

ОБЗОРЫ

УДК 612.352.12-053.8

**НОРМОГЛИКЕМИЯ НАТОЩАК (В ПОКОЕ И ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ):
КЛАССИФИКАЦИЯ, ПОКАЗАТЕЛИ**

© **Переверзев В.А.¹, Вэлком М.О.², Масторакис Н.³, Переверзева Е.В.¹**

¹Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск, пр-т Дзержинского, 83

²Федеральный медицинский центр, Нигерия, 560221, Енагуа, штат Баелса

³Технический университет Софии, Болгария, 1000, София, бульвар Охридски, 8. Мировая научная и инженерная академия, Греция, 15773, р-н Зографу, ул. И. Теологу, 17-23.

Резюме: Разработана и предлагается к рассмотрению классификация уровней нормального содержания глюкозы в крови у здоровых взрослых людей натощак (в покое и при функциональной активности): низкая (3,33-3,84 ммоль/л и 3,33-4,44 ммоль/л соответственно), оптимальная (3,85-4,44 ммоль/л и 4,45-6,67 ммоль/л), повышенная (4,45-5,10 ммоль/л и 5,01-6,67 ммоль/л) и высокая (5,11-5,55 ммоль/л и 5,56-6,67ммоль/л) нормогликемия. Приведено обоснование классификации нормогликемии с учётом физиологических и биохимических механизмов её регуляции, а также клинически значимых рисков возникновения сахарного диабета и гипогликемических состояний.

За оптимальный уровень нормогликемии натощак в покое предлагается взять ту концентрацию глюкозы в крови (3,85-4,44 ммоль/л), при которой отмечается минимальное выделение основных гормонов её регулирующих, а именно, инсулина и его антагонистов (глюкагона, адреналина, кортизола, гормона роста); а также отсутствует или минимален риск развития гипер- или гипогликемических состояний. У работающего или работавшего натощак человека показатели оптимального уровня гликемии предлагается увеличить до 4,45-6,67 ммоль/л. Это объясняется необходимостью адекватного энергоснабжения нервной системы.

Повышенный уровень нормогликемии натощак отличается от оптимального уровня только более высокими показателями содержания глюкозы в покое.

Высокий уровень нормогликемии характеризуется содержанием глюкозы натощак более 5,1 ммоль/л в покое, что сопровождается повышенным риском возникновения сахарного диабета, особенно, у людей, старше 30 лет.

Для низкого уровня нормогликемии характерно пониженное содержание глюкозы в крови человека в покое (3,33-3,84 ммоль/л) и во время функциональной нагрузки (3,33-4,44 ммоль/л). Это вызывает прямую активацию синтеза и секреции контринсулярных гормонов глюкагона, адреналина и кортизола, а также сопровождается существенным снижением работоспособности и повышением риска развития нейрогликопении или гипогликемической комы.

Ключевые слова: глюкоза, уровни нормогликемии, классификация

**FASTING NORMOGLYCEMIA (AT REST AND DURING FUNCTIONAL ACTIVITY): CLASSIFICATION,
PARAMETERS**

Pereverzev V.A.¹, Welcome M.O.², Mastorakis N.E.³, Pereverzeva E.V.¹

¹Belarusian State Medical University, Republic of Belarus, 220116, Minsk, Ave Dzerzhinsky, 83

²Federal Medical Centre, 560221, Yenagoa, Bayelsa State, Nigeria

³Department of industrial Engineering, Technikal University of Sofia, 8, Kl. Ohridski Blvd. 1000 Sofia, Bulgaria; World Scientific and Engineering Academy and Society, Ioannou Theologou 17-23, 15773 Zografou, Athens, Greece

Summary: A classification of normal levels of glucose in the blood of healthy adults on fasting (at rest and during functional activity) has been developed and offered for consideration: low (3.33-3.84 mmol/L and 3.33-4.44 mmol/L, respectively), optimal (3.85-4.44 mmol/L and 4.45-6.67 mmol/L, increased (4.45-5.10 mmol/L and 5.01-6.67 mmol/L) and high (5.11-5.55 mmol/L and 5.56-6.67mmol/L) normoglycemia. The substantiation of this classification of normoglycemia in view of the physiological and biochemical mechanisms of its regulation, as well as clinically significant risks of diabetes mellitus and hypoglycemic

conditions are also presented. For optimum level of fasting normoglycemia at rest, it is suggested to consider the blood glucose concentration (3.85-4.44 mmol/L), at which there is minimal secretion of major hormone regulating blood sugar level, namely insulin and its antagonists (glucagon, epinephrine, cortisol, growth hormone), and no or minimal risk of hyper- and hypoglycemic conditions. In a working human, optimum fasting blood glucose level on the background of the functional load or rest after work is proposed to increase to 4.45-6.67 mmol/L, which is due to the need for adequate supply of the nervous system. Elevated fasting normoglycemia is different from the optimal level only by higher value of glucose level at rest. High level of normoglycemia is characterized by a fasting glucose of 5.1 mmol/L at rest, which is accompanied by an increased risk of diabetes, particularly in people older than 30 years, while maintaining good performance. Low-level normoglycemia is characterized by a reduced level of blood glucose at rest (3.33-3.84 mmol/L) and during functional load (3.33-4.44 mmol/L). This causes the activation of the direct synthesis and secretion of counter-regulatory hormones glucagon, adrenaline and cortisol, and also accompanied by a significant reduction in performance and increased risk of neuroglycopenia or hypoglycemic coma.

