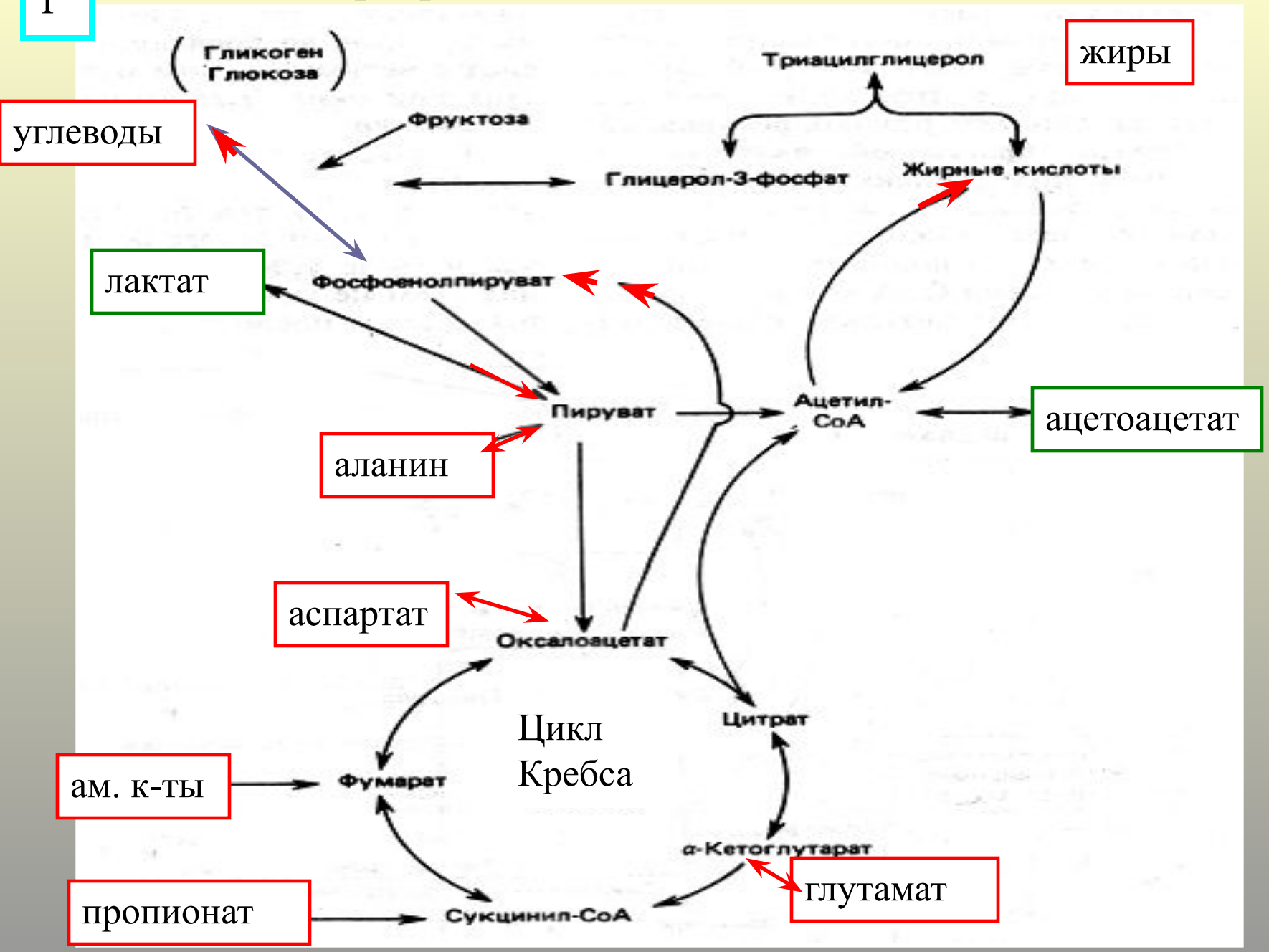
1

Взаимопревращение основных питательных веществ



Функции углеводов

Энергетический обмен

Образование восстанавительных эквиватентов (NADH, NADPH)

Синтез нуклеотидов, ДНК, РНК

Структурные функции – синтез гликолипидов, гликопротеинов, протеогликанов, формирование антигенов

Экскреция продуктов метаболизма и ксенобиотиков в виде коньюгатов с глюкуроновой кислотой

Патологические процессы обмена углеводов

Нарушение переваривания и всасывания

· врожденная недостаточность лактазы

· недостаточность гексокиназы при тяжелых воспалительных процессах в тонком кишечнике

Нарушение метаболизма :

· нарушении синтеза (н-р, при гепатитах) и расщепления гликогена (гликогенозы)

• при авитаминозах - недостаточности рибофлавинов, ниацина, тиамина, пантотеновой кислоты

Нарушение регуляции углеводного обмена

3

Нарушения метаболизма углеводов

	поврежденное звено метаболизма	проявления
недостаток тиамина (B1)	нарушение окислительного декарбоксилирования α-кетокислот и пентозофосфатного пути	накопление α-кетоглутарата, пирувата, лактатацидоз
недостаточная активность ферментов гликолиза	недостаточность пируваткиназы	гемолитическая анемия
	недостаточность пируватдегидрогеназы	лактатацидоз
недостаточная активность глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы	нарушен пентозофосфатный путь , уменьшается содержание восстановленного NADPH	гемолитическая анемия, хронический грануломатоз
нарушение метаболического пути уроновых кислот	нарушение синтеза ксилитола	идиопатическая пентозурия

развитие лактат-ацидоза при алкоголизме

↓B1 (тиамин)

- пентозофосфатный путь (цитоплазма)

- окислительное декарбоксилирование (митохондрии)

цитоплазма

ферменты **пентозофосфатного пути**, ферменты метаболизма жирных кислот

B1

этанол
↓
ацетон + NADH
↓
ацетат + NADH

· интенсификация ресинтеза жиров (активизация **пентозофосфатного пути**)

· накопление пирувата, накопление лактата

митохондрии

B1

↓ активности **пируватдегидрогеназы, α-кетоглутарат-дегидрогеназного комплекса**

· уменьшение эффективности цикла Кребса

Болезни накопления гликогена

гликогенозы	поврежденное звено метаболизма	проявления
I типа (болезнь Гирке)	низкая активность или отсутствие глюкозо-6-фосфатазы	-клетки печени и извитых почечных канальцев заполнены гликогеном -гипогликемия, резистентная к адреналину и глюкагону - гиперлипемия, кетоз - избыточное образование ФРПФ и пуринов, гиперурикемия
II типа (болезнь Помпа)	отсутствие лизосомальной глюкозидазы	-накопление гликогена в лизосомах -кардиомегалия
III типа (болезнь Форбса)	отсутствие деветвящего фермента	гипогликемия, атония, кетоз
IV типа (болезнь Андерсена)	отсутствие ветвящего фермента	гипогликемия, цирроз печени, желтуха, летальный исход в 1-ый год жизни
V типа (синдром Мак-Ардля)	отсутствие мышечной фосфорилазы	накопление гликогена в скелетных мышцах, пониженная физическая выносливость

Проявления гипер-и гипогликемии

гипергликемия > 6,1 мМ

почечный порог
8,8

концентрация глюкозы в плазме крови, мМ

5,5 - 3,3
норма

3
слабость, тахикардия, повышенная возбудимость, тремор рук, снижение чувствительности

<2,5
отек мозга (расширение сосудов мозга), судороги, кома

гипогликемия

причины гипогликемии

- алиментарная
- гипокортицизм, болезнь Аддисона
- избыточная секреция инсулина (инсулинома, активирующие мутации глюкокиназы)

} нарушение регуляции углеводного обмена

- гликогенозы
- дефекты ферментов метаболизма фруктозы

} нарушение мобилизации гликогена

- гепатиты
- недостаток карнитина (при гемодиализе, органической ацидурии, у недоношенных детей)

} уменьшение глюконеогенеза

уменьшение образования кетоновых тел

уменьшение содержания карнитина

(Met, Lys)

