

Курсов С.В., Никонов В.В.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

Стрессовая гипергликемия: обсуждение пути ее устранения с помощью применения многоатомных спиртов

Резюме. В литературном обзоре рассматривается перспектива возобновления активного использования многоатомных спиртов в практике интенсивной терапии. Информация ориентирована на особенности метаболизма и ожидаемые эффекты многоатомного пятиуглеродного спирта ксилита. Целесообразность применения растворов ксилита аргументируется снижением риска развития гипергликемии, уменьшением потребности во введении инсулина и вместе с тем закономерным снижением риска формирования гипогликемических состояний, а также возможностью предупреждения развития эффекта Варбурга. Эффект Варбурга заключается в активном переключении основной клеточной энергетической продукции с митохондриального окислительного фосфорилирования на гликолиз, даже в условиях достаточного обеспечения организма кислородом. Современные исследования показывают, что эффект Варбурга играет важную роль в прогрессировании онкологической патологии, но также присутствует при неонкологических заболеваниях, таких как сепсис, атеросклероз, легочная гипертензия, сердечная недостаточность, болезнь Альцгеймера, туберкулезная инфекция. Большое количество методик, используемых в практике интенсивной терапии, способствует активации процессов гликолиза и формированию лактатацидоза. Опасность этого механизма повреждения организма и эффекта его блокирования клиницистами до сих пор не оценена. В Украине одобрены препараты для инфузионной терапии, приготовленные на основе ксилитола.

Ключевые слова: многоатомные спирты; ксилитол; гипергликемия; избыток инсулина; гипогликемия; инсулинорезистентность; клеточная энергетическая продукция; эффект Варбурга; обзор

Введение

Стрессовая гипергликемия сопутствует множеству критических состояний организма человека и напрямую связана при них с повышенной летальностью [1–3]. После идентификации как стрессовой, так и диабетической гипергликемии в качестве независимого фактора риска роста летальности, увеличения сроков пребывания пациентов в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) и стоимости лечения первоначальный подход к ее устранению практически повсеместно заключался в увеличении дозы инсулина для обеспечения целевого уровня содержания глюкозы в крови $\leq 6,1$ ммоль/л. Одна-

ко накопленный опыт быстро показал, что такой подход является опасным. Обнаружено повышение летальности среди взрослых, которым проводился интенсивный контроль глюкозы в ОИТ с помощью инсулина с достижением целевого уровня 4,5–6,1 ммоль/л. Повышение рекомендованного целевого уровня глюкозы до 10 ммоль/л привело к снижению летальности. Последним ориентиром целевого уровня гликемии для хирургических пациентов, пребывающих в ОИТ, названа концентрация в пределах 7,7–10 ммоль/л. Это способствовало снижению как летальности, так и количества осложнений у хирургических больных [4, 5].

Ключом к пониманию проблемы неблагоприятного влияния стрессовой гипергликемии на организм пациентов, пребывающих в критических состояниях, и предложением новых путей ее решения являются данные, опубликованные в статье Джеффри Грина и его коллег (Green J.P. et al., 2012). На основании анализа 1236 случаев наблюдения и лечения в ОИТ септических пациентов с гипергликемией без сопутствующего диагноза сахарного диабета Д. Грин с коллегами показали, что гипергликемия у пациентов с сепсисом была связана с повышенным риском летальности только тогда, когда имело место одновременное повышение концентрации лактата в крови. Повышение уровня глюкозы не представляло значительного риска, если уровень лактата не был повышен [6]. Этот факт наводит на целую цепь последующих логических размышлений о том, как при наличии стрессовой гипергликемии можно снизить риск летальности, не используя дополнительное введение инсулина, поскольку в условиях формирования инсулинорезистентности увеличение дозы инсулина приводит к росту продукции лактата [1, 6, 7]. Длительное воздействие инсулина на изолированные гепатоциты приводит к уменьшению митохондриальной массы, количества митохондриальной ДНК, внутриклеточного содержания АТФ и потребления клетками кислорода [8]. Сепсис, синдром системного воспалительного ответа неинфекционного происхождения, тяжелое повреждение головного мозга в условиях травмы и нетравматических интрацеребральных кровоизлияний, а также онкологические заболевания определяют значительное повышение интенсивности процессов гликолиза даже в условиях полноценного обеспечения организма кислородом, что с 20-х годов прошлого века известно под названием эффекта Варбурга [1, 9, 10]. Как один из путей уменьшения использования организмом глюкозы в качестве основного источника энергии при критических состояниях уже давно рассматривается применение энергетических субстратов с независимым от инсулина метаболизмом [11, 12].

Нами проведен анализ перспектив применения многоатомного спирта ксилита в составе инфузионных растворов для уменьшения риска формирования стрессовой гипергликемии и связанных с ней осложнений.

