**Лабораторные исследования углеводного обмена**

Основным углеводом для клеток организма человека является глюкоза. Она является важнейшим энергетическим субстратом всех органов и тканей. Как энергетический субстрат глюкоза, по сравнению с другими соединениями (липидами, белками, аминокислотами) имеет ряд преимуществ.

Во-первых,в переваривании основного пищевого углевода крахмала и дисахаридов в желудочно-кишечном тракте участвует минимальное количество гидролитических ферментов (альфа-амилаза, мальтаза, изомальтаза, лактаза, сахараза).

Во-вторых, образующаяся в кишечнике при переваривании полисахаридов и дисахаридов глюкоза всасывается в кровь с помощью простого механизма – Na+ - глюкозного котранспортера, обеспечивающего транспорт глюкозы из просвета кишки в кровь против градиента концентрации.

В-третьих, в крови глюкоза находится в свободной форме благодаря её хорошей растворимости в воде.

В-четвертых, в клетках глюкоза подвергается различным окислительным превращениям ( гликолитическому, пентозофосфатному и др.).

В- пятых, окисление глюкозы в клетках до СО2 и Н2О происходит при минимальном потреблении кислорода; только глюкоза может окисляться с образованием АТФ в условиях дефицита и даже полного отсутствия кислорода в клетках.

В-шестых, конечный продукт окисления глюкозы СО2  выделяется через легкие с выдыхаемым воздухом.

 Кроме энергетической роли глюкоза выполняет в организме и другие функции: пластическую – производные глюкозы и других моносахаридов используются для синтеза гликопротеинов, гликолипидов, глюкозамингликанов, нуклеиновых кислот и др. Метаболиты глюкозы в клетках являются предшественниками других органических соединений: аминокислот, фосфолипидов, высших жирных кислот, триацилглицеринов, нуклеотидов. Кроме того, производные моносахаридов в составе олигосахаридов входят в состав различных сигнальных молекул, клеточных рецепторов.

Являясь важнейшим энергетическим субстратом для всех клеток организма, глюкоза при высокой её концентрации во внеклеточной жидкости и в клетках оказывает повреждающее действие на структуры клеток и межклеточного матрикса тканей (**обладает глюкозотоксичностью).**

Глюкоза как полярное, гидрофильное, осмотически эффективное соединение не способна проникать через клеточные мембраны путем простой диффузии; для её переноса из внеклеточной среды в клетки или обратно необходимо участие специальных белков-переносчиков, обеспечивающих транспорт по механизму облегченной диффузии.

Уровень глюкозы во внеклеточной жидкости и в клетках поддерживается в узком диапазоне концентраций (3,5- 6,1 ммоль/л), что с одной стороны обеспечивает потребности клеток в глюкозе, а с другой стороны, предотвращает токсическое действие на организм.

 При избытке глюкозы во внеклеточном пространстве происходит снижение её концентрации до состояния эугликемии, а при низком содержании, напротив, включаются регуляторные механизмы, способствующие усиленной продукции глюкозы в процессе гликогенолиза или глюконеогенеза и поступления в кровь.

 Содержание глюкозы в крови на постоянном уровне является основой нормального функционирования органов и систем и регулируется различными механизмами. Наиболее важными механизмами, поддерживающими уровень глюкозы в крови в физиологических пределах являются:

1. поступление глюкозы в кровь из пищеварительного тракта в процессе переваривания и всасывания. Этот механизм функционирует периоически после приема углеводов с пищей и обеспечивает в физиологических условиях поступление в организм большей части глюкозы (поступление глюкозы из кишечника **в сытом состоянии).**
2. в периоды между приемами пищи постоянство уровня глюкозы в крови обес печивается в результате расщепления запасенного в сытом сотоянии гликогена пе чени (гликогенолиз) с последующим поступлением в кровь (**исходное состояние).**

Этот механизм глюкостата ограничен по времени, так как резерв гликогена в печени обычно не превышает 70-120 г. Гликоген печени - это резерв глюкозы для срочного и недолговременного поддержания её уровня во внеклеточной жидкости в условиях возрастающей потребности тканей в глюкозе.

Гликогенолиз в печени регулируется различными гормонами: глюкагон и адреналин ускоряют, а инсулин, напротив, тормозит распад гликогена в печени.