уменьшен «вход» ЖК в митохондриальное дыхание

уменьшение глюконеогенеза

гипогликемия

9

сахарный диабет

инсулинзависимый

инсулиннезависимый

вторичный, при

- эндокринопатиях

- болезнях экзокринной части поджелудочной железы

I. Сахарный диабет 1-го типа

Аутоиммунный (идиопатический)

деструкция бета-клеток, абсолютная инсулиновая недостаточность

II. Сахарный диабет 2-го типа

У лиц с нормальной массой тела

У лиц с избыточной массой тела

претерпевает развитие от преимущественной резистентности к инсулину с относительной инсулиновой недостаточностью до преимущественно секреторного дефекта инсулина в сочетании с периферической инсулинорезистентностью

III. Другие типы диабета:

- генетические дефекты функции β-клеток, →

1. Гепатоцитарный ядерный фактор транскрипции - HNF 4a, хромосома 20 (MODY 1)
2. Глюкокиназа, хромосома 7 (MODY 2)
3. HNF 1a, хромосома 12 (MODY 3)
4. Промоторный инсулиновый фактор (IPF) (MODY 4)
5. Мутация митохондриальной ДНК в положении 3243

- генетические дефекты в действии инсулина, →

1. Резистентность к инсулину типа А
2. Лепречаунизм
3. Синдром Рабсона-Менденхолла
4. Липоатрофический диабет

- болезни экзокринной части поджелудочной железы, →

1. Панкреатит
2. Травма, панкреатэктомия
3. Неоплазии
4. Кистозный фиброз
5. Гемохроматоз

- эндокринопатии, →

1. Акромегалия
2. Синдром Кушинга
3. Феохромоцитома
4. Тиреотоксикоз
5. Соматостатинома
6. Глюкагонома

- диабет, индуцированный химикатами и лекарствами,
- диабет, индуцированный инфекциями (врожденная краснуха, цитомегаловирус)
- необычные формы иммунноопосредованного диабета, (аутоантитела к рецептору инсулина)
- генетические синдромы, иногда сочетающиеся с сахарным диабетом (синдромы Дауна, Кляйнфельтера,Тернера и др.).

никотиновая кислота, глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, диазоксид, агонисты а-адренорецепторов, а-интерферон, и др

IV. Гестационный сахарный диабет

сахарный диабет

I типа
инсулинзависимый

Тип LADA

(latent autoimmune diabetes in adults)

II типа
инсулиннезависимый

Тип MODY

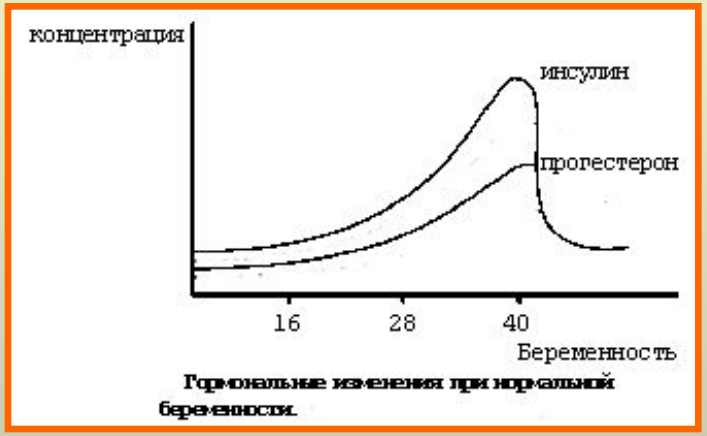
(maturity-onset diabetes of youth)

диабет беременных

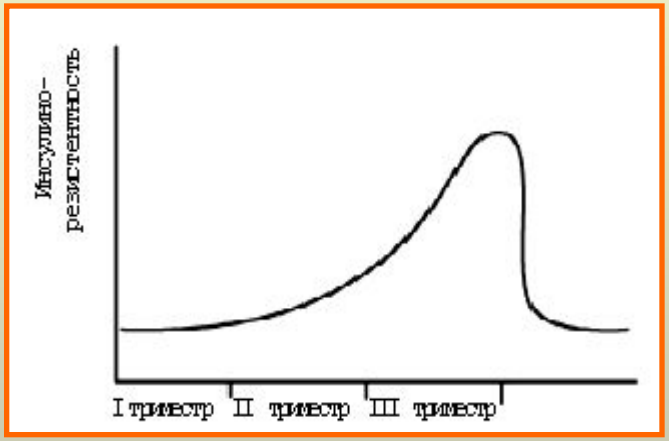
Гормоны, обладающие "диабетогенным действием"

гормон	действие на метаболизм глюкозы	патологические проявления
адреналин	блокирует секрецию инсулина, активирует гликогенолиз	феохромоцитома (↑ концентрации глюкозы в крови)
сомато-тропин	активирует липолиз, увеличивает выброс инсулина	акромегалия, гигантизм (↑ концентрации глюкозы в крови, гиперинсулинемия)
кортизол	активирует глюконеогенез, ингибирует утилизацию глюкозы во внепеченочных тканях	болезнь и синдром Кушинга (↑ концентрации глюкозы в крови, гиперинсулинемия)
глюкагон	вызывает гликогенолиз, усиливает глюконеогенез, активирует липолиз, увеличивает выброс инсулина	глюкагонома
тироксин	опосредованно влияет на концентрацию глюкозы в плазме крови и чувствительность к инсулину	гипертиреоз (↑ концентрации глюкозы в крови, гиперинсулинемия)

Увеличение инсулинорезистентности в течение беременности



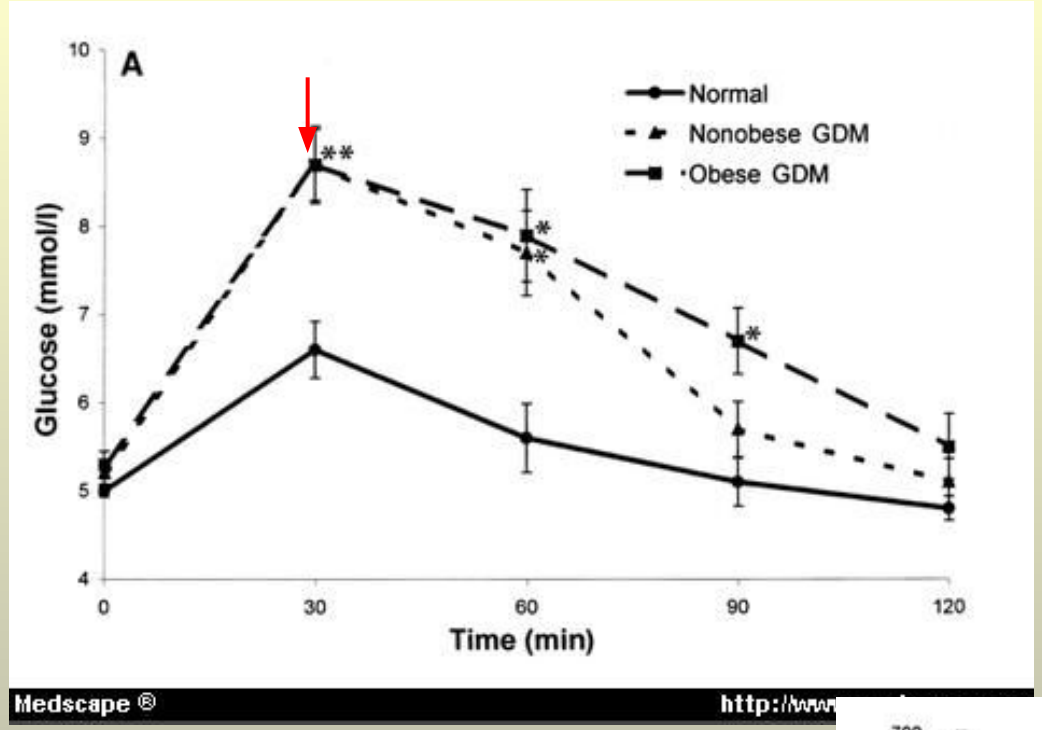
Гормональные изменения при нормальной беременности.