Значение гипергликемии

Гипергликемия и нарушение толерантности к глюкозе являются частыми проявлениями периперационного стресса у многих госпитализированных пациентов. Гипергликемия повышает осмолярность внеклеточной жидкости, способствуя клеточной дегидратации, нарушениям электролитного и кислотно-основного обмена. Повышенная продукция лактата способствует ацидозу, в результате которого включается работа натриево-протонного эксцанджера. Результат: потеря клеткой калия, перемещение в нее натрия, потеря калия и натрия

через почки. Вероятно развитие гипонатриемии. Дегидратация и дисэлектролитемия обуславливают нарушения функции сердечно-сосудистой системы. Возникают тахикардия, артериальная гипотензия, аритмии, нарушения микроциркуляции. Снижается транспорт кислорода, который усугубляется за счет образования гликозилированного гемоглобина [15]. У пациентов с сахарным диабетом наблюдаются более частые госпитализации и большая продолжительность пребывания в стационаре, а также более высокая стоимость лечения, чем у тех, кто не страдает диабетом. Количество периперационных осложнений и летальность также выше у пациентов, страдающих сахарным диабетом. Даже у пациентов, не страдающих диабетом, проходящих лечение в ОИТ, часто развивается острая стрессовая гипергликемия. Эта гипергликемия опосредуется высвобождением провоспалительных цитокинов (например, TNF-альфа и IL-6), катехоламинами, гормоном роста, глюкагоном и глюкокортикоидами. Эти гормоны и медиаторы воспаления вызывают метаболические изменения в углеводном обмене, которые нарушают физиологическое поглощение и использование глюкозы в периферической крови, увеличивают глюконеогенез, подавляют гликогенез и вызывают нарушение толерантности к глюкозе и резистентность к инсулину [16].

Гипергликемия оказывает вредное воздействие на иммунную систему, угнетая функцию нейтрофилов и усиливая реакцию на эндотоксины. Как следствие, острая гипергликемия отрицательно влияет на результаты лечения пациентов. Пациенты с диабетом, перенесшие кардиохирургическое вмешательство с жестким периперационным гликемическим контролем, имеют более низкую частоту инфекционных осложнений и процент летальности в стационаре. В анализе наблюдений 4864 пациентов с диабетом, подвергшихся операциям на открытом сердце, сообщено, что 3-дневная непрерывная инфузия инсулина, при которой уровень глюкозы поддерживался ниже 8,4 ммоль/л, была ключевым фактором для улучшения результатов лечения. Результаты у пациентов без диабета, перенесших операцию на сердце, также улучшились при строгом гликемическом контроле [17].

Гипогликемия: обратная сторона медали

Интенсивный контроль гликемии у пациентов в ОИТ часто приводит к увеличению количества случаев гипогликемии. Тяжелая гипогликемия, которая определяется как гипогликемический эпизод, требующий помощи другого человека для повышения уровня глюкозы в крови больного диабетом, является серьезным осложнением болезни из-за обусловленных им летальных исходов. До сих пор отсутствует единое мнение о том, какой уровень глюкозы в крови должен быть интерпретирован как гипогликемия. В исследованиях DCCT и UKPDS было показано, что у больных сахарным диабетом

как 1-го, так и 2-го типа нижние пределы уровня гликемии должны быть ограничены значениями 4,0–4,2 ммоль/л для препятствия стимуляции ответного выброса контринсулярных гормонов [21].

Гипогликемия чаще встречается у больных диабетом 1-го типа, чем у больных диабетом 2-го типа. Но в связи с тем, что диабет 2-го типа имеет большую распространенность, абсолютное большинство случаев гипогликемии также составляют больные диабетом 2-го типа. У пациентов с плохо компенсированным сахарным диабетом частота ночных эпизодов гипогликемии колеблется в пределах 21–56 %. Гипогликемия может быть ассоциирована с удлинением интервала QT и электрической нестабильностью миокарда на фоне ответного выброса адреналина. С этим фактом связывают синдром «смерти в постели» при развитии ночной гипогликемии, когда вполне компенсированных пациентов находят утром мертвыми [20, 22]. Вероятность развития гипогликемии выше у больных 1-м типом диабета в первые 5 лет течения болезни, а у больных 2-м типом диабета — после 16 лет болезни. Эпизоды гипогликемии чаще следует ожидать у пациентов с гипопротеинемией, особенно при снижении концентрации альбумина в плазме до 30 г/л; при повышении уровня креатинина сыворотки крови, особенно если он превышает 300 мкмоль/л. У пациентов, находящихся в ОИТ, гипогликемия однозначно возникает чаще, чем в других отделениях клиник [23].

Значение избытка инсулина

Гиперинсулинемия любого происхождения приводит к формированию инсулинорезистентности. В условиях избытка инсулина в патологический процесс вовлекаются все ткани, которые имеют инсулиновые рецепторы, включая β -клетки поджелудочной железы и, возможно, даже головной мозг. Дефектная передача инсулинового сигнала в β -клетках нарушает стимулированное глюкозой высвобождение инсулина. Гиперинсулинемия генерирует и поддерживает резистентность к инсулину независимо от основной патологии. Гиперинсулинемия, инсулинорезистентность и нарушение стимулированного глюкозой высвобождения инсулина связаны биологически. И при этом один процесс (гиперинсулинемия) может генерировать все три других одновременно. Есть много факторов, которые способствуют высвобождению инсулина. В базальном состоянии уровень свободных жирных кислот частично стимулирует выделение инсулина. Тучные субъекты имеют более высокий уровень свободных жирных кислот, и это может быть основной причиной гиперинсулинемии, присутствующей у этих пациентов. Базальный уровень секреции инсулина является важной детерминантой чувствительности к нему. Одной из характеристик гиперинсулинемических состояний, в частности метаболического синдрома, является повышенный уровень маркеров воспа-

ления, включая цитокины и С-реактивный белок. Многие клетки иммунной системы чувствительны к инсулину и снижают выработку цитокинов при увеличении высвобождения инсулина. Возможно, что воспалительный фон, который обычно обнаруживают у пациентов с ожирением, может быть связан с резистентностью к инсулину иммунных клеток. Базальная гиперинсулинемия закрепляет резистентность к инсулину с помощью широкого спектра механизмов:

- снижение количества инсулиновых рецепторов;
- снижение чувствительности рецепторов к инсулину;
- структурные изменения в инсулиновых рецепторах.

