

Состав углеводов:

Олигосахариды – включают обычно два моносахарида:

Сахароза-свекловичный или тростниковый сахар, состоит из глюкозы и фруктозы.

Лактоза-молочный сахар, состоит из глюкозы и галактозы.

Мальтоза (солодовый сахар), молекула состоит из двух остатков глюкозы, соединенных между собой альфа-1.4-гликозидной связью. Мальтоза-промежуточный продукт распада крахмала и гликогена в пищеварительном тракте.

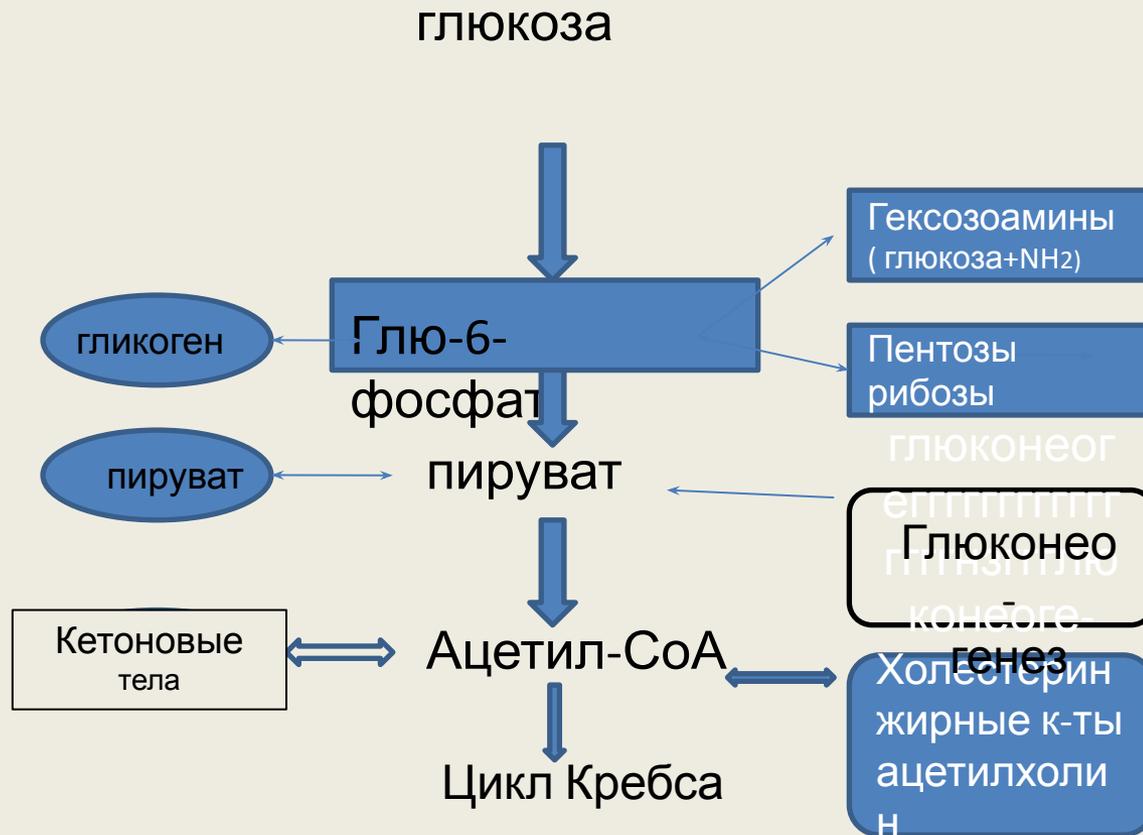


Схема 1. Метаболизм глюкозы. Основным исходным веществом является активированная форма глюкозы-глюкозо-6-фосфат. В последующем молекула глюкозы (гексоза) расщепляется на две триозы(C6---2C3). Этот путь называется дихотомическим. В анаэробных условиях процесс протекает одинаково до стадии пировиноградной кислоты. Ее последующий метаболизм различен. В анаэробных условиях пировиноградная кислота превращается в молочную кислоту (с участием фермента лактатдегидрогеназы) или спирт с высвобождением небольшого количества энергии. Синий цвет-метаболизм контролируется инсулином.

Типовые нарушения углеводного обмена.

- Гипогликемии.
- Гипергликемии.
- Галактоземии.
- Фруктоземии.
- Гликогенозы (болезни накопления).
- Нарушение всасывания и усвоения углеводов.
- Образование гликированных белков.

