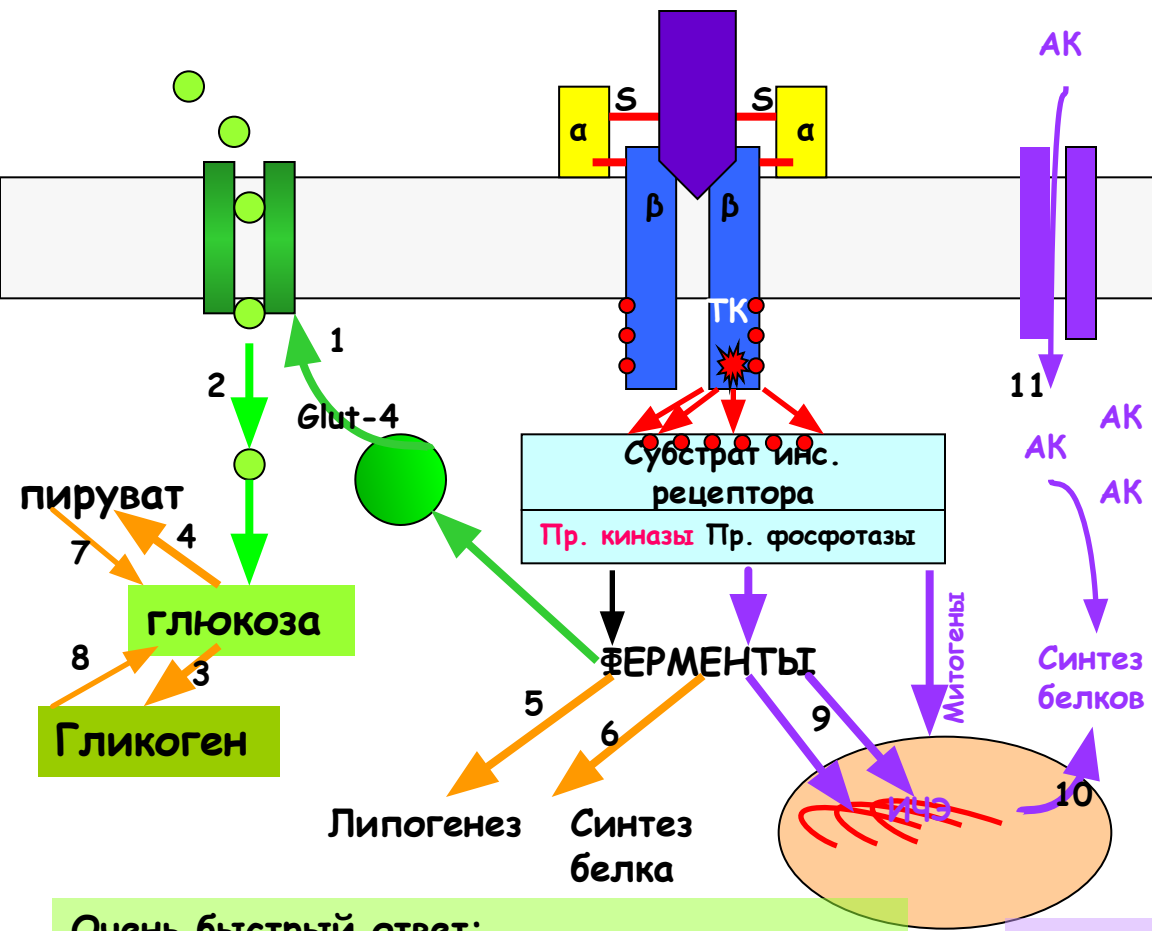


ИНСУЛИН - действие на клетку



- Связывание с рецептором
- Конформация рецептора
- Активация тирозинкиназы рецептора
- Автофосфорилирование тирозина
- Повторное изменение конформации рецептора
- Контакт с СИР
- Фосфорилирование тирозинов на СИР
- Активация Пр.киназ, пр. фосфотаз и ферментов, связанных с СИР

Очень быстрый ответ:

1. Встраивание Glut-4 в мембрану
2. Усиление транспорта глюкозы в 20 раз

Быстрый ответ

активирует:	ингибирует :
3. Гликогенез	7. Глюконеогенез
4. Гликолиз	8. Гликогенолиз
5. Липогенез	
6. Синтез белков	

Медленные ответы:

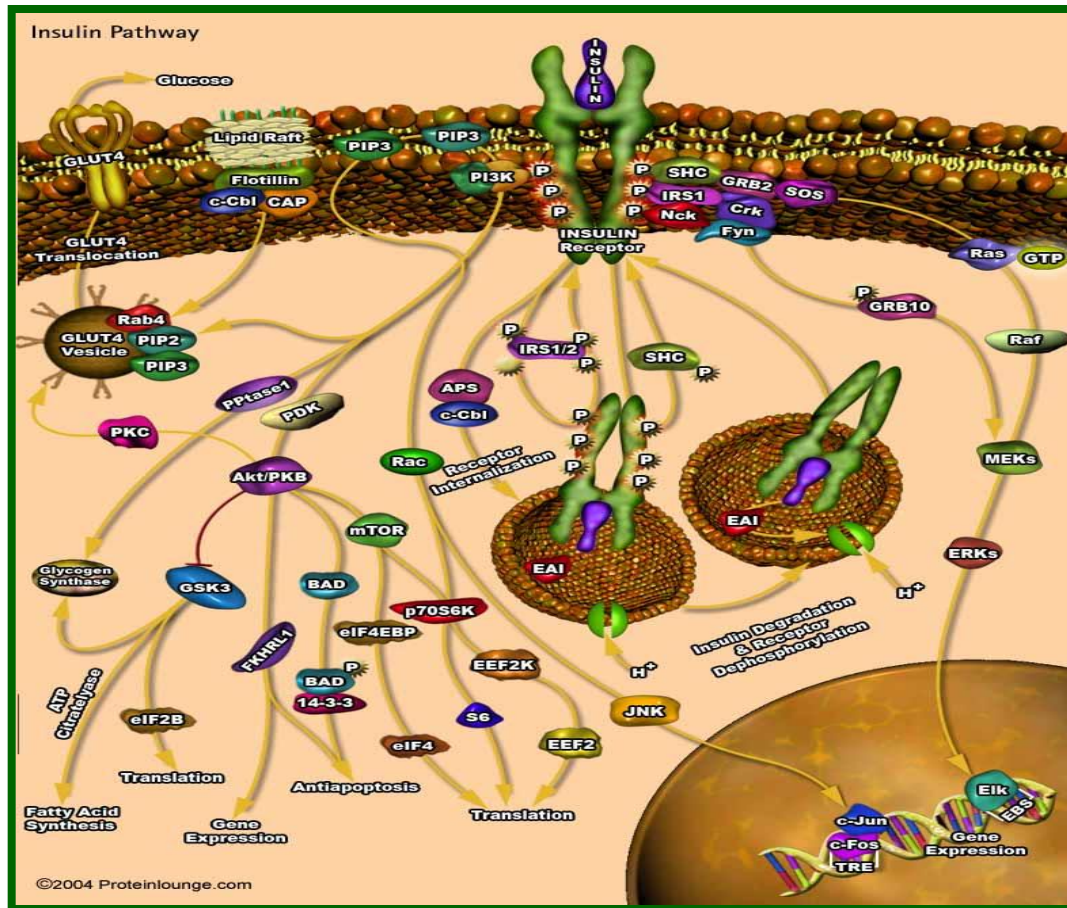
Стимулирует

- деление клеток, рост тканей
- синтез de novo метаболитических ферментов

9. Связанные с СИР пр.киназы через ИЧЭ изменяют активность ядерных белков. Активация синтеза белков
10. Активация транспорта АК, ионов, воды

ИНСУЛИН - саморегуляция чувствительности

ИНТЕРНАЛИЗАЦИЯ РЕЦЕПТОРОВ ИНСУЛИНА



САМАЯ КОРОТКАЯ ПЕТЛЯ ООС

Инсулин усиливает деградацию своих рецепторов, подавляет ферменты синтеза рецепторов
Чем < в плазме инсулина, тем > рецепторов и > чувствительность к нему

Низкий инсулин - высокая чувствительность (спортсмены, подростки, после голода!!!!!!),
Высокий инсулин - низкая чувствительность (ожиревшие или стареющие люди)

ИНСУЛИН - метаболизм углеводов

ПЕЧЕНЬ

Активирует:

захват глюкозы из крови (Glut4) (1),
отложение гликогена (2),
гликолиз (3).

