**Реферат на тему:**

**Нарушения метаболизма углеводов**

**Нарушения метаболизма углеводов**

Нарушения метаболизма углеводов классифицируют в соответствии с этапами процесса. Выделяют несколько таких этапов:

1. Поступление с пищей в желудочно-кишечный тракт, расщепление до моносахаридов в двенадцатиперстной кишке и верхнем отделе тонкого кишечника и всасывание их в кровь.

2. Депонирование углеводов.

З. Промежуточный обмен углеводов:

- анаэробное и аэробное расщепление глюкозы;

- взаимопревращение гексоз;

- процесс глюконеогенеза (синтез глюкозы из неуглеводных предшественников).

4. Выделение глюкозы через клубочковый аппарат почек с первичной (провизорной) мочой и ее полная реабсорбция в почечных канальцах.

**Нарушение расщепления и всасывания углеводов**

Нарушение расщепления углеводов. В здоровом организме гидролиз гликогена и крахмала пищи начинается в ротовой полости под влиянием α-амилазы слюны. Моносахариды способны всасываться уже в ротовой полости. В желудке нет ферментов, осуществляющих гидролиз углеводов. В полости тонкой кишки под влиянием α-амилазы сока поджелудочной железы они гидролизуются до декстринов и мальтозы (полостное переваривание). На поверхности микроворсинок энтероцитов локализованы ферменты: сахараза, мальтаза, лактаза, изомальтаза и другие, расщепляющие декстрины и дисахараиды до моносахаридов (пристеночное пищеварение).

К числу наиболее типичных дефектов можно отнести недостаточность ферментов-дисахаридаз: сахаразы и изомальтазы, проявляющихся всегда сочетанно. В результате этого дисахариды сахароза и изомальтоза не расщепляются и не усваиваются организмом. Накапливающиеся при этом в просвете кишечника дисахариды осмотически связывают значительное количество воды, что становится причиной поноса (диарея). В этих условиях возможно также поглощение клетками эпителия некоторого количества дисахаридов. Однако они остаются метаболически неактивными и в неизмененном виде довольно быстро выводятся с мочой. При дефектах активности дисахаридаз нагрузка дисахаридами не вызывает гипергликемии в интервале 30-90 мин, как это имеет место у здоровых людей.

Нарушения всасывания. У здоровых людей такие моносахариды, как глюкоза, галактоза, фруктоза и пентоза всасываются микроворсинками эпителиальных клеток тонкого кишечника. Переход моносахаридов через мембрану клеток эпителия происходит вторичным активным транспортом с обязательным участием АТФ-зависимого натриевого насос и специфического переносчика. При вторичном активном транспорте для переноса одного соединения (например, глюкозы) используется энергия электрохимического градиента, создаваемого для другого вещества (ионов натрия).

Среди этиологических факторов нарушений всасывания углеводов выделяют следующие группы:

1) воспаление слизистой тонкого кишечника;

2) действие токсинов, блокирующих процесс фосфорилирования и дефосфорилирования (флоридзин, монойодацетат);

З) недостаток ионов Nа+, например, при гипофункции коры надпочечников;

4) нарушение кровоснабжения кишечной стенки;

5) у новорожденных и грудных детей возможна недостаточная активность пищеварительных ферментов и энзиматических систем фосфорилирования и дефосфорилирования углеводов. В качестве примера приводим синдром непереносимости лактозы без дефицита фермента лактазы и синдром врожденной недостаточности лактазы.

Синдром непереносимости лактозы без дефицита фермента лактазы проявляется злокачественно в первые дни после рождения в виде тяжелой диареи, рвоты, ацидоза, лактозурии, часто и протеинурии. Выявляются также атрофия надпочечников и печени, дегенерация почечных канальцев.

**Врожденная недостаточность лактазы**. У здоровых людей лактаза расщепляет лактозу до глюкозы и галактозы. Новорожденные дети обычно получают 50-60 г лактозы (с молоком) в день. Наиболее характерное проявление недостаточности лактазы - диарея после приема молока. Негидролизованная лактоза поступает в нижние отделы тонкого кишечника, где сбраживается кишечной микрофлорой с образованием газов (что вызывает метеоризм) и кислот. Их осмотическое действие привлекает в полость кишечника большое количество воды, что вызывает диарею. При этом кал имеет кислое значение рН и содержит лактозу, иногда наблюдают лактозурию. Со временем у ребенка развивается гипотрофия. Этот синдром следует отличать от приобретенного дефицита лактазы (при энтеритах, воспалительных заболеваниях толстого кишечника, спру), а также от недостаточности кишечной лактазы, встречающейся у взрослых людей.

