

Регуляция и патология углеводного обмена

Содержание углеводов в крови

Глюкоза - основной углевод крови.

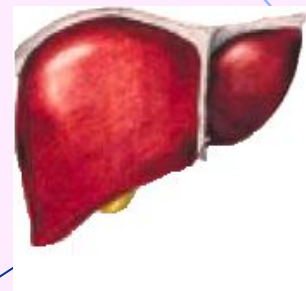
- 3,3 – 5,5 ммоль/л – нормогликемия,
- уровень глюкозы менее 1,7 ммоль/л – смертелен.
- 90% углеводов крови составляет глюкоза, также содержатся пентозы, фруктоза, при патологии – галактоза.
- Концентрация глюкозы в крови определяется соотношением между интенсивностью поступления в кровотоки и выходом из крови.

Пути поступления глюкозы в кровь и ее использования



Кишечни
к

пища



ь

Гликогенолиз

Глюконеогенез

Глюкоза

Транспорт внутрь
клетки и окисление
до CO_2 , H_2O и
энергии (70%) в
ткани мозга,
мышцах, жировой
ткани

Синтез гликогена в
печени и
мышцах (3-5%)

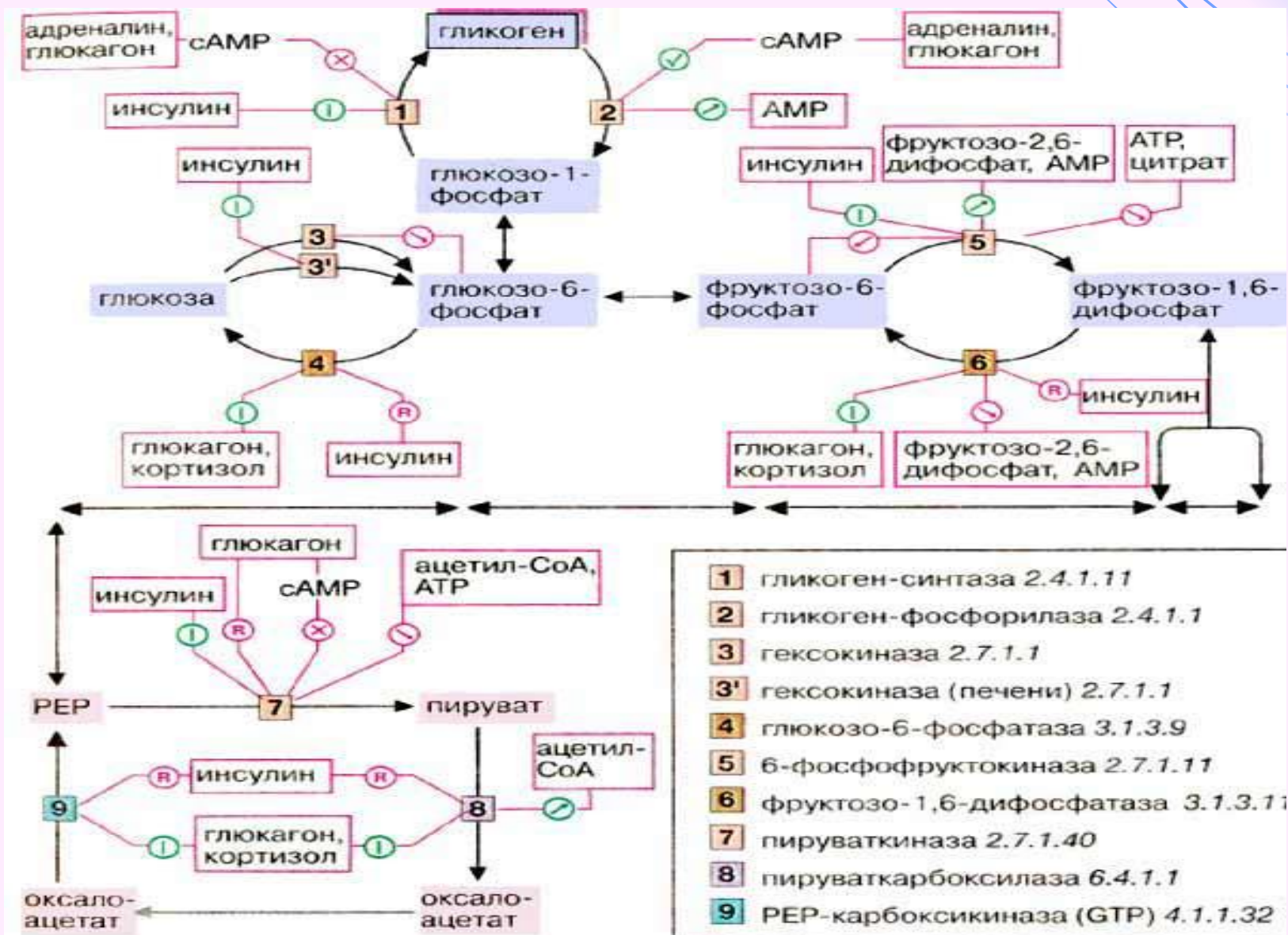
Синтез липидов
в жировой ткани
и печени

Уровни регуляции содержания глюкозы в крови

Регуляция содержания глюкозы в крови осуществляется на уровне:

- субстрата,
- регуляторных ферментов,
- взаимодействия циклов (эффект Пастера),
- ЦНС,
- гормонов.

Регуляция уровня глюкозы в крови



Гормоны, регулирующие углеводный обмен

Гормоны, понижающие глюкозу крови:

- инсулин.

Контринсулярные гормоны:

- адреналин,
- глюкагон,
- глюкокортикоиды,
- тироксин,
- СТГ.

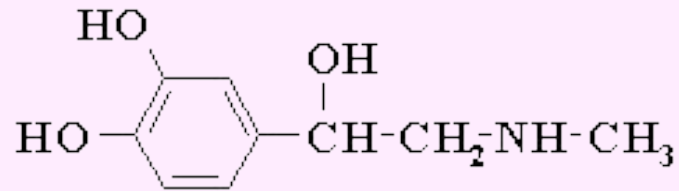
Регуляция синтеза и секреции инсулина и глюкагона

- Синтез и секреция инсулина и глюкагона регулируются глюкозой. При повышении концентрации глюкозы в крови секреция инсулина увеличивается, а глюкагона – уменьшается.
- При пищеварении уровень инсулина высокий, а глюкагона – низкий.
- В постабсорбтивный период уровень инсулина низкий, а глюкагона – высокий. Концентрация глюкозы в крови в этих условиях поддерживается за счёт процессов распада гликогена в печени и глюконеогенеза.

