



ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

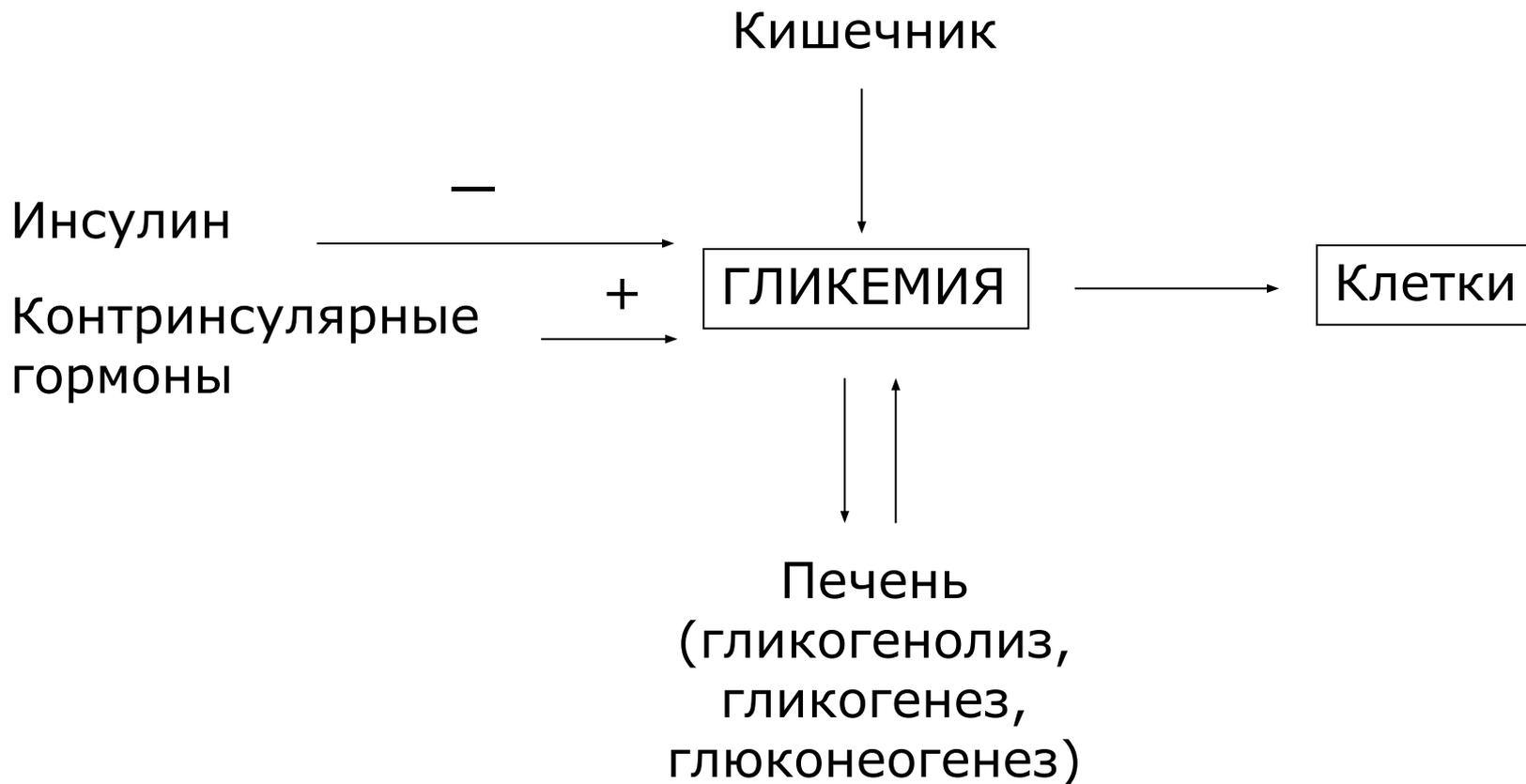
Нарушения углеводного и жирового обмена

5.09.2017



Нормальная концентрация глюкозы в крови – 3,3-5,5 ммоль/л

Глюкостат – поддержание постоянного уровня
глюкозы в крови





Регуляция уровня гликемии

Снижение уровня
глюкозы:

Инсулин

Контринсулярные
гормоны: повышение
уровня глюкозы

Катехоламины

Глюкагон

Кортизол

Гормон роста

Тиреоидные
гормоны



Эффекты инсулина на обмен

Тип обмена	Гепатоцит	Адиipoцит	Скелетный миоцит
Углеводы	↓ глюконеогенез; ↓ гликогенолиз; ↑ гликолиз; ↑ гликогенез	↑ захват глюкозы; ↑ синтез глицерина	↑ захват глюкозы; ↑ гликолиз; ↑ гликогенез
Жиры	↑ липогенез; ↓ липолиз	↑ синтез триглицеридов; ↑ синтеза жирных кислот; ↓ липолиза	-
Белки	↓ расщепления белка	-	↑ захват аминокислот; ↑ синтеза белка



Типовые нарушения обмена углеводов

1. Нарушения переваривания и всасывания
2. Нарушения глюконеогенеза и гликолиза
3. Нарушения синтеза и расщепления гликогена – гликогенозы (н-р, дефицит фосфорилазы)
4. Нарушения захвата глюкозы клетками
5. Гипогликемия, гипергликемия



Гипергликемия

(греч. hyper – над, выше; glykys - сладкий; haima – кровь)

состояние, характеризующееся повышением уровня глюкозы плазмы выше нормы (6,0 ммоль/л натощак)

По степени тяжести:

- **Легкая** гипергликемия (при уровне глюкозы 6–10 ммоль/л);
- **Средняя** гипергликемия (при уровне глюкозы 10–16 ммоль/л);
- **Тяжелая** гипергликемия (при уровне глюкозы более 16 ммоль/л).