**Нарушения депонирования углеводов**

В норме углеводы депонируются в форме гликогена. В молекуле гликогена может содержаться до миллиона моносахаридов. При этом происходит как бы кристаллизация гликогена и он не обладает осмотическим эффектом. Такая форма пригодна для хранения в клетке. Если бы такое количество молекул глюкозы было растворено, то из-за осмотических сил клетку бы разорвало. Гликоген является депонированной формой глюкозы. Он содержится практически во всех тканях. Особенно много его в печени и в мышцах, в клетках же нервной системы количество гликогена минимально. Гликоген мышц используется в качестве источника энергии при интенсивной физической нагрузке. Гликогенолиз в печени активируется в ответ на снижение концентрации глюкозы при перерывах в приеме пищи или в ответ на стрессовые воздействия. Основными гормонами, активирующими глико-генолиз, являются глюкагон, адреналин (эпинефрин) и кортизол

**Гормональная регуляция гликогенолиза**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Гормон** | **Место образования** | **Инициатор** | **Эффект на гликогенолиз** |
| Глюкагон | α- клетки  поджелудочной железы | Гипогликемия | Быстрая активация |
| Адреналин | Мозговой слой надпочечника | Стресс, гипогликемия | Быстрая активация |
| Кортизол | Кора надпочечников | Стресс | Длительная активация |
| Инсулин | β-клетки  поджелудочной железы | Гипергликемия | Подавление |

К нарушениям депонирования углеводов, прежде всего, относится снижение синтеза гликогена, усиление распада гликогена и патологическое депонирование гликогена.

Снижение синтеза гликогена. Среди этиологических факторов отмечают, во-первых, токсические повреждения гепатоцитов (бактериальная и вирусная микрофлора, отравление фосфором, четыреххлористым углеродом и др.). Во-вторых, дефицит кислорода и, как следствие, выраженное снижение эффективности образования АТФ. В-третьих, снижение тонуса парасимпатической нервной системы. В четвертых, гиповитаминозы В и С. 5-я этиологическая группа включает эндокринные заболевания - сахарный диабет, тиреотоксикоз, недостаточность надпочечников (болезнь Аддисона).

**Усиление распада гликогена.** Усиление гликогенолиза в печени происходит во-первых, на фоне повышенной активности симпатической нервной системы; во-вторых, при увеличенной продукции гормонов - стимуляторов гликогенолиза (адреналина, глюкагона, тироксина и соматотропного гормона). Увеличение симпатических влияний и повышенная концентрация в крови гормонов-стимуляторов гликогенолиза наблюдается при интенсивной мышечной работе, шоке, лихорадке, эмоциональных нагрузках.

**Патологическое депонирование гликогена.** Это группа наследственных заболеваний, при которых вследствие генетических дефектов некоторых ферментов метаболизма гликогена происходит его избыточное накопление в различных органах, прежде всего в печени и скелетных мышцах. При некоторых типах гликогенозов синтезируется гликоген с нарушенной структурой. Описаны 12 форм гликогенозов. Чаще всего встречаются следующие

Основные типы гликогенозов

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Гликогеноз | 1 типа  (Крефельда-Гирке) | 2 типа  (Помпе) | 3 типа  (Кори и Форбса) | 4 типа  (Андерсена) |
| Этиология | Аутосомно-рецессивное наследование | то же | то же | то же |
| Наследуется дефицит фермента | глюкозо-6-фосфатаза | α-1,4-глюкозидаза | амило-1,6-глюкозидаза | D-1,4-глюкан-  6-α-глюкозил-трансфераза |
| Нарушение структуры гликогена | Нет | Нет | Появление множества укороченных боковых цепей | Аномально длинные цепи, мало боковых ответвлений |
| Места накопления | Клетки печени и почек | Ткань печени, селезенки, почек, мышечная, нервная, лей-коциты, эритро-циты | Ткань печени, скелетных мышечная, нервная, лей-коциты и эритр-оциты | Ткань печени и мышц, лейкоциты |
| Основные проявления | Тяжелая гипогликемия | Гипотония ске-летных мышц, кардиомегалия, сердечная не-достаточность | Гипогликемия | Гипогликемия  гепатомегалия цирроз пече-ни, печеноч-ная недоста-точность |

