

Патология углеводного обмена

**Лекция для студентов 2-го курса
Специальность «стоматология»
Кафедра патофизиологии КрасГМА**

Цель: изложить основные представления об этиопатогенезе нарушений углеводного обмена

Содержание лекции:

1. Гипогликемические состояния.
 - Механизмы возникновения.
2. Гипергликемические состояния:
 - виды,
 - механизмы возникновения.
3. Сахарный диабет.
 - Этиология
 - патогенез
 - инсулинзависимого
 - инсулиннезависимого типов сахарного диабета.
 - Нарушение различных видов обмена веществ при сахарном диабете.
 - Осложнения сахарного диабета
 - нейропатия,
 - ангиопатия,
 - нефропатия.
 - Диабетические комы
 - их виды и проявления.
 - Современные подходы к патогенетической терапии сахарного диабета.

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

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

Уровень глюкозы в крови → результирующая двух процессов:

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

Регуляция обмена углеводов

Центральным звеном регуляции уровня глюкозы является гипоталамус.

Регулирующие влияния реализуются вегетативными нервами и гуморальным путем, включающим эндокринные железы.

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

Нарушение переваривания и всасывания углеводов

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

Нарушение расщепления и синтеза гликогена

- **Усиление распада гликогена в печени:** а) при сильном возбуждении ЦНС. Импульсы по симпатическим путям идут к депо гликогена, активируют гликогенолиз и мобилизацию гликогена; б) при ↑ продукции гормонов, стимулирующих этот процесс (СТГ, адреналин, глюкагон и т.д.).
- **Снижение синтеза гликогена.** При тяжелых поражениях печеночных клеток (гепатиты, отравления CCl_4 и фосфором), при гипоксии (↓ количество необходимой для этого АТФ).
- **Патологическое усиление синтеза гликогена** ☞ при гликогенозах. **Гликогеноз** — избыточное, патологическое накопление гликогена в органах и тканях.

Болезнь Гирке. В основе врожденный дефицит в печени и почках глюкозо-6-фосфатазы. Она отщепляет глюкозу от Г-6-фосфата, что делает возможным ее трансмембранный переход из клеток печени и почек в кровь. При недостаточности фермента в клетках печени и почек накапливается гликоген, имеющий нормальную структуру. Выявляется вскоре после рождения. Развивается гипогликемия, резко ↑ чувствительность к инсулину. Больные часто принимают пищу. ↑ содержание в крови молочной кислоты (в нее переходит Г-6-Ф), ► возникает **метаболический ацидоз и зачастую ациidotическая кома.**

**Гипогликемия ➡ понижение
уровня сахара крови ниже
нормального.**

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

Причины гипогликемии

- **углеводное голодание** (алиментарная гипогликемия);
- **повышенная продукция инсулина** (при гиперплазии, инсулиноме);
- **недостаточное расщепление гликогена при гликогенозах**;
- **поражение клеток печени** (гепатиты);
- **недостаточность продукции гормонов**, способствующих катаболизму углеводов: СТГ, тироксина, адреналина, глюкокортикоидов;
- **нарушение всасывания углеводов в кишечнике** (при нарушении фосфорилирования);
- **«почечный диабет»**. Нарушено фосфорилирование глюкозы в результате генетического дефекта фосфатазы или ↓ ее активности при отравлениях. Глюкоза, процессы фосфорилирования которой нарушены, не реабсорбируется в канальцах и переходит в мочу (глюкозурия). Развивается гипогликемия;
- **гипогликемия у новорожденных** (неонатальная гипогликемия). Развивается в течение нескольких суток или часов после рождения. Развитию способствует охлаждение ребенка. Обусловлена лабильностью механизмов регуляции углеводного обмена. В период голодания после рождения резко возрастает гликогенолиз, запасы гликогена в печени резко снижаются.

