

О ПАТОГЕНЕЗЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА¹

Проф. С. Г. Генес

(Харьков)

Наши представления о патогенезе сахарного диабета за последние 40 лет сильно изменились. Это связано с получением новых данных о роли центральной нервной и эндокринной систем в патогенезе сахарного диабета, с новыми материалами об обменных процессах при нем и, наконец, с выделением в картине заболевания процессов, свидетельствующих о повреждении организма в отсутствие инсулина, и реакций, характеризующих его борьбу с нанесенным ему повреждением.

Если лет 40 назад считалось общепризнанным, что сахарный диабет развивается в основном вследствие панкреатической недостаточности, то в настоящее время невозможно себе представить патогенез сахарного диабета без учета роли и других эндокринных желез, в особенности передней доли гипофиза и надпочечников, коры головного мозга и гипоталамуса.

I

В руководимой нами лаборатории показано (1), что в состоянии глубокого амиталнатриевого наркоза диабетическая гипергликемия значительно слабее, а инсулиновая гипогликемия устраняется значительно медленнее. Что же препятствует тому и другому?

Диабетическая гипергликемия развивается вследствие увеличенного выделения в кровь сахара печенью (2). Таков же механизм устранения инсулиновой гипогликемии. Увеличенное поступление в кровь из печени глюкозы обусловлено усиленным гликогенолизом и глюконеогенезом. То и другое вызывается действием на печень возбужденных симпатических нервов и увеличенным выделением гормонов мозговой и глюкокортикоидов — корковой части надпочечников. Симпатические нервы возбуждаются импульсами из гипоталамуса и, в свою очередь, усиливают выделение гормонов мозговой части надпочечников — адреналина и норадреналина. Глюкокортикоиды же выделяются в увеличенном количестве под влиянием увеличенного выделения адренокортикотропного гормона передней доли гипофиза. Последняя также возбуждается гипоталамическими импульсами.

Таким образом, в отсутствие инсулина, как и при его избытке, создаются условия, вызывающие усиление механизма гликогенолиза и глюконеогенеза.

¹ Доложено на 2-й Поволжской конференции терапевтов в Саратов 18 июня 1959 г.

Но чем возбуждается при этом сам гипоталамус? Функции гипоталамуса находятся, как известно, в большой зависимости от коры больших полушарий. Она их регулирует, координирует, сдерживает. При ослаблении коры головного мозга многие функции гипоталамуса растормаживаются. В отсутствие инсулина и при его избытке создаются условия, которые не могут не способствовать угнетению коры больших полушарий и, соответственно, растормаживанию функций гипоталамуса. Об этом свидетельствуют полученные нами следующие факты.

В опытах, проведенных совместно с Н. С. Веллер и П. М. Чарной (5), мы показали, что и отсутствие инсулина, и его избыток приводят к уменьшению извлечения мозгом глюкозы крови.

Так как глюкоза крови является практически единственным источником энергии для головного мозга, в особенности для его коры, то в отсутствие инсулина и при его избытке мозг оказывается в состоянии углеводного голодания. Поскольку переход кислорода в головной мозг в основном связан с извлечением глюкозы, то, естественно, что при уменьшенном извлечении глюкозы уменьшается и переход в головной мозг кислорода крови. Вследствие этого головной мозг оказывается в состоянии не только углеводного, но и кислородного голодания. Такое голодание не может не вести к угнетению особенно сильно коры больших полушарий, поскольку она функционирует за счет значительно более интенсивного использования энергии окисления глюкозы, чем подкорковые образования. А это, в свою очередь, растормаживает описанные выше обменные функции гипоталамуса, благодаря которым развивается диабетическая гипергликемия и устраняется инсулиновая гипогликемия.

Приведенные выше данные позволяют объяснить, почему глубокий амиталнатриевый наркоз ослабляет развитие диабетической гипергликемии и тормозит устранение инсулиновой гипогликемии. Амиталнатрий вызывает наркотическое состояние, действуя не только на кору больших полушарий, но и сильно угнетая гипоталамические функции, по крайней мере обменные. Этим его действие отличается от эфира и хлороформа, которые, по-видимому, значительно слабее влияют на гипоталамус. О различном их действии на обменные функции гипоталамуса свидетельствуют сохранение нормального уровня сахара в крови на протяжении 25 часов глубокого амиталнатриевого наркоза и быстрое его увеличение под влиянием эфира и хлороформа.

