



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ

ФАКУЛТЕТ „МЕДИЦИНА“

ЦЕНТЪР ЗА ДИСТАНЦИОННО ОБУЧЕНИЕ

Лекция №2

Нарушение на въглехидратната обмяна

Захарен диабет

Доц. д-р Анелия Димитрова, дм
Катедра "Физиология и патофизиология"
Медицински университет-Плевен



Нивото на кръвната захар се поддържа от три механизма:

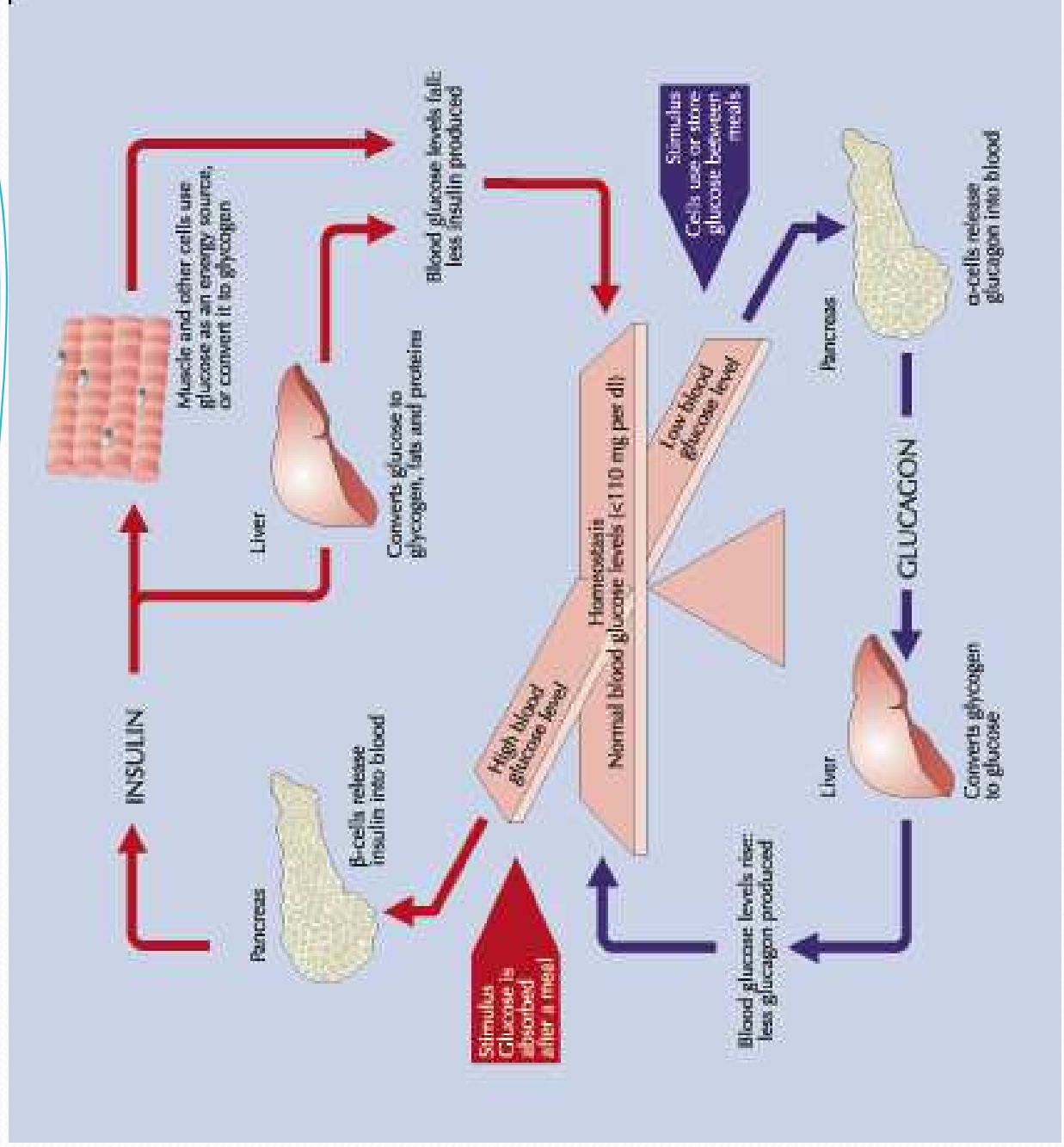
- ☐ **резорбция на въглехидратите в храносмилателния тракт;**
- ☐ **хормонална регулация на гликогеносинтезата и гликогенолизата в черния дроб (инсулин, глюкагон и катехоламини);**
- ☐ **транспорта и използването на глюкозата в периферните тъкани.**

Видове хипергликемии: Алиментарна хипергликемия;



Видове хипергликемии:

- **Повишена продукция на контраинсуларни хормони - стресови състояния, тежки физически усилия и някои ендокринопатии;**
 - **Пептидни контраинсуларни хормони (глюкагон, растежен хормон) и катехоламини - чернодробната и мускулната фосфорилаза (стимулиране на гликогенолизата и инхибиране на гликогеносинтезата) и липазата в адипоцитите (повишено ниво на плазмените СМК, повишена резистентност към инсулина);**
 - **Стероидни контраинсуларни хормони (кортикостероиди) и тироксин - Кортизолът стимулира глюконеогенезата и намалява глюкозната утилизация, създавайки пострецепторна инсулинова резистентност. Тиреоидните хормони (Т3 и Т4) засилват резорбцията на глюкоза в тънките черва.**



Видове хипергликемии:

- **Абсолютен или релативен инсулинов дефицит;**
 - (1) намалено навлизане на глюкоза от плазмата в клетките на мускулната, мастната и някои други тъкани, тъй като участващият в механизма на улеснена дифузия глюкозен транспортер GLUT 4 е инсулин-зависим;**
 - (2) нарушена глюкостатична функция на черния дроб, където инсулиновият дефицит стимулира продукцията на глюкоза и инхибира синтеза на гликоген.**
- **Хипергликемия при други патологични състояния - хипертермия, хипоксия, болка, гърчови състояния, увреждания на ЦНС.**

Хипогликемия

Хипогликемията може да бъде физиологична и патологична.

При патологичната хипогликемия е налице триадата на Уипл (Whipple):

- **типични клинични признаци;**
- **ниска плазмена концентрация на глюкоза;**
- **нормализирането ѝ след внасяне на глюкоза.**

Хипогликемия

Нарушен приток на въглехидрати (*глюкоза*) от храносмилателния тракт:

- **абсолютно или относително недостатъчен внос на въглехидрати с храната – гладуване, бременност;**
- **нарушено разграждане и резорбиране на въглехидратите – ензимни дефекти, хронични възпалителни процеси в храносмилателния тракт;**
- **наследствена непоносимост към фруктоза.**

Хипогликемия

Нарушения на въглехидратния метаболизъм в черния дроб:

- **намаление на глюконеогенезата – при недостиг на някой от прекурсорите – лактат, пируват, аланин или глутамин, напр. при хроничен алкохолизъм (дефицит на аланин);**
- **намаление на гликогенолизата – при намаление на чернодробните енергийни ресурси (тежки, дифузни чернодробни заболявания) или на тяхната утилизация (застойна сърдечна недостатъчност).**

Хипогликемия

Нарушения на хормонални механизми на регулация на глюкозния метаболизъм:

- **патологично повишено инсулиново ниво в кръвта:**
 - при туморно разрастване на бета-клетките в панкреаса (инсулином, мултиплена ендокринна неоплазия),
 - при прилагане на неадекватно високи дози инсулин или перорални средства
- **дефицит на контраинсуларни хормони – при хипоталамо-хипофизарна недостатъчност, надбъбречна недостатъчност (Адисонова болест).**

Хипогликемия

Постпрандиалната хипогликемия най-често е резултат от алиментарен хиперинсулинизъм при ускорено изпразване на стомаха ("дъмпинг" синдром у пациенти след гастректомия или пилоропластика)

Клинични прояви на хипогликемията

Два основни механизма на действие:

- стимулиране на симпатико-адреналната система - при хипогликемия до 2.5 mmol/l - изпотяване, тремор, чувство на глад, тахикардия и сърцебиене;
- нарушена функция на ЦНС (*невроглюкопения*) - неадекватно поведение, нарушена двигателна координация, главоболие, слабост, а при стойности под 1.0 mmol/l - конвулсии, загуба на съзнание, кома или дори смърт.