Механизмы гипергликемии:

1. Всасывание в кишечнике большого количества глюкозы:
 - одномоментный прием большого количества легкоусвояемых углеводов (мед, сахар, глюкоза)
 - демпинг-синдром
2. Усиление распада гликогена (гипергликемия не связана с приемом пищи):
 - нейрогенная гипергликемия (активация симпатико-адреналовой системы)
 - увеличение продукции контринсулярных гормонов
3. Активация глюконеогенеза (АКТГ, глюкокортикоиды, глюкагон)
4. Уменьшение использования глюкозы клетками



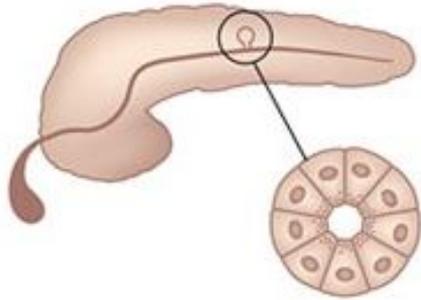
Сахарный диабет (СД) – синдром хронической гипергликемии, связанный с абсолютной или относительной недостаточностью инсулина

Параметр	Тип 1	Тип 2
<i>Начало</i>	Внезапное	Постепенное
<i>Эндогенный инсулин</i>	Низкий или нулевой	Нормальный, повышенный и подавленный
<i>Кетоацидоз</i>	Часто	Редко
<i>Возраст начала</i>	Любой	Всегда у взрослых
<i>Масса тела</i>	Обычно снижена	Ожирение или норма
<i>Лечение</i>	Инсулин	Диета, пероральные гипогликемические средства и инсулин
<i>Семейный анамнез</i>	10%-15%	30%
<i>Конкордантность у близнецов</i>	30%-50%	70%-90%
<i>Связь с гаплотипами HLA</i>	HLA-DR, HLA-DQ	Unrelated
<i>Аутоантитела</i>	У большинства (> 85%)	Отсутствуют, за исключением сопутствующего СД1



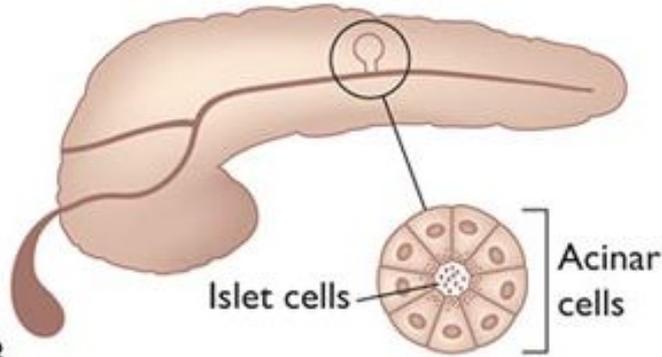
Инсулит (иммунное воспаление островков) – основной механизм сахарного диабета 1 типа