Подавляет: гликогенолиз (4),
глюконеогенез (5),

накапливается АцКоА (6),
стимулирует синтез СЖК из АцКоА (7)

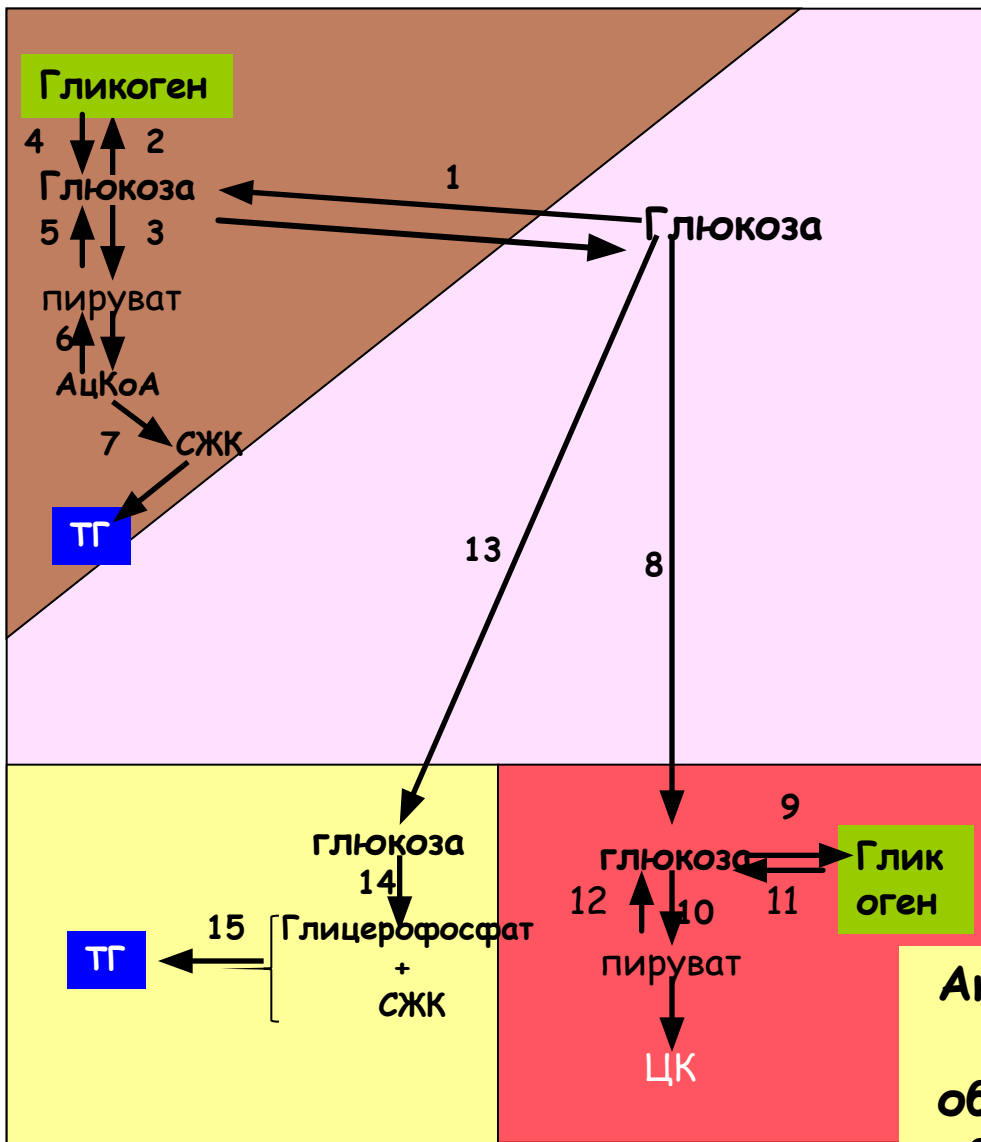
МЫШЦЫ

Активирует: захват глюкозы из
крови (Glut4) (8),
отложение гликогена (9),
гликолиз, ЦК (10)

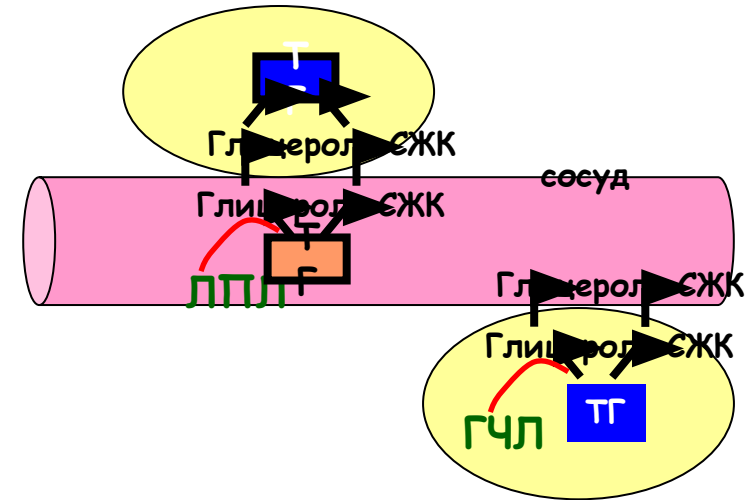
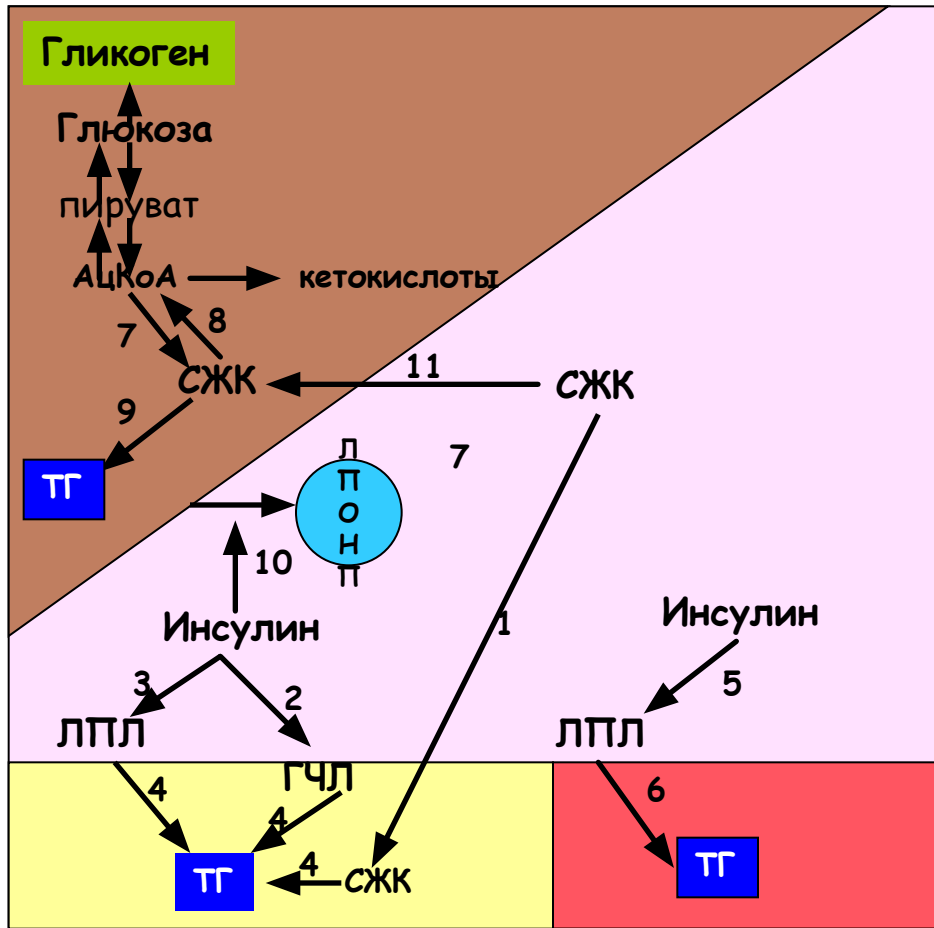
Подавляет: гликогенолиз (11),
глюконеогенез (12)