Таким образом, показано, что инсулин регулирует собственную чувствительность. Безусловно, большое значение имеют концентрации инсулина, продолжительность их поддержания на определенном уровне, метаболические «запросы» органов и тканей в условиях разной патологии. Эти процессы сложны и пока еще досконально не изучены. Однако уже можно сделать конкретные выводы для улучшения терапевтических мероприятий [19].

Характеристики альтернативного энергетического субстрата: ксилитол

Проблема гипергликемии вследствие снижения толерантности к глюкозе у пациентов, находящихся в состояниях, ассоциированных с тяжелым стрессом, а также проблема профилактики избыточного введения инсулина у таких больных закономерно диктуют необходимость рассмотреть возможность применения в составе энергетической поддержки субстратов, метаболизм которых не зависит от инсулина. Попытки «реанимировать» энергетическое обеспечение за счет применения растворов фруктозы в связи с крайне неблагоприятным восприятием на современном этапе эффектов усиления гликозилирования белков и нуклеиновых кислот потерпели однозначную неудачу [11, 12, 24]. На решение проблемы может повлиять возобновление активного использования многоатомных спиртов (сахарных спиртов, sugar alcohols), большинство из которых в настоящее время используются в питании в качестве подсластителей [25].

Ксилит был впервые выделен и идентифицирован в 1891 г. немецким химиком Эмилем Фишером. Это вещество начали использовать в качестве натурального подсластителя при дефиците сахара в 1930-х годах в Финляндии и позже, во время Второй мировой войны. В течение 1960-х годов этот продукт начал продаваться в Германии, Швейцарии, Советском Союзе, Японии, Италии и Китае. FDA ксилит одобрен в 1963 году в качестве пищевой добавки. В настоящее время он одобрен для использования в пищевых продуктах, фармацевтических препаратах, средствах для ухода за полостью рта и нутрицевтиках в более чем 35 странах мира.

Ксилит является промежуточным звеном в нормальном метаболизме. Организм человека вырабатывает 5–15 г ксилитола в день, около 80 % которого метаболизируется в печени. Общее количество продуктов, которые производятся через фазу образования ксилита, за сутки может достигать 600 г [28]. Ксилит по своей сладости и массе практически идентичен сахарозе, но содержит на 40 % меньше калорий. Его энергетическая ценность составляет 2,4 ккал против 4 ккал на 1 грамм сахарозы. Одна чайная ложка ксилита обеспечивает потенциальную энергетическую ценность приблизительно в 10 ккал, в то время как одна чайная ложка сахарозы — 15 ккал [13].

Для специалистов в области терапии интересны следующие свойства ксилита:

1. Небольшие дозы ксилита способствуют стабилизации метаболической ситуации у пациентов с нестабильным течением диабета [41].
2. При употреблении ксилита повышается толерантность к углеводам [26].
3. Ксилит имеет очень низкий гликемический индекс, который оценивает углеводы в соответствии с их влиянием на уровень сахара в крови. Это обеспечивает медленную, но устойчивую энергопродукцию [41].
4. Ксилит обладает антикетогенными свойствами [42].
5. Ксилит улучшает усвоение витаминов группы В и кальция [26, 27].
6. Ксилит безопасен и не имеет известных вредных воздействий на центральную нервную систему, обмен гормонов и нейротрансмиттеров [42].
7. Введение в состав диеты ксилита может снизить потребление калорий на 40 %, что помогает сохранить калорийность общей диеты в пределах рекомендаций руководств экспертов для пациентов с избыточной массой тела [14].

У человека экзогенный ксилит в организме метаболизируется по пентозофосфатному пути с образованием пирувата и лактата (рис. 1), преимущественно в печени (80 %), небольшое количество — в почках, миокарде, эритроцитах, надпочечниках, мозге, легких и жировой ткани [28, 29].

При пероральном приеме в кишечнике ксилит ферментируется кишечными бактериями с образованием короткоцепочечных органических кислот и газов. Остальная часть неабсорбированного ксилита выводится в неизменном виде, в основном с калом, и менее 2 г ксилита из каждых 100 г выводится с мочой. При внутривенном введении ксилитол быстро включается в общий метаболизм, 80 % препарата усваивается в печени и накапливается в виде гликогена. Следует отметить, что сахарные спирты безопасны при использовании в пределах ежедневного уровня потребления, установленного Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA). Токсической дозой ксилита для человека считается доза, превышающая 1,4 г/кг [28–30].

Как уменьшить тяжесть гипергликемии и потребность в инсулине

Потенциально разрушительная гиперинсулинемия может быть уменьшена с помощью введения в организм многоатомных спиртов (полиолов), важное место среди которых занимает ксилит. По сравнению с другими сахарами полиолы имеют более низкий гликемический индекс.