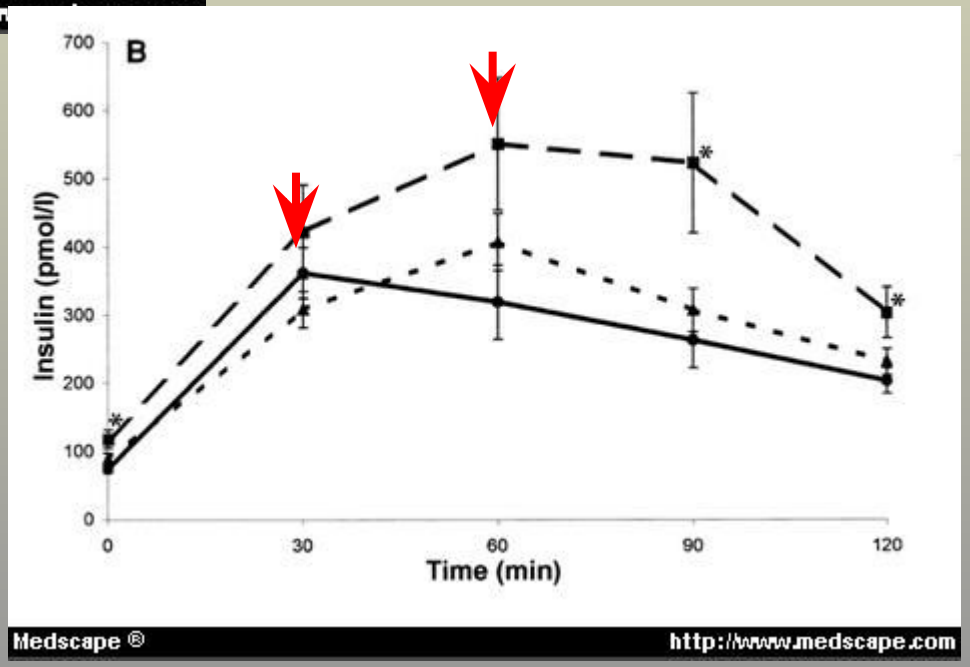


Диабетогенные гормоны беременности.
(По Carr D.B., Gebbe S., 1998 г.)

Гормон	Максимум концентрации (неделя беременности)	Диабетогенное действие
Пролактин	10	Слабое
Лактоген	26	Среднее
Кортизол	26	Очень сильное
Прогестерон	32	Сильное

изменение уровня глюкозы и инсулина при глюкозотолерантном тесте у женщин с ГСД и с ожирением и ГСД





сахарный диабет 1-го типа **vs.** сахарный диабет 2-го типа

<u>истинная недостаточность инсулина</u>

⇓

инсулинзависимый диабет: образование ауто-антител к β-клеткам островков Лангерганса (диабет I типа);

чувствительность рецепторов к инсулину повышена

<u>функциональная недостаточность инсулина</u>

⇓

диабет II типа инсулиннезависимый (резистентность к инсулину на фоне гипергликемии и ожирения), гиперинсулинемия, чувствительность инсулиновых рецепторов снижена, эффекты активации рецептора ИФР

тест OGTT

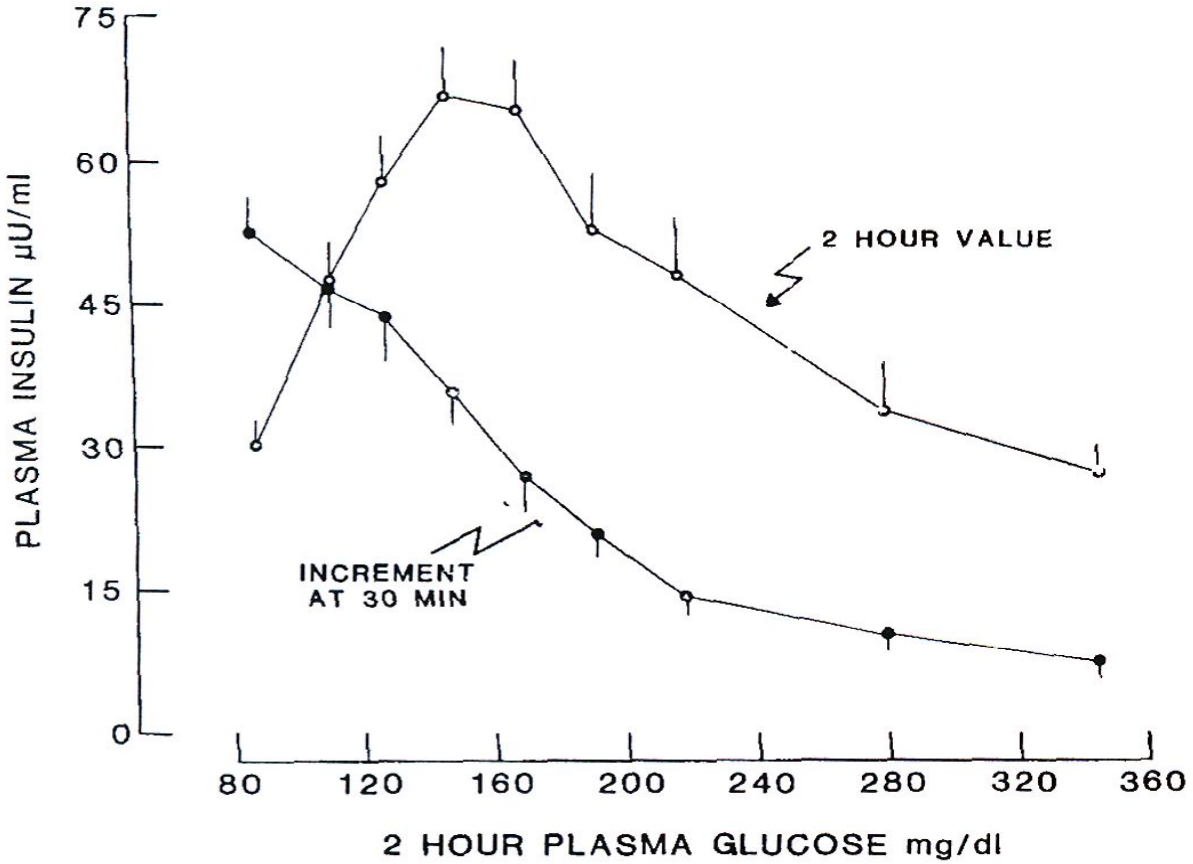
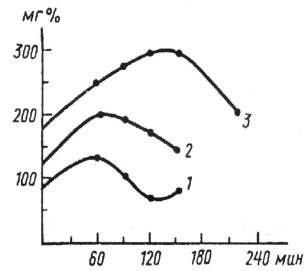


FIG. 1. Relationship between 2 h plasma glucose, 30 min plasma insulin, and 2 h plasma insulin levels during OGTTs.

Проявление отсутствия толерантности к глюкозе при сахарном диабете



1 – норма; 2 – легкая форма диабета; 3 – тяжелая форма диабета.

