

# Патология углеводного обмена

## лекция № 11

презентация подготовлена доц.  
Свергун В.Т.

## Содержание:

1. Механизмы регуляции уровня глюкозы в крови (срочный и постоянный).
2. Сахарный диабет I типа. Причины его возникновения. Биохимические сдвиги и метаболические последствия
3. Основные клинические проявления СД, диагностика СД.
4. Гиперинсулинизм
5. Нарушение переваривания углеводов в ЖКТ
6. Галактоземия, фруктоземия
7. Гликогенозы
8. Мукополисахаридозы.

# Роль гомеостаза глюкозы в жизнедеятельности организма

Инсулин-универсальный анаболический гормон, т.к. он обеспечивает транспорт веществ через биомембраны( Гл, ЖК, АК). Это единственный гормон, который направляет глюкозу в клетки.

Инсулин активирует работу Na-K-АТФ-азы, путем стимуляции синтеза ее молекул, усиливает липогенез( переводит избыток ацетил-КоА в ЖК).

**ИНС** влияет на биосинтез белка, улучшает все виды обмена.

Из трех видов транспорта Глюкозы (активный, простая и облегченная диффузия), **ИНС** стимулирует активный транспорт и облегченную диффузию. При дефиците **ИНС** активный транспорт выключается и остается только простая и облегченная диффузия, движущей силой которых является градиент концентрации.

Поэтому системы адаптации организма работают на обеспечение этого градиента( включаются механизмы регуляции уровня Гл в крови, сначала срочный, а потом постоянный.)

# Диабет

Диабет-это выделение чего- либо с мочой, в данном случае сахара.. Выделяют 2 формы диабета.

**1.Диабет 1-го типа**( диабет молодых). Он яв-ся инсулиндефицитным. Возникает до 40 лет

**2.Диабет 2-го типа** ( диабет пожилых, тучных людей, старше 40 лет). Это инсулинрезистентная или инсулинизбыточная форма.

Эта форма связана с резистентностью инсулиновых рецепторов к инсулину, и сопряжена с ожирением, атеросклерозом, гипертонией.

Диабет 1-го типа возникает в результате абсолютного или относительного дефицита **ИНС**.

**Абсолютный дефицит**( полное или почти полное отсутствие) ИНС может быть вызвано повреждением pancreas и разрушением  $\beta$ -островков Лангенгарса, что возможно при кистозах, травмах, хирургических вмешательствах.

Абсолютный дефицит( ИНС есть,но его мало), что связано с несоответствием между инсулиновой продукцией и его потреблением, т.е. ИНС выделяется в недостаточном количестве.



## Причинами диабета могут быть:

- генетические дефекты молекулы ИНС
- генетические дефекты в структуре белков-рецепторов к ИНС
- Действие ИНС блокировано наличием антител
- ИНС очень прочно связан с белком – носителем, что снижает его активность.

Относительный дефицит **ИНС** возникает при избыточной углеводной нагрузке, когда большое количество ИИС уходит на депонирование ГЛ в форме жира, а рецепторы адипоцитов обладают высокисродством к ИНС. Это лежит в основе некоторых форм наследственного ожирения.

Каждый толстый человек это потенциальный диабетик.

Причиной относительного дефицита **ИНС** может быть большая концентрация **контринсулярных гормонов**.

Диабет молодых возникает потому, что в детстве углеводный обмен особенно напряжен.

В организме ребенка интенсивно функционирующая **НС**-- главный потребитель **ГЛ**. Другие ткани в реакциях обмена используют **ЖК**.