ГИПОГЛИКЕМИЯ

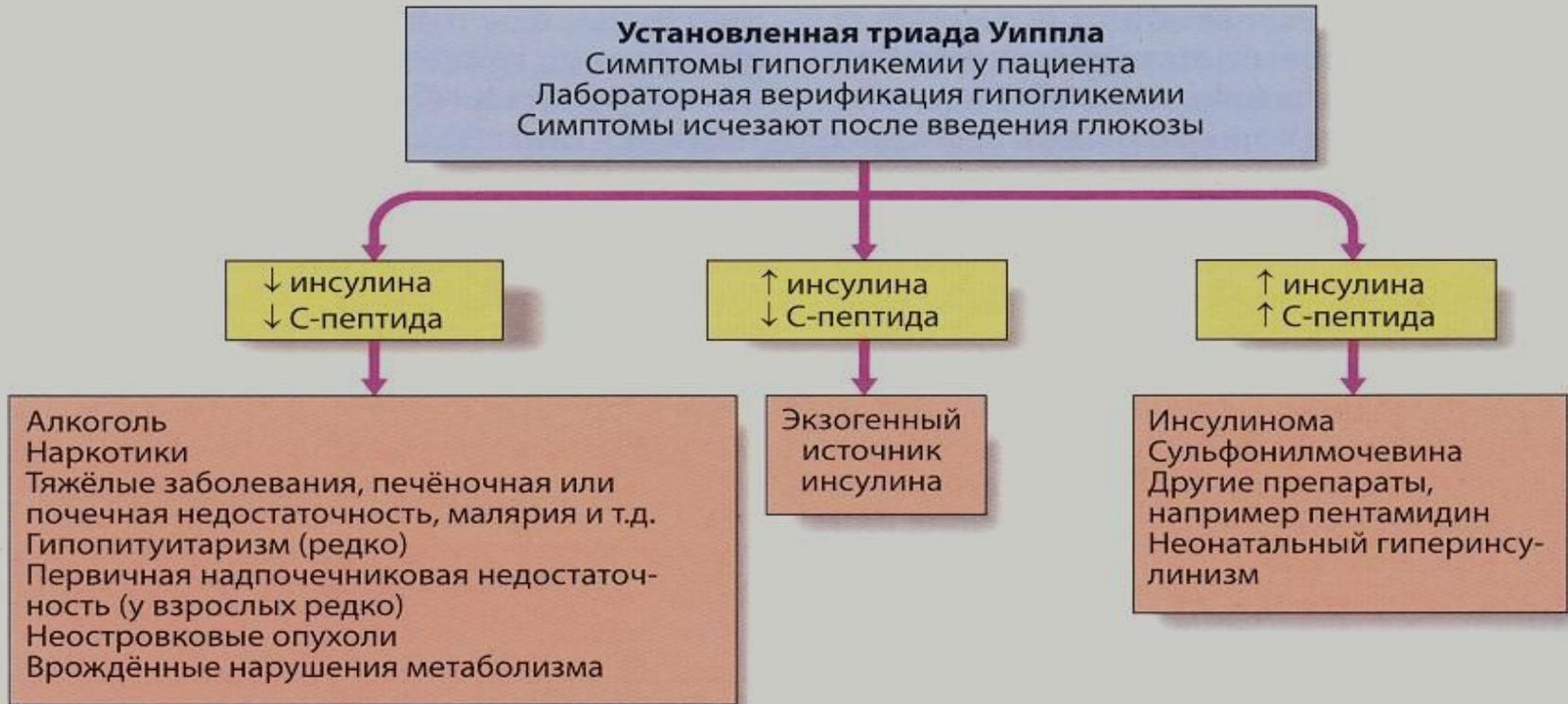


Рис. 1-24. Дифференциальная диагностика спонтанной гипогликемии. Измерение концентрации инсулина и С-пептида во время эпизода гипогликемии необходимо для определения её основной причины.

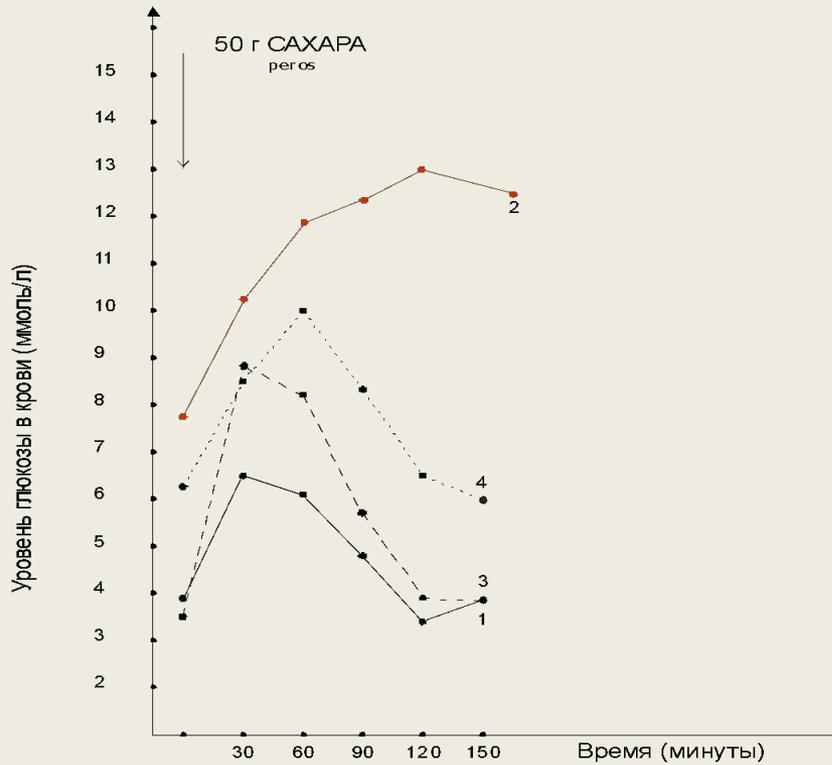
Причины спонтанной гипогликемии, ее диагностика. Самый быстрый способ диагностики в неотложных состояниях-внутривенное введение 40% р-ра глюкозы в количестве 20,0-40,0 мл. (по Бун Н.А. с соавт.,2009)

ГИПЕРГЛИКЕМИЯ

ГИПЕРГЛИКЕМИЯ-состояние, когда уровень глюкозы в крови превышает верхнюю границу для новорожденных 2,8-4,4 ммоль/л, детей 3,9-5,8, взрослых 3,9-6,4. Если гипергликемия достигает 22ммоль/л и выше, обычно развивается кома.