ЖИРОВАЯ ТКАНЬ

Активирует: захват глюкозы из
крови (Glut4) (13),
образование глицерофосфата (14),
образование ТГ (15)



ИНСУЛИН - метаболизм жиров



1 ЖИРОВАЯ ТКАНЬ

Липогенное действие

1. усиливает захват СЖК
2. подавляет ГЧЛ
3. активирует ЛПЛ
4. стимулирует образование ТГ

2 МЫШЦЫ

Антилипогенное действие

5. подавляет ЛПЛ
6. подавляет образование ТГ

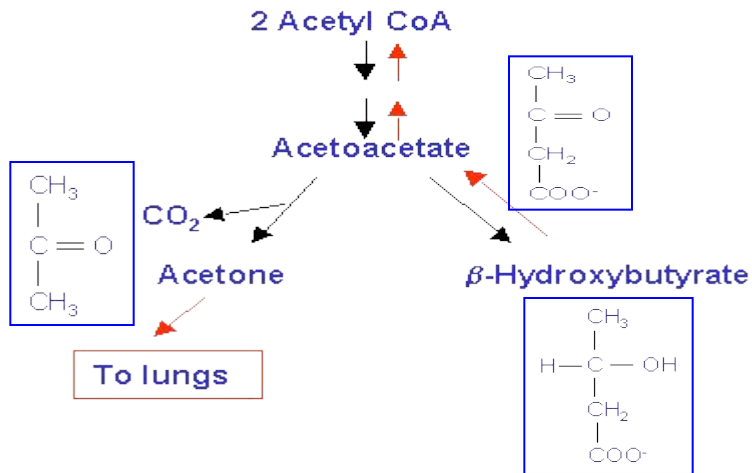
ПЕЧЕНЬ Липогенное действие

7. стимулирует синтез СЖК из АцКоА
8. подавляет бета-окисление СЖК
9. активирует ферменты синтеза ТГ
10. подавляет синтез ЛПОНП

Антикетогенное действие

11. подавляет захват СЖК из крови

ИНСУЛИН - антикетогенное действие



Кетоновые тела - продукты недоокисления СЖК или избытка АцетилКоА

Образуются при голодании или диабете, когда идет интенсивное окисление СЖК

При диабете - кетацидоз (в крови) и кетонурия (моче) так как снижена чувствительность к инсулину.

ИНСУЛИН - метаболизм белков

ИНСУЛИН - (АНАБОЛИЧЕСКИЙ ГОРМОН) из семейства ростовых факторов (соматомедин, нервные, эпидермальные ростовые факторы)

Стимулирует:

Захват АК
Захват Mg, Ca⁺⁺, P
Транскрипцию генов структурных белков
Синтез макромолекул

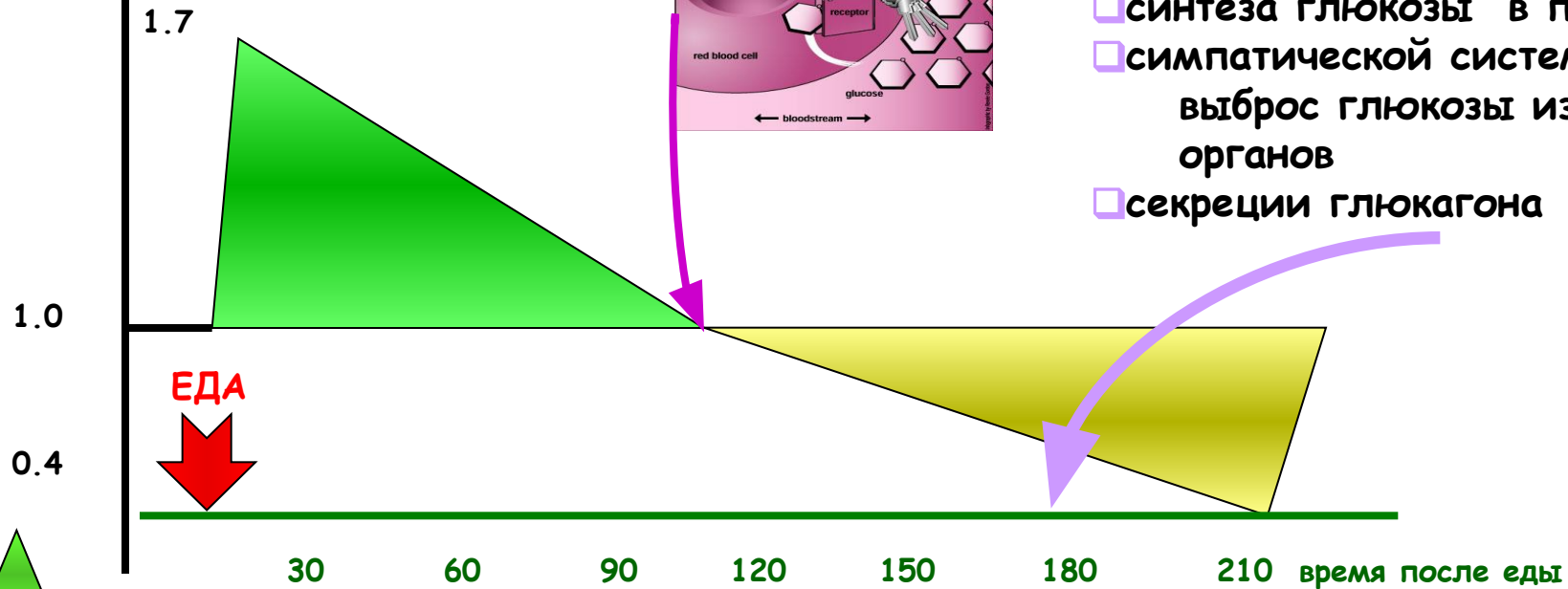
Подавляет:

- ❖ Окисление АК
- ❖ Протеолиз

ИНСУЛИН - практические рекомендации

СТРАХ ^{перед} ГОЛОДОМ

Глюкоза
мг/мл



Активация :

- синтеза глюкозы в печени
- симпатической системы и выброс глюкозы из других органов
- секреции глюкагона

Площадь треугольника зависит от продукта питания
Площадь треугольника после приема глюкозы = 100
Отношение площади этого треугольника для любых продуктов к площади тр. глюкозы - гликемический индекс (ГИ)
Чем больше ГИ, тем хуже для веса

Для снижения веса тела надо избегать:
Пика глюкозы (инсулина) через 30 мин
Падения глюкозы через 180 мин после еды

Площадь тем больше, чем выше был уровень инсулина первый треугольник

Чем ниже уровень глюкозы, тем больше чувство голода.