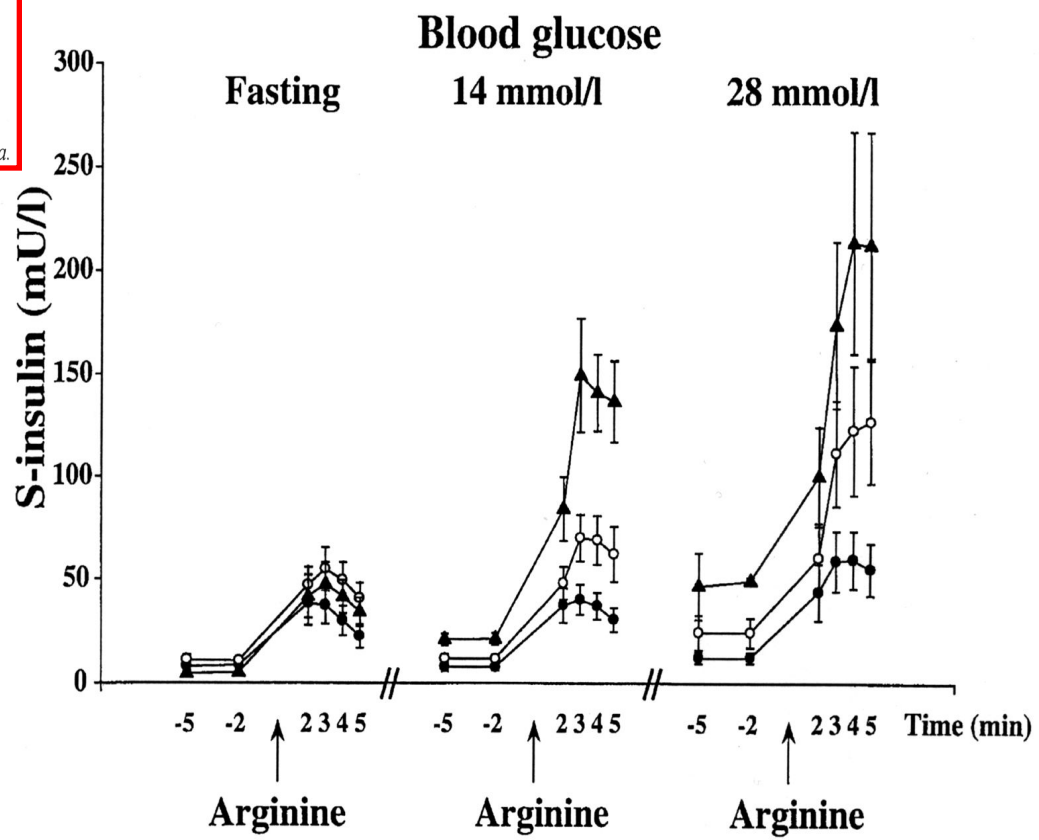
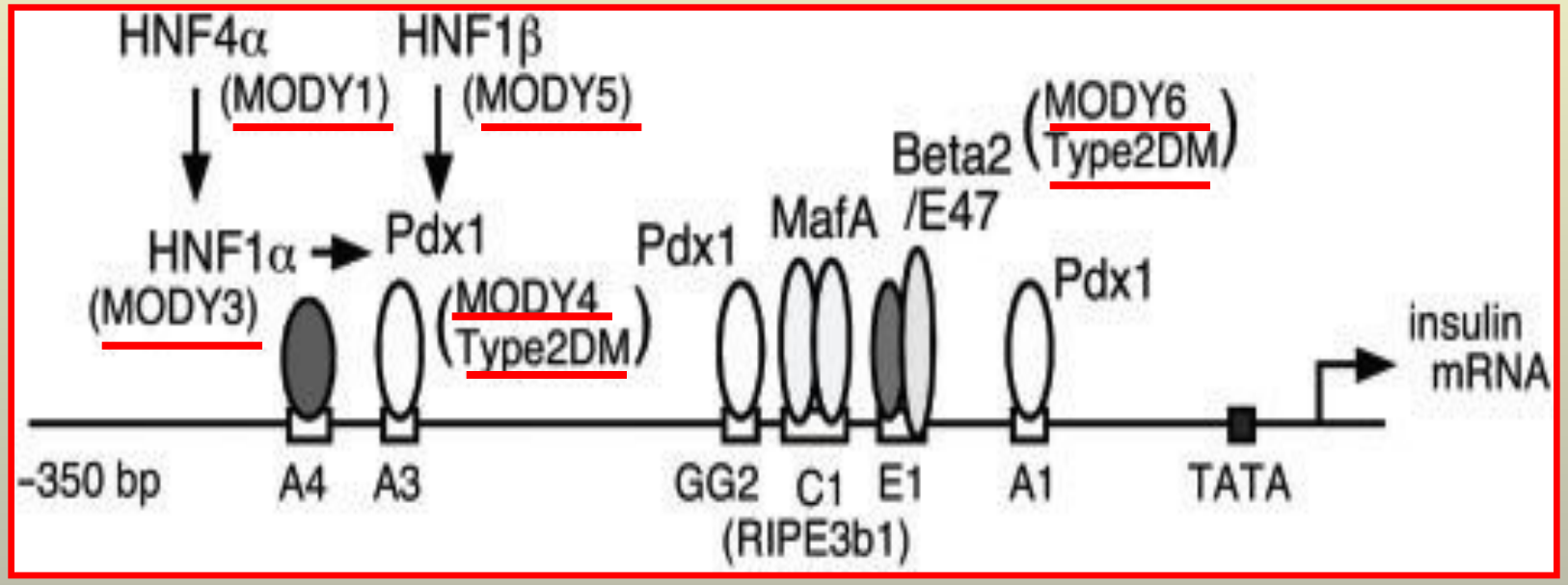


FIG. 1. Serum insulin concentrations (*y*-axis) during the glucose-arginine test in patients with LADA (●; n = 11) or type 2 diabetes (○; n = 11) and in nondiabetic control subjects (▲; n = 14). The insulin concentrations are given at three blood glucose levels (fasting, 14 mmol/L, and 28 mmol/L) 5 and 2 min before as well as 2, 3, 4, and 5 min after an injection of arginine (marked with *arrows*).

Формы диабета, связанные с мутацией рецептора инсулина

1. Лепречаунизм (синдром Донахью)
2. Синдром Рабсона-Менденхолла
3. Сахарный диабет инсулин-независимый с акантозом кожи чернеющим

гиперплазия островкового аппарата поджелудочной железы, липодистрофия, мышечная слабость, гипертрофическая кардиомиопатия, низкорослость, гиперпролактинемия, у женщин - гиперандрогения яичникового происхождения, поликистоз яичников, вирилизация



HNF – Hepatocyte Nuclear Factor

сахарный диабет типа MODY (maturity-onset diabetes of the young) vs СД II типа

	MODY	**СД IIтипа**
тип наследования	моногенный, аутосомно-доминантный	полигенный
возраст клинических проявлений СД	до 25 лет	40-60 лет, редко раньше
полнота	необязательна	часто встречается
гипертензия	нет	часто встречается
гипертри-глицеридемия	нет	часто встречается
инсулино-резистентность	нет	есть

Основные различия между MODY и СД 1

- Моногенное наследование
- Отсутствие аутоантител к инсулину
- Менее выражена гипергликемия
- Отсутсвие кетоацидоза