Key words: glucose, levels of normoglycemia, classification

Введение

Под нормогликемией натощак понимают нормальный уровень глюкозы в крови, обеспечивающий через 8 ч. (и более) после приёма пищи энергетические и пластические запросы клеток организма (прежде всего, нервной ткани и др.) в покое и/или при функциональной активности, а также не являющийся предиктором или показателем патологических состояний или заболеваний. Важность понятия «нормогликемия» обусловлена рядом факторов: важной ролью углеводов (глюкозы) в энергетическом обеспечении жизнедеятельности организма (вклад глюкозы в обеспечение суточного образования энергии составляет 50-60 % [10, 11, 15, 21]); ведущей ролью глюкозы как источника энергии в питании клеток нервной ткани, мозгового вещества почек, эритроцитов и обеспечении выполнения этими клетками своих функций [3-5, 9-11, 13, 15]; необходимостью постоянного контроля уровня гликемии, когда глюкоза крови является как регулируемым параметром со стороны нервной и эндокринной систем, так и регулирующим фактором функциональной и секреторной активности этих же систем [6, 7, 9, 11, 12, 15, 16, 26]; высокой скоростью обмена глюкозы и её метаболитов между кровью и тканями [9, 15, 21]. Так суточное поступление количество глюкозы, полученной из углеводов в результате гидролиза полисахаридов в кишечнике или путем преобразования в печени других воссавшихся моносахаридов, составляет в среднем около 250-400 г или 60-70% от всей массы поступивших органических веществ. Это количество глюкозы постепенно поступает в кровь и далее в ткани. За сутки вся глюкоза крови 50-80 раз полностью обновляется (при её среднем количестве, принятом за 1 г/л или 5 г во всей крови). При условии равномерного поступления в кровь и утилизации тканями глюкозы скорость её обмена составит 174-278 мг/мин или 3,48-5,56% от её содержания во всей крови; тем фактом, что изменения уровней гликемии является важным предиктором или показателем ряда заболеваний, прежде всего, сахарного диабета, гипер- или гипогликемической комы, вызванных разными причинами [1, 2, 6-8, 12, 14, 18, 21, 24, 38].

Системный баланс поступления и удаления глюкозы из крови

В нормальных условиях количество поступления глюкозы в системный кровоток и из него в ткани согласовано между собой и регулируется как самим этим моносахаридом, так и рядом гормонов и нейромедиаторов [9, 10, 15, 21]. Последние могут понижать содержание глюкозы в крови (инсулин, инсулинподобные факторы роста, ацетилхолин – регуляторное влияние) и повышать её уровень (глюкагон, адреналин, норадреналин и др. – контррегуляторное влияние).

Поступление глюкозы в кровоток возможно из экзогенных источников (с пищей) и за счёт эндогенного синтеза в печени, почках и кишечнике (табл. 1). Отток глюкозы из крови в ткани связан с её непрерывной утилизацией (табл. 1) клетками нервной системы (60-70%), эритроцитами (около 10%) и переменной утилизацией другими клетками (мышечными, жировыми, гепатоцитами и пр.). Путём согласования между поступлением глюкозы в кровоток и её оттоком в ткани поддерживается системный баланс глюкозы с целью предотвращения прежде всего гипогликемии (в меньшей степени гипергликемии) и обеспечения непрерывной поставки глюкозы к головному мозгу.

Таблица 1. Системный баланс глюкозы при голодании [9, 10, 15, 21]

Поступление глюкозы в кровоток	Исчезновение глюкозы из кровотока
Эндогенный синтез глюкозы: гликогенолиз в печени ^{1, 3, 4} ; глюконеогенез: в печени ^{1, 3-5} , в почках ^{1, 4} , в кишечнике ^{1, 3, 4}	Непрерывная утилизация глюкозы: головным мозгом (60 %) и эритроцитами (10%) + Переменная утилизация тканями (мышечной, жировой и др.) ^{2, 6}

Примечание. Процессы регулируются гормонами: 1 – ↓ инсулином; 2 – ↑ инсулином; 3 – ↑ глюкагоном; 4 – ↑ адреналином; 5 – ↑ кортизолом; 6 – ↓ кортизолом

Выраженная гипергликемия у здорового человека обычно имеет место в течение 30-90 мин. после приёма пищи, особенно, богатой углеводами [9, 15, 21]. Она обусловлена высокой скоростью поступления экзогенной глюкозы в кровоток и зависит от биодоступности глюкозы в пище, скорости переваривания полисахаридов и всасывания продуктов их гидролиза в кишечнике. При всасывании экзогенной глюкозы её эндогенная продукция угнетается, а скорость утилизации в печени и мышцах (гликолиз и гликогенез), жировой ткани (гликолиз и липогенез) повышается [10, 15]. Этот процесс запускается самой глюкозой за счёт метаболической регуляции (активация глюкокиназы сначала в β-клетках поджелудочной железы и выделения инсулина, затем в гепатоцитах и синтеза в них гликогена), поддерживается активностью парасимпатической нервной системы и существенно усиливается инсулином; так реализуется регуляторное влияние глюкозы, ацетилхолина и инсулина на уровень гликемии. Если уровень гликемии превысит порог в 8-10 ммоль/л глюкоза может кратковременно появиться в значительных количествах в конечной моче [9, 15]. В результате всех вышеперечисленных процессов содержание глюкозы в крови возвращается к её нормальному содержанию.