ИНСУЛИН - практические рекомендации

Факторы, которые повышают уровень глюкозы через 30 мин:

1. ПЕРЕЕДАНИЕ
2. Углеводы с высоким ГИ

Почему мы переедаем ▲

- Едим за компанию
- Глотаем непережеванную пищу
- Хватаем куски до начала основной еды
- Не контролируем момент насыщения (читаем, смотрим ТВ)
- Имеем повышенный аппетит
 - А. из-за растянутого желудка
 - Б. после голода



Почему опасно чувство голода ▼

- Чувство голода:
- ☞ усиливает пищевое поведение
 - ☞ снижает энергетические затраты
 - ☞ повышает чувствительность к инсулину

Гликемические индексы различных продуктов

«Плохие» углеводы		«Хорошие» углеводы	
Жареный картофель, белый хлеб	95	Хлеб из муки с отрубями	50
Картофельное пюре	90	Горох	50
Мед	90	Овсяные хлопья	40
Морковь	85	Гречневая каша	40
Сахар	75	Красная фасоль	40
Шоколад	70	Молочные продукты	35
Черный хлеб	65	Темные макароны	30
Свекла	65	Свежие фрукты	30
Бананы	60	Горький шоколад (60 %)	22
Джем	55	Зеленые овощи, лимон, помидор	15

Выводы по главе 6:

1. Инсулин, гормон поджелудочной железы, относится к ростовым факторам - важнейший регулятор углеводного, жирового, белкового метаболизма.
2. Глюкоза - главный стимулятор секреции инсулина, запускает каскад реакций, направленных на экзоцитоз пузырьков, содержащих инсулин. СЖК, аминокислоты, ацетилхолин, ионы кальция и многие гормоны (глюкагон, эстрогены, прогестины и др.) также повышают секрецию инсулина.
3. Инсулин действует на клетки через рецептор ростовых факторов, связанный с тирозинкиназой. Фосфорилирование тирозиновых участков на рецепторе и субстрате инсулинового рецептора запускает каскад реакций фосфорилирования и дефосфорилирования ферментов метаболизма глюкозы, жиров, белков.
4. Влияние инсулина на углеводный обмен - запасание гликогена и окисление глюкозы в печени и мышцах; на жировой обмен - запасание ТГ в печени и жировой ткани; на белковый обмен - синтез белков и деление клеток.
5. Гликемический индекс - степень повышения инсулина после еды - зависит от состава пищи. Чем выше гликемический индекс продукта, тем выше вероятность отложения ТГ после его употребления.

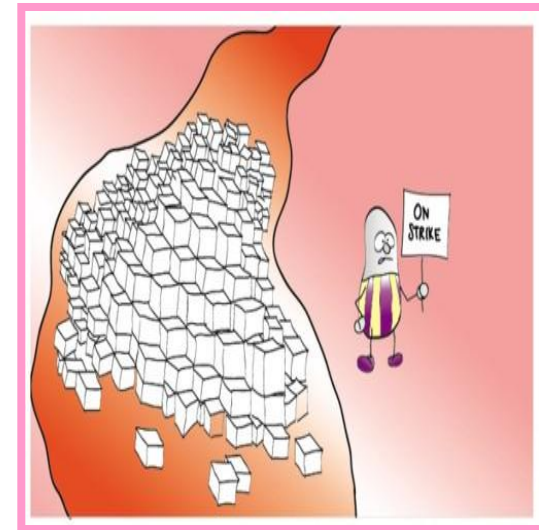
Глава 7. НАРУШЕНИЕ МЕХАНИЗМА СЕКРЕЦИИ И ДЕЙСТВИЯ ИНСУЛИНА (Диабет 1 и 2 типа)

Диабет - нарушение проведения сигнала от инсулина.
1 типа - недостаточная продукция инсулина
2 типа - сниженная чувствительность клеток к инсулину

Диабет 1 типа

ПРИЗНАКИ

В КЛЕТКАХ: НИЗКИЙ УРОВЕНЬ ГЛЮКОЗЫ
В КРОВИ: ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ ГЛЮКОЗЫ,
НИЗКИЙ УРОВЕНЬ ИНСУЛИНА



ПРИЧИНЫ

генетические

средовые

Мутации в генах синтеза инсулина

Диабетики среди детей:
Финляндия 45%

Китай 0.5%

Европа 2-5%

СТРЕСС (эмоциональный)



Повышен уровень кортизола



Повышен выход глюкозы из клеток



Повышена стимуляция β -клеток

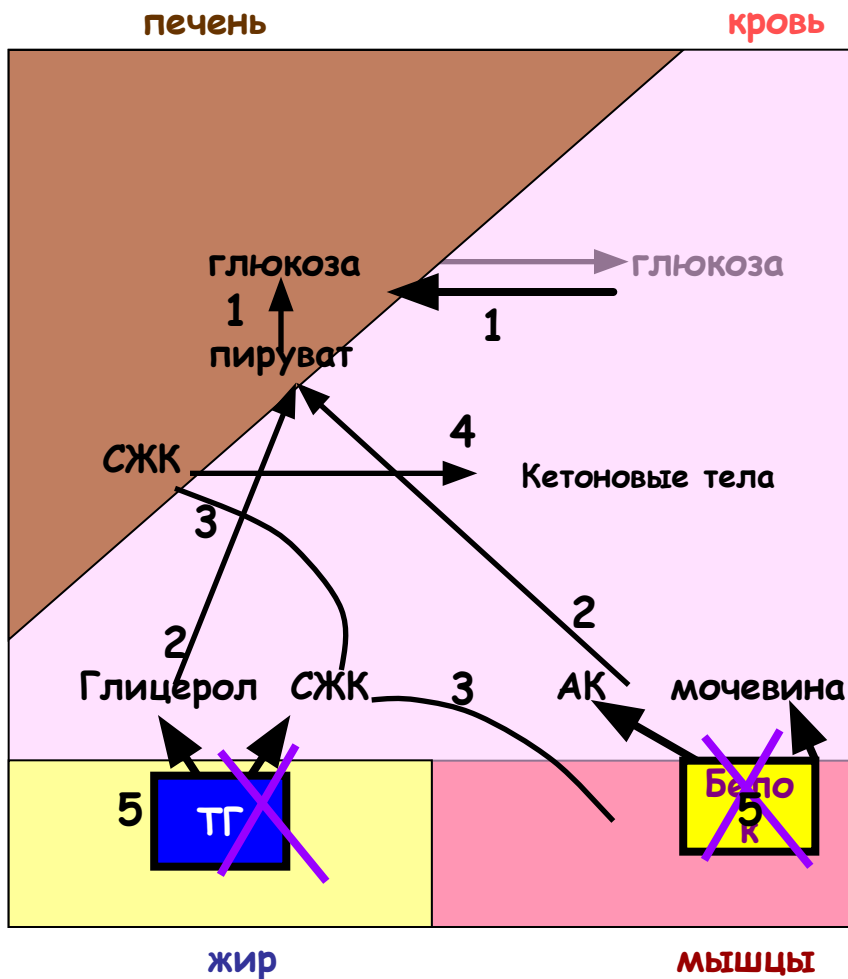


Истощение и частичная гибель β -клетки



Снижение уровня инсулина в крови

Диабет 1 типа - последствия



Лечение - инъекции инсулина

Голодание клеток среди изобилия субстрата

1. Низкий уровень глюкозы в клетках печени стимулирует глюконеогенез
2. Предшественники поступают от распада белков (лактат, аминокислоты) и жиров (глицерол)
3. Основным источником энергии становятся СЖК
4. Накапливаются кетоновые тела
5. Истощаются запасы жира и белков (невозможно двигаться, чтобы повысить чувствительность к инсулину), ионов: Mg, Ca⁺⁺, P