Виды гипергликемии

- **Алиментарная**
- **Эмоциональная гипергликемия** (нейрогенная). Возникает при стрессе, боли: возбуждение коры → иррадиация на нижележащие отделы → по симпатическим путям к печени → усиливается гликогенолиз и тормозится переход углеводов в жир.
- **Гипергликемия при судорожных состояниях**. Происходит расщепление гликогена мышц и образование большого количества молочной кислоты, из которой в печени синтезируется глюкоза.
- **Гормональные гипергликемии**. При нарушении функций эндокринных желез, гормоны которых участвуют в регуляции углеводного обмена (↑ продукции глюкагона и СТГ, АКТГ и т.д.).
- **Гипергликемия при некоторых видах наркоза** (кетаминовом). Обусловлена возбуждением симпатических центров и выходом адреналина из надпочечников.
- **!! Гипергликемия при недостаточности инсулина**. Является наиболее выраженной и постоянной. Недостаточность инсулина может быть панкреатической (абсолютной) и внепанкреатической (относительной).

Механизм гипогликемического действия инсулина

- Инсулин облегчает перенос глюкозы через клеточную мембрану в инсулин-зависимых органах (мышцах, жировой ткани, лейкоцитах, корковом слое почек), так как мембраны многих клеток служат барьером для свободного передвижения глюкозы.
- Инсулин снимает тормозящее влияние гипергликемических гормонов на внутриклеточную гексокиназу, фосфорилирующую глюкозу (глюкоза в нефосфорилированной форме неактивна), в активированной форме Г-6-фосфат может усваиваться тканями, реабсорбироваться почками. **Изменяет активность** внутриклеточных ферментов настолько, что стимулируются анаболические реакции.
- Инсулин стимулирует синтез гликогена, увеличивает поступление глюкозы в мышцы и жировую ткань, где стимулирует ее превращение в гликоген и жир.

ГЛЮТЫ → транспортеры (рецепторы) глюкозы. Инсулин контролирует активность ГЛЮТ-4 !! (гораздо в меньшей степени – Глут-1).

Влияние инсулина на другие виды обмена

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

Сахарный диабет – это
состояние хронической
гипергликемии, обусловленное
воздействием многих экзогенных и
эндогенных (главным образом
генетических) факторов, нередко
дополняющих друг друга (комитет экспертов
ВОЗ по СД, 1985)

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

**Общая заболеваемость СД = 1 - 6%,
среди лиц с избыточной массой тела
=10-30% (ВОЗ)**

Первичная абсолютная инсулиновая недостаточность может быть обусловлена:

- **хроническим панкреатитом** (20–40 % больных страдают диабетом);
- **опухолями поджелудочной железы** (признаки диабета у 8–10 % больных);
- **гемохроматозом** (наследственное заболевание, характеризующееся повышенным всасыванием в кишечнике железа и его накоплением в различных тканях, в том числе и в поджелудочной железе) 30–80 % страдают диабетом;
- **повреждением железы**, вызванным ее кальцификацией, склерозом сосудов, инфекционными процессами, кистами, а также аутоиммунным механизмом. Причиной первичной альтерации этих клеток могут быть вирусные и другие инфекционные заболевания, возможно — некоторые токсические воздействия.

Причины и механизмы абсолютной инсулиновой недостаточности

- Дефицит субстратов (аминокислот) для синтеза инсулина;
 - Дефицит стимулов биосинтеза инсулина (аминокислот – аргинина, лейцина, ЖК, гормонов- СТГ, Т3,Т4, глюкагона, АКТГ; глюкозы);
 - Дефицит трансмембранных «транспортёров» (рецепторов) глюкозы –ГЛЮТ-2, ГЛЮТ-1;
 - Мутации генов инсулина (проинсулина) и уменьшение синтеза проинсулина;
 - ↓ образования инсулина из проинсулина;
 - Нарушение депонирования инсулина в секреторных гранулах;
 - ↓ освобождения инсулина из секреторных гранул (процесс экзоцитоза);
 - ↓ количества β -клеток
- ► **снижение содержания инсулина в крови**