Голодание – состояние, связанное с использованием эндогенных источников энергии и питательных веществ. Оно может быть обусловлено отсутствием приёма пищи 6 и более часов и/или активным состоянием человека (его трудовой деятельностью и резко возросшими энергетическими запросами организма). У здорового взрослого человека натощак через 8-10 ч ночного голодания (так называемо «физиологическом постабсорбтивном состоянии») уровень гликемии составляет в среднем около 5 ммоль/л при его колебаниях от 3,3 до 6,0 ммоль/л [9, 15]. В условиях физиологического голодания (натощак, через 8-10 ч до 16 ч после приёма пищи) скорость синтеза эндогенной глюкозы и её использования тканями примерно одинакова [9, 10, 15] и составляет в среднем около $2,2 \pm 0,4$ мг/кг в минуту (154 ± 28 мг/мин для человека массой 70 кг). Для младенцев этот показатель в 3 раза выше частично за счёт большего веса головного мозга у них. Единственным источником поступления глюкозы в кровь при голодании (табл. 1) является её эндогенное образование за счёт двух процессов: гликогенолиза в печени и глюконеогенеза, прежде всего, в гепатоцитах и в меньшей степени в клетках почек и тонкого кишечника. В печени запасы гликогена, который может быть мобилизован в кровоток, не велики и составляют в среднем около 70 г (25-150 г), что может поддерживать достаточный уровень гликемии не более 8 ч в условиях физиологического постабсорбционного состояния [9, 15]. При более длительном голодании роль гликогенолиза в поддержании гликемии понижается, а глюконеогенеза постоянно нарастает [10, 15]. В условиях функциональной активности (трудовой деятельности) потребность в глюкозе со стороны работающих органов (головного и спинного мозга, скелетных и сердечной мышц) существенно нарастают по сравнению с постабсорбтивным состоянием в покое [3-5, 10, 11, 15]. Соответственно существенно сокращается длительность вклада гликогенолиза и увеличивается роль глюконеогенеза в поддержании должного уровня гликемии, который повышается по сравнению с аналогичными показателями содержания глюкозы крови в покое. Сохранение должного уровня гликемии в условиях покоя при голодании и/или при функциональной активности обеспечивается контррегуляторными влияниями самой глюкозы (снижение её содержания тормозит образование гликогена в печени, выделение инсулина, а также стимулирует выделение контррегуляторных гормонов), торможением секреции инсулина, повышением активности симпатической нервной системы и концентрации ряда гормонов (глюкагона, адреналина, кортизола, соматотропина).

Факторы, регулирующие уровень гликемии

Нормальный уровень гликемии регулируется множеством факторов [9-11, 15, 21, 33-36]: метаболических (самой глюкозой и другими метаболитами /жирными кислотами, кетоновыми телами, аминокислотами/, а также состоянием их транспортёров в клеточных мембранах), гормональных (гормонов поджелудочной железы, надпочечников, гипофиза, гипоталамуса и

рецепторов к ним) и нервных (чувствительностью рецепторов и активностью соответствующих нервных центров при организации поведенческой активности и отделов автономной нервной системы).

Глюкоза может выступать в качестве регуляторного (при повышении её содержания в крови) и контррегуляторного (при снижении её содержания) фактора в регуляции уровня гликемии (см. выше). Важным в этой регуляции является не только уровень гликемии (для запуска активности тех или иных сенсоров), но и состояние транспортёров глюкозы в клеточных мембранах [9, 15, 17, 21, 23, 28, 32], некоторые из них рассматриваются в качестве сенсоров глюкозы. Их пропускная способность сопряжена с активностью внутриклеточных ферментов (например, глюкокиназы) и путей передачи сигналов с участием АМРК (аденозин /АМР/ активируемой протеин киназы, β -субъединица которой чувствительна к уровню гликогена в мышечных и глиальных клетках [25]), РАСК (цепочки ферментов, необходимых для глюкозо-стимулированной транскрипции гена инсулина [22, 37]), гексозамина (который может быть: фактором модификации внутриклеточных белков, предотвращающим возможность онкогенов индуцировать туморогенез [20], а также общим предшественником для синтеза многих аминокислот [31]) и др.

Глюкоза – гидрофильная молекула, поэтому она не может пассивно диффундировать через липидную мембрану в клетку [28, 36]. Она переносится через мембрану в клетку или из клетки с участием белка-транспортёра (переносчика глюкозы) или через механизм экзоцитоза.

Существует две основные группы переносчиков глюкозы.

Первая группа белков-транспортёров глюкозы – это натрий-зависимые переносчики. Выделяют шесть типов этих транспортёров глюкозы (табл. 2).

Таблица 2. Характеристика натрий-зависимых белков-транспортёров глюкозы [9, 11, 12, 15-19, 21, 33-367]

Белок-транспортёр	Ген/локус в хромосоме	Локализация белка-транспортёра в клетках органов, его функции
SGLT-1	SLC5A1 / 22q13.1	Кишечник, почки, трахея, сердце, яичники, простата; сотранспорт натрия (2 молекулы): глюкозы (1 молекула) или галактозы (1 молекула); воды (260 молекул)
SGLT-2	SLC5A2 / 16p11.2	Почки, мозг, печень, щитовидная железа, сердце, скелетные мышцы; сотранспорт натрия (1 молекула): глюкозы (1 молекула)
SGLT-3	SLC5A4 / 22p12	Кишечник, лёгкие, матка, мозг, щитовидная железа, семенники; сенсор глюкозы
SGLT-4	SLC5A9 / 1p32	Кишечник, почки, лёгкие, печень, матка, поджелудочная железа; сотранспорт натрия с глюкозой, фруктозой или маннозой
SGLT-5	SLC5A10 / 17p11.2	Почки, кишечник, печень, скелетные мышцы; сотранспорт натрия с глюкозой или галактозой
SGLT-6	SLC5A11 / 16p12-p11	Почки, кишечник, головной и спинной мозг; сотранспорт натрия с глюкозой, миоинозитолом, хироинозитолом или ксилозой

Примечания: Натрий-зависимые белки транспортёры глюкозы типов 1-6 (SGLT-1-6 – от англ. Sodium-Glucose-coTransporter) входят в семейство со-транспортёров, имеющее не менее 220 членов (соответствующие белки-переносчики транспортируют мио-инозитол, липоат, пантотенат, холин, лактат, пируват, маннозу, никотинат, жирные кислоты с короткими цепями и ряд других веществ в клетках разных органов, включая головной мозг, молочные железы, толстую кишку, пищевод, сердце, почки, печень, лёгкие, скелетные мышцы и т.д.). Они кодируются соответствующими генами (SLC5A – Solute Carrier Type 5A – переносчик растворенного вещества типа 5A). SGLT используют электрохимическую энергию, создаваемую работой Na^+/K^+ -насосом, для транспорта глюкозы против градиента концентрации