Клетки не проводят сигналы

Больные теряют вес

Выведения избытков глюкозы вызывает потерю воды

Развивается жажда

Избыточное питье приводит к

разбуханию хрусталиков - глаукома

Диабет 2 типа

Метаболический синдром

ПРИЗНАКИ В КЛЕТКАХ:

НИЗКИЙ УРОВЕНЬ ГЛЮКОЗЫ
СНИЖЕНА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ИНСУЛИНУ,

В КРОВИ:

- высокий уровень глюкозы,
- высокий уровень инсулина,
- высокий уровень жирных кислот
- высокий уровень лептина

повышено потребление воды,
повышен вес тела, ожирение

ПРИЧИНЫ:

генетические

средовые

Мутация в генах:

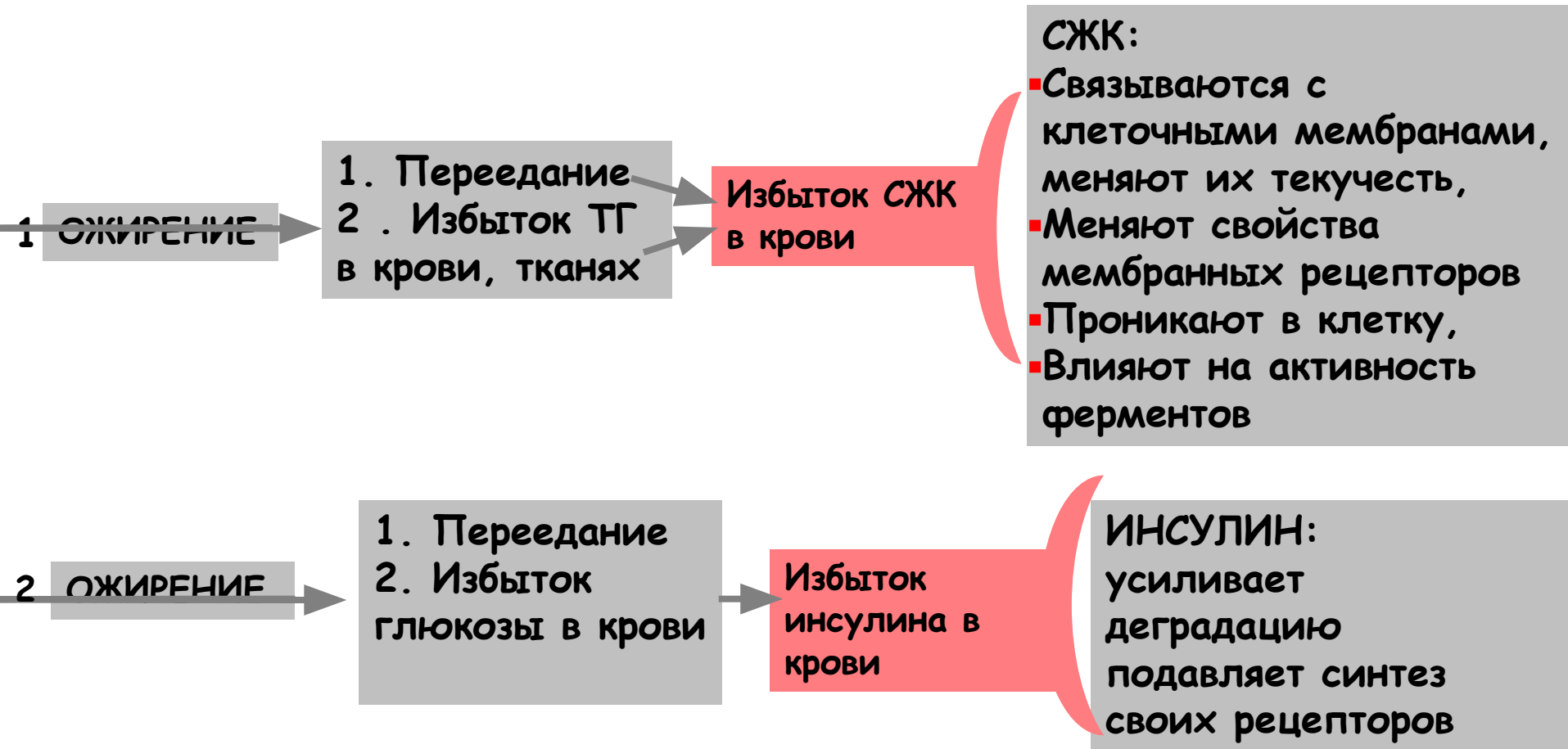
- Инсулинового рецептора
- Тирозинкиназы
- Транспортера глюкозы
Glut-4

ОЖИРЕНИЕ



Диабет 2 типа
Потеря
чувствительности
к инсулину

Почему снижена чувствительность к инсулину при ожирении



Почему снижен синтез инсулина при ожирении

ТОЛЕРАНТНОСТЬ β -клеток к ГЛЮКОЗЕ:

- Задержанный ответ на глюкозу**
- Полная нечувствительность к глюкозе**
- Полная нечувствительность к АК и СЖК**

*Лечение диабета 2 типа (ожирения):
физическая активность, диета.*

Выводы по главе 7:

1. Диабет 1 и 2 типа - заболевания, вызванные нарушением проведения сигнала инсулина. При диабете 1 типа снижается секреция инсулина при диабете 2 типа - снижается чувствительность клеток к инсулину.
2. Основной признак диабета одинаков при 1 и 2 типе заболевания - снижено поступление глюкозы в клетку. Сопутствующие признаки могут быть как сходными, так и различными. Сходные - основным источником энергии становятся СЖК, развивается кетогенез, развивается жажда. Различные - при диабете 1 типа снижен вес тела и снижен уровень инсулина в крови, при диабете 2 типа развивается ожирение, и повышен уровень инсулина в крови.
3. Лечение диабета 1 типа - инъекции инсулина, диабета 2 типа - повышение чувствительности к инсулину: физические упражнения, диета.

Глава 8. ЗАБОЛЕВАНИЯ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕ ОЖИРЕНИЕ

1. Индекс ожирения ИМТ
= $\frac{\text{вес (кг)}}{\text{рост (м)}^2}$
< 25 - нормальный вес
от 25 до 30 -
повышенный вес
> 30 - **ОЖИРЕНИЕ**