Хипогликемия

СИМПТОМИ



изпотяване



треперене



виене на свят



промяна в настроението



глад



главоболие



раздвоено виждане



безсилие и бледост

Хипергликемия

СИМПТОМИ



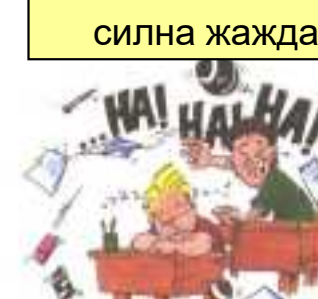
сухота в устата



силна жажда



често уриниране



сънливост



изпотяване в леглото



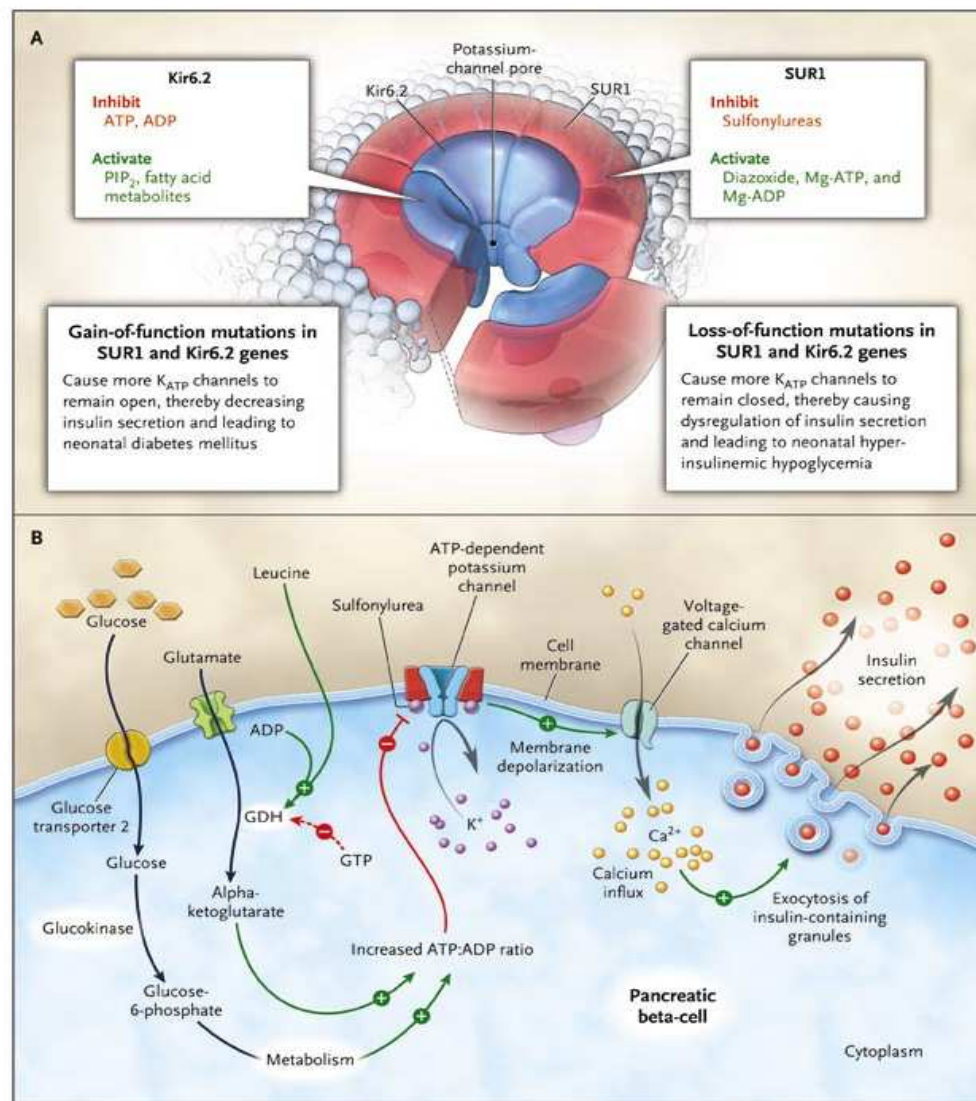
болки в стомаха

Инсулинът е анаболен хормон и е необходим за:

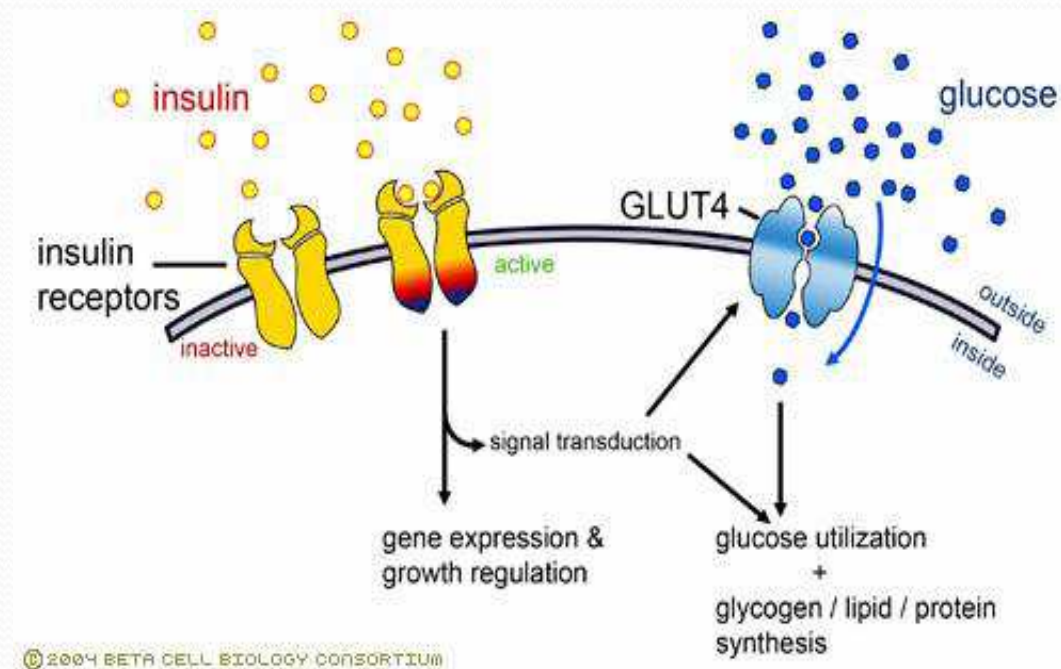
- ☐ **трансмембранен транспорт на глюкоза и аминокиселини особено в мускулната и мастна тъкан;**
- ☐ **синтеза на протеини и инхибира разграждането им;**
- ☐ **образуване на гликоген и инхибира разграждането му в черния дроб и скелетната мускулатура;**
- ☐ **стимулира гликолизата и инхибира гликонеогенезата от аминокиселини;**
- ☐ **превръщането на глюкозата в триацилглицероли.**

NB Гликосинтеза↑, Протеиносинтеза↑, Липосинтеза↑

Инсулинова секреция



Механизъм на действие на инсулина



Захарен диабет (Diabetes Mellitus)

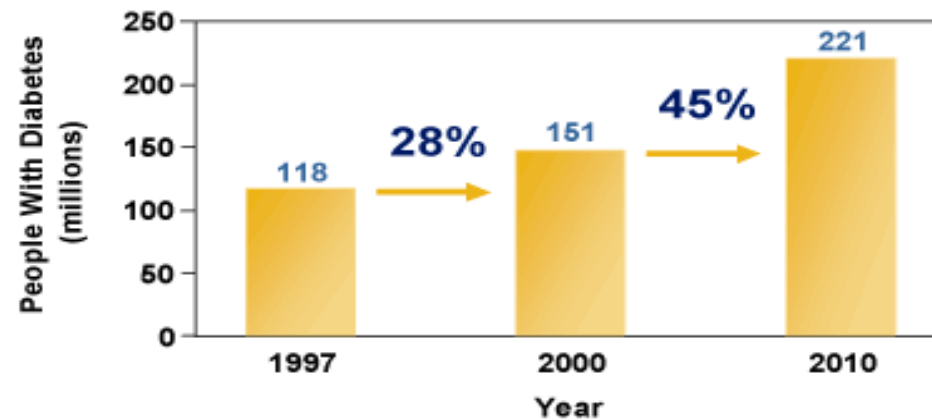
**Обменно-ендокринно заболяване
с нарушения не само във въглехидратната
обмяна, но и в другите обмяни,
с кардинален белег - трайна хипергликемия
и основно патогенетично звено – абсолютен
или релативен инсулинов дефицит.**

ЗАХАРЕН ДИАБЕТ РАЗПРОСТРАНЕНИЕ

САЩ - 5%
Германия - 3,8%
България - 2%

Diabetes: A Global Problem and Epidemic

Estimated number of people with diabetes worldwide



Видове захарен диабет

I Първичен – 95%

- ❑ Инсулинозависим (ИЗЗД; тип I)
- ❑ Инсулинонезависим (ИНЗД; тип II)
- ❑ MODY - Maturity-Onset Diabetes of the Youth
- ❑ Гестационен (на бременните)

II Вторичен – 5%

- ❑ Деструктивни заболявания на панкреаса
- ❑ Ендокринопатии
- ❑ Лекарствено обусловен
- ❑ Генетични синдроми

Вирусна инфекция

Автоимунно заболяване

Генетична
предиспозиция
(HLA-DR3/DR4)