В сытом состоянии и в состоянии покоя значительная часть глюкозы внеклеточной жидкости (крови) резервируется в клетках скелетной мускулатуры в форме гликогена. В обычных условиях в скелетных мышцах содержится 500-600 г гликогена. В отличие от гликогена печени мышечный гликоген является резервом глюкозы только для мышечных клеток: в них отсутствует фермент глюкозо-6-фосфатаза, катализирующая превращение глюкозо-6-фосфата в свободную глюкозу.

3.**в голодном состоянии** постоянство концентрации глюкозы в крови обеспечивается повышением продукции глюкозы, в основном, в печени из неуглеводных предшественников (главным образом из гликогенных аминокислот). Это процесс называется глюконеогенезом. У здоровых людей эндогенная продукция глюкозы печенью составляет как минимум 300 г в сутки.

Глюконеогенез регулируется гормонами: глюкокортикоиды, глюкагон, соматотропный гормон стимулируют глюконеогенез, а инсулин тормозит его.

Таким образом, постоянство концентрации глюкозы в крови достигается её поступлением извне с пищей или эндогенной продукцией в организме. Эти процессы уравновешиваются постоянным потреблением глюкозы внеклеточной жидкости клетками органов и тканей.

Наиболее важными потребителями глюкозы являются: головной и спинной мозг (до 180 г в сутки),эритроциты (до 50 г), скелетная мускулатура, особенно при сократительной деятельности (в 20-30 раз больше по сравнению с состоянием покоя). Потребление глюкозы клетками органов и тканей зависит от энергетических потребностей клеток и регулируется различными факторами, в том числе гормонами.

В клетках различных органов поступившая глюкоза используется прежде всего в качестве энергетического субстрата.Некоторая часть глюкозы в печени и в мышеччной ткани идет на синтез гликогена, а в жировых клетках и в печени большая часть глюкозы превращается в насыщенные жирные кислоты (пальмитиновую, стеариновую) с последующим образованием триацилглицеринов (ТАГ).

Критической стадией использования глюкозы клетками является транспорт её через цитоплазматические мембраны. По способности клеток различных тканей поглощать глюкозу из внеклеточной жидкости они делятся на **инсулинонезависимые и инсулинозависимые ткани.** Перенос глюкозы через цитоплазматические мембраны из внеклеточной жидкости внутрь клеток инсулинонезависимых тканей происходит без участия инсулина; скорость такого транспорта определяется главным образом концентрационным градиентом глюкозы между внеклеточной жидкостью и клеточным пространством. Такой градиент создается постоянным метаболическим превращением внутри клеток поступившей глюкозы.

**К инсулинонезависимым относятся клетки сосудистой системы, нервной ткани, почек, сетчатки глаза, хрусталика, печени, эритроциты.** Транспорт глюкозы из крови в клетки инсулинозависимых тканей (скелетной и сердечной мышц, жировой ткани) также происходит по градиенту концентрации при участии инсулина.

В настоящее время выделены и хорошо изучены два класса транспортёров глюкозы: Na+-глюкозный котранспортёр и 6 изоформ собственно транспортёров глюкозы .Они обозначаются «Glut» или ГЛЮТ и пронумерованы по порядку их обнаружения.

**Na+-глюкозный котранспортер** содержится в энтероцитах и клетках проксимальных почечных канальцев. Этот белок-переносчик осуществляет одновременный транспорт из просвета тонкой кишки (а также просвета проксимальных канальцев) ионов натрия по градиенту концентрации и глюкозы против градиента концентрации, используя для этого энергию градиента натрия. Такой механизм переноса веществ через клеточные мембраны называется вторично активным.

**Собственно транспортеры глюкозы** представлены мембранными белками, осуществляющими перенос глюкозы по градиенту концентрации путем облегченной диффузии. Они обеспечивают транспорт глюкозы из внеклеточной жидкости в клетки или обратно, а также участвуют во внутриклеточном переносе глюкозы.

**ГЛЮТ-1** (эритроцитарный тип) впервые был выделен из мембран эритроцитов. Содержится кроме эритроцитов в эндотелиальных клетках гематоэнцефалического барьера и некоторых других клетках.

**ГЛЮТ-2** (печеночный тип) обнаружен в органах, клетки которых выделяют глюкозу в кровь, а также в А- и В- клетках островков Лангерганса. Этот транспортер двунаправленного действия осуществляет перенос глюкозы из крови в гепатоциты после потребления углеводов с пищей и противоположный транспорт из гепатоцитов в кровь, при снижении уровня глюкозы в крови. Обеспечивая поступление глюкозы в В-клетки островков Лангерганса, ГЛЮТ-2 повышает в этих клетках её содержание, что стимулирует секрецию инсулина. Поступление глюкозы в А-клетки тормозит секрецию глюкагона.