Помимо приведенных выше типов, описаны более редкие, а также смешанные гликогенозы: V тип, или болезнь Мак-Ардля (Мак-Ардля - Шмида - Пирсона); VI тип, или болезнь Герса; VII тип, или болезнь Таруи; VIII тип, или болезнь Ходжина, и другие.

**Нарушения промежуточного обмена углеводов**

Выделяют три группы этиологических факторов, действие которых может привести к нарушению промежуточного обмена углеводов.

1. Гипоксия. Дефицит кислорода переключает клеточный метаболизм с аэробного на анаэробный тип, при котором основным источником энергии становится анаэробный гликолиз с образованием избытка молочной и пировиноградной кислот. При непродолжительной гипоксии избыток лактата и пирувата оказывает компенсаторное действие. Молочная кислота усиливает диссоциацию оксигемоглобина, расширяет коронарные сосуды. Кроме того, лактат поступает с кровью в печень (цикл Кори), где превращается при участии фермента лактатдегидрогеназы в пируват. Пируват в печени частично окисляется, а частично превращается в глюкозу (глюконеогенез). Таким образом лактат возвращается в метаболический фонд углеводов. Длительное существование избытка молочной кислоты в тканях приводит к дефициту субстрата окисления - глюкозы, что вызывает дальнейшее снижение эффективности синтеза АТФ. Дефицит макроэргов лежит в основе нарушения трансмембранного переноса ионов и повышения проницаемости мембран. В конечном итоге это приводит к значительным структурно-функциональным повреждениям в тканях, вплоть до гибели клеток.

2. Нарушения функций печени. В гепатоцитах часть молочной кислоты в норме ресинтезируется в глюкозу и гликоген. При поражении печени этот процесс нарушается, молочная кислота выходит в кровь, развивается ацидоз.

**3**. Гиповитаминоз. В1. Витамин В1 (тиамин) в результате процесса фосфорилирования превращается в кокарбоксилазу - простетическую группу ряда ферментов углеводного обмена. При недостаточности витамина В1 возникает дефицит кокарбоксилазы, что приводит к подавлению синтеза ацетил-КоА из пировиноградной кислоты. Последняя накапливается и частично переходит в молочную кислоту, содержание которой в связи с этим возрастает. Торможение окисления пировиноградной кислоты снижает синтез ацетилхолина, что вызывает нарушение передачи нервных импульсов. При возрастании концентрации пировиноградной кислоты в 2-3 раза по сравнению с нормой возникают нарушения чувствительности, невриты, параличи и др. Гиповитаминоз В1 приводит также к нарушению работы пентозофосфатного пути окисления вследствие понижения активности фермента транскетолазы.

**Гипергликемические состояния**

Уровень глюкозы в крови является важнейшим фактором гомеостаза. Он поддерживается на определенном уровне (3,33–5,55 ммоль/л) функцией кишечника, печени, почек, поджелудочной железы, надпочечников, жировой ткани и других органов.

Выделяют несколько типов регуляции углеводного обмена: субстратную, нервную, почечную, гормональную.

**Субстратная регуляция.** Основным фактором, определяющим метаболизм глюкозы, является уровень гликемии. Пограничная концентрация глюкозы, при которой продукция ее в печени равна потреблению периферическими тканями, составляет 5,5-5,8 ммоль/л. При уровне, мсньшем этого, печень поставляет глюкозу в кровь; при большем уровне, наоборот, доминирует синттез гликогена в печени и мышцах.

**Нервная регуляция.** Возбуждение симпатических нервных волокон приводит к освобождению адреналина из надпочечников, который стимулирует расщепление гликогена в процессе гликогенолиза. Поэтому при раздражении симпатической нервной системы наблюдается гипергликемяческий эффект. Наоборот, раздражение парасимпатических нервных волокон сопровождается усилением выделения инсулина поджелудочной железой, поступлением глюкозы в клетку и гипогликемическим эффектом.