- Диагноз СД при гипергликемии правомерен, если натощак уровень глюкозы равен 7ммоль/л и выше, или колебание глюкозы в крови в течение дня при обычном режиме достигает 11ммоль/л и выше.
- При содержании глюкозы в крови 5,7-6,9ммоль/л проводится тест толерантности к глюкозе у здоровых и при некоторых заболеваниях.
- Кроме СД гипергликемия наблюдается при энцефалитах, сифилисе ЦНС, повышенном уровне контринсулярных гормонов.

Графическая иллюстрация гликемии.



1-здоровые. 2-сах.
диабет.
3-гепатит. 4-гипертериоз.

Гликемия после нагрузки глюкозой.

Нормальная кривая при исследовании капиллярной крови соответствует:

- Исходный уровень находится в пределах нормы (3,8-5,8 ммоль\л)
- В первые 15-30 минут кривая круто поднимается и достигает максимального значения к 30-60 минуте.
- Максимальная величина может быть на 35-80% выше исходной. Чем моложе пациент, тем меньший прирост.
- После максимума начинается быстрый спад и к 120 минуте опускается ниже исходного уровня (гипогликемическая фаза).
- К 150-180 минуте достигается исходный уровень.
- Отдельные порции мочи, исследованной во время нагрузки, не содержат сахара.

Особенности гликемической кривой при сахарном диабете:

- Исходный уровень может быть повышенным или нормальным.
- Максимум достигается медленно-между 60 и 150 минутой и более чем на 80% от исходного уровня (индекс Бодуэна) .Чем тяжелее диабет, тем позже достигается максимум и тем он выше.
- Понижение кривой замедленно (более 5-6 часов).
- Гипогликемическая фаза отсутствует.
- **ВСЕ ПОРЦИИ МОЧИ ИЛИ БОЛЬШИНСТВО ИЗ НИХ СОДЕРЖАТ САХАР**

ГЕКСОЗЕМИИ

ГАЛАКТОЗЕМИИ, или галактозный диабет, обычно наследственного или врожденного происхождения - дефект галактокиназы или галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы. Осложняется появлением катаракты, желтухой, отставанием в умственном развитии.

ФРУКТОЗЕМИИ - врожденная непереносимость фруктозы. Развивается вследствие недостаточности альдолазы - ведет к накоплению в клетках фруктозо-1-фосфата, который тормозит активность ферментов распада гликогена. Фруктоземия проявляется гипогликемическими состояниями, гепатомегалией, вследствие избытка гликогена в ней, развивается цирроз печени, задержка роста и развития ребенка.

Гликогенозы- типовая форма патологии углеводного обмена в основе которой лежит нарушение процессов распада гликогена в результате генетического дефекта соответствующих ферментов- фосфорилазы, глюкозо-6-фосфатазы, альфа-1,4-гликозидазы,амило-1,6-глюкозида- зы, фосфоглюкомутазаы. Гликогенозы обозначаются по дефектному ферменту. Описано 12 типов. Относятся к т.н. болезням накопления.

Переваривание и всасывание углеводов-1

- ❑ В ротовой полости пищевой крахмал, состоящий из ами- лозы (глюкоза связана 1,4 связями) и амилопектина (глю-коза связана 1.6 связями) под действием амилазы слюны, мальтазы расщепляется до гексасахаров.
- ❑ Основное переваривание углеводов осуществляется в тонком кишечнике. В просвете кишки (полостное пищева- рение) крахмал гидролизуется амилазой поджелудочной железы до мальтозы (разрушаются 1,4 и 1,6 связи).
- ❑ В кишечной кайме (пристеночное пищеварение) гидролиз осуществляется с участием ферментов- дисаха –ридаз: лактаза расщепляет лактозу до глюкозы и галакто- зы. Её генный дефект ведет к мальабсорбции молочного сахара уже в раннем возрасте. Появляется пактозурия.

Переваривание углеводов-2.

Сахараза гидролизует сахарозу на глюкозу и фруктозу.

Мальтаза расщепляет мальтозу на две молекулы глюкозы.

- Непереваримая растительная клетчатка расщепляется только в толстом кишечнике с участием микроорганизмов-сапрофитов.
- Всасывание.

Осуществляется фермент-транспортным комплексом мембраны энтероцита, являющимся звеном пристеночного пищеварения. Моносахарид транспортируется в энтероцит с участием натрий-зависимого механизма в составе: натрий+белок+моносахарид. Затем натрий выходит из клетки. Переносчиком моносахарида из энтероцита в кровь является специализированная гликопротеиновая молекула ГЛЮТ-2. Нервная клетка имеет переносчик ГЛЮТ-3, кардиомиоцит-ГЛЮТ-4, ГЛЮТ-5.