Наиболее изученными из натрий-зависимых переносчиков глюкозы являются SGLT-1 и SGLT-2 [16, 17, 19, 35, 36]. SGLT-1 располагается на апикальной мембране эпителиальных клеток кишечника или проксимальных прямых канальцев в почках и обеспечивает совместный транспорт (из просвета кишечника или канальца) внутрь них натрия, глюкозы и воды (табл. 2). Его вклад в абсорбцию глюкозы через апикальную мембрану энтероцитов в кишечнике является основным, а в реабсорбции глюкозы в почках не превышает 10% (2-10%). Основной вклад (90-98%) в реабсорбцию профильтрованной глюкозы (а это примерно 144 г/сутки) в почках вносит другой тип переносчика – SGLT-2 [16, 34]. Созданные ингибиторы этого переносчика глюкозы (SGLT-2)

нашли применение в качестве средств, уменьшающих уровень гликемии и массу тела у пациентов с сахарным диабетом типа 2, а также могут быть использованы для снижения артериального давления крови, действуя как осмотические диуретики [18, 19].

Вторая группа переносчиков глюкозы семейства «GLUT» (от англ. GLUcose-Transporter) использует преимущественно механизм облегчённой диффузии для транспорта гексоз (прежде всего, глюкозы) и других малых молекул (миоинозитола, уратов и пр.) через клеточную мембрану нередко в обоих направлениях (в клетку и/или из неё). В настоящее время известно 14 видов этих переносчиков GLUT-1 – GLUT-14 (табл. 3)

Таблица 3. Характеристика белков-транспортёров глюкозы семейства «GLUT» [9, 11, 12, 15, 21, 23, 28, 29, 32, 36]

Белок-транспортёр	Ген/локус в хромосоме	Локализация транспортёра в клетках органов, его функции
GLUT-1	SLC2A1 / 1p35-31.3	Во многих органах (особенно много в эритроцитах и головном мозге), его синтез частично контролируется инсулином. Кроме глюкозы через него диффундируют фруктоза, галактоза, манноза.
GLUT-2	SLC2A2 / 3q26.2-27; 3q26-1-q26.2	Печень, β-клетки поджелудочной железы, гипоталамус, тонкая кишка; двухсторонний транспорт глюкозы, галактозы, фруктозы, маннозы в клетки и из клеток; сенсор глюкозы, сопряжённый с активностью глюкокиназы и внутриклеточными путями сигнализации
GLUT-3	SLC2A3 / 12p13.3	Во многих органах (особенно в нейронах и астроцитах). Кроме глюкозы транспортирует в небольших количествах мальтозу, ксилозу, маннозу, галактозу, дегидроаскорбиновую кислоту
GLUT-4	SLC2A4 / 17p13	Высокая экспрессия в скелетных и сердечной мышцах, жировой ткани, эндотелии, эндометрии, моноцитах; обеспечивает поглощение клетками 50% всей глюкозы в организме, контролируется инсулином, кроме глюкозы транспортирует дегидроаскорбиновую кислоту и глюкозамин.
GLUT-5	SLC2A5 / 1p36.2	Почки, жировые ткани, скелетные мышцы. Транспортирует более 90% фруктозы. В кишечнике может работать как натрий-зависимый сотранспортёр глюкозы
GLUT-6	SLC2A6 / 9q34	Апикальные мембраны клеток кишечника и почек; имеется в мембранах клеток головного и спинного мозга, селезёнки, в лейкоцитах. Осуществляют сотранспорт натрия с глюкозой
GLUT-7	SLC2A7 / 1p36.2	Экстрацеллюлярный и интрацеллюлярный (мембране эндоплазматического ретикулума) транспортёр фруктозы и глюкозы в клетках кишечника, предстательной железы и семенниках
GLUT-8	SLC2A8 / 9	Интрацеллюлярный транспортёр глюкозы в лизосомы, эндосомы, эндоплазматический ретикулум в клетках многих органов и тканей (кишечника, скелетных мышц, сердце и др.). Экстрацеллюлярный инсулин-зависимый переносчик глюкозы в нейронах.
GLUT-9	SLC2A9 / 4p15.3-16	Почки, надпочечники, печень, кишечник, лёгкие, плацента. Основной транспортёр уратов, также пропускает фруктозу и глюкозу.
GLUT-10	SLC2A10 / 20q12-13.1	Почки, мозг, жировые и мышечные ткани, легкие и воздухоносные пути. Сотранспортирует протон с глюкозой, галактозой, миоинозитолом. Играет важную роль в удалении глюкозы из воздухоносных путей и альвеол, что препятствует росту в них микроорганизмов.
GLUT-11	SLC2A11 / 22q11.2	Изоформа А имеется в скелетных мышцах, почках и сердце, изоформы В и С – в жировых и мышечных тканях, плаценте. Транспортирует глюкозу и фруктозу.
GLUT-12	SLC2A12 / 6q23.2	Жировые и мышечные ткани, хондроциты и др. Сотранспортирует протон и глюкозу.
GLUT-13	SLC2A13 / 12q12	Мозг, белая жировая ткань. Сотранспортирует протон с миоинозитолом, реже с глюкозой. Является ведущим путём поступления миоинозитола в нейроны и астроциты.
GLUT-14	SLC2A14 / 12p13.3	Имеется в яичниках, присутствует в мозге. Транспортирует глюкозу.

Гормоны – наиболее важные глюкозорегулирующие факторы, секреция большинства из которых регулируется самой глюкозой.