MODY 2

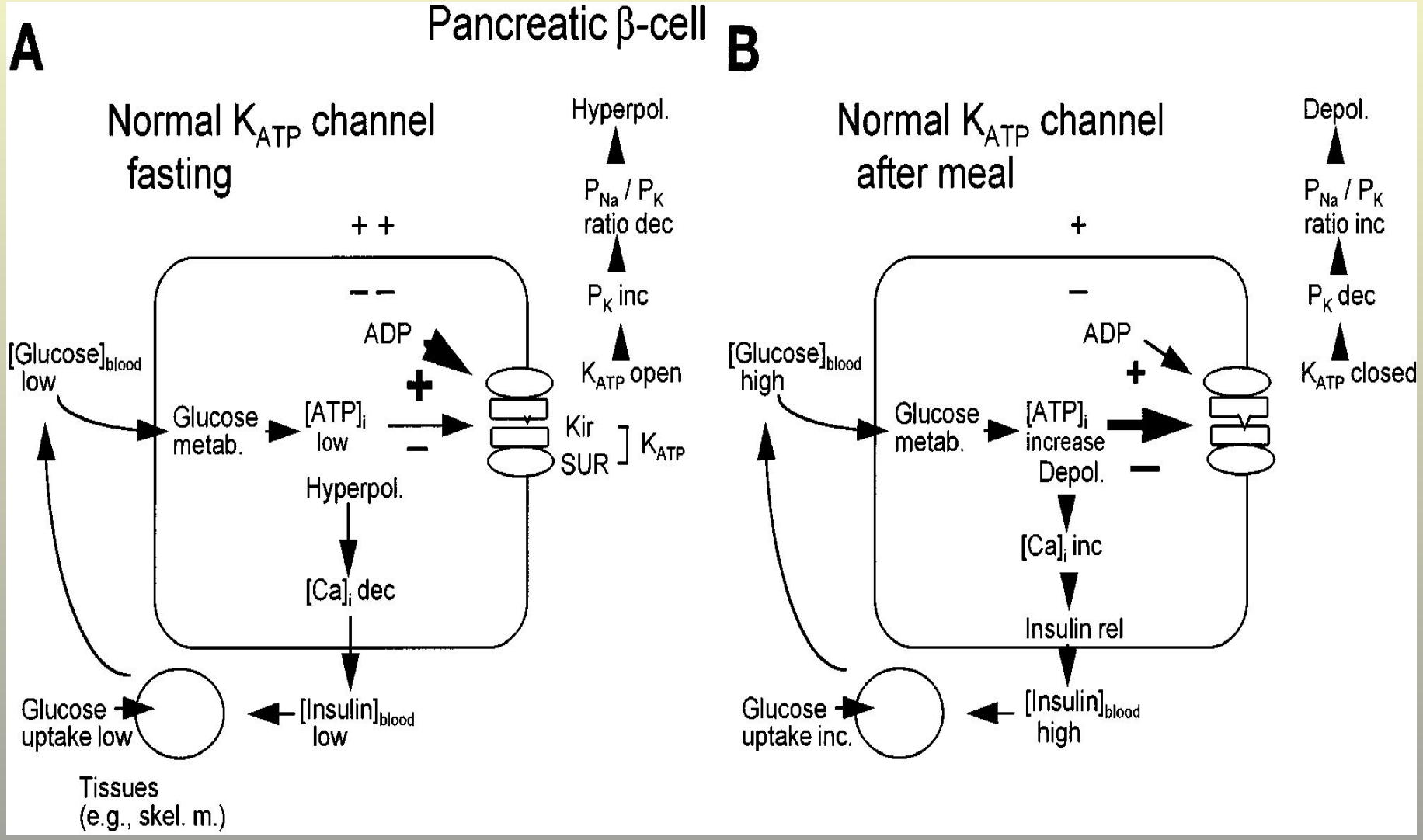
<u>мутация в гене глюкокиназы</u>

поджелудочная железа: нарушение секреции инсулина

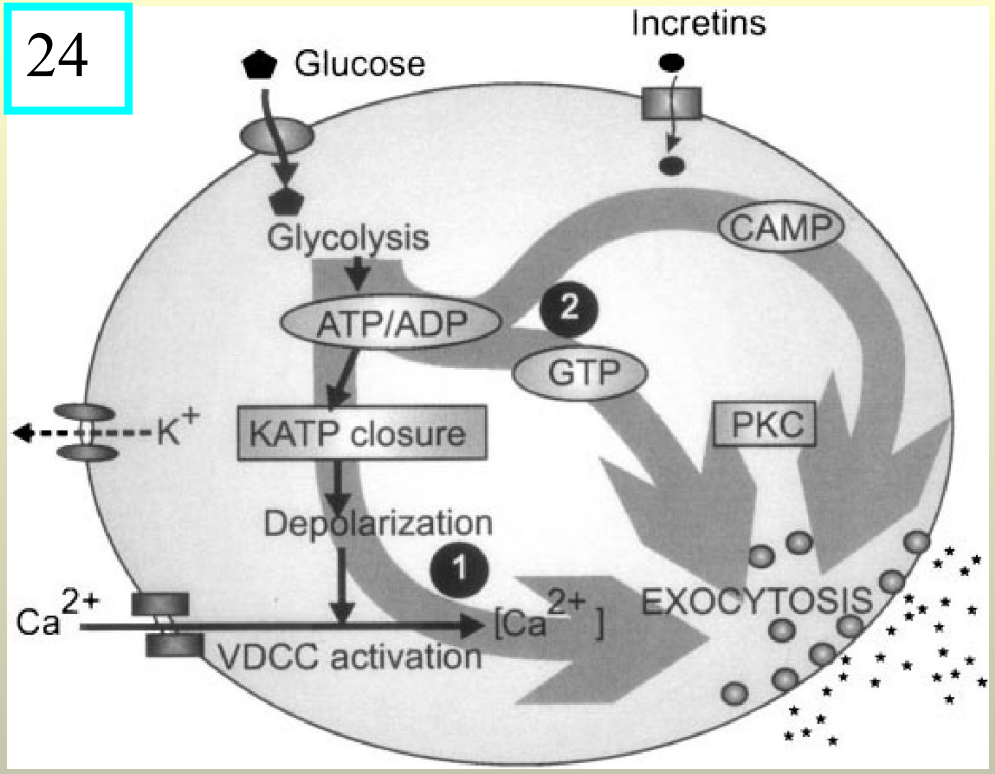
печень: нарушение гликогенеза

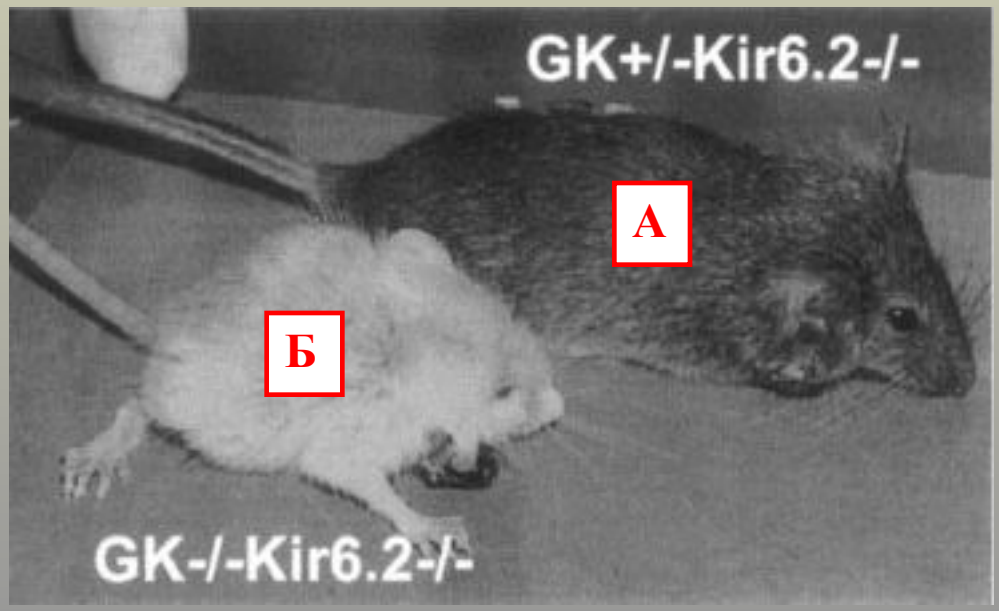
легкая форма СД, низкая частота осложнений, проявляется с раннего возраста, высокая распространенность (1% от СД II типа)

механизм развития сахарного диабета MODY-2



А – между приемами пищи, В – после приема пищи





Glucokinase(GK) knockout

Метаболизм Glc приводит к образованию ATP, который стимулирует секрецию инсулина через K_{ATP}-зависимый (❶) и K_{ATP}-независимый (❷) путь. При нокауте Kir6.2-/- K_{ATP}-зависимый путь (А) будет постоянно активен, поэтому регуляция при увеличении Glc в крови возможна только по K_{ATP}-независимому пути. При нокауте nGK-/- (Kir6.2+/+) метаболизм глюкозы нарушен, и оба пути (1 and 2) не могут быть активированы. При двойном нокауте nGK-/-Kir6.2-/- (Б), K_{ATP}-независимый путь не возможен, но K_{ATP}-зависимый путь будет постоянно «включенным».

VDCC, voltage-dependent Ca^{2+} channel.