ПРИЧИНЫ НАРУШЕНИЯ ПОЛОСТНОГО И ПРИСТЕНОЧНОГО ПИЩЕВАРЕНИЯ.

- ❑ Дефицит амилазы поджелудочной железы (неостровковая опухоль, гемахроматоз панкреас, панкреатит).
- ❑ Недостаток или сниженная активность ферментов кишечника при энтеритах, резекции.
- ❑ Дефицит дисахаридаз: генетический дефект лактазы, мальтазы, изомальтазы, либо вторичный при энтеритах.
- ❑ Мембранопатии энтероцитов с нарушением ГЛЮТ-транспортеров в сочетании с дефектами переносчиков аминокислот.

Регуляция уровня глюкозы в крови-1

Нервная регуляция. Активация симпатических центров ВНС, выброс адреналина из надпочечников, повышает гликогенолиз. Возрастает гликемия. Активация ПНС повышает выделение инсулина β -клетками, усиливает транспорт глюкозы в мышечные и жировые (инсулин зависимые) клетки, уменьшается гликемия.

Регуляция уровня глюкозы в крови-2

□ Гормональная регуляция. Инсулин снижает гликемию, другие гормоны системного действия повышают ее, поэтому они называются контринсулярными. Последние имеют большое значение в липолизе, но кортизол играет ключевую роль в протеолизе (глюконеогенез), глюкагон стимулирует кетогенез. Инсулин-полипептид, состоящий из двух цепей, секретируется β -клетками в виде неактивного про-инсулина, содержащий связывающий С-пептид, отделение которого дает активную молекулу инсулина. Часть инсулина находится в крови в свободном (иммунореактивный инсулин - ИРИ) и в связанном с белками крови виде.

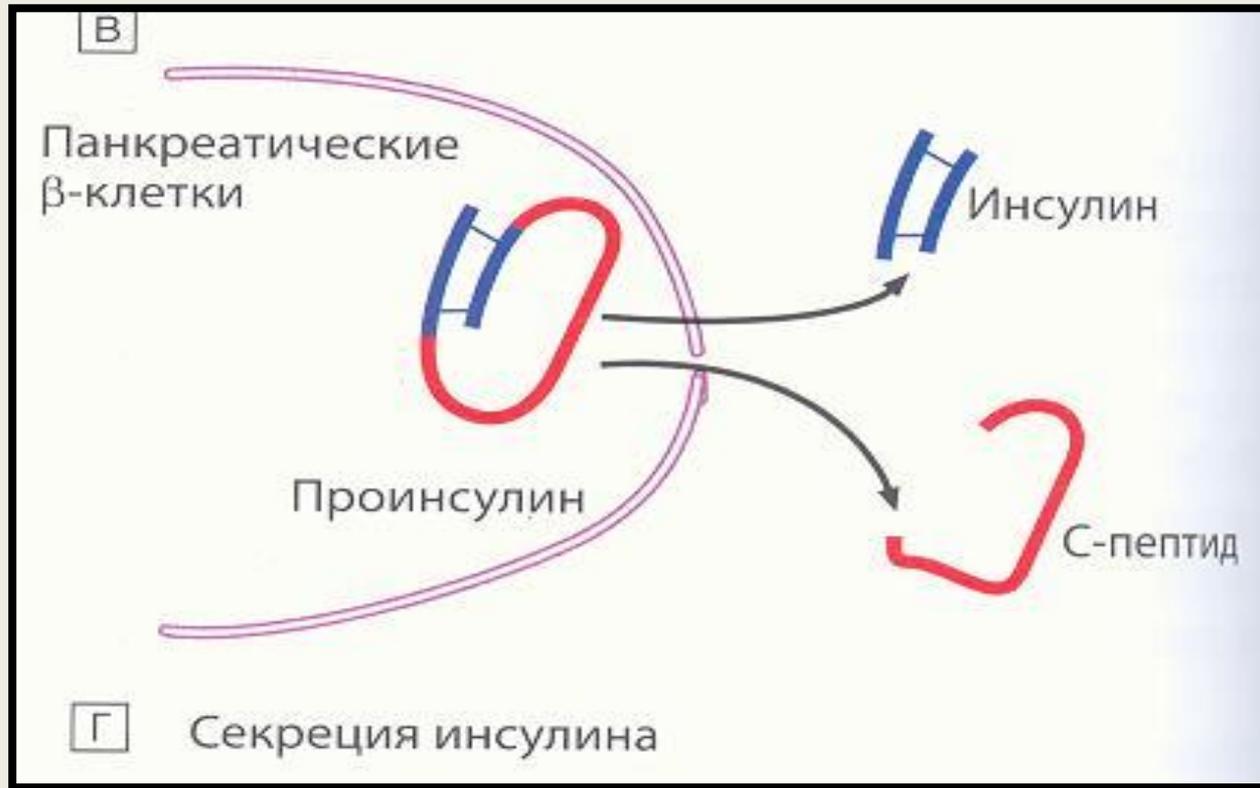
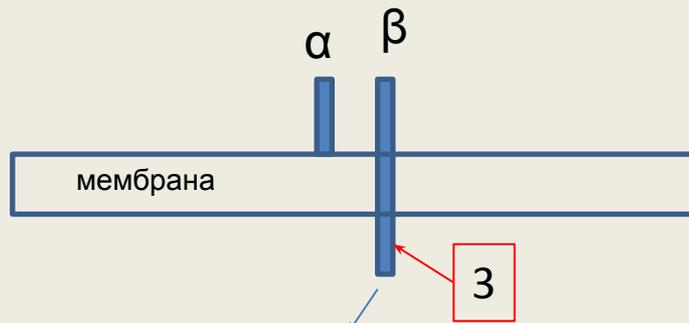