Инсулин – основной гормон, снижающий содержание глюкозы в крови за счёт стимуляции её поглощения клетками, увеличения её резервирования в виде гликогена, повышения её утилизации [9, 10, 15]. Инсулин через свои рецепторы в мышечных, жировых и ряде других клеток увеличивает количество белков-переносчиков глюкозы (прежде всего, GLUT-4 и в меньшем количестве GLUT-1 и GLUT-8) в клеточной мембране (табл. 3), что усиливает транспорт глюкозы в эти клетки из крови, в гепатоцитах и миоцитах повышает гликогенез, тормозит распад гликогена и образование глюкозы из других органических веществ (глюконеогенез) в печени. Инсулин уменьшает продукцию глюкозы печенью и почками, угнетая активность ферментов глюконеогенеза. В результате концентрация глюкозы в крови под влиянием инсулина понижается (регуляторное действие инсулина). В тоже время снижение содержания инсулина в здоровом организме сопровождается увеличением продукции глюкозы в печени и почках, снижением утилизации глюкозы инсулинозависимыми тканями, что ведет к увеличению гликемии (контррегуляторное действие инсулина). Повышение секреции инсулина является важнейшим механизмом (фактором) защиты от гипергликемии, а торможение секреции – первым фактором защиты от гипогликемии [9]. Инсулин является мощным и критическим гормоном, глубокий дефицит или выраженный избыток которого может быть смертельным для организма. Главным регулятором секреции инсулина является глюкоза, поступающая в β -клетки поджелудочной железы из крови. Гликемический порог (табл. 4), при котором прекращается секреция инсулина (при понижении содержания глюкозы в крови) или включается глюкозозависимая секреция инсулина (при нарастании гликемии), принят за 4,45 ммоль/л (4,4-4,7 ммоль/л). Увеличивают секрецию инсулина парасимпатические влияния, гастрин, секретин, глюкозозависимый инсулиноотропный пептид (ГИП, энтерогастрин), глюкагонподобный пептид (ГПП-1, энтеро-глюкагон), некоторые аминокислоты (аргинин, лейцин). Тормозят секрецию инсулина симпатические влияния (норадреналин через α -адренорецепторы), гормоны мозгового вещества надпочечников и некоторых других желез.

Глюкагон, адреналин, кортизол и соматотропин являются антагонистами инсулина и повышают содержание глюкозы в крови [9, 10, 15].

Глюкагон поддерживает нормальную концентрацию глюкозы в крови между приёмами пищи для обеспечения постоянного снабжения энергией клеток мозга, эритроцитов и др. Считается, что гормон действует преимущественно на гепатоциты, стимулируя в них процессы гликогенолиза и глюконеогенеза. В клетках увеличивается образование глюкозы, и она выходит в кровь. Глюкагониндуцированная гипергликемия кратковременна из-за повышенной секреции инсулина при ней. Секреция глюкагона стимулируется аминокислотами (особенно, аланином и аргинином, которые образуются из расщеплённых белков), восставших после еды; гипогликемией (снижением уровня гликемии менее 3,85 (3,6-3,9) ммоль/л), например, из-за голодания или продолжительных физических и/или умственных нагрузок; симпатическими влияниями. При гипергликемии, под влиянием соматостатина секреция глюкагона угнетается.

Механизм гипергликемического действия адреналина – гормона мозгового вещества надпочечников – более сложный; вызываемое им повышение содержания глюкозы в крови является стойким и длительным. Запуск активной секреции гормона в кровь стимулируется симпатической нервной системой, например, активацией симпато-адреналовой системы при стрессе, или при понижении содержания глюкозы в крови менее 3,85 (3,6-3,9) ммоль/л на фоне голодания или высоких умственных и физических нагрузок. Адреналин через β_2 -адренорецепторы увеличивает гликогенолиз и глюконеогенез в печени, а также мобилизует предшественников глюконеогенеза в липоцитах (в результате липолиза увеличивается образование и выход в кровь глицерола и незэтерифицированных жирных кислот) и миоцитах (стимулируется гликолиз и выход в кровь лактата, а также аланина). Адреналин стимулирует синтез и секрецию глюкагона (через β -адренорецепторы) и тормозит выделение инсулина (через α -адренорецепторы); он также тормозит утилизацию глюкозы в инсулинзависимых тканях.

Кортизол и соматотропин вызывают гипергликемический эффект только через несколько часов после повышения их концентрации в крови. Кортизол снижает потребление глюкозы клетками мышечных и жировых тканей, повышает активность процессов глюконеогенеза в гепатоцитах и липолиза в липоцитах, что вызывает через 2-3 ч увеличение концентрации глюкозы в крови. Гормон роста первоначально вызывает понижение уровня глюкозы в крови за счёт высвобождения в гепатоцитах и хондроцитах инсулинподобных факторов роста. При более длительном действии соматотропин ограничивает потребление глюкозы тканями, способствует синтезу и секреции глюкагона и повышает разрушение инсулина гепатоцитами за счёт активации инсулиназы, что сопровождается через 3-4 ч подъёмом уровня гликемии. Синтез и секреция этих гормонов

регулируется многими факторами, важное место среди которых принадлежит глюкозе. Снижение её содержания в крови менее 3,6 (3,5-3,8) ммоль/л увеличивает секрецию кортизола (не зависимо от влияния гормонов гипофиза и гипоталамуса) и соматотропина (не зависимо от действия соматолиберина или других факторов).

Пороги гликемии для вызывания физиологических реакций

Достаточный уровень глюкозы в крови является жизненно важным для работы клеток мозга и, следовательно, для успешного функционирования всего организма. Он обеспечивается многими факторами: потреблением углеводов с пищей, эндогенным синтезом глюкозы, скоростью её утилизации, действием метаболитов, гормонов и нейромедиаторов. Содержание глюкозы в крови постоянно отслеживается для его коррекции в соответствии с потребностями организма. В таблице 4 представлены данные о пороговых значениях содержания глюкозы в крови (гликемических порогах) при которых запускаются физиологические реакции с целью предупреждения или коррекции состояний гипогликемии или гипергликемии.

