

Патология углеводного



**к. мед. н., доцент кафедры патофизиологии
Юрий Игоревич Стрельченко**

Типовые формы нарушений углеводного обмена

Гипо-гликемии

Гипер-гликемии

Глико-генозы

Гексо-, пентоземии

Аглико-генозы

Причины гипогликемии

Патология печени

Расстройства пищеварения в кишечнике

Длительная значительная физическая нагрузка

Патология почек

Углеводное голодание

Эндокринопатии

Торможение гликогенеза

Недостаточность гликогенолиза

Полостного

Пристеночного ("мембранного")

Снижение реабсорбции глюкозы в проксимальном отделе канальцев

Недостаточность гипергликемизирующих гормонов

Гиперинсулинизм

Дефект фермента		Тип гликогеноза
Глюкозо-6-фосфатазы	—————→	1-й тип (болезнь Гирке)
Альфа-1,4-глюкозидазы	—————→	2-й тип (болезнь Помпе)
Амило-1,6-глюкозидазы	—————→	3-й тип (болезнь Кори)
D-1,4-глюкано- α -глюкозилтрансферазы	—————→	4-й тип (болезнь Андерсен)
Гликогенфосфорилазы миоцитов	—————→	5-й тип (болезнь МакАрдля)
Гликогенфосфорилазы гепатоцитов	—————→	6-й тип (болезнь Гирса)
Фосфоглюкомутазы	—————→	7-й тип (болезнь Томпсона)
Фосфофруктомутазы	—————→	8-й тип (болезнь Таруи)
Киназы фосфорилазы в гепатоцитах	—————→	9-й тип (болезнь Хага)

Возможные последствия гипогликемии

Гипогликемическая реакция

Острое снижение концентрации глюкозы до $< 4,0-3,6$ ммоль/л

Гипогликемический синдром

Стойкое снижение концентрации глюкозы до $(3,3-2,5)$ ммоль/л

Гипогликемическая кома

Снижение концентрации глюкозы до $(2,5-1,5)$ ммоль/л

Проявления гипогликемического синдрома

Адренергические

Чувство голода

Мышечная дрожь

Потливость

Тревога, страх смерти

Тахикардия, аритмии сердца

Нейрогенные

Головная боль

Головокружение

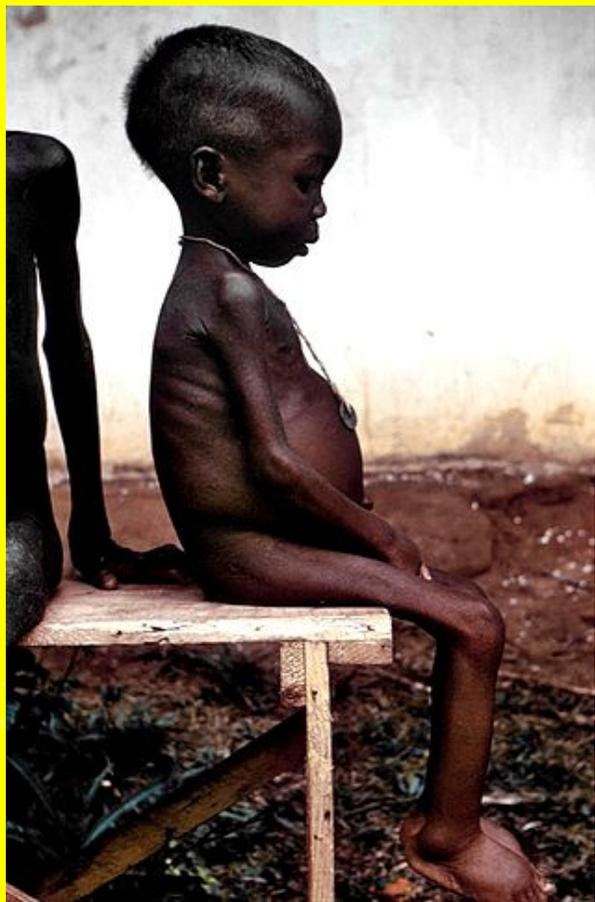
Нарушение зрения

Спутанность сознания

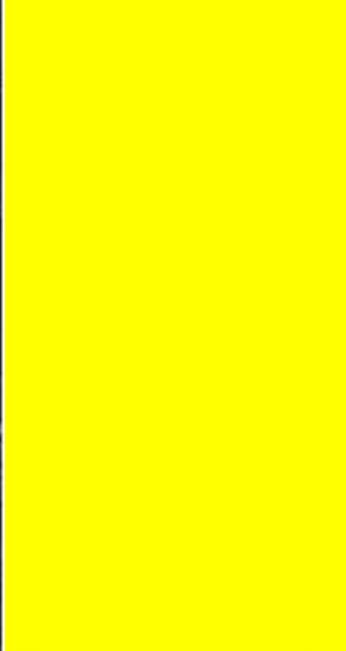
Психическая заторможенность

По информации NSA каждый день от голода в мире умирает 24 тыс. человек! Т. е. до 10 миллионов в год!

По сути из семи миллиардов человек половина недоедает (Азия: Индия, Китай; Африка, Южная









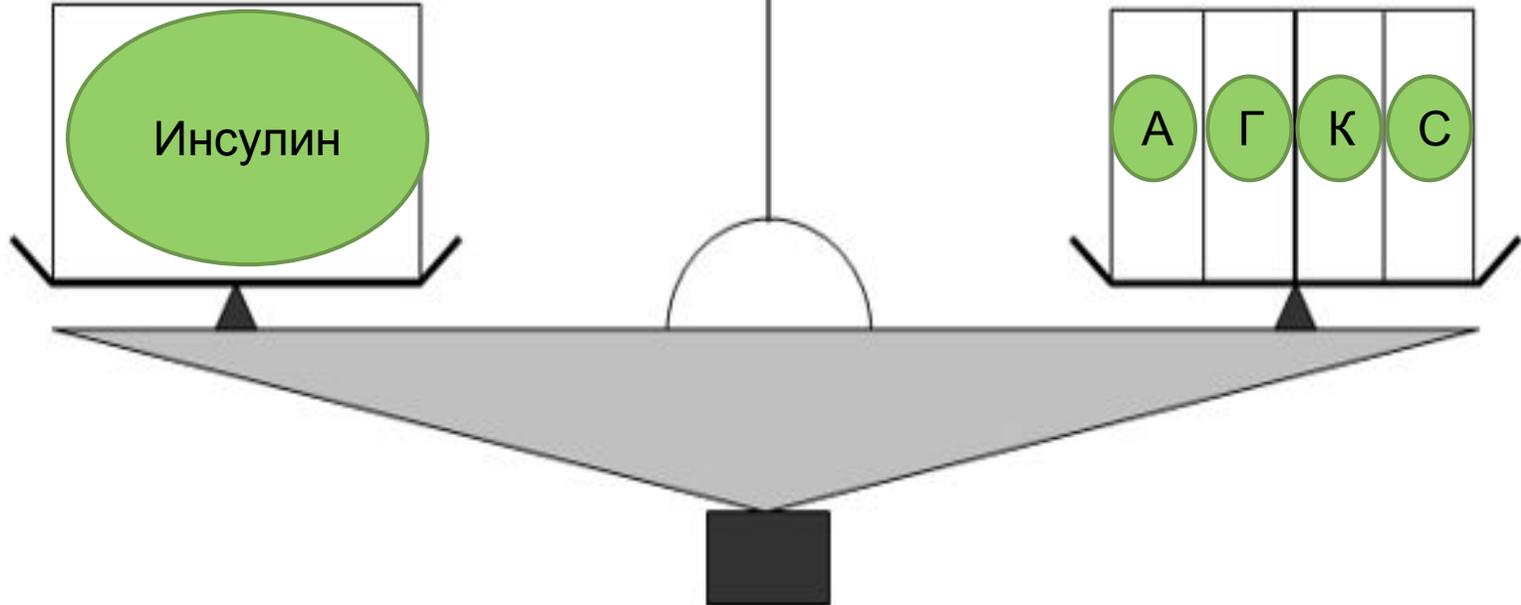
Гипогликемия

3,33

5,55

7,77

Гипергликемия



**Контринсулярные
гормоны**

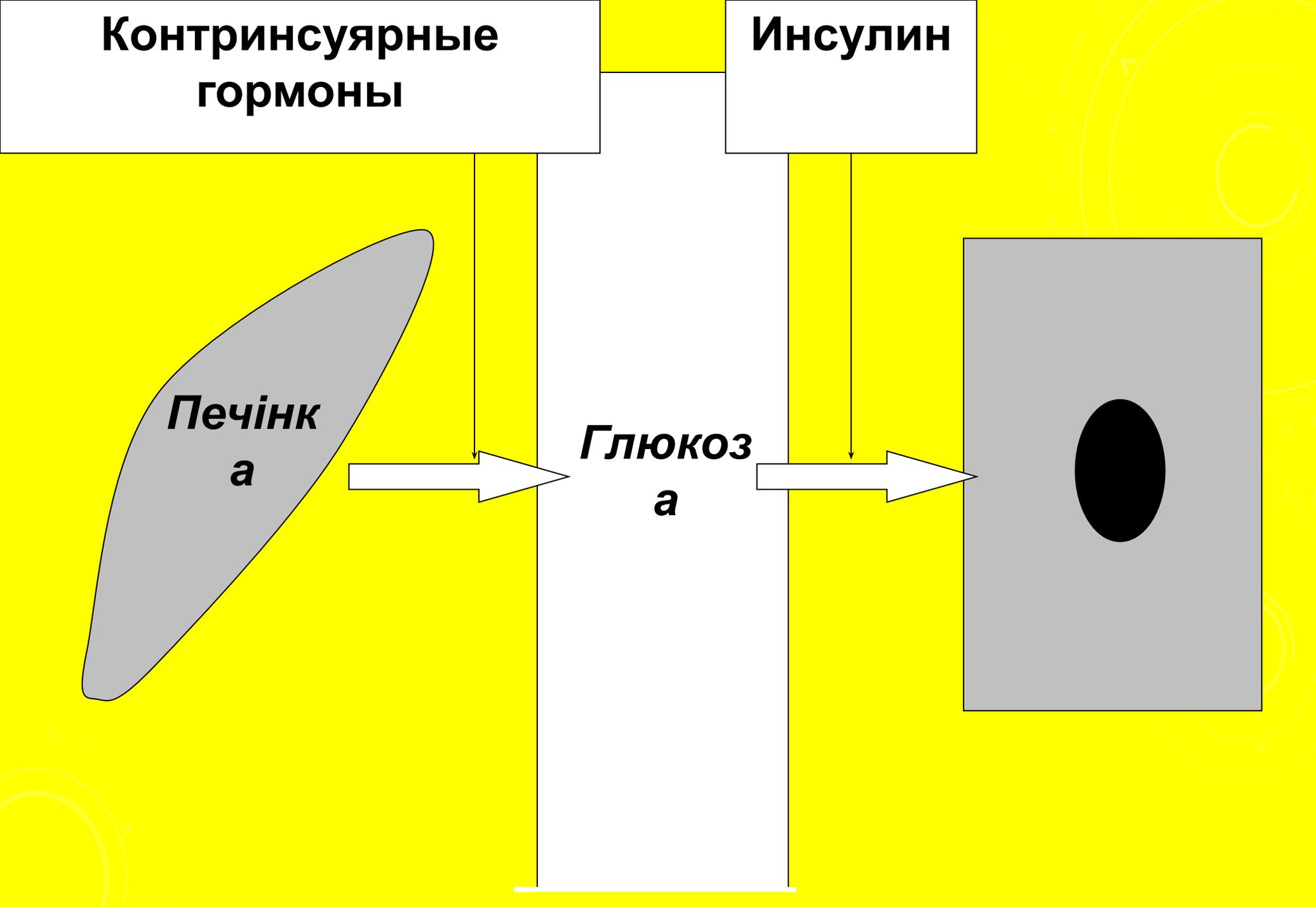
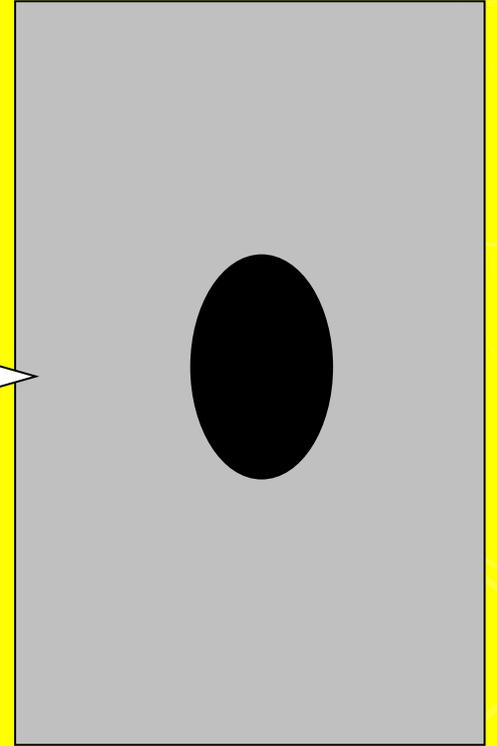
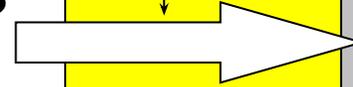
Инсулин

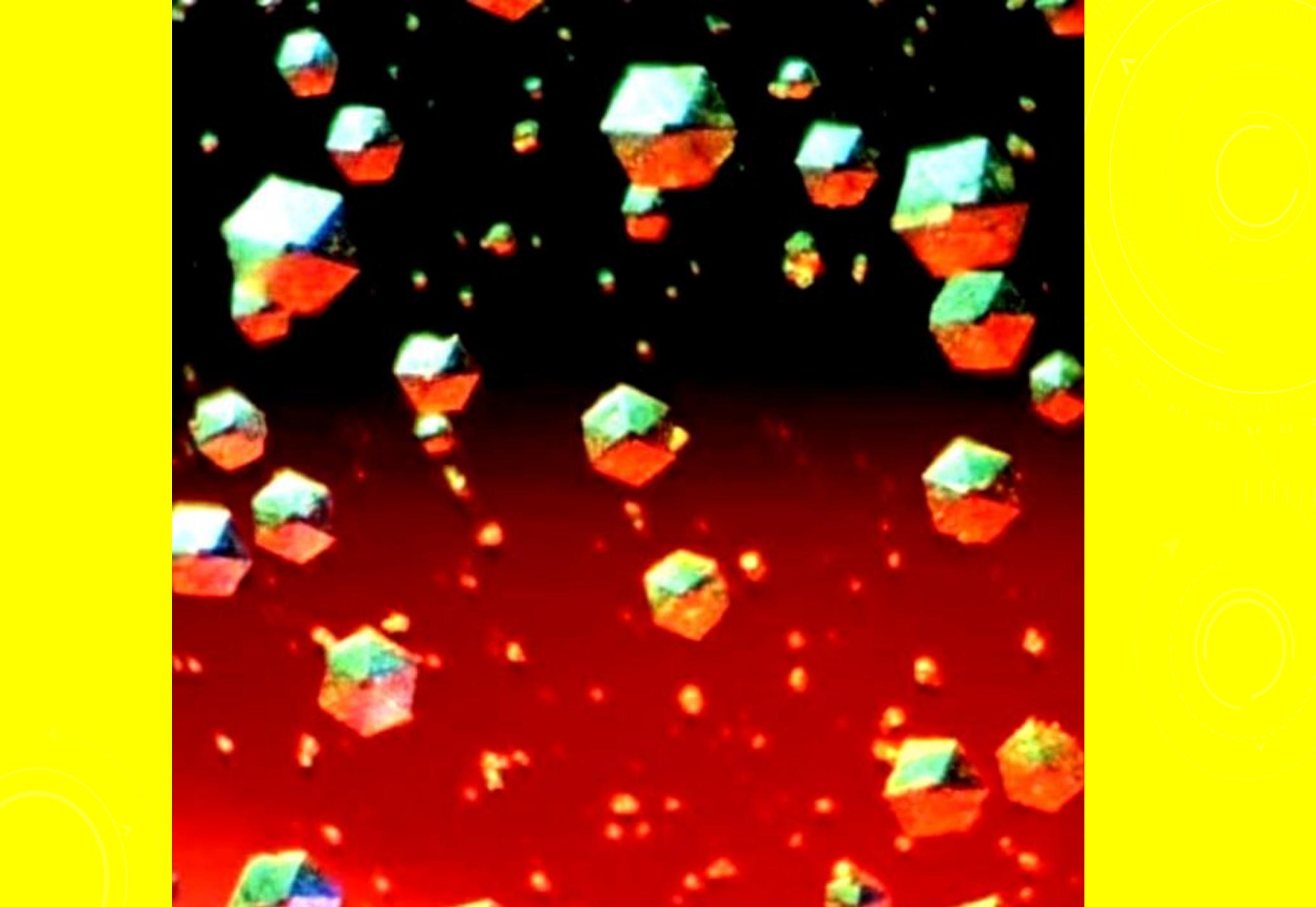


**Печінк
а**



**Глюкоз
а**





Рік

Лауреати премії

За що присуджено премію

Галузь біології і медицини

1923 **Фредерік Бантінг,
Джон Маклеод** **За відкриття інсуліну**

1947 **Карл Фердинанд Корі
Герті Тереза Корі** **За відкриття каталітичного перетворення
глікогену**