Деструкция на β клетките

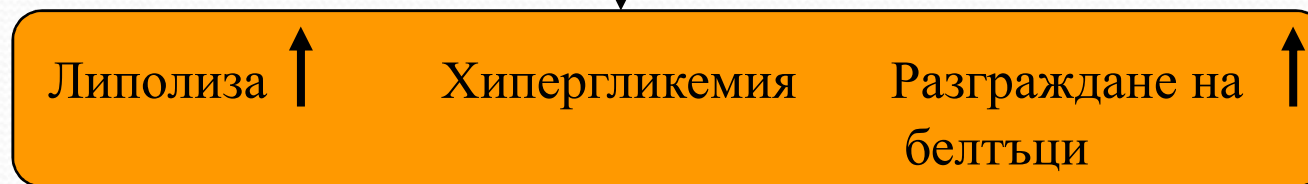
Абсолютен
инсулинов дефицит

Липолиза ↑

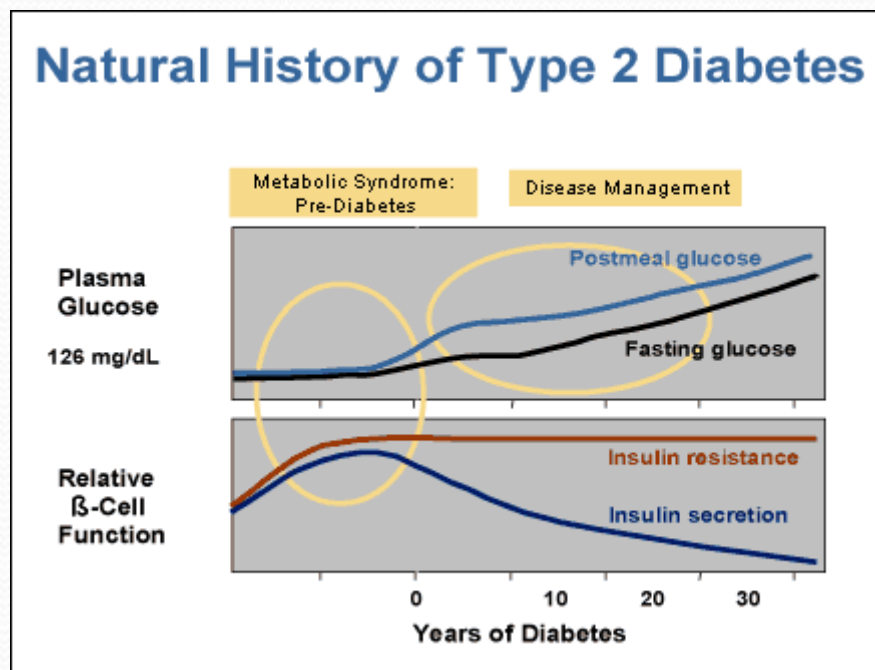
Хипергликемия

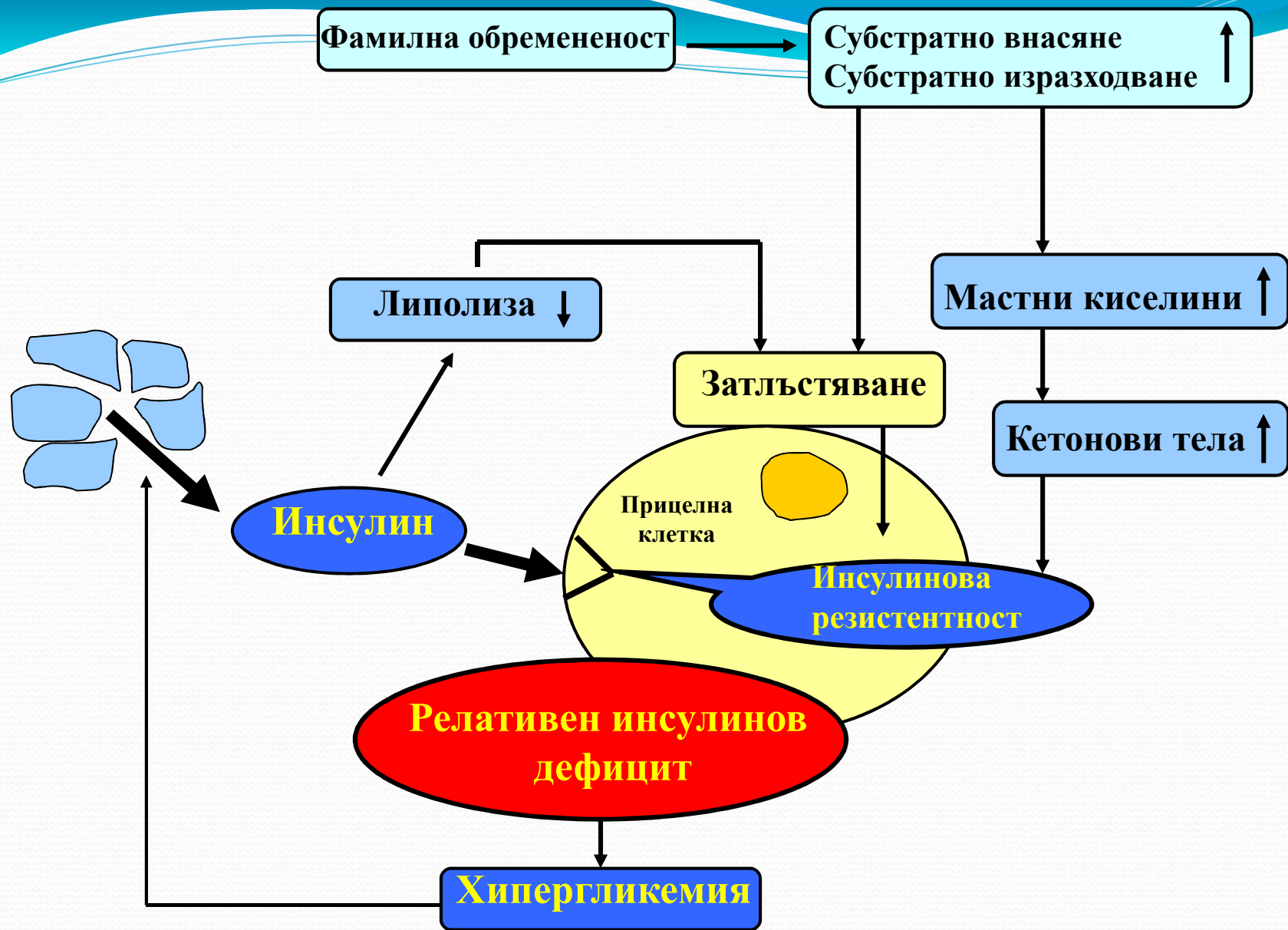
Разграждане на
белтъци ↑

Патогенеза на инсулинозависим диабет (I тип)



Еволюция на ИНЗД





Патогенеза на инсулинозависим диабет (II тип)

Патогенеза на ИНЗД

Патогенезата на инсулинонезависимия диабет се характеризира с два метаболитни дефекта:

- 1) инсулинова резистентност;**
- 2) нарушение на инсулиновата секреция при глюкозно натоварване.**

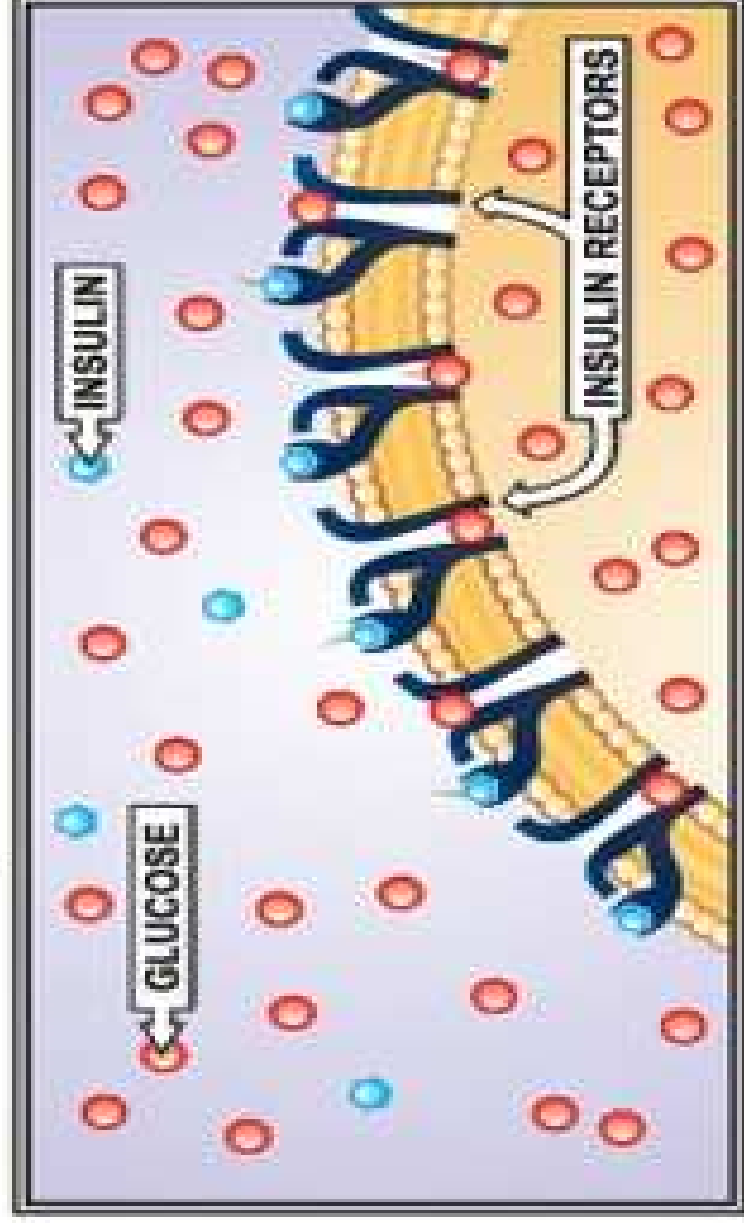
Инсулинова резистентност

Наблюдават се следните аномалии:

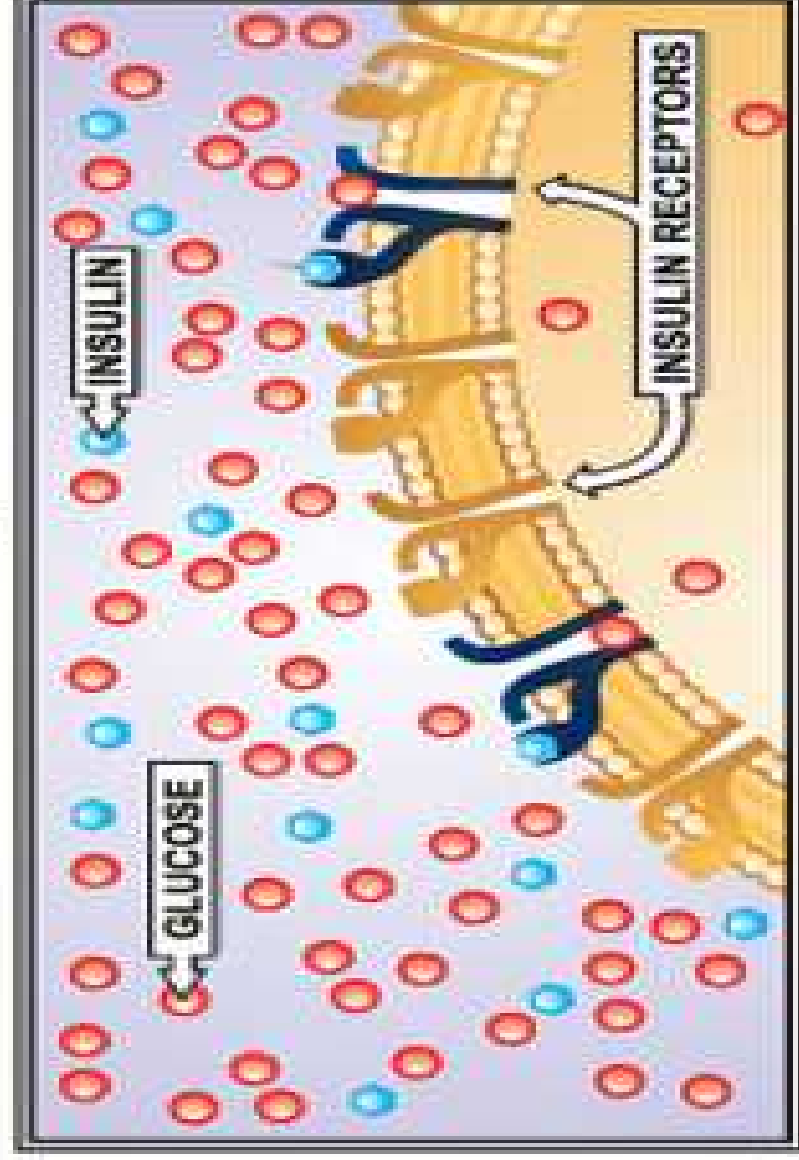
- 1) редуциран или дефектен синтез на инсулинови рецептори в тъканите — главно мускулна и мастна;**
- 2) пострецепторен дефект — редуциран синтез и/или транслокация на ГП-4, които осигуряват транспорт на глюкозата в тези тъкани.**

Адипоцитите на мастната тъкан имат 1/3 по-малко инсулинови рецептори!

