18. Укажите проявления нарушений обмена липидов при дефиците инсулина:
- 1) активация липолиза; 2) повышение в крови свободных жирных кислот; 3) повышение в крови мочевины; 4) повышение в крови липопротеинов низкой и особенно низкой плотности (ЛПНП и ЛПОНП); 5) повышение в крови холестерина; 6) жировая инфильтрация печени
19. Укажите причины кетонемии при сахарном диабете:
- 1) активация липолиза; 2) активация ресинтеза НАДФ-Н; 3) активация липогенеза; 4) нарушение окисления кетоновых тел вследствие подавления цикла Кребса.
20. Укажите проявления нарушений водно-электролитного обмена при дефиците инсулина:
- 1) гипонатриемия; 2) гиперкалиемия; 3) дегидратация клеток; 4) жажда; 5) повышение осмолярности плазмы; 6) метаболический алкалоз; 7) осмотический диурез
21. Укажите факторы патогенеза инсулиннезависимого сахарного диабета (ИНСД):
- 1) компенсаторное увеличение продукции инсулина; 2) уменьшение продукции инсулина; 3) наследственная предрасположенность; 4) ожирение; 5) первичная инсулинорезистентность.
22. Укажите факторы патогенеза инсулинзависимого сахарного диабета (ИЗСД):
- 1) наследственная предрасположенность; 2) аутоиммунные поражения β -клеток; 3) относительная инсулиновая недостаточность; 4) абсолютная инсулиновая недостаточность; 5) первичная инсулинорезистентность; 6) усиление эффектов контринсулярных гормонов
23. Укажите отклонения, наблюдаемые при гиперосмолярной диабетической коме:
- 1) некомпенсированный кетоацидоз; 2) гиперосмия внеклеточного пространства; 3) гипергидратация клеток; 4) резко выраженная гипергликемия; 5) рез-

ко выраженная гипернатриемия; 6) уменьшение объема циркулирующей крови; 7) повышение гликозилированного гемоглобина

24. Укажите клинико-лабораторные признаки гиперосмолярной диабетической комы:

1) содержание глюкозы в крови – 20 - 30 ммоль/л; 2) содержание глюкозы в крови – 50 – 100 ммоль/л; 3) осмолярность плазмы – 190-300 мосмоль/д; 4) осмолярность плазмы – 350-500 мосмоль/л; 5) повышение в крови гликозилированного гемоглобина; 6) дыхание типа Куссмауля; 7) запах ацетона из рта; 8) кетонемия; 9) жажда

25. Укажите клинико-лабораторные признаки кетоацидотической диабетической комы:

1) содержание глюкозы в крови – 20 - 30 ммоль/л; 2) содержание глюкозы в крови – 50 – 60 ммоль/л; 3) осмолярность плазмы – 310-330 мосмоль/д; 4) осмолярность плазмы – 350-500 мосмоль/л; 5) повышение в крови гликозилированного гемоглобина; 6) дыхание типа Куссмауля; 7) запах ацетона из рта; 8) кето-немия; 9) жажда

26. Укажите факторы патогенеза диабетических микроангиопатий:

1) отложение сорбита в стенках сосудов; 2) усиление гликозилирования белков; 3) повреждение сосудистой стенки антителами и циркулирующими иммунными комплексами; 4) гиполипидемия

27. Укажите верные утверждения:

1) гликогенозы развиваются вследствие наследственного дефекта ферментов, синтезирующих или расщепляющих гликоген; 2) при всех видах гликогенозов отмечается изменение структуры синтезируемых молекул гликогена; 3) при гликогенозах количество гликогена в печени уменьшается; 4) при гликогенозах развивается выраженная гипергликемия и глюкозурия; 5) все гликогенозы являются приобретенными заболеваниями, возникающими в постнатальном периоде

28. Укажите заболевания и состояния, при которых в организме отмечается уменьшение содержания гликогена:

1) длительная гипоксия; 2) длительное голодание; 3) длительная тяжелая мышечная работа; 4) усиление образования глюкагона; 5) усиление образования адреналина; 6) гликогенозы; 7) частые стрессовые нагрузки

29. Укажите гормоны, способствующие возрастанию уровня глюкозы в крови:

1)... 2)... 3)... 4)... 5)...