Ослабляя обменные функции гипоталамуса, амиталнатрий, как и другие наркотики, слабо влияет на остальные звенья механизма, обуславливающего усиление гликогенолиза и глюконеогенеза. Так, печень продолжает реагировать на адреналин и глюкостероиды, мозговая часть надпочечников — на импульсы со стороны симпатических нервов, а корковая часть надпочечников — на АКТГ; адренокортикотропная функция передней доли гипофиза отвечает на гипоталамические импульсы при эфирном и хлороформном наркозе, как и на другие стрессоры.

Итак, в отсутствие инсулина угнетается кора больших полушарий, что ведет к возбуждению гипоталамуса, а с ним и механизма гликогенолиза и глюконеогенеза. При торможении же гипоталамуса угнетение коры больших полушарий сопровождается значительно более слабой реакцией глюконеогенеза.

Первичным следствием прекращения действия инсулина является резкое уменьшение перехода глюкозы крови в ткани, в связи с чем резко уменьшается и ее утилизация. При уменьшении окисления (реакции дегидрирования) глюкозы уменьшается количество водорода, необходимого для гидрирования пиридиннуклеотида. Поэтому за счет редуцированной формы ПДН увеличивается количество окисленной. Уменьшение редуцированного КоА ведет при сахарном диабете к уменьшению синтеза жирных кислот, к уменьшению гидрированной формы глутатиона и к отрицательному азотистому балансу. Недостаток при сахарном диабете водорода для гидрирования уменьшает и образование высокоэнергетических фосфорных соединений — аккумуляторов и переносчиков большого количества энергии.

При сахарном диабете ослабляется превращение углеводов в цикле Дикенс — Хореке (6, 7, 8), уменьшается активность дегидразы глюкозо-6-фосфата и 6-фосфоглюконата. Соответственно уменьшается и содержание рибозонуклеиновой кислоты. Цикл Дикенс — Хореке особенно выражен в печени, надпочечниках и хрусталике глаз. Поэтому не исключена возможность того, что его ослабление имеет какое-то отношение к нередко встречающимся при сахарном диабете нарушениям функций этих органов. Ослабление окисления углеводов в надпочечниках приводит к уменьшению в них редуцированной формы трифосфопиридиннуклеотида и к увеличению окисленной ее формы (ТГПН), способствующей усиленному образованию в надпочечниках 11-оксистероидов, типа кортизона. А они, как известно, играют большую роль в новообразовании глюкозы из неуглеводов (9).

В скелетных мышцах и в центральной нервной системе энергия глюкозы используется в цикле Эмбдена — Мейергофа, а он, в отсутствие инсулина, практически не нарушен.

Изменение при сахарном диабете обмена сульфгидрильных соединений [глутатиона, коэнзима А (КоА), меркаптоэнзима] сопровождается и нарушением в обмене серы.

В отсутствие инсулина сильно нарушен распад продуктов превращения углеводов на уровне активного ацетата. Ослабляются процессы ацетилирования, превращения ацетата в цитрат и жирные кислоты, ослабляется окисление ацетата до углекислоты в цикле трикарбоновых кислот.

Все это, по-видимому, является следствием, главным образом, недостаточного образования редуцированной формы (SH) КоА и ведет к ослаблению цикла лимонной кислоты. Последний ослабляется еще и вследствие уменьшения образования щавелевоуксусной кислоты. В результате в цикле лимонной кислоты значительно менее активно протекает дальнейшее превращение активного ацетата, образующегося в процессе распада жирных кислот. Активный ацетат накапливается в печени и превращается в ней в свободную ацетоуксусную кислоту, из которой образуются бета-оксимасляная кислота и ацетон.

Из свободной ацетоуксусной кислоты относительно легко синтезируется холестерин, тогда как для синтеза жирной кислоты необходим лишь активный ацетат. Синтез холестерина облегчается в диабетическом организме еще и тем, что для него требуется значительно меньшее количество водорода для гидрирования, чем для синтеза жирной кислоты.

При сахарном диабете значительно ослаблен синтез муко- и хондрополисахаридов, что может объяснить уменьшение резистентности кожи и соединительной ткани. Такое ослабление синтеза зависит

от уменьшения перехода в клетки глюкозы и от недостатка L-глутамина.