NORMAL CELL



INSULIN RESISTANT CELL



Нарушение на инсулиновата секреция при глюкозно натоварване

Дължи се на:

- **аномалия в 7. хромозома - дефектната глюкокиназа - потиска синтеза на АТР в В-клетката, а това нарушава K^+ и Ca^{2+} канали;**
- **хронична хипергликемия - В-клетките стават по-малко чувствителни към глюкозната стимулация за инсулинова секреция "глюкозна токсичност" - абсолютното намаление броя на ГП-2.**



Патобиохимия на диабета

Нарушения във въглехидратната обмяна

- **Хипергликемия**
- **↓ Глюкозо-6-фосфат:**
 - **↓ гликогенеза**
 - **↓ разграждане на глюкоза в цикъла на Кребс**
 - **↓ разграждане на глюкоза по пентозофосфатен път**
 - **↓ синтеза на аминозахари**

Клетките се “къпят в глюкоза”, но гладуват!

Нарушения в белтъчната обмяна

- Отрицателен азотен баланс
- Засилена протеолиза
- Аминоацидемия
- ↓ аланин
- ↑ увеличаване на разклонено-верижните аминокиселини (валин, левцин, изолевцин)
- Засилена гликонеогенеза

Нарушения в липидната обмяна

- **Активирана липопротеинлипаза**
- **Увеличаване на СМК**
- **Засилено бета – окисление и ↑ ацетил-КоА**
- **Засилена кетогенеза (хиперглюкагонемия)**
- **Засилено холестеролообразуване (ранна атеросклероза)**

Диабетна кетоацидоза

- **Хиперкетонемия**
- **Метаболитна ацидоза – бета-хидроксibuтират, ацетоацетат**
- **Загуба на телесни течности и електролити – хипергликемия, осмотична диуреза, дехидратация, хиповолемия**
- **Нарушен бъбречен кръвоток**
- **↓ Na, K, Mg, Cl и бикарбонати**

Хиперосмоларна кома

- **Екстремната хипергликемия— над 35 mmol/L**
- **Осмотична диуреза**
- **Полиурия**
- **Дехидратация**
- **Хиповолемия**
- **Нарушен бъбречен кръвоток**
- **Натрупване на глюкоза и азот в кръвта –
↑ хиперосмоларитет – над 310 mosm/l**
- **Порочен кръг!**

Характеристики на двата основни вида диабет

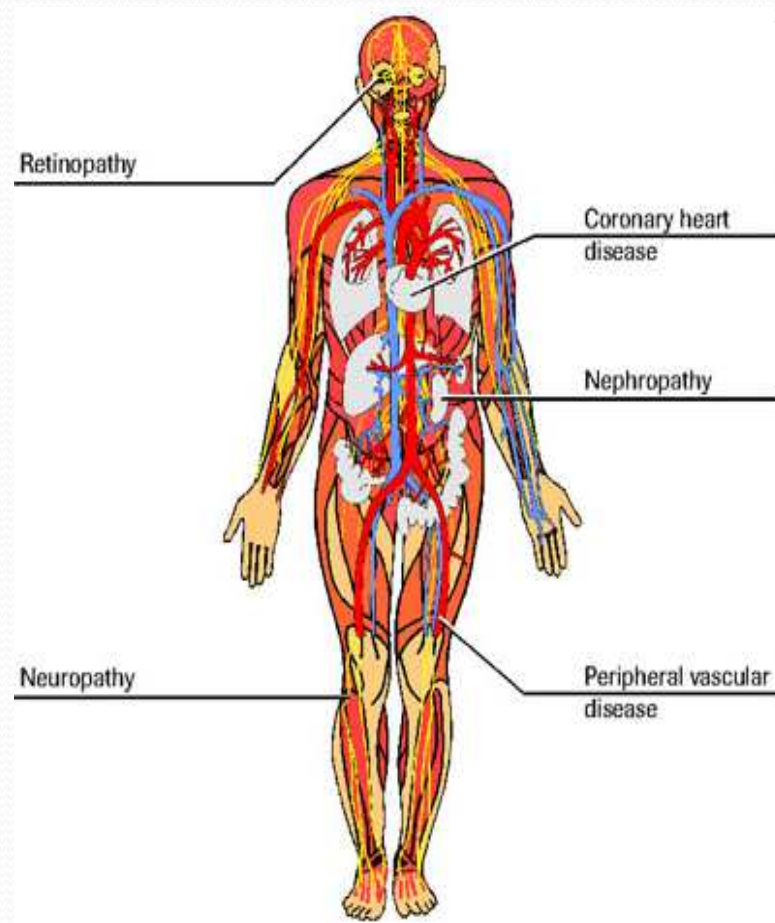
Характеристики	ИЗЗД	ИНЗД
·Основно патогенетично звено	Абсолютен инсулинов дефицит; Автоимунна деструкция на клетките на панкреаса	Релативен инсулинов дефицит; Има инсулин, или има нарушена секреция или резистентност,
·Лечение	Инсулин	Диета, ФН, перорални л-ва
·Честота	0.2-0.7%	2-7% (x 10)
·Възраст	Преди 30 год. (ювенилен)	След 40 год. (възрастов)
·Клинична картина	Започва остро с трите "П" и с отслабване; Чести усложнения – ДКА, ДК	Няма ясна клиника Често уриниране и жажда; Рядко - кетоцидоза
·Наследственост	Автоимунни феномени (HLA)	Изявена фамилност
·Тегло на индивида	Обикновено ↓ или →	В повечето случаи ↑ (obesitas)
·Честота на хронични усложнения	Висока	Висока

Клинични симптоми (ранни)

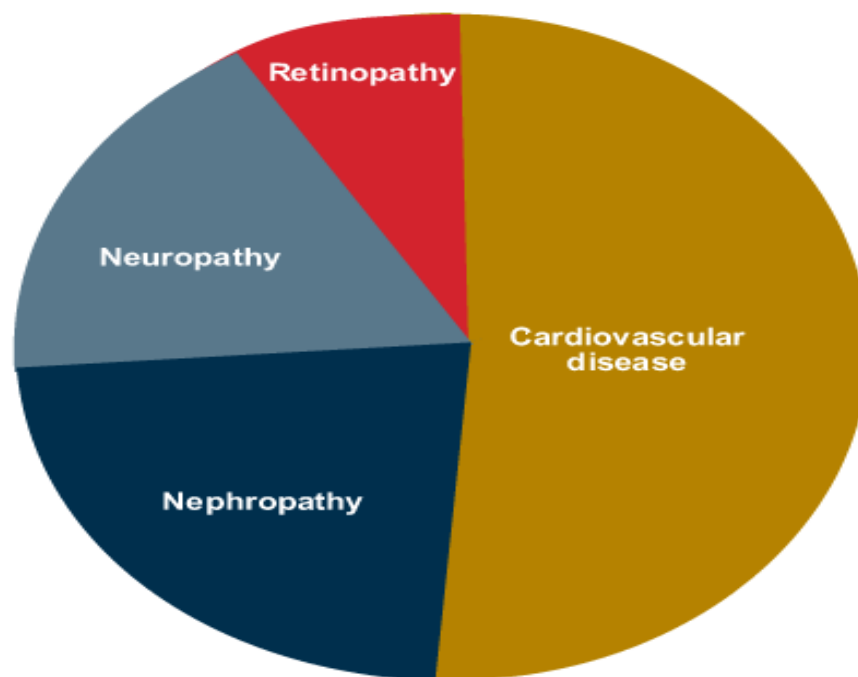
- **Глюкозурия**
- **Полиурия – осмотична диуреза**
- **Полидипсия – хипергликемия и дехидратация**
- **Полифагия - клетъчно гладуване**

Клинични симптоми (късни)

- Сърдечно-съдови усложнения - атеросклероза, ИБС, гангрена на долните крайници;
- Бъбречни - диабетна нефропатия
- Нервни – диабетна кома, полиневрити;
- Очни- диабетна ретинопатия и катаракта;
- Кожни-сърбежи, фурункули, абсцеси, флегмони;
- Полови-менструални смущения, импотенция;
- Съзъбие - пиорея, парадонтоза, опадане на зъбите.