Таблица 4. Физиологические реакции при изменениях концентрации глюкозы в крови [9, 10, 13, 15, 21, 30]

Гликемический порог (предельные колебания), ммоль/л	Физиологические реакции и их роль в предупреждении или в коррекции развития гипергликемии и гипогликемии
3,85-4, 44 (3,6-4,7)	базальная секреция основных регулирующих (инсулина – первая защита от гипогликемии) и контррегулирующих (глюкагона, адреналина, кортизола – первая защита от гипергликемии) уровень гликемии гормонов
4,45 (4,4-4,7) и ↑	↑ (порог) секреции инсулина (↑ им захвата глюкозы тканями, гликогенез в печени и мышцах, липогенез в липоцитах) – вторая линия защиты от гипергликемии
6,68 (6,4-6,8) и ↑	прямая независимая от инсулина активация глюкозой (порог) синтеза гликогена в печени – третья линия защиты от гипергликемии
10,0 (8,0-11,0) и ↑	появление глюкозы в конечной моче (порог реабсорбции глюкозы в почках) – четвёртая линия защиты от гипергликемии
11,0 (10,0-12,0) и ↑	симптомы гипергликемии и сахарного диабета (повышенный диурез и др.). Лечение диабета
15,0-25,0 и ↑	снижение когнитивных способностей, нарушение поведенческой защиты, угроза гибели
3,84 (3,6-3,9) и ↓	↑ (порог) секреции глюкагона (↑ им скорости синтеза глюкозы в печени через стимуляцию гликогенолиза и глюконеогенеза) – вторая линия защиты против гипогликемии (кратковременная)
3,84 (3,6-3,9) и ↓	↑ (порог) секреции адреналина (↑ им скорости синтеза глюкозы в печени, ↑ образования субстратов для глюконеогенеза) – третья линия защиты против гипогликемии (длительная, стойкая)
3,60 (3,5-3,8) и ↓	↑ (порог) секреции кортизола и соматотропина (сложный механизм, некритический)
3,00 (2,9-3,1) и ↓	симптомы гипогликемии (головная боль и др.), приводящие к приёму пищи (↑ поступления экзогенной глюкозы) – четвёртая линия защиты от гипогликемии (быстрая поведенческая защита)
2,80 (1,5-3,0) и ↓	снижение когнитивных способностей, нарушение поведенческой защиты, угроза гибели

Следует отметить большое разнообразие представлений о пороговых значениях нормального содержания глюкозы в крови и соответственно границ гипер- и гипогликемии, а также пределов значений гликемии при повышении риска возникновения указанных состояний. Так, например, современные критерии нормогликемии натощак, принятые в эндокринологии, составляют для цельной венозной и капиллярной крови 3,3-5,5 ммоль/л [1, 2, 6-9, 12, 14]. В то же время в ряде работ исследователями приводятся убедительные доказательства того, что уровень гликемии натощак уже выше 5,1 ммоль/л может рассматриваться как предиктор сахарного диабета [8, 13], а концентрация глюкозы крови в пределах 3,0-3,9 ммоль/л предполагает возможность гипогликемии [9, 15]. В связи с этим на сегодняшний день представляется важным разработать классификацию

нормогликемии подобно тому, как это сделано для показателей нормального артериального давления крови.

Классификация нормогликемии, пороговые значения содержания глюкозы

В основу классификации нормогликемии предлагается положить 3 принципа:

- 1) регуляторный – действие глюкозы как регулирующего фактора на работу эндокринных желез (прежде всего, поджелудочной железы и надпочечников) и других органов (печени) [9, 10, 15, 21];
- 2) физиологический – взаимосвязь между гликемией и работоспособностью организма (нарастанием числа ошибочных действий) [3-5, 13, 21, 30];
- 3) клинический – уровень гликемии как предиктор сахарного диабета или гипогликемических состояний [1, 2, 6-9, 12, 14, 24, 27, 38].

В соответствии с указанными принципами можно выделить следующие уровни нормогликемии натощак (табл. 5): низкий (физиологическая гипогликемия); оптимальный; повышенный; высокий (в том числе физиологическая гипергликемия натощак, особенно, при функциональной активности).

Таблица 5. Классификация нормогликемии натощак

Уровни нормогликемии	Содержание глюкозы в цельной капиллярной крови натощак, ммоль/л	
	в покое	при функциональной нагрузке
Низкий (функциональная гипогликемия)	3,33-3,84	3,33-4,44
Оптимальный	3,85-4,44	4,45-6,67
Повышенный	4,45-5,10	5,11-6,67
Высокий (функциональная гипергликемия)	5,11-5,55	5,56-6,67

Оптимальный уровень нормогликемии натощак характеризуется минимальным выделением (на базальном уровне) основных гормонов [9, 10, 15, 21], регулирующих обмен глюкозы – инсулина и его антагонистов (глюкагона, адреналин, кортизола, гормона роста) при состоянии функционального покоя (табл. 5). В случае же забора крови на исследование у работающего или работавшего человека (аккредитованные биохимические лаборатории берут кровь на анализ до 12 ч дня, т.е. забор крови возможен у работающего человека) показатели оптимального уровня гликемии натощак при функциональной активности отличаются от таковых при состоянии функционального покоя (табл. 5). Это обусловлено тем, что в работающем или работавшем организме (до 1 ч после работы) требуется обеспечить адекватное энергоснабжение нервной системы через повышение уровня гликемии путем активации процессов гликогенолиза в печени и/или глюконеогенеза в печени, почках, кишечнике с помощью контринсулярных гормонов, секреция которых повышается. Рост уровня гликемии выше 4,45 ммоль/л приводит к повышению секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы. Достаточный уровень глюкозы при оптимальной нормогликемии обеспечивает адекватное энергоснабжение нервной ткани и хорошую и/или высокую работоспособность организма человека при минимальном числе ошибочных действий [3-5, 24, 33]. Согласно клиническим наблюдениям риск развития сахарного диабета или возникновения симптомов гипогликемических состояний при оптимальном уровне нормогликемии отсутствует или минимален [1, 2, 6-9, 12, 14, 24, 27, 38].