Понятие гликемического индекса впервые было предложено в 1981 г. Дэвидом Дженкинсом (D. Jenkins) для объективизации качества углеводного компонента питания у больных сахарным диабетом. Гликемический индекс (ГИ) представляет относительный показатель влияния углеводов, содержащихся в различных продуктах питания, на уровень гликемии. Градации величины ГИ для продуктов питания следующие: низкий ГИ ≤ 55; средний ГИ 56–69; высокий ГИ ≥ 70 [35]. На рис. 2 схематично изображено соотношение ГИ различных углеводов, которые употребляют больные сахарным диабетом.

Продукты с низким ГИ вызывают меньшее и более медленное повышение уровня сахара в крови, а следовательно, и уровня инсулина (как правило). Высокий уровень фруктозы также может привести к резистентности к инсулину и множественным проблемам с обменом веществ при их избыточном

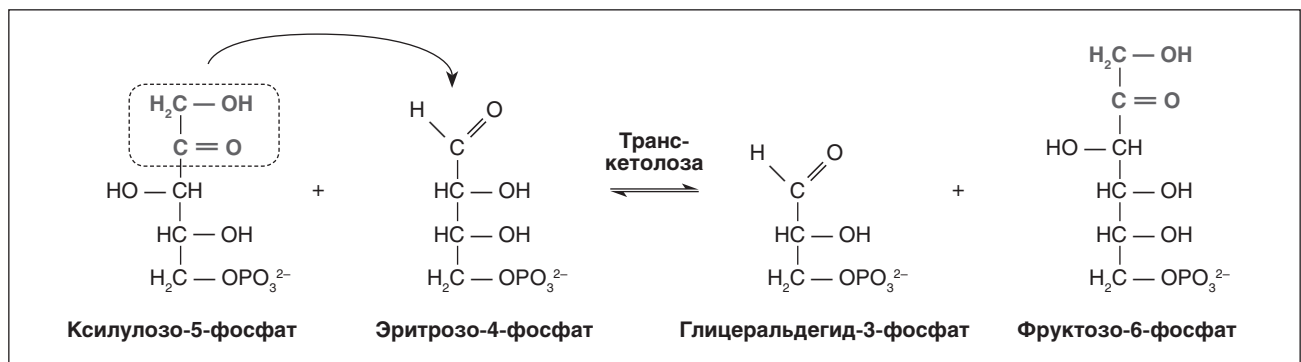


Рисунок 1. Схема превращения ксилулозо-5-фосфата — промежуточного продукта превращения ксилита [28]

потреблении. Фруктоза, например, по сравнению с глюкозой обладает вдвое более мощным эффектом гликозилирования белков и нуклеиновых кислот, что в настоящее время рассматривается как крайне неблагоприятное для организма действие. Ксилит в клетках не превращается во фруктозу (а только во фруктозо-6-фосфат) и оказывает незначительное влияние на уровень сахара в крови и инсулина. Поэтому ни одно из вредных воздействий сахарозы не распространяется на ксилит. ГИ ксилита, показатель того, как пища повышает уровень сахара в крови, составляет всего 12, тогда как для обычного сахара он равен 60–70 [24, 30, 31].

В 12-недельном исследовании среди пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, употребляющих полиолы, было обнаружено снижение уровня гликозилированного гемоглобина. Прием углеводов с более низким, чем у глюкозы, гликемическим индексом приводит к улучшению качества контроля над уровнем гликемии [31, 32]. У подопытных животных употребление ксилита приводит к снижению уровня гликемии, концентрации липидов в сыворотке крови и увеличению секреции инсулина [33]. После голодания масса печеночного гликогена возрастает у животных, получающих ксилит, достоверно быстрее, чем при кормлении сахарозой [34].

Переключение основного пути энергопродукции в клетке с митохондриального окислительного фосфорилирования на аэробный гликолиз известно как эффект Варбурга. При данном эффекте клетки производят энергию преимущественно с помощью очень активного гликолиза с последующим образованием молочной кислоты (лактата), а не посредством медленного гликолиза и окисления пирувата в митохондриях с использованием кислорода, как происходит в нормальных условиях [43–46]. Этот феномен часто встречается при различных формах рака и давно изучается. Однако растущее число

исследований показывает, что указанный эффект часто встречается и при неопухолевых заболеваниях — нейродегенеративных заболеваниях, болезни Альцгеймера и Паркинсона. Переключение энергопродукции на аэробный гликолиз вызывает пролиферацию клеток гладких мышц сосудов, что способствует атеросклерозу. Аналогичные изменения в энергопродукции могут сопровождать повреждение аксонов и гибель нейронов у пациентов с рассеянным склерозом. Активация аэробного гликолиза усугубляет амилоидную β -опосредованную гибель клеток при болезни Альцгеймера, отягощает течение туберкулезной инфекции. Усиление эффекта Варбурга индуцируют широко используемые мероприятия интенсивной терапии, способствующие усилению процессов гликолиза [9, 10, 36]. Поэтому, несомненно, в будущем аспекты неблагоприятной стороны эффекта Варбурга должны активно доноситься учеными до практикующих врачей, а решение проблемы его ингибирования представляет потенциальное улучшение результатов лечения множества пациентов как онкологического, так и неонкологического профиля. Показано, что ингибирование эффекта Варбурга может облегчить remodelирование легочных сосудов в процессе устранения легочной гипертензии. Снижение эффекта Варбурга улучшает функцию митохондрий миокарда в условиях гипертрофии сердца и сердечной недостаточности.