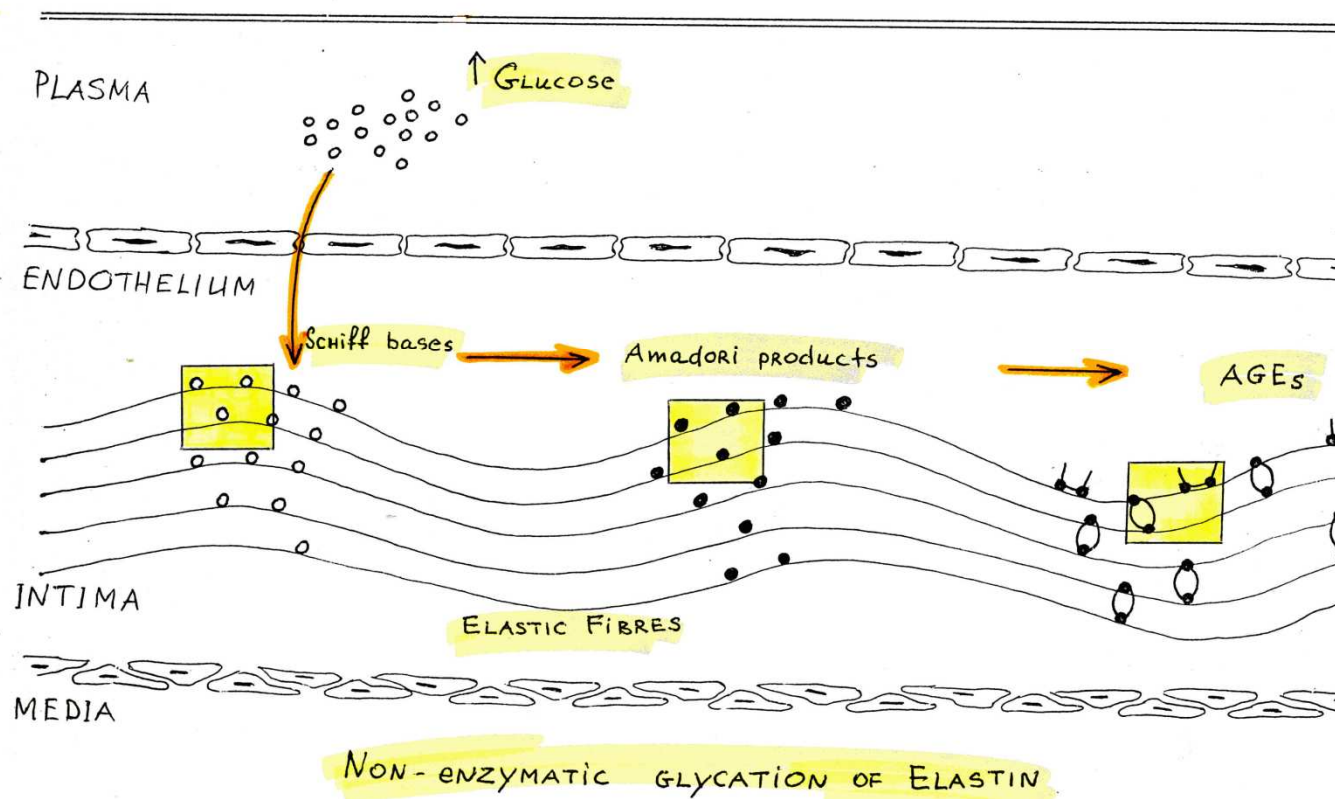


Усложнения на диабета

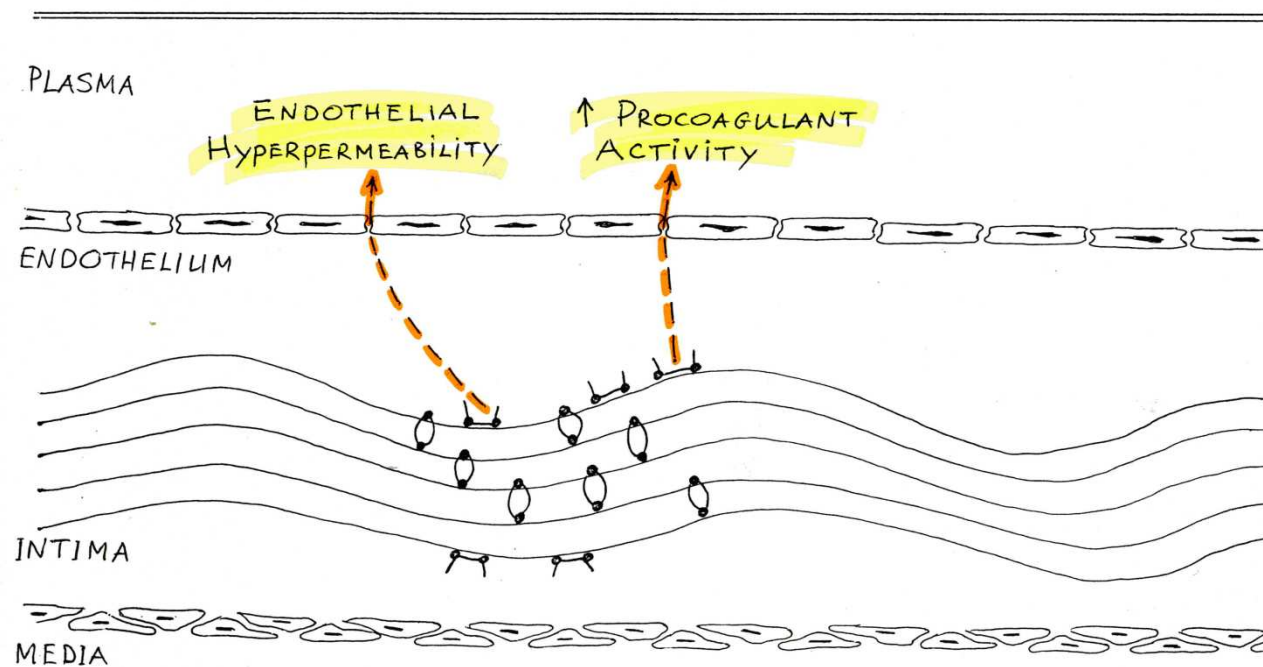




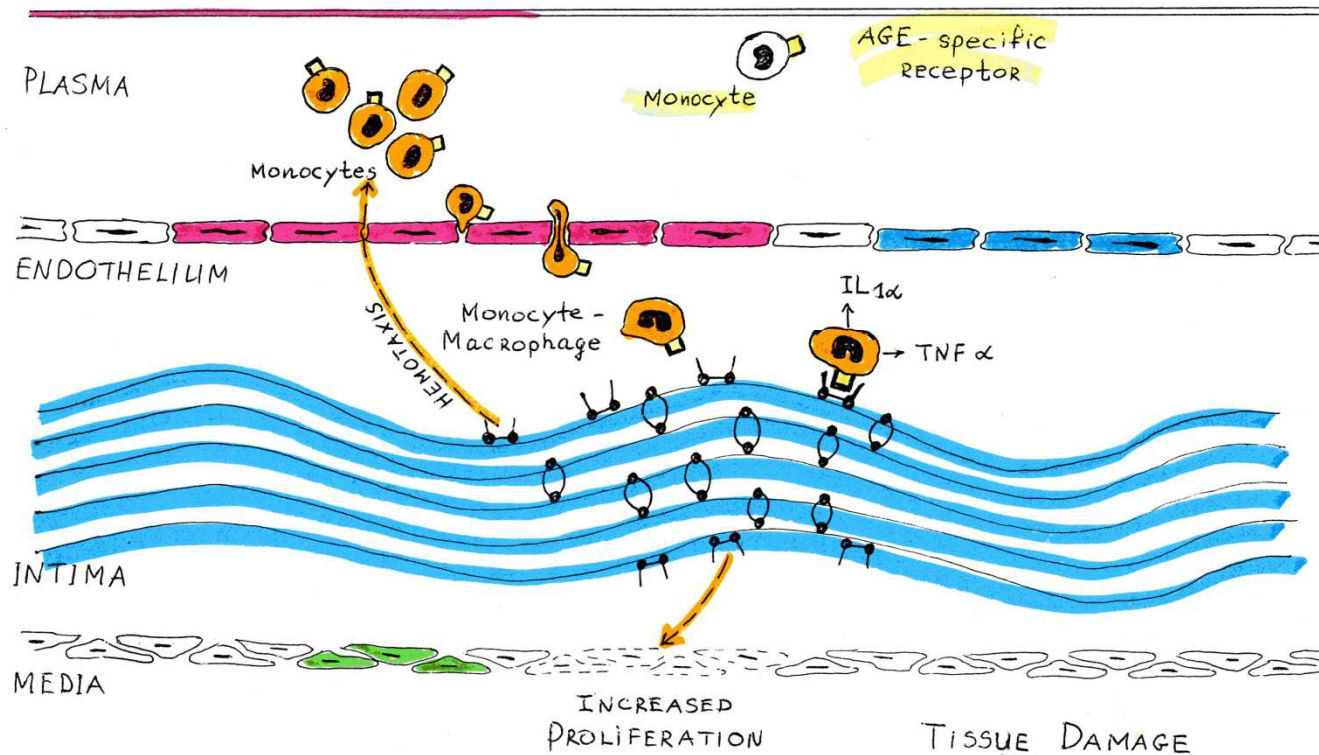
ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЯ НА НЕЕНЗИМНОТО ГЛИКИРАНЕ