При голоде

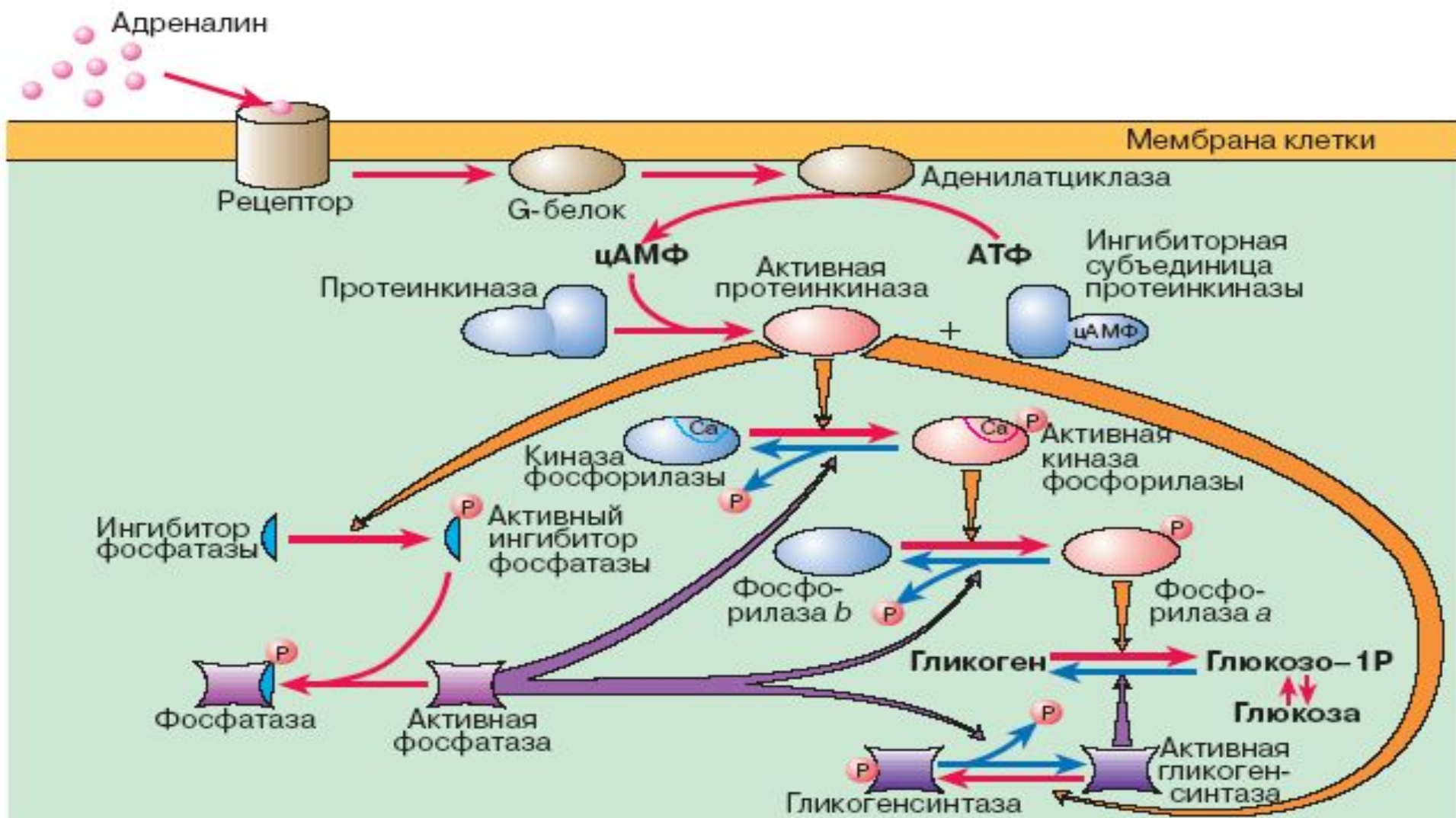
- В течение 12-часового голодания гликоген печени – основной поставщик глюкозы.
- Низкий инсулин – глюкагоновый индекс вызывает активацию гликогенфосфорилазы и мобилизацию гликогена.
- Через сутки после последнего приёма пищи гликоген печени полностью исчерпан и глюконеогенез - единственный поставщик глюкозы в крови.

Адреналин

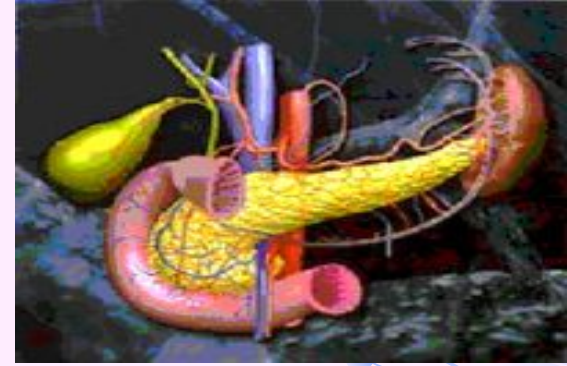


- активирует фосфоорилазу мышц и печени,
- тормозит синтез гликогена (подавляет гликогенсинтетазу),
- стимулирует глюконеогенез из лактата,
- активирует распад липидов в жировой ткани

Влияние адреналина на обмен гликогена



Глюкагон



- активирует фосфоорилазу печени,
- активирует глюконеогенез из аминокислот, ускоряет протеолиз,
- стимулирует распад жира в жировых депо,
- тормозит синтез жира и холестерина.

Соматотропный гормон

- оказывает глюкозосберегающее действие за счёт активации липолиза,
- осуществляет переключение на использование ВЖК,
- тормозит транспорт глюкозы в клетку,
- стимулирует секрецию инсулина и глюкагона.

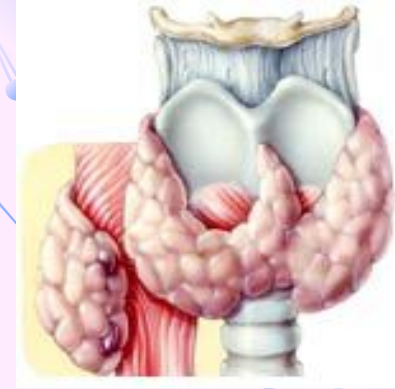


Глюкокортикоиды

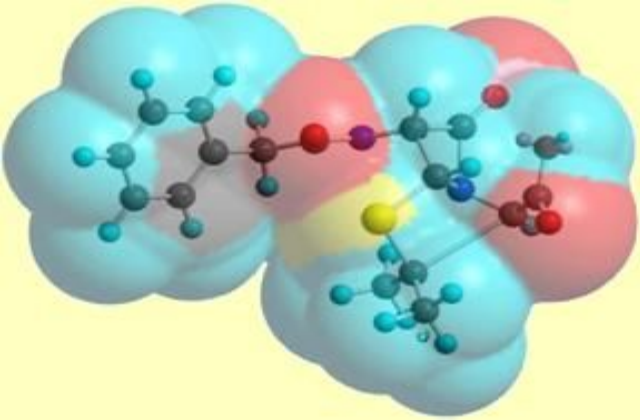


- активируют глюконеогенез из аминокислот,
- стимулируют гликогенолиз,
- тормозят потребление глюкозы тканями,
- вызывают распад белков в мышцах, соединительной ткани, лимфоцитах,
- активируют распад липидов.