1947 **Бернардо Альберто Усай** **За відкриття ролі гормонів передньої частки
гіпофіза в метаболізмі глюкози**

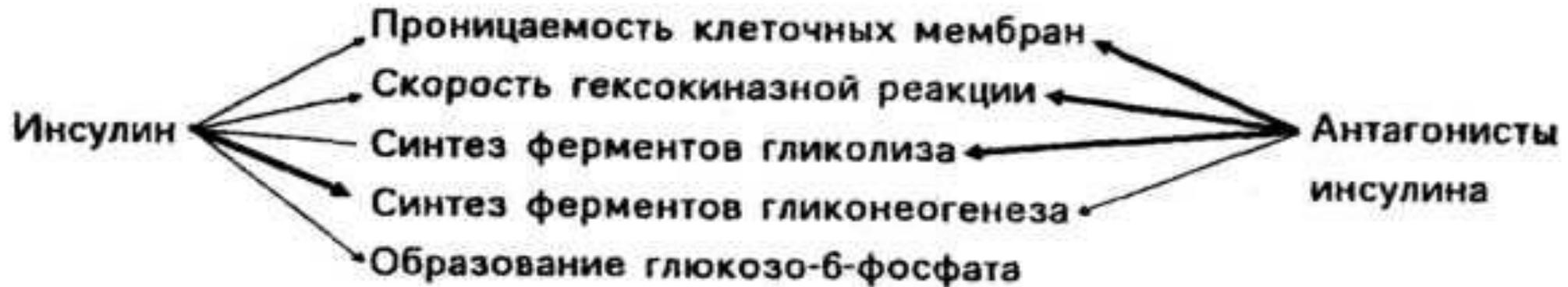
1977 **Розалін Сасмен Ялоу** **За розвиток радіоімунологічних методів
визначення пептидних гормонів**

Галузь хімії

1958 **Фредерік Сангер** **За встановлення структури білків, особливо
інсуліну**

1964 **Дороті Кроуфут Ходжкін** **За визначення за допомогою рентгенівських
променів структур біологічно активних
речовин**

Основным гормоном-регулятором углеводного обмена является инсулин – пептидный гормон, вырабатываемый β -клетками поджелудочной железы



→ Усиление

→ Ослабление

Рис. 14.1. Влияние инсулина и его антагонистов на метаболизм глюкозы в клетке.

По скорости возникновения эффекты инсулина

разделяют на:

**очень быстрые
(секунды)**

- изменяется мембранный транспорт глюкозы и ионов

**быстрые
(минуты)**

- аллостерическая активация анаболических ферментов и торможение ферментов катаболизма

**медленные
(часы)**

- индукция синтеза анаболических ферментов и репрессия синтеза ферментов катаболизма

**очень медленные
(сутки)**

- митогенное действие



Антагонисты инсулина (контринсулярные гормоны) -

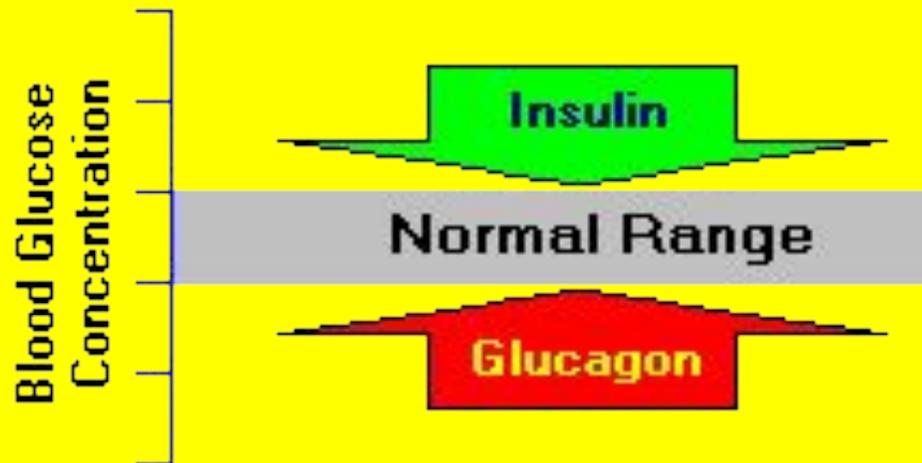
повышают содержание глюкозы в крови:

адреналин – активирует гликогенолиз в печени и мышцах, глюконеогенез в печени, при этом молочная кислота, которая освобождается из мышц идет на образование глюкозы в гепатоцитах; угнетает поглощение глюкозы, активирует липолиз; подавляет секрецию инсулина и стимулирует секрецию глюкагона;

длительность гипергликемического действия – до 10 мин;

глюкагон – активирует гликогенолиз и глюконеогенез в печени за счет цАМФ-зависимых механизмов;

длительность гипергликемического действия – 30-60 мин;



Антагонисты инсулина (контринсулярные гормоны) -
повышают содержание глюкозы в крови:

глюкокоритикоиды –

активируют глюконеогенез в печени за счет влияния на
транскрипцию соответствующих ферментов;

увеличивают содержание в крови субстратов

глюконеогенеза (аминокислот) за счет усиления

протеолиза в мышцах; уменьшают поглощение глюкозы

глюкозозависимыми тканями; *длительность*

гипергликемического действия – сутки;

соматотропный гормон (СТГ) – при гиперпродукции

приводит к развитию инсулинорезистентности мышц и

жировой ткани, которые становятся нечувствительными к

действию инсулина; *длительность гипергликемического*

действия – месяцы, годы.

Адреналін

β -адренорецептор



Глікоген

**Глюкозо-6-
фосфат
Лактат**

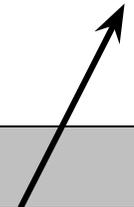
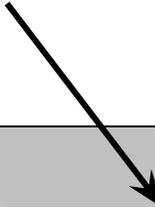
М'язи



Кров

Лактат

Глюкоза



Печінка

Глюконеогенез

процессов:
7, 8

1-6, 9



Инсулин

Инсулиназа

Глюкоза

γ -глобулин

Антитело

Соматотропный
гормон

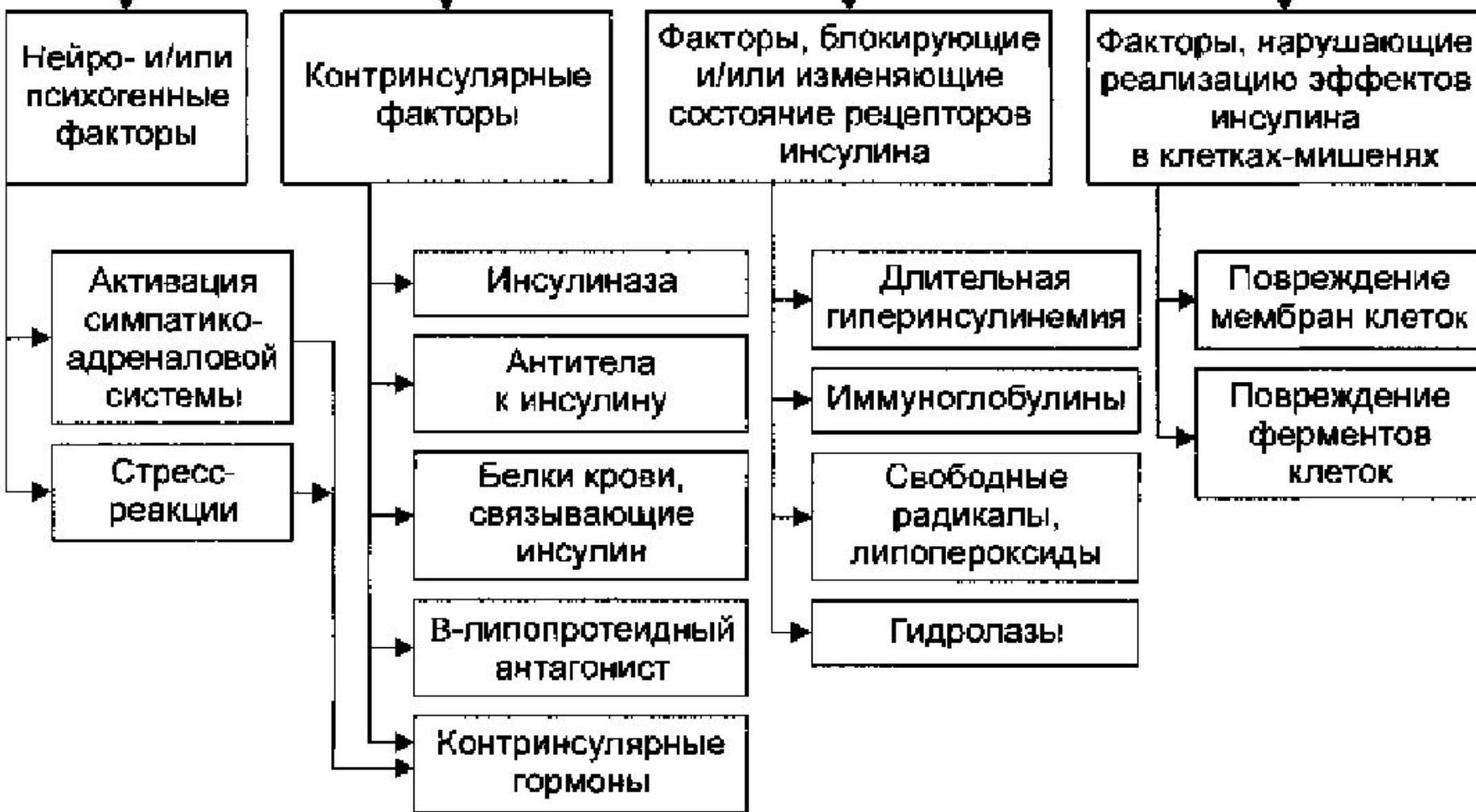
Адреналин

Глюкагон

Гидро-
кортизон



Причины относительного гипoinsулинизма



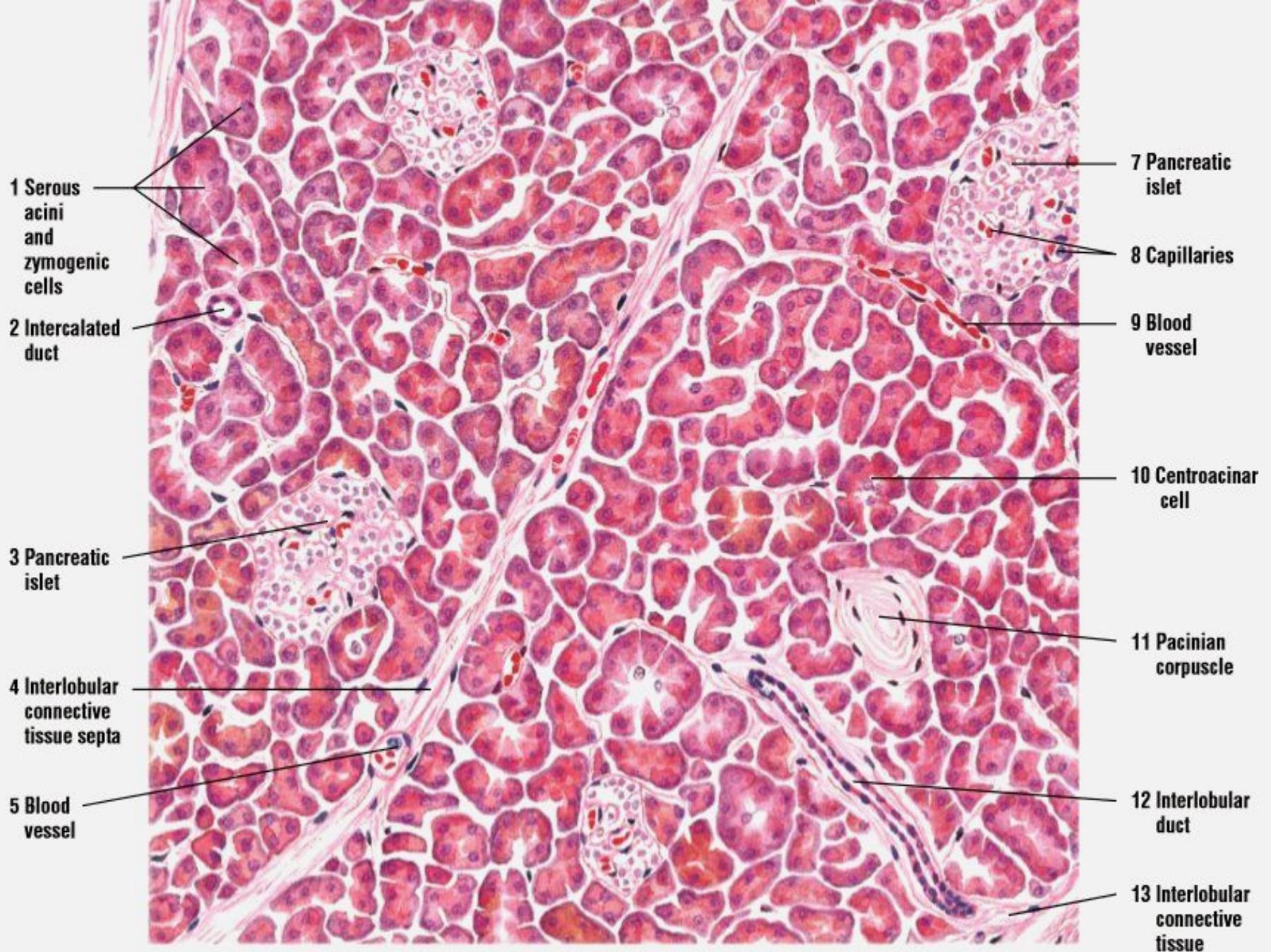
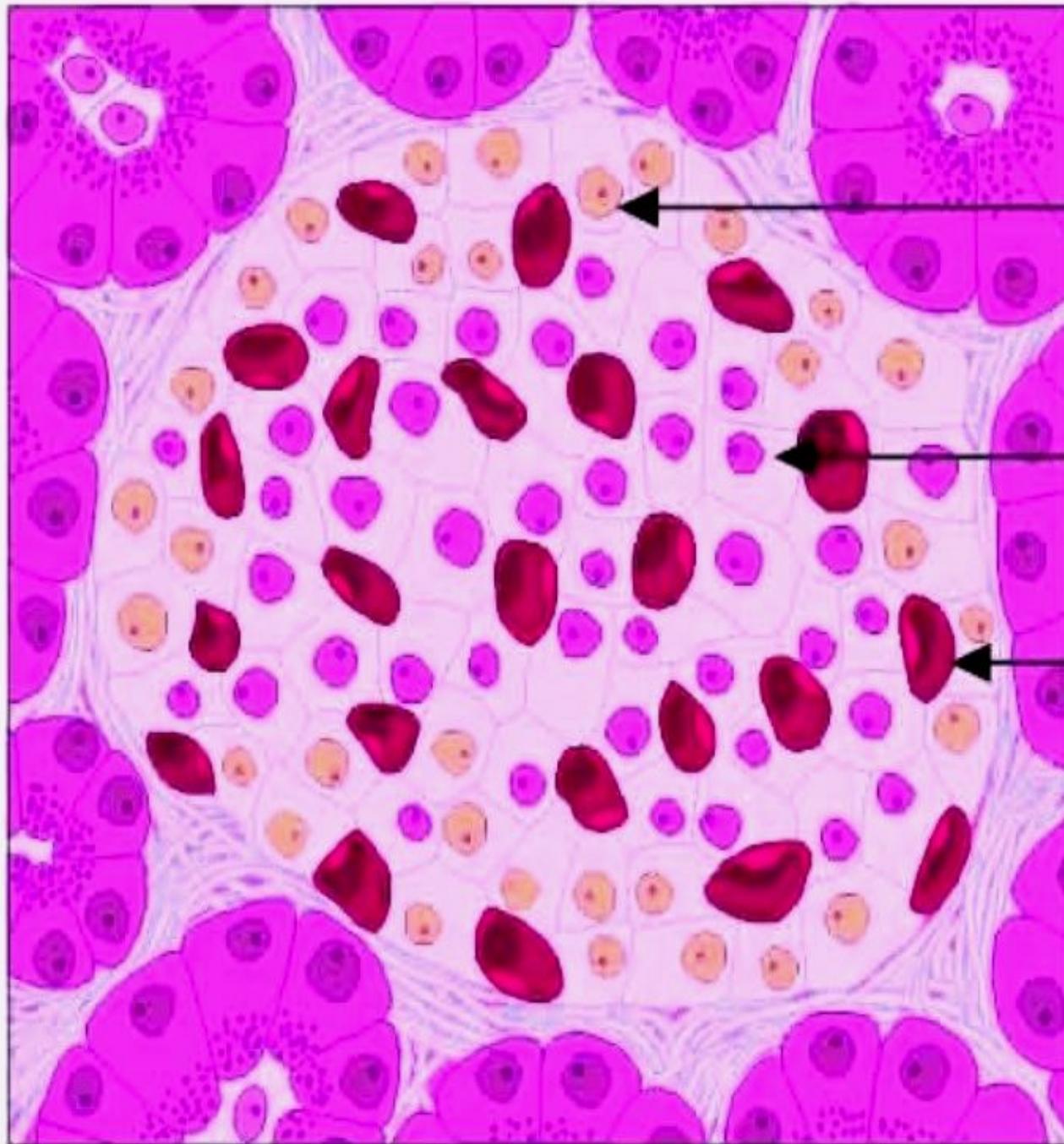