80%
жира

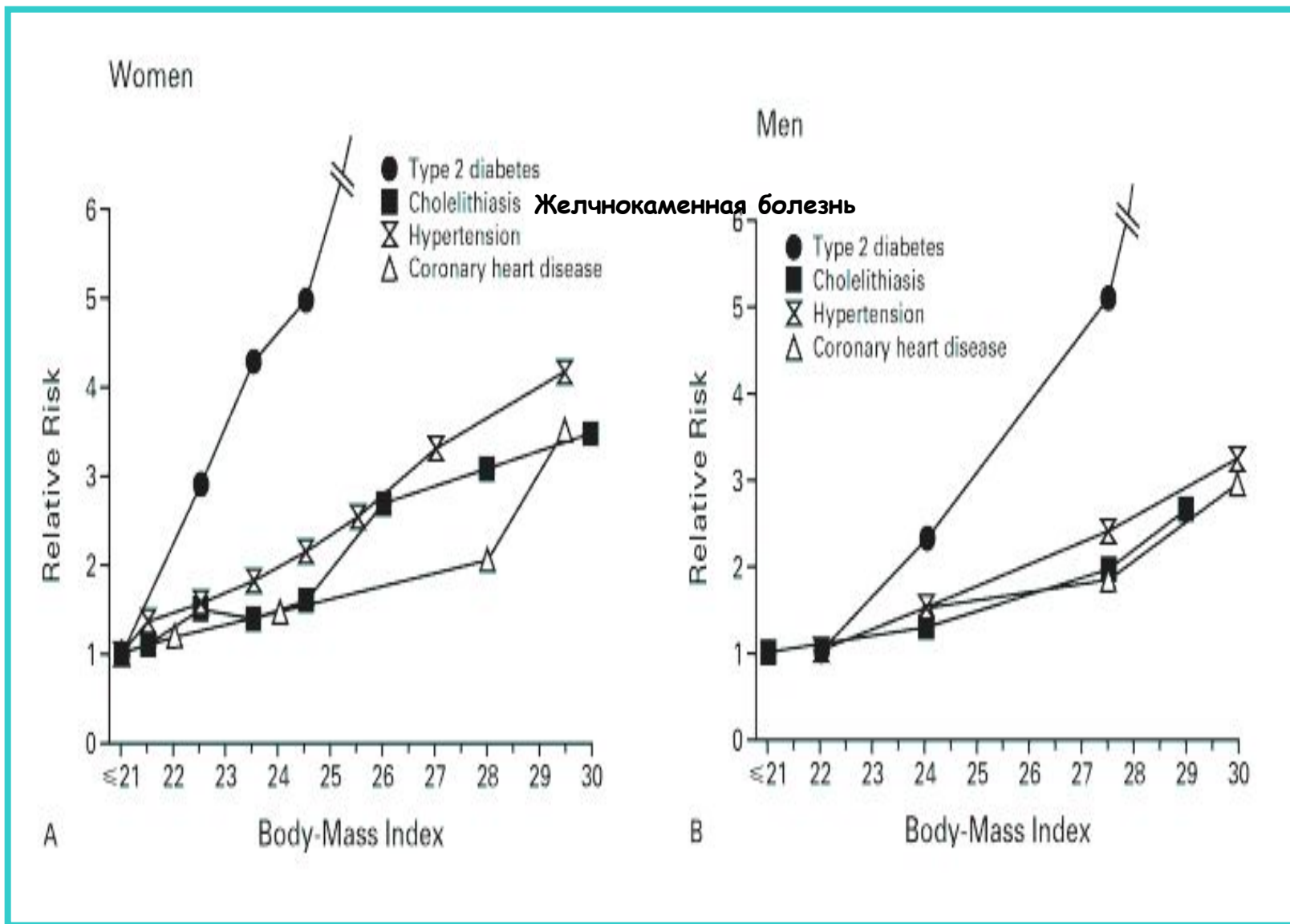


2. Индекс абдоминального ожирения
- обхват талии в см.
мужчины > 102 см } **ОЖИРЕНИЕ**
женщины > 88 см }



Дети
в США
13%

Риск смертности от различных болезней при ожирении



Ожирение - сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, инсульт, инфаркт

1 Основная причина смертности - тромбоз сосудов из-за избытка холестерина

Нормальный холестерола - клеточные функции:

- **встраивание в мембраны клетки (фосфолипиды)**
- **синтез стероидных гормонов в н.п., яичнике**
- **синтез желчи в печени**
- **сборка липопротеинов в печени**
- **синтез витаминов**

2 При ожирении избыточный свободный холестерол токсичен для клеток

Избыточный свободный холестерол:

- **изменяет текучесть мембраны**
- **нарушает проведение сигналов во внутрь клетки**
- **формирует внутри клетки острые кристаллы**
- **стимулирует активность каспаз**
- **окисляется до токсичных оксистероидов**

3

Механизм защиты клеток от избыточного холестерина

- подавляется синтез внутриклеточного холестерина,
- подавляется синтез рецепторов к ЛПНП,
- усиливает активность фермента ХАТ (холестерол-ацил-трансфераза), который образует эфиры холестерина с СЖК
- усиливается выброс свободного холестерина из клетки.

4

Формирование бляшек при ожирении

- макрофаги захватывают избыток холестерина
- отравляются
- теряют свои функции
- превращаются в пенообразные клетки
- формируют атеросклеротические бляшки
- происходит тромбоз

Ожирение – связь с другими заболеваниями

ГИПЕРТЕНЗИЯ

- Секреция ангиотензина в адипоцитах
- Сужение просвета сосудов

1

1

1

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

- Хуже переносят наркоз
- Дольше заживает рана

ЗАБОЛЕВАНИЯ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА, ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

- Повышенный вес тела
- Повышена нагрузка на суставы и кости

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ:

- Стеатоз (ожирение)
- Избыток и застой желчи (избыток холестерина)
- Камни в желчном пузыре
- Воспаление печени
- Цирроз – омертвление клеток печени, замещение их соединительной тканью

ОНКОЛОГИЯ

- Жир – источник половых стероидов
- Гормон-чувствительные опухоли
- (рак простаты, матки, яичников)

Выводы по главе 8:

1. Развитие сердечно-сосудистых заболеваний при ожирении обусловлено: циркуляцией избыточного холестерина, образованием тромбов, сужением сосудов, и продукцией ангиотензина в жировых клетках.
2. Развитие заболеваний печени при ожирении обусловлено: стеатозом, воспалением гепатоцитов, желчекаменной болезнью, циррозом печени.
3. Ожирение не повышает риск смертности от других заболеваний, но препятствует быстрому выздоровлению.

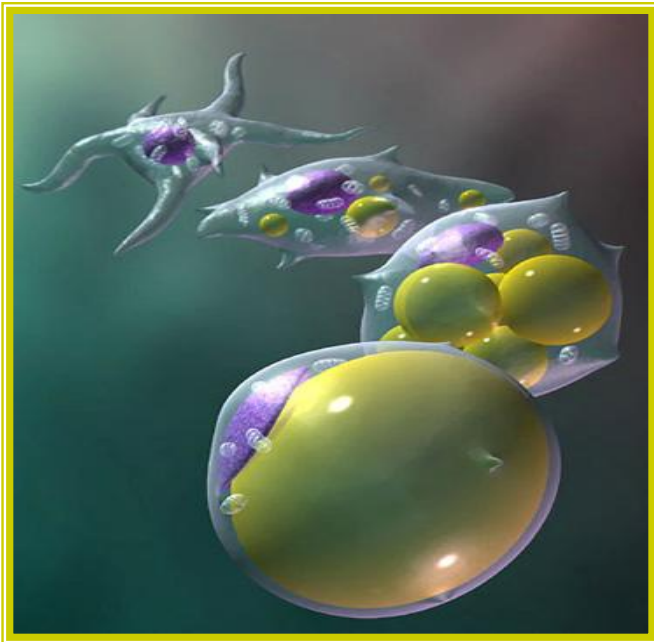
Глава 9. РАЗВИТИЕ ОЖИРЕНИЯ

1 Производные соединительной ткани мезенхимы

(макрофаги, фибробласты, остеоциты, лимфоциты)

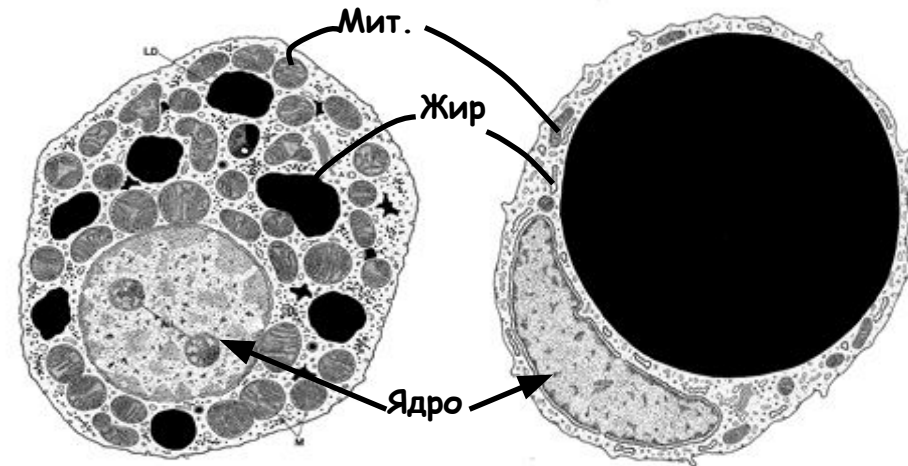
Функции соединительной ткани: изоляция, каркас