Уменьшение окисления глюкозы ведет и к ослаблению синтеза белков, требующего большого количества энергии.

В отсутствие инсулина резко увеличивается активность печеночной глюкозо-6-фосфатазы. Она усиливается не только из-за отсутствия инсулина, но и под влиянием кортизона и гидрокортизона. Под влиянием же глюкозо-6-фосфатазы ослабляется синтез гликогена, усиливается его распад, освобождается глюкоза из глюкозо-6-фосфата, усиливается образование глюкозы из межуточных продуктов распада углеводов (например, из молочной и пировиноградной кислот, из глицерина). Глюкозо-6-фосфатаза способствует глюконеогенезу и из белков, и из жирных кислот.

Итак, в отсутствие инсулина уменьшается переход глюкозы в клетки. Соответственно уменьшается образование энергии окисления глюкозы и водорода, необходимого для гидрирования ряда соединений. Поэтому уменьшается образование редуцированной формы ПДН, ТПН, глутатиона, а также высокоэнергетических фосфорных соединений. Резко ослабляется синтез гликогена, белков и жирных кислот, муко- и хондро-полисахаридов. Увеличиваются синтез холестерина и распад жирных кислот, гликогена, глюкозо-6-фосфата. Увеличивается образование кетоновых тел и особенно глюкозы.

Все приведенное объясняет, как в отсутствие инсулина или при его недостатке развиваются гипергликемия и гиперкетонемия.

III

Какое значение для организма, лишенного инсулина, имеют гипергликемия и гиперкетонемия? Увеличенный приток сахара способствует увеличенному его переходу в ткани и большей его утилизации. Такое значение имеет и большой приток к тканям кетоновых тел. Благодаря этому организм, лишенный инсулина, получает все же необходимую для его существования энергию. Гипергликемия и гиперкетонемия, таким образом, в известной степени компенсируют пониженную проницаемость тканей для глюкозы. Если бы уровень сахара в крови в отсутствие инсулина не повысился, то, из-за резкого уменьшения его перехода в ткани, в особенности в клетки головного мозга, организм погиб бы очень скоро. Гипергликемия же и гиперкетонемия обеспечивают организм, лишенный инсулина, энергией и, благодаря этому, удлиняют его жизнь.

Кроме обеспечения организма энергией, гипергликемия в той или иной степени ослабляет и другие нарушения в диабетическом организме. Она усиливает образование гликогена, жирных кислот и белков, ослабляет выделение глюкозы в кровь печенью, вследствие торможения глюконеогенеза, и увеличивает переход фосфора из крови в ткани. Гипергликемия, таким образом, ослабляет не только непосредственный эффект прекращения действия инсулина, но и некоторые его последствия.

Приведенные факты делают понятным, почему и гипергликемия, и гиперкетонемия, и все процессы, ведущие к их образованию, носят приспособительно-компенсаторный характер.

Оценивая гипергликемию и гиперкетонемия как приспособительно-компенсаторные реакции, не следует упускать из виду и другой стороны этих реакций.

Как мы видели, усиленный глюконеогенез происходит в результате усиленного распада прежде всего белков. Чем больше образуется глюкозы, тем больше распадается белков внутренних органов и мышц. Учитывая очень важное значение белков для организма

и его свойство, выработанное в процессе фило- и онтогенеза, чрезвычайно экономно их расходовать, нельзя не признать, что усиленный их расход в отсутствие инсулина сказывается неблагоприятно: организм слабеет физически и иммунологически. Интенсивность распада белков зависит, однако, не только от степени инсулиновой недостаточности, но и от количества выделяемой с мочой глюкозы: чем больше ее выделяется, тем интенсивнее протекает глюконеогенез. Такая зависимость особенно ярка при повреждении почек, ведущем к уменьшению глюкозурии. Описаны больные сахарным диабетом, которые выделяли с мочой за сутки 10 33 г сахара, несмотря на то, что уровень его в крови достигал 800—900 мг%. Кетоновых тел в моче у них не было, а в крови их количество было нормальным. Эти больные, с диабетом 20-летней давности, не страдали никакими его проявлениями (кроме гипергликемии и глюкозурии) и чувствовали себя вполне удовлетворительно. Они не получали даже инсулина. Один из них имел вторично сморщенную почку, а другой — гломерулосклероз.

Следовательно, при уменьшении глюкозурии резко уменьшается глюконеогенез, а с ним и кетогенез.