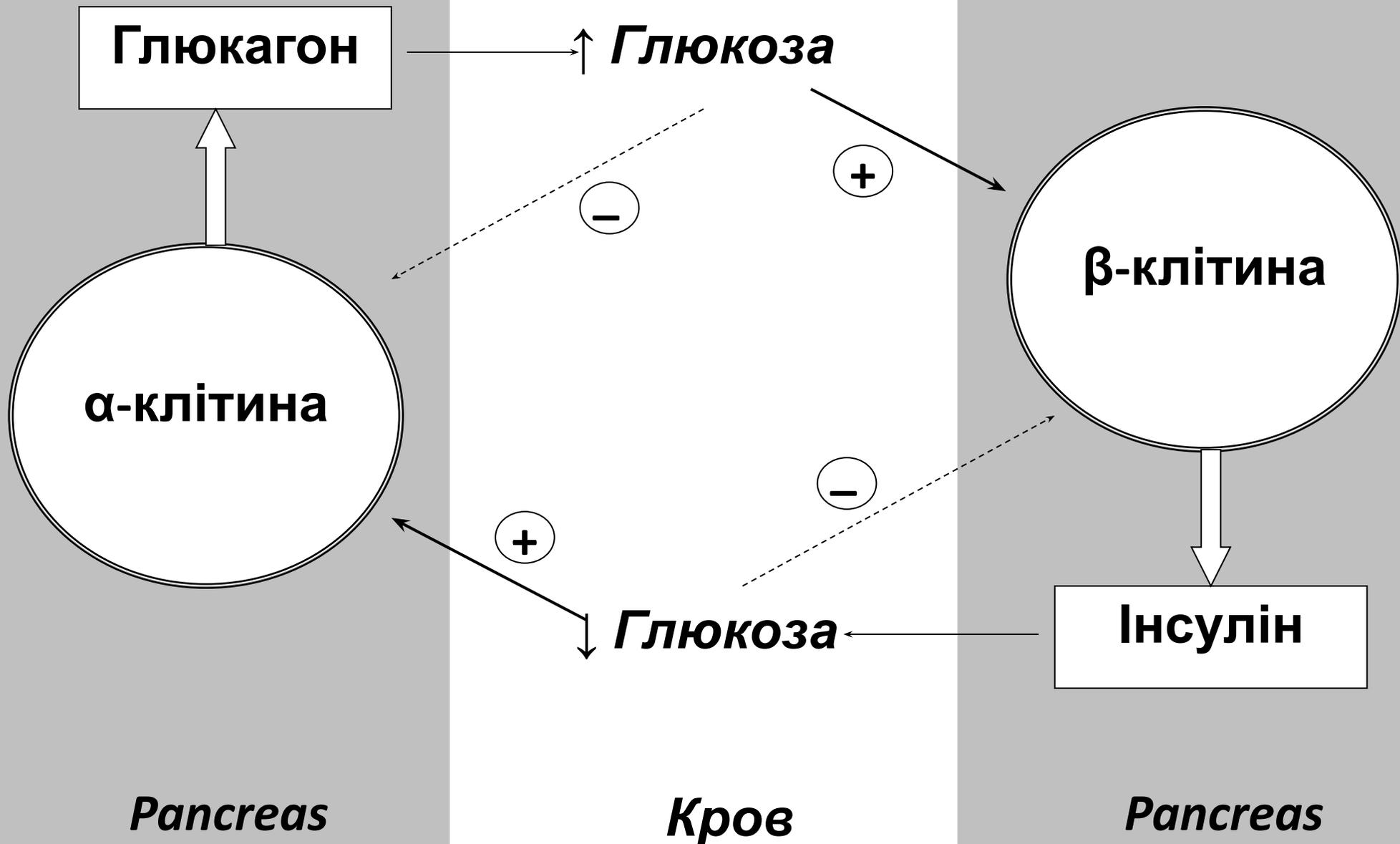
FIGURE 14.10 ■ Exocrine and endocrine pancreas (sectional view). Stain: hematoxylin and eosin. Low magnification.

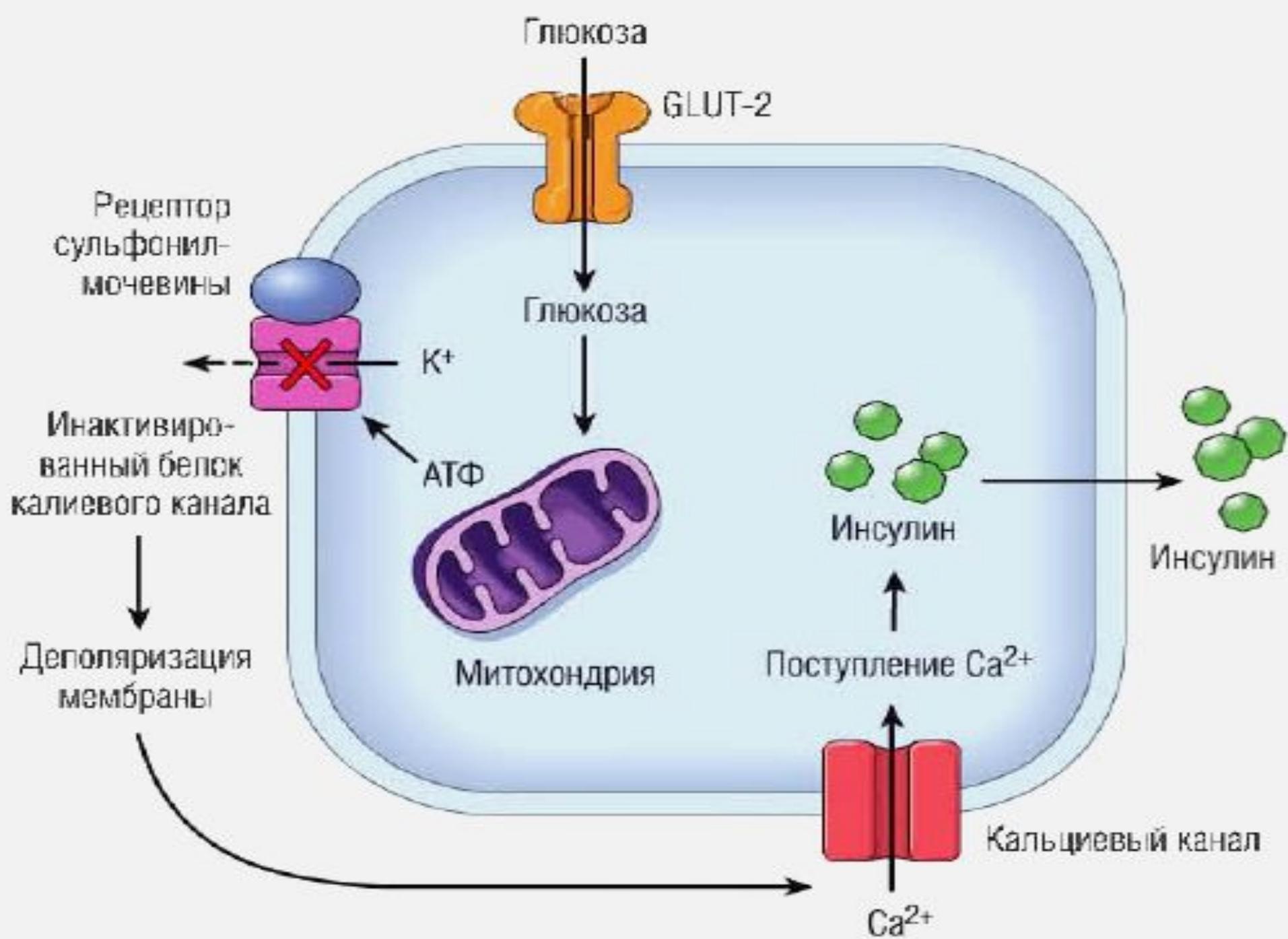


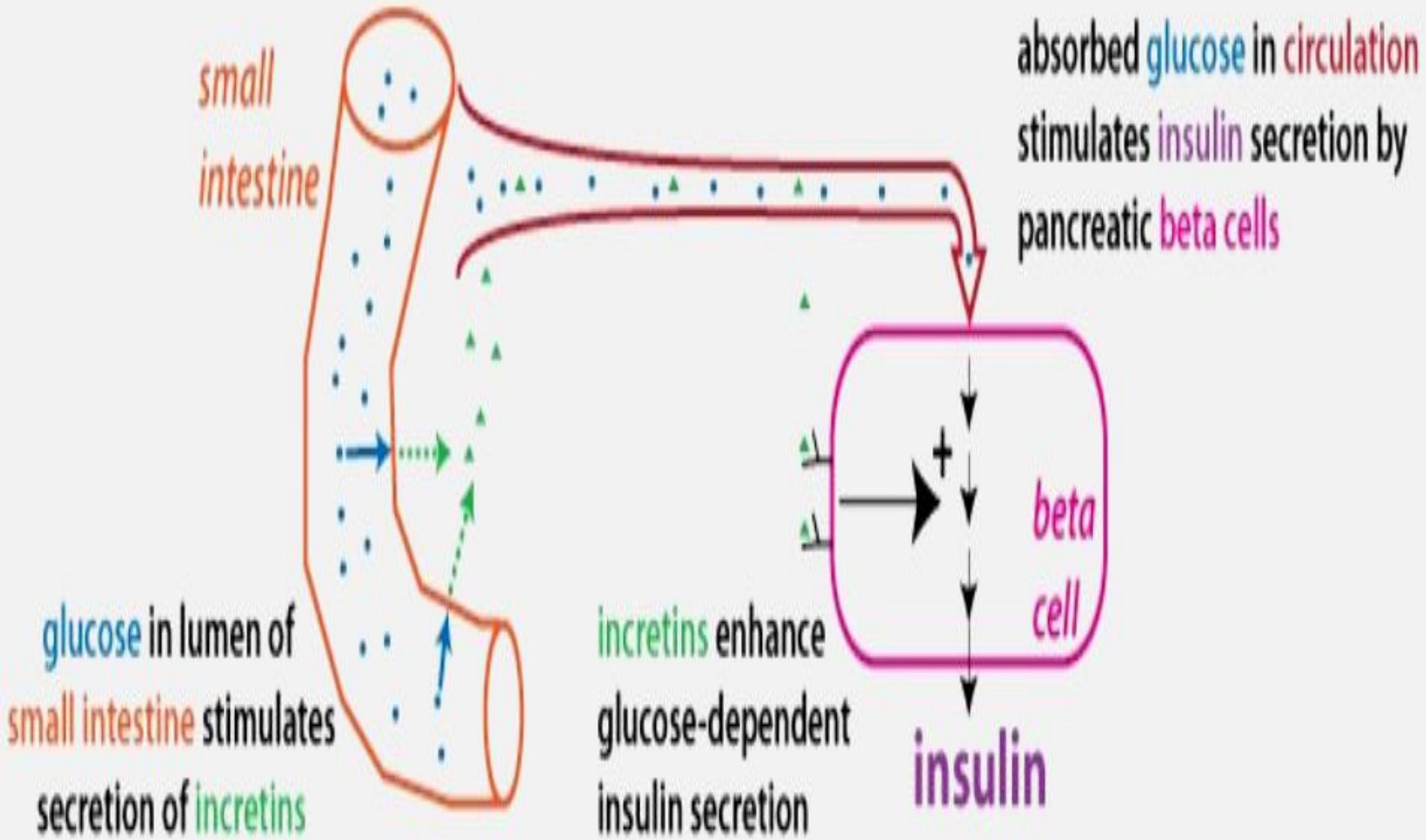
Alpha cell
(secretes glucagon)

Beta cell
(secretes insulin)