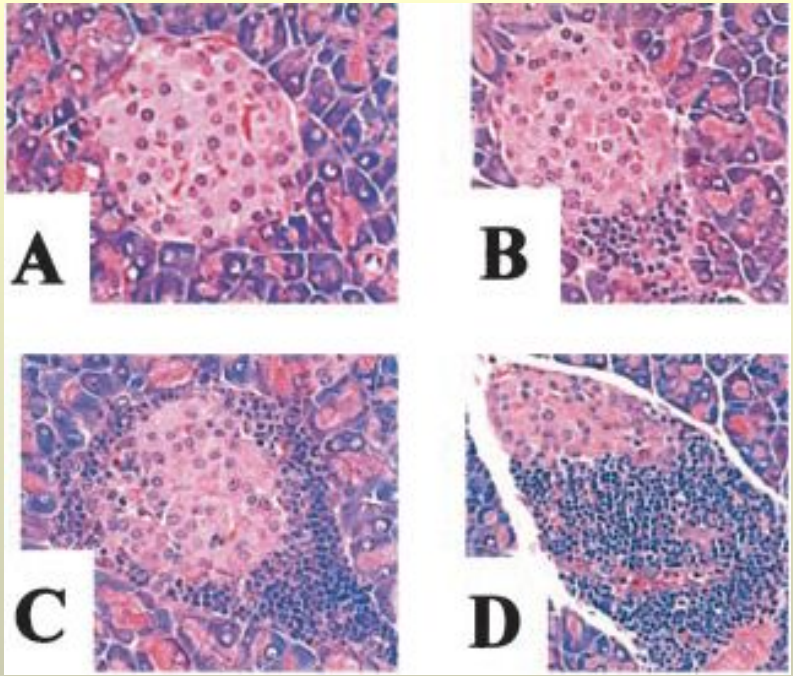
персистирующий диабет новорожденных

(permanent neonatal diabetes)

1-2 случая на 500 000 новорожденных

1. Инактивация обоих аллелей гена глюкокиназы
2. Активирующие мутации АТР-зависимого калиевого канала β-клеток островков Лангерганса
3. Мутации гена инсулина

перинатальная гипергликемия, недостаточный вес при рождении, зависимость от инсулина



развитие воспаления в поджелудочной железе при сахарном диабете аутоиммунной природы

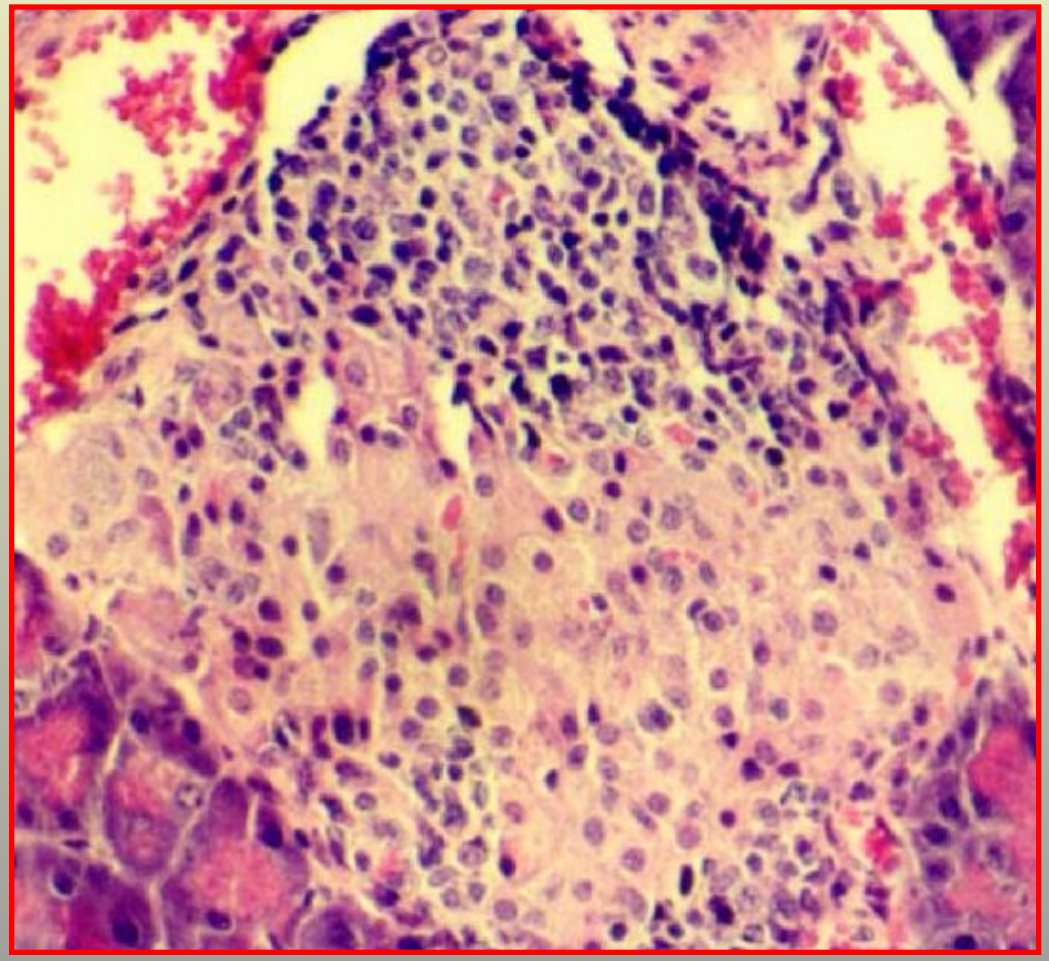
Антитела к проинсулину, часто – к эпитопу соединения В-цепи и С-пептида; к GAD (glutamic acid decarboxylase)

у NOD mice (non-obese diabetic) гены для инсулинов: Ins1, Ins2

Тимус: уменьшена экспрессия Ins2 PAE (Ag-expressing) cells (их же названия: TEC – thymic epithelial cells, $CD11c^+$ dendritic cells (DC))

Поджелудочная железа: экспрессия как Ins1, так и Ins2 β-клетками островков Лангерганса

изменения клеточного состава островков Лангерганса у человека при диабете I типа



28

1) презентация эпитопов проинсулина на MHC-I β-клеток

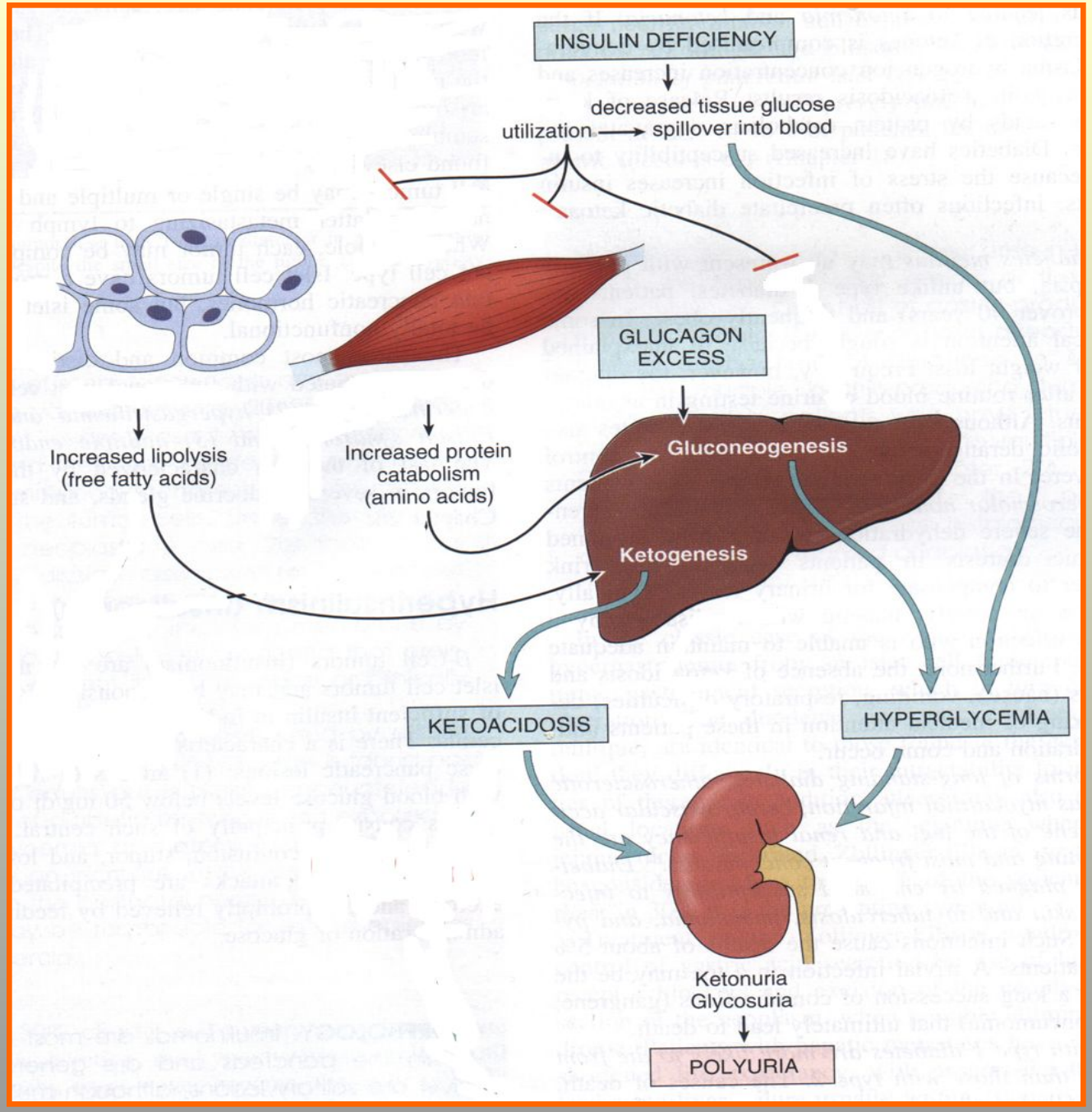
2) аутоиммунная реакция – активация Т-киллеров собственным антигеном