Тироксин



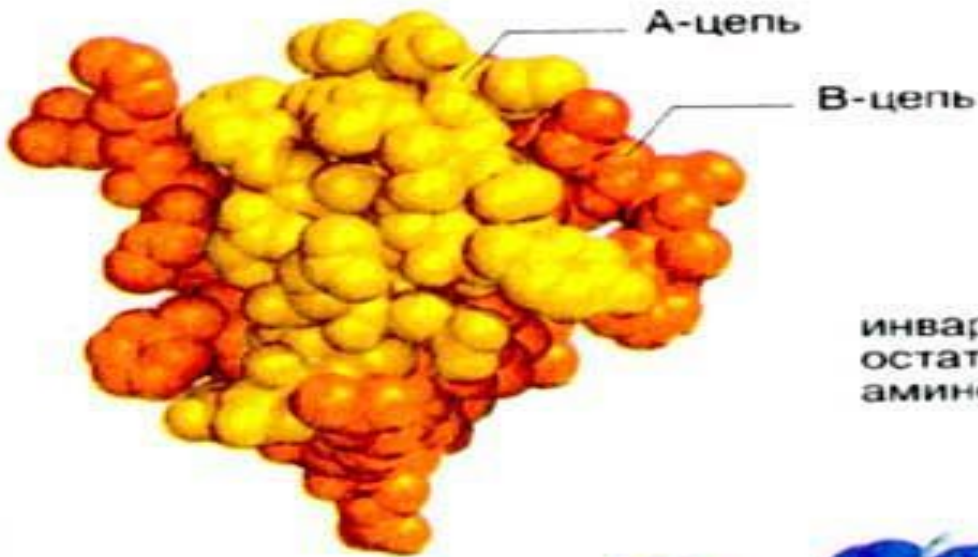
- усиливает всасывание глюкозы из кишечника,
- тормозит синтез жира из глюкозы,
- в больших дозах стимулирует распад белка, липидов, активирует глюконеогенез.



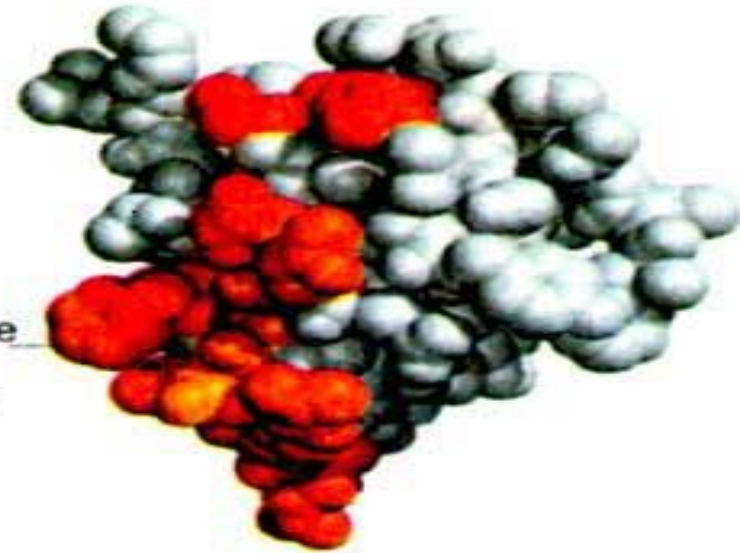
Инсулин

- простой белок,
 - молекулярная масса 60 000,
 - содержит 51 АМК,
 - состоит из двух полипептидных цепей: α и β .
- α -цепь содержит 21 АМК, а β -цепь – 30 АМК.