Delta cell
(secretes somatostatin)







small intestine

absorbed glucose in circulation stimulates insulin secretion by pancreatic beta cells

glucose in lumen of small intestine stimulates secretion of incretins

incretins enhance glucose-dependent insulin secretion

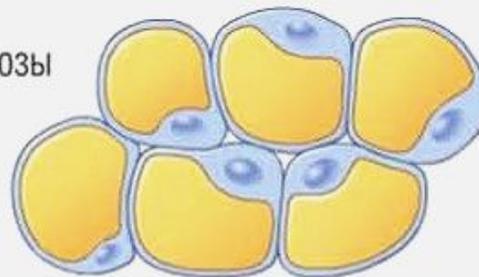
beta cell

insulin

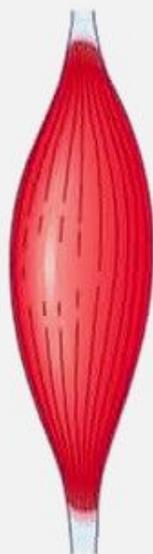
ОРГАНЫ АБСОЛЮТНО ЗАВИСИМЫЕ ОТ ИНСУЛИНА

Жировая ткань

- ↑ Поглощение глюкозы
- ↑ Липогенез
- ↓ Липолиз

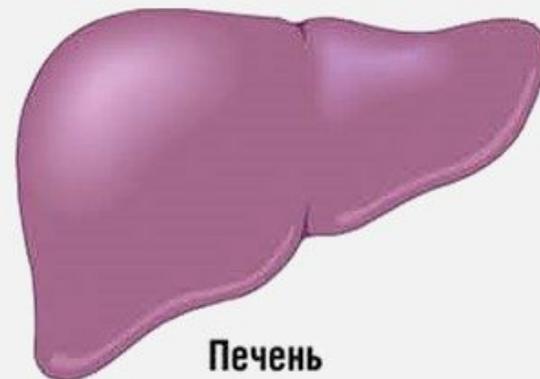


Инсулин



Поперечнополосатая мышца

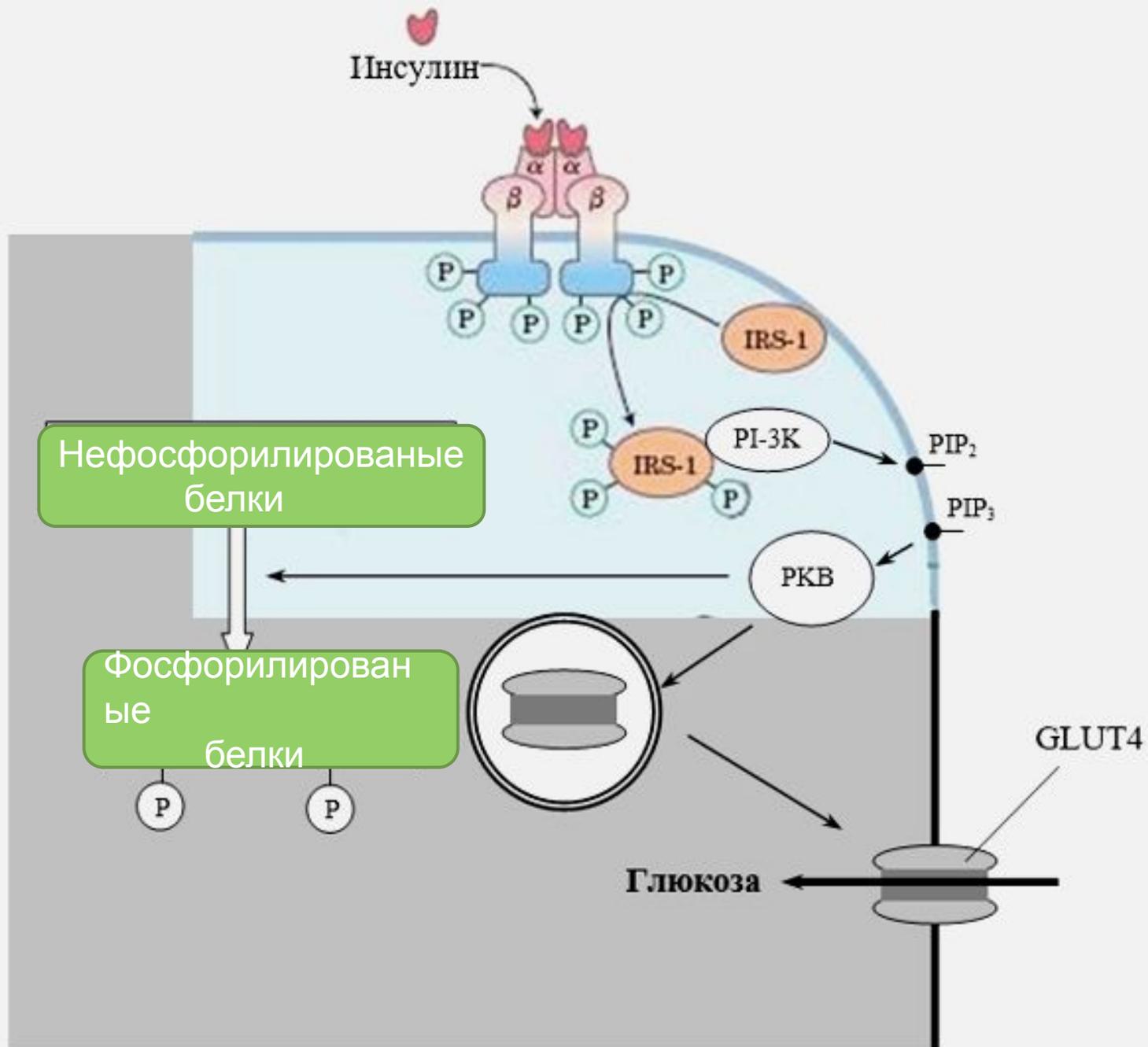
- ↑ Поглощение глюкозы
- ↑ Синтез гликогена
- ↑ Синтез белка



Печень

- ↓ Глюконеогенез
- ↑ Синтез гликогена
- ↑ Липогенез

Название	Распространение	Описание
GLUT1	Широко распространён в зародышевых тканях. У взрослых сильнее всего экспрессируется в эритроцитах и эндотелиальных клетках барьерных тканей, например в гемато-энцефалическом барьере . Помимо этого, он ответственен за минимальный базальный уровень поглощения глюкозы всеми клетками организма, необходимый для поддержания клеточного дыхания.	Уровень GLUT1 в клеточной мембране повышается при снижении уровня глюкозы и уменьшается при его повышении.
GLUT2	Это транспортёр глюкозы, работающий в двух направлениях. Экспрессируется клетками почечных канальцев, печени и бета-клетками поджелудочной железы. Также его можно обнаружить в базолатеральной мембране эпителия тонкой кишки. Двухнаправленный транспортёр необходим клеткам печени для поглощения глюкозы в процессе гликолиза, и её высвобождения в процессе глюконеогенеза . В бета-клетках поджелудочной железы, свободная глюкоза необходима для того, что бы клетки могли точно измерить уровень глюкозы в сыворотке крови. Кроме этого GLUT2 осуществляет транспорт глюкозы , галактозы и фруктозы из клеток слизистой кишечника в просвет кровеносных сосудов.	Это изоформа с низким сродством. Существуют данные, что основными транспортёрами глюкозы в бета-клетки на самом деле являются GLUT1 и GLUT3.
GLUT3	В основном экспрессируется в нейронах (где, как полагают, он является главной изоформой глюкозного транспортёра) и плаценте .	Это изоформа с высоким сродством к глюкозе, что позволяет ей осуществлять транспорт при низких концентрациях глюкозы.
GLUT4	Обнаружен в жировой ткани , а также в скелетных мышцах и миокарде .	Этот транспортёр регулируется инсулином . Осуществляет инсулин-зависимое поглощение глюкозы.



Диабет

(от греч. dia - сквозь,
через и betos –
прохожу)



Эндокринная система Сахарный диабет

Первичный

Инсулинозависимый 1-го типа

Инсулиннезависимый 2-го типа

Гестационный, неонатальный, MODY и др.

Вторичный

Возникает вследствие: других эндокринных патологий (акромегалия, болезнь Иценко-Кушинга, тиреотоксикоз), при гормонпродуцирующих опухолях (феохромоцитома, глюкагонома)

Патогенез сахарного диабета 1-го типа

Генетическая
предрасположенн
ость



Экзогенные
факторы

Сахарный
диабет 1-го
типа

Экзогенные факторы

Вирусы:

эпидемического

Краснуха

Кори

Цитомегаловирус

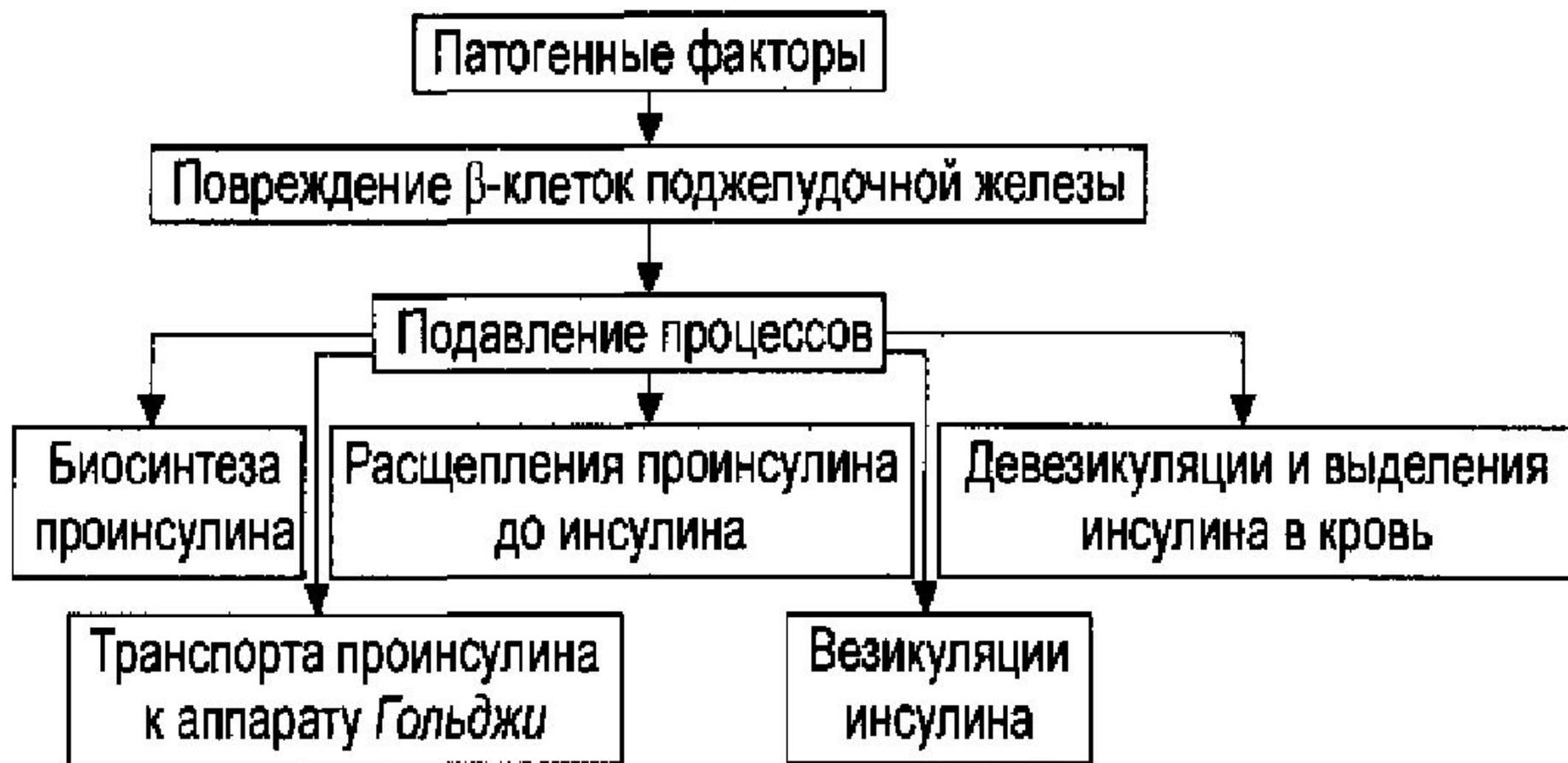
Коксаки

Токсины и
яды

Аллоксан

Стрептозоци
н

Основные звенья патогенеза инсулиновой недостаточности



Роль вирусов в развитии аутоиммунной реакции

Первый механизм

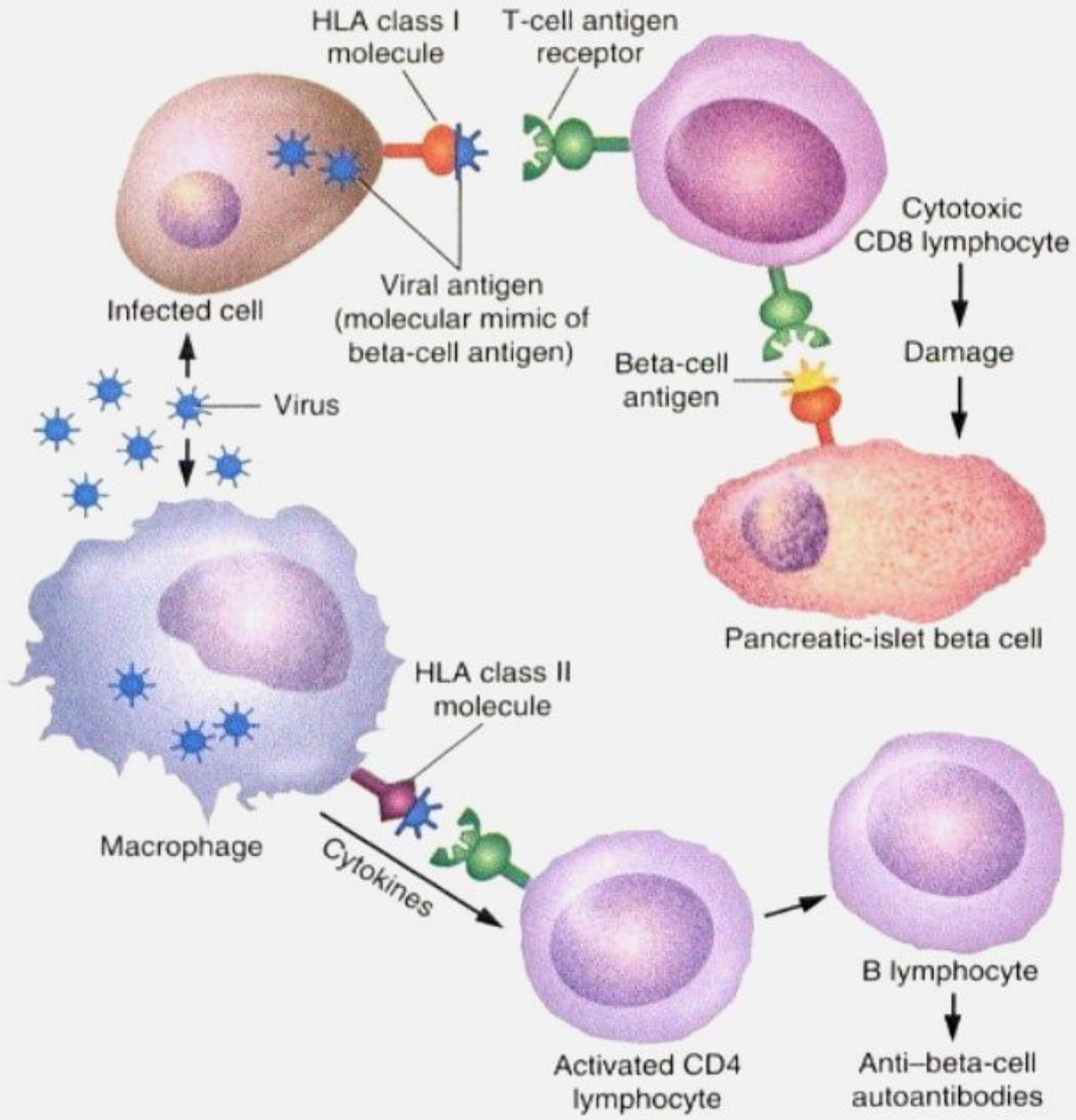
- Неспецифическое поражение, при котором вирусы индуцируют повреждение клеток островков Лангенгарса и воспаление, приводящее к высвобождению отдельных В-клеточных антигенов и активации аутореактивных Т-клеток.