Схема секреции инсулина. Молекула проинсулина распадается на инсулин и С-пептид в эквимольном соотношении. С-пептид рассматривается как маркер этого процесса. (по Бун Н.А. с соавт. 2009 г.)

Регуляция уровня глюкозы в крови-3

Свободный инсулин распадается в печени, почках, жировой ткани. Пики секреции инсулина соответствуют гликемии. Клетки инсулинзависимых тканей, особенно жировой и мышечной, имеют инсулиновые рецепторы, через которые инсулин контролирует конечный, внутриклеточный этап метаболизма глюкозы в этих тканях. В инсулинезависимые ткани в период гипергликемии глюкоза проникает по градиенту, трансформируется в них в сорбитол, обладающего осмотической активностью. Инсулинезависимые ткани: сосудистая стенка, хрусталик, репродуктивные органы, нервные клетки, относительно независим гепатоцит. Именно с этими органами и связаны поздние осложнения сахарного диабета.



Фосфорилирование субстрата
инсулинового рецептора (СИР 1,2 ...
) , а также белков семейства STAT-
сигнальных белков транскрипции

↓
СИР-1 → активация
фосфатидилинозитол-3-киназы (фи-3
киназы).

↓
GLUT-4
(переносчик глюкозы через
биомембраны мышечной и
жировой клеток).

Схема 2. Механизм трансмембранного переноса глюкозы в инсулинзависимые клетки. 1- α -цепь инсулинового рецептора. 2- β -цепь инс. рецептора. После присоединения инсулина идет аутофосфорилирование рецептора с участием α и β цепей. 3-внутриклеточная часть β цепи обладает тирозиназной активностью, которая проявляется в присутствии инсулина. Появление АТ отдельно к тирозинфосфатазам возможно в 35-75% (LADA-диабет). Фи-3 киназа способствует синтезу внутриклеточного посредника липидной природы-фосфатидилинозитола и диацилглицерола. (см. раздел «липидный обмен»).

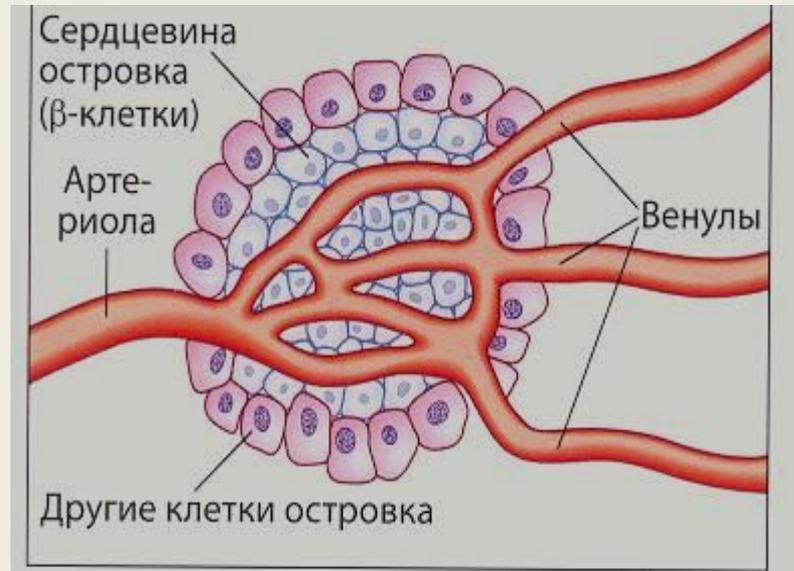


Схема. Островок поджелудочной железы. Сердцевина островка (мозговой слой) полностью состоит из β-клеток, при сд-1 их число уменьшается, при избытке глюкокортикоидов увеличивается. По периферии (другие клетки на схеме) располагаются α-клетки, продуцирующие глюкагон и δ(дельта)-клетки, продуцирующие соматостатин и гастрин, PP-клетки синтезируют панкреатический полипептид. Клетки островка тесно взаимодействуют между собой по принципу аутокринной регуляции. β-клетки ингибируют активность α-клеток, но последние стимулируют активность β и δ-клеток. Островок играет роль самостоятельного эндокринного органа в регуляции углеводного обмена. (по Бун Н.А. с соавт., 2009 г.)

Влияние инсулина на метаболизм углеводов, жиров, белков-1.

Анаболическое действие

(усвоение)

углеводов:

- Транспорт глюкозы в клетку (мышцы, жир).
- Фосфорилирование глюкозы.
- Гликогенез.
- Гликолиз (гексозы → триозы).
- Активность пируватдегидрогеназы.
- Пентозофосфатный шунт (гексозы → **пентозы**).
- Транспорт аминокислот.