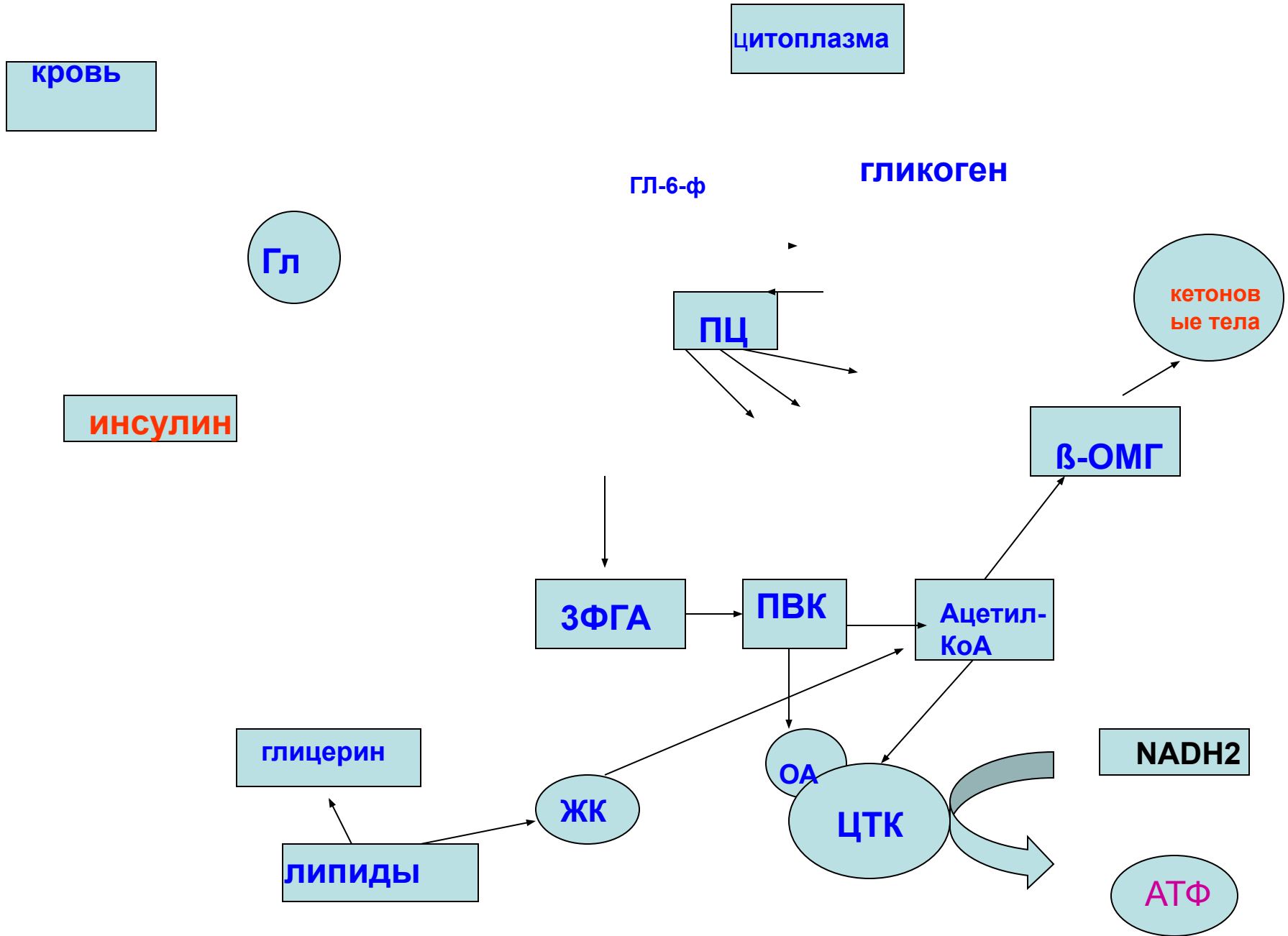
Между потреблением ГЛ и липидов существует конкуренция. Организм ребенка должен обеспечить поступление ГЛ в мозг, а ЖК в периферические ткани. Состояние метаболизма в этом возрасте ( ранне детство) расценивается как препреддиабетическое. Поэтому при испуге ребенка может произойти срыв этого состояния.

Выделяют 4 этапа действия **ИНС**:

1. срочный( через несколько секунд)
2. Через несколько минут
3. Через несколько часов
4. Через несколько суток

Срочный механизм осуществляется на первых этапах: происходит гиперполяризация мембраны-стимулируется работа Na-K-АТФ-азы, и создается мембранный потенциал, необходимый для транспорта субстратов для пластических и энергетических нужд.

Схема -рисовать





При дефиците **ИНС** все пути метаболизма блокируются, т.к. возникает недостаточность ГЛ-6-ф.

Ацетил-КоА не может вступать в ЦТК из-за дефицита ОА, который утилизируется в ГНГ, активность которого повышена.

Дефицит ИНС снижает активность метаболизма ГЛ и аминокислот в тканях, это снимает «инсулиновый тормоз» с катаболических реакций: активируются **липолиз, протеолиз, гликогенолиз.**

Ввиду дефицита Гл-6-, главным образом, в мышечной ткани, нарушается и производство АТФ и ткань находится в состоянии энергетического голода. Это состояние расценивается организмом как ↓ уровня ГЛ в крови (организм ошибается), т.к. в норме существует прямая зависимость между концентрацией ГЛ-6-Ф в тканях и уровнем Гл в крови.

Пока организм «думает», что уровень ГЛ↓, то он включает вначале срочный механизм регуляции, который характеризуется возбуждением симпато-адреналовой системы (учащение сердцебиения, еще больше ГЛ в крови).

Через сутки подключается постоянный механизм: увеличивается концентрация контринсулярных гормонов (адреналина, глюкагона), блокирующие эффекты ИНС, которого и так мало. Подключается ГНГ, начинается протеолиз, липолиз (распад белков мышечной ткани приводит к снижению тонуса мышц и мышечной слабости). Т.о. ситуация еще больше усугубляется.

# Симптомы СД.

**Гипергликемия** создается за счет работы срочного и постоянного механизмов регуляции уровня Гл в крови, а также за счет предшествующего, повышения уровня ГЛ в крови, необходимого для создания градиента концентрации, обеспечивающего транспорт Гл в ткани, путем диффузии.

При превышении почечного порога( 8-10 ммоль/л) Гл сбрасывается в мочу и появляется глюкозурия.