Гиперактивация аэробного гликолиза является такой же отличительной чертой сепсиса, как и рака. Хотя начальные пути развития рака и сепсиса могут быть разными, механизмы, позволяющие поддерживать активный гликолиз даже в присутствии кислорода, при этой патологии схожи. Следовательно, мероприятия, с помощью которых можно будет ограничить активность аэробного гликолиза, могут иметь определенную универсальность, для того чтобы воздействовать на патогенетические механизмы не одного, а множества заболеваний [37–39].

Интересной находкой было то, что ксилитол способен ингибировать гиперактивный аэробный гликолиз, то есть эффект Варбурга, за счет частичного замещения глюкозы [37–39].

Роль ксилита при онкологических заболеваниях

Подходящая диета для выживших после операций в онкологии остается нерешенной проблемой. Повышенное использование глюкозы является отличительной чертой различных видов рака. Следовательно, необходимы альтернативные углеводы, снабжающие нормальные ткани, но замедляющие рост рака. К таким углеводам относится ксилит, который, как уже отмечено выше, ингибирует эффект Варбурга. Тем самым уменьшается захват глюкозы опухолевыми клетками, что способствует подавлению пролиферации опухоли.

В исследовании D. Trachootham et al. (2017) изучалось влияние сахарных спиртов на пролифера-

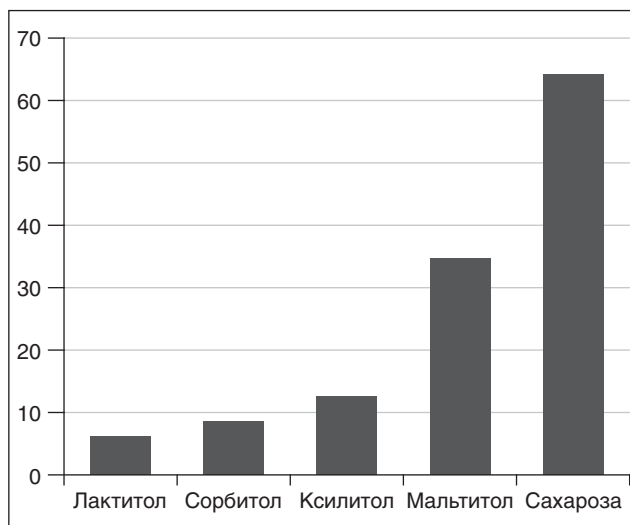


Рисунок 2. Величина гликемического индекса углеводов, употребляемых больными сахарным диабетом [30]

цию раковых клеток полости рта по сравнению с не-трансформированными клетками. Материал шести оральных плоскоклеточных карцином и одну не-трансформированную линию оральных кератиноцитов культивировали в средах, содержащих 1 мг/мл глюкозы и 5,8 мг/мл ксилита или сорбита, что обеспечивало равное энергетическое снабжение. Среда для контрольной группы содержала 4,5 мг/мл глюкозы. Частичное замещение глюкозы сахарными спиртами, особенно ксилитом, значительно подавляло пролиферацию рака ротовой полости, но не трансформированных клеток. Несмотря на добавление изокалорических количеств сахаров, раковые клетки, подвергшиеся воздействию низкого уровня глюкозы и ксилита, задерживали образование АТФ и снижали активность фосфофруктокиназы, фермента, ограничивающего образование гликогена. Ее дефицит связан с развитием болезни накопления гликогена. Кроме того, D-ксилоза, ключевой промежуточный метаболический продукт, усиливала противораковый эффект ксилита. Эти данные свидетельствуют о селективной противораковой активности ксилита и потенциальном механизме, включающем ингибирование утилизации глюкозы. Частичное замещение глюкозы ксилитом может быть подходящим методом энергетического обеспечения у онкологических пациентов [40].

Заключение

Анализ современных источников информации показывает, что возобновление интереса к активному использованию многоатомных спиртов, особенно ксилитола, в практике интенсивной терапии и других отраслях медицины имеет реальное теоретическое обоснование. Основным доводом в пользу использования ксилитола в практике интенсивной терапии, как и раньше, является возможность независимой от инсулина энергетической поддержки. Ксилитол способствует снижению тяжести гипергликемии, которая на фоне стресса обязательно присутствует во время внутривенного введения растворов, содержащих глюкозу. Снижение риска развития и тяжести гипергликемии, в свою очередь, уменьшает риск формирования лактацидемии, особенно при снижении потребности в экзогенном инсулине.

Препараты для инфузии, приготовленные на основе растворов ксилита, одобрены для применения в Украине и уже имеют распространение в интенсивной терапии. Среди них важное место занимает Ксилат® — многокомпонентный полифункциональный гиперосмолярный раствор. В своем составе Ксилат® содержит ксилитол 5,00 г, натрия ацетат 0,26 г, натрия хлорид 0,60 г, кальция хлорид 0,01 г, калия хлорид 0,03 г, магния хлорид 0,01 г.

Ксилитол проявляет антикетогенное действие, является источником энергии с независимым от инсулина метаболизмом.

Натрия ацетат обладает подщелачивающим действием, при этом не вызывает резких колебаний pH.

Уникальный состав инфузионного раствора Ксилат® определяет сферу его применения:

- для профилактики развития стрессовой гипергликемии у пациентов в ОРИТ;
- стимуляции выработки эндогенного инсулина у пациентов в критическом состоянии;
- снижения потребности в инсулине у пациентов с сахарным диабетом;
- профилактики развития инсулинорезистентности;
- при онкопатологии (ингибирование эффекта Варбурга).