Pancreas in type I diabetes

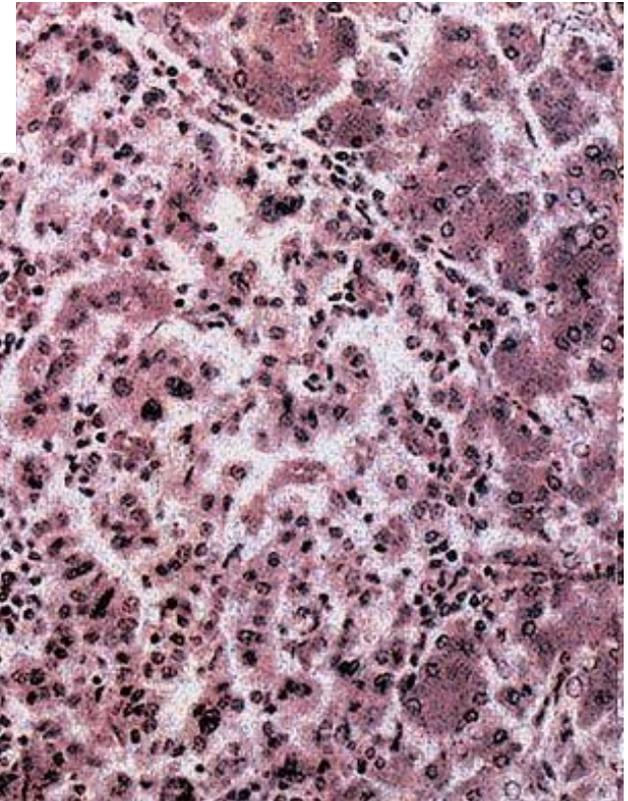


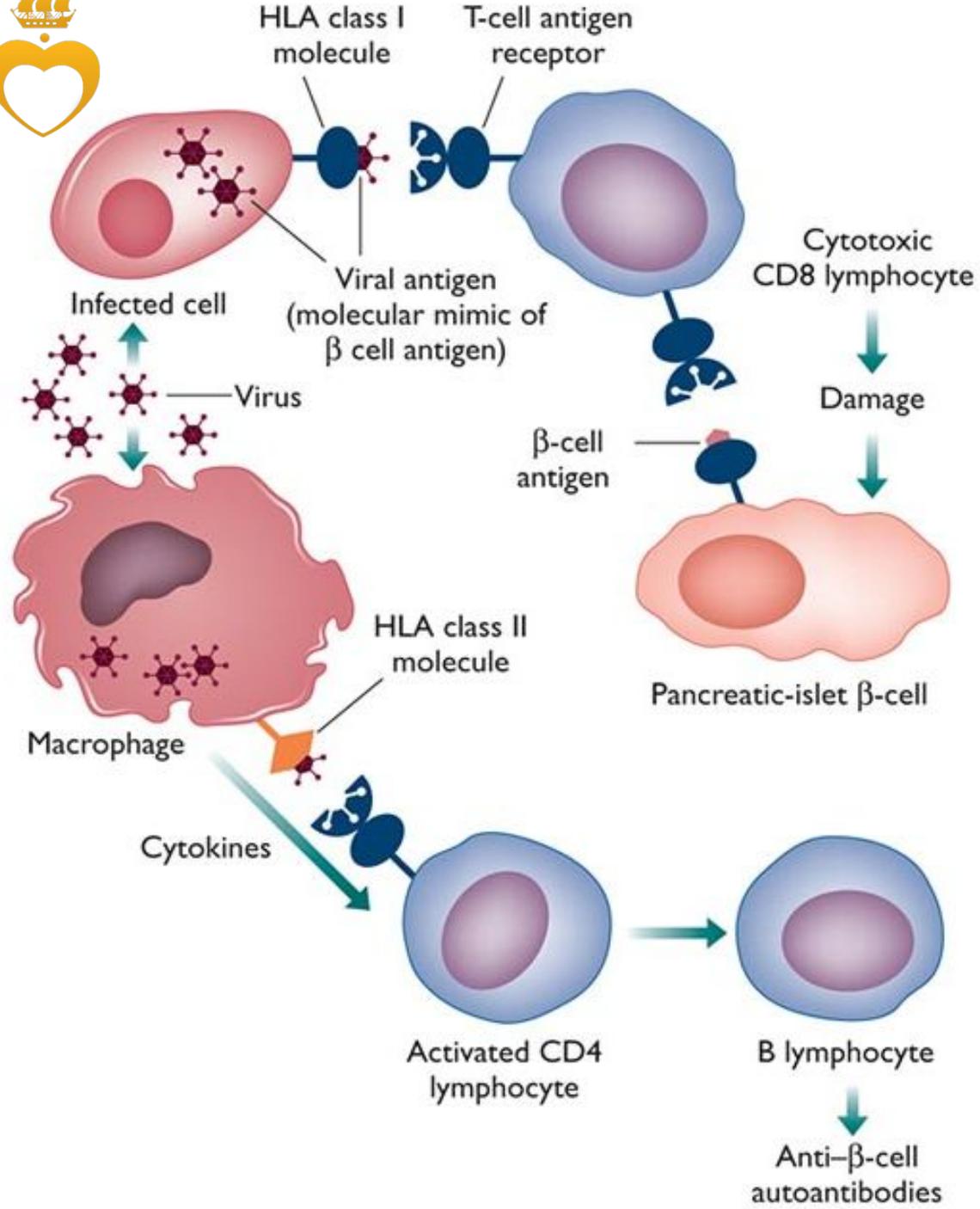
A

Normal pancreas



B





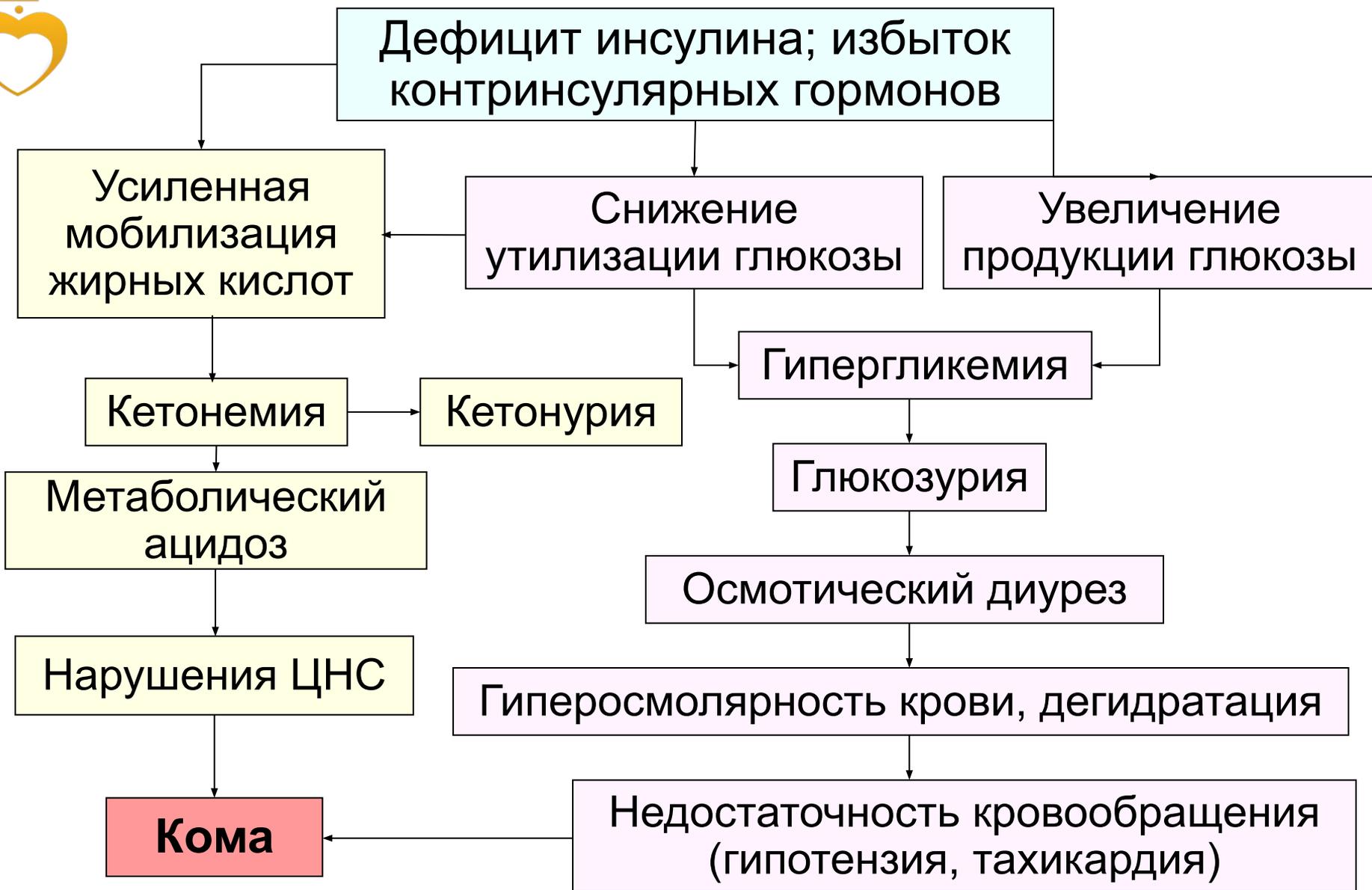
Роль вирусов
(Коксаки,
краснуха,
грипп и др.) в
патогенезе
СД1