Ограничение катаболизма

(распада)

Глюконеогенез,
гликогенолиз.

Белковый распад.

Влияние инсулина на метаболизм жиров.

Анаболическое действие (ускорение).

жиров.

- Синтез триглицеридов.
- Синтез жирных кислот с участием Ац-СО А печени.
- Активность липопротеинлипазы жировой ткани (липогенез)

Ограничение

катаболизма.

Расщепление жира ЛПЛ-мышцы.

Образование кетоновых

Окисление жирных кислот в качестве субстрата и в качестве источника кетоновых тел.

Транспорт глюкозы в клетку.

Внутри клетки гидрофильная глюкоза через фосфолипидную биомембрану проникает с помощью переносчиков. Влияние инсулина на этот процесс детально не изучено.

1. Первый транспортирующий механизм-триада:

натрий+транспортер+глю-коза (либо галактоза, аминокислоты).

Процесс идет без участия АТФ, благодаря градиенту натрия. В триаде «транспортер»-специализированный белок (гликопротеин) играет роль клапана, открывающего поочередно поры для натрия и глюкозы, в стехеометрической зависимости 1:1. При температуре 16 градусов и ниже транспорт глюкозы прекращается, транспорт натрия сохраняется, но только в присутствии глюкозы.

2. В последнее время показано, что перенос углеводов, аминокислот не требует обязательного присутствия натрия и может осуществляться специализированным белком-транспортером, переносящим глюкозу в клетку и из клетки. Известны 6 транспортных белков- глуттранспортеров –ГЛЮТ.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ-заболевание, протекающее с нарушением всех видов обмена, основным патогенетическим звеном которого является относительный или абсолютный дефицит инсулина.

Классификация сахарного диабета (ВОЗ, 1999)

ТИП СД	ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ
СД первого типа • аутоиммунный • идиопатический	Деструкция β -клеток, обычно приводящей к абсолютной инсулиновой недостаточности.
СД 2 типа	С преимущественной инсулинрезистентностью, с относительной инсулиновой недостаточностью или выраженное снижение секреции инсулина с инсулинрезистентностью или без нее.
Гестационный СД	возникает в период беременности

Классификация сахарного диабета(продолжение)

Другие типы СД

- -генетические дефекты функции β -клеток
- -генетические дефекты в действии инсулина
- -болезни экзокринной части поджелудочной железы
- -эндокринопатии
- -диабет, индуцированный лекарствами или химикатами
- диабет, индуцированный инфекциями
- -необычные формы иммунноопосредованного диабета
- -другие генетические синдромы, сочетающиеся с СД.

Доклинические маркеры иммунной клеточно-опосредованной деструкции

- ICAs-антитела к антигенам цитоплазмы островковых клеток
- IAAs-аутоантитела к собственному инсулину. Если СД1 возникает до 5 лет, то эти антитела определяются в 100%.
- GAD65(67)-аутоантитела к глутаматдекарбоксилазе, выявляются у 70-80% больных СД1. Антигеном является белок с мол. массой 65(67) кд.
- Перечисленные антипанкреатические аутоантитела обязательно предшествуют клеточно-опосредованному цитолизу β -клеток, в начале цитотоксическими Т-лимфоцитами, затем с участием макрофагов и натуральных киллеров.
- Триггером аутоиммунной деструкции выступает вирусная инфекция – вирус коксаки В4, цитомегаловирус, врожденная краснуха.
- Отдельную группу представляют пациенты, у которых СД1 развился в возрасте 35-75 лет (LADA-диабет). У них обычно высокий титр АТ к декарбоксилазе глутаминовой кислоты и к тирозинфосфатазам (внутриклеточный домен β -цепи инсулинового рецептора- см. схему передачи инсулинового сигнала внутрь клетки).

Другие формы сахарных диабетов.

- В результате болезней поджелудочной железы-панкреатитов, гемохро- матоза, кистозного фиброза.
- Эндокринопатий с преобладанием контринсулярных гормонов.
- Лечение глюкокортикоидами, агонистами и антагонистами β и α рецеп-торов.
- Инфекционных заболеваний-краснухи, инфекционного паротита, цитомегаловирусной инфекцией.
- Синдромы, сочетающиеся с СД-синдром Дауна, Шерешевского-Тернера, Клайнфельтера.
- Диабет у больных СКВ.
- Лепрохуанизм- семейная резистентность с детства к экзогенному инсу- лину.
- Липоатрофический диабет при липодистрофии (полное либо гнездное отсутствие жировой ткани). Протекает в форме инсулинрезистентности вследствие мутации гена рецептора к инсулину, или дефекта в постреце- пторной передаче сигнала.

MODY-СД взрослого типа у молодых (масонский тип).

В настоящее время хорошо известны 5 генов, мутация которых вызывает MODY:

- -моди 1, хромосома 20, ген HNF-4 α .
- -моди 2, хромосома 7, ген глюкокиназы.
- -моди 3, хромосома 13, ген IPF-1
- -моди 5, хромосома 17, ген HNF-1- β , а также форма, связанная с митохондриальной мутацией.