Список литературы

1. Bar-Or D., Rael L.T., Madayag R.M., Banton K.L., Tanner II A., Acuna D.L., et al. Stress Hyperglycemia in Critically Ill Patients: Insight Into Possible Molecular Pathways. *Frontiers in Medicine: Intensive Care Medicine & Anesthesiology*. 2019 Mar 27. Available from: <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00054>
2. Gormeli K.N., Orak M., Ustundag M. Relation between Stress Hyperglycemia and Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction. *EJMO (Eurasian Journal of Medicine & Oncology)*. 2018 2(3). 138-41. DOI: 10.14744/ejmo.2018.49469
3. Chang M.W., Huang C.Y., Liu H.T., Chen Y.C., Hsieh C.H. Stress-Induced and Diabetic Hyperglycemia Associated with Higher Mortality among Intensive Care Unit Trauma Patients: Cross-Sectional Analysis of the Propensity Score-Matched Population. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2018 May 15. 15. 992-1002. DOI: 10.3390/ijerph15050992
4. The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive Versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. *New England Journal of Medicine*. 2009 Mar 26. 360 (13). 1283-97. DOI: 10.1056/NEJMoa0810625
5. Stapleton R.D., Heyland D.K. Glycemic Control and Intensive Insulin Therapy in Critical Illness [Internet] UpToDate [Accessed July 24, 2018] Available online at: <https://www.uptodate.com/contents/glycemic-control-and-intensive-insulin-therapy-in-critical-illness>
6. Green J.P., Berger T., Garg N., Horeczko T., Suarez A., Radeos M.S. et al. Hyperlactatemia Affects the Association of Hyperglycemia with Mortality in Nondiabetic Adults with Sepsis. *Academic Emergency Medicine*. 2012 Nov 20; № 19 (11). 1268-75. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/acem.12015>
7. Berhane F., Fite A., Daboul N., Al-Janabi W., Msalaty Z., Caruso M. et al. Plasma Lactate Levels Increase during Hyperinsulinemic Euglycemic Clamp and Oral Glucose Tolerance Test. *Journal of Diabetes Research*. 2015 Apr 19. 2015. 102054. DOI: 10.1155/2015/102054
8. Liu H.Y., Yehuda-Shnaidman E., Hong T., Han J., Pi J., Liu Z. et al. Prolonged Exposure to Insulin Suppresses Mitochondrial Production in Primary Hepatocytes. *Journal of Biological Chemistry*. 2009 May 22. 284 (21). 14087-95. Available from: <http://www.jbc.org/content/284/21/14087.full>
9. Potter M., Newport E., Morten K.J. The Warburg Effect: 80 Years on. *Biochemical Society Transactions*. 2016 Oct 15. 44 (5). 1499-1505. DOI: 10.1042/BST20160094

