

## МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ КЕТОЗА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ И ГОЛОДАНИИ

А.А. Масловская

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

*В обзоре обобщены и систематизированы данные о механизмах, причастных к развитию кетоза при сахарном диабете и голодании, с целью создания интегральной схемы, облегчающей их визуальное восприятие. На предлагаемых схемах отражены преобладающие направления путей метаболизма в норме и в условиях дефицита инсулина (при сахарном диабете и голодании), а также наглядно представлено переключение метаболических преобразований при развитии кетоза в организме.*

*Ключевые слова: кетоацидоз, механизм развития кетоацидоза, недостаток инсулина, сахарный диабет, голодание.*

В системе подготовки будущего врача важное место занимает приобретение знаний о патогенезе заболеваний. Глубокое понимание молекулярных механизмов развития патологических состояний создает основу для формирования профессионального интеллекта, мышления и медицинской интуиции, которые необходимы для правильной постановки диагноза и эффективного лечения болезней.

Использование метаболических схем для визуализации патогенетических механизмов заболевания облегчает восприятие, запоминание и последующий анализ информации.

Сахарный диабет представляет собой чрезвычайно сложное патологическое состояние, в котором отмечается неадекватная гипергликемия натощак и после еды (характерная кривая при проведении теста толерантности к глюкозе), наблюдаются изменения метаболизма углеводов, белков, липидов, обусловленные нарушением секреции инсулина или его действия на клеточном уровне [14]. Инсулинозависимый диабет (сахарный диабет I типа), начинающийся, преимущественно, в ювенильном (детском и юношеском) возрасте, характеризуется склонностью к кетозу [15], в то время как для инсулинонезависимого диабета (II типа), начинающегося, как правило, в зрелом возрасте, кетозы менее характерны [6].

Однако частота развития острых кетозов при сахарном диабете считается достаточно высокой, и значительная часть пациентов с впервые выявленным заболеванием поступают в стационар в состоянии диабетического кетоацидоза [3, 4]. Кетоз развивается не обязательно при полном отсутствии инсулина. Состояние кетоза может быть спровоцировано инфекцией, физической травмой, эмоциональным стрессом, то есть обстоятельствами, повышающими потребность в инсулине, или же оно может развиваться вследствие погрешностей в режиме инсулинотерапии [4, 8, 14].

Сложность механизма развития кетоза обусловлена тем, что возникающие при недостатке инсулина метаболические изменения взаимосвязаны и проявляются более или менее одновременно. Это вызывает определенные трудности в понимании патогенеза данного состояния. В результате анализа и систематизации имеющихся в литературе данных о биохимических процессах, причастных к кетогенезу, нами была создана интегральная схема, отражающая механизмы развития кетоза при сахарном диабете, облегчающая их понимание и визуальное восприятие.

К кетоновым телам относятся ацетоацетат, в-оксипутират и ацетон. Они синтезируются в печени из ацетил-

КоА и утилизируются в периферических тканях для удовлетворения энергетических нужд клеток [7]. В норме в организме образуются ацетоацетат и в-оксипутират, при сахарном диабете и голодании вырабатываются все три указанных соединения. Содержание в крови кетоновых тел в норме невелико (1-3 мг/дл), так как скорость их образования уравнивается скоростью их утилизации. При сахарном диабете и голодании концентрация кетоновых тел в крови возрастает и составляет при 2-суточном голодании 5-6 мг/дл, при недельном голодании 40-50 мг/дл, при сахарном диабете 300-400 мг/дл [5].

Чтобы понять, как и почему развивается кетоз при дефиците инсулина, необходимо рассмотреть механизмы, препятствующие накоплению кетоновых тел при нормальном метаболическом состоянии организма.

Основными энергетическими субстратами для клеток у человека служат глюкоза и жирные кислоты, откуда преимущественными путями для получения энергии в клетке являются либо окисление глюкозы (аэробный гликолиз), либо в-окисление жирных кислот [13]. Включение того или иного субстрата в метаболизм для обеспечения энергией биологических процессов определяется потребностями тканей в АТФ и гормональным статусом организма.