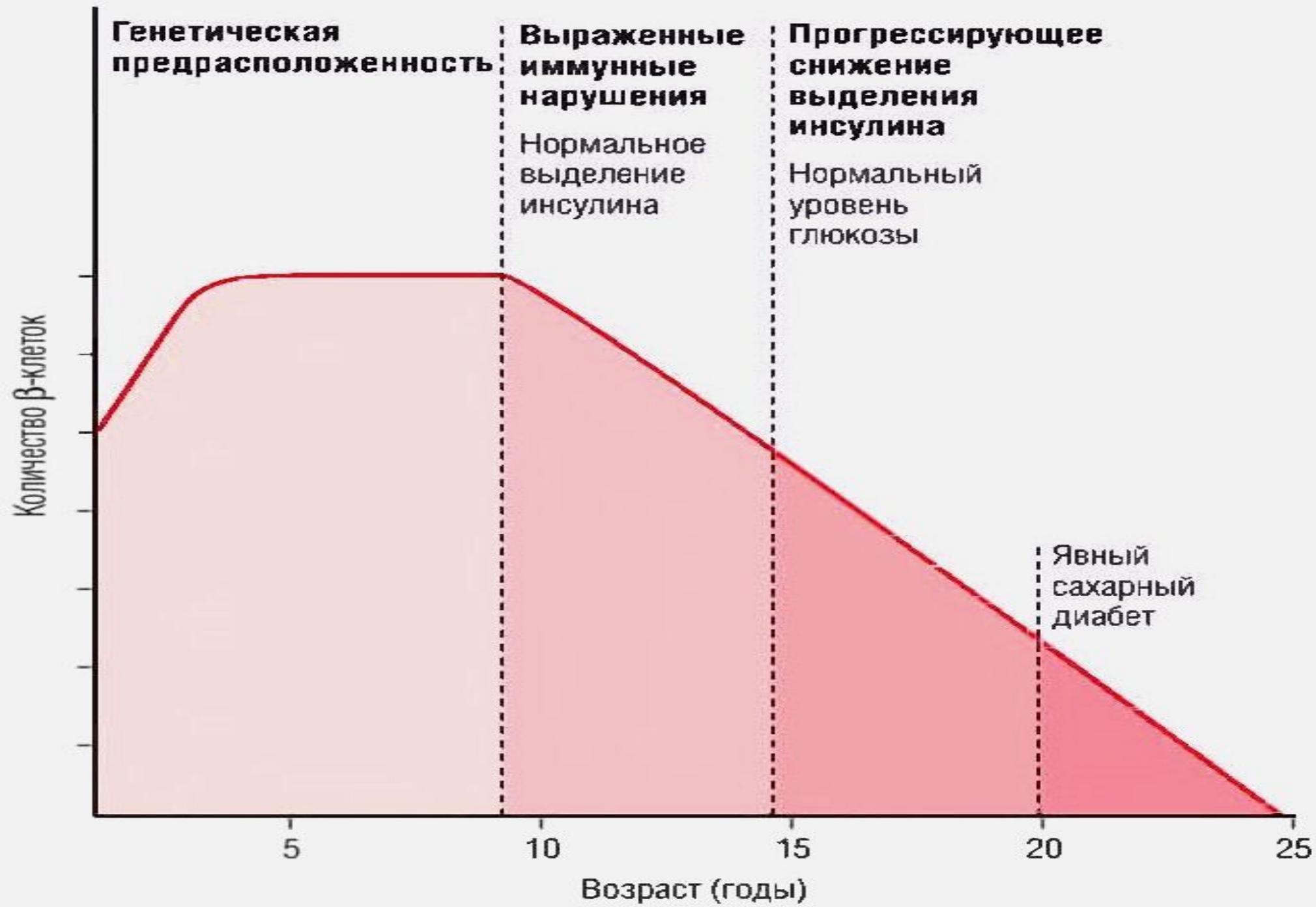
Второй механизм

- Выработка вирусами белков, которые имитируют В-клеточные антигены. Иммунная реакция организма на вирусные белки повреждает и собственную ткань (**молекулярная мимикрия**).

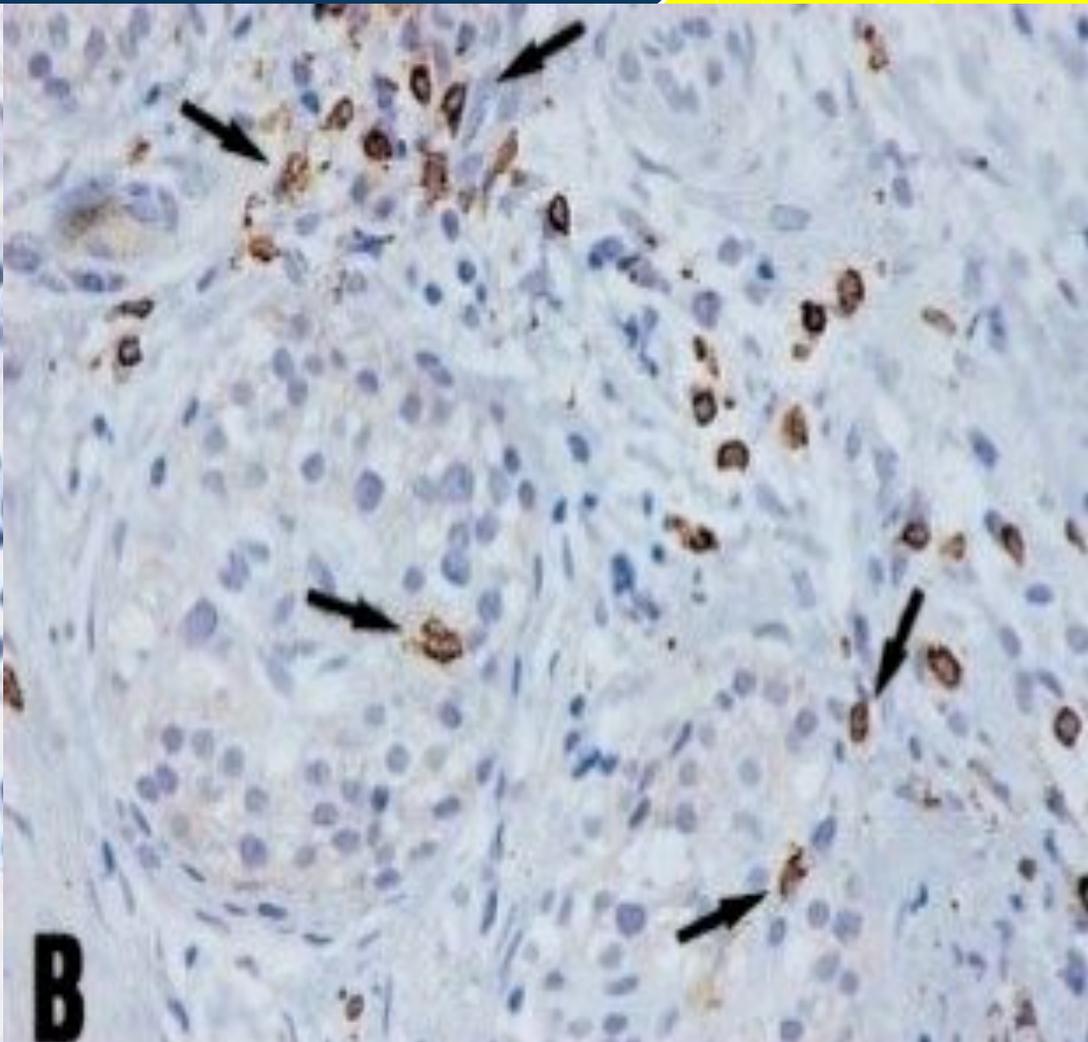
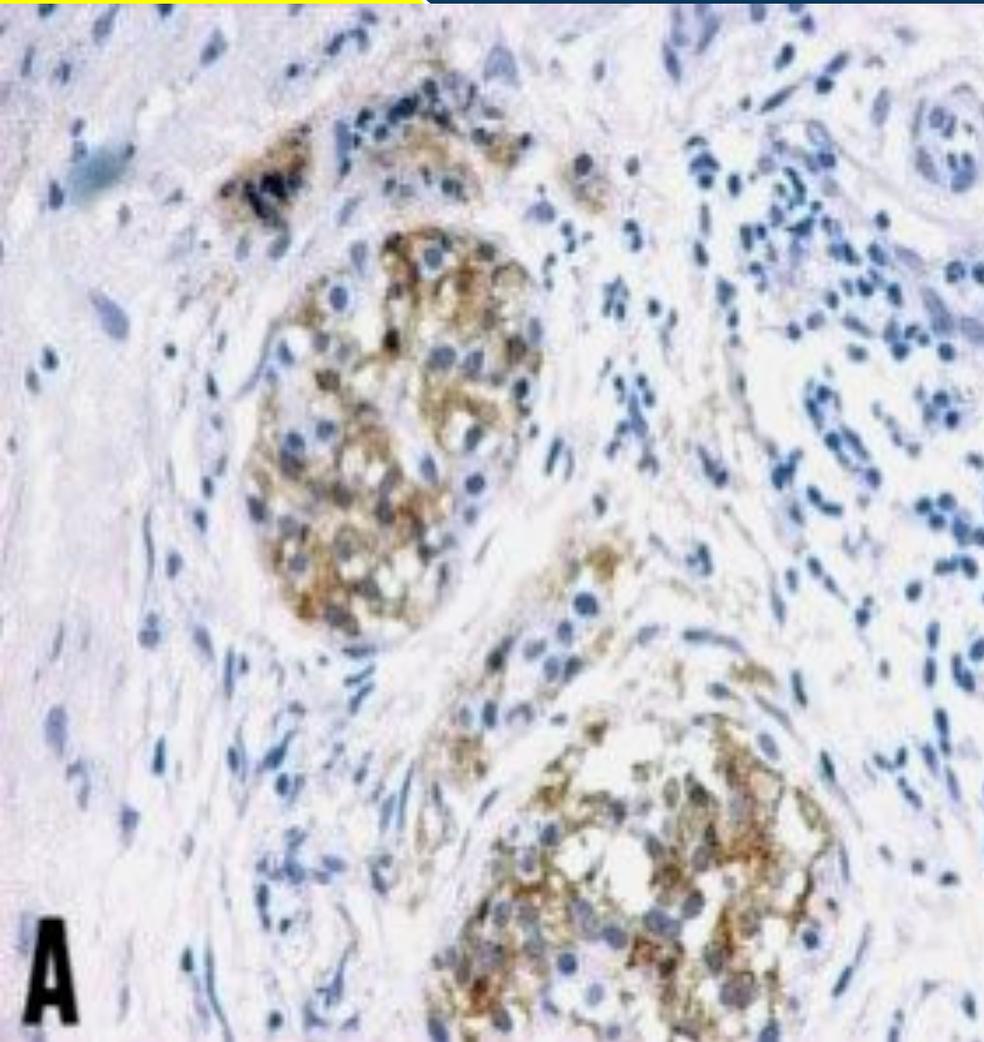
Третий механизм

- Вирусные инфекции, перенесенные в раннем возрасте (провоцирующий вирус), могут персистировать в некоторых тканях и вызывать в дальнейшем реинфекцию с высвобождением вируса, несущего антигенные детерминанты. Это приводит к иммунному ответу против инфицированных клеток островков Лангенгарса. (**вирусное дежавю**)





Результаты аутоиммунной агрессии



Сахарный диабет. Основные формы

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ (СД) — это состояние хронической гипергликемии, обусловленное воздействием многих экзогенных и эндогенных (гл. обр. генетических) факторов, нередко дополняющих друг друга (комитет экспертов ВОЗ по СД, 1985).

СД — типовая форма патологии, патогенетическую основу которой составляет гипоинсулинизм, приводящий к нарушению всех видов **обмена веществ**, развитию **микро- и макроангиопатий и иммунной недостаточности**.

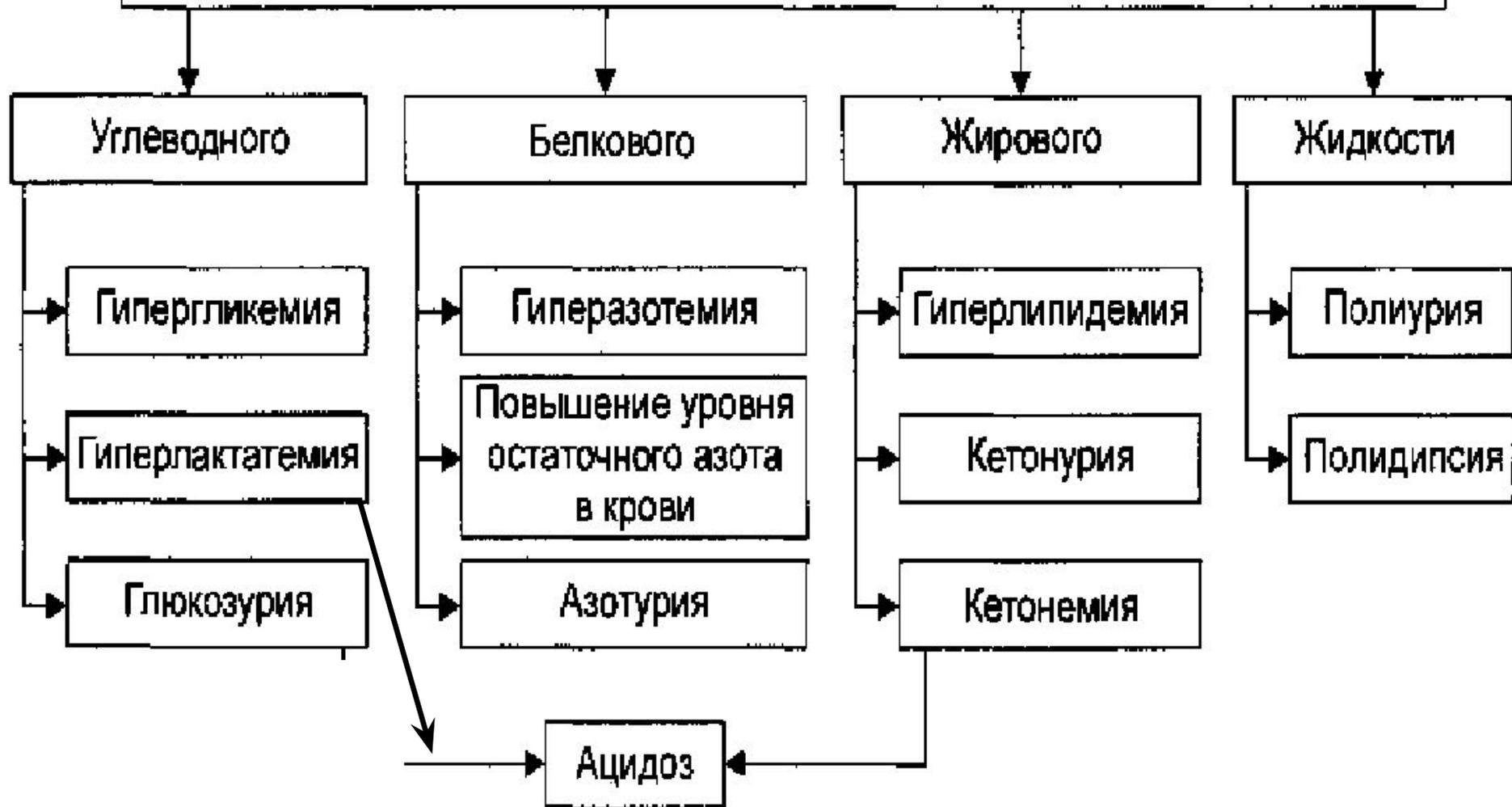
Общая заболеваемость СД = **1,0–6,0%**;