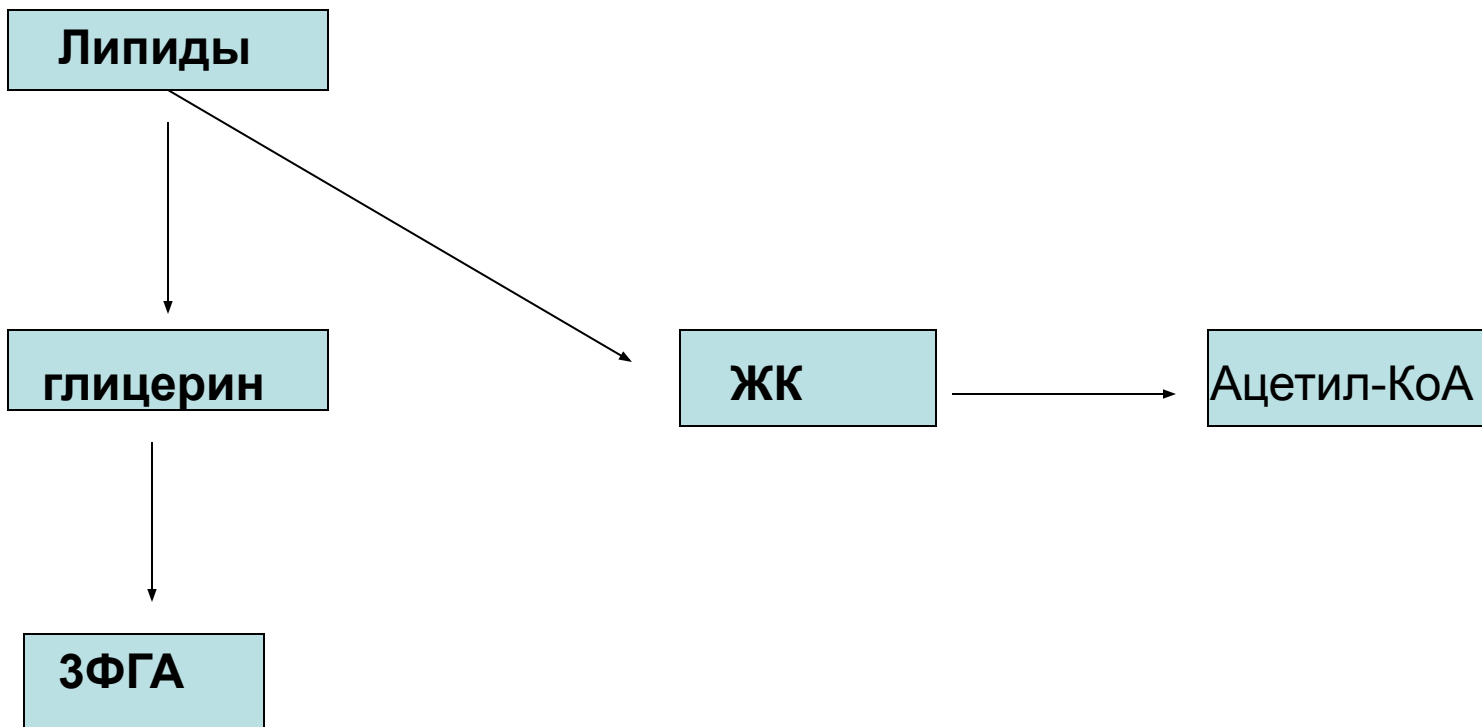
За счет гипергликемии, повышенного уровня аминокислот, аммиака, ЖК, глицерина, кетоновых тел,  $K^+$ , мочевины, повышается осмотическое давление крови( осмоляльность) и формируется гиперосмоляльность.

Увеличение осмоляльности формирует чувство жажды, за счет дегидратации тканей ( вода идет из тканей в кровь). Чувство жажды заставляет больного пить много воды- (**полидипсия** до 140 литров/сутки), следствием чего является мочеизнурение- **полиурия**.

Дефицит Гл в тканях ( не в крови, а в тканях) формирует чувство голода. Более того бесконтрольное потребление пищи (**полифагия**), но при этом человек худеет, масса тела снижается.

Масса тела снижается, т.е. организм всю пищу переводит в Гл (в тканях дефицит), которая « улетает» с мочой. Дефицит энергии в тканях восстанавливается за счет переключения на утилизацию липидов.





Но ацетил-КоА не может включиться в ЦТК из-за дефицита ЩУК ( ОА), который идет на ГНГ. Ацетил-КоА начинает конденсироваться, и из него образуется **β-ОМГ**- предшественник холестерина и кетоновых тел. В результате возникает гиперхолестеринемия( **ГХС**), кетонемия, и кетонурия ( до 5 ч в сутки)т.е. возникает атерогенная ситуация, которая приводит к раннему и прогрессирующему атеросклерозу.

Высокий уровень ГЛ катализирует реакции **неферментативного** гликозилирования, что приводит к изменению структуры белков, базальной мембраны( она становится более толстой, ориентация волокон нарушается и это приводит к нарушению микроциркуляции). Это влечет за собой развитие ангиопатий, прежде всего почечных( нефропатии-разрушение клубочкового аппарата нефронов).

Одним из тяжелых осложнений СД яв-ся гиперосмоляльная кома, возникающая в результате дегидратации тканей, нарушения энергообмена, ацидоз (истощаются буферы крови, т.к. накапливается много кислых продуктов), нарушение электролитного баланса.