10. Burns J.S., Manda G. *Metabolic Pathways of the Warburg Effect in Health and Disease: Perspectives of Choice, Chain or Chance*. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017 Dec 19. 18 (12). 2755. DOI: 10.3390/ijms18122755
11. Nikonov V.V., Kursov S.V., Nudga A.N. *Stressovaya giperglikemiya: vozmozhnye puti korrektsii*. *Medicina nevidkladnix staniv*. 2015. 3 (66). 129-32 [in Russian].
12. Usenko L.V., Muslin V.P., Mosencev N.F., Mosencev N.N. *Sposob nivelirovaniya stress-inducirovannoy giperglikemii pri tyazhyolyx kriticheskix sostoyaniyax*. *Medicina nevidkladnix staniv*. 2013. 1 (48). 103-14 [in Russian].
13. Awuchi C.G. *Sugar Alcohols: Chemistry, Production, Health Concerns and Nutritional Importance of Mannitol, Sorbitol, Xylitol, and Erythritol*. *International Journal of Advanced Academic Research: Sciences, Technology & Engineering*. 2017 Feb. 3 (2). 31-65. Available from: https://www.researchgate.net/publication/315784468_Sugar_Alcohols_Chemistry_Production_Health_Concerns_and_Nutritional_Importance_of_Mannitol_Sorbitol_Xylitol_and_Erythritol
14. Ксилит — натуральная полезная альтернатива сахару. <https://xylit.ru/>
15. Packer M. *Activation and Inhibition of Sodium-Hydrogen Exchanger Is a Mechanism That Links the Pathophysiology and Treatment of Diabetes Mellitus With That of Heart Failure*. *Circulation*. 2017 Oct 17. 136 (16). 1548-59. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030418>
16. Apostilidou I., Prielipp R.C. *Perioperative Hyperglycemia Raises Risks Inflammation/Hormones Increase Adverse Outcomes*. *Newsletter (the Official Journal of the Anesthesia Patient Safety Foundation)*. 2006 Summer 21 (1). 21-40. Available from: <https://www.apsf.org/wp-content/uploads/newsletters/2006/summer/pdf/APSF200606.pdf>
17. Furnary A.P., Wu Y., Bookin S.O. *Effect of hyperglycemia and continuous intravenous insulin infusions on outcomes of cardiac surgical procedures: the Portland Diabetic Project*. *Endocrine Practice*. 2004 Mar-Apr. 10 (Suppl. 2). 21-33.
18. Corkey B.E. *Hyperinsulinemia: Cause or Consequence?* *Diabetes*. 2012 Jan. 61 (1). 4-13. Available from: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/diabetes/61/1/4.full.pdf>
19. Shanik M.H., Xu Y., Škrha J., Dankner R., Zick Y., Roth J. *Insulin Resistance and Hyperinsulinemia. Is hyperinsulinemia the Cart or the Horse?* *Diabetes Care*. 2008 Feb. 31 (Suppl. 2). S262-S268. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc08-s264>
20. Dudinskaya E.N., Tkachyova O.N. *Gipoglikemiya: upravlenie riskami pri saxarnom diabete*. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2013 (1). 89-98 [in Russian].
21. Kitsios K., Tsapas A., Karagianni P. *Glycemia and Cardiovascular Risk: Challenging Evidence Based Medicine*. *Hipokratia*. 2011 Jul. 15 (3). 199-204.
22. Gill G.V., Woodward A., Casson I.F., Weston P.J. *Cardiac Arrhythmia and Nocturnal Hypoglycaemia in Type 1 Diabetes-the «Dead in Bed» Syndrome Revisited*. *Diabetologia*. 2009 Jan. 52 (1). 42-5. DOI: 10.1007/s00125-008-1177-7
23. Yun J.S., Ko S.H. *Risk Factors and Adverse Outcomes of Severe Hypoglycemia in Type 2 Diabetes Mellitus*. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2016 Dec. 40 (6). 423-32. DOI: 10.4093/dmj.2016.40.6.423
24. Nikonov V.V., Kursov S.V., Beleckij A.V. *Dikarbonilnyj stress: gipoteza kletocnogo povrezhdeniya v usloviyax gipoksii. puskovoj mexanizm razvitiya multiorgannoj disfunkcii*. *Medicina nevidkladnix staniv*. 2017. 4 (83). 78-85 [in Russian].
25. American Diabetes Association. *Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes. A position statement of the American Diabetes Association*. *Diabetes Care*. 2007 Jan. 30 (Suppl. 1). S48-S65. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc07-S048>
26. Боднар П.Н., Михальчишин Г.П. *Особенности терапии сахарного диабета II типа*. https://m-l.com.ua/?aid=498images/page_15.gif.
27. Mäkinen K.K. *Can the Pentitol-Hexitol Theory Explain the Clinical Observations Made with Xylitol? Medical Hypotheses*. 2000 54 (4). 603-13.
28. Metzler D.E., Metzler C.M. *Biochemistry. The Chemical Reactions of Living Cells. The Second Edition. Chapter 4: Sugars, Polysaccharides, and Glycoproteins. Chapter 20: Some Pathways of Carbohydrate Metabolism*. San Diego. Academic Press, 2001. 937 p.
29. U.S. National Library of Medicine. *National Center for Biotechnology Information. Xylitol (Compound Summary)* [Internet] PubChem [Modify: 2019-05-25; cited May 30, 2019]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Xylitol>
30. Gunnars K. *Xylitol: Everything You Need to Know* [Internet] Healthline [written Oct 04, 2018; cited May 31, 2019] Available from: <https://www.healthline.com/nutrition/xylitol-101>
31. Livesey G. *Health Potential of Polyols as Sugar Replacers, with Emphasis on Low Glycaemic Properties*. *Nutrition Research Reviews*. 2003 Dec. 16 (2). 163-91.
32. Wiebe N., Padwal R., Field C., Marks S., Jacobs R., Tonelli M. *A Systematic Review on the Effect of Sweeteners on Glycemic Response and Clinically Relevant Outcomes*. *BMC Medicine*. 2011 Nov 17. 9. 123. DOI: 10.1186/1741-7015-9-123
33. Islam M.S., Indrajit M. *Effects of Xylitol on Blood Glucose, Glucose Tolerance, Serum Insulin and Lipid Profile in a Type 2 Diabetes Model of Rats*. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2012. 61 (1). 57-64. DOI: 10.1159/000338440
34. Islam M.S. *Effects of Xylitol as a Sugar Substitute on Diabetes-related Parameters in Nondiabetic Rats*. *Journal of Medicinal Food*. 2011 May. 14 (5). 505-11. DOI: 10.1089/jmf.2010.0015
35. Jenkins D.J., Wolever T.M., Taylor R.H., Barker H., Fielden H., Baldwin J.M. et al. *Glycemic Index of Foods: a Physiological Basis for Carbohydrate Exchange*. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1981 Mar 01. 34 (3). 362-6. Available from: <https://doi.org/10.1093/ajcn/34.3.362>
36. Chen Z., Liu M., Li L., Chen L. *Involvement of the Warburg Effect in Non-tumor Diseases Processes*. *Journal of Cell Physiology*. 2018 Apr. 233 (4). 2839-49. DOI: 10.1002/jcp.25998.
37. Bar-Or D., Carrick M., Tanner A., Lieser M.J., Rael L.T., Brody E. *Overcoming the Warburg Effect: Is It the Key to Survival in Sepsis?* *Journal of Critical Care*. 2018 Feb. 43. 197-201.
38. Natesan V. *Adrenergic Blockade Inhibits Bacterial Quorum Sensing and Reverses Warburg Effect in Septic Shock*. *British Journal of Anaesthesia*. 2018 Feb. 120 (2). 412-3. DOI: 10.1016/j.bja.2017.12.010
39. Brault C., Zerbib Y., Delette C., Marc J., Gruson B., Marolleau J.P. et al. *The Warburg Effect as a Type B Lactic Acidosis in a Patient with Acute Myeloid Leukemia: A Diagnostic Challenge for Clinicians*. *Frontiers in Oncology*. 2018 Jun 20. 8. 232. DOI: 10.3389/fonc.2018.00232