30. Укажите почечный порог для глюкозы:

31. Укажите варианты коматозных состояний, которые могут развиваться при сахарном диабете: 1)... 2)... 3)...

32. Укажите поздние осложнения сахарного диабета: 1)... 2)... 3)... 4)...

Эталоны ответов на вопросы программированного контроля:

1. 1	8. 1, 2, 3, 4, 5	15.1, 2, 3, 4, 5	22.1, 2, 4
2. 2	9. 3, 4, 5	16.1, 2, 5	23.2, 4, 5, 6, 7
3. 2	10.2	17.1, 5, 6, 7	24.2, 4, 5, 9
4. 2	11.1, 3, 5	18.1, 2, 4, 5, 6	25.1, 3, (5), 6, 7, 8, (9)
5. 2	12.1, 3, 4, 5, 6	19.1, 4	26.1, 2, 3
6. 1	13.1, 2, 3, 5, 6	20.(1), 2, 3, 4, 5, 7	27.1
7. 2, 4	14.5	21.1, 3, 4, 5	28.1, 2, 3, 7

29. адреналин, глюкагон, АКТГ, кортизол, СТГ, тироксин

30. около 9 ммоль/л (возрастает у пожилых лиц, уменьшается при беременности)

31. гиперосмолярная, кетоацидотическая, лактацидотическая комы

32. макроангиопатии, микроангиопатии (ретинопатия, нефропатия), нейропатии, катаракта.

Экзаменационные вопросы по теме «Патофизиология углеводного обмена. Сахарный диабет».

1. Причина панкреатической и внепанкреатической инсулиновой недостаточности. Симптоматический сахарный диабет (вторичный).
2. Инсулин-зависимый сахарный диабет I типа. Этиология, основные симптомы, патогенез развития.
3. Инсулин-независимый сахарный диабет II типа. Этиология, основные
4. Гипогликемические состояния. Виды. Механизм развития. Последствия для организма. Гипогликемическая кома.
5. Диабетические комы. Виды. Причины. Основные проявления. Механизм развития.
6. Гипергликемические состояния. Виды. Механизм развития. Последствия для организма.

Рекомендуемая литература.

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений: руководство для врачей. //М.: ООО «Издательство «Медицина», 2005. – 512 с.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.И. Эндокринология. //М.: Медицина, 2000. –с.423-516.
3. Долгов В.В., Селиванова А.В. Ройтман А.П. Лабораторная диагностика нарушений обмена углеводов. Метаболический синдром, сахарный диабет.//М. – Тверь: ООО Издательство Триада, 2006. – 128 с.
4. Саланс Л. Инсулинонезависимый сахарный диабет: диагностика и лечение. //В кн.: Эндокринология. Под ред. Н.Лавина (пер с англ). –М.: Практика, 1999. – с.825-844.
5. Смолянский Б.Л., Лифляндский В.Г. Лечение сахарного диабета. //С-Пб.: Издательский Дом «Нева», 2004. –384 с.
6. Уильямз Г., Пикап Д. Руководство по диабету (пер.с англ). //М.: МЕДпресс-информ, 2003. –248 с.
7. Балаболкин М.И. и др., Кардиология ,2004,7:90.
8. Бондарь И.А. и др., Проблемы эндокринологии,2004,2:29.
9. Колесник Ю.М. и др., Проблемы эндокринологии,2004,2:3.
10. Теппермен Дж, Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Под ред. Я.И.Ажипы (пер с англ). – М.: «Мир», 1989.
11. Руководство по клинической эндокринологии под ред. Н.Т.Старковой, С-П, «Питер Пресс» 1996.

Патофизиология углеводного обмена Сахарный диабет

Методическое пособие для студентов

Гарнитура Таймс Объем 2,5 уч.-изд. л.
Тираж 300 экз.