Гиперкетонемия, как выше отмечалось, так же является приспособительно-компенсаторной реакцией, поскольку кетоновые тела легко окисляются в организме и снабжают его дополнительной энергией. Но при большой концентрации кетоновые тела оказывают на организм токсическое действие, в особенности на ферменты головного мозга. Именно таким их действием, главным образом, и объясняется центрально-нервное происхождение клинических симптомов прекомы и диабетической комы.

Увеличение синтеза холестерина обеспечивает увеличение выработки глюкокортикоидов, которые обуславливают увеличение глюконеогенеза, столь необходимого для организма, лишенного инсулина. Но длительное увеличение синтеза холестерина может способствовать и развитию атероматоза и склероза сосудов, а увеличенное выделение гормонов корковой части надпочечников в течение длительного времени имеет определенное отношение к развитию интеркапиллярного гломерулосклероза (синдром Киммелстил — Вильсона) и ретинопатии.

Сказанное свидетельствует, что хотя реакции, развивающиеся в отсутствие инсулина, действительно носят приспособительно-компенсаторный характер (если бы их не было, то организм погиб бы значительно быстрее), но они таят в себе и опасности, особенно, если они развиваются чрезмерно. Это — свойство всех приспособительно-компенсаторных реакций, развивающихся в поврежденном организме: и воспаления, и лихорадки, и повышения кровяного давления, и рвоты, и других. Все они полезны для организма, терпящего бедствие, лишь до известной степени своего развития. За пределами же этого они и сами начинают оказывать на организм вредное воздействие.

Из признания приспособительно-компенсаторного характера гипергликемии и гиперкетонемии для организма, лишенного инсулина, конечно, не следует делать неразумного вывода о необходимости их сохранения. Констатируя компенсаторное значение гипергликемии и гиперкетонемии, мы лишь отмечаем, как сам организм, в процессе фило- и онтогенеза приспособился ослаблять повреждение, наносимое ему недостатком инсулина. Но это вовсе не значит, что медицина не нашла для этого лучшие средства. Врачи располагают таким арсеналом лечебных препаратов и рациональных мероприятий, которые нормализуют обменные нарушения при сахарном диабете значительно эффективнее, чем приспособительно-компенсаторные реакции организма. Благодаря этому, последние становятся излишними.

Как видно из изложенного, представление о патогенезе сахарного диабета значительно сложнее, чем оно было 40 лет назад. Теперь уже нельзя говорить о сахарном диабете только как о панкреатическом заболевании.

Сахарный диабет может начаться с заболевания инсулярного аппарата поджелудочной железы, но вслед за этим включаются изменения в передней доле гипофиза и в надпочечниках. Сахарный диабет начинается и при нормальной функции инсулярного аппарата, если первично усиливаются функции передней доли гипофиза или надпочечников, в особенности их коркового вещества. Избыток глюкокортикоидов увеличивает выделение инсулина, но не всегда им перекрывается, и тогда наступает „стероидный диабет“. Легкий сахарный диабет панкреатического характера становится сильно выраженным при гиперфункции щитовидной железы. Сахарный диабет нередко появляется в периоде угасания функций яичников. Он может развиваться или стать тяжелым (из легкого или средней тяжести) при инактивации инсулина различными протеолитическими ферментами, в особенности инсулиназой, в результате адсорбции инсулина различными белками, обнаруживаемыми в белковых фракциях крови, и при ряде других условий.

Таким образом, если прежде сахарный диабет считался в основном панкреатическим заболеванием, вызванным недостаточной выработкой и выделением инсулина, то в настоящее время известно, что он развивается и при нормальной функции инсулярного аппарата поджелудочной железы и даже при усиленной (например, при акромегалии). Иначе говоря, если 40 лет назад считалось, что сахарный диабет возникает в результате абсолютного недостатка инсулина, то в настоящее время известно, что он бывает и при относительном его недостатке.

В связи с тем, что при сахарном диабете нарушена функция ряда эндокринных желез, функционирующих в зависимости от гипоталамуса и импульсов со стороны центральной нервной системы, многие авторы справедливо считают это заболевание болезнью корреляций.

Детальный анализ изменения функций при сахарном диабете привел к выделению процессов, свидетельствующих о повреждениях в организме, вызванных недостатком инсулина, и процессов, характеризующих борьбу организма с нанесенным ему повреждением. Благодаря этому врач более правильно оценивает значение симптомов сахарного диабета и более рационально намечает мероприятия по борьбе с повреждениями организма.