40. Trachootham D., Chingsuwanrote P., Yoosadiang P., Mekkriangkrai D., Ratchawong T., Buraphacheep N. et al. Partial Substitution of Glucose with Xylitol Suppressed the Glycolysis and Selectively Inhibited the Proliferation of Oral Cancer Cells. *Nutrition and Cancer*. 2017 Jul 18. 69 (6). 862-72. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01635581.2017.1339097?scroll=top&needAccess=true&journalCode=hnuc20>

41. Чепкий Л.П. Применение нового инфузионного препарата Ксилат в интенсивной терапии. <https://m-l.com.ua/?aid=483>

42. Ксилит и другие сахарозаменители при сахарном диабете. <http://diabetanety.com/diabet/ksilit-i-sakharozameniteli>

43. Alfarouk K.O., Verduzco D., Rauch C., Muddathir A.K., Adil H.H. et al. Glycolysis, tumor metabolism, cancer growth and

dissemination. A new pH-based etiopathogenic perspective and therapeutic approach to an old cancer question. *Oncoscience*. 2014 Dec 18. 1 (12). 777-802.

44. Alfarouk Khalid O., Muddathir Abdel Khalig, Shayoub Mohammed E.A. (20 January 2011). Tumor Acidity as Evolutionary Spite. *Cancers*. 3 (4). 408-414. DOI: 10.3390/cancers3010408

45. Gatenby R.A., Gillies R.J. Why do cancers have high aerobic glycolysis? *Nature Reviews Cancer*. 2004. 4 (11). 891-9. DOI: 10.1038/nrc1478. PMID 15516961

46. Kim J.W., Dang C.V. Cancer's molecular sweet tooth and the Warburg effect. *Cancer Res*. 2006. 66 (18). 8927-8930. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1501. PMID 16982728

Получено 28.03.2019 ■

Курсов С.В., Ніконов В.В.

Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

Стрессова гіперглікемія: обговорення шляхів її усунення за допомогою багатоатомних спиртів

Резюме. У літературному огляді розглядається перспектива відновлення активного використання багатоатомних спиртів у практиці інтенсивної терапії. Інформація орієнтована на особливості метаболізму та очікувані ефекти багатоатомного п'ятивуглецевого спирту ксиліту. Доцільність застосування розчинів ксиліту аргументується зниженням ризику розвитку гіперглікемії, зменшенням потреби у введенні інсуліну і разом із тим закономірним зменшенням ризику формування гіпоглікемічних станів, а також попередженням розвитку ефекту Варбурга. Ефект Варбурга полягає в активному переключенні основної клітинної енергетичної продукції з мітохондріального окисного фосфорильовання на гліколіз, навіть в умовах достатнього забезпечення організму киснем. Сучасні дослідження показують, що ефект Вар-

бурга відіграє важливу роль у прогресуванні онкологічної патології, але також присутній при неонкологічних захворюваннях, таких як сепсис, атеросклероз, легенева гіпертензія, серцева недостатність, хвороба Альцгеймера, туберкульозна інфекція. Велика кількість методик, які використовуються в практиці інтенсивної терапії, сприяють активації процесів гліколізу і формуванню лактатацидозу. Небезпека цього механізму пошкодження організму і ефекту його блокування клініцистами досі не оцінена. В Україні схвалені препарати для інфузійної терапії, виготовлені на основі ксиліту.

Ключові слова: багатоатомні спирти; ксилітол; гіперглікемія; надлишок інсуліну; гіпоглікемія; інсулінорезистентність; клітинна енергетична продукція; ефект Варбурга; огляд

S.V. Kursov, V.V. Nikonov

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Stress hyperglycemia: discussion of ways to eliminate it with the help of sugar alcohols

Abstract. The literature review considers the prospect of resuming active use of sugar alcohols in the practice of intensive care. The information is focused on the characteristics of the metabolism and the expected effects of sugar five-carbon alcohol xylitol. The feasibility of using xylitol solutions is justified by reducing the risk of hyperglycemia, the need for insulin administration, and at the same time, reducing the risk of hypoglycemic states and preventing the development of Warburg effect. The latter is the active switching of the main cellular energy production from mitochondrial oxidative phosphorylation to glycolysis, even under conditions of sufficient oxygen supply to the body. Modern studies show that Warburg effect is critical for

the progression of cancer pathology, but is also present in non-oncological diseases such as sepsis, atherosclerosis, pulmonary hypertension, heart failure, Alzheimer's disease, and tuberculosis infection. A large number of techniques used in the practice of intensive care contribute to the activation of glycolysis processes and the formation of lactate acidosis. The danger of this mechanism of the body damage and the effect of its blocking by clinicians have not been assessed yet. In Ukraine, xylitol-based medications for intravenous infusion have been approved.

Keywords: sugar alcohols; xylitol; hyperglycemia; excess insulin; hypoglycemia; insulin resistance; cellular energy production; Warburg effect; review