Важнейшие известные аутоантигены при сахарном диабете 1 типа: *тканеспецифичные белки β -клеток*

- Пре(про)инсулин
- Карбоксипептидаза-Н (СРН)
- Инсулинома-ассоциированный белок-2
- Глутамат-декарбоксилаза (GAD)
- Транспортёр цинка (Znt8)

Патогенез диабетического кетоацидоза





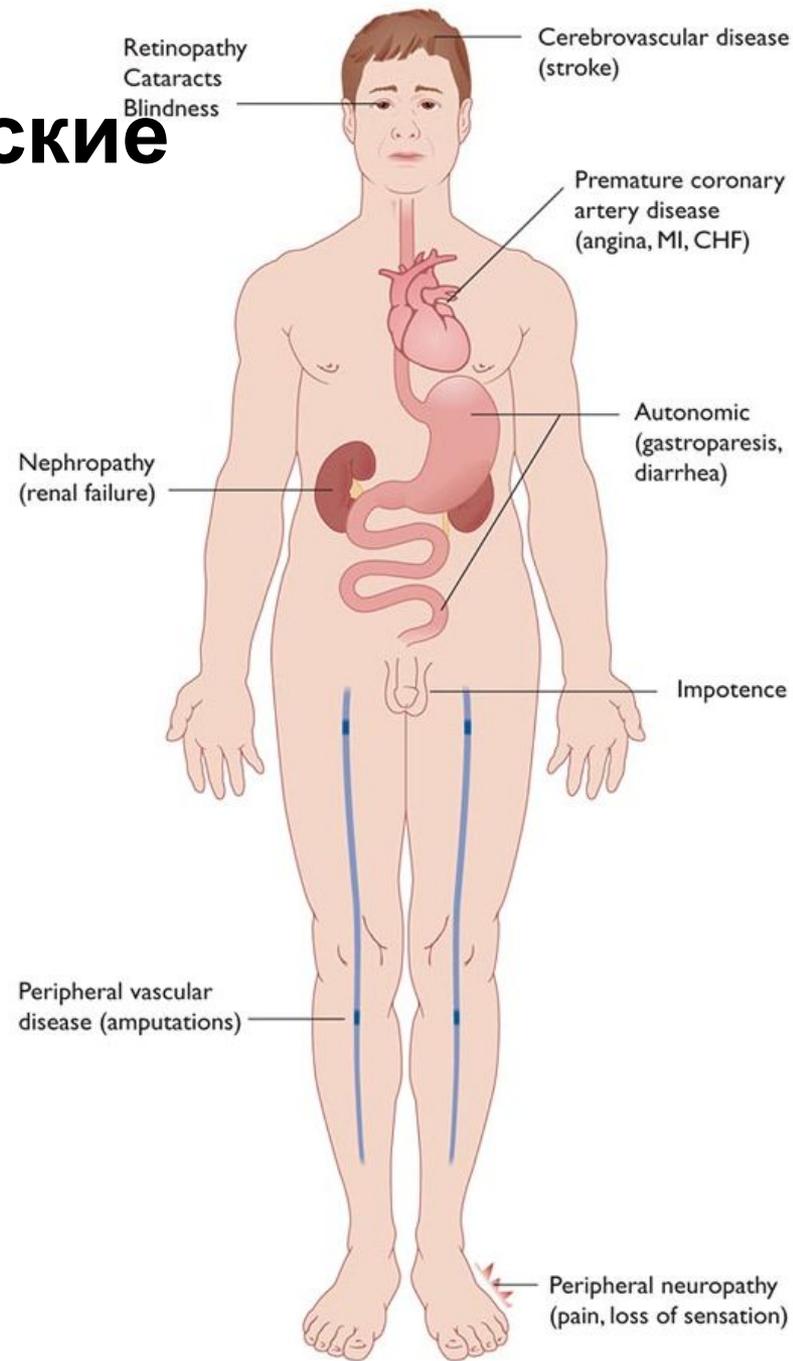
Механизмы инсулинорезистентности – основа патогенеза СД2

1. Пререцепторный (аномальный инсулин)
2. Рецепторный (уменьшение количества, аффинности рецепторов)
3. На уровне транспорта глюкозы (снижение количества молекул GLUT4)
4. Пострецепторный (нарушение передачи сигнала и фосфорилирования киназ)