**Почечная регуляция.** В клубочках почек глюкоза фильтруется, затем в проксимальных канальцах реабсорбируется энергозависимым механизмом. Величина канальцевой реабсорбции относительно постоянна, с возрастом имеется тенденция к снижению. При превышении в сыворотке уровня 8,8 - 9,9 ммоль/л глюкоза выделяется с мочой. Показатель гликемии, при котором появляется глюкозурия, называется почечным порогом. На выделение глюкозы с мочой влияет скорость клубочковой фильтрации, которая в норме составляет примерно 13 мл/мин. При снижении фильтрации при почечной недостаточности или уменьшении кровоснабжения почек глюкоза будет отсутствовать в моче даже при гликемии, значительно превышающей почечный порог, так как фильтруется меньше глюкозы и вся она успевает реабсорбироваться в проксимальных канальцах почек. В случае нефропатий с нарушением реабсорбции глюкоза может появиться в моче даже при нормогликемии. Поэтому по уровню глюкозы в моче нельзя ставить диагноз сахарный диабет.

**Гормональная регуляция.** На стабильность уровня глюкозы в крови влияет широкий спектр гормонов, при этом практически только инсулин вызывает гипогликемический эффект. Контринсулярным действием с повышением уровня глюкозы крови обладают глюкагон, адреналин, глюкокортикоиды, СТГ, АКТГ, ТТГ.

1. Инсулин - полипептид, состоит из двух цепей. А-цепь содержит 21 аминокислоту, В-цепь - 30 аминокислот. Цепи соединены между собой двумя дисульфидными мостиками. Инсулин схож у разных видов млекопитающих: А-цепь идентична у человека, свиньи, собаки, кашалота; В-цепь идентична у быка, свиньи и козы. Фактически инсулин человека и свиньи отличаются только тем, что на карбоксильном конце В-цепи у свиньи находится аминокислота аланин, а у человека треонин. Поэтому коммерческий «человеческий инсулин» производится путем замены аланина на треонин в инсулине свиньи.

Инсулин синтезируется в виде неактивной полипептидной цепи проинсулина, таким он сохраняется в гранулах β-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Активация проинсулина заключается в частичном протеолизе пептида по Аrg31 и Аrg63. В результате в эквимолярном количестве образуются инсулин и С-пептид (соnnеcting рерtidе).

Инсулин в крови находится в свободном и связанном с белками состоянии. Деградация инсулина происходит в печени (до 80%), почках и жировой ткани. С-пептид также подвергается деградации в печени, но значительно медленнее. Базальная концентрация инсулина, определяемая радиоиммунологически, составляет у здоровых 15-20 мк\*Ед/мл. После пероральной нагрузки глюкозой уровень его через 1 ч повышается в 5-10 раз по сравнению с исходным. Скорость секреции инсулина натощак составляет 0,5-1,0 Ед/ч, после приема пищи увеличивается до 2,5-5 Ед/ч. У здоровых людей наблюдаются две фазы секреции инсулина - ранний пик (через 3-10 мин после углеводной нагрузки) поздний пик (через 20 мин). Раннее выделение инсулина сдерживает резкий подъем глюкозы при ее всасывании.

Секреция инсулина стимулируется, помимо гипергликемии, глюкагоном, а также полипектидными гормонами кишечника, включая желудочно-кишечный инсулинотропный полипетидный гормон (ЖИП), аминокислотами, свободными жирными кислотами, раздражением вагуса.

Метаболическое действие инсулина комплексное, оно включает прямые эффекты на обмет липидов, белков и особенно в связи с сахарным диабетом – на обмен D-глюкозы. Инсулин усиливает мембранный транспорт глюкозы, аминокислот и К+, активирует многие внутриклеточные ферменты. В то же время полипептидная молекула инсулина не способна проникать через клеточную мембрану, поэтому все эффекты инсулина осуществляются через специальные рецепторы на поверхности клеточной мембраны. Инсулиновый рецептор комплексный, он состоит из а- и β-субъединиц, соединенных дисульфидньими мостиками.

Высокие концентрации инсулина в крови обладают анаболическим, а низкие - катаболическим действием на обмен веществ.