Внепанкреатическая форма СД может быть обусловлена:

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

Феномен инсулинорезистентности

**Инсулинорезистентность → ареактивность
клеток-мишеней к инсулину**

А. Дефицит рецептора инсулина (РИ, протеинкиназы)

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

Б. ↓ афинность РИ к инсулину:

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

В. Пострецепторные механизмы:

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

Первый тип (инсулинзависимый)

Частота в основной популяции	0,2-0,5%, среди мужчин и женщин одинакова
Возраст при возникновении заболевания	Меньше 25 лет
Наследственная предрасположенность	Частота у родственников пробанда первой степени < 10%; вероятность болезни у гомозиготных близнецов (брат, сестра) 50%.
Аутоиммунный механизм развития болезни	У части больных с кровью циркулируют аутоантитела к антигенам инсулинпродуцирующих клеток и другим аутоантигенам.
Конституция больных	Масса тела часто снижена, низкое общее содержание жировой ткани и триглицеридов в теле.
Нарушения обмена веществ	Тенденция к развитию метаболического кеторацидоза; низкая секреция инсулина
Основной элемент терапии	Инсулин, вводимый парэнтерально

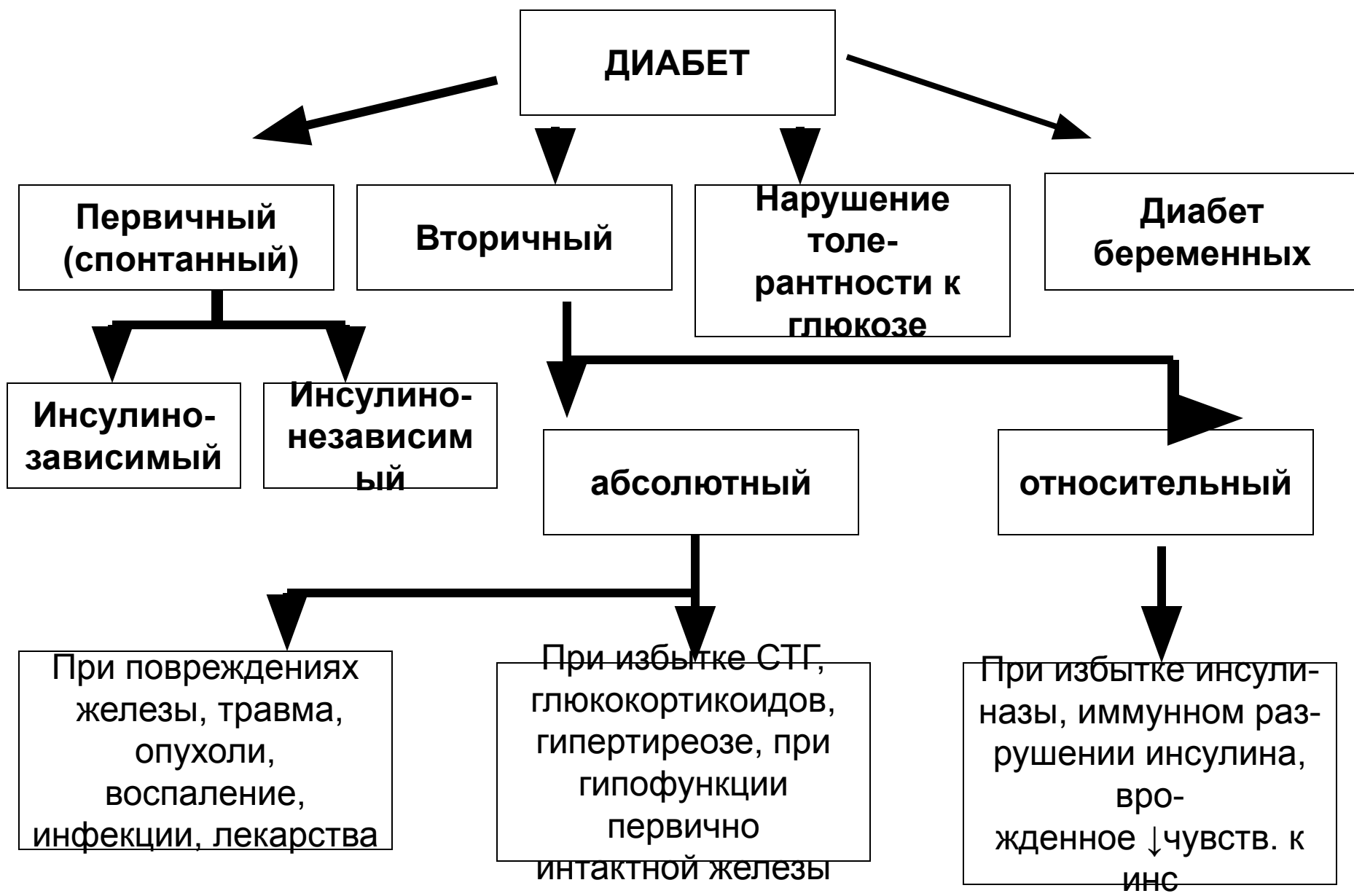
Второй тип неинсулинзависимый

Частота в основной популяции	2-4%, женщины болеют чаще
Возраст при возникновении заболевания	Больше 40 лет
Наследственная предрасположенность	Частота у родственников пробанда первой степени > 20%; вероятность болезни у гомозиготных близнецов (брат, сестра) на уровне 90-100%.
Аутоиммунный механизм развития болезни	Нет