Повышенный уровень нормогликемии натощак в покое отличается от оптимального уровня только более высокими показателями содержания глюкозы (табл. 5). Физиологические и клинические показатели соответствуют таковым при оптимальном уровне нормогликемии натощак.

Высокий уровень нормогликемии характеризуется высоким содержанием глюкозы натощак более 5,1 ммоль/л как в покое, так и при функциональной активности при хорошей или высокой работоспособности человека; при этом риск возникновения сахарного диабета повышен. Так по данным Е.А. Залудкой и Т.В. Мохорт (2001) в 47,2% случаев у лиц старше 30 лет с таким уровнем гликемии натощак при дальнейшем исследовании был диагностирован сахарный диабет типа 2. Высокий уровень гликемии при этом может быть обусловлен повышенным синтезом глюкозы в

печени под влиянием контррегуляторных гормонов (глюкагона, адреналина и кортизола), секреция которых определяется высоким тонусом симпатoadренальной системы и оси гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников; это особенно характерно для периодов функциональной активности. Верхняя граница уровня гликемии натошак при функциональной активности во всех трёх рассматриваемых случаях (оптимальной, повышенной и высокой нормогликемии) взята за 6,67 ммоль/л (табл. 5). Это обусловлено тем, что при данном уровне глюкозы в крови является пороговым для включения в печени реакций синтеза гликогена (табл. 4), что противоречит задаче поддержания уровня гликемии для обеспечения работы мозга. В проведенных нами исследованиях ни у одного из испытуемых нами не наблюдалось повышение гликемии натошак во время длительной умственной работы выше 6,2 ммоль/л [3-5, 13, 30].

Низкий уровень нормогликемии характеризуется пониженным содержанием глюкозы в крови человека в покое и её недостаточным эндогенным синтезом во время функциональной нагрузки (табл. 5). При этом количество глюкозы в крови таково, что происходит прямая активация секреции не только глюкагона (второй линии защиты от гипогликемии [9, 15]), но и гормонов стресса – адреналина и кортизола (третьей линии защиты от гипогликемии [9, 15]). При данном уровне глюкозы в крови существенно повышается число ошибочных действий и снижается эффективность умственной деятельности [3-5, 13, 30], что и позволило выделить состояние функциональной гипогликемии.

Заключение

Предложенная классификация нормогликемии будет полезна для диагностики гипергликемических и гипогликемических состояний у взрослого человека натошак с учётом его функционального состояния, а также для объективного биохимического контроля за работоспособностью организма.

Литература

1. Бондарь Т.П., Козинец Г.И. Лабораторно-клиническая диагностика сахарного диабета и его осложнений. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 88 с.
2. Вайнилович Е.Г., Лущик М.Л., Данилова Л.И. Влияние амбулаторной программы интенсивного обучения пациентов с сахарным диабетом на качество жизни // Здоровоохранение. – 2014. – №12. – С. 6-10.
3. Велком М.О., Переверзева Е.В., Переверзев В.А. Состояние гомеостаза глюкозы у людей, употребляющих алкоголь, в условиях длительной и интенсивной умственной нагрузки // Ж. Гродненского гос. мед. университета. – 2009. – №2. – С. 126-129.
4. Велком М.О., Разводовский Ю.Е., Переверзева Е.В., Переверзев В.А. Содержание глюкозы в крови и система ошибочного мониторинга и процессинга при напряжённой умственной деятельности у людей, эпизодически употребляющих алкоголь // Психотерапия и клинич. психология. – 2010, – №2. – С. 45-58.
5. Велком М.О., Переверзева Е.В., Переверзев В.А. Длительное расстройство когнитивных функций у трезвого человека, эпизодически употребляющего алкоголь, роль функциональной гипогликемии и недостаточности глюконеогенеза // Вестник СГМА. – 2011. – №3. – С. 3-20.
6. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Сахарный диабет у детей и подростков. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 160 с.
7. Жуковский М.А. Детская эндокринология: Руководство для врачей. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1995. – 656 с.
8. Залужская Е.А., Мохорт Т.В. Сравнительный анализ лабораторных критериев диагностики сахарного диабета 2-го типа // Здоровоохранение. – 2001. – №5. – С. 45-48.
9. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена / пер. с англ. под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ООО «Рид Элсивер», 2010. – 448 с.
10. Кухта В.К., Морозкина Т.С., Олецкий Э.И., Таганович А.Д. Биологическая химия / под ред. А.Д. Тагановича. – М.: Минск, 2008. – С. 155-192, 607-612, 661-676.
11. Мак Д., Майкл Т. Секреты эндокринологии : пер. с англ. – 4-е изд., испр. и доп. – М.: БИНОМ, 2010. – 548 с.