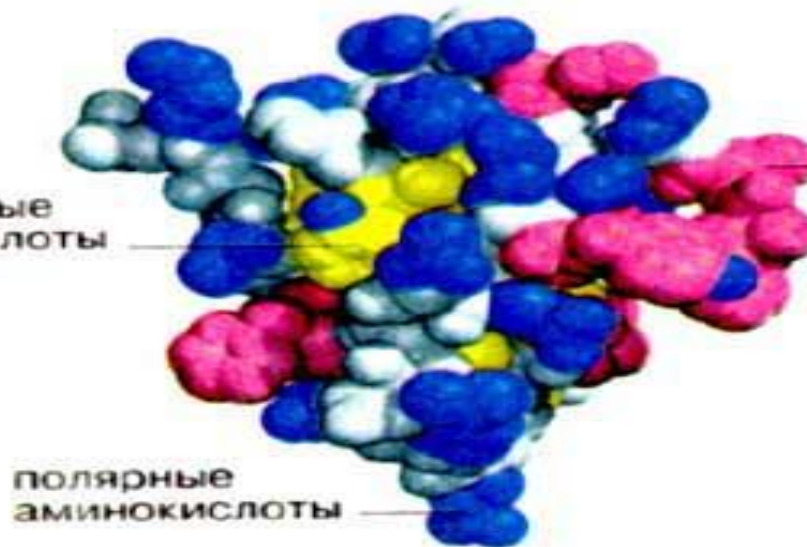
Структура инсулина



инвариантные
остатки
аминокислот



неполярные
аминокислоты

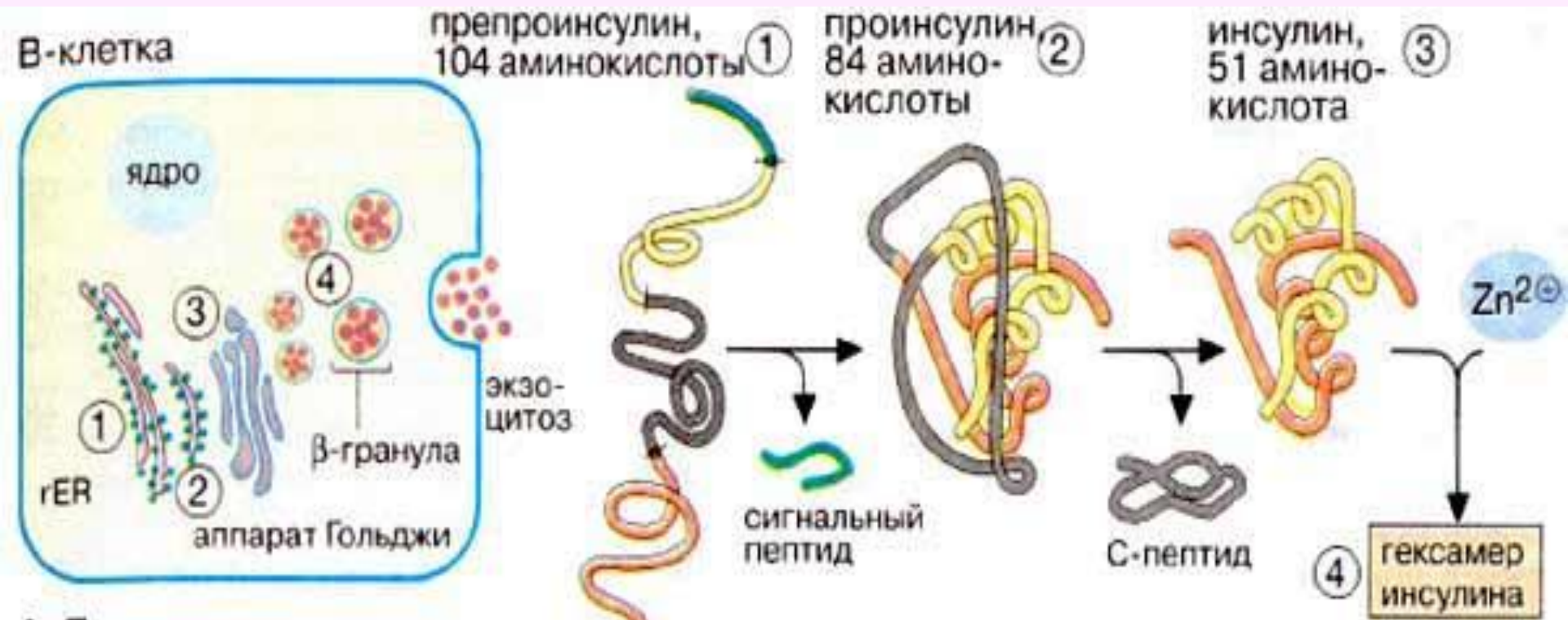


полярные
аминокислоты

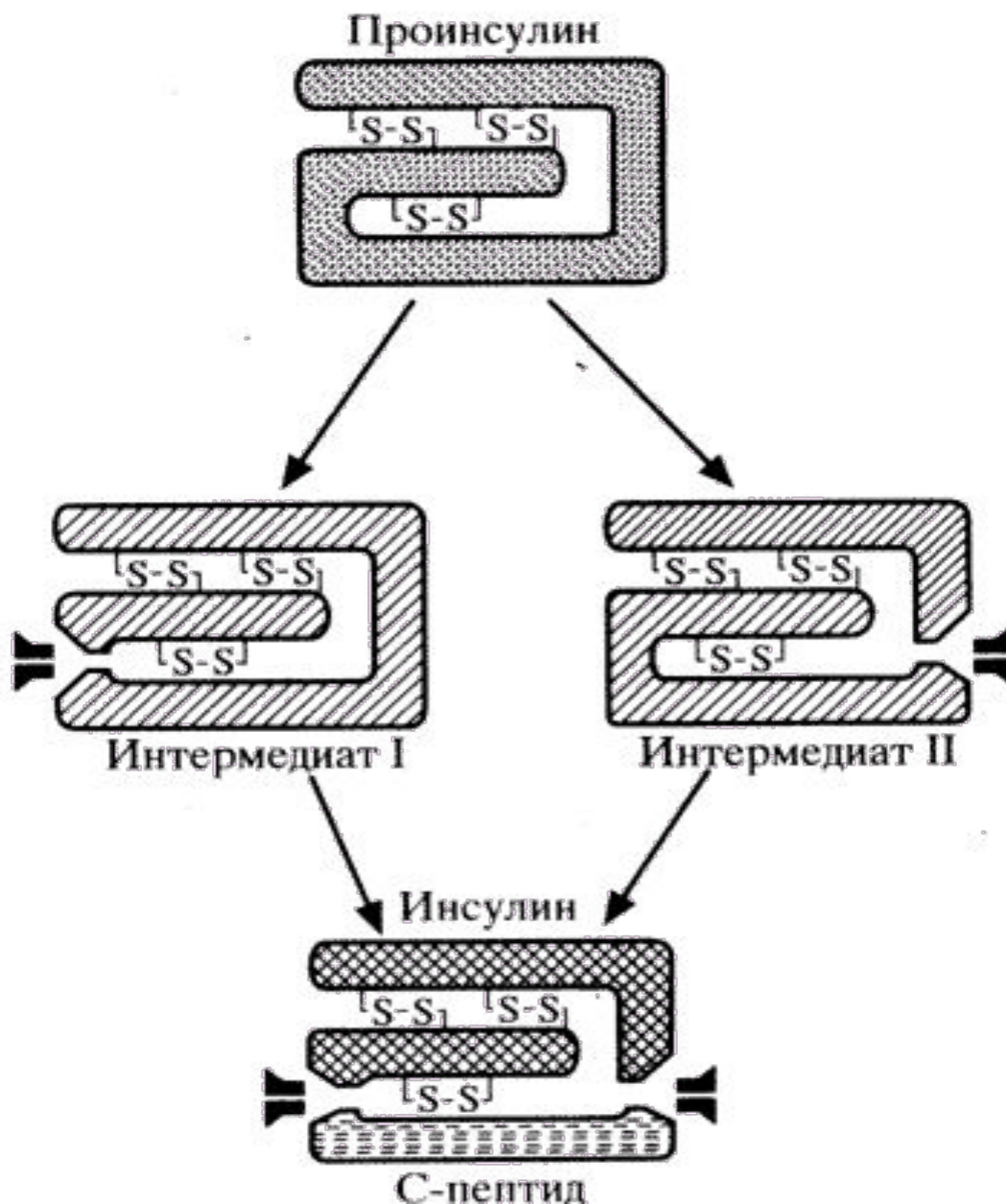
аминокислоты,
осуществляющие
контакты между
мономерами при
их сборке в димер
или гексамер

Синтез инсулина

Синтезируется инсулин β -клетками островков Лангерганса в виде проинсулина (84 АМК), который путём ограниченного протеолиза превращается в инсулин. При этом от проинсулина отщепляется С-пептид из 33 АМК.