К инсулину может развиваться резистентность, острая резистентность связана с инфекциями или воспалением. Резистентность может определяться появлением в кровотоке антител к инсулину (IgG) и тканевой нечувствительностью, что часто наблюдается при ожирении. Афинность (сродство рецепторов к инсулину) и/или число рецепторов зависит от ряда факторов; это сульфонилмочевинные препараты, рН, цАМФ, физическая активность, характер и состав пищи, антитела и другие гормоны.

2. Глюкагон - в основном его эффекты противоположны действию инсулина. Глюкагон стимулирует гликогенолиз в печени и глюконеогенез и способствует липолизу и кетогенезу.

3. Адреналин в печени стимулирует гликогенолиз и глюконеогенез, в скелетной мускулатуре - гликогенолиз и липолиз, в жировой ткани усиливает липолиз. Гиперпродукция адреналина наблюдается при феохромоцитоме, при этом в крови может быть транзиторная гипергликемия.

4. Глюкокортикоиды усиливают глюконеогенез, тормозят транспорт глюкозы, ингибируют гликолиз и пентозофосфатный цикл, снижают синтез белка, потенциируют действие глюкагона, катехоламинов, соматотропного гормона. Избыточной продукцией глюкокортикоида гидрокортизона характеризуется синдром Иценко - Кушинга, при котором гипергликемия возникает из-за избыточного образования глюкозы из белков и других субстратов.

5. Гормоны щитовидной железы усиливают скорость утилизации глюкозы, ускоряют ее всасывание в кишечнике, активируют инсулиназу, повышают основной обмен, в том числе окисление глюкозы. Тиреотропный гормон оказывает метаболические эффекты через стимуляцию щитовидной железы.

6. Соматотропный гормон обладает метаболическим эффектом, оказывает гипергликемическое действие, в жировой ткани - липолитический эффект.

7. Адренокортикотропный гормон прямо и через стимуляцию освобождения глюкокортикоидов вызывает выраженный гипергликемический эффект.

**Гипергликемия** - повышение уровня глюкозы в крови выше 6,0 ммоль/л натощак. В норме концентрация глюкозы в крови натощак составляет 3,33 - 5,55 ммоль/л. Гипергликемические состояния у человека встречаются чаще, чем гипогликемии. Различают следующие типы гипергликемий:

**1**. Физиологические гипергликемии**.** Это быстро обратимые состояния. Нормализация уровня глюкозы в крови происходит без каких-либо внешних корригирующих воздействий. К ним относятся:

1. Алиментарная гипергликемия. Обусловлена приемом пищи, содержащей углеводы. У практически здоровых людей пик концентрации глюкозы в крови достигается примерно к концу первого часа после начала приема пищи и возвращается к верхней границе нормы к концу второго часа после еды. Активация секреции инсулина β-клетками островков Лангерганса поджелудочной железы начинается рефлекторно, сразу после попадания пищи в полость рта и достигает максимума при продвижении пищи в двенадцатиперстную кишку и тонкий кишечник. Инсулин обеспечивает трансмембранный перенос молекул глюкозы из крови в цитоплазму клеток. Таким образом обеспечивается доступность углеводов пищи клеткам организма и ограничиваются потери глюкозы с мочой.

2. Нейрогенная гипергликемия. Развивается в ответ на психологический стресс и обусловлена выбросом в кровь большого количества катехоламинов. Под влиянием повышенной концентрации катехоламинов в крови происходит активация аденилатциклазы. В цитоплазме гепатоцитов и скелетных мышц аденилатциклаза повышает уровень циклической АМФ. В дальнейшем цАМФ активирует протеинкиназу фосфорилазы «b», которая переводит неактивную фосфорилазу «b» в активную фосфорилазу «а». В процессе гликогенолиза фосфорилаза «а**»** регулирует скорость распада гликогена в печени и мышцах. Таким образом, гиперконцентрации катехоламинов в крови при психоэмоциональных и двигательных нагрузках и перегрузках приводят к повышенной активности фосфорилазы «а» и ускоряют распад гликогена в печени и скелетных мышцах.