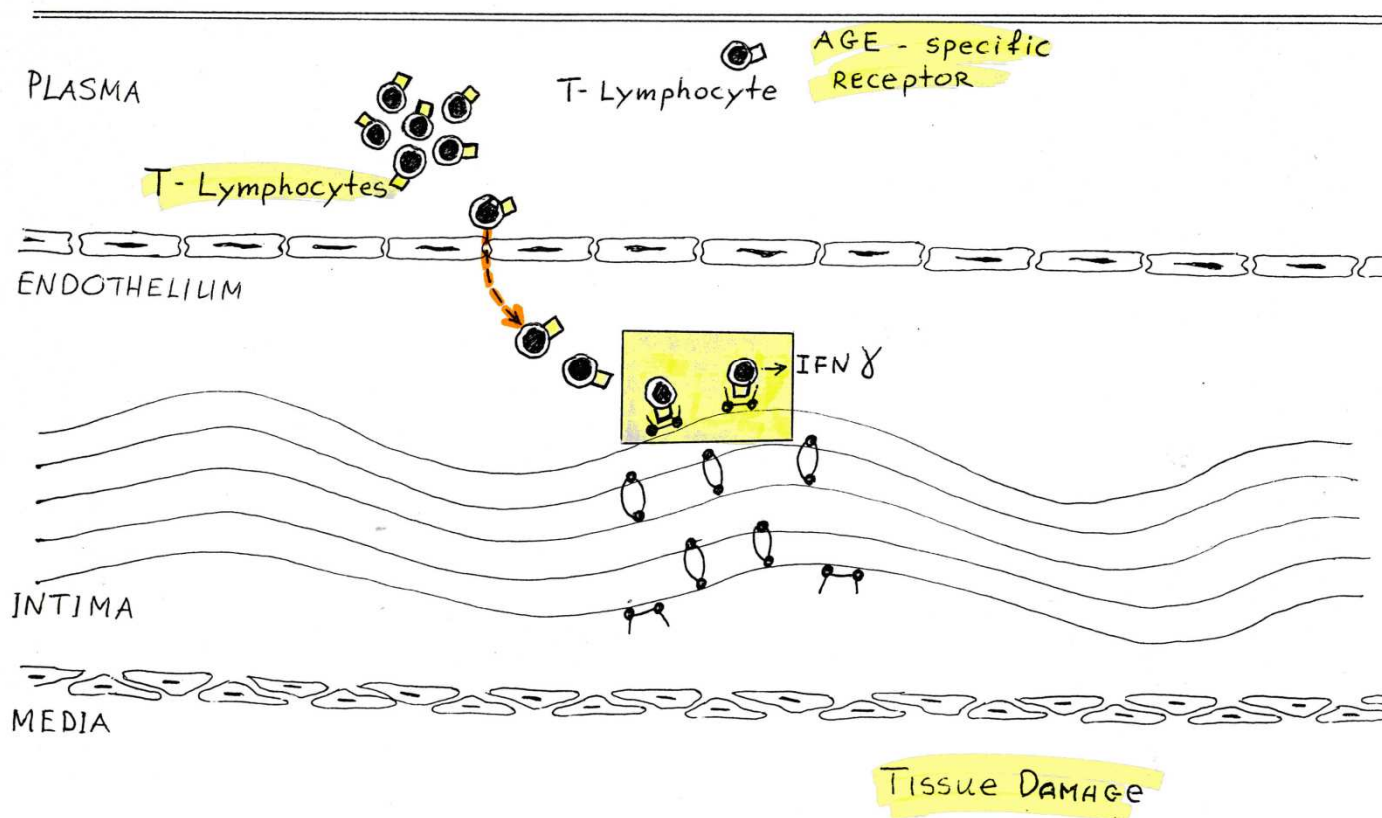
НЕЕНЗИМНОТО СВЪРЗВАНЕ НА ГЛЮКОЗАТА КЪМ ЛИЗИНОВИТЕ ОСТАТЪЦИ ВОДИ ДО ФОРМИРАНЕ НА SCHIFF-БАЗИ И АМАДОРИ-ПРОДУКТИ. КЪСНИТЕ ПРОДУКТИ НА ГЛИКИРАНЕ (AGEs) СЕ ОБРАЗУВАТ ЧРЕЗ ПО-НАТАТЪШНА ТРАНСФОРМАЦИЯ НА АМАДОРИ-ПРОДУКТИТЕ. ТЕЗИ ПРОМЕНИ СА НЕОБРАТИМИ ПОРАДИ ОБРАЗУВАНЕ НА ВЪТРЕ- И МЕЖДУМОЛЕКУЛНИ КРЪСТОСАНИ ВРЪЗКИ.



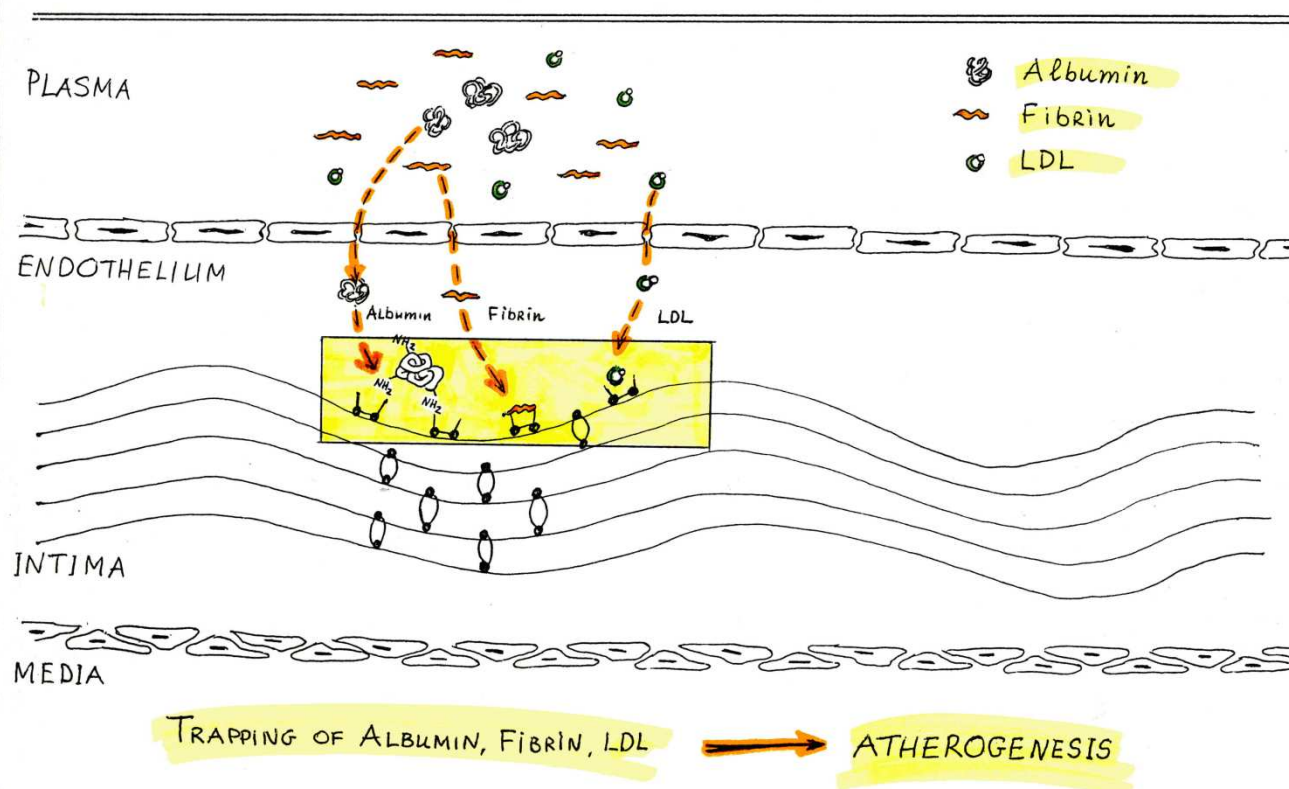
ФОРМИРАНЕТО НА AGEs ВОДИ ДО УВЛИЧЕНИЕ НА ЕНДОТЕЛНАТА ПРОПУСКЛИВОСТ И ПРОКОАГУЛАНТНА АКТИВНОСТ.



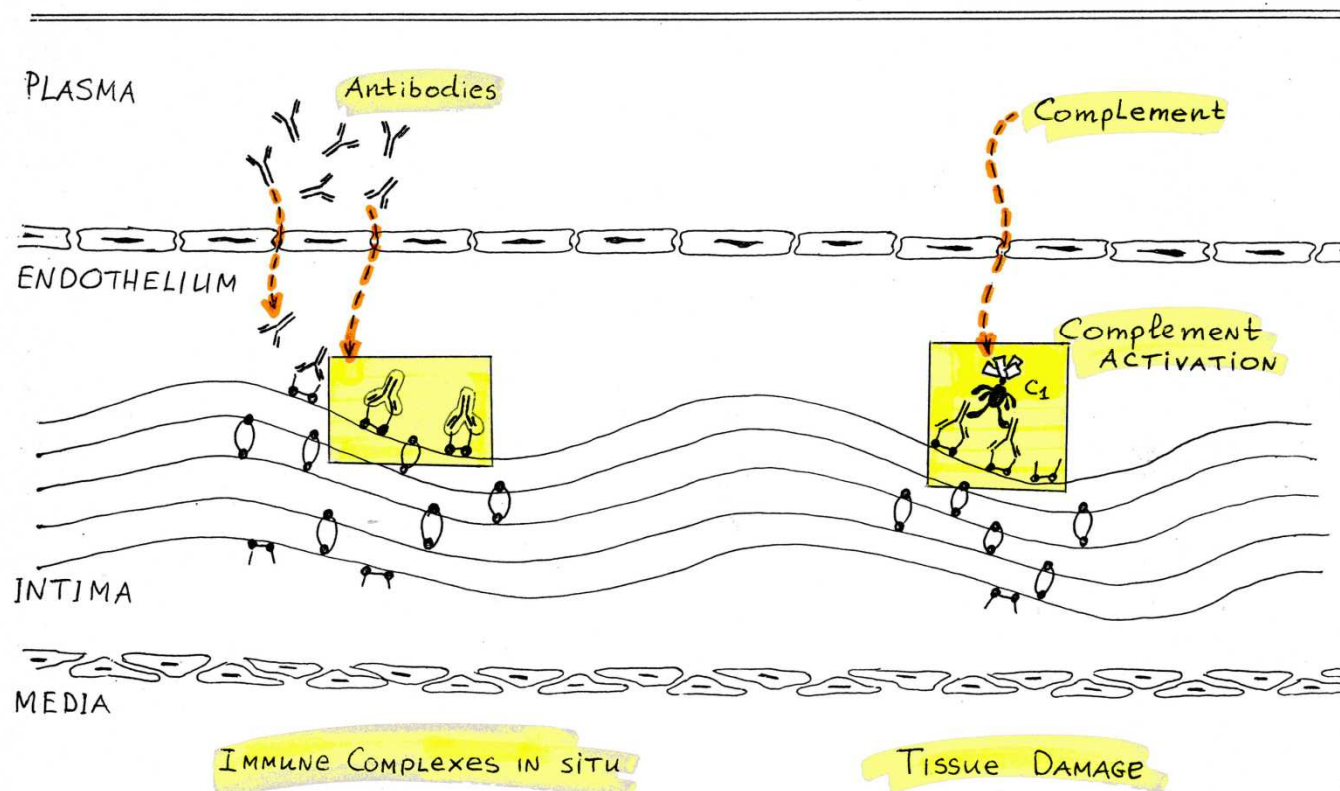
УСТАНОВЕНИ СА AGEs-СПЕЦИФИЧНИ РЕЦЕПТОРИ ВЪРХУ МОНОЦИТИТЕ. AGEs СА ХЕМОТАКСИЧНИ ЗА МОНОЦИТИ И СВЪРЗВАНЕТО НА ЛИГАНДИТЕ ДОВЕЖДА ДО ПОВИШЕНА ПРОДУКЦИЯ НА IL-1 α И TNF- α . AGEs УВЕЛИЧАВАТ ПРОЛИФЕРАЦИЯТА НА ГМК.