Образование инсулина из проинсулина



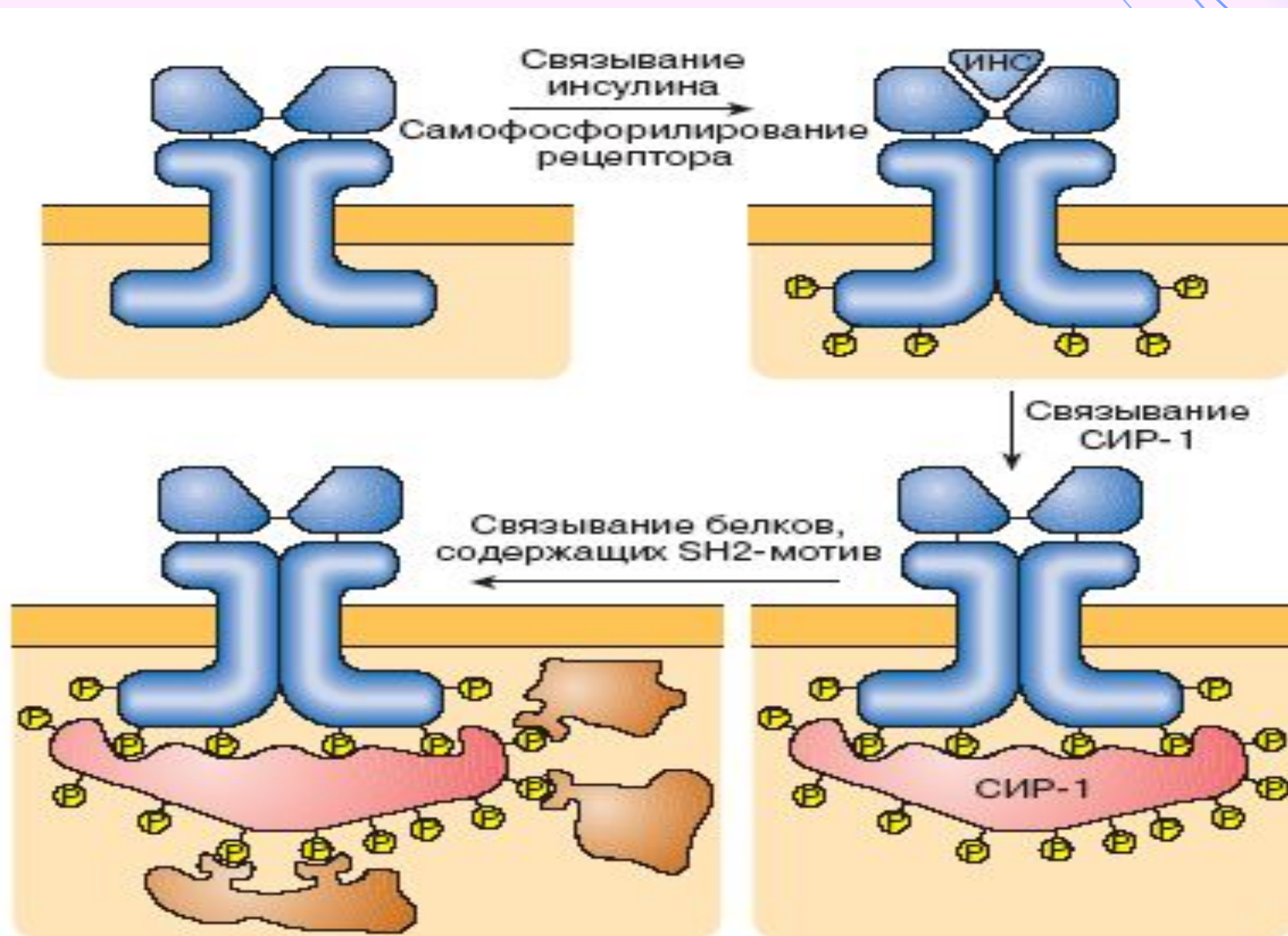
Секреция инсулина

- секреторная реакция β -клеток на глюкозу является Ca^{2+} -зависимой,
- СТГ, глюкагон и другие гормоны влияют на секрецию инсулина,
- секреция возрастает при приёме богатой белками пищи (арг, лей).

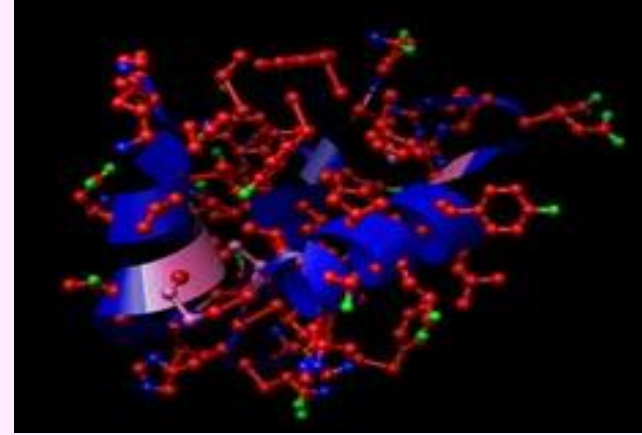
Рецепторы инсулина

- обеспечивают реализацию эффектов инсулина на мишени,
- вызывают активацию аденилатциклазы с образованием цАМФ, который при участии ионов кальция и магния регулирует утилизацию глюкозы и синтез белка.

Схема строения инсулинового рецептора



Различают свободный и связанный инсулин.



- **Свободный инсулин**

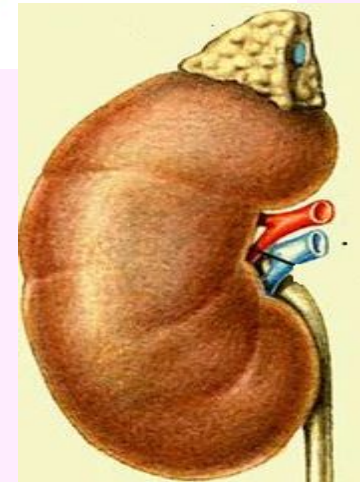
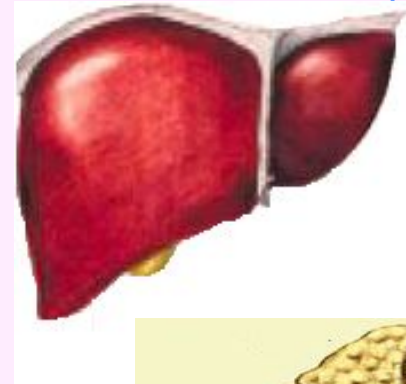
- форма, которая хорошо реагирует с антителами к кристаллическому инсулину,
- стимулирует поглощение глюкозы жировой и мышечной тканями.

- **Связанный инсулин**

- комплекс инсулина с белками сыворотки — трансферрином и α -глобулинами,
- резерв инсулина в русле крови

Метаболизм инсулина

- 40-60 % инсулина метаболизируется в печени при участии инсулиназы,
- 40% инсулина расщепляется в почках.



Влияние инсулина на обменные процессы

Инсулин – анаболик, стимулирует синтез:




- гликогена,
- белков,
- нуклеиновых кислот,
- ЛИПИДОВ

и тормозит их распад.

Действие инсулина

- повышает проницаемость клеточных мембран для глюкозы и усиливает потребление её тканями (активация белка-транспортера глюкозы),
- активирует гексокиназную реакцию, индуцирует синтез глюкокиназы,
- активирует гликолиз,
- активирует синтез гликогена, тормозит его распад,
- активирует пентозный цикл,
- активирует дихотомический распад глюкозы,
- тормозит глюконеогенез,
- при действии инсулина снижается концентрация цАМФ, повышается концентрация цГМФ,
- в тканях стимулирует биосинтез нуклеотидов и нуклеиновых кислот,
- стимулирует биосинтез жирных кислот, нейтрального жира (из углеводов),
- усиливает биосинтез ДНК, РНК, АТФ,
- оказывает белоксберегающее действие.

Органы – мишени инсулина и характер метаболического влияния

Эффект	<p><i>Печень</i></p> 	<p><i>Жировая ткань</i></p>  <p>жировая ткань</p>	<p><i>Мышцы</i></p> 
<p><i>Анти-катаболический</i></p>	<p style="text-align: center;">Торможение</p> <pre> graph TD T[Торможение] --- L1[гликогенолиза, глюконеогенеза] T --- L2[липолиза] T --- L3[распада белков и выхода аминокислот] </pre> <p>гликогенолиза, глюконеогенеза</p> <p>липолиза</p> <p>распада белков и выхода аминокислот</p>		
<p><i>Анаболический</i></p>	<p style="text-align: center;">Активация</p> <pre> graph TD A[Активация] --- L1[синтеза гликогена и жирных кислот] A --- L2[синтеза глицерина и жирных кислот] A --- L3[синтеза белка, гликогена] </pre> <p>синтеза гликогена и жирных кислот</p> <p>синтеза глицерина и жирных кислот</p> <p>синтеза белка, гликогена</p>		

Значение инсулина

- анаболик,
- противостоит группе контринсулярных гормонов,
- регулирует уровень глюкозы в крови — 3,3-5,5 ммоль/л.