Конституция больных	У 80% больных выявляют ожирение при массе тела, превышающей 115% идеальной расчетной.
Нарушения обмена веществ	Метаболический кетоацидоз не развивается; секреция инсулина может быть низкой, нормальной или повышенной.
Основной элемент терапии	Диета и физическая активность для снижения массы тела

Кардинальные признаки СД

- **Гипергликемия** (содержание глюкозы в крови возрастает в 4–6 раз — до 12–30 ммоль/л);
- **Глюкозурия** (при $> 8,8$ ммоль/л глюкозы в крови);
- **Полиурия**;
- **Гиперкетонемия и кетонурия**;
- **Гиперазотемия, гиперлипидемия** (5-10% и $>$);
- **Полидипсия** (вследствие полиурии, гиперосмии крови и сухости слизистой оболочки полости рта, глотки).

Классификация форм сахарного диабета



Стандартная проба на толерантность к глюкозе (СПТГ)

Кровь берется натощак, через 30, 60, 90 и 120 мин после приема глюкозы внутрь в дозе 1,75 г/кг массы тела. Дигностическим критерием СД является $\uparrow$ концентрации глюкозы в плазме натощак $> 7,8$ ммоль/л (цельная кровь $> 6,1$, плазма $> 7,0$).

Сахарный диабет у мужчин и небеременных женщин:
уровень глюкозы при СПТГ 120 мин $> 11,1$ ммоль/л при неоднократном определении. Проведение СПТГ не требуется для постановки диагноза СД, если по крайней мере дважды получен тощаковый уровень $> 7,8$ ммоль/л или разовый уровень глюкозы $> 11,1$ ммоль/л.

При СД определяется $\uparrow$ уровня гликозилированного Hb в крови с 5-6% до 12-15%.

Нарушение толерантности к глюкозе у небеременных взрослых диагностируется: уровень натощак $< 7,8$ ммоль/л, через 2 часа — между 7,8 и 11,1 ммоль/л и в одной из других проб (через 30, 60, 90 мин) $> 11,1$ ммоль/л.

