

Раздел 6.

Глава 13.

Взаимосвязь метаболизма различных веществ. Патохимия сахарного диабета

Основные вопросы, рассматриваемые в настоящей главе

1. Узловые пункты метаболизма
 - 1.1. Глюкозо-6-фосфат
 - 1.2. Фосфотриозы
 - 1.3. Пируват
 - 1.4. Ацетил-СоА
 - 1.5. Промежуточные продукты цикла трикарбоновых кислот.
 2. Патохимия сахарного диабета
 - 2.1. Нарушения углеводного обмена
 - 2.1.1. Нарушения утилизации глюкозы клетками
 - 2.1.2. Усиление глюконеогенеза
 - 2.1.3. Активация полиольного пути распада глюкозы
 - 2.2. Нарушения липидного обмена
 - 2.2.1. Нарушения биосинтеза ТАГ
 - 2.2.2. Усиление липолиза
 - 2.2.3. Увеличение образования кетоновых тел
 - 2.2.4. Интенсификация биосинтеза холестерина
 - 2.3. Нарушения белкового обмена
 - 2.3.1. Гликозилирование белков при сахарном диабете.
 - 2.4. Нарушения водно-электролитного обмена
 - 2.5. Формы сахарного диабета
 - 2.5.1. Сахарный диабет I типа (СД-I)
 - 2.5.2. Сахарный диабет II типа
 - 2.6. Осложнения сахарного диабета
- Контрольные вопросы

1. Узловые пункты метаболизма

Все метаболические процессы, лежащие в основе жизнедеятельности, взаимосвязаны друг с другом.

Тесная связь метаболических путей подтверждается, в частности, тем, что отдельные метаболиты углеводного, липидного и белкового обменов могут выходить из дальнейших превращений по «своему» метаболическому пути и использоваться для биосинтеза других биологически активных соединений. Так, диоксиацетонфосфат, образовавшийся в результате гликолитической оксидоредукции, может восстановиться в глицерофосфат, необходимый для биосинтеза триацилглицеринов; рибозо-5-фосфат – промежуточный продукт апотомического окисления глюкозы – может встать на путь образования фосфорибозилпирофосфата, а следовательно, пуриновых нуклеотидов. Подобных примеров, подтверждающих взаимосвязь путей обмена различных соединений, можно привести достаточно много.

Центральное положение в общей взаимосвязи метаболических процессов занимает аэробное дихотомическое окисление глюкозы. На протяжении этого пути можно выделить ряд **узловых пунктов метаболизма**, на уровне которых отмечается перекрест различных метаболических путей. К ним относятся:

1. Глюкозо-6-фосфат;
2. Фосфотриозы;
3. Пируват;
4. Ацетил-СоА;
5. Промежуточные продукты цикла трикарбоновых кислот Кребса.

1.1. Глюкозо-6-фосфат

На уровне глюкозо-6-фосфата перекрещиваются начальные этапы всех превращений глюкозы в клетке. Образовавшись из глюкозы в ходе гексокиназной реакции или из гликогена, глюкозо-6-фосфат может встать на путь синтеза гликогена, гликозаминогликанов, свободной глюкозы, дихотомического или апотомического окисления

1.2. Фосфотриозы

Фосфотриозы (3-фосфоглицериновый альдегид и диоксиацетонфосфат) в ходе реакции гликолитической оксидоредукции превращаются в 3-фосфоглицериновую кислоту, которая может выйти из дальнейших превращений по пути дихотомического окисления и быть утилизирована на биосинтез серина, используемый в клетке в дальнейшем на биосинтез белка или фосфолипидов (фосфатидилсерина), а также для образования глицин.

Помимо этого фосфотриозы могут восстановиться в глицерофосфат – необходимый компонент для биосинтеза ТАГ, а также встать на путь глюконеогенеза

1.3. Пируват

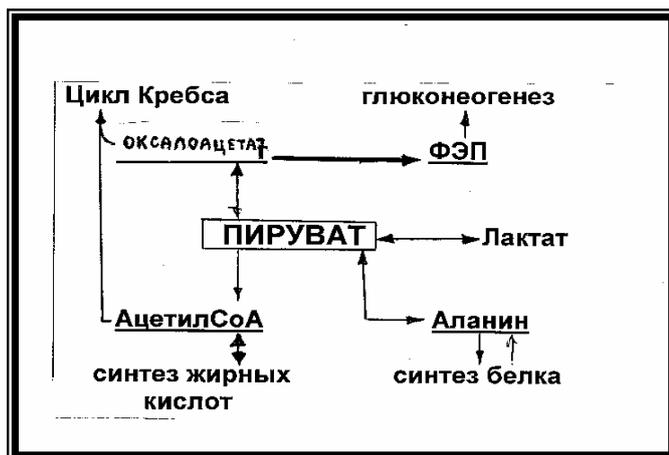


Рис.1. Пути образования и утилизации пирувата.

Как видно из рисунка, пируват может образоваться из различных источников: в ходе дихотомического окисления глюкозы из фосфоенолпирувата, из аланина при участии АЛТ, при окислении лактата, при декарбоксилировании оксалоацетата. Пути его утилизации включают синтез оксалоацетата и участие в глюконеогенезе (в ходе ФЭП-карбоксикиназной реакции), образование ацетил-СоА в ходе окислительного декарбоксилирования, восстановление в лактат при участии ЛДГ_{4,5} и переаминирование в аланин при участии АЛТ.

1.4. Ацетил-СоА

Ацетил-СоА образуется при дихотомическом окислении глюкозы, β -окислении жирных кислот и при распаде кетоновых тел. Основным путем его утилизации в клетке является окисление в цикле трикарбоновых кислот, однако он может быть использован и на пластические цели: биосинтез жирных кислот, кетоновых тел, кортикостероидов, холестерина, ацетилохолина, и ряда других биологически важных соединений.



Рис. 2. Пути использования ацетил-СоА в клетках

Вполне понятно, что направленность превращений отдельных метаболитов должна строго регулироваться в зависимости от потребностей организма, в частности, от энергетического статуса. При возникновении энергетического дефицита усиливаются процессы катаболизма, поставляющие энергию в клетке, и наоборот, при достаточном энергообеспечении возможно использование отдельных метаболитов на пластические цели. Переключение метаболизма с одних путей на другие четко регулируется клеточными и нейрогуморальными механизмами, нарушение которых приводит к разбалансированности всего клеточного метаболизма в целом и возникновению тяжелых последствий. В качестве классического примера подобных заболеваний можно привести сахарный диабет.