При СД вследствие нарушения ПЦ, снижается интенсивность синтетических и регенерирующих процессов, поэтому очень плохо заживают раны, ссадины, медленно образуется костный мозоль после перелома.

Т.к. в основе фагоцитоза также лежит **ПЦ**, то при СД этот путь может тормозиться и развивается фурункулез.

При нарушении синтеза ГАГ( которые входят в состав ткани зубов) снижаются барьерные функции кожи и слизистой. При СД возникает множественный кариес, по 2-м причинам.

1.ГАГ синтезируются под действием **ИНС**, но его мало, поэтому синтез тормозиться.

.

**2.** Высокий уровень ГЛ в крови предполагает повышенное ее содержание и в слюне( как будто во рту все время конфта). Микробы естественной микрофлоры расщепляют ГЛ до конечных продуктов, которые и разрушают эмаль зубов.

При диабете нарушается питание хрусталика, вследствие чего происходит переориентация его волокон, за счет накопления сорбитола, также происходит накопление гликозилированных кристалликов, рассеивающих свет. Следствием всего этого является помутнение хрусталика-**катаракта.**



Нарушение зрения связано также со спазмами сосудов сетчатки (ретинопатия), поражением нервов: снижается толщина миелиновой оболочки, что ведет к нарушению проводимости нервного импульса.

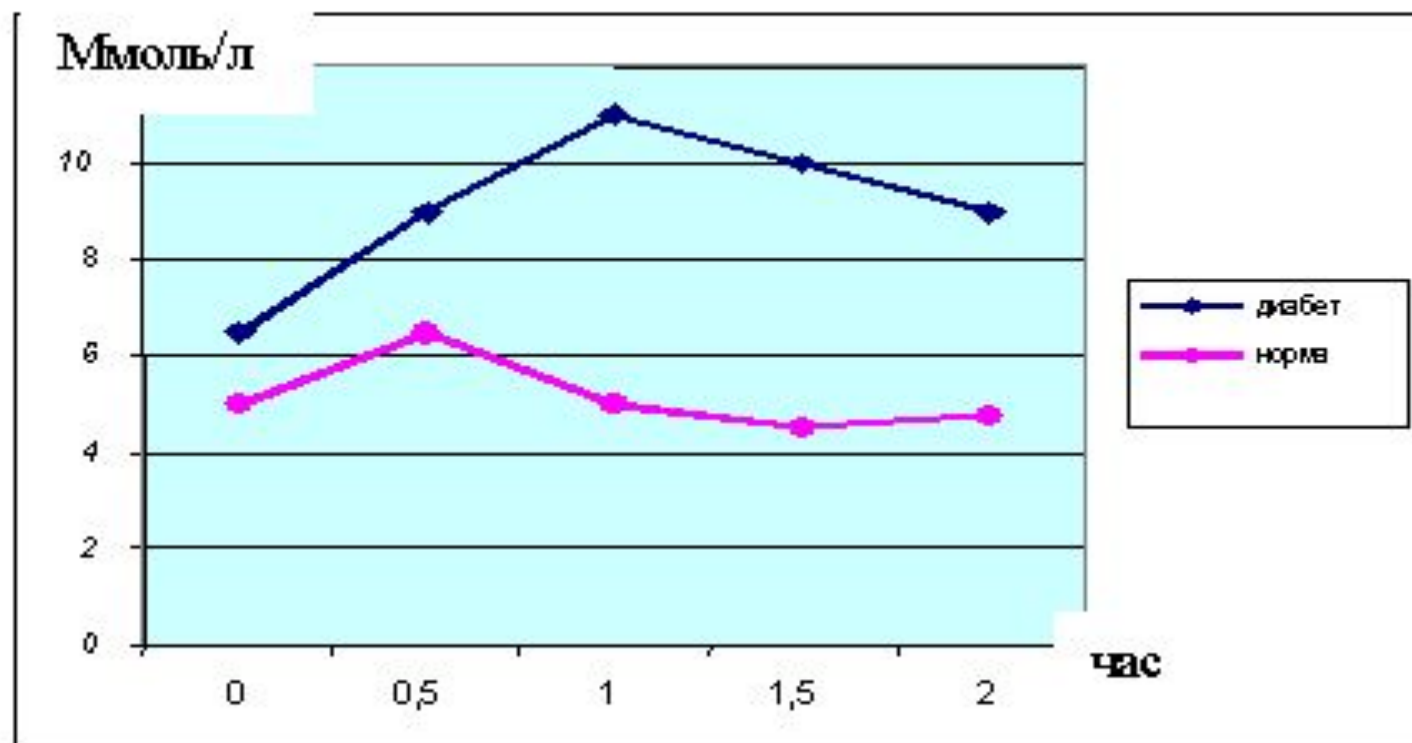
# Диагностика СД

1. По клиническим проявлениям:  
кариес, фурункулез,  
катаракта, атеросклероз, незаживающие  
раны, мышечная слабость.
2. Лабораторная диагностика-  
определение уровня ГЛ в крови натощак.  
При этом дается сахарная нагрузка в  
расчете 1г ГЛ на 1 кг массы тела.