**2.** Патологические гипергликемии**.** Их развитие может быть обусловлено:

1) нейроэндокринными расстройствами, в основе которых лежат нарушения оптимального соотношения между уровнями гормонов гипо- и гипергликемического действия в крови. Например, при заболеваниях гипофиза, опухолях коры надпочечника, при феохромоцитоме, гиперфункции щитовидной железы; при недостаточной продукции инсулина;

2) органическими поражениями центральной нервной системы, расстройствами мозгового кровообращения различной этиологии;

3) существенными нарушениями функции печени воспалительного или дегенеративного характера;

4) судорожными состояниями, когда происходит расщепление гликогена мышц и образование лактата, из которого в печени синтезируется глюкоза;

5) действием некоторых видов наркотических веществ (морфин, эфир), возбуждающих симпатическую нервную систему и тем самым способствующих развитию гипергликемии.

Наиболее часто встречается гипергликемия при недостаточности инсулина - инсулинзависимая гипергликемия, которая лежит в основе сахарного диабета.

**Сахарный диабет**

Сахарный диабет - это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся гипергликемией, которая является результатом дефектов секреции инсулина и/или действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при диабете сочетается с повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов.

Патогенез сахарного диабета складывается из нескольких звеньев: от аутоиммунного повреждения β-клеток поджелудочной железы с последующим дефицитом инсулина до нарушений, провоцирующих резистентность к действию инсулина. Основой нарушения метаболизма углеводов, жиров и белков при диабете является недостаточность влияния инсулина в тканях-мишенях. Нарушение секреции инсулина и дефекты его действия часто сосуществуют у одного и того же больного, и порой не ясно, какое нарушение является первичной причиной гипергликемии.

Симптомы выраженной гипергликемия включают полиурию, полидипсию, снижение массы, иногда с полифагией, и снижение остроты зрения. Ухудшение роста и восприимчивость к инфекциям также могут сопровождать хроническую гипергликемию. Острые, угрожающие жизни осложнения диабета - гипергликемия с кетоацидозом, а также гиперосмолярный синдром без кетоза.

Хронические осложнения диабета включают ретинопатию с возможным развитием слепоты; нефропатию, ведущую к почечной недостаточности; периферическую нейропатию с риском образования язв на нижних конечностях и ампутации, а также сустава Шарко; автономную нейропатию, вызывающую гастроинтестинальные, урогенитальные, сердечно-сосудистые симптомы и половую дисфункцию. Среди больных диабетом высока частота атеросклеротических поражений сосудов сердца, периферических и церебральных сосудов. Часто у больных обнаруживается гипертония, нарушения метаболизма липопротеидов и парадонтоз. Эмоциональное и социальное влияние диабета и потребности лечения могут вызвать существенную психосоциальную дисфункцию у больных и членов их семей.

Выделяют две патогенетические категории сахарного диабета: I-ю и II-ю. Сахарный диабет I-ой категории (или I-го типа) типа обусловлен абсолютным дефицитом секреции инсулина. При диабете II-ой категории (II-го типа) имеется одновременно резистентность к инсулину и неадекватного компенсаторного инсулинсекреторного ответа.

Диабет I типа (деструкция β-клеток, обычно ведущая к абсолютному дефициту инсулина). В пределах этой категории выделяют две формы: иммуноопосредованный диабет и идиопатический диабет.

Иммуноопосредованный диабет**.** Эта форма диабета обозначается также терминами: инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗСД), диабет I типа, диабет с ювенильным началом. Является результатом аутоиммунной деструкции β-клеток поджелудочной железы.

Маркеры иммунной деструкции β-клеток включают аутоантитела к островковым клеткам (IСАs), аутоантитела к инсулину (IААs), аутоантитела к декарбоксилазе глютаминовой кислоты (GAD65) и аутоантитела к тирозин-фосфатазам LА-2 и LА2b.

Этиопатогенез. Под влиянием вирусов и химических агентов, на фоне инсулитов (воспаления островков поджелудочной железы) на поверхности β-клеток экспрессируется антиген. Макрофаги опознают этот антиген как чужеродный, происходит активация Т-клеточного иммунного ответа. Т-клеточная реакция, направленная против экзогенных антигенов, может затрагивать клеточные антигены островков и тем самым вызывать повреждения β-леток. К поверхностным и цитоплазматическим антигенам β-клеток появляются аутоантитела. Аутоиммунная деструкция протекает скрытно, с момента запуска этих реакций до клинической манифестации (гибель 80-90% β-клеток) проходит определенный период. Клинически возникновение сахарного диабета I типа является конечным этапом процесса повреждения островковых клеток. Иммуноопосредованный диабет обычно начинается в детском и подростковом возрасте, но может развиться в любой период жизни, даже у 80- или 90-летних стариков.