Осложнения сахарного диабета

- **Микроангиопатии** (наиболее значимые проявления в виде нефропатии, поражения сосудов глазного дна);
- **Макроангиопатия**;
- **Нейропатии**: ортостатическая гипотензия, безболевого ишемия миокарда, внезапная смерть, парез желудка, атония мочевого пузыря;
- Рецидивирующие **инфекционные процессы** (фурункулез, хронический пиелонефрит, сепсис) следствие вторичного ИДС;
- **Диабетическая стопа** → следствие сочетания микроангиопатии, нейропатии и вторичного ИДС в конкретной анатомической области наиболее часто спонтанно травмируемой: нарушение чувствительности не позволяет вовремя заметить травму;
- **Диабетические комы** (кетонацидотическая, гиперосмолярная, лактацидемическая).

Механизмы развития микроангиопатий

- Отложение в сосудистой стенке сахароспиртов – сорбита, маннита и др.;
- Гликозилирование сосудистой стенки;
- Инфильтрация сосудистой стенки белками острой фазы;
- ↓ образования эндотелиального релаксирующего фактора – NO;
- ↓ активности Na/K и Ca-зависимых АТФ-аз → **стойкая вазоконстрикция**;
- ↓ анионного заряда эндотелиальных клеток → ↑ **адгезия тромбоцитов**;
- ↓ соотношения P_g/тромбоксаны → **микротромбозы**.

Макроангиопатии

- Атеросклеротическое поражение:
сосудов головного мозга, сердца, почек, нижних конечностей (→ инсульты, инфаркты);
- **Механизмы развития:**
 1. **Отложение холестерина в сосудистой стенке** (вследствие гиперхолестеринемии, ↓ фосфолипидов крови, ↑ в крови липопротеидов низкой плотности, ↓ липолитической активности сосудистой стенки);
 2. **Активация тромбообразования;**
 3. **Пролиферация гладкомышечных клеток сосудистой стенки.**

Проявления кетоацидотической комы

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

Чаще у лиц с диабетом 1 типа

Звенья патогенеза кетоацидотической комы

- Абсолютная или относительная недостаточность инсулина (глюкоза крови >20 ммоль/л);
- Реализация катаболического действия контринсулярных факторов;
- Гиперосмолярность крови, ацидоз, кетонемия, гиповолемия;
- Динамическая кишечная непроходимость (следствие кетоацидоза и нарушения вегетативной регуляции функций внутренних органов);
- Гиповолемия → олиго- и анурия;
- Нарастание ацидоза, нарушений водно-электролитного обмена;
- Формирование комы.

Декомпенсация СД длится дни, прежде чем трансформируется в кетоацидотическую кому!!

Проявления гипергликемической комы (гиперосмия крови)

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

Чаще у лиц с диабетом 2 типа

Проявления лактат-ацидотической комы

- *Двигательное возбуждение;*
- *Диспептические явления (тошнота, рвота);*
- *Артериальная гипотензия (м.б. коллапс);*
- *Брадикардия;*
- *Дыхание Куссмауля.*

Лабораторные критерии дифдиагностики коматозных состояний

Вид комы	Глюк. ммоль /л	Кет.т ммоль /л	Лактат ммоль /л	рН	Осмол ярнос ть/л
Кетоа цидот	19-33	17	10	<7,3	>N
Гипер осмол	55	N	N	N	350
Лакта цидот	>N	>1,7	2,8	<7,3	N
Норма	3,3	1,7	0,4-1,4	7,35-7, 4	285

Патогенетические подходы к терапии СД

При декомпенсации СД основная цель→
компенсация всех видов обмена путем:

- Инсулинотерапии при СД 1 типа;
- Терапии сахароснижающими препаратами при СД 2 типа;
- Диеты с ограничением легкоусвояемых углеводов и жиров;
- Учета калорийности пищи;
- Регулярности приема пищи;
- Необходимо исключить факторы, способствующие декомпенсации СД: стресс, инфекции, травмы, операции, гипоксию.