Гипергликемия

```
graph TD; A[Гипергликемия] --> B[Физиологическая]; A --> C[Патологическая]; B --> D[Алиментарная]; B --> E[Эмоциональная]; D --- D_desc[Возникает после приёма пищи]; E --- E_desc[Наблюдается при стрессе]; C --- C_desc[Возникает при:]; C_desc --- C_list["1) сахарном диабете, 2) избытке контринсулярных гормонов, 3) расстройствах мозгового кровообращения."];
```

Физиологическая

Алиментарная

Возникает после приёма пищи

Эмоциональная

Наблюдается при стрессе

Патологическая

Возникает при:

- 1) сахарном диабете,
- 2) избытке контринсулярных гормонов,
- 3) расстройствах мозгового кровообращения.

Глюкозурия – появление глюкозы в моче.

- Наблюдается, если гипергликемия более 9,3 ммоль/л, то есть превышает почечный порог.

Возникает при:

- нарушении углеводного обмена,
- повреждениях почек,
- острых инфекциях,
- сотрясении головного мозга.

Гипогликемия- снижение содержания глюкозы крови.

Симптомы гипогликемии сходны с симптомами гипоксии:

- головокружение,
- обморок,
- ступор,
- кома.

Причины гипогликемии

- голодание,
- усиленная мышечная работа,
- введение инсулина,
- инсулинома,
- злокачественные опухоли из-за повышенной утилизации глюкозы,
- алкоголизм (угнетение глюконеогенеза),
- заболевания почек,
- нарушения функции печени,
- гипофизарная, надпочечниковая, тиреоидная недостаточность,
- беременность и лактация,
- гликогенозы.

Сахарный диабет –

группа обменных заболеваний, характеризующихся гипергликемией, которая является результатом дефекта секреции или действия инсулина или обоих процессов.

- Сахарный диабет – тяжёлое распространённое эндокринное заболевание, связанное с абсолютным или относительным дефицитом инсулина, сопровождается нарушением всех видов обмена.

Способствуют развитию сахарного диабета:

- стрессы,
- избыток углеводов и жиров в питании
- гиподинамия,
- ожирение,
- экологическое неблагополучие,
- артериальная гипертензия.



Дефицит инсулина возникает при:

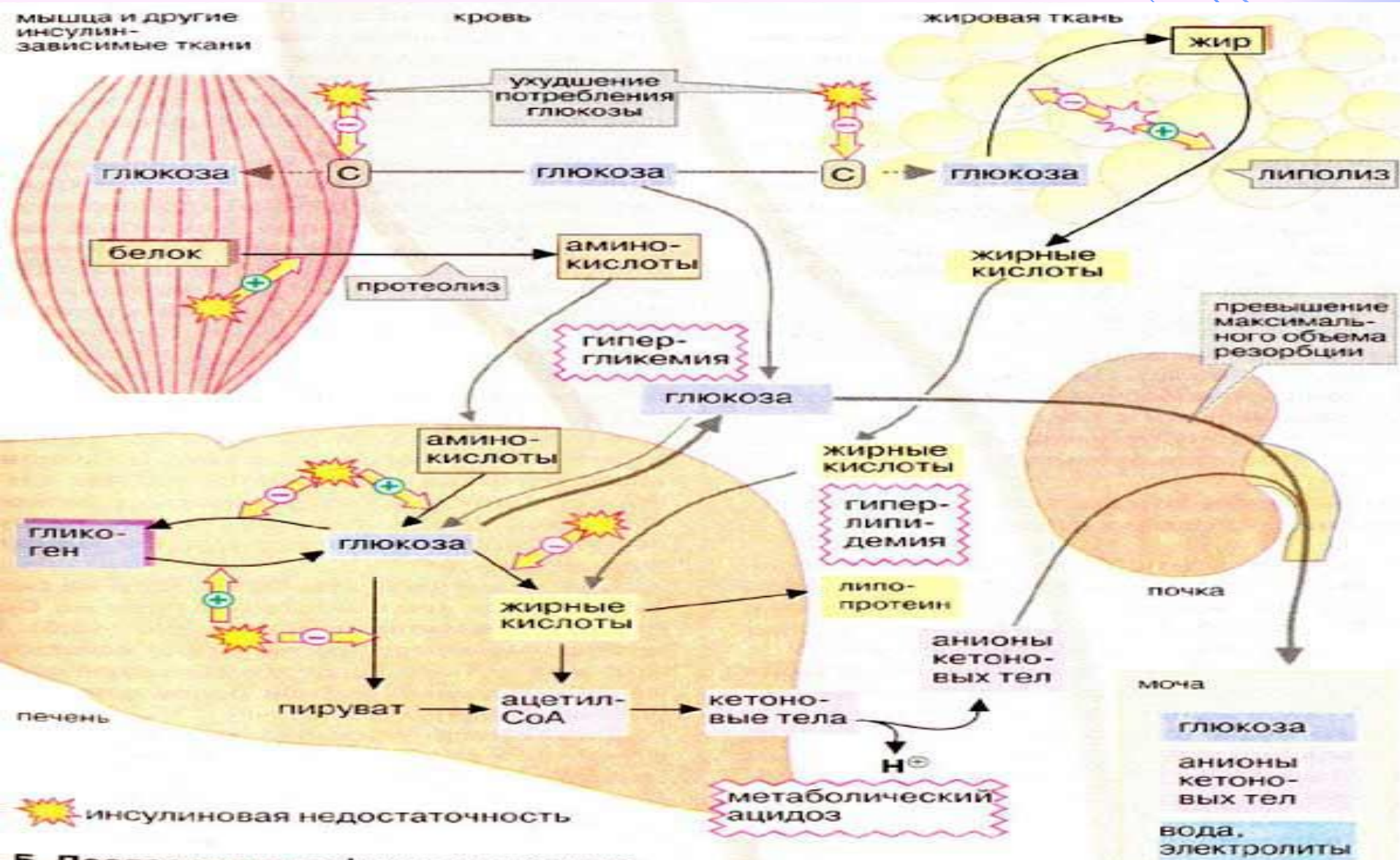
- поражении поджелудочной железы,
- нарушении перехода проинсулина в инсулин,
- нарушении молекулярной структуры инсулина,
- дефекте рецепторов в органах-мишенях,
- усиленном действии инсулиназы,
- избытке контринсулярного гормона.

Типы сахарного диабета

- **Сахарный диабет I типа** – инсулинозависимый.
Возникает при разрушении β -клеток из-за аутоиммунных реакций.
Абсолютный дефицит инсулина.
- **Сахарный диабет II типа** – инсулиннезависимый.
Возникает из-за повреждения механизмов передачи инсулинового сигнала в клетки-мишени или нарушения секреции инсулина.
Относительный дефицит инсулина.