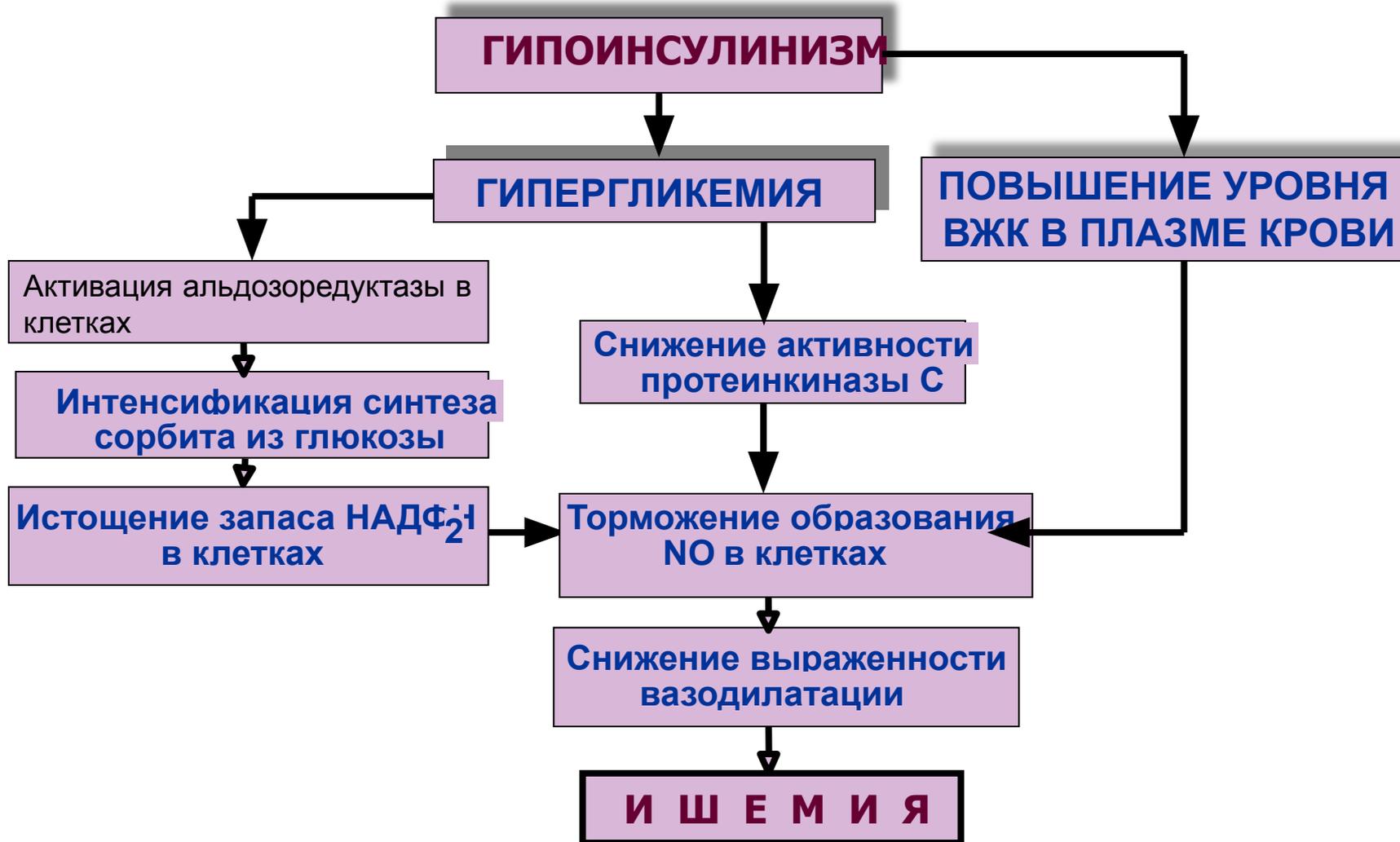
Важнейшие клинические проявления СД

- Ретинопатия
- Нарушения мозгового кровообращения
- Ишемическая болезнь сердца
- Вегетопатия (гастропарез, диаррея)
- Нарушения кровообращения в конечностях
- Периферическая нейропатия (боль, потеря чувствительности)
- Нефропатия (почечная недостаточность)





НО-ОПОСРЕДОВАННЫЙ МЕХАНИЗМ ИШЕМИИ ТКАНЕЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ





Диабетическая стопа



Механизмы гипогликемии

- Усиление потребления глюкозы клетками
 - гиперинсулинизм, введение инсулина
 - образование инсулиноподобных факторов роста
- Нарушения гликогенолиза (гликогенозы, цирроз печени)
- Нарушения реабсорбции глюкозы (почечный диабет)
- Длительная интенсивная физическая нагрузка



Компенсаторные механизмы при гипогликемии

- Активация симпато-адреналовой системы (гликогенолиз)
- Увеличение продукции контринсулярных гормонов: активация гликогенолиза, глюконеогенеза, активация липолиза и снижение утилизации глюкозы



Гипогликемия

- **Гипогликемическая реакция.** Острое временное снижение глюкозы до нижней границы нормы (как правило, до 4,0—3,6 ммоль/л).
- **Гипогликемический синдром.** Стойкое снижение уровня глюкозы ниже нормы (до 3,3—2,5 ммоль/л), сочетающееся с расстройством жизнедеятельности организма.
- **Гипогликемическая кома.** Состояние, характеризующееся падением уровня глюкозы ниже нормы (2,0—1,5 ммоль/л), потерей сознания, значительными расстройствами жизнедеятельности организма.