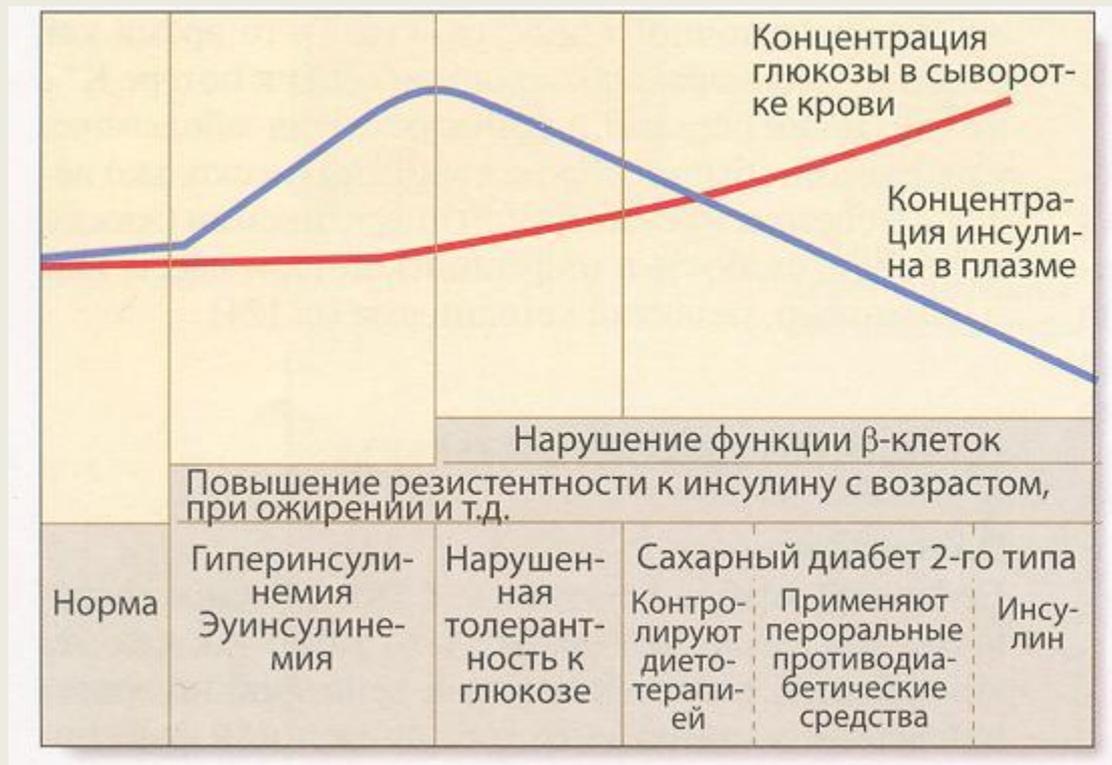
Примечание: HNF-ядерный фактор гепатоцитов 4 α , 1 α , 1 β .(факторы транскрипции).

IPF-фактор промотора инсулина.

Modу-диабет в результате дисфункции только одного гена в β -клетках. Наследуется как и СД2, по аутосомно-доминантному типу. Заболевание не осложняется кетоацидозом.



Патогенез неосложненного (слева) и осложненного (справа) СД1. (По Бун Н.А. с соавт., 2009)