	<i>ИЗСД</i>	<i>ИНЗСД</i>
1. Инсулиновая недостаточность	абсолютная	относительная
2. Аутоиммунный процесс против β -клеток pancreas	есть	отсутствует
3. Первичная инсулинорезистентность	отсутствует	есть
4. Связь с тучностью	нет	есть
5. Риск кетоацидоза	высокий	низкий
6. Чаще болеют	дети, молодые люди	люди среднего возраста, пожилые
7. Начало болезни	острое	постепенное
8. Концентрация инсулина в плазме крови	низкая или отсутствует	нормальная или повышенная

Последствия дефицита инсулина



Характерные симптомы сахарного диабета

1. Гипергликемия вызвана:

- нарушением проницаемости глюкозы в ткани,
- усилением гликогенолиза,
- усилением глюконеогенеза,
- действием контринсулярных гормонов.

2. Глюкозурия.

3. Полиурия и полидипсия (жажда).

4. Кетонемия и кетонурия.

5. Азотемия и азотурия.

6. Снижение антиоксидантной защиты.

Механизм развития кетоацидоза

- Дефицит инсулина и резкое повышение концентрации всех контринсулярных гормонов – причина активации липолиза и мобилизации СЖК, что способствует активной продукции кетоновых тел.
- Жиры используются в качестве источника энергии, ацетил-КоА идёт на синтез кетоновых тел.

Диагностика сахарного диабета

- анализ крови, слезы,
- тест толерантности к глюкозе (ТТГ),
- определение глюкозы и ацетона в моче.

Тест толерантности к глюкозе – исследование способности использовать глюкозу при нагрузках.



Методика проведения:

1. Натощак измеряют уровень сахара крови.
2. Испытуемый выпивает стакан сладкого чая (нагрузка). 1г глюкозы на 1 кг массы тела.
3. Через 2 часа вновь определяют уровень сахара крови.

В норме уровень глюкозы в крови:

- натощак 3,3-5,5 ммоль/л,
- через 2 часа после приёма пищи менее 7,8 ммоль/л, в моче сахар отсутствует,
- максимально поднимается (не более 80% от исходного) через 60 минут, затем снижается и через 3 часа нормализуется.

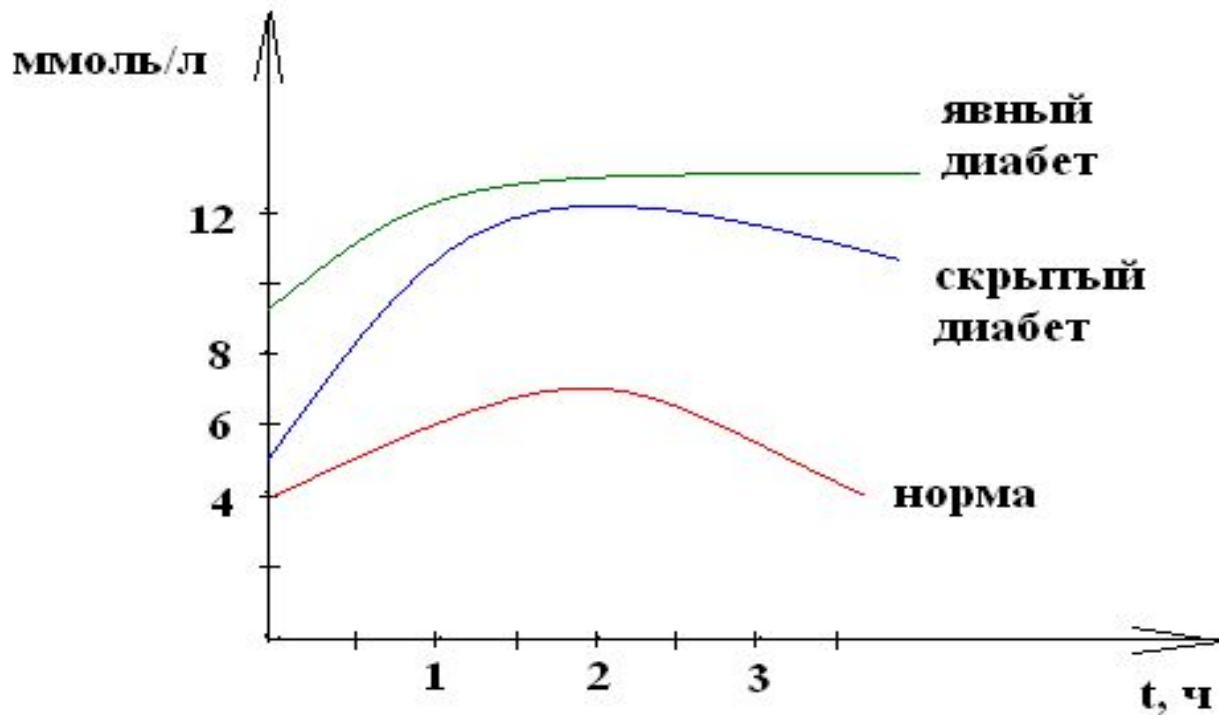
При латентном сахарном диабете нарушена толерантность к глюкозе

- уровень глюкозы натощак может быть в норме (менее 6,7 ммоль/л),
- через 2 часа после приёма пищи уровень глюкозы в крови не более 7,8 – 11,1 ммоль/л,

При явном сахарном диабете:

- уровень глюкозы натощак повышен (более 6,7 ммоль/л),
- через 2 часа после нагрузки – более 11,1 ммоль/л.

Сахарная кривая



1. Фаза –рефлекторная.
2. Выраженная гипергликемия.
3. Инсулиновая фаза.

Коэффициент Бодуэна

$$K \text{ Бодуэна} = \frac{B - A}{A} * 100\%$$

- А – уровень глюкозы натощак,
- В- максимальный уровень глюкозы в крови после нагрузки.
- коэффициент больше 80% при нарушении углеводного обмена.

Значение ТТГ

- Тест толерантности к глюкозе даёт возможность диагностировать скрытый диабет.

Биохимия осложнений сахарного диабета

- макроангиопатия (атеросклероз сосудов),
- микроангиопатия (капилляры почек, сетчатки),
- нейропатия (нарушение проводимости периферических и вегетативных нервов),
- дегидратация, ацидоз.

Патогенез макроангиопатии и нейропатии

- В основе патогенеза лежит сорбитоловый путь метаболизма глюкозы:



- Сорбитол плохо проникает через клеточную мембрану, клетки набухают, нарушается их функция.

Патогенез микроангиопатии (диабетической нефропатии)

В патогенезе большую роль играет неферментативное гликозилирование (НГ) – химическая конденсация белка и редуцирующего моносахарида.

- Глюкоза конденсируется с гемоглобином, альбумином.
- Помимо белков крови НГ подвергаются структурные белки организма (коллаген, протеины базальной мембраны). При этом утолщается базальная мембрана, сужается просвет капилляров, нарушается кровоток клубочков, ухудшается фильтрующая функция почек.

Эндогенная интоксикация

– ключевое звено в патогенезе сахарного диабета и его осложнений.

Компоненты эндогенной интоксикации:

- кетоновые тела,
- продукты ПОЛ,
- гликозилированные белки,
- лактат.