Через час наблюдается подъем уровня ГЛ примерно до 7-7.5 ммоль/л., посленекоторого времени концентрация ГЛ нормализуется, т.к. выделяется ИНС, ( если есть его недостаток, то Гл не снижается).

Изменение ГЛ в крови отражается при помощи **сахарных кривых**. При чем при оценке **сахарных кривых** обращают внимание на время максимального подъема Гл, и время возврата ГЛ к исходному уровню.

# Сахарная кривая в норме и при патологии



Для оценки сахарных кривых используется коэффициент Бодуэна:

$$K_B = \frac{B-A}{A} \times 100\%,$$

Где А-уровень ГЛ натощак, а  
В-максимум Гл в крови после  
нагрузки.

В норме  $K_B = 50\%$ , если выше 80%-  
признак нарушения углеводного  
обмена.

**3. Определение уровня ИНС в крови. ИНС выделяется в pancreas в виде проинсулина, который вскоре активируется путем отщепления C-пептида. ИНС расходуется, а C-пептид остается неизменным, поэтому его уровень характеризует истинную инсулярную активность**

4. Определение уровня гликозилированного Hb, который не способен связывать O<sub>2</sub>. Его повышенный уровень в крови свидетельствует о значительном увеличении концентрации Гл.
5. Определение концентрации фруктозамина.

# Наследственные нарушения углеводного обмена

Нарушения переваривания и всасывания углеводов происходят при атрофических поражениях ЖКТ. Причем нарушается всасывание не только углеводов, но и белков, липидов.



**Патогенез.:** углеводы , проходя через тонкий и толстый кишечник подвергаются микробному гидролизу(сбраживаются) и поскольку путь расщепления углеводов- гликолиз, то образуется много кислых и низкомолекулярных продуктов. В результате нарушается осмотическое давление

В результате нарушается осмотическое давление между полостью кишечника и его стенкой. Чтобы оно нормализовалось стенка кишечника выделяет жидкость в полость. В результате увеличивается кишечное содержимое, концентрация  $\text{CO}_2$ , (за счет декарбоксилирования ПВК), это раздражает хеморецепторы и рефлекторно усиливает перистальтику. В ответ возникают боль, спазмы, диарея.

Длительная диарея приводит к обезвоживанию организма, нарушению водно-электролитного баланса, ацидозу, гемоконцентрации( сгущению крови), нарушению микроциркуляции на уровне мозга, нарушению образования мочи( анурия), и завершается комой и обмороком.

Дисахаридная недостаточность (дисахаридозы) или нарушения мальабсорбции.

**Мальабсорбция**- это всасывание дисахаридов. Нарушение мальабсорбции- состояние при котором имеется недостаточность дисахаридаз( мальтазы, сахаразы, лактазы, тригалазы). Особую опасность представляет у новорожденных. Раньше была причиной детской смертности.

Чаще всего встречается непереносимость лактозы. У индусов 75% населения не имеют фермента лактазы, у нас 85% имеют, а 15% не имеют. В городских условиях люди пьют молоко, содержащее мало лактозы, и у них происходит снижение активности фермента. Но в деревне молоко богато лактозой, поэтому у городского жителя могут ситуация в деревне может изменяться, и часть непереваренной лактозы поступает в кишечник, сбраживается, образуя **НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ И КИСЛЫЕ ПРОДУКТЫ, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ХЕМОРЕЦЕПТОРЫ, И УСИЛИВАЮЩИЕ ПЕРИСТАЛЬТИКУ КИШЕЧНИКА.**

# Мукополисахаридозы

**Мукополисахаридозы** связаны с нарушением синтеза гликозаминогликанов (ГАГ). Наблюдается накопление больших количеств продуктов частичной гидратации ГАГ, это приводит к нарушению структуры соединительной ткани (СТ) костей, хрящей (деформации скелета). Накопление ГАГ в слезной жидкости вызывает закупорку протоков, образование там воспаления.

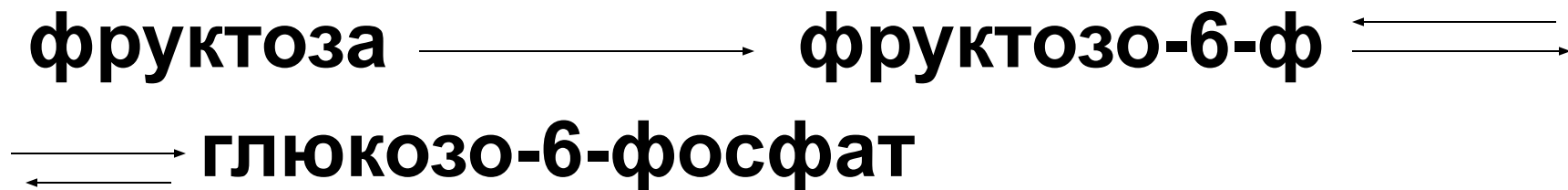
Это врожденные заболевания человека, характеризующиеся избыточным накоплением и выделением олигосахаридных фрагментов протеогликанов. Встречается при недостатке одного или нескольких лизосомальных ферментов. Эти заболевания связаны с нарушением деградации дерматансульфата, либо гепарансульфата (или обоих), последние накапливаются внутри лизосом. Иногда фрагменты этих веществ после частичного расщепления гиалуронидазой находят в моче. Мукополисахаридозы могут быть диагностированы в период беременности при определении активности соответствующих ферментов в клетках амниотической жидкости.