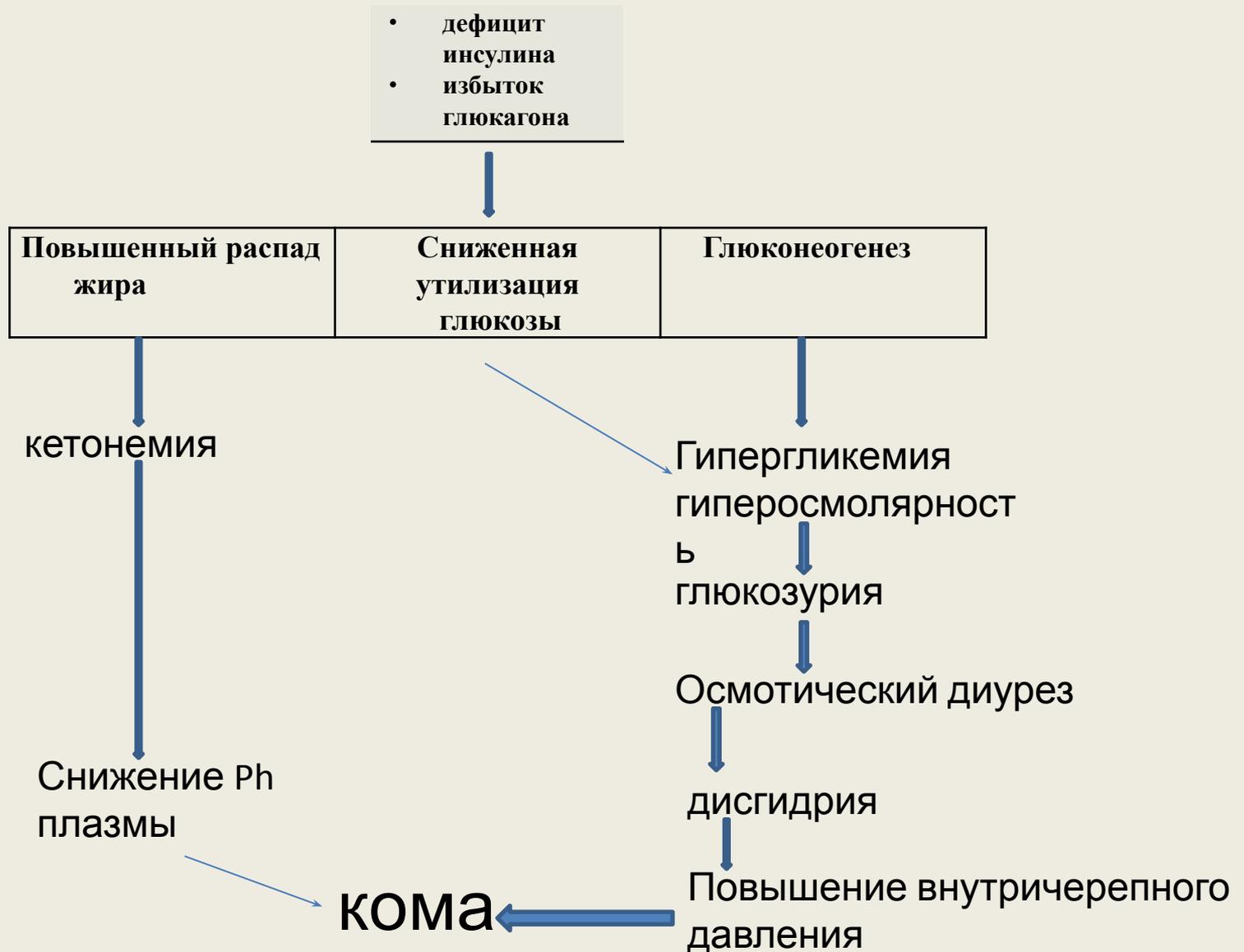


Патогенез сахарного диабета второго типа.

(по Бун Н.А., с соавт., 2009).

Патогенез кетоацидотической комы

(по Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 2001 г.)



Поздние (хронические) осложнения сахарного диабета.

- ❑ Для СД2 характерны **макроангиопатии**, которые проявляются ИБС, инсультом, атеросклерозом периферических **сосудов**.
- ❑ Для СД1 характерны **микроангиопатии**, поражаются почечные сосуды, сосуды глазного дна, нейропатии, развивается пангипопитуитаризм.
Во всех патологических процессах выявляются общие механизмы, независимо от локализации :
 - Аневризматические изменения капилляров.
 - Утолщение стенки артериол, капилляров, венул, за счет отложения гликопротеиновых соединений в базальной мембране в форме гомогенных или слоистых элементов.
 - Пролиферация и десквамация эндотелия в просвет сосудов, их облитерация.
 - Пример: Сочетание при СД ретинопатии, протеинурии, гипертензии, гломерулосклероза обозначается синдромом

Метаболическая основа микроангиопатий.

- Сосудистая стенка-инсулиннезависимая ткань.
- В стенке сосудов из глюкозы, поступающей туда по градиенту концентрации, образуется повышенное количество сорбитола, вследствие *достаточной* активности альдо-редуктазы.
- Трансформация сорбитола во фруктозу *ограничена*, т. к. активность сорбитолдегидрогеназы снижена. Современные лек. средства восстанавливают активность этого фермента.
- Образующиеся осмотически активные соединения ведут к внутриклеточной гипергидратации.
- Неферментативное гликирование белков сосудистой стенки-один из механизмов ее повреждения, когда альдегидная группа (CHO) глюкозы соединяется с аминогруппой (NH₂) аминокислоты, образуется инертное основание Шиффа. Депозиты становятся аутоантителами.

Нейропатии при сахарном диабете

- Нейропатия обычно симметрична (в форме «носков», »чулков»).
- Повреждаются двигательные и чувствительные волокна.
- Нарушение функции нейрона связано с дегенерацией миелина в результате микроангиопатии *vasa nervorum*.
- Нарушение вегетативной иннервации может касаться всего органа, или даже нескольких. Например нарушение функции ЖКТ у больных СД обозначается как автономная диабетическая нейропатия.

Таблица 2-9. Диагностика сахарного диабета



Жалобы на симптомы, возможные при сахарном диабете

- Анализ мочи на глюкозу и кетоны.
- Определение уровня случайной или тощаковой гликемии. Диагноз подтверждается при:
 - уровне глюкозы в плазме крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л (126 мг/дл);
 - уровне глюкозы в плазме крови в случайной пробе $\geq 11,1$ ммоль/л (200 мг/дл)

Показания стандартного теста толерантности к глюкозе (табл. 2-11)

- Уровень глюкозы в плазме крови натощак $\geq 6,1$ – $7,0$ ммоль/л (110–126 мг/дл).
- Уровень глюкозы в плазме крови в случайной пробе $\geq 7,8$ – $11,0$ ммоль/л (140–199 мг/дл)

Обратите внимание. HbA_{1c} (см. выше) не используют для диагностики.
У пациентов, не имеющих клинических проявлений, для подтверждения диагноза необходимы два анализа.

(по Бун Н.А. с соавт. 2009 г.)

Благодарю за внимание.