**ГЛЮТ-3** (мозговой тип) находится во многих инсулинонезависимых тканях; нейронах мозга, плаценте, тонком кишечнике, скелетных мышцах плода, обеспечивает постоянный приток глюкозы в клетки нервной ткани.

**ГЛЮТ-4** (мышечно-жировой тип) содержится в клетках инсулинозависимых тканей, в которых он локализуется в везикулах цитоплазмы. При действии на клетки инсулина происходит транслокация транспортера в цитоплазматические мембраны мышечных и жировых клеток, после которой он осуществляет перенос глюкозы из крови в клетки. Считается, что основной причиной резистентности клеток мышечной и жировой тканей при ожирении и СД 11 типа является уменьшение количест-

ва ГЛЮТ-4 или нарушение транслокации трансмпортера из цитоплазмы в мембраны.

**ГЛЮТ-5** (кишечный тип) находится в апикальных мембранах энтероцитов, в скелетных мышцах, сердце и жировой ткани. Он осуществляет транспорт фруктозы.

**ГЛЮТ-7** локализуется в эндоплазматической сети гепатоцитов и осуществляет перенос глюкозы внутри клеток при её освобождении в кровь.

В клетках поступившая глюкоза подвергается различным метаболическим превращениям. Наиболее важными из них являются биосинтез гликогена, гликозамингликанов, а также окислительные превращения.

**Окислительные превращения глюкозы в клетках.**

1.**Гликолитический путь.** Его основное функциональное значение заключается в продукции энергии. Кроме того, промежуточные продукты гликолиза служат предшественниками различных органических соединений: аминокислот, высших жирных кислот, фосфолипидов.

2**. Гексозомонофосфатный путь** превращения глюкозы является одним из важных поставщиков в клетках восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата (NADPH), необходимого для многочисленных биосинтетических и окислительно-восстановительных процессов. Кроме того, метаболический путь обеспечивает образование пентоз (рибозы, дезоксирибозы)-компонентов нуклеиновых кислот.

**3. Глюкуронатный путь** катаболизма глюкозы заключается в образовании глюкуроновой кислоты, необходимой для синтеза гликозамингликанов, для реакций конъюгации различных эндогенных и экзогенных токсических веществ, лекарств, стероидных гормонов).

**4. Сорбитоловый (полиоловый) путь** превращения глюкозы заключается в её ферментативном восстановлении в шестиатомный спирт сорбитол. Сорбитол представляет собой полярное гидрофильное осмотически эффективное соединение, которое очень медленно метаболизируется, превращаясь во фруктозу, практически, не проникает через клеточные мембраны. Накопление сорбитола в клетках повышает осмоляльность внутриклеточного пространства, в результате чего они набухают, изменяют форму и функции.

Метаболизм глюкозы в клетках и её содержание во внеклеточной жидкости регулируются различными гормонами. Наиболее важным гормоном регулятором обмена углеводов является **инсулин**. Он регулирует обмен не только углеводов, но также белков, липидов, электролитов и воды.

**Инсулин**- наиболее важный анаболический, обладающий антикатаболитным действием гормон. Важнейшей функцией инсулина является предотвращение развития гипергликемии.

Инсулин оказывает следующие метаболические эффекты:

1. стимулирует поглощение клетками мышечной и жировой ткани глюкозы из внеклеточной жидкости;

2. активизирует биосинтез и тормозит распад гликогена в печени и в мышцах;

3. повышает скорость анаболических процессов в клетках многих органов. Энергетическое обеспечение анаболических процессов, стимулируемых инсулином, обеспечивается преимущественным усиленным окисление глюкозы: инсулин способствует использованию глюкозы клетками в качестве главного источника энергии;

4. регулирует обмен высших жирных кислот, триацилглицеринов, липопротеинов плазмы крови; повышает скорость липогенеза и тормозит липолиз ТАГ жировой ткани, бета-окисление жирных кислот и кетогенез.