3) разрушение β-клеток островков Лангерганса

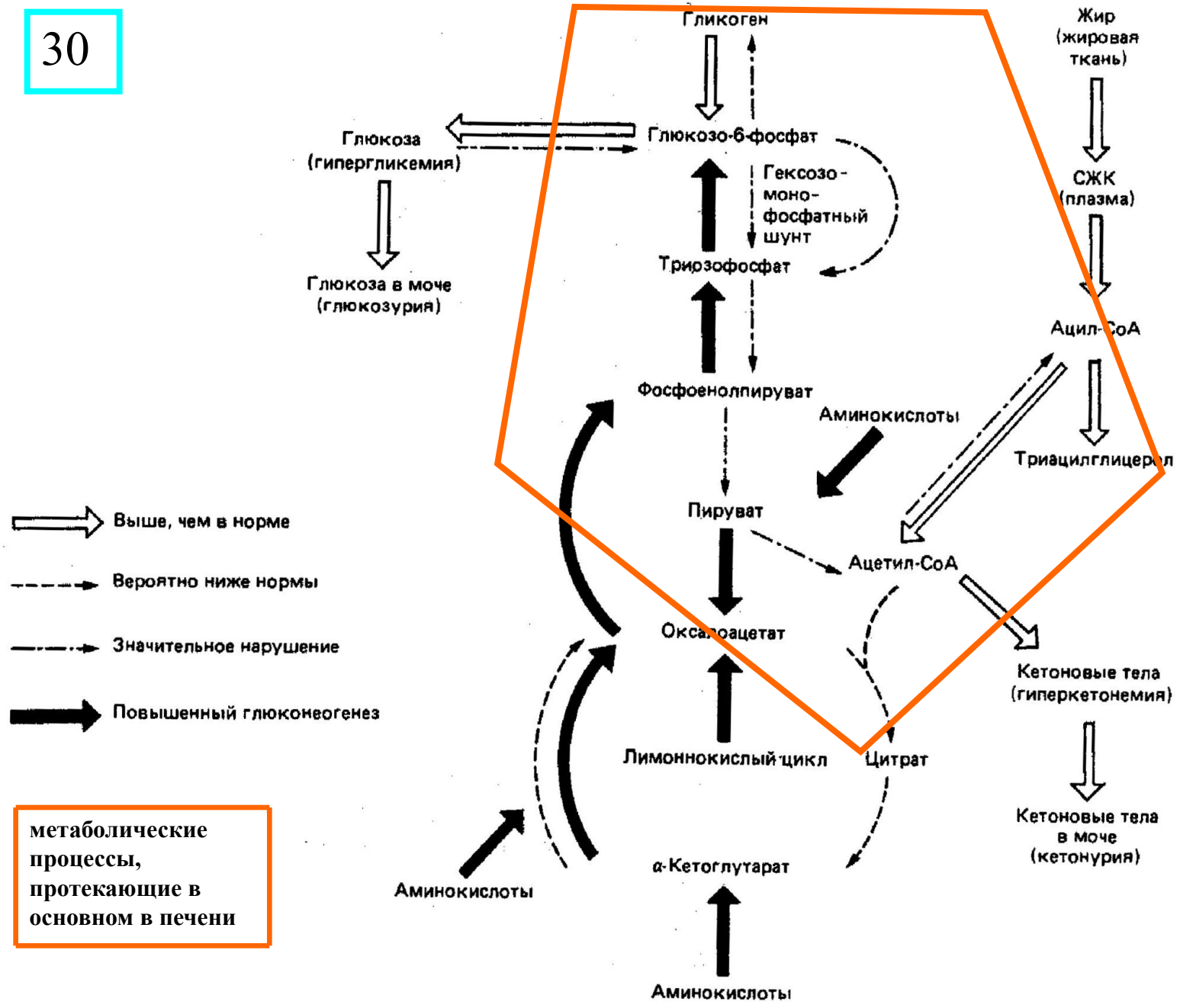
4) поглощение разрушенных β-клеток макрофагами (фагоцитарная роль макрофагов)

5) презентация эпитопов белков β–клеток на MHC-II макрофагов (антиген-презентирующая роль макрофагов)

6) развитие гуморальной аутоиммунной реакции – активация Т-хелперов, с последующей активацией В-лимфоцитов и синтезом аутоантител


INSULIN DEFICIENCY
decreased tissue glucose
utilization
spillover into blood
GLUCAGON
EXCESS
Increased lipolysis
(free fatty acids)
Increased protein
catabolism
(amino acids)
Gluconeogenesis
Ketogenesis
KETOACIDOSIS
HYPERGLYCEMIA
Ketonuria
Glycosuria
POLYURIA

30



метаболические процессы, протекающие в основном в печени

Метаболические последствия инсулиновой недостаточности. СЖК — свободные жирные кислоты.

Острые осложнения сахарного диабета

Основные биохимические показатели крови при диабетических комах

вид комы	глюкоза мМ	кетоновые тела мМ	лактат мМ	pH плазмы	осмолярность мосмоль/л
кетоацидотическая (интенсификация катаболизма липидов)	19-33	17 (насыщение окислитель-ного механизма)	10	<7,3	>нормы
гиперосмолярная	55	норма (1,7)	норма (0,4-1,4)	норма	350-500
лактацидотическая (вследствие гипоксии тканей)	>нормы (3,3-5,5)	5-7	2,8	<7,3	норма (270-290)

гипергликемическая кома :

Развитие медленное

Предвестники – общая слабость, головокружение, сонливость, тошнота, усиленная жажда

Коматозное состояние – бледность и

сухость кожи, глазные яблоки мягкие на ощупь,

редкое и глубокое дыхание, запах ацетона изо рта,

зрачки чаще сужены

гипотония, пульс частый, слабый, гипотермия

гипогликемическая кома :

Развитие острое или подострое

Предвестники – общая слабость, головокружение, сонливость, тахикардия, потливость, дрожание конечностей