AGEs-СПЕЦИФИЧНИ РЕЦЕПТОРИ СА УСТАНОВЕНИ ВЪРХУ Т-ЛИМФОЦИТИ. СВЪРЗВАНЕТО НА ЛИГАНДИТЕ ДОВЕЖДА ДО ПОВИШЕНА ПРОДУКЦИЯ НА IFN- γ .



ОБРАЗУВАНЕТО НА AGEs ВЪРХУ ПРОТЕИНИТЕ, ВКЛЮЧИТЕЛНО И ВЪРХУ ЕЛАСТИНА ВОДИ ДО УВЕЛИЧЕНО ПРИХВАЩАНЕ НА ПЛАЗМЕНИ ПРОТЕИНИ - IgG, КОМПЛЕМЕНТ, АЛБУМИН, ФИБРИН И LDL. АКУМУЛИРАНЕТО НА LDL И ФИБРИН В СЪДОВАТА СТЕНА ПРИЧИНЯВА РАННА АТЕРОГЕНЕЗА.



НЕЕНЗИМНОТО ГЛИКИРАНЕ НА ЕЛАСТИНА ПРОМЕНЯ НЕГОВАТА СТРУКТУРА И ГЛАВНАТА МУ БИОЛОГИЧНА ФУНКЦИЯ - ЕЛАСТИЧНОСТТА. ФОРМИРАНЕТО НА НОВИ AGE-ЕПИТОПИ ПРАВИ ЕЛАСТИНА ЦЕЛ ЗА ПОПУЛАЦИЯ ОТ АНТИ -AGEs АНТИТЕЛА, ОБЩИ ЗА ГЛИКИРАНИТЕ ПРОТЕИНИ.

Основните биологични ефекти на ускореното неензимно гликиране включват:

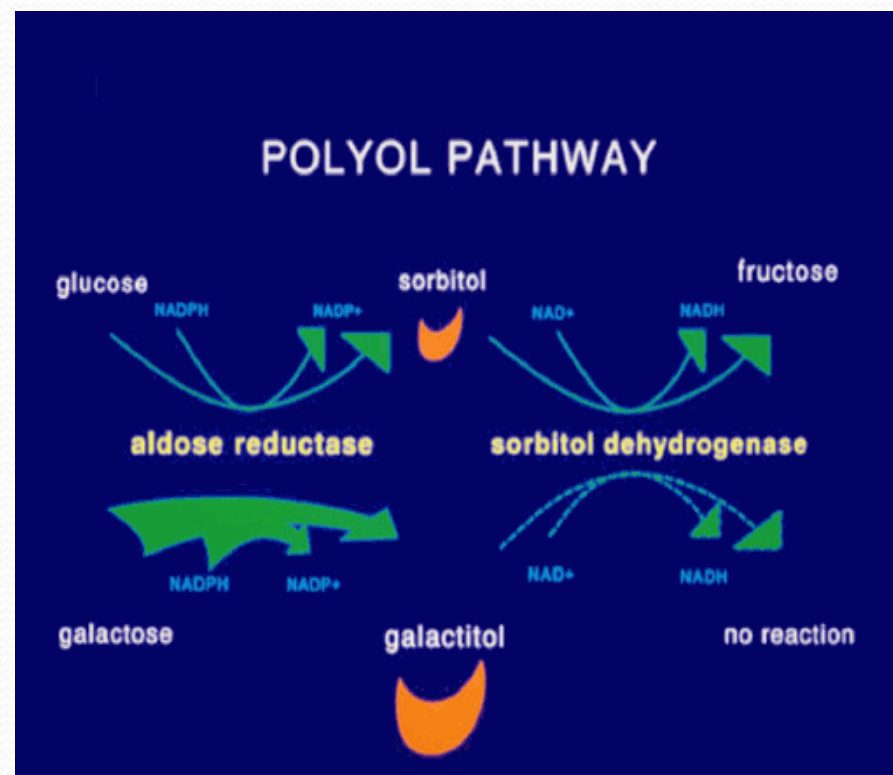
- **Инактивиране на ензими;**
- **Кръстосано свързване на гликираните протеини и улавяне на разтворимите протеини от гликираните екстрацелуларни структури;**
- **Намалена протеолиза;**
- **Разпознаване и ендоцитоза на глюкозно - модифицираните структури от макрофагите;**
- **Увеличена имуногенност и тъканна цитотоксичност.**

Ускореното неензимно гликиране е важен патогенетичен фактор за компликациите при диабета и особено в развитието на микроангиопатия и атеросклерозата.

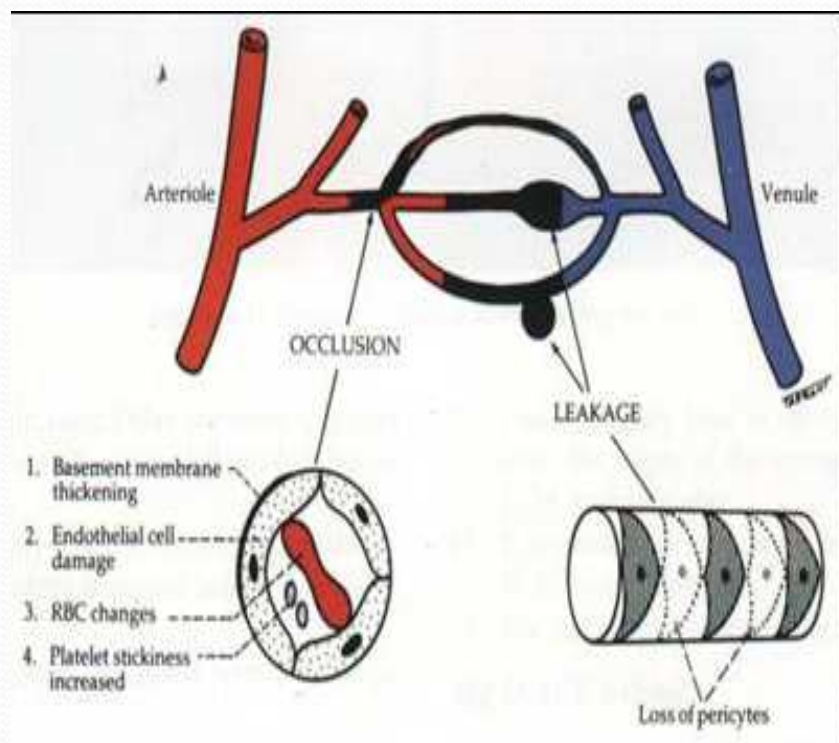
Клетъчна хипергликемия с нарушение на полиоловия път

- Нервна тъкан,
- Очна леща,
- Бъбрек,
- Съдова стена

Катаракта
Периферни невропатии
Микро – и макронгиопатии



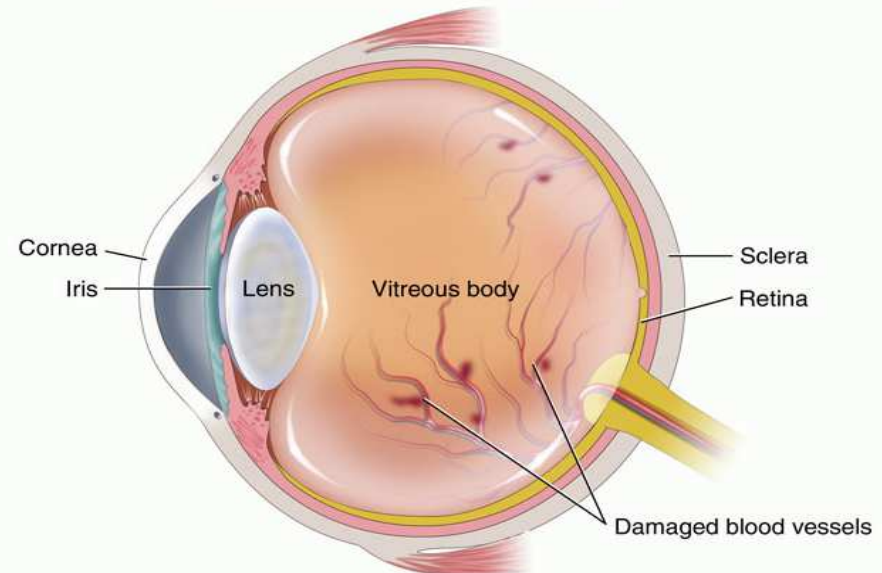
Клетъчна хипергликемия с нарушение на полиоловия път



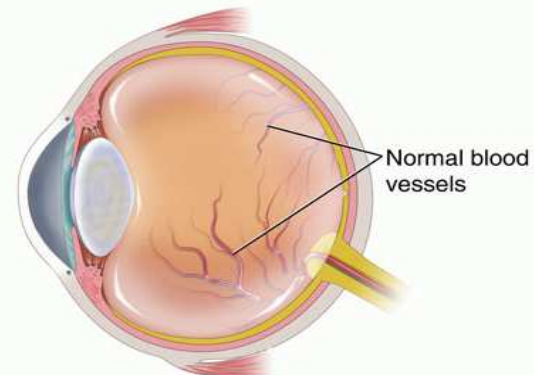
Високата концентрация на сорбитол понижава съдържанието на миоинозитола и поради нарушения му метаболизъм и намалена концентрация се увреждат Швановите клетки и капилярните перицити на ретината и се получават периферна невропатия и микроаневризми на ретината.

Диабетна ретинопатия

Diabetic Retinopathy



Diabetic retinopathy affects the blood vessels in the retina, leading to new abnormal blood vessel growth, leakage, and bleeding.