В норме, в присутствии инсулина, в тканях активно идет аэробный гликолиз (инсулин является активатором гликолиза) [2, 7], в результате которого нарабатывается ацетил-КоА (рис. 1). Основное количество образующегося ацетил-КоА «сгорает» в цикле трикарбоновых кислот (ЦТК, цитратном цикле, или цикле Кребса) и дает энергию для тканей. Но, чтобы «сгореть» в ЦТК, ацетил-КоА должен соединиться со щавелевоуксусной кислотой (ЩУК), или оксалоацетатом. В норме ЩУК образуется из гликолитического пирувата в реакции, катализируемой пируваткарбоксилазой, аллостерическим активатором которой является ацетил-КоА [1, 13]. Реакция конденсации ацетил-КоА и ЩУК осуществляется под действием цитратсинтазы [1]. Таким образом, в условиях активного протекания гликолиза ацетил-КоА и образующийся из пирувата оксалоацетат играют определенную роль в регуляции скорости образования цитрата: повышение концентрации ЩУК, а также избыток ацетил-КоА способствуют активации цитратного цикла [2, 12].

ЩУК – щавелевоуксусная кислота, ЦТК – цикл трикарбоновых кислот. Жирными стрелками показаны преобладающие направления метаболических путей при данном состоянии организма.

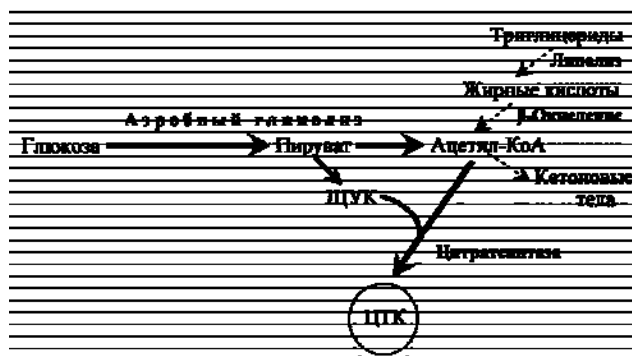


Рис. 1. Механизм образования кетонных тел в норме

Поскольку в норме, т.е. в присутствии инсулина, гликолиз идет активно, то из гликолитического пирувата образуется достаточное количество ЩУК. Причем соотношение между ацетил-КоА и ЩУК таково, что при наличии активной цитратсинтазы ацетил-КоА активно «сгорает» в ЦТК и дает тканям достаточное количество энергии. Поэтому нет необходимости в получении энергии путем в-окисления жирных кислот.

В условиях утилизации в ЦТК основного количества ацетил-КоА относительно небольшое число этих молекул используется на синтез кетонных тел. Скорость образования последних уравнивается способностью тканей к их утилизации, поэтому в норме концентрация кетонных тел в крови не превышает 3 мг/дл [5, 6].

Гармоничное функционирование процессов, обеспечивающих наработку энергии для клеток в нормальных условиях, нарушается при недостатке инсулина, что приводит к развитию кетоза. Механизм развития кетоза при дефиците инсулина (сахарном диабете, голодании) представлен на рис. 2.

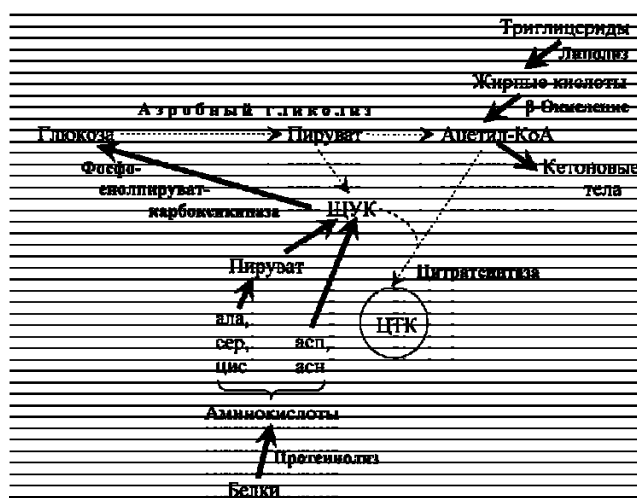


Рис. 2. Механизм развития кетоза при дефиците инсулина (сахарном диабете и голодании). Условные обозначения – см. рис. 1