Известно, что при стероидном диабете стремятся вызвать угнетение адренокортикотропной функции передней доли гипофиза или корковой части надпочечников, вплоть до их удаления; при гиперфункции щитовидной железы, осложняющей сахарный диабет, угнетают в ней синтез тироксина или большую часть этой железы удаляют; при сахарном диабете, появившемся в период инволюции яичников, назначают эстрогены, которые нередко значительно ослабляют симптомы сахарного диабета; при развитии сахарного диабета, вызванного выработкой антител к вводимому извне инсулину, пыгаются их устранить, например, введением АКТГ или кортизона; при наступившей инсулинорезистентности в связи с сильным возбуждением симпатoadреналовой системы ее ослабляют — фармакологически или хирургически. Таким образом, существует ряд лечебных воздействий, в зависимости от особенностей патогенеза сахарного диабета. Часто удается значительно ослабить недостаточность самого инсулярного аппарата — рационализацией питания больного и его

образа жизни, с помощью определенных доз инсулина или заменяющих его антидиабетических препаратов. С помощью этих средств удается устранить основные нарушения обмена веществ даже при сахарном диабете средней тяжести и тяжелом. Но введение инсулина извне пока еще, к сожалению, значительно менее совершенно, чем его поступление в организм из нормального инсулярного аппарата. Поэтому при успешном лечении *основных* нарушений организма нередко приходится встречаться с такими остаточными явлениями, как небольшая гипергликемия и глюкозурия. Необходимо и их попытаться устранить, но только такими методами, которые не причиняют больному вреда. Можно попытаться их устранить более равномерным распределением в течение дня пищи и инсулина, некоторым уменьшением количества углеводов, компенсированным другими пищевыми веществами (речь идет о больных диабетом с пониженным и нормальным весом), более рациональным режимом жизни и другими мероприятиями. Но и этими способами далеко не у всех больных удастся устранить остаточную гипергликемию и глюкозурию. Некоторые врачи столь неправильно оценивают значение гипергликемии в организме с недостаточным количеством инсулина, что прибегают к чрезвычайным средствам для ее ликвидации, например, резко уменьшают количество углеводов в пище, чем делают ее нефизиологической, или проводят курс терапии субшоковыми дозами инсулина. Такими средствами иногда (далеко не всегда) удается устранить, а чаще уменьшить несколько остаточную гипергликемию и глюкозурию. Но эти способы наносят больным серьезные повреждения, поскольку они на длительное время переводятся на нефизиологическую пищу, а субшоковые дозы инсулина далеко небезразличны для высших отделов центральной нервной системы.

Учитывая сказанное выше о значении гипергликемии, мы, как и многие другие врачи, полагаем (3), что если не удастся ее устранить перечисленными выше средствами, безвредными для организма, то остается ее терпеть. Длительные многочисленные наблюдения не смогли выявить вреда, причиняемого остаточной глюкозурией и гипергликемией организму больного сахарным диабетом, получающему нормальную пищу и достаточное количество инсулина. В стремлении устранить во что бы то ни стало остаточную глюкозурию и гипергликемию следует не забывать старого мудрого медицинского правила: лечение больного не должно наносить ему большего вреда, чем само заболевание.

ЛИТЕРАТУРА

1. Веллер Н. С. и Чарная П. М. Арх. патол., 1955, 3.— 2. Генес С. Г. Сахарный диабет, 1957, Киев.— 3. Он же. Материалы научной конференции 25—28/V-59 Харьков.— 4. Генес С. Г., Веллер Н. С. и Чарная П. М. Тез. докл. на годичной научн. сесс. 23—26/III-59. Медгиз, 1959; Тез. докл. на конф. патофизиол. УССР, июль 1959, Львов.— 5. Bloom B. J. Biol. Chem. 1955, 215.— 6. Felts J. M., Doeil R. C., Chaikoff I. L. J. Biol. Chem. 1956, 219.— 7. Gloock G. E., McLean P. Biochim. biophysica acta. 1955, 16.— 8. Kühnau J., v. Holt C. In Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten, 1957, Stuttgart.— 9. Kuntze J. Therap. der Gegenwart, 1955, 94.

Поступила 2 июля 1959 г.