12. Окоороков А.Н., Фурсова Л.А. Сахарный диабет типа 2: диагностика и лечение. Сердечно-сосудистые осложнения: лечение и профилактика. Диабетическая нейропатия. Эректильная дисфункция. – Витебск: Изд-во ВГМУ, 2009. – 184 с.
13. Переверзев В.А., Вэлком М.О., Масторакис Н.Е., Переверзева Е.В. К вопросу об уровне глюкозы крови натощак как о критерии диагностики нарушений углеводного обмена – нарушенной гликемии натощак и сахарного диабета // Вестник СГМА. – 2014. – Т.13, №2. – С. 55-60.
14. Шепелькевич А.П., Корытько С.С., Кравчук В.Г. и др. Современные подходы к исследованию гликированного гемоглобина в клинической практике // Здоровоохранение. – 2014. – №12. – С. 11-14.
15. Физиология эндокринной системы / Под ред. Дж. Гриффина и С. Охеды; пер. с англ. – М., 2008. – С. 454-489.
16. Boyd C.A. Facts, fantasies and fun in epithelial physiology // Exp. Physiol. – 2008. – V.93, N3. – P. 303-314.
17. Brown G. K. Glucose transporters: Structure, function and consequences of deficiency // J. of Inherited Metabolic Disease. – May, 2000. – V.23, Iss.3. – P. 237-246.
18. Chen L.H., Leung P.S. Inhibition of the sodium glucose co-transporter-2: its beneficial action and potential combination therapy for type 2 diabetes mellitus // Diabetes Obes. Metab. – 2013. – V.15, N5. – P. 392-402.
19. Cuypers J., Mathieu C., Benhalima K. SGLT2-inhibitors: a novel class for the treatment of type 2 diabetes introduction of SGLT2-inhibitors in clinical practice // Acta Clin. Belg. – 2013. – V.68, N4. – P. 287-293.
20. Gitenay D., Wiel C., Lallet-Daher H. et al. Glucose metabolism and hexosamine pathway regulate oncogene-induced senescence // Cell Death and Disease. – 2014. – V.5. – P. 1089.
21. Glucose homeostasis / Ed. Leszek Szablewski. – InTech, 2014. – 174 p.
22. Hao H.X., Rutter J. The role of PAS kinase in regulating energy metabolism // IUBMB Life. – 2008. – V.60, N4. – P. 204-209.
23. Jurcovicova J. Glucose transport in brain – effect of inflammation // Endocr. Regulations. – 2014. – V.48, N1. – P. 35-48.
24. King H., Aubert R.E., Herman W.H. Global burden of diabetes 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections // Diabetes Care. – 1998. – N21. – P. 1414-1431.
25. Mhairi C. Towler, D. Grahame Hardie. AMP-Activated Protein Kinase in Metabolic Control and Insulin Signaling // Circulation Res. – 2007. – V.100. – P. 328-341.
26. Rogers S., Docherty S.E., Slavin J.L. et al. Differential expression of GLUT12 in breast cancer and normal breast tissue // Cancer Lett. – 2003. – V.193. – P. 225-233.
27. Talukder M.S.H., Khan A.K.A., Ali S.M.K., Vaaler S., Hussain A. Consistency of Fasting Blood Glucose & Oral Glucose Tolerance Test: A hospital based study in Bangladesh // J. of Diabetol. – 2010. – V.1, N4. – P. 1-7.
28. Thorens Bernard and Mueckler Mike. Glucose transporters in the 21-st Century // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2010. – V.298, N2. – P. 141-145.
29. Uldry M., Ibberson M., Horisberger J.D. et al. Identification of a mammalian H(+)-myo-inositol symporter expressed predominantly in the brain // EMBO J. – 2001. – V.20, N16. – P. 4467-4677.
30. Welcome M.O., Pereverzev V.A. Dynamics of glycemia during prolonged mental activities on fasting in non-diabetic healthy people with different attitudes to alcohol consumption: contribution of gluconeogenesis vs. glycogenolysis // Res. J. of Life Sci. – 2013. – V.1, N4. – P. 1-9.
31. Wellen Kathryn E., Lu Chao, Mancuso Anthony. The hexosamine biosynthetic pathway couples growth factor-induced glutamine uptake to glucose metabolism // Genes Dev. – 2010. – V.24, N24. – P. 2784-2799
32. Wilson-O'Brien Amy L., Patron Nicola, Rogers Suzanne. Evolutionary ancestry and novel functions of the mammalian glucose transporter (GLUT) family. BMC Evolutionary Biology 2010. – V.10. – P. 152-211.
33. Wright E.M. Renal Na(+)-glucose cotransporters // Am. J. Physiol. Renal Physiol. – 2001. – V.280, N1. – P. 10-18.
34. Wright E.M., Turk E. The sodium/glucose cotransport family SLC5 // Pflugers Arch. – 2004. – V.447, N5. – P. 510-518.
35. Wright E.M., Hirayama B.A., Loo D.F. Active sugar transport in health and disease // J. Intern. Med. – 2007. – V.261, N1. – P. 32-43.
36. Wright E.M., Loo D.D.F., Hirayama B.A. Biology of Human Sodium Glucose Transporters // Physiol. Rev. – 2011. – V.91. – P. 733-794.
37. Xavier Gabriela da Silva, Rutter Jared and Rutter Guy A. Involvement of Per-Arnt-Sim (PAS) kinase in the stimulation of preproinsulin and pancreatic duodenum homeobox 1 gene expression by glucose // PNAS. – 2004. – V.101. – P. 228319-228324
38. Zimmer P., Alberti K.G., Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic // Nature. – 2001. – N414. – P. 782-787.

Информация об авторах

Переверзев Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии Белорусского государственного медицинского университета. E-mail: PerEVERzevVA@bsmu.by

Вэлком Мэнзибэя Осайн – кандидат медицинских наук, врач Федерального медицинского центра, город Енауга, штат Баелса, Нигерия. E-mail: menimed1@yahoo.com

Масторакис Никос – профессор кафедры индустриальной инженерии Технического университета в Софии, президент Мировой научной и инженерной академии в Афинах, Греция. E-mail: mastor@tu-sofia.bg

Переверзева Елена Вячеславовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета. E-mail: PerEVERzevVA@bsmu.by