2 Дифференцировка из преддипоцита



3 Бурый жир

Белый жир

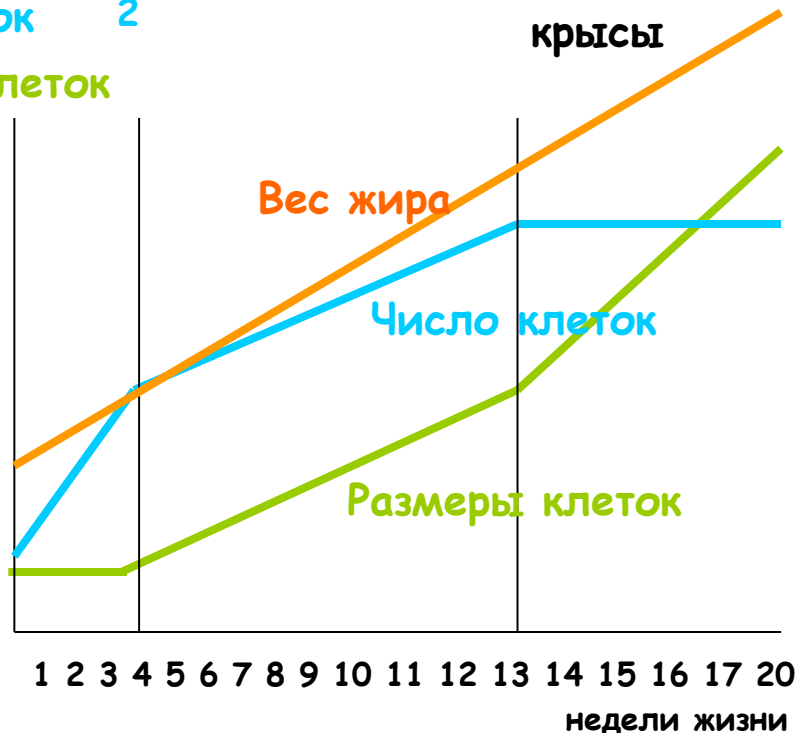
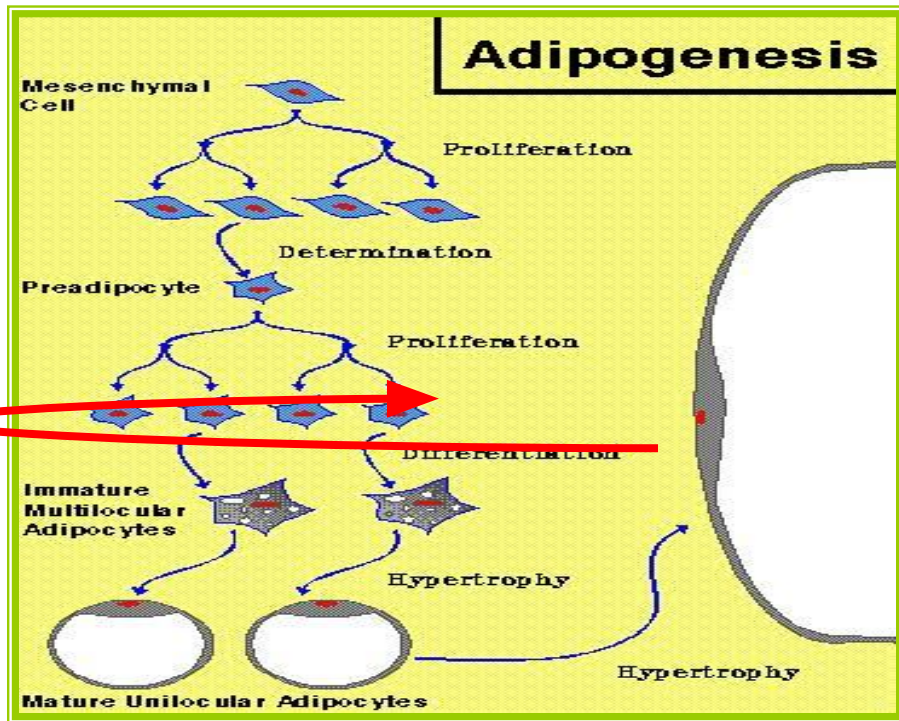


Форма	Многоугольник	Сфера (15-150мкм)
Жировые капли	Много	Одна
Локализация	Шея, грудина, лопатки, брюшная полость	Ягодицы, брюшная полость, брызжейка, капсулы органов
Функция	Термогенез (сжигание энергии)	Запасание энергии

СПОСОБЫ НАКОПЛЕНИЯ ЖИРА

1 Гиперплазия - увеличение числа клеток 2

Гипертрофия - увеличение размеров клеток



3 У людей гиперплазия:

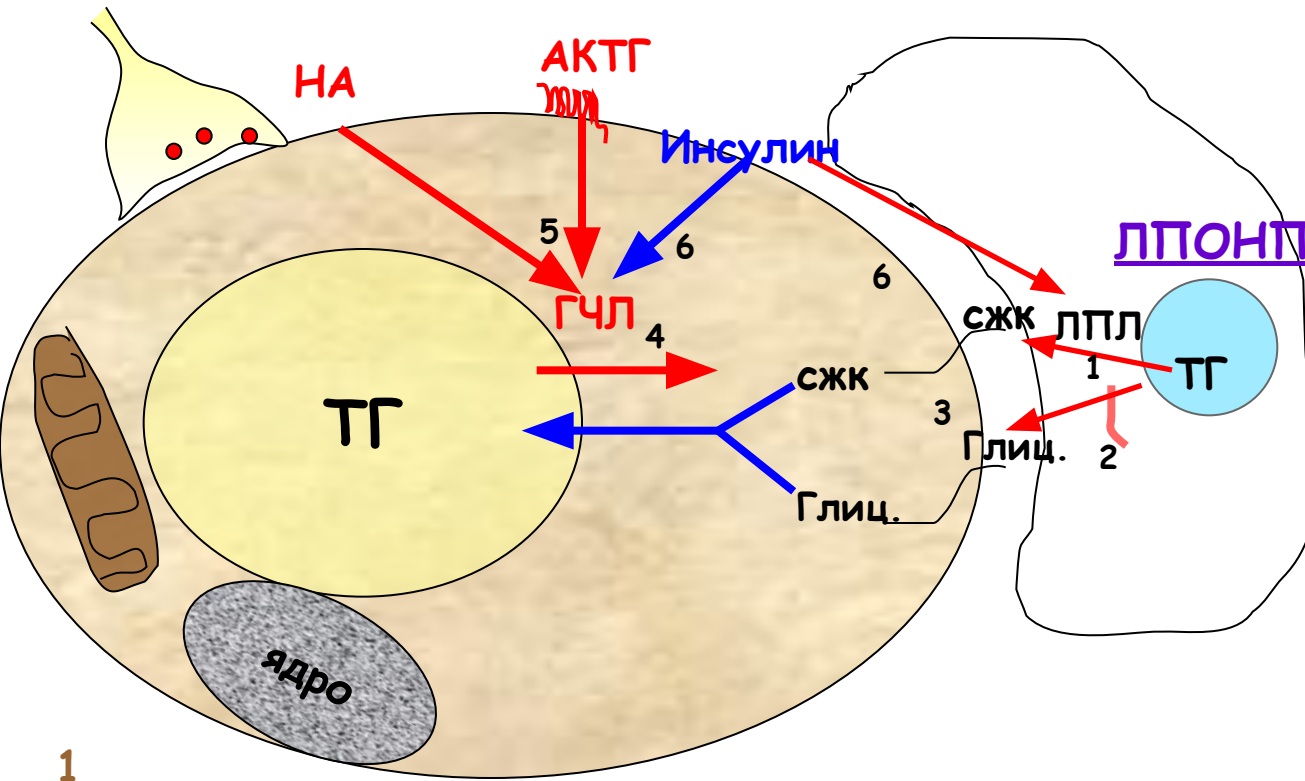
младенчество, пубертация,

у взрослых, гиперплазия начинается при достижении критического размера адипоцитов,