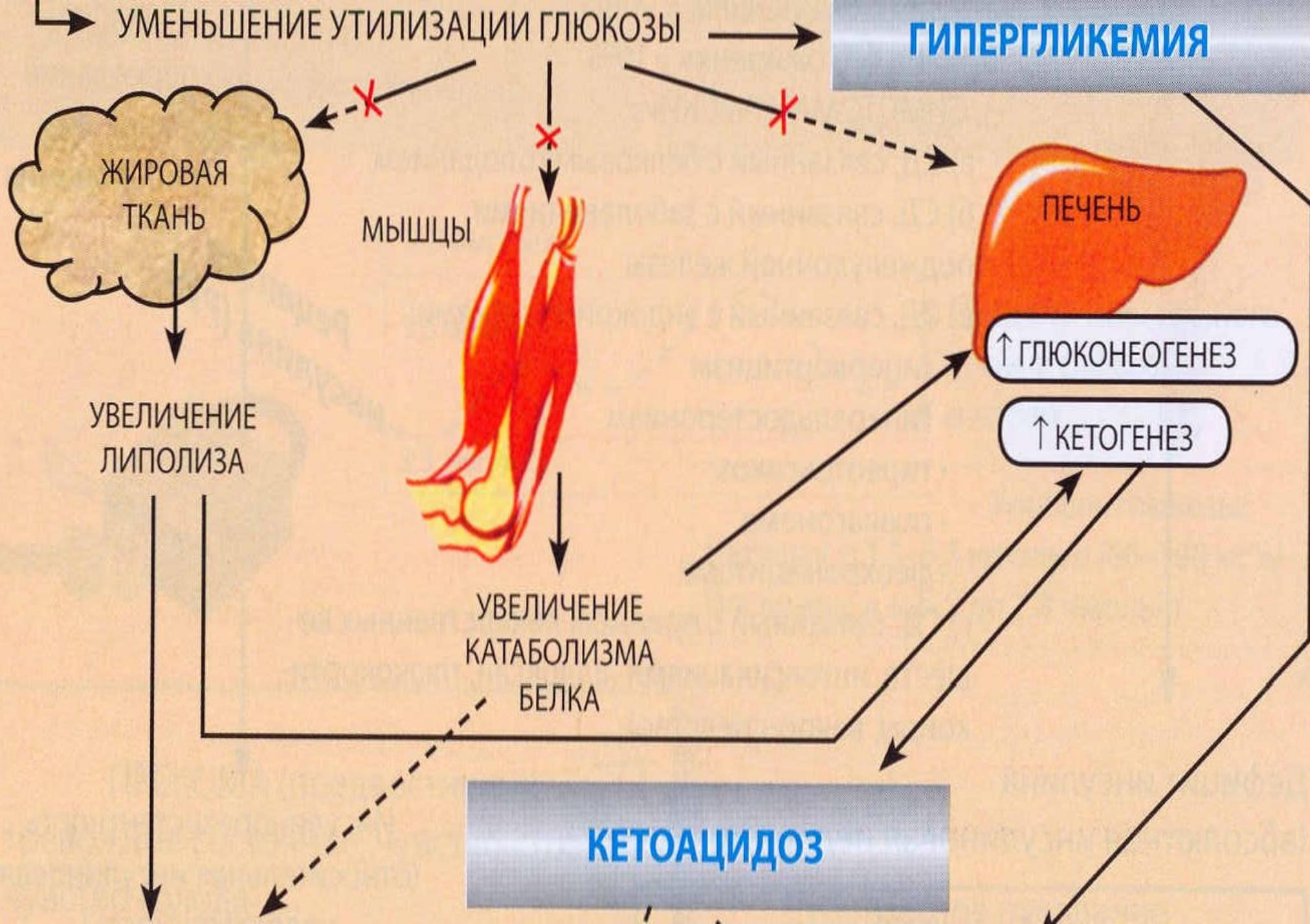
Среди лиц с избыточной массой тела = **10,0–30,0%** (ВОЗ, 1985)

Критерии сахарного диабета по ВОЗ

Форма изменения углеводного обмена	Исследование глюкозы в крови натощак (несколько исследований в разные дни)	Однократное выявление повышения глюкозы в крови натощак	Оральный тест толерантности к углеводам
Сахарный диабет	7,0 ммоль/л или более	11,1 ммоль/л или более (при однократном исследовании + наличие жалоб)	Результат через 2 часа после начала теста более 11,1 ммоль/л
Нарушение толерантности к углеводам (латентная форма сахарного диабета)	6,1 – 6,9 ммоль/л		Результат через 2 часа после начала теста 7,8 – 11,0 ммоль/л
Норма (диабета нет)	менее 6,1 ммоль/л		Результат через 2 часа после начала теста менее 7,8 ммоль/л

Основные проявления нарушений обмена веществ при сахарном диабете





Патогенез сахарного диабета 2-го типа

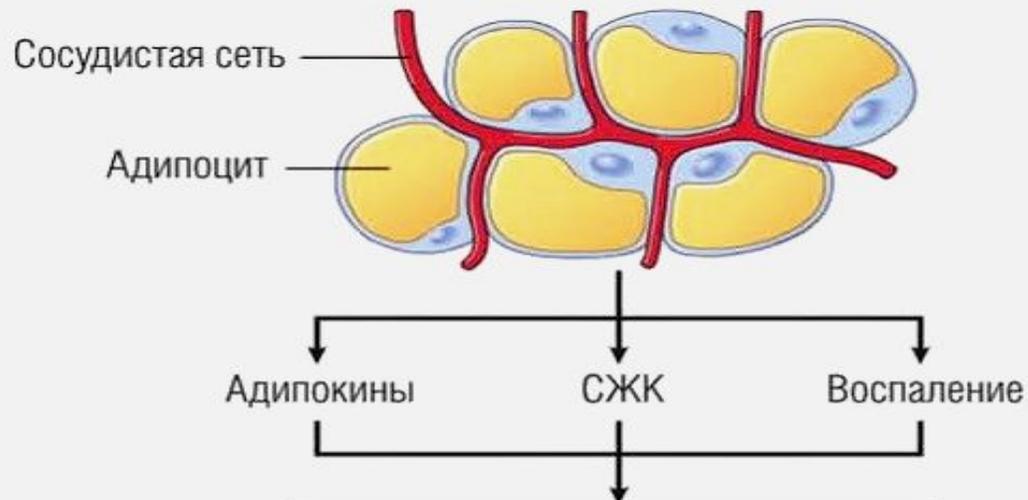
Генетическая
предрасположен
ность



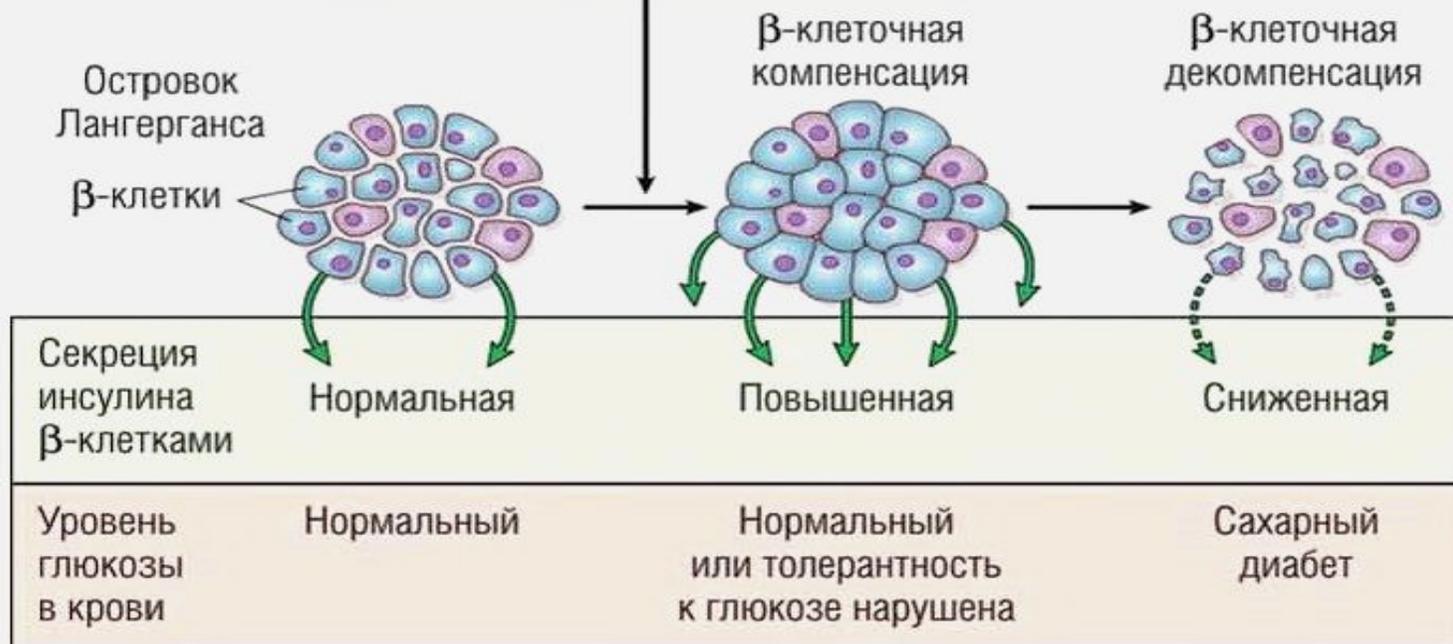
Алиментарное
переедание

**Сахарный
диабет 2-го
типа**

Ожирение



Инсулинорезистентность



Механизм инсулинорезистентности

1) Интернализация рецепторов инсулина

2) Уменьшение количества инсулиновых рецепторов

3) Фосфорилирование бета-субъединиц рецептора или его субстратов

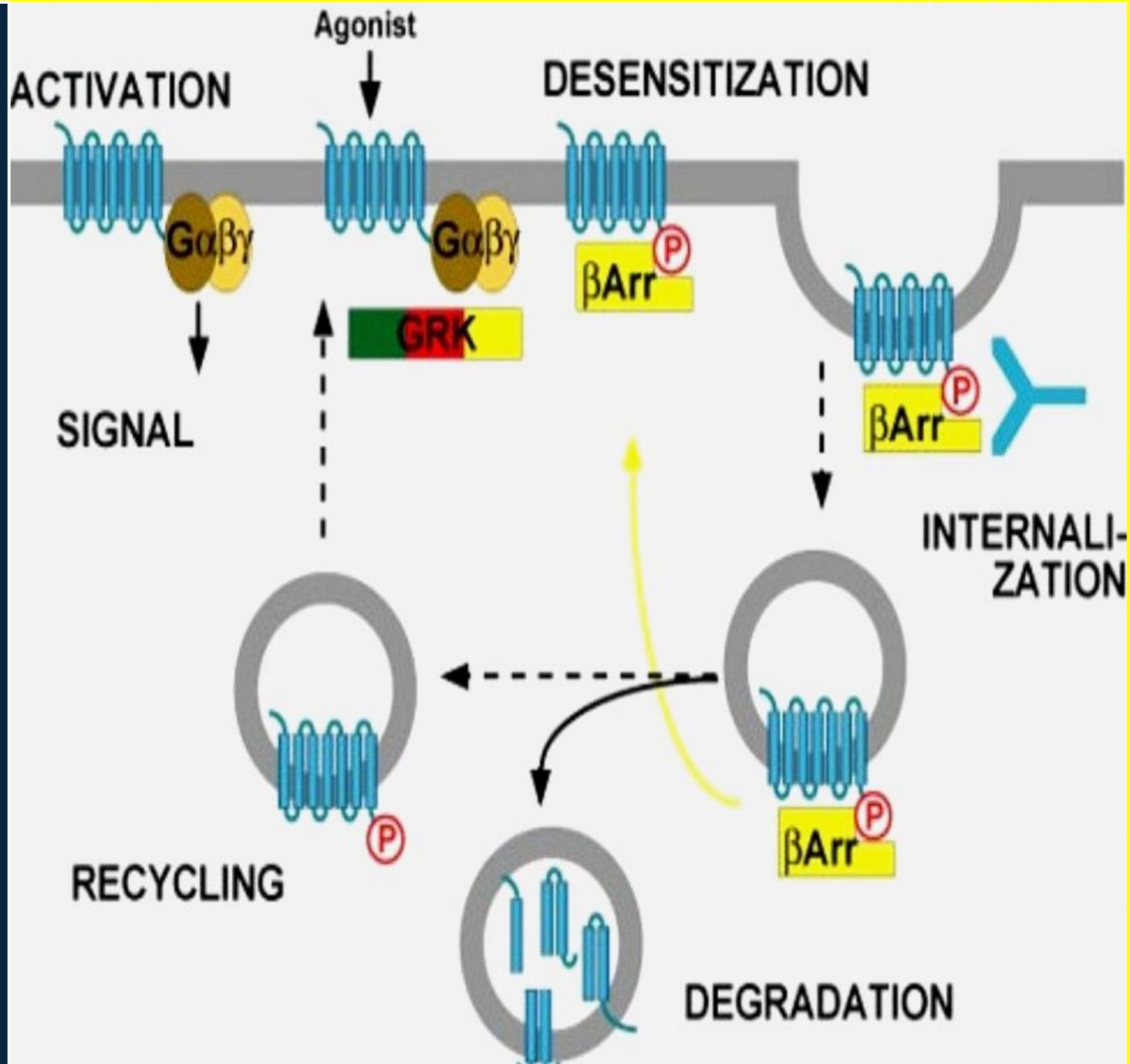
4) Уменьшение чувствительности рецепторов к инсулину (из-за соматических мутаций)

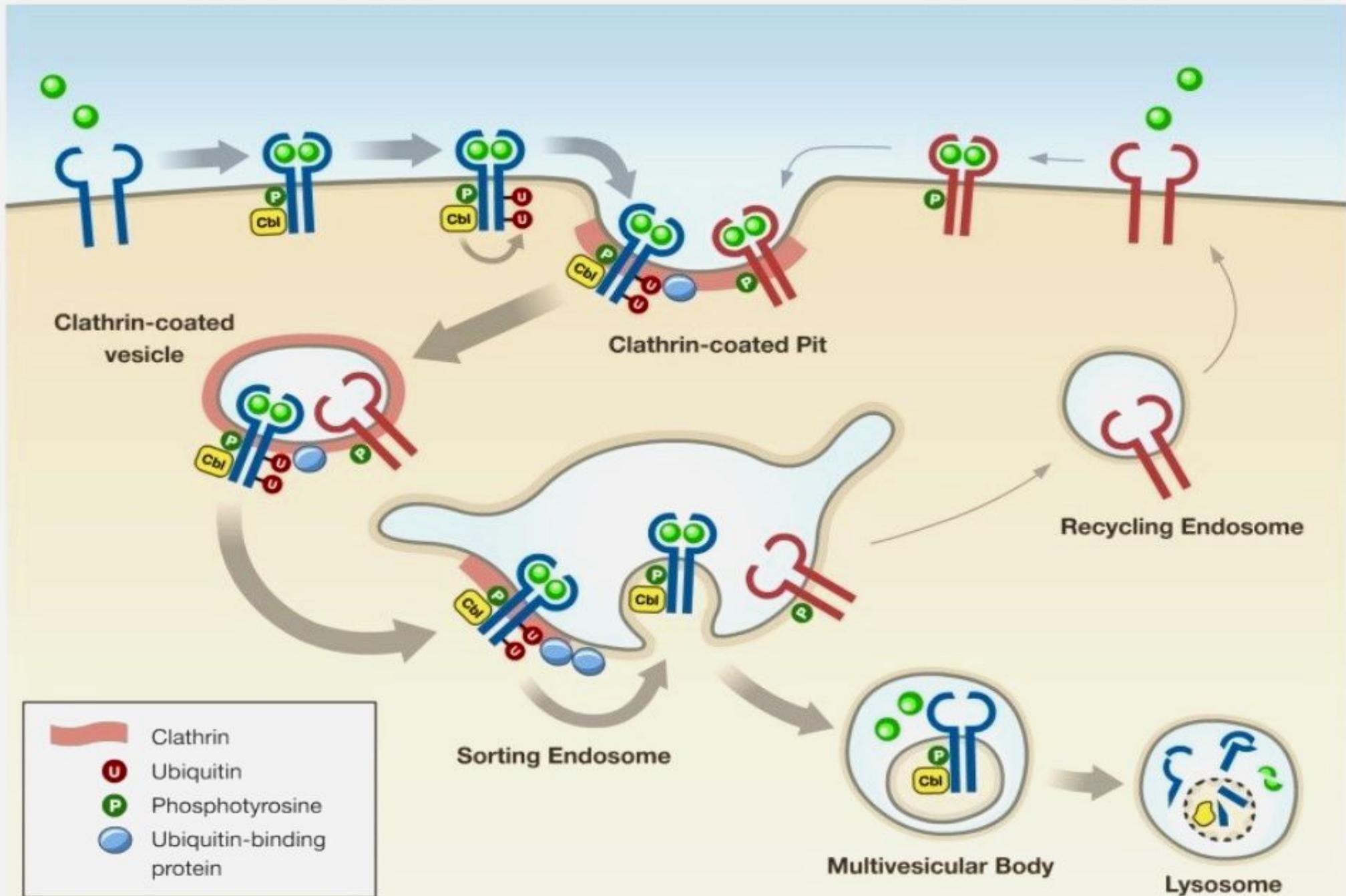
5) Повышенная концентрация жирных кислот в клетках – липотоксический эффект