Методы неинвазивной экспресс-диагностики сахарного диабета

- ношение браслета для получения пота с последующим определением в нём содержания глюкозы (в кожу вводится стимулятор потоотделения),
- определение активности ферментов в слезе,
- тест-полоски для определения глюкозы в поте, моче,
- в слюне больных сахарным диабетом увеличены ГАГ, сиаловая кислота (из-за усиления катаболизма в соединительной ткани),
- определение инсулина в слюне детей для оценки обеспеченности инсулином,
- определение концентрации С-пептида в моче и слюне (показатель функции инсулярного аппарата).

Метаболические маркеры степени декомпенсации сахарного диабета

1. Уровень глюкозы крови
2. Гликемический профиль
3. Гликированный гемоглобин
4. Фруктозамин
5. Показатели липидного обмена: содержание общего холестерина, холестерина ЛПНП, холестерина ЛПВП, триглицеридов.
6. Содержание фибриногена, оценка агрегационной способности тромбоцитов.

Мукополисахаридозы

- редкие наследственные заболевания, обусловленные дефицитом ферментов, участвующих в расщеплении ГАГ в соединительной ткани различных органов.
- В моче повышено содержание ГАГ (дерматансульфата, кератансульфата, хондроитинсульфата, гепаринсульфата).
- Вызывают резкое нарушение развития ребёнка.

Недостаток пируваткиназы

- влечёт за собой недостаточное образование АТФ, что сопровождается повреждением эритроцитарной мембраны.



Гликогенозы –

редкие наследственные энзимопатии, которые возникают при отсутствии фермента синтеза или распада гликогена.



Агликогеноз

Дефект фермента гликогенсинтазы.

Клинические проявления:

- тяжелая гипогликемия натощак,
- умственная отсталость,
- судороги,
- рвота.

Рекомендуются частые приёмы пищи, богатой глюкозой и белками.

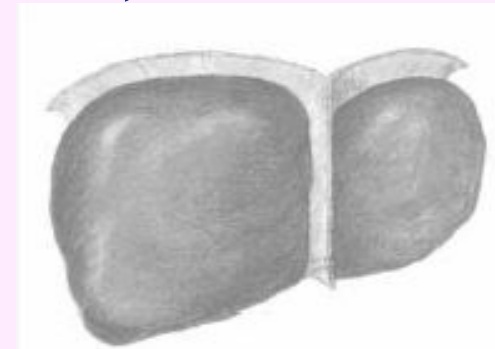
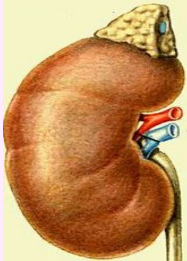
Болезнь Гирке (I тип)

Вызывается отсутствием глюкозо-6-фосфатазы.

Гепато-ренальный гликогеноз.

Клинические проявления:

- нарушается нормальная структура гликогена,
- гепатомегалия,
- гипогликемия натощак,
- дети отстают в росте.



Рекомендуется частое кормление пищей, богатой глюкозой.

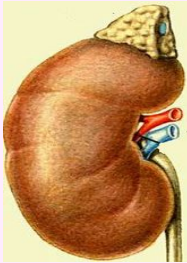
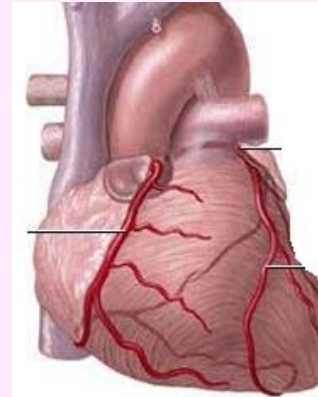
Болезнь Помпе (II тип)

Возникает при дефекте фермента кислой α -гликозидазы.

Сердечный гликогеноз.

Клинические проявления:

- гликоген накапливается в лизосомах,
- гипертония и кардиомегалия,
- поражение сердца, печени, селезёнки, мышц, почек, нервной системы.

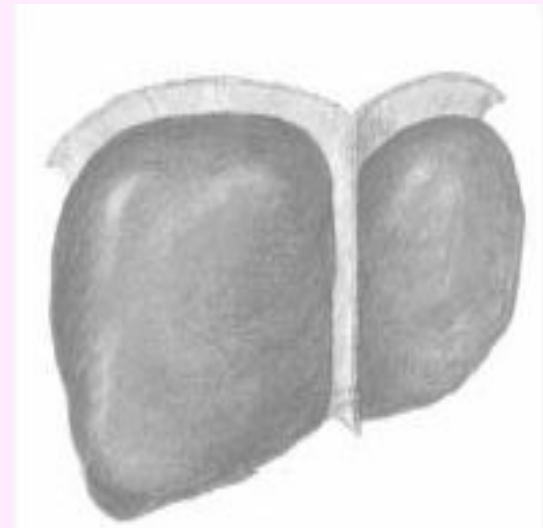


Болезнь Кори (III)

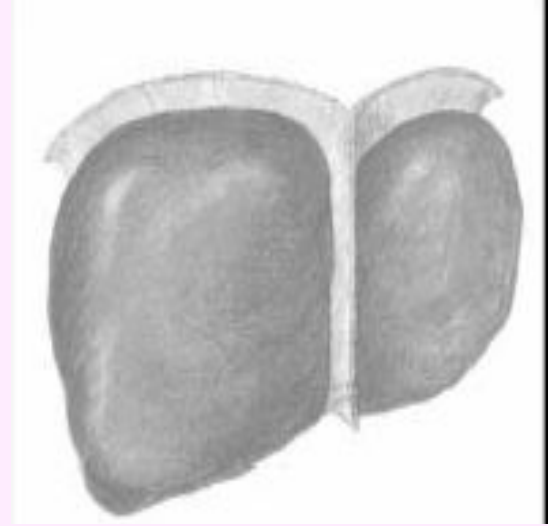
Дефект амило-1,6-гликозидазы.

Клинические проявления:

- в печени накапливается аномальный гликоген,
- гепатомегалия,
- задержка роста,
- снижение уровня сахара в крови,
- гипогликемия натощак.



Болезнь Гесса (IV тип)



Дефект фосфорилазы печени.

Клинические проявления:

- гепатомегалия из-за избытка гликогена в печени,
- гипогликемия,
- отставание в росте.

Рекомендуется потребление углеводов в виде крахмала.

Болезнь Андерсена (VI тип)

Дефект ветвящего фермента.

Клинические проявления:

- отставание в физическом и умственном развитии
- атрофия мышц,
- цирроз печени,
- гепато- , спленоmegалия,
- смерть на первом году жизни.



Болезнь Мак-Ардля (V тип)

Возникает при отсутствии фосфоорилазы мышц.

Проявляется по-разному в зависимости от возраста:

- до 20 лет – мышечная слабость,
- 20-40 лет – мышечные боли, судороги, миоглобинурия,
- более 40 лет – миодистрофия.



Диагностика гликогенозов

- Тест толерантности к глюкозе.
- Исследование сахара крови.
- Биопсия печени.
- Определение активности ферментов.