Недостаток инсулина приводит к снижению утилизации глюкозы периферическими тканями. Глюкоза не проникает в клетки инсулинозависимых тканей (прежде всего, мышечной и жировой); в инсулинонезависимые тка-

ни глюкоза проникает, но в обоих типах тканей гликолиз тормозится в отсутствие инсулина. Ткани испытывают “энергетический голод”. Раздражаются хеморецепторы, импульсы по афферентным нервным волокнам поступают в ЦНС, откуда по эфферентным нервным волокнам – к эндокринным железам, где стимулируют выработку и секрецию антагонистов инсулина, или контринсулярных гормонов (главным образом, глюкагона и катехоламинов, а также кортизола и гормона роста) [8, 14].

Повышение в крови концентрации антагонистов инсулина приводит к активации:

- 1) липолиза,
- 2) протеинолиза,
- 3) глюконеогенеза.

Вследствие активации липолиза в жировой ткани происходит расщепление триглицеридов с образованием жирных кислот [6], которые поступают в кровь, откуда – в ткани, где подвергаются в-окислению. При в-окислении жирных кислот образуются восстановленные эквиваленты ФАДН<sub>2</sub> и НАДН<sub>2</sub>. Окисление ФАДН<sub>2</sub> и НАДН<sub>2</sub> в цепи тканевого дыхания приводит к образованию молекул АТФ, которые частично удовлетворяют “энергетический голод” клеток. Усиленное окисление жирных кислот в печени сопровождается также наработкой значительных количеств ацетил-КоА, основным путем утилизации которого в норме является ЦТК. Однако, чтобы «сгореть» в цикле Кребса, ацетил-КоА должен соединиться со ЩУК. Но так как в отсутствие инсулина гликолиз заторможен, то уменьшается образование гликолитического пирувата и, соответственно, снижается его превращение в ЩУК.

Важно отметить, что при сахарном диабете появляется новый, значительный источник ЩУК. Поскольку гормоны-антагонисты инсулина активируют протеинолиз [6], то в тканях, прежде всего в мышцах, усиливается распад белка. Вследствие активации протеинолиза образуются свободные аминокислоты, которые поступают в печень и используются как субстраты для глюконеогенеза. В гепатоцитах некоторая часть аминокислот (аспарагиновая кислота, аспарагин) непосредственно превращается в ЩУК, другая часть (аланин, серин, цистеин) сначала образует пируват, который затем, под действием пируваткарбоксилазы, превращается в ЩУК. Причем наработка оксалоацетата указанным ферментом активирована избытком ацетил-КоА, концентрация которого резко возрастает в митохондриях гепатоцитов при стимуляции в-окисления жирных кислот [12].

Таким образом, при сахарном диабете ЩУК образуется в достаточном количестве. Однако за ЩУК идет конкуренция между цитратсинтазой (фермент цикла Кребса) и фосфоенолпируваткарбоксикиназой (фермент глюконеогенеза).

При сахарном диабете в условиях недостатка инсулина и избытка его антагонистов (главным образом, при низком соотношении инсулин / глюкагон) конкуренция двух указанных ферментов за ЩУК решается в пользу фосфоенолпируваткарбоксикиназы, и основное количество ЩУК используется по пути глюконеогенеза на синтез глюкозы. В такой ситуации ацетил-КоА не может эффективно сгорать в цикле Кребса и поэтому идет на образование кетонных тел. Периферические ткани не успевают утилизировать кетонные тела (главным образом, ацетоуксусную кислоту), и развивается кетоз. Поскольку кетонные тела (ацетоацетат и в-оксибутират) являются довольно сильными кислотами [12], то их накопление в крови приводит к кетоацидозу. Когда кетонемия превышает почечный порог реабсорбции кетонных тел, они появляются в моче. Метаболический ацидоз сопровож-

дается сдвигом рН в кислую сторону, что нарушает работу ферментов и может закончиться смертью [9, 11].