# Галактоземия и фруктоземия

- Фруктоза образуется в кишечнике при гидролизе сахарозы сахаразой; кроме того, в состав фруктов и мёда входит свободная фруктоза, которая легко всасывается. Поступая с током крови в различные органы, фруктоза подвергается следующим превращениям:
  1. **Фосфорилируется гексокиназой** с образованием фруктозо-6-фосфата, который изомеризуется в глюкозо-6-фосфат – центральный метаболит обмена глюкозы. У человека фруктоза в свободном, т.е. нефосфорилированном виде, находится только в семенной жидкости.



гексокиназа АТФ



2. В печени **фосфорилируется** **фруктокиназой** с образованием фруктозо-1-фосфата, который может либо ещё раз фосфорилироваться (при этом образуется фруктозо-1,6-дифосфат), либо расщепляться альдолазой В на две триозы.

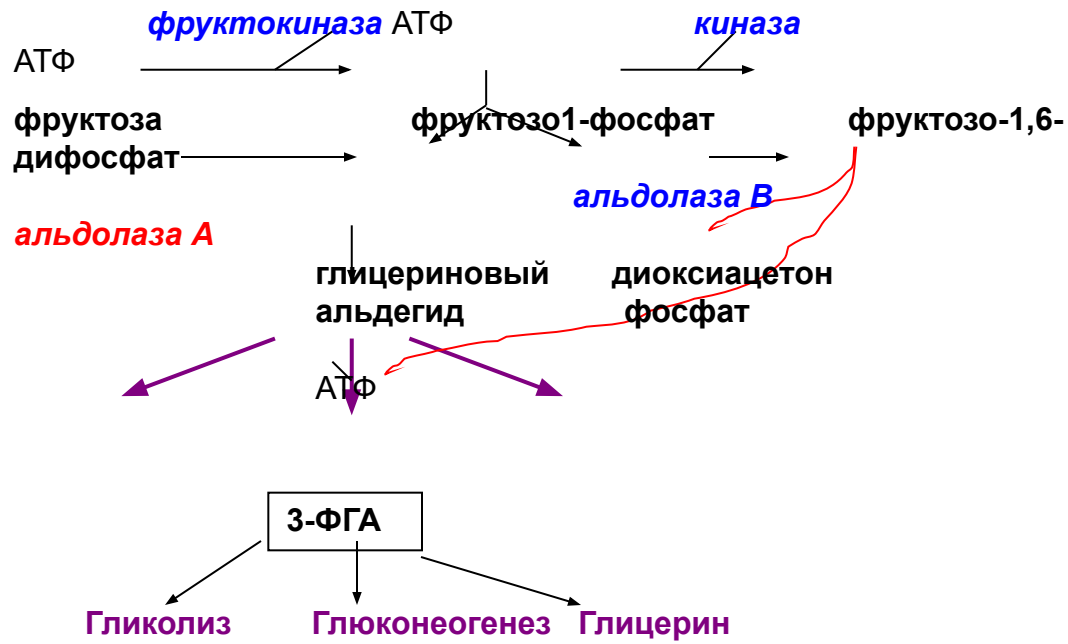
При врождённом недостатке **фруктокиназы** нарушается образование фруктозо-1-фосфата. В связи с блоком этого фермента возможно протекание только гексокиназной реакции, которая приводит к образованию фруктозо-6-фосфата. Однако гексокиназа ингибируется

глюкозой, поэтому фруктоза накапливается в крови и выделяется с мочой (почечный порог для фруктозы низок) – *эссенциальная фруктозурия*.

При недостаточности *альдолазы В* (фруктозо-1-фосфат-альдолазы) в тканях накапливается фруктозо-1-фосфат, являющийся ингибитором альдолазы А.

Дефект альдолаз приводит к нарушениям реакций гликолиза и глюконеогенеза (глицерин может образовываться при распаде липидов).