у женщин гиперплазия чаще, чем у мужчин

Адипоциты не исчезают

НАКОПЛЕНИЕ И РАСХОДОВАНИЕ ЖИРА В АДИПОЦИТАХ



1. Жиры транспортируются в крови в составе ЛПОНП и Хиломикронов
2. В клетках капилляров активируется липопротеинлипаза (ЛПЛ), которая гидролизует ТГ до СЖК и глицерола

3. СЖК и глицерол проникают в адипоцит и ресинтезируют ТГ
4. В адипоцитах есть гормончувствительная липаза (ГЧЛ), она гидролизует ТГ
5. Норадреналин, АКТГ стимулируют ГЧЛ (липолиз)
6. Инсулин: стимулирует: ЛПЛ, захват глюкозы и СЖК в адипоцитах, ингибирует ГЧЛ (липогенез)

Реакция адипоцита на инсулин зависит от его размера:

чем > адипоцит, тем < чувствительность к инсулину

Причины:

- при ожирении частое потребление пищи, часто повышен уровень инсулина
инсулин снижает число своих рецепторов
- при ожирении повышен уровень СЖК в крови
СЖК снижает активность ферментов липогенеза в адипоците

Вывод:

Чем больше ожирение (размер адипоцитов), тем труднее терять и набирать вес

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЖИРА

Типы ожирения

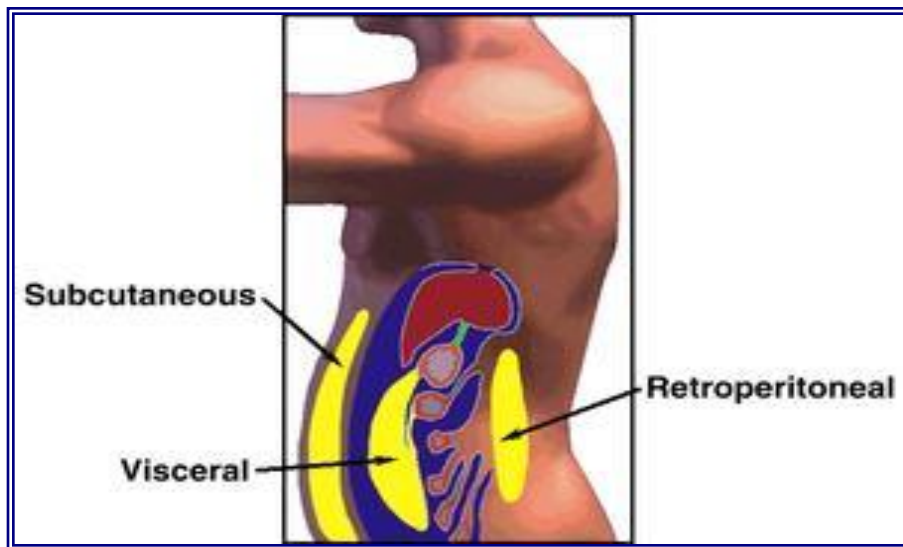


Женский
бедренный
гиноидный
грушеобразным

Мужской
абдоминальный
андроидный
яблокообразный
«upper body fat
distribution»



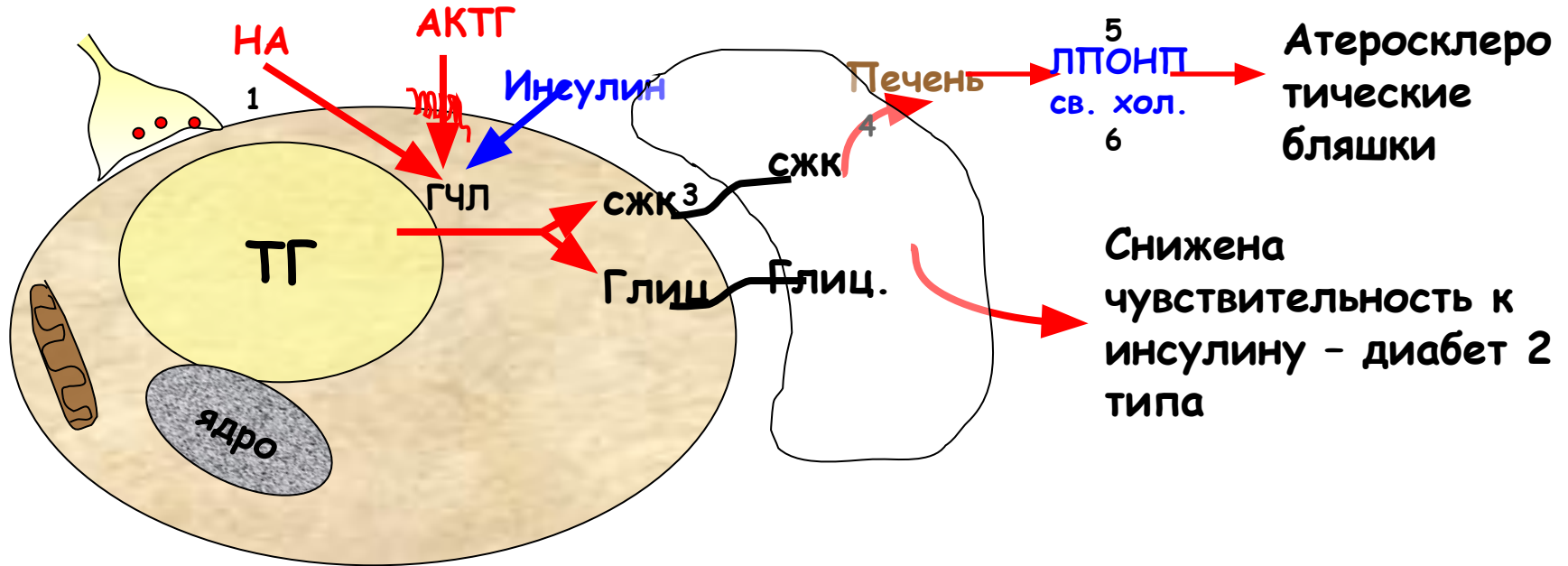
Стимулируют андрогены



**Абдоминальный жир:
подкожный, висцеральный,
за брюшинный**

**Абдоминальное ожирение опасно
для здоровья:
толерантность к глюкозе,
диабет 2 типа,
повышенный уровень СЖК в крови,
гипертония**

Особенности абдоминальных адипоцитов



¹ В абдоминальных адипоцитах относительно бедренных повышены :

1. чувствительность к норадреналину и активность ГЧЛ
2. липолиз
3. выход СЖК в кровь
4. захват СЖК печенью и синтез ЛПОНП

В крови повышены:

5. уровень ЛПОНП
6. свободного холестерина

ПОВЫШЕНА ВЕРОЯТНОСТЬ АТЕРОСКЛЕРОЗА И ДИАБЕТА

Подкожные адипоциты
более чувствительны
к инсулину,
они не повышают
уровень СЖК, риск
атеросклероза
и диабета.
Исключение - беременность
и лактация