При голодании, как и при сахарном диабете I типа, снижено содержание инсулина в крови. Однако, в отличие от сахарного диабета, гипоинсулинемия при голодании обусловлена уменьшением концентрации глюкозы в крови (глюкоза является стимулятором секреции инсулина [2, 6]). Механизм развития кетоза при голодании, в принципе, такой же, как при сахарном диабете. Тем не менее, полной идентичности в сложной последовательности взаимосвязанных метаболических превращений при указанных состояниях не наблюдается. По метаболической картине [6, 10, 12] голодание напоминает лишь легкую форму диабета. Обычно при диабете возникают метаболические сдвиги того же характера, что происходят при нормальной адаптации организма к голоданию, но чрезвычайно усиленные и приводящие к более тяжелым последствиям.

Таким образом, на предлагаемых схемах отражены преобладающие направления путей метаболизма в норме и в условиях дефицита инсулина (при сахарном диабете и голодании), а также наглядно представлены переключение метаболических превращений и перераспределение метаболитов при развитии кетоза в организме. Разработанные схемы помогают сформировать представление о сложности патогенеза кетоза и одновременно позволяют визуализировать тесно связанные эффекты механизмов регуляции углеводного, липидного, белкового и энергетического обменов при изменении в организме метаболической ситуации, вызванной сдвигами гормонального статуса при недостатке инсулина.

#### *Используемая литература*

1. Березов, Т.Т. Биологическая химия : учебник / Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2004. – 704 с.
2. Биохимия: учебник / Под ред. Е.С. Северина. – 5-е

изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 768 с.

3. Дедов, И.И. Введение в диабетологию / И.И. Дедов, В.В. Фадеев. – М.: Берг, 1998. – С. 36-58.

4. Диабетический кетоацидоз: этиопатогенез, анализ заболеваемости и поиск путей профилактики / С.В. Тишковский [и др.] // Журнал ГрГМУ. – 2011. - № 1. – С. 82-84.

5. Николаев, А.Я. Биологическая химия / А.Я. Николаев. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 1998. – 496 с.

6. Теппермен, Дж. Физиология обмена веществ и эндокринной системы: Пер. с англ. / Дж. Теппермен, Х. Теппермен. – М.: Мир, 1989. – 653 с.

7. Чиркин, А.А. Биохимия: Учебное руководство / А.А. Чиркин, Е.О. Данченко. – М.: Мед. лит., 2010. – 624 с.

8. Эндокринология: национальное руководство / И.И. Дедов [и др.]; под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

9. Delaney, M.F. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome / M.F. Delaney, A. Zisman, W.M. Kettle // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. – 2000. – Vol. 29. – P. 683-689.

10. Felig, P. The metabolic events in starvation / P. Felig, C.D. Saudek // Am. J. Med. – 1976. – Vol. 60. – P. 117-125.

11. Foster, D.W. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis / D.W. Foster, J.D. McGarry // N. Engl. J. Med. – 1983 – Vol. 309. – P. 159-164.

12. Harper's Illustrated Biochemistry / R.K. Murray [et al.] – 28<sup>th</sup> ed. – The McGraw-Hill Companies, Inc.: China, 2009. – 693 p.

13. Medical Biochemistry / Ed. by J. Baynes, M.Dominiczak. – 3<sup>rd</sup> ed. – Mosby, Elsevier Science Ltd: Barcelona, 2002. – 566 p.

14. Pediatric Endocrinology / Ed. by M.A. Sperling. – 2<sup>nd</sup> ed. – Saunders, Elsevier Science: USA, 2002. – 796 p.

15. White, N.H. Diabetic ketoacidosis in children / N.H. White // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. – 2000. – Vol. 29. – P. 657-663.

## MECHANISM OF KETOSIS IN DIABETES MELLITUS AND STARVATION

*A.A. Maslovskaya*

Educational Institution «Grodno State Medical University»

*The analysis of the literature sources on mechanisms involved in the development of ketosis in diabetes mellitus and starvation was performed for the purpose of creating an integral scheme which would make easier the visual perception of the mechanisms. On the schemes proposed, the prevailing directions of the metabolic pathways under normal conditions and insulin deficiency (both in diabetes mellitus and starvation) are shown and the switching of metabolic conversions in the development of ketosis is demonstrated as well.*

**Key words:** ketoacidosis, mechanism of ketoacidosis development, insulin deficiency, diabetes mellitus, starvation.

*Поступила 27.06.2012*