**фосфофрукто-**

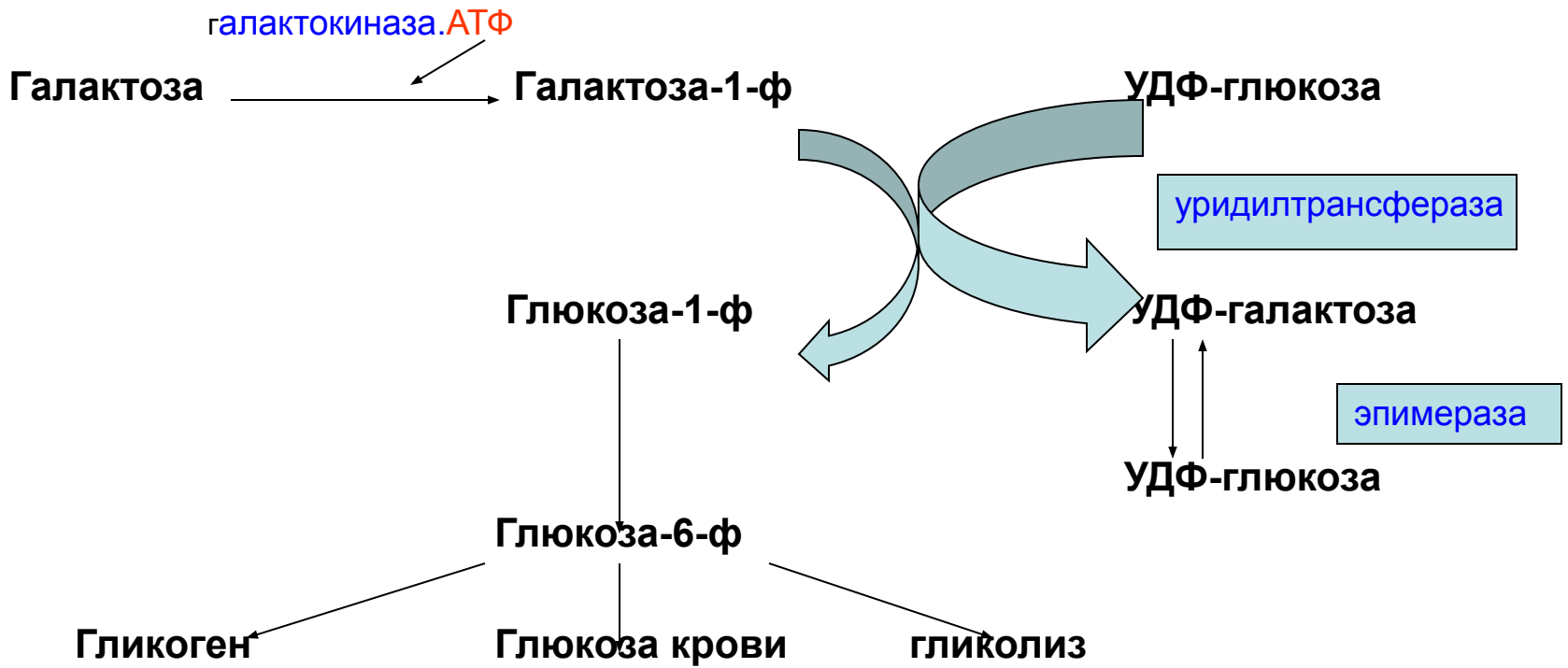


Клинически недостаточность альдолаз проявляется гипогликемией после приёма содержащей фруктозу пищи, в том числе сладких блюд, так как в них кладут сахар (сахарозу). Для гипогликемического синдрома характерны рвота через 30 мин после приёма пищи, холодный пот, судороги, боль в животе, понос. При длительном потреблении небольших количеств фруктозы наблюдаются увеличение печени, общая гипотрофия.

При исключении фруктозы и сахарозы из рациона неблагоприятные симптомы исчезают

Галактоза входит в состав молочного сахара *лактозы*. В печени галактоза фосфорилируется ***галактокиназой*** с образованием галактозо-1-фосфата. Следующая реакция катализируется ***уридилтрансферазой***, переносящей УДФ от УДФ-глюкозы на галактозо-1-фосфат. Наконец, УДФ-галактоза эпимеризуется (***эпимераза***) в УДФ-глюкозу, которая может превращаться в глюкозо-1-фосфат ферментом ***пирофосфорилазой***

Недостаточность **галактокиназы** проявляется катарактой (галактитол – осмотически активное соединение, вызывающее помутнение хрусталика глаза). Наиболее распространённым и тяжёлым является врождённый дефект **уридилтрансферазы** (галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы). Он проявляется синдромом галактоземия. При этом заболевании из-за недостаточности уридилтрансферазы в крови резко повышается содержание галактозо-1-фосфата и галактозы, дающие положительную реакцию на «сахар» крови.





Сахар обнаруживается в моче (галактозурия). Синдром галактоземии проявляется желтухой новорождённых, гепатомегалией, задержкой психического развития. Заподозрить этот дефект можно на основании рвоты, возникающей после кормления ребёнка грудью, поноса, прогрессирующей катаракты.

При исключении из рациона галактозы (молока) проявления заболевания значительно уменьшаются, однако катаракта не исчезает.