6) Нарушение адипогормонов (снижение лептина, адипонектина и повышение резистина)

7) Нарушение транскрипционного фактора

Интернали- зация рецепторов инсулина





-  Clathrin
-  Ubiquitin
-  Phosphotyrosine
-  Ubiquitin-binding protein

Эпидемиология	Стабильный уровень заболеваемости, который не превышает 30 случаев на 100 тыс. населения, 5-10% от общего количества болеющих сахарным диабетом	Болезнь цивилизации, заболеваемость постоянно увеличивается, превышает 2-3% популяции, 80% больных диабетом
Этиология	Генетическая предрасположенность (связанная с МНС) + инфицирования В-цитотропными вирусами	Хроническое переедания, алиментарное ожирения +генетическая предрасположенность (не связанная с МНС)
Патогенез	Аутоиммунное поражение В-клеток поджелудочной железы, аллергическая реакция 4-го типа	Формирования инсулинорезистентности, потеря инсулиновой рецепции
Дефицит инсулина	Абсолютный	Относительный
Дебют заболевания	В детском и юношеском возрасте	После 40 лет
Кетоацидоз	+	редко
Принципы лечения	Заместительная терапия инсулином	Диета, преодоление инсулинорезистентности

иного пути
навязать
разливание белков
и некие эффекты

иного обмена
(липолиза и усиление липолиза)

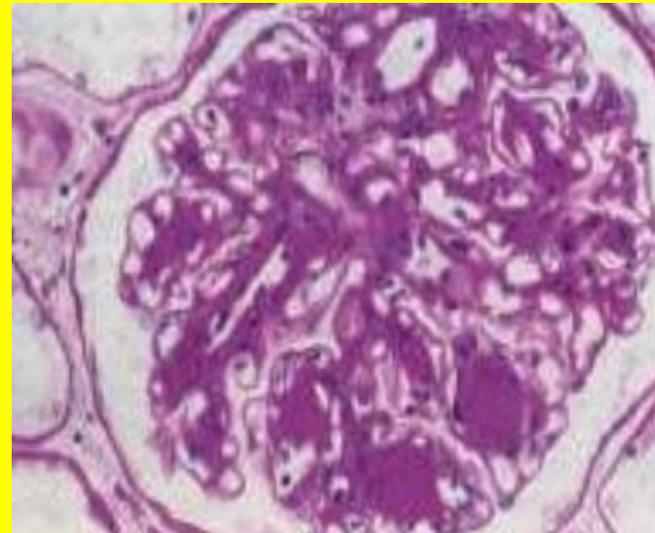
и некие эффекты
иного обмена
и усиление липолиза

иного обмена

иного обмена

иного обмена

Осложнения сахарного диабета



Осложнения сахарного диабета

Острые

Диабетический кетоацидоз,
ацидотическая кома

Гипогликемическая кома

Гиперосмоляльная кома

Хронические

Ангиопатии

Снижение активности факторов ИБН

Невропатии

Энцефалопатии

Ретинопатии

Нефропатии

Микроангиопатия
Инсульт
Кровоизлияние

Артериальная
гипертензия

Атеросклероз

Нефросклероз
Гломерулосклероз
Артериосклероз
Пиелонефрит

Периферическая нейропатия

Вегетативная нейропатия

Ретинопатия
Катаракта
Глаукома

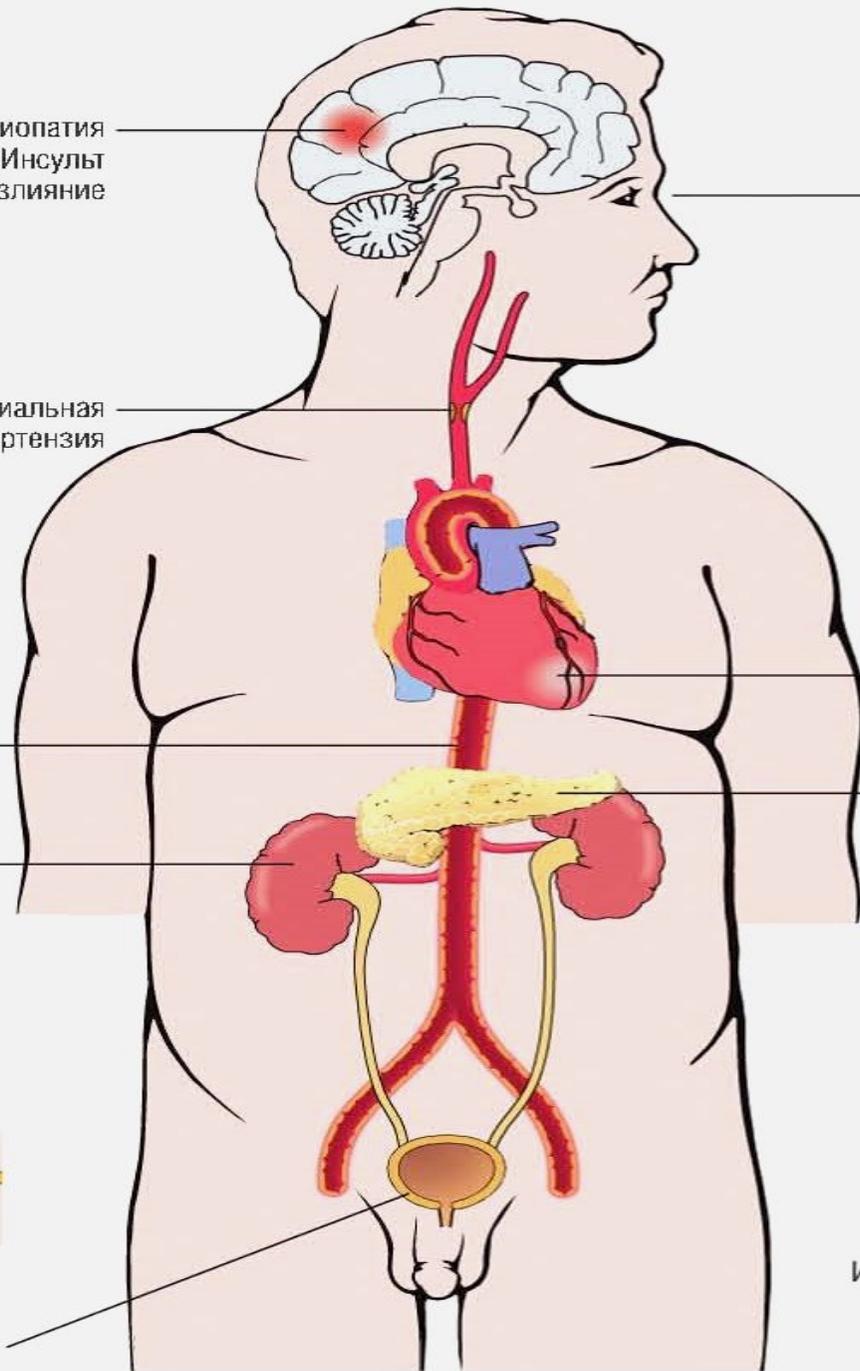
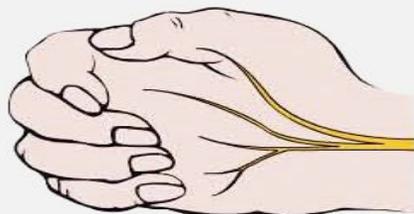
Инфаркт миокарда

Потеря клеток островков Лангерганса
Инсулит (при СД типа I)
Амилоидоз (при СД типа II)

Атеросклероз
периферических
артерий

Гангрена

Инфекции

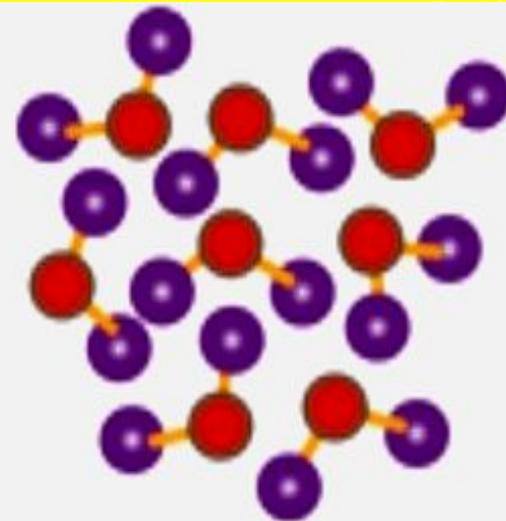
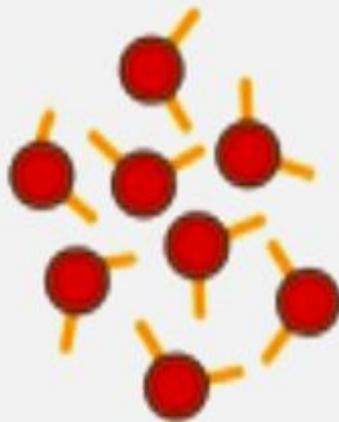


Осложнения сахарного диабета

Неферментное гликозилирование
белков



+



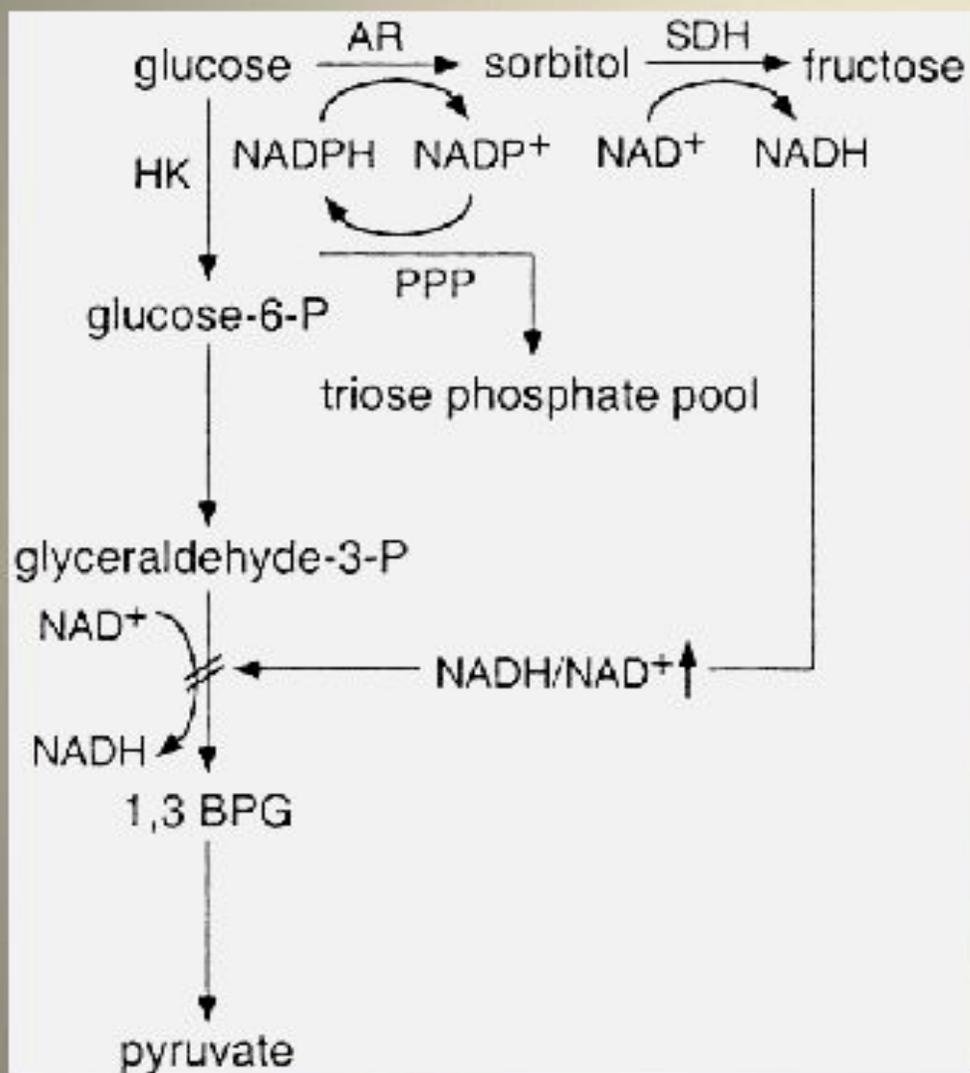
PROTEIN
MOLECULES

SUGAR
MOLECULES

GLYCATED PROTEIN

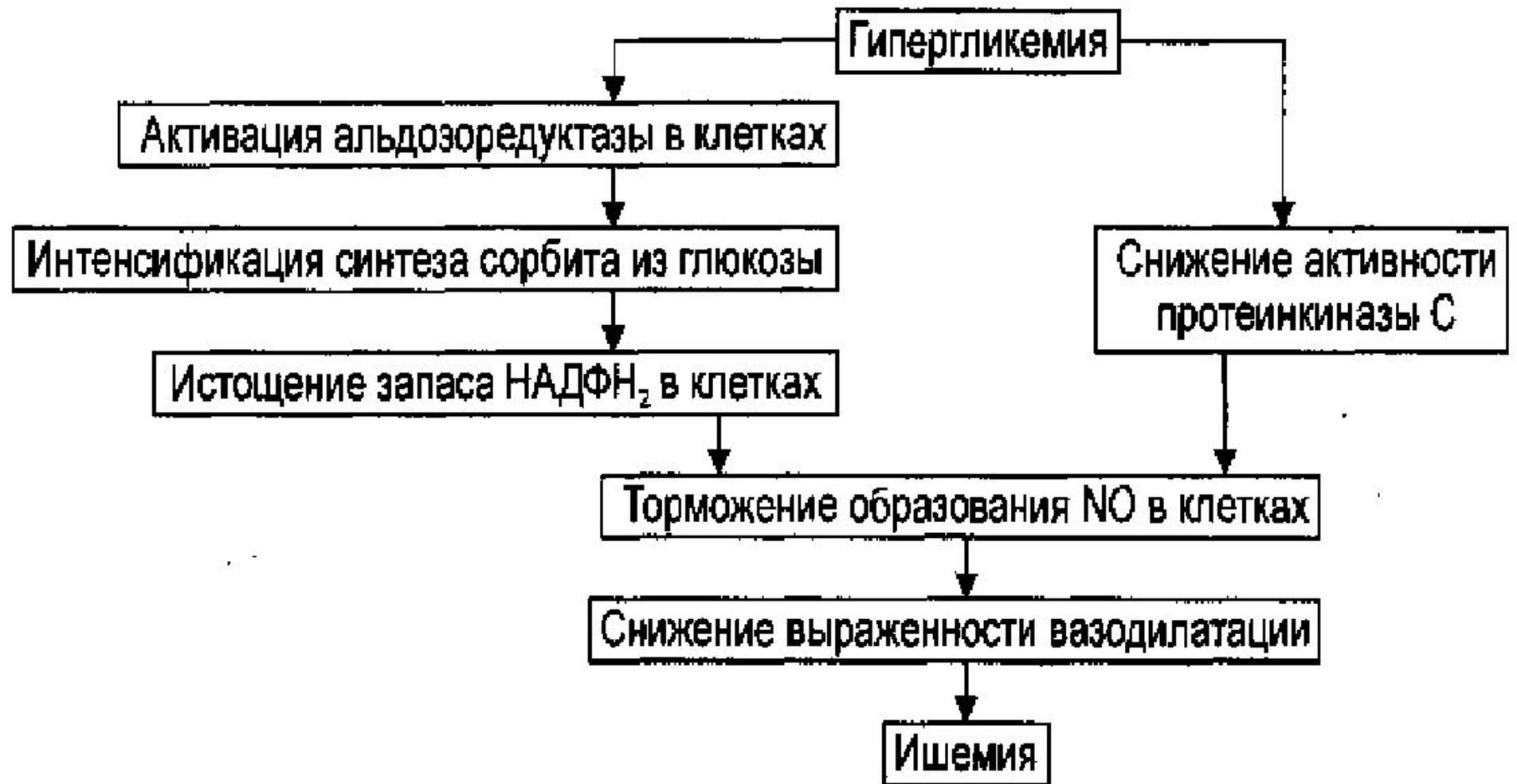
Неферментное гликозилирование белка	Результат
Белки эндотелиальных клеток	Нарушение проницаемости
Факторы свертывания крови	Нарушение свертывания крови
Иммуноглобулины, Т-клеточные рецепторы	Нарушение иммунитета
Гемоглобин	Анемия
Белки базальной мембраны почек	Нефропатия
Кристаллин	Катаракта
Коллаген	Нарушение заживления ран