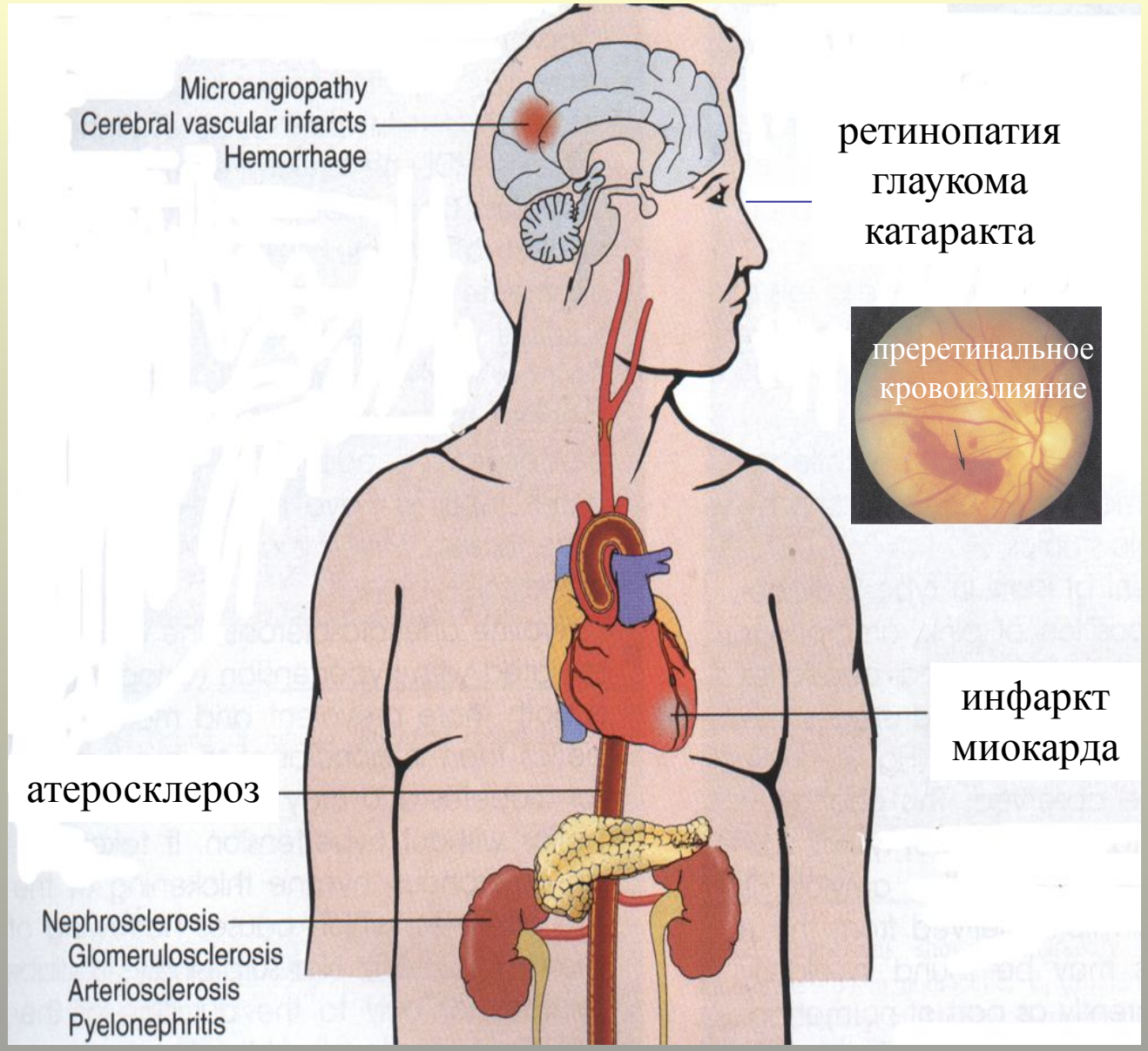
Коматозное состояние – кожа бледная,

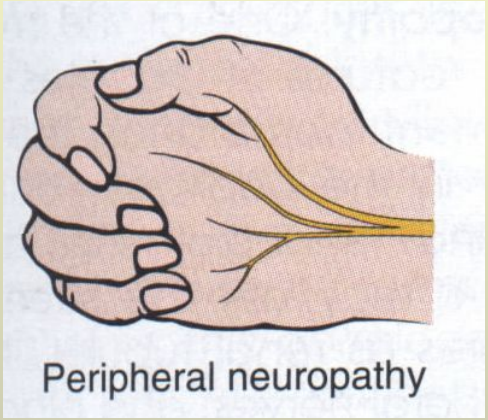
влажная,

дыхание поверхностное,

зрачки чаще расширены, дрожание конечностей и судороги в начале комы

гипотония, пульс частый, гипотермия





хронические осложнения сахарного диабета

хронические осложнения сахарного диабета

- гликозилирование белков (появление иммунногенных продуктов, активация воспаления) ⇒ атерогенез
- активация агрегации тромбоцитов
- утолщение базальной мембраны в капиллярах, пролиферация гладкомышечных клеток ⇒ нарушение ауторегуляции тонуса сосудов, увеличение давления внутри капилляров (например, преретинальные кровоизлияния)
- развитие катаракты, накопление сорбитола в хрусталике глаза

путь накопления сорбитола в хрусталике глаза

глюкоза —**альдозоредуктаза**→ **сорбитол**

↑ +

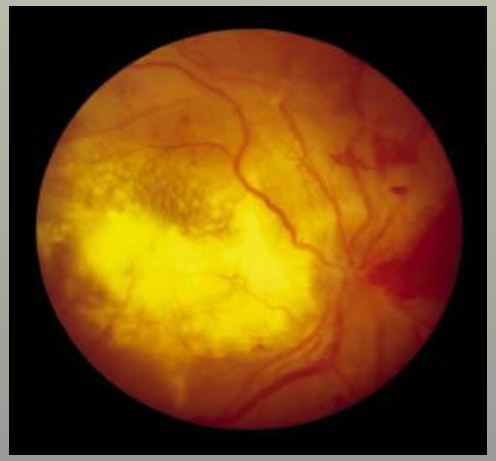
↑концентрации глюкозы

↑осмотического давления внутри клеток

↓

повреждение тканей, отек

диффузный отек сетчатки



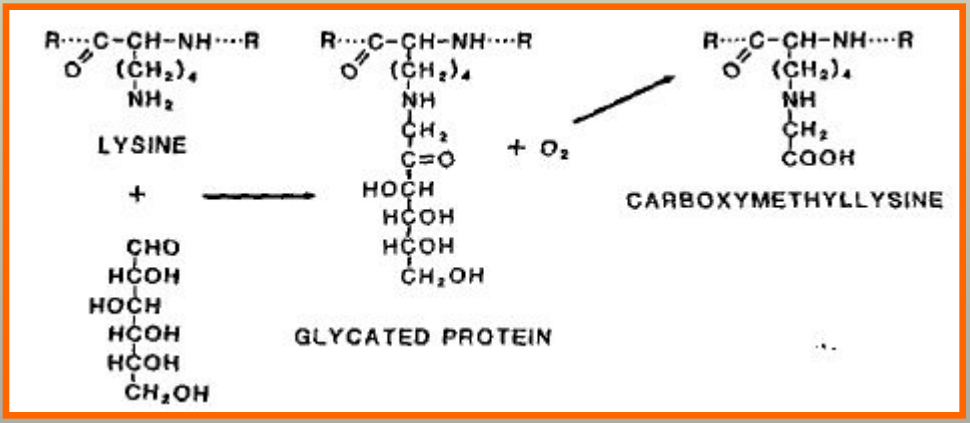
Неферментативное гликозилирование

↑концентрации глюкозы

+ Lys (коллаген) → гликозил-лизин

гликозилированный коллаген

карбоксиметил-лизин *(advanced glycation endproduct, AGE)*



утолщение базальной мембраны

окклюзия капилляров

↑проницаемости для белков плазмы, адгезия и активация макрофагов

нарушение образования внеклеточного матрикса

путь глюкуроновых кислот

глюкоза → глюкуроновая кислота → нарушение структуры гликозаминогликанов, деструкция базальных мембран

↓инсулина

↑проницаемости сосудов