Гипогликемическая реакция

— острое временное уменьшение уровня глюкозы до нижней границы нормы

Причины:

Острая избыточная, но преходящая секреция инсулина (через несколько часов после нагрузки глюкозой, особенно у лиц пожилого и старческого возраста)

Проявления:

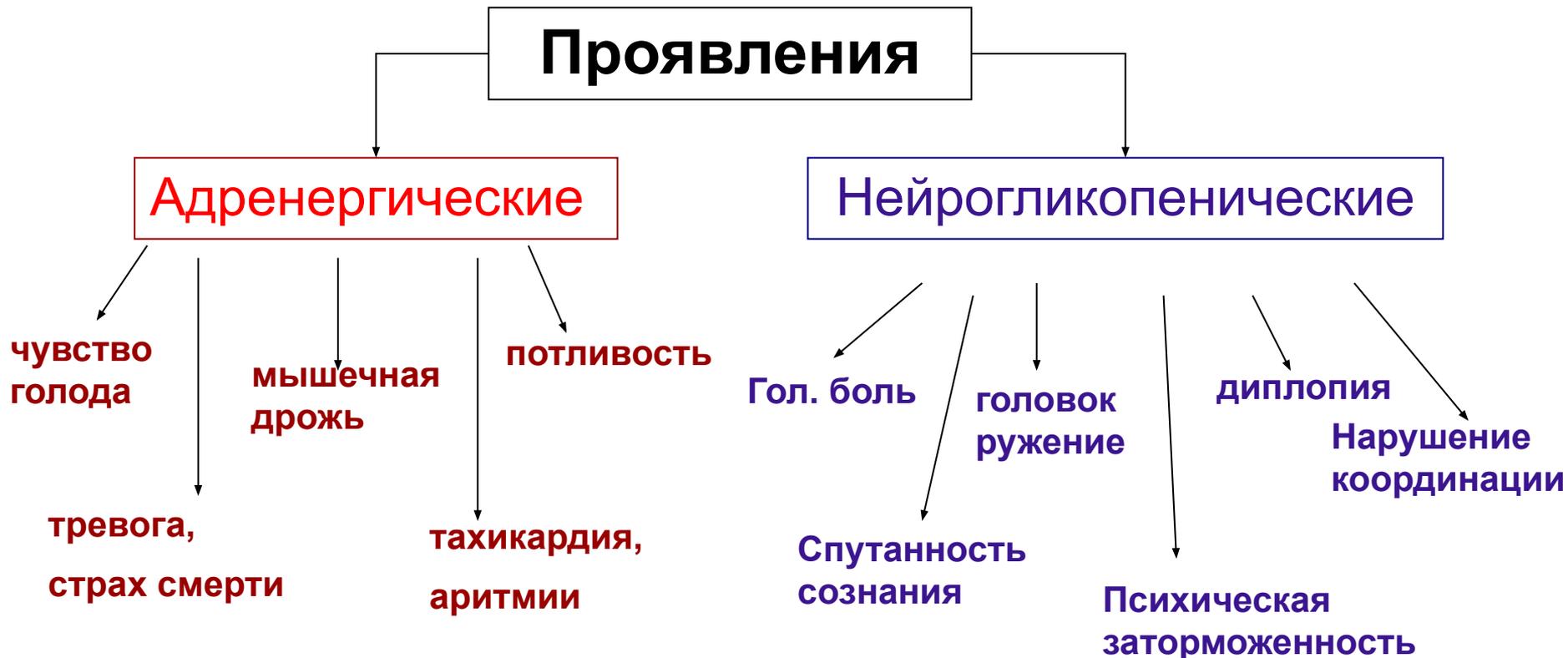
- Легкое чувство голода
- Мышечная дрожь
- Тахикардия