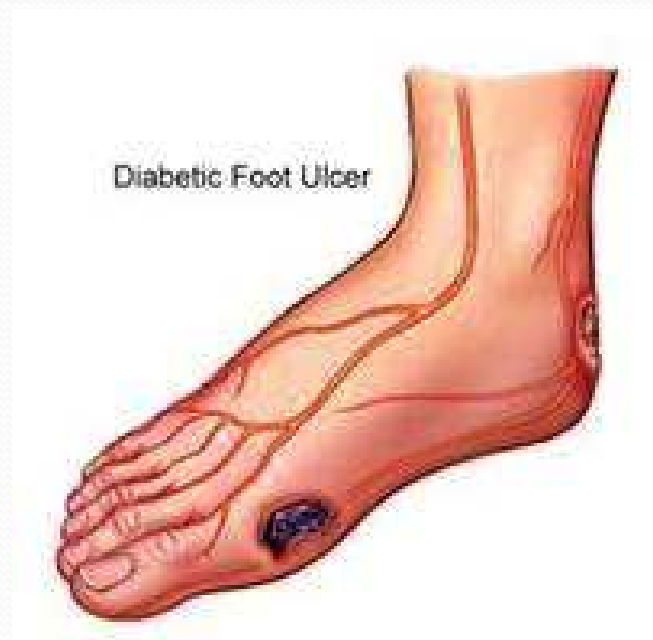


Normal Eye



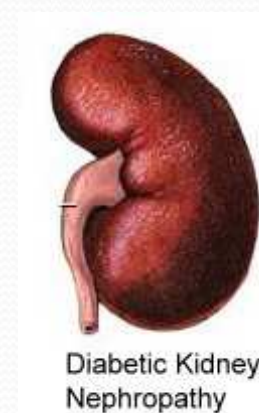
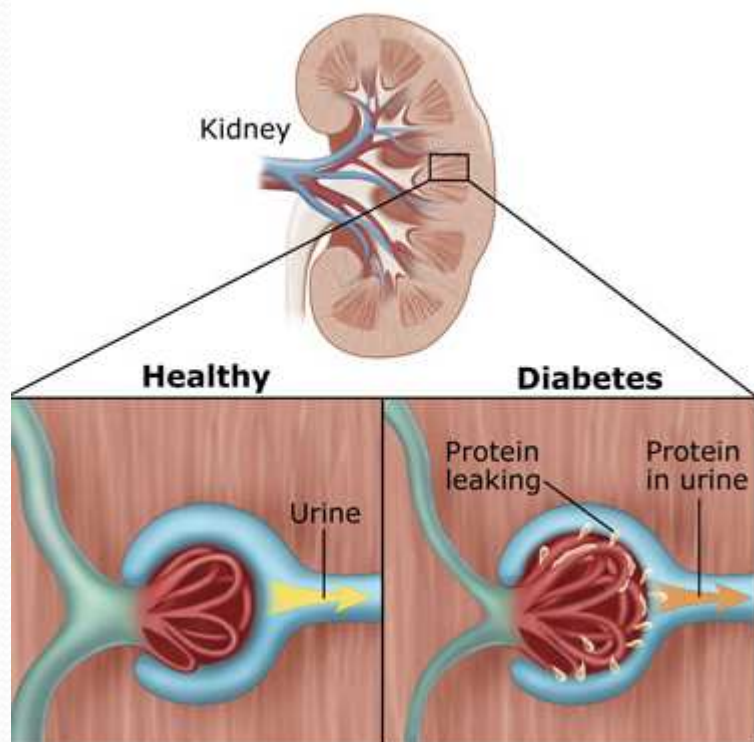
Close-up of leaking vessel

Диабетно стъпало

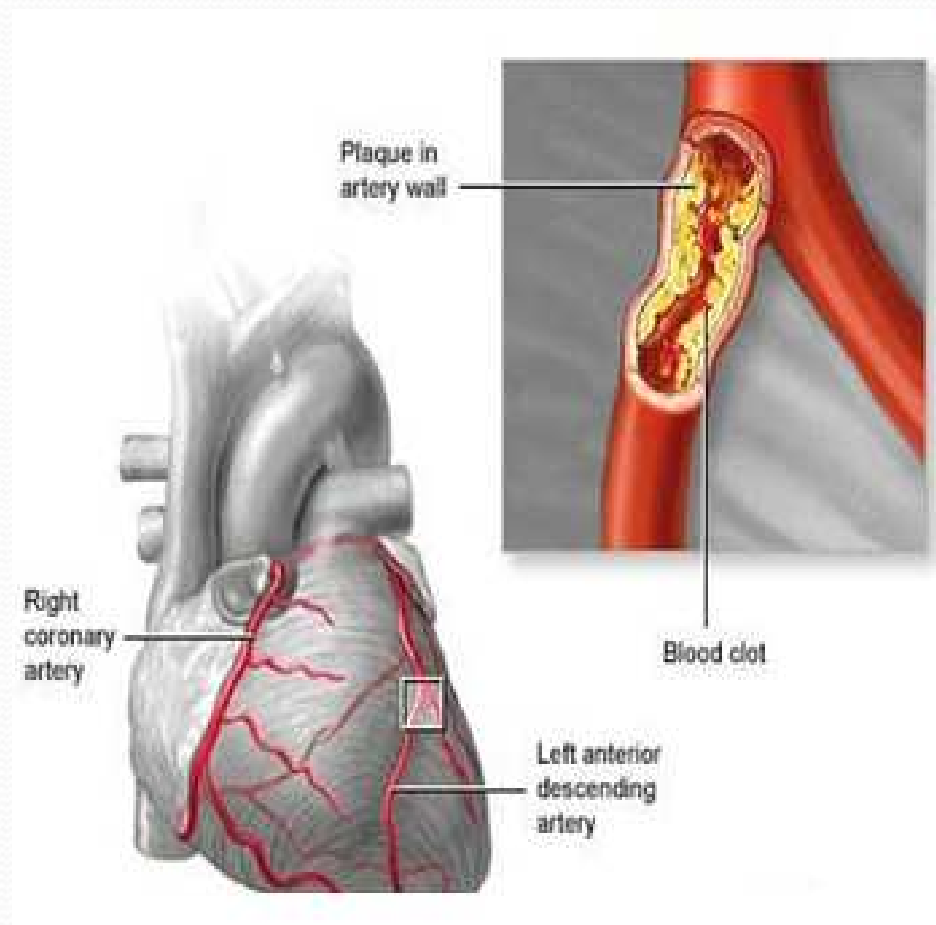


Диабетна нефропатия

Diabetes Affects the Kidney

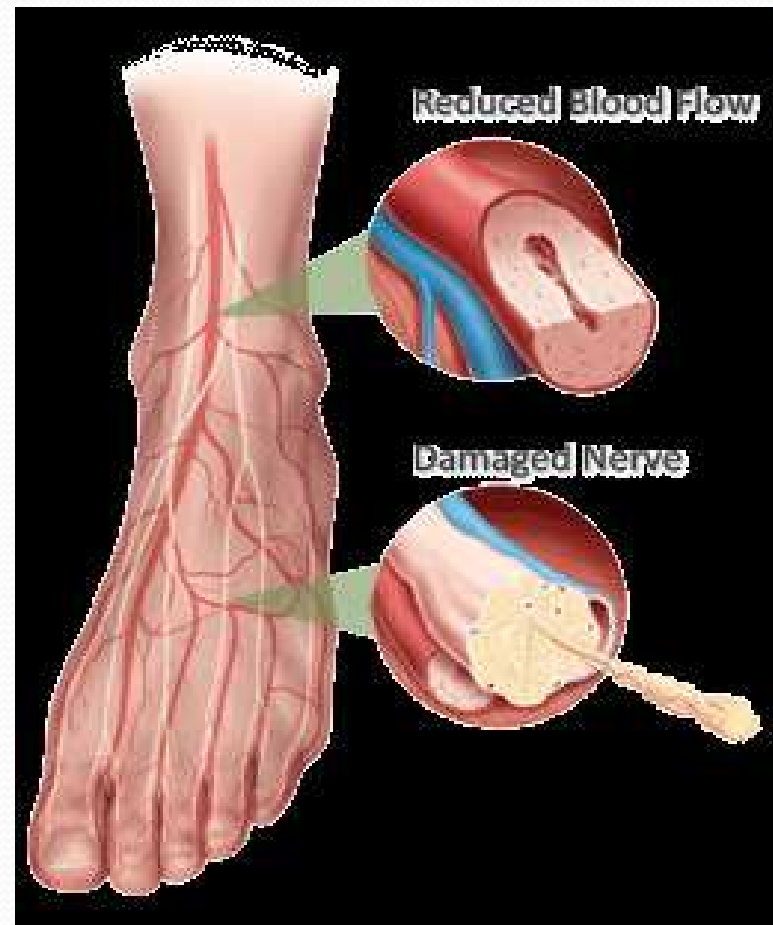
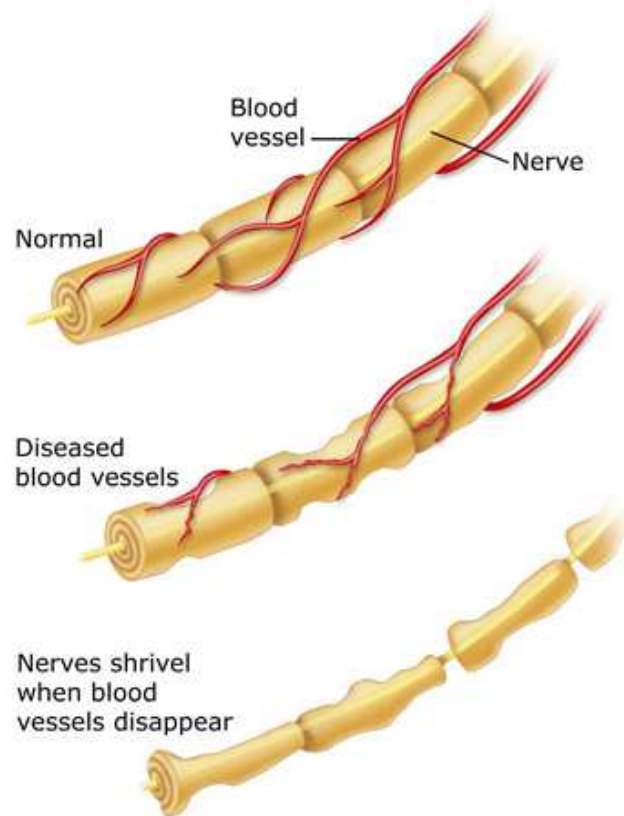


Ранна атеросклероза



Диабетна невропатия (съдова и метаболитна генеза)

Diabetes Affects the Nerves



Диабетна невропатия -видове

- **Периферна – парестезии, повишена чувствителност, мускулна атрофия, болки**
- **Висцерална (автономна) – вегетативни нарушения, нарушени резервоарни функции, импотентност, ортостатизъм**