

Современные проблемы биохимии и молекулярной биологии : сборник статей II Белорусского биохимического конгресса (г. Гродно, 17-18 мая 2018 г.) / НАН Беларуси; РНИУП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси» под общ. Ред. И. Н. Семенени, А. Г. Мойсеенка. – Минск : ИВЦ Минфина, 2018. – 795 с. – С. 446-453.

УДК 612.352.12

О ГРАДАЦИИ УРОВНЕЙ НОРМОГЛИКЕМИИ НАТОЩАК НА ОСНОВЕ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИХ ДАННЫХ

В.А. Переверзев¹, А.В. Сикорский¹, М.О. Вэлком², Шенол Дане²,
Н.Е. Мاستоракис³, А.С. Блажко¹, Е.В. Переверзева¹

¹ *Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь;*

² *Нил Университет Нигерии, ФТС – Абужа, Нигерия;*

³ *Технический Университет Софии, София, Болгария*

Резюме: На основе анализа психофизиологических и клинико-биохимических данных из литературных источников и собственных исследований предлагается классификация уровней нормального содержания глюкозы в крови у здоровых взрослых людей натощак в покое и при функциональной активности: низкая (3,33-3,84 мМ/л и 3,33-4,44 мМ/л соответственно), оптимальная (3,85-4,44 мМ/л и 4,45-6,10 мМ/л), повышенная (4,45-5,10 мМ/л) и высокая (5,11-5,55 мМ/л и 6,11-6,67 мМ/л) нормогликемия.

ON THE GRADATION OF THE LEVEL OF FASTING NORMOGLYCEMIA ON THE BASIS OF PSYCHOPHYSIOLOGICAL AND CLINIC-BIOCHEMICAL DATA

V.A. Pereverzev¹, A.V. Sikorsky¹, M.O. Welcome², Senol Dane²,
N.E. Mastorakis³, A.S. Blazhko¹, E.V. Pereverzeva¹

¹ *Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus;*

² *Nile University of Nigeria, FCT – Abuja, Nigeria;*

³ *Technical University of Sofia, Sofia, Bulgaria*

Summary: Based on the analysis of psycho-physiological and clinical-biochemical data from literature sources and our studies, a classification of normal blood glucose levels in healthy adults on fasting at rest and functional activity is proposed: low (3.33-3.84 mM/l and 3.33-4.44 mM/l, respectively), optimal (3.85-4.44 mM/l and 4.45-6.10 mM/l), elevated (4.45-5.10 mM/l) and high (5.11-5.55 mM/l and 6.11-6.67 mM/l) normoglycemia.

Под нормогликемией понимают уровень глюкозы в крови, обеспечивающий через 8 ч (и более) после приёма пищи энергетические и пластические запросы клеток и тканей 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: 1) основной ролью углеводов (глюкозы) в энергетическом обеспечении жизнедеятельности

организма (вклад глюкозы в обеспечение суточного образования энергии составляет 50-60 % [7, 10, 11]); 2) ведущей ролью глюкозы как источника энергии в питании клеток нервной ткани, мозгового вещества почек, эритроцитов и обеспечении выполнения этими клетками своих функций [3, 6, 7, 8, 10]; 3) 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 [4, 6, 7, 10]; 4) высокой скоростью обмена глюкозы и её метаболитов между кровью и тканями [6, 10, 11]; 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, 4, 5, 8, 11, 12, 15].

В нормальных условиях количество поступления глюкозы в системный кровоток и из него в ткани согласовано между собой (табл. 1) и регулируется как самим этим моносахаридом, так и рядом гормонов и нейромедиаторов [6, 10, 11]. 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).

Таблица 1 – Системный баланс глюкозы при голодании [6, 10, 11]

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

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 (мио-, липо-, гепато-цитами 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 нейро- и глио-цитам мозга.

Достаточный уровень глюкозы в крови является жизненно важным для работы клеток мозга и, следовательно, для успешного функционирования всего организма. Содержание глюкозы в крови постоянно отслеживается для его коррекции в соответствии с потребностями организма. В таблице 2

представлены данные о пороговых значениях содержания глюкозы в крови (гликемических порогах) при которых запускаются физиологические регуляторные реакции с целью предупреждения или коррекции состояний гипогликемии или гипергликемии.

Таблица 2 – Физиологические реакции при изменениях концентрации глюкозы в крови [6, 8, 10, 11, 14]

Гликемический порог (предельные колебания), мМ/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 (базальная секреция инсулина – первая защита от гипогликемии) и контррегулирующих (базальная секреция 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 защита 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 мМ/л [1, 2, 4-6, 9]. В то же время в ряде работ исследователями приводятся убедительные доказательства того, что уровень гликемии натощак уже выше 5,1 мМ/л может рассматриваться как предиктор сахарного диабета [5, 8], а концентрация глюкозы крови в пределах 3,0-3,9 мМ/л предполагает возможность гипогликемии [6, 10]. В связи с этим на сегодняшний день представляется важным иметь классификацию нормогликемии подобно тому, как это имеется для показателей нормального артериального давления крови.

Классификация нормогликемии, пороговые значения содержания глюкозы

В основу классификации нормогликемии предлагается положить 3 принципа:

- 1) регуляторный (физиолого-биохимический) – действие глюкозы как регулирующего фактора на работу эндокринных желез (прежде всего, поджелудочной железы и надпочечников) и других органов (печени) [6, 10, 11];
- 2) психофизиологический – взаимосвязь между гликемией и работоспособностью организма (нарастанием числа ошибочных действий) [3, 8, 11, 14];
- 3) клинко-биохимический – уровень гликемии как предиктор сахарного диабета или гипогликемических состояний [1, 2, 4-6, 9, 12, 13, 15].