При раннем обнаружении процесса поражения этих клеток и при адекватном лечении повреждение клеток можно остановить и предупредить.

Аутоиммунная деструкция β-клеток имеет множественные генетические рецессивные предрасполагающие факторы, но на нее также влияют и факторы внешней среды, которые пока плохо изучены. Хотя больные редко имеют ожирение, его наличие не означает несовместимость с этим диагнозом. Пациенты с диабетом I типа также часто склонны к другим аутоиммунным заболеваниям, таким как болезнь Грейвса, тиреоидит Хашимото, болезнь Аддисона, витилиго и др.

Идиопатический диабет. Некоторые формы диабета I типа не имеют известной этиологии. Ряд таких больных имеют постоянную инсулинопению и наклонность к кетоацидозу, но у них отсутствуют показатели аутоиммунного процесса. Хотя лишь меньшинство больных с диабетом I типа попадают в эту категорию, из тех, кто может быть к ней отнесен, большинство - африканского или азиатского происхождения. У пациентов с этой формой диабета эпизодически бывает кетоацидоз и представлены различные степени инсулинодефицита между такими эпизодами. Эта форма диабета имеет четкое наследование, недостаток данных по аутоиммунному поражению β-клеток и не связана с НLA. Абсолютная потребность в заместительной инсулинотерапии у этих больных может появляться и исчезать.

Диабет II типа (от преобладающей инсулинрезистентности с относительным инсулинодефицитом до преобладающего дефекта секреции инсулина с относительной инсулинрезистентностью).

Эта форма диабета обозначается также терминами: инсулзависимый сахарный диабет (ИНСД), диабет II типа, диабет с «взрослым» началом. со «взрослым» началом. Изначально, а часто на всем протяжении жизни, инсулин не является жизненно необходимым для этих больных.

Основной причиной сахарного диабета II типа является нечувствительность инсулинзависимых тканей (печень, мышцы, жировая ткань) к инсулину. В норме инсулин связывается со специфическими рецепторами на клеточной мембране и тем самым запускает захват глюкозы клеткой и внутриклеточный метаболизм глюкозы. Резистентность может проявляться на рецепторном и послерецепторном уровнях. При этом инсулин вначале продуцируется в нормальном или избыточном количестве.

Большинство больных с этой формой имеют ожирение, оно само по себе вызывает некоторую степень инсулинрезистентности. У больных, не имеющих ожирения по традиционным критериям массы, может быть повышенным процент жира тела, распределенного преимущественно в абдоминальной области. При этом типе диабета кетоацидоз редко развивается спонтанно, а когда наблюдается, обычно связан со стрессом в результате другого заболевания, например инфекции. Эта форма диабета часто остаётся недиагностированной многие годы, так как гипергликемия развивается постепенно, и ранние стадии подчас недостаточно выражены, чтобы больной мог отметить какие-либо из классических симптомов диабета. Такие больные находятся в состоянии повышенного риска макро-и микрососудистых осложнений. Несмотря на то, что больные с этой формой диабета могут иметь уровни инсулина, представляющиеся нормальными или повышенными, можно было бы ожидать, что они были бы еще выше в ответ на высокую гликемию, если бы β-клетки функционировали нормально. Таким образом, секреция инсулина у этих больных неполноценна и недостаточна для того, чтобы компенсировать инсулинрезистентность. Резистентность к инсулину может уменьшиться в результате снижения массы и/или фармакотерапии гипергликемии, однако она редко восстанавливается до нормальной. Риск развития этого типа диабета возрастает с возрастом, ожирением и недостаточной физической активностью. Он возникает чаще у женщин с предшествовавшим сахарным диабетом беременных и у пациентов с гипертонией и дислипидемией, и его частота варьирует в разных расовых и этнических подгруппах. Некоторые характеристики сахарного диабета I и II типов представлены в таблице.