} выражены слабо,
усиливаются при стрессе
и физической нагрузке



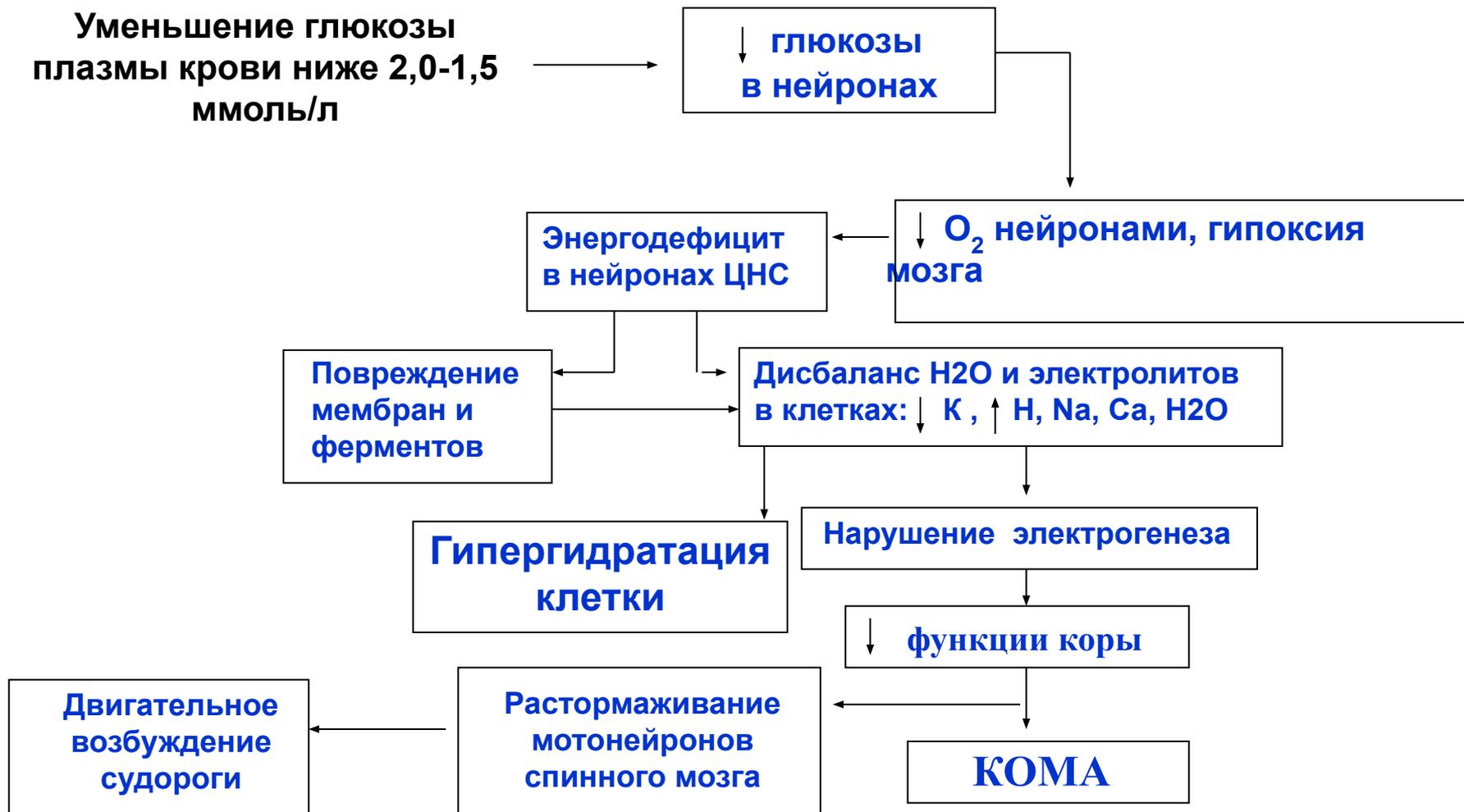
Гипогликемический синдром

- стойкое ↓ [г/л] плазмы крови ниже нормы (3,3 – 2,5 mM/L),
сопровожающееся расстройством жизнедеятельности организма





Гипогликемическая кома

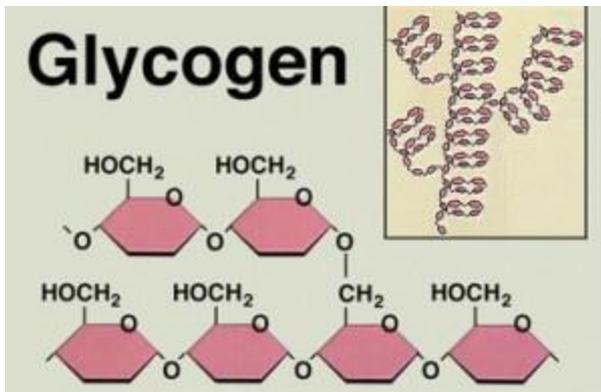




ГЛИКОГЕНОЗЫ

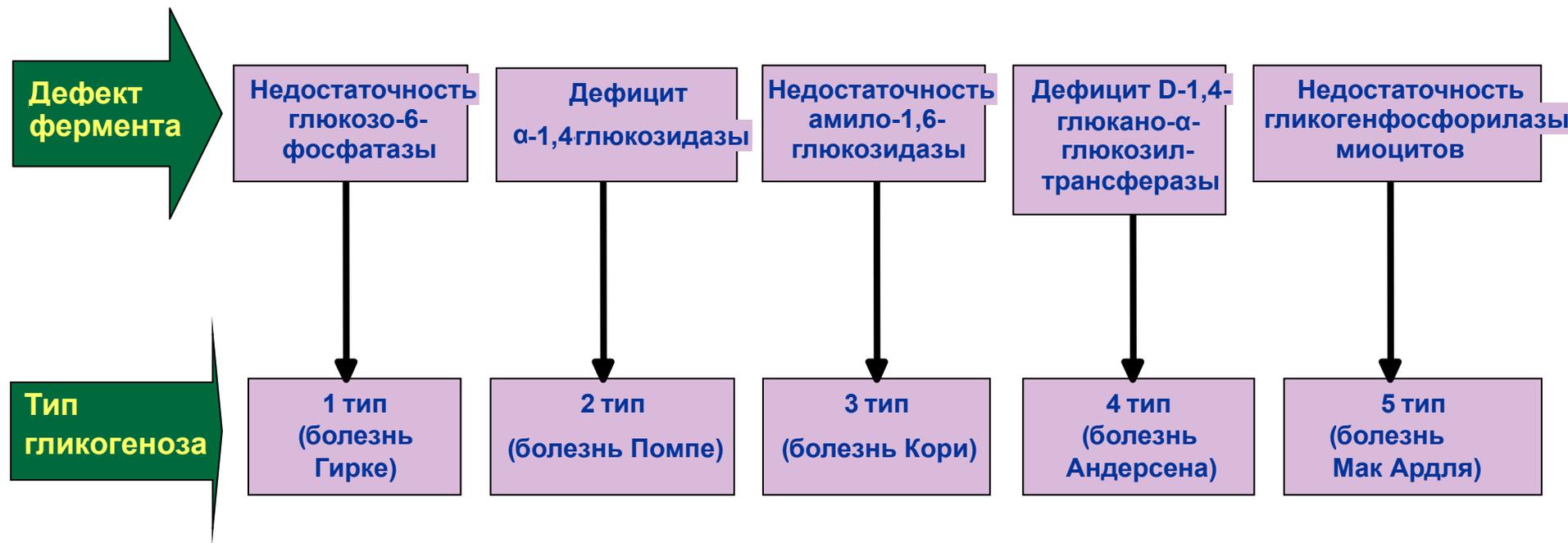
(греч. *glykys* – сладкий + *os* - патологический процесс, заболевание)

- Типовая форма нарушения углеводного обмена наследственного или врожденного генеза.
- Характеризуется накоплением избытка гликогена в клетках, обуславливающим нарушение жизнедеятельности организма.



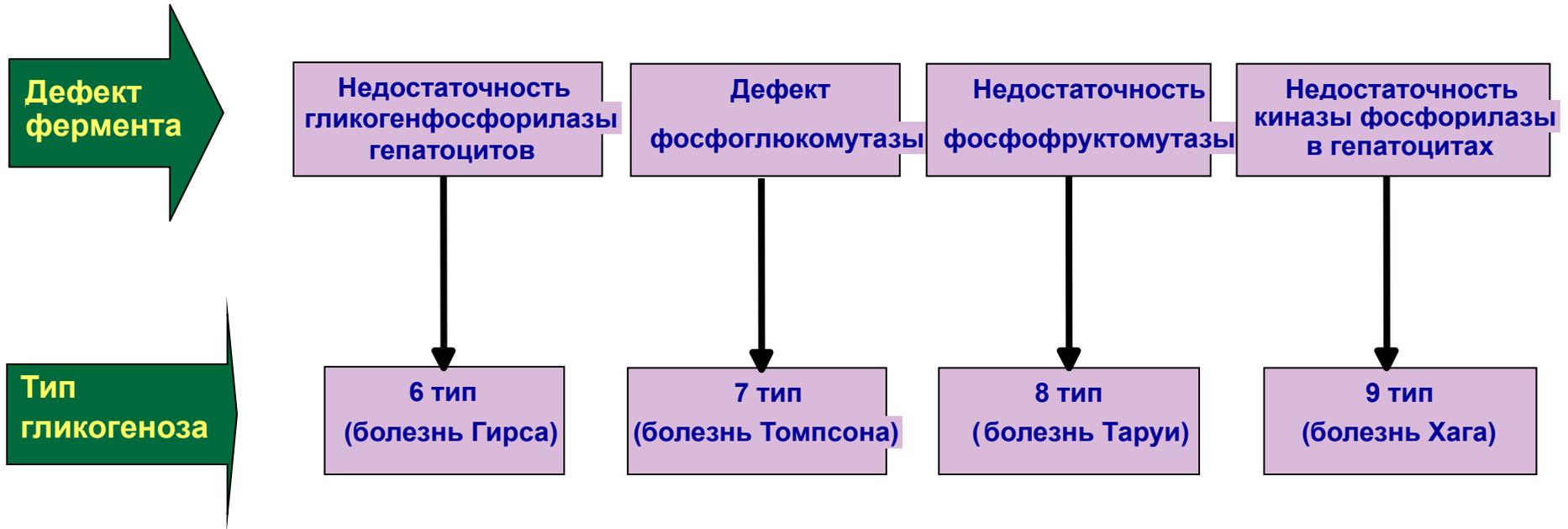


ДЕФЕКТЫ ФЕРМЕНТОВ И ОСНОВНЫЕ ТИПЫ ГЛИКОГЕНОЗОВ (1)





ДЕФЕКТЫ ФЕРМЕНТОВ И ОСНОВНЫЕ ТИПЫ ГЛИКОГЕНОЗОВ (2)





АГЛИКОГЕНОЗЫ

(а – отсутствие **glyku** **сладки**
+ греч. **os** – патологический процесс, **й +**
заболевание)

Типовая форма патологии углеводного обмена наследственного, врожденного или приобретенного происхождения.

Возникает при дефекте фермента, задействованного в создании гликогена из глюкозы, в результате чего гликоген просто не образуется в достаточном количестве.



Нарушения жирового обмена





Липостат – система, контролирующая постоянство массы тела или установочной точки в отношении интенсивности энергетического обмена

Липолиз – высвобождение богатых энергией жирных кислот из жировой ткани.

Липогенез – это синтез нового жира взамен потерянного в процессе липолиза.

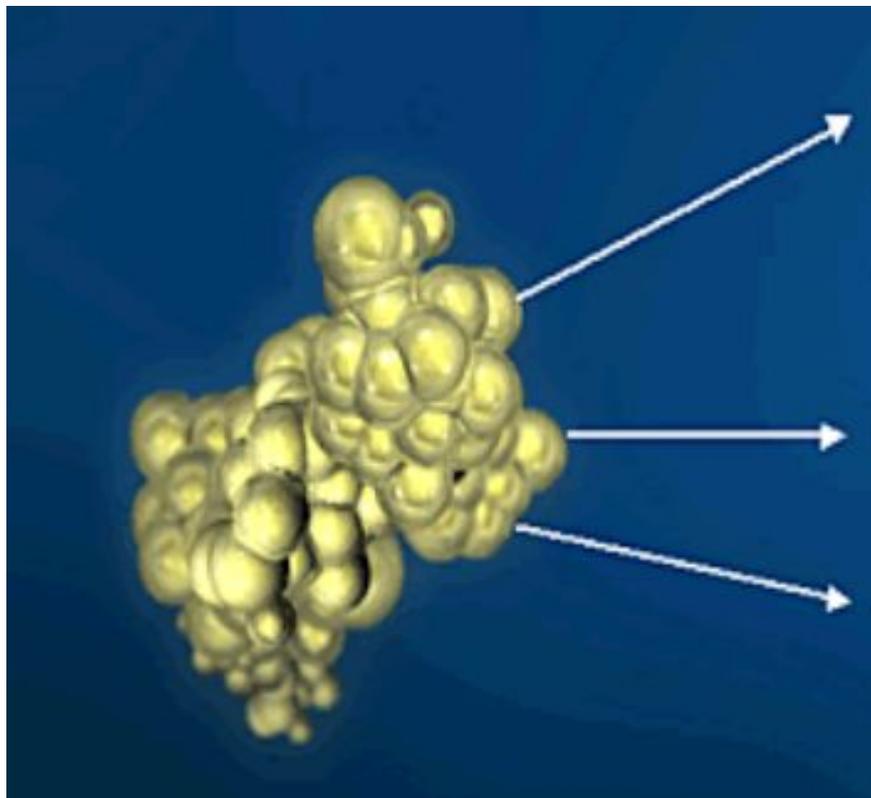


Функции жировой ткани

- Накопление энергии (главная функция)
- Термоизоляция
- Механическая защита
- Эндокринная функция
- Пассивное обезвреживание депонирование вредных веществ
- Участие в водном обмене
- Накопление витаминов А, D, E



Современное представление о жировой ткани