Другим гормоном, регулирующим обмен углеводов и содержание в крови глюкозы является **глюкагон.** Он синтезируется А –клетками островков Лангерганса. Его основное физиологическое значение заключается в предотвращении развития гипогликемии и дефицита глюкозы как энергетического субстрата для клеток организма. По своему действию глюкагон является антагонистом инсулина, хотя поддержание уровня глюкозы во внеклеточной жидкости на физиологическом уровне они осуществляют совместно. Секреция инсулина и глюкагона находится в тесной взаимосвязи. Снижение уровня глюкозы в крови (гипогликемия) под действием инсулина стимулирует секрецию **глюкагона**, который:

1. стимулирует гликогенолиз и глюконеогенез;

2.снижает поглощение клетками глюкозы;

3.активизирует липолиз ТАГ жировой ткани, повышает интенсивность бета-окисления высших жирных кислот, стимулирует кетогенез в печени;

4. ускоряет катаболизм белков и окислительный метаболизм аминокислот.

Повышение концентрации глюкозы в крови стимулирует секрецию инсулина.

**Наиболее частой причиной расстройства обмена углеводов является инсулиновая недостаточность или (чаще) низкая чувствительность тканей к инсулину (инсулинорезистентность, относительная инсулиновая недостаточность) - сахарный диабет 1 типа (инсулинозависимый) и сахарный диабет 11 типа (инсулинонезависимый).** Снижение биологической активности инсулина на клетки мышечной ткани кроме СД 11типа наблюдается при многих заболеваниниях, в том числе:

- при ожирении;

- при воспалениях;

- артериальной гипертензии;

- атеросклерозе;

- избыточном потреблении углеводов и жиров животного происхождения;

- при малой мышечной массе;

- низкой физической активности;

- метаболическом синдроме;

- поликистозе яичников.

Инсулиновая недостаточность, лежащая в основе развития сахарного диабета, проявляется тяжелыми расстройствами метаболизма. Наиболее выраженными из них являются нарушения углеводного обмена.

Наиболее значимым биохимическим симптомом сахарного диабета является  **гипергликемия** натощак или после приема пищи (***постпрандиальная* гипергликемия).** Патогенез гипергликемии при инсулиновой недостаточности обусловлен, во-первых, снижением транспорта глюкозы крови в клетки мышечной и жировой тканей; во-вторых снижением внутриклеточного метаболизма глюкозы; в –третьих, высокой скоростью глюконеогенеза в печени из аминокислот.

Продолжительная гипергликемия у больных сахарным диабетом вызывает усиленное поступление глюкозы в клетки инсулинонезависимых тканей. В этих клетках создается высокая концентрация глюкозы, что является причиной развития глюкозотоксичности (повреждение различных клеточных структур, органов и тканей).

**Существует несколько механизмов развития глюкозотоксичности.** Это:

 1. неферментативное гликирование белков, приводящее к их необратимой структурно-функциональной модификации;

 2.активизация сорбитолового пути окисления глюкозы;

 3. развитие окислительного стресса в результате повышения продукции кислородсодержащих свободных радикалов и их производных.

**Гликирование (гликозилирование) белков** определяется степенью выраженности гипергликемии и её продолжительностью. Сущность этого процесса состоит во взаимодействии альдегидной группы глюкозы со свободными аминогруппами белков с образованием сначала шиффовых оснований, которые затем в результате перегруппировки превращаются в конечные продукты гликирования, сохраняющиеся в организме весь период жизни модифицированных белков. Гликированные белки отличаются от нативных физико-химическими свойствами и функциональными характеристиками.

Содержащийся в эритроцитах гемоглобин при нормальном уровне глюкозы в крови гликируются в небольшом количестве (не более 6% от общего содержания гемоглобина в крови). **Основной формой гликированного гемоглобина является Hb A1C. У больных сахарным диабетом содержание HbA1C увеличивается, превышая физиологический уровень в 1,5 -3 раза**. Гликированный гемоглобин отличается от негликированного НвА1 увеличением отрицательного заряда молекулы, изоэлектрической точкой, более высоким сродством к кислороду. Гликированный оксигемоглобин хуже отдает кислород в тканях, что приводит к развитию гемической гипоксии.

 **Повышенное содержание в крови гликированного гемоглобина свидетельльствует о нарушении обмена глюкозы и уровня гликемии в предыдущие 45-60 дней, т.е. гликированный гемоглобин является интегральным показателем состояния углеводного обмена в течение длительного периода времени**. Диагностическая ценность определения HbA1C состоит в том, что его уровень в отличие от уровня глюкокозы, не зависит от времени суток, физических нагрузок, приема пищи и лекарств, от эмоционального состояния пациента.