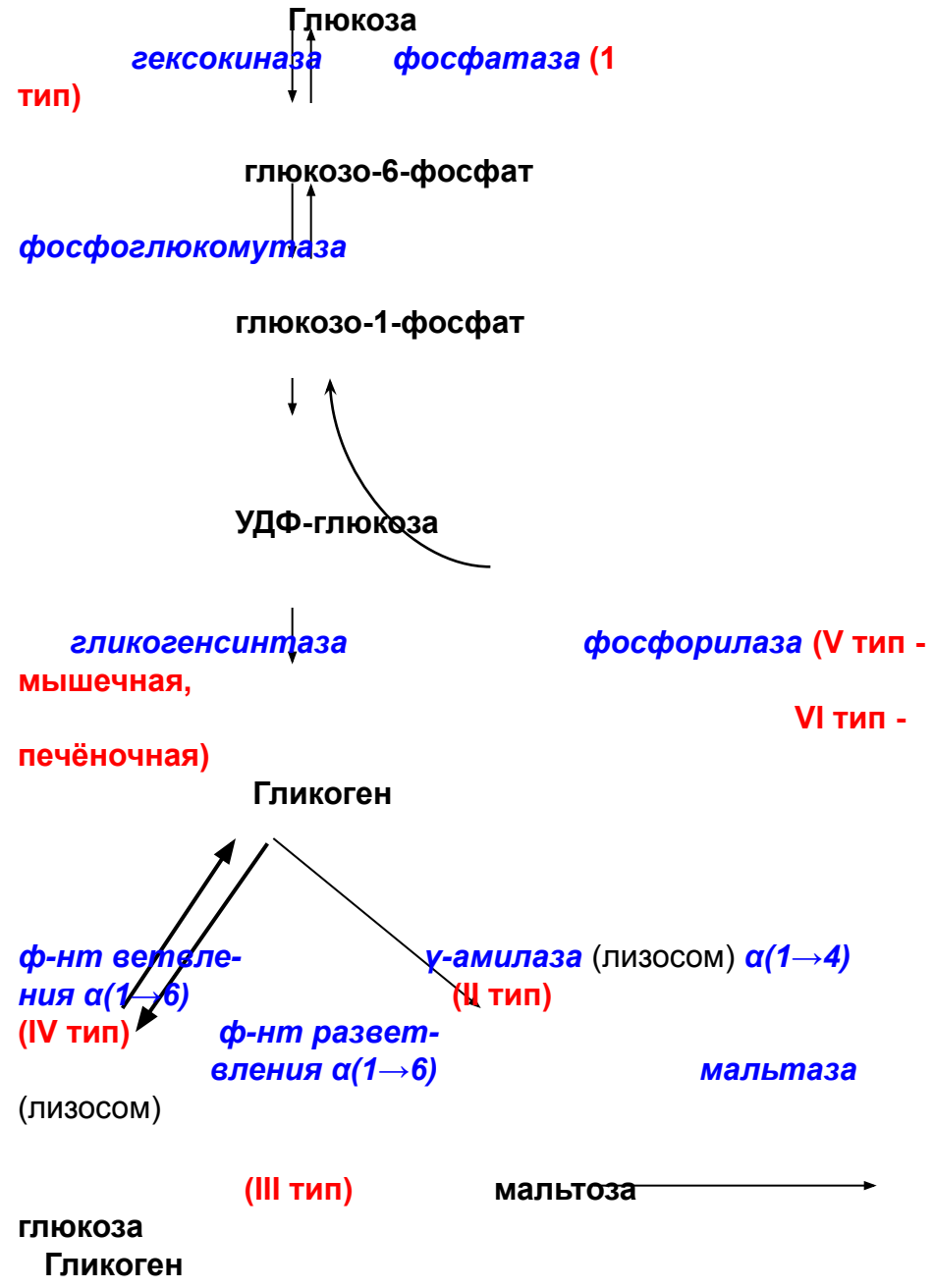
# Гликогеновые болезни

Гликогеновые болезни относятся к наследственным нарушениям обмена. Они делятся на две основных группы:

1. **Гликогенозы** – развиваются в результате недостаточной активности или *отсутствия ферментов*, ответственных за *распад* гликогена.
2. **Агликогенозы** – результат *недостаточности ферментов синтеза* гликогена

В зависимости от места дефекта того или иного фермента распада гликогена гликогенозы подразделяются на несколько типов.

Из гликогенозов наиболее распространён *1 тип (болезнь Гирке)* – результат недостаточности **глюкозо-6-фосфатазы**. Характеризуется резкой гипогликемией натощак, особенно после сна; накоплением гликогена в гепатоцитах, что приводит к гепатомегалии и нарушению функции печени, а также почек.



*2 тип* – отсутствие ***γ-амилазы*** . Отмечается генерализованное поражение всех органов.

*3 тип* – дефект ***фермента разветвления*** (амило-1,6-гликозидазы). В печени и мышцах накапливается гликоген, молекула которого имеет очень длинные боковые ветви, так как она не может быть расщеплена в местах ветвления.

*4 тип* – дефект ***фермента ветвления***. Структура молекулы гликогена представлена очень короткими ветвями.

*5 тип (болезнь Мак Арделя) и 6 тип (болезнь Герше)* – недостаточность ***фосфорилазы***.

Структура гликогена при этом не нарушена. 5 типу гликогенозов относят дефект фосфорилазы мышц, 6-й – печени. Соответственно, клиническая симптоматика 5 типа характеризуется резкой мышечной слабостью (из-за отсутствия распада гликогена страдает энергетика мышцы), 6 типа – гепатомегалией и накоплением гликогена в лейкоцитах.

Имеются также и некоторые другие разновидности гликогенозов

Характерным для всех гликогенозов является гепатомегалия, мышечная слабость, гипогликемия натощак. Введение адреналина таким больным вызывает не гипергликемию, а гиперлактатацидемию. Жизнь таких больных укорачивается.

При **агликогенозах** в результате нарушения синтеза гликогена страдают энергетические ресурсы клетки.