Сорбитоловый путь превращения глюкозы



Конечные продукты обмена глюкозы по сорбитоловому пути (фруктоза и сорбитол) плохо проникают через клеточную мембрану и накапливаются внутри клетки, приводя к внутриклеточной гиперосмолярности. Повышенная гидратация тканей ведет к их набуханию и повреждению. Клинически это проявляется развитием ангиопатий, нейропатий, катаракты

NO-опосредованный механизм ишемии тканей при сахарном диабете



Патогенез диабетической макроангиопатии



Диабетическая нефропатия

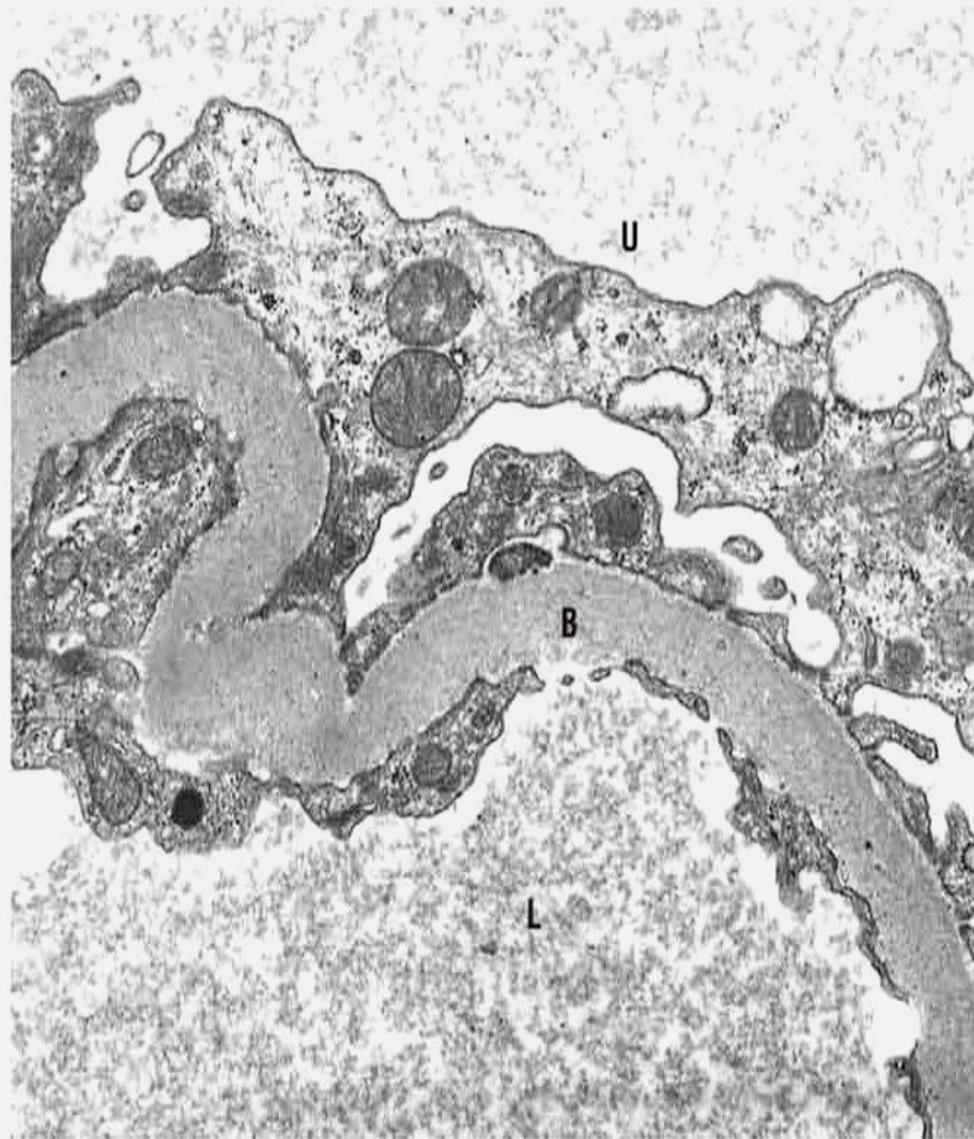


РИС. 24.35 Электронная микрофотография. Почечный клубочек с выраженным утолщением базальной мембраны (В) при сахарном диабете. L — просвет капилляра клубочка; U — пространство Диссе [предоставлено Dr. Michael Kashgarian, Department of Pathology, Yale University School of Medicine, New Haven, CT].

Иммунологические нарушения при сахарном диабете:

- Инфекционные поражения кожи (фурункулёз, карбункулёз), мочевых путей, лёгких.
- Инфекции, характерные для диабета:
- Наружный отит (*Pseudomonas aeruginosa*)
- Риноцеребральный микоз (грибы типа *Mucor*)
- Холецистит (клостридии и др.)

Причины снижения активности иммунной системы и факторов неспецифической защиты:

- Гипоксия: циркуляторная, гемическая (гликозилирование Hb), повреждение ферментов митохондрий (гистотоксическая)
- Метаболические расстройства

Как привести в норму сахар при диабете



Соблюдайте низко-углеводную диету

Кушайте только разрешенные продукты,
которые не повышают сахар после еды



Уколы инсулина, таблетки от диабета

Научитесь рассчитывать дозы инсулина
Разберитесь в лекарствах от диабета

Diabet-Med.Com



Остальные факторы, влияющие на сахар

Стресс, инфекции, климат, путешествия,
гормональный фон, лекарства, лишний вес

Продукты, которые понижают сахар

Что кушать при диабете 1 и 2 типа



Мясо, рыба, птица



Яйца, морепродукты



Сыр, сливочное масло



Зеленые овощи, грибы

Diabet-Med.Com

Схема инсулинотерапии при диабете 1 или 2 типа



Какой инсулин нужно колоть -
продленный и/или быстрый



Расписание уколов инсулина -
в какое время и в каких дозах

Diabet-Med.Com



Для каждого пациента
назначается индивидуально

Лечение диабета 2 типа

Физическая активность на первом месте!



Низко-углеводная диета

Голодать не надо! Питайтесь сытно и вкусно разрешенными продуктами



Физическая активность

Научитесь получать удовольствие от регулярных занятий физкультурой



Глюкозоснижающая терапия

Дополняют диету и физкультуру, без вредных побочных эффектов

Diabet-Med.Com

**Лечение осложнений сахарного
диабета без нормализации уровня
глюкозы и самого инсулина –
БЕССМЫСЛЕННО!**

**И должно быть кардинальным:
трофические язвы – ампутация,
кардиосклероз – трансплантация
сердца,
нефросклероз – трансплантация
почек!**

Основной обмен

когда требуется энергия, которое необходимо для поддержания нормальных функций организма при минимальных процессах обмена веществ

- это затраты энергии при абсолютном мышечном покое, лежа, натощак при температуре окружающей среды $+18^{\circ}\text{C}$

- **Повышение основного обмена**

- лихорадка, гипертиреоз, активация симпатических нервов, увеличение секреции норадреналина и адреналина, повышение деятельности половых желез, гиперсекреция гормона роста

- **Понижение основного обмена**

- голодание, снижение функции желез внутренней секреции, особенно – гипотиреоз

**Азотистое
равновесие**

**Положительный
азотистый
баланс**

**Отрицательный
азотистый
баланс**

измеряется при
взвешивании
большого
шума
иногда
расход
де
(голо
дание
'нукле
отипо
В токсич
(раст
коз
уши
инфек
орган
пиде
бере
Иногда
лихора
СОО
адна
ветст
акости
ветст
когда
когда

Эксперимент голодание

The background is a light yellow color with faint, semi-transparent circular patterns and numbers scattered across it. The numbers include 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800, 810, 820, 830, 840, 850, 860, 870, 880, 890, 900, 910, 920, 930, 940, 950, 960, 970, 980, 990, and 1000. The circular patterns consist of concentric circles and arrows, suggesting a process or cycle.

Брак їжі

**Виснаження запасів
глікогену в печінці**

ГІПОГЛІКЕМІЯ

↓ Інсулін

**↑ Контрінсулярні
гормони**

**↓ Гальмівний вплив на
а) протеоліз у м'язах;**

Глюкокортикоїди

**Глюкагон,
адреналін**

б) глюконеогенез у печінці

**↑ Протеоліз у м'
язах**

**↑ Глюконеогенез у
печінці**

↓ Маса м'язів

Амінокислоти

**Компенсація
гіпоглікемії**

70

ГІПОГЛІКЕМІЯ

↓ Інсулін

↑ Контрінсулярні
гормони

↑ Ліполіз у жировій
тканині

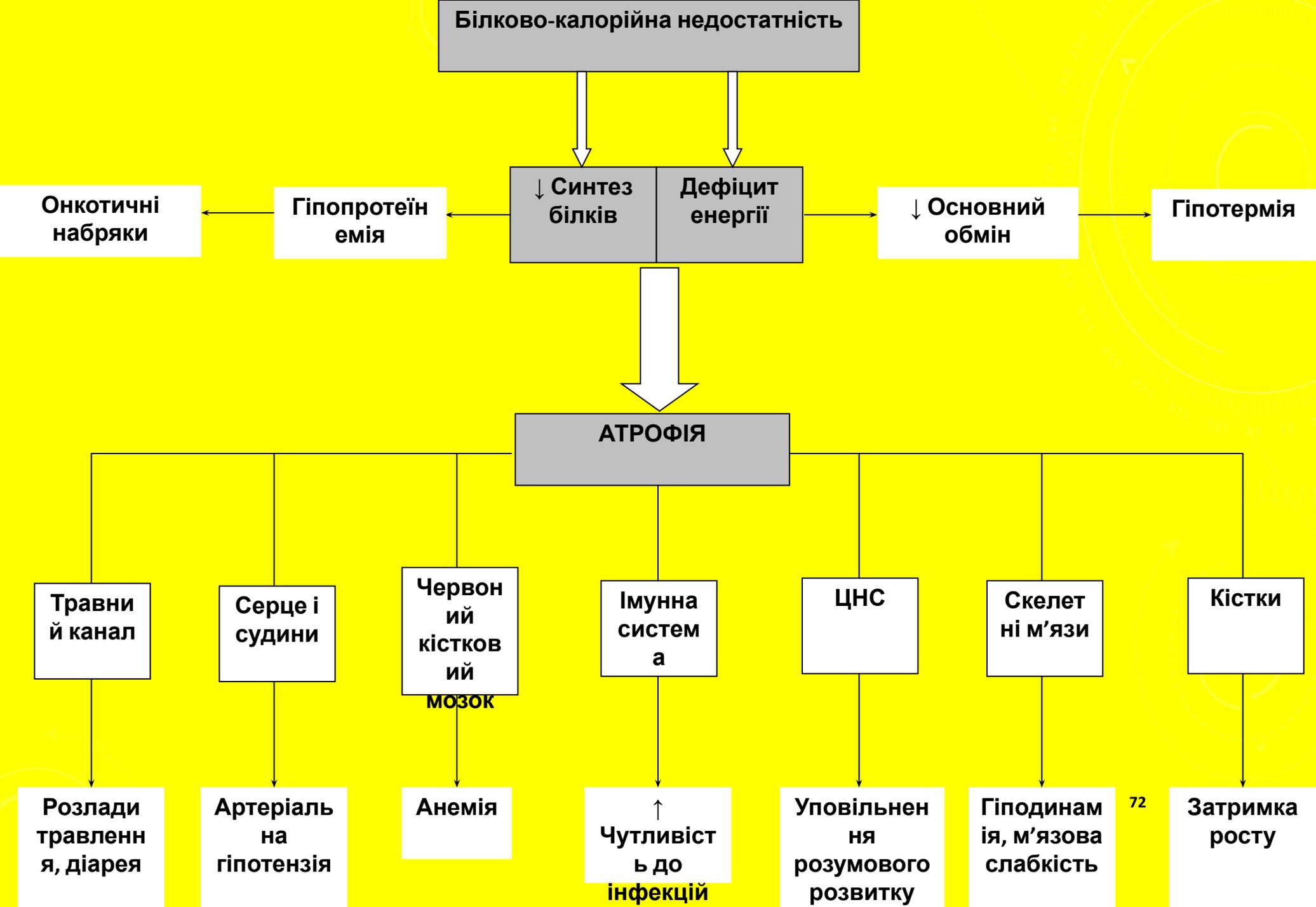
Вільні жирові
кислоти
(гіперліпацідемія)

Кетонові тіла
(кетонемія)

Енергозабезпечення
серцевого м'яза

Ацидоз,
інтоксикація

Енергозабезпечення
головного мозку



Білково-калорійна недостатність

↓ Синтез білків | **Дефіцит енергії**

Гіпопротеїнемія

↓ Основний обмін

Онкотичні набряки

Гіпотермія

АТРОФІЯ

Травний канал

Серце і судини

Червоний кістковий мозок

Імунна система

ЦНС

Скелетні м'язи

Кістки

Розлади травлення, діарея

Артеріальна гіпотензія

Анемія

↑ Чутливість до інфекцій

Уповільнення розумового розвитку

Гіподинамія, м'язова слабкість

72

Затримка росту

Подагра – заболевание, в основе которого лежит

накопление в организме мочевой кислоты (гиперурикемия), которые являются конечными продуктами обмена пуриновых оснований нуклеиновых кислот.

Мочевая кислота откладывается в суставах и хрящах, чему способствует закисление среды при снижении кровообращения.

При взаимодействии мочевой кислоты с бикарбонатами и фосфатами натрия или калия образуются мочевые соли – ураты.

Соли вызывают острое подагрическое воспаление, что сопровождается болью, лихорадкой и приводит к образованию подагрических узлов и деформации суставов.

В современном мире подагрой страдает около 1 %

Увидимся в феврале!