Основные признаки сахарного диабета I и II типов

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Признак** | **I тип (ИЗСД)** | **II ТИП (ИНСД)** |
| Частота заболеваемости, преобладание мужчин или женщин\_среди\_заболевших | 0,2-0,5% оба пола поражаются одинаково | 2,0 – 4,0%, женщины болеют чаще мужчин |
| Возраст возникновения болезни | Дети, молодые люди | Взрослые люди, старики |
| Развитие симптомов | Острое | Постепенное |
| Телосложение | Худые | Часто ожирение |
| Потеря массы при заболевании | Как правило, происходит | Похудение очень редко |
| Запах кетонов изо рта | Бывает часто | Обычно запаха нет |
| Изменение состава мочи | Глюкоза и ацетон | Глюкоза |
| Концентрация инсулина в плазме | Низкая или не определяется | Часто нормальная, может быть повышенной |
| Антитела к островковым клеткам | Присутствуют | Отсутствуют |
| Наследственность | Поражено <10% родственников 1 степени родства, конкордантность среди идентичных близнецов 50% | Поражено >20% родственников 1 степени родства, конкордантность среди близнецов 90-100% |
| Ассоциация с НLА | В8, В15, Dw3, Dw4, DR3, DR4 | Нет ассоциации |
| Лечение (основное) | Инсулин | Диета, сульфанилмочевинные препараты |

До конца патогенез сахарного диабета II типа неясен. Он ассоциирован с генетической предрасположенностью и в настояшее время выявлено несколько генных ассоциаций, наличие которых увеличивает склонность к развитию сахарного диабета II типа. Однако в полном объеме генетические факторы четко не определены.

Вторичный сахарный диабет. Диабет считается «первичным» при отсутствии известного этиологического фактора и «вторичным» в том случае, если гипергликемия связана с известной причиной. Вторичный диабет может быть как I, так и II типа. Наиболее часто вторичным бывает сахарный диабет II типа. Оба типа сахарного диабета возникают у пациентов, предрасположенных к заболеванию, при воздействии факторов риска. Основными причинами вторичного сахарного диабета являются:

1. Нарушение функции поджелудочной железы; хронический панкреатит (алкогольный, тропический и т.д.), фиброз, рак. В связи с нарушениями в диете, ухудшением всасывания и переваривания, снижением эндокринной функции :поджелудочной железыу больных весьма неустойчив уровень глюкозы в крови периодически наблюдаются эпизоды гипер- и гипогликемии, редко - кетоацидоз. Лечение ферментами поджелудочной железы улучшает гликемический контроль.

2. Болезни печени: цирроз, хронический активный гепатит. Обширные поражения печени снижают экстракцию инсулина печенью из портальной циркуляции, что приводит к периферической гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. У предрасположенных пациентов на этом фоне возникает диабет. Нарушение толерантности к глюкозе и диабет средней тяжести отмечаются у 50-80% пациентов с установленным циррозом.

3. Болезни эндокринных желез: акромегалия, синдром Кушинга, тиреотоксикоз, глюкагонома, феохромацитома, синдром Конна, гиперандрогенемия. Повышенный уровень контринсулярных гормонов особенно у предрасположенных лиц, снижает резервную функцию β-клеток и приводит к гипергликемии.

4. Гемохроматозы - сопровождаются отложением железа в печени, поджелудочной железе, коже, половых органах. Подозрение на наличие гемохроматоза у больного сахарным диабетом должно возникнуть при сочетании бронзового оттенка кожи, гепатомегалии с аномальными функциональными печеночными тестами и импотенции. Эффективное лечение гемохроматоза флеботомией и железосвязывающими препаратами улучшает толерантность к глюкозе.

5. Лекарственный - индуцированный кортикостероидами; оральными контрацептивами, тиазидовыми диуретиками и диазоксидом, вакором и другими препаратами, токсически действующими на поджелудочную железу, циклоспорином А, пентамидином. Некоторые лекарственные препараты могут нарушать толерантность к глюкозе, вызывая либо инсулинрезистентность, либо дисфункцию о-клеток.

6. Генетические нарушения. Часть редких генетических аномалий (на рушение запасания гликогена, семейная гиперлипидемия, атаксия Фридрикса, миотоническая дистрофия и др.) может сопровождаться сахарным диабетом.