2. Патохимия сахарного диабета

Сахарный диабет – заболевание, известное с глубокой древности. Его хорошо знали египетские и китайские врачи, диагностировал и назначал соответствующее лечение Гиппократ. Название «диабет» произошло от слова «diabeino», что обозначает «прохожу через что–либо», так как считалось, что при этом заболевании глюкоза в неизменном состоянии проходит через весь организм и выделяется с мочой.

Заболевание широко распространено во всех странах Европы и Америки, достигая 5% среди взрослого населения; на детский возраст приходится 5 – 8% от общего числа заболеваний, а в пожилом возрасте (65-74 года) сахарным диабетом болен почти каждый пятый. При этом необходимо учитывать, что больных скрытыми формами заболевания в два раза больше, чем лиц с явным диабетом.

Заболеваемость сахарным диабетом неуклонно возрастает – считается, что каждые 10 –15 лет во всех странах мира число больных увеличивается вдвое. Смертность (более 300 тыс. человек в мире в год умирает от СД) также постоянно повышается из–за его тяжелых осложнений и занимает в настоящее время, по данным ряда авторов, третье место после сердечно–сосудистой патологии и онкологических заболеваний.

Сахарный диабет характеризуется нарушениями практически всех видов метаболизма и поэтому может быть отнесен к типичным «метаболическим» формам патологии. При этом заболевании отмечаются выраженные изменения обмена углеводов, жиров, белков, нарушается энергетический и водно–солевой обмен. Однако центральное положение в общей схеме нарушений метаболизма при сахарном диабете занимают нарушения процессов углеводного обмена

2.1. Нарушения углеводного обмена

Нарушения углеводного обмена выражаются в уменьшении

утилизации глюкозы клетками, усилении глюконеогенеза и активации полиольного пути окисления глюкозы.

2.1.1. Нарушения утилизации глюкозы клетками

2.1.1.1. Уменьшение концентрации глюкозо-6-фосфата

Уменьшение концентрации глюкозо-6-фосфата связано с понижением интенсивности поглощения глюкозы клетками, нарушением гексокиназной реакции и активированием глюкозо-6-фосфатазы (рис.4).

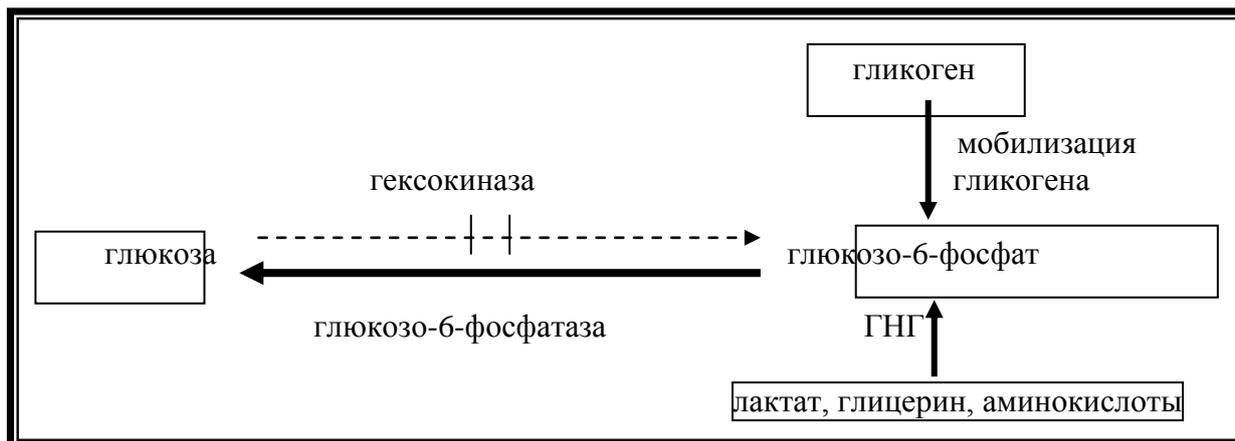


Рис.4. Образование глюкозо-6-фосфата при сахарном диабете

Уменьшение поглощения глюкозы клетками мышечной и жировой ткани обусловлено нарушением транслокации белка Glut-IV в плазматические мембраны, обеспечивающего облегченную диффузию глюкозы в мио- и адипоциты.

Понижение активности гексокиназы приводит к увеличению содержания глюкозы в экстрацеллюлярной жидкости и меньшей ее утилизации клетками, что отражается на концентрации глюкозо-6-фосфата. Одновременно с этим в отсутствие инсулина в печени не индуцируется синтез глюкокиназы, способной фосфорилировать глюкозу в условиях гипергликемии.

Активирование глюкозо-6-фосфатазы – ключевого фермента глюконеогенеза – приводит к усиленному расщеплению глюкозо-6-фосфата, образовавшегося за счет компенсаторного усиления распада гликогена до свободной глюкозы и глюконеогенеза.

Уменьшение концентрации глюкозо-6-фосфата, являющегося узловым метаболитом углеводного обмена (стр. 11), ограничивает интенсивность всех метаболических путей, которые протекают с его участием, – гликолиза, гликогенеза, апотомического и дихотомического окисления глюкозы и синтеза гликозаминогликанов

Среди этих следствий особенно выражено **нарушение апотомического окисления глюкозы**, так как активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и 6-фосфоглюконатдегидрогеназы, катализирующих первые две реакции этого пути, зависит прежде всего от содержания глюкозо-6-фосфата.

Нарушение апотомического окисления глюкозы является причиной целого ряда неблагоприятных последствий, приводящих к дальнейшему усугублению метаболических расстройств:

- **уменьшается продукция пентозофосфатов**, необходимых для синтеза нуклеотидов и нуклеиновых кислот;
- **уменьшается образование НАДФН₂**, что, в свою очередь, сопровождается:
 - а) нарушением биосинтеза жирных кислот;
 - б) уменьшением содержания восстановленного глутатиона, а следовательно, ослаблением антиоксидантной защиты и усилением перекисного окисления липидов.

Уменьшение интенсивности биосинтеза гликозаминогликанов (ГАГ) позволяет объяснить большую склонность больных диабетом к инфекции (гнойничковым заболеваниям кожи, альвеолярной пиорее и др.).

Нарушение биосинтеза гликогена обусловлено прежде всего понижением активности гликогенсинтазы, зависимой от глюкозо-6-фосфата. Одновременно в отсутствие инсулина активируется фосфорилаза, находящаяся в этих условиях только под влиянием адреналина и глюкагона. Быстрой мобилизации гликогена способствует также и отмеченная выше активация глюкозо-6-фосфатазы. В итоге содержание гликогена в клетках печени и мышц быстро уменьшается.

2.1.1.2 Понижение интенсивности цикла трикарбоновых кислот

Понижение интенсивности цикла трикарбоновых кислот обусловлено прежде всего нарушением включения ацетил-СоА в цикл Кребса и превращения его в цитрат. Это связано, во-первых, с **уменьшением активности цитратсинтазы**, активируемой инсулином. Помимо этого, накапливающийся в результате повышенного липолиза при сахарном диабете пальмитоил-СоА, является ингибитором фермента,

Во-вторых, при сахарном диабете в инсулинзависимых тканях **понижается содержание оксалоацетата** – одного из субстратов цитратсинтазной реакции. Это обусловлено двумя основными причинами:

- равновесие малатдегидрогеназной реакция (малат \rightleftharpoons оксалоацетат) сдвигается в сторону образования малата вследствие преобладания НАДН₂.
- оксалоацетат усиленно утилизируется в ходе ФЭП-карбоксикиназной реакции по пути глюконеогенеза, активированного при недостатке инсулина;

Нарушение течения цикла трикарбоновых кислот является причиной ряда неблагоприятных последствий:

- из-за снижения включения в ЦТК **ацетил-СоА** встает на путь синтеза кетоновых тел, холестерина и кортикостероидов;
- **уменьшается поток электронов и протонов по дыхательной цепи**, а следовательно, понижается интенсивность окислительного фосфорилирования и содержание АТФ;
- соответственно с этим **активируется гликолиз**, который становится основным энергодающим процессом в инсулинзависимых тканях. Однако и он вследствие уменьшения активности ключевых ферментов (фосфофруктокиназы и пируваткиназы) не может в достаточной степени возместить сниженную энергопродукцию. Помимо этого, в клетках накапливается лактат и создаются условия для развития лактатацидоза.

Определенным компенсаторным сдвигом, направленным на поддержание нарушенного течения цикла трикарбоновых кислот, является **усиленный протеолиз**. Образовавшиеся при распаде белков аминокислоты переаминируются в кетокислоты, в частности, в оксалоацетат и α -кетоглутарат и, тем самым, в определенной степени восстанавливают недостаточную мощность всего цикла в целом; однако они не могут полностью компенсировать его нарушения, так как оксалоацетат интенсивно утилизируется по пути глюконеогенеза.

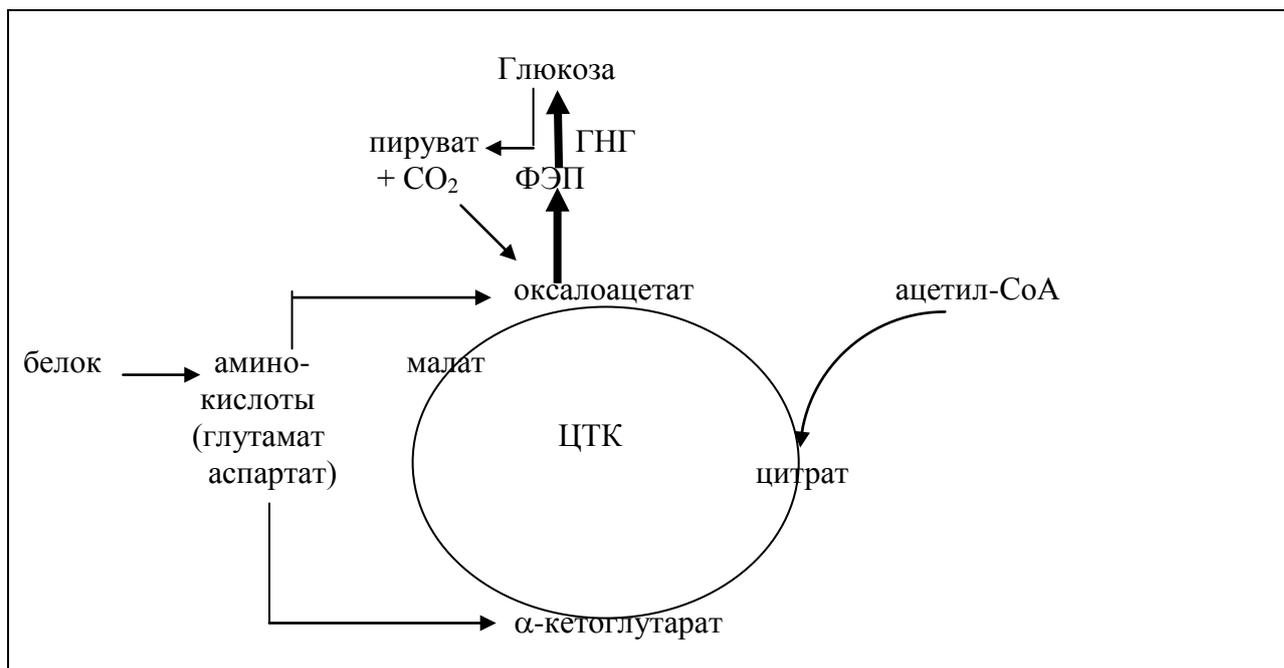


Рис.5. Нарушение цикла трикарбоновых кислот при сахарном диабете

2.1.2. Усиление глюконеогенеза

Активация ГНГ при сахарном диабете обусловлена, с одной стороны, недостатком инсулина, а с другой, повышением продукции глюкагона и глюкокортикоидов.

Интенсификация глюконеогенеза при сахарном диабете является следствием трех основных причин:

- повышения активности ключевых ферментов (ФЭП-карбоксикиназы, фруктозодифосфатазы и глюкозо-6-фосфатазы);
- нарушения отдельных реакций гликолитической цепи, что приводит к повышению концентрации ряда промежуточных метаболитов, что согласно закону действующих масс, смещает направленность реакции в сторону образования глюкозы;
- усиления распада белков и липидов, поставляющих субстраты для глюконеогенеза.

<p>С наибольшей интенсивностью при сахарном диабете глюконеогенез протекает из белков (в 2-3 раза выше нормы).</p>

2.1.3. Активация полиольного пути распада глюкозы

При сахарном диабете в инсулиннезависимых клетках активируется особый полиольный путь окисления глюкозы. Он заключается в том, что под влиянием альдозоредуктазы нефосфорилированная глюкоза восстанавливается в сорбитол, превращающийся при участии сорбитолдегидрогеназы во фруктозу. Активность этих ферментов у здоровых людей незначительна, так как интенсивность этого пути зависит лишь от концентрации глюкозы и не требует присутствия инсулина. При сахарном диабете на фоне развивающейся гипергликемии активность указанных ферментов резко повышается. При этом продукты полиольного расщепления (фруктоза, сорбитол) накапливаются в ряде клеток, что приводит к повышению в них осмотического давления, их отеку и последующей гибели что является важным патогенетическим фактором, приводящим к развитию тяжелых осложнений заболевания таких, как диабетическая ретинопатия (поражение сетчатки глаза, приводящее к слепоте), диабетическая ангиопатия (поражение сосудистой стенки, вследствие чего нарушается микроциркуляция), диабетическая нейропатия и ряда других.

2.2. Нарушения липидного обмена

2.2.1. Нарушения биосинтеза ТАГ

Возникающий при сахарном диабете дефицит НАДФН₂ в клетках в результате понижения интенсивности апопомического окисления глюкозы, с одной стороны, а также уменьшение активности ацетил-СоА-карбоксилазы, регулируемой инсулином, с другой, нарушают в гепато- и липоцитах биосинтез жирных кислот, а следовательно, и ТАГ.

2.2.2. Усиление липолиза

Нарушение утилизации углеводов - основных источников энергии в организме - и механизмов энергообразования в инсулинзависимых тканях

приводит к тому, что у больного сахарным диабетом на фоне избыточного содержания глюкозы в крови возникает тканевой энергодефицит – «голод среди изобилия». Это в свою очередь вызывает активацию липолиза.

Одновременно жиры усиленно ресинтезируются в печени, что приводит к ее жировой инфильтрации, причем на долю липидов может приходиться до 1/3 массы печеночных клеток.

2.2.3. Увеличение образования кетоновых тел

Активации кетогенеза при сахарном диабете способствует ряд факторов, к которым относятся:

- усиленная мобилизация жиров из их депо;
- уменьшение концентрации оксалоацетата и активности цитратсинтазы, блокирующее включение ацетил-СоА в цикл трикарбоновых кислот;
- уменьшение использования ацетил-СоА на биосинтез жирных кислот из-за недостатка НАДФН₂.

Одновременно с этим при сахарном диабете оказываются заторможенными процессы утилизации кетоновых тел в результате блокирования их расщепления (из-за нарушения цикла Кребса), что еще в большей степени увеличивает степень кетоза в организме.

Важными источниками кетогенеза наряду с жирными кислотами в этих условиях становятся и кетогенные аминокислоты (лейцин, изолейцин, валин), которые образуются в значительных количествах в результате интенсифицированного протеолиза. В итоге концентрация кетоновых тел в крови повышается, достигая 20 ммоль/л (при норме не более 1,7 ммоль/л), что намного превышает возможность их утилизации и выведения.

Накопление в крови кетоновых тел вызывает ряд неблагоприятных последствий:

- истощение щелочных резервов крови, в результате чего происходит снижение рН и развивается метаболический ацидоз;
- образование ацетона вследствие декарбоксилирования ацетоацетата.

2.2.4. **Интенсификация биосинтеза холестерина** является одним из факторов, приводящих при сахарном диабете к развитию атеросклероза.

Гиперхолестеринемия постоянно сопутствует этому заболеванию, причем ее выраженность пропорциональна степени гипергликемии

К факторам риска развития атеросклероза при сахарном диабете относится также сдвиг соотношения антиатерогенных (ЛПВП) и атерогенных (ЛПНП и ЛПОНП) липопротеинов в сторону преобладания последних. Этим изменениям способствуют процессы гликозилирования липопротеинов, резко интенсифицирующиеся при сахарном диабете.

2.3.Нарушение белкового обмена

Изменения белкового обмена при сахарном диабете характеризуются резким преобладанием процессов распада белков над интенсивностью их биосинтеза

Усиление протеолиза в определенной мере носит компенсаторный характер, так как способствует поддержанию нарушенных процессов энергетического обмена, в частности, повышению обменной мощности цикла трикарбоновых кислот.

Усиление протеолиза приводит к появлению гипераминоацидемии, отрицательному азотистому балансу, усилению секреции мочевины. Повышение катаболизма белков особенно характерно для мышц. Этот процесс сопровождается выходом калия и других ионов в кровь с последующим выделением их с мочой в условиях развивающейся глюкоз- и полиурии. Гипокалиемия (рис.45) и распад мышечных белков обуславливают симптом мышечной слабости.

К нарушению образования белков приводит ряд причин:

- уменьшение энергопродукции и развивающийся энергодефицит;
- нарушение апотомического окисления глюкозы, приводящее к изменениям нуклеинового обмена;
- интенсификация процессов гликозилирования, которым подвергаются не только белки, но и молекулы ДНК, что понижает их функциональную активность.

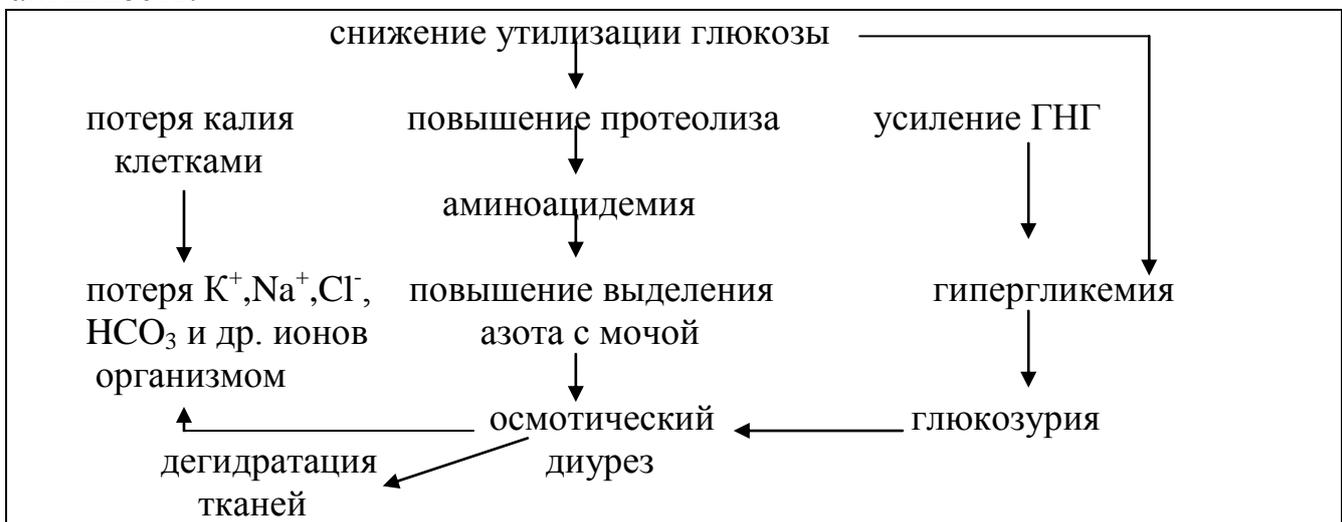


Рис. 6. Нарушение белкового и водно-электролитного обмена при сахарном диабете

Непосредственной причиной нарушений обмена в организме, во многом определяющих возникновение тяжелых осложнений заболевания, как уже указывалось выше, являются процессы неферментативного гликозилирования (гликирования) белков, которые при сахарном диабете приобретают значительные масштабы.

2.3.1. Гликозилирование белков при сахарном диабете.

Неферментативное гликозилирование – распространенный вид посттрансляционной модификации белков, который в незначительной степени протекает и в тканях здоровых людей.

Гликозилирование – процесс, возникающий в результате связывания глюкозы с ϵ -аминогруппами лизина с образованием нестабильных шиффовых оснований и последующей их перестройкой в стабильные кетоамины или продукты глубокого гликозилирования. При этом изменяется заряд белковой молекулы, его конформация, а следовательно, физико-химические и функциональные свойства белков, что может играть существенную роль в патогенезе заболевания.

При диабете гликозилируются практически все белки, однако степень гликозилирования разных протеинов неодинакова и во многом зависит от их структуры.

Наиболее легко происходит гликозилирование гемоглобина.

Если в крови здорового человека содержание гликозилированного гемоглобина не превышает 4 – 5% от общего содержания, то у больного, страдающего диабетом, его уровень повышен в 2 – 3 раза. Поэтому при данном заболевании не только уменьшается содержание гемоглобина из-за нарушения механизмов его образования, но и изменяются его функциональные свойства, что имеет существенное значение в развитии тканевой гипоксии.

Концентрация гликозилированного гемоглобина коррелирует с уровнем глюкозы в крови, и поэтому данный критерий рекомендуется использовать как для скрининга населения при выявлении нарушений углеводного обмена, так и для контроля лечения больных диабетом, тем более, что способы определения гликозилированного гемоглобина не отличаются значительной сложностью. Оценка его содержания считается рядом авторов даже более чувствительным и информативным тестом на обнаружение сахарного диабета, чем уровень глюкозы в крови.

Не менее важным для понимания патогенеза сахарного диабета и его осложнений имеет процесс гликозилирования липопротеинов. Хотя гликозилированные липопротеины низкой плотности (ЛПНП) определяются и в крови здоровых людей, при сахарном диабете их содержание значительно повышается, причем коррелирует с концентрацией гликозилированного гемоглобина и с уровнем глюкозы в крови.

Гликозилирование ЛПНП сопровождается повышением их отрицательного заряда, что приводит к понижению способности ЛПНП связываться специфическими рецепторами клеток и их накоплению в крови. Развивается гиперхолестеринемия и гиперлипопротеинемия, сходная по механизму развития с гиперлипопротеинемией II^a типа, наблюдаемой при недостаточности рецепторов.

Помимо этого, **гликозилированию подвергаются и липопротеины высокой плотности (ЛПВП)**, обладающие, как известно, антиатерогенными свойствами. Показано, что гликозилированные ЛПВП удаляются из крови морской свинки значительно быстрее, чем нативные, причем с увеличением степени гликозилирования повышается скорость их катаболизма. Между тем известно, что снижение концентрации ЛПВП является одним из основных факторов риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца.

Гликозилирование приводит не только к метаболическим, но и иммунологическим последствиям, так как происходящая при этом модификация липопротеинов может быть причиной появления у них аутоантигенных свойств и образования антител.

Формирование аутоиммунных комплексов – гликозилированный липопротеин-антитело может повреждать сосудистую стенку и является, таким образом, атерогенным фактором. Особенно неблагоприятно формирование подобных комплексов в интиме артерий, так как было показано, что аутоиммунные комплексы – липопротеин-антитело – активно захватываются макрофагами, что сопровождается трансформацией их в пенистые клетки – одни из важнейших компонентов атеросклеротических бляшек.

Следовательно, гликозилирование липопротеинов в значительной степени осложняет течение сахарного диабета, являясь одним из факторов развития атеросклероза по механизмам, описываемым аутоиммунной теорией патогенеза этого заболевания.

Наряду с липопротеинами **гликозилированию могут подвергаться и другие белки, в частности, кристаллины хрусталика**, что приводит к образованию крупных агрегатов, рассеивающих свет и, следовательно, уменьшающих прозрачность хрусталика. Помимо этого, накопление сорбитола, являющегося продуктом полиольного пути окисления глюкозы, вызывает набухание хрусталика, разрушение упорядоченной укладки кристаллов, что в совокупности ведёт к его помутнению и к раннему развитию катаракты.

Одновременно с белками **неферментативному модифицированию восстанавливающими сахарами может подвергаться и ДНК**. При этом происходят существенные функциональные изменения ДНК, которые лежат в основе уменьшения генетической жизнеспособности организма и могут вызвать возникновение различных осложнений заболевания вплоть до ускоренного старения и преждевременной смерти.

2.4. Нарушения водно-электролитного обмена

Пусковым моментом в нарушении водно-электролитного обмена является гипергликемия, сопровождающаяся повышением осмотического давления в сосудистом русле.

Для сохранения осмолярности сред начинается компенсаторное перемещение жидкости из клеток и внеклеточного пространства в сосудистое русло. Одновременно в связи с глюкозурией, сопровождающей процесс, развивается полиурия, так как высокое осмотическое давление первичной мочи препятствует обратному всасыванию воды в почечных канальцах. Возникает так называемый **осмотический диурез**, который приводит к массивной потере не только воды, но и электролитов, в частности ионов Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- (рис.6).

В результате развивается клеточная дегидратация и дефицит внутриклеточных ионов, прежде всего, K^+ , затем возникает общая дегидратация, гиповолемия с последующим снижением тканевой и почечной перфузии. Ухудшение тканевой перфузии в еще большей степени затрудняет реализацию ослабленных эффектов инсулина и усиливает кетогенез. Снижение почечной перфузии, кроме дальнейшего роста азотемии, обусловленной повышенным распадом белка, влечет за собой уменьшение связывания и выделения ионов H^+ , а также снижение реабсорбции бикарбонатов почками, что резко утяжеляет ацидоз и нарушения водно–электролитного обмена. При этом страдает обмен фосфора, кальция, магния и других макро– и микроэлементов.

2.5. Формы сахарного диабета

Различают сахарный диабет I типа (инсулинзависимый) и сахарный диабет II типа (инсулиннезависимый).

2.5.1. Сахарный диабет I типа (СД-1)

На долю сахарного диабета I типа приходится от 10 до 20% всех случаев заболевания.

Заболевание характеризуется деструкцией β -клеток, приводящей к абсолютному дефициту инсулина

Развивается у людей, имеющих генетическую предрасположенность к заболеванию,– наличие определенных генетических маркеров антигенов HLA–системы, которые под влиянием факторов внешней среды (перенесенной вирусной инфекции, краснухи, воздействия химических веществ и др.) приводят к инициации аутоиммунных процессов в организме против β -клеток поджелудочной железы. Таким образом запускается каскад определенных реакций, в результате которых появляются антитела к различным антигенам поджелудочной железы, к инсулину, к ферментам – тирозинфосфатазам, глутаматдекарбоксилазе.

Процесс разрушения β -клеток идет медленно – месяцы или годы; при этом другие клеточные компоненты островков железы сохраняются.

Симптомы сахарного диабета появляются лишь тогда, когда разрушаются 75-85% β -клеток.

Сахарный диабет I типа начинается в детском возрасте и поэтому получил название **ювенильного (юношеского) диабета**. Пик заболеваемости приходится на 10 – 12 лет. Заболевание характеризуется острым началом.

Основным методом лечения является инсулинотерапия – замещение недостаточно вырабатываемого инсулина с целью подавления глюконеогенеза и липолиза и предотвращения продукции кетоновых тел. Больным рекомендуется физическая активность.

2.5.2. Сахарный диабет II типа (СД-II)

СД-II - наиболее широко распространенная форма заболевания, которая характеризуется относительным дефицитом инсулина, обусловленным либо уменьшением его секреции, либо нарушением его действия (инсулинорезистентностью).

Недостаточное выделение инсулина β -клетками связано с рядом факторов:

- нарушением его образования из проинсулина, хотя синтез последнего протекает без изменений. При морфологическом исследовании выявляют нормальные размеры поджелудочной железы, однако иногда обнаруживается гипертрофия β -клеток.

- изменением последовательности аминокислот в его молекуле, при этом выявляется достаточная концентрация С-пептида. Аутоантитела к β -клеткам отсутствуют.

- при патологии β -клеток при неадекватном внутриутробном или постнатальном питании, при длительной гипергликемии, а также в результате генетических дефектов.

Однако основной причиной развития СД-II является **инсулинорезистентность** периферических органов.

Инсулинорезистентность (IR) – состояние, характеризующееся недостаточным биологическим ответом клеток на инсулин при его достаточной концентрации в крови.

Термин “инсулинорезистентность” был впервые введен в конце 30-х годов XX века Himsworth и Kerr. Наибольшее значение в ее развитии имеют дефекты инсулиновых рецепторов (уменьшение их количества и сродства к инсулину). Однако вследствие того, что у здорового человека для полноценной утилизации глюкозы задействовано лишь 10-15% из общего количества рецепторов, ряд авторов считают, что IR обусловлена

пострецепторными нарушениями, в частности, уменьшением мембранной концентрации белка Glut IV, активности гликогенсинтазы и др.

Инсулинорезистентность приводит к нарушению поглощения глюкозы клетками печени, мышечной и жировой ткани, возникновению гипергликемии, дислиппротеинемии, гиперинсулинемии, повышению артериального давления.

Увеличение секреции инсулина в ответ на инсулинорезистентность в еще большей степени уменьшает число рецепторов на мембране клеток органов-мишеней (вследствие отрицательной кооперативности), Это постепенно приводит к полному истощению β -клеток, так как компенсаторные возможности поджелудочной железы при IR ограничены. Ритм секреции инсулина резко нарушается, повышается концентрация проинсулина и продуктов его метаболизма. Эти изменения секреции начинаются еще до того, как повышается содержание глюкозы или появляется гликозилированный гемоглобин.

К возникновению IR приводит ряд факторов: ожирение, гипертензия, гиперлипидемия, гиперурикемия, гиподинамия. Среди них ведущим является ожирение, которое встречается у 80-90% больных сахарным диабетом

IR усугубляется гиподинамией, так как в покое уменьшается транслокация Glut-IV в плазматические мембраны и нарушается поступление глюкозы внутрь клетки. Сокращение мышц при физической работе усиливает транспорт глюкозы в миоциты за счет усиления транслокации Glut-IV к плазматической мембране.

СД-II развивается обычно у больных старше 40 лет. Пик заболеваемости приходится на 50-70 лет. Как правило, эти больные имеют избыточную массу тела. Так, у людей, масса тела которых превышает норму на 20%, СД-II выявляется в 10 раз чаще, чем у людей с нормальным весом.

При лечении СД-II помимо соблюдения диеты (исключения рафинированных углеводов и низкого потребления насыщенных жиров), дозированной физической нагрузки назначаются таблетированные препараты – производные сульфаниламочевины, стимулирующие секрецию инсулина β -клетками, бигуаниды, понижающие инсулино-резистентность и повышающие Glut-IV, а также ингибиторы α -глюкозидаз.

Основные различия между сахарным диабетом I и II типа

	СД-I	СД-II
Возраст к началу заболевания	Молодой	Старше 40 лет
Начало болезни	Острое	Постепенное
Масса тела	Снижена	Повышена
Выраженность метаболических нарушений	Резкая	Умеренная
Инсулин плазмы	Снижен	В норме или гиперинсулинемия
Антитела к островкам Лангерганса	Обнаруживаются всегда	Отсутствуют
Частота заболевания у родственников I степени родства	Нет прямого наследования; меньше, чем у 10%	Более, чем у 20%
Лечение	Диета, инсулин	Диета, пероральные сахаропонижающие препараты (инсулин редко)

2.6. Осложнения сахарного диабета

Различают острые и хронические осложнения сахарного диабета.

Острым осложнением сахарного диабета является **КОМА** (от греч. – глубокий сон), которая характеризуется крайней степенью торможения центральной нервной системы вследствие тканевой гипоксии, обуславливающей деполяризацию нейронов и угнетение их возбудимости. В зависимости от причин, приводящих к развитию гипоксии, различают несколько видов ком: кетоацидотическую, гипо- и гипергликемическую. Их характеристика подробно освещается в курсе патологической физиологии.

Пусковыми факторами развития **хронических осложнений** являются активация полиольного пути окисления глюкозы и гликозилирование белков. Как уже указывалось выше, глюкоза и продукты полиольного пути ее окисления (сорбитол, фруктоза) накапливаются в избыточном количестве в

клетках инсулинзависимых тканей (периферических нервах, почках, тканях глаза), повышают в них осмотическое давление и вызывают внутриклеточную гипергидратацию и гибель клеток (например, отек шванновских клеток нервных стволов, помутнение хрусталика глаза).

При гликозилировании белков образуется ряд продуктов, оказывающих повреждающее действие на соединительную ткань и сосуды. Помимо липопротеинов и гемоглобина гликозилированию подвергаются белки сыворотки крови (в частности, альбумины). Гликозилируются белки–рецепторы, при этом нарушается регуляция клеточных функций, угнетение пролиферации и секреторной способности клеток.

При гликозилировании могут изменяться антигенные свойства белков, что стимулирует образование иммунных комплексов, которые обнаруживаются в стенках сосудов при развитии микроангиопатий. Все это способствует изменению базальных мембран.

Хронические осложнения сахарного диабета включают диабетические ангио-, ретино-, нефро-, нейропатии и «диабетическую стопу».

Диабетическая ангиопатия играет ведущую роль среди остальных осложнений сахарного диабета, поскольку она является основной причиной инвалидизации и смертности больного. Различают две формы ангиопатий:

- микроангиопатии, характеризующиеся поражением базальной мембраны капилляров, венул, артериол и развивающиеся в условиях сахарного диабета II типа;
- макроангиопатии (поражение крупных сосудов), проявляющиеся в развитии атеросклероза;

Помимо этого у больных могут встречаться комбинированные формы (микроангиопатия в молодом возрасте, переходящая в макроангиопатию после 30-40 лет).

При микроангиопатиях чаще всего поражаются капилляры почечных клубочков, сетчатки глаза, дистальных отделов нижних конечностей, кожи и скелетных мышц. Микроангиопатии развиваются на протяжении нескольких лет и обнаруживаются у 50-60% больных сахарным диабетом особенно I типа, причем скорость их появления зависит от длительности и степени гипергликемии.

Диабетическая нефропатия – одно из главных сосудистых осложнений сахарного диабета. Она включает развитие гломерулосклероза и хронического пиелонефрита, имеет тенденцию к прогрессированию с последующим развитием хронической почечной недостаточности.

Диабетическая нейропатия характеризуется повреждением шванновских клеток, дегенерацией миелина и аксонов. Повреждаются отдельные спинномозговые и черепномозговые нервы, нарушается нервная регуляция вегетативных функций, в частности, тазовых органов и в

особенности желудочно-кишечного тракта. Наиболее часто поражаются двигательная и чувствительная иннервация нижних конечностей; у больного появляются парестезии, онемение, гиперестезии и сильные боли. Для диабетической нейропатии характерно значительное уменьшение содержания инозитола в нервах, падение активности Na^+ , K^+ -АТФазы и накопление в них сорбитола.

Диабетическая ретинопатия – поражение сосудов сетчатки с появлением микроаневризм и кровоизлияний на глазном дне, что может обусловить отслойку сетчатки и полную потерю зрения. Одновременно отмечается проникновение сосудов в стекловидное тело. Поэтому сахарный диабет занимает одно из первых мест среди болезней органа зрения, приводящих к полной слепоте как в молодые годы, так и у лиц пожилого возраста. Это становится понятным, если учесть, что при длительности заболевания сахарным диабетом более 10 лет диабетическая ретинопатия обнаруживается в 75-85% случаев, как при СД-I, так и при СД-II.

Диабетическая стопа. В результате микроангио- и нейропатии, с одной стороны, и снижения регенерации и иммунитета, с другой, нарушаются процессы заживления микроповреждений нижних конечностей и происходит их инфицирование. У больных сахарным диабетом легко образуются персистирующие язвы, трудно поддающиеся лечению, – так называемая диабетическая стопа.

Контрольные вопросы

Из предложенных ответов выберите один правильный

1. Какие нарушения в липидном обмене характерны для сахарного диабета?

- а) усиление липолиза, ослабление липогенеза, усиление кетогенеза, повышение синтеза холестерина
- б) усиление липолиза, усиление кетогенеза, повышение синтеза холестерина, усиление синтеза ТАГ
- в) усиление липолиза, понижение синтеза холестерина, ослабление синтеза жирных кислот, повышение синтеза ТАГ
- г) ослабление кетогенеза, повышение синтеза холестерина, ослабление липогенеза
- д) повышение синтеза холестерина, ТАГ и кетоновых тел

2. Укажите особенности обмена гликогена при сахарном диабете

- а) усилен гликогенез, ослаблен гликогенолиз
- б) усилен гликогенез, усилен гликогенолиз
- в) усилен гликогенез, гликогенолиз в норме

- г) гликогенез в норме, гликогенолиз усилен
- д) усилен гликогенолиз, ослаблен гликогенез

3. Укажите особенности обмена белков при сахарном диабете

- а) усилен катаболизм и анаболизм
- б) ослаблен катаболизм, усилен анаболизм
- в) преобладает анаболизм
- г) усилен катаболизм, ослаблен анаболизм
- д) белковый обмен не изменен

4. Укажите особенности обмена аминокислот при сахарном диабете

- а) преобладают процессы декарбоксилирования
- б) усилены процессы дезаминирования и переаминирования аминокислот
- в) ослаблены процессы переаминирования и дезаминирования аминокислот
- г) усилены процессы дезаминирования и не изменены процессы переаминирования
- д) преобладает использование аминокислот в синтезе белка

5. Возникновение тяжелых осложнений при сахарном диабете во многом определяют процессы:

- а) дезаминирования аминокислот
- б) декарбоксилирования аминокислот
- в) липогенеза
- г) гликозилирования белков и липопротеинов
- д) гликогенеза

6. Укажите наиболее характерные изменения мочи и суточного диуреза при сахарном диабете:

- а) кетонурия, полиурия, глюкозурия
- б) кетонурия, полиурия, глюкозурия, гематурия
- в) кетонурия, полиурия, глюкозурия, протеинурия
- г) кетонурия, полиурия, глюкозурия, изостенурия
- д) кетонурия, олигурия, глюкозурия, цилиндрурия

7. Укажите механизмы развития гипергликемии при сахарном диабете:

- а) увеличение активности гексокиназы, фосфофруктокиназы, пируваткиназы
- б) усиление глюконеогенеза, уменьшение активности гексокиназы, уменьшение обменной мощности цикла трикарбоновых кислот
- в) уменьшение активности глюкозо-6-фосфатазы, фруктозоди-фосфатазы, ФЭП- карбоксикиназы
- г) увеличение активности глюкокиназы, обменной мощности цикла трикарбоновых кислот
- д) ослабление глюконеогенеза

8. Укажите механизм развития полиурии при сахарном диабете:

- а) усилена секреция альдостерона
- б) усилена секреция антидиуретического гормона
- в) ослабление секреции альдостерона
- г) повышено осмотическое давление первичной мочи
- д) понижено осмотическое давление первичной мочи

9. Укажите источники кетогенеза при сахарном диабете:

- а) фосфолипиды, холестерин, жирные кислоты
- б) жирные кислоты, лейцин
- в) глюкоза, сукцинил-СоА
- г) холестерин, глюкоза
- д) гликогенные аминокислоты, жирные кислоты

10. Какие изменения в углеводном обмене характерны для сахарного диабета?

- а) усилен гликолиз и гликогенолиз
- б) ослаблен гликолиз и глюконеогенез
- в) ослаблен гликогенолиз и усилен глюконеогенез
- г) усилен гликолиз и глюконеогенез
- д) усилен гликогенолиз и глюконеогенез

11. Укажите причины уменьшения содержания оксалоацетата при сахарном диабете:

- а) преобладает направленность реакции: малат \longrightarrow оксалоацетат
- б) увеличено соотношение НАД/НАДН₂
- в) усилен глюконеогенез, преобладает направленность реакции оксалоацетат \longrightarrow малат
- г) уменьшено соотношение НАД/НАДН₂
- д) увеличена активность малатдегидрогеназы и соотношение НАД/НАДН₂

12. Укажите патогенетические факторы диабетической полинейропатии:

- а) усиление липолиза
- б) активация полиольного пути обмена глюкозы
- в) усиление катаболизма белков
- г) повышение синтеза кетоновых тел
- д) повышение синтеза холестерина

13. Пусковым механизмом нарушения водно–электролитного обмена при сахарном диабете является:

- а) гиперхолестеринемия
- б) диспротеинемия

- в) гипергликемия
- г) кетоацидоз
- д) гиперлипопротеинемия

14. Причинами снижения концентрации ЛПВП в крови при сахарном диабете являются:

- а) недостаточность синтеза
- б) недостаточность рецепторов
- в) нарушение функций печени
- г) гликозилирование и повышенная скорость распада
- д) гликозилирование и пониженная скорость распада

15. Укажите преимущественные пути утилизации ацетил-СоА при сахарном диабете:

- а) образование оксалоацетата, ацетилхолина
- б) образование пирувата, глюкокортикоидов
- в) синтез жирных кислот, желчных кислот
- г) синтез холестерина, кетоновых тел
- д) синтез аминокислот, окисление ЦТК

16. Укажите патогенетические факторы диабетической ангиопатии:

- а) усиление липолиза
- б) активация полиольного пути обмена глюкозы
- в) усиление катаболизма белков
- г) повышение синтеза кетоновых тел
- д) повышение синтеза холестерина

17. Какие соединения используются наиболее интенсивно на цели глюконеогенеза при сахарном диабете?

- а) белки
- б) молочная кислота
- в) жирные кислоты
- г) глицерин
- д) нуклеотиды

18. В каких тканях возможен полиольный путь окисления глюкозы?

- а) печени
- б) скелетных мышцах
- в) нервной ткани
- г) жировой ткани
- д) соединительной ткани

19. Каковы последствия повышения кетоновых тел в крови при сахарном диабете?

- а) метаболический ацидоз
- б) усиленная утилизация тканями
- в) использование на цели глюконеогенеза
- г) утилизация на синтез жирных кислот
- д) развитие микроангиопатии

20. В каких тканях отмечается наиболее интенсивный протеолиз при сахарном диабете?

- а) печени
- б) почках
- в) скелетных мышцах
- г) сетчатке глаза
- д) головном мозге

21. Предварительный диагноз сахарного диабета возможно поставить при минимальном уровне глюкозы плазмы натощак:

- а) выше 7,0 ммоль/л
- б) выше 9,0 ммоль/л
- в) меньше 5,0 ммоль/л
- г) выше 7,6 ммоль/л
- д) выше 11 ммоль/л

22. Определение содержания гликозилированного гемоглобина в крови при диагностике сахарного диабета позволяет:

- а) выявить диабетическую нейропатию
- б) определить состояние углеводного обмена за последние три-четыре месяца
- в) провести глюкозотолерантный тест
- г) выявить риск диабетической ретинопатии
- д) отличить СД-I от СД-II

Эталоны ответов

1в, 2д, 3б, 4д, 5г, 6а, 7б, 8г, 9б, 10в, 11б, 12б, 13в, 14г, 15г, 16б, 17а, 18в, 19а, 20в, 21а, 22б.