В соответствии с указанными принципами можно выделить следующие уровни нормогликемии натощак (табл. 3): низкий (физиологическая гипогликемия); оптимальный; повышенный; высокий (в том числе физиологическая гипергликемия натощак, особенно, при функциональной активности).

Таблица 3 – Классификация нормогликемии натощак

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

Оптимальный уровень нормогликемии натощак характеризуется минимальным выделением (на базальном уровне) основных гормонов [6, 10,

11], регулирующих обмен глюкозы – инсулина и его антагонистов (глюкагона, адреналин, кортизола, гормона роста) при состоянии функционального покоя (табл. 3). 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. 3). 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. Достаточный уровень глюкозы при оптимальной нормогликемии натощак во время работы (обычно в пределах 4,45-6,10 мМ/л) обеспечивает адекватное энергоснабжение нервной ткани и хорошую и/или высокую работоспособность организма человека при минимальном числе ошибочных действий [3, 12, 14]. Согласно клиническим наблюдениям риск развития сахарного диабета или возникновения симптомов гипогликемических состояний при оптимальном уровне нормогликемии отсутствует или минимален [1, 2, 4-6, 9, 12, 13, 15].

Повышенный уровень нормогликемии натощак в покое отличается от оптимального уровня только более высокими показателями содержания глюкозы (табл. 3), которые могут быть обусловлены незначительным повышением секреции контринсулярных гормонов и вызывать соответственно секрецию инсулина. Психофизиологические и клинические показатели у таких испытуемых соответствуют таковым при оптимальном уровне нормогликемии натощак.

Высокий уровень нормогликемии характеризуется высоким содержанием глюкозы натощак более 5,1 мМ/л в покое; при этом риск возникновения сахарного диабета повышен. Так по данным Е.А. Залуцкой 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 симпатoadреналовой системы и оси гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников, и/или недостаточной секрецией инсулина или низкой чувствительностью к нему инсулинзависимых клеток и тканей. Нижняя граница высокого уровня гликемии натощак при функциональной активности взята за 6,11 мМ/л (табл. 3) так как мы наблюдали максимальное повышение содержания глюкозы во время работы до 6,10 мМ/л [3, 14], верхняя граница при этом была взята за 6,67 мМ/л. Это обусловлено тем, что данный уровень глюкозы в крови является пороговым для включения в печени реакций синтеза гликогена (табл. 2), что противоречит задаче поддержания уровня гликемии для обеспечения работы мозга. В проведенных нами исследованиях ни у одного из

испытуемых нами не наблюдалось повышение гликемии натощак во время длительной умственной работы выше 6,1 ммоль/л [3, 8, 14].

Низкий уровень нормогликемии характеризуется пониженным содержанием глюкозы в крови человека в покое и её недостаточным эндогенным синтезом во время функциональной нагрузки (табл. 3). При этом количество глюкозы в крови таково, что происходит прямая активация секреции не только глюкагона (второй линии защиты от гипогликемии [6, 10]), но и гормонов стресса – адреналина и кортизола (третьей линии защиты от гипогликемии [6, 10]). При данном уровне глюкозы в крови существенно повышается число ошибочных действий и снижается эффективность умственной деятельности [3, 8, 14], что и позволило выделить состояние функциональной гипогликемии.

Заключение

Приведено обоснование градации (классификации) уровней нормогликемии на основе анализа психофизиологических и клинко-биохимических данных 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 мМ/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 4,45-6,10 мМ/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 натощак в состоянии функционального покоя характеризуется содержанием глюкозы более 5,1 мМ/л, 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 мМ/л) и во время функциональной нагрузки (3,33-4,44 мМ/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.

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.

Список литературы

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 // *Здравоохранение*. – 2014. – №12. – С. 6-10.
3. 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.
4. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Сахарный диабет у детей и подростков. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 160 с.
5. Залуцкая Е.А., Мохорт Т.В. Сравнительный анализ лабораторных критериев диагностики сахарного диабета 2-го типа // *Здравоохранение*. – 2001. – №5. – С. 45-48.
6. Кроненберг Генри М., Мелмед Шломо, Полонски Кеннет С., Ларсен П. Рид. Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена / пер. с англ. под ред. И.И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – М.: ООО «Рид Элсивер», 2010. – 448 с.
7. Мак Д., Майкл Т. Секреты эндокринологии : пер. с англ. – 4-е изд., испр. и доп. – М.: БИНОМ, 2010. – 548 с.
8. Переверзев В.А., Вэлком М.О., Масторакис Н.Е., Переверзева Е.В. К вопросу об уровне глюкозы крови натошак как о критерии диагностики нарушений углеводного обмена – нарушенной гликемии натошак и сахарного диабета // *Вестник СГМА*. – 2014. – Т.13, №2. – С. 55-60.
9. Шепелькевич А.П., Корытько С.С., Кравчук В.Г. и др. Современные подходы к исследованию гликированного гемоглобина в клинической практике // *Здравоохранение*. – 2014. – №12. – С. 11-14.
10. Физиология эндокринной системы / под ред. Дж. Гриффина и С. Охеды; пер. с англ. – М., 2008. – С. 454-489.
11. Glucose homeostasis / Editor Leszek Szablewski. – InTech, 2014. – 174 p.
12. 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.
13. 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.
14. 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, N.4. – P. 1-9.

15. Zimmer P., Alberti K.G., Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic // Nature. – 2001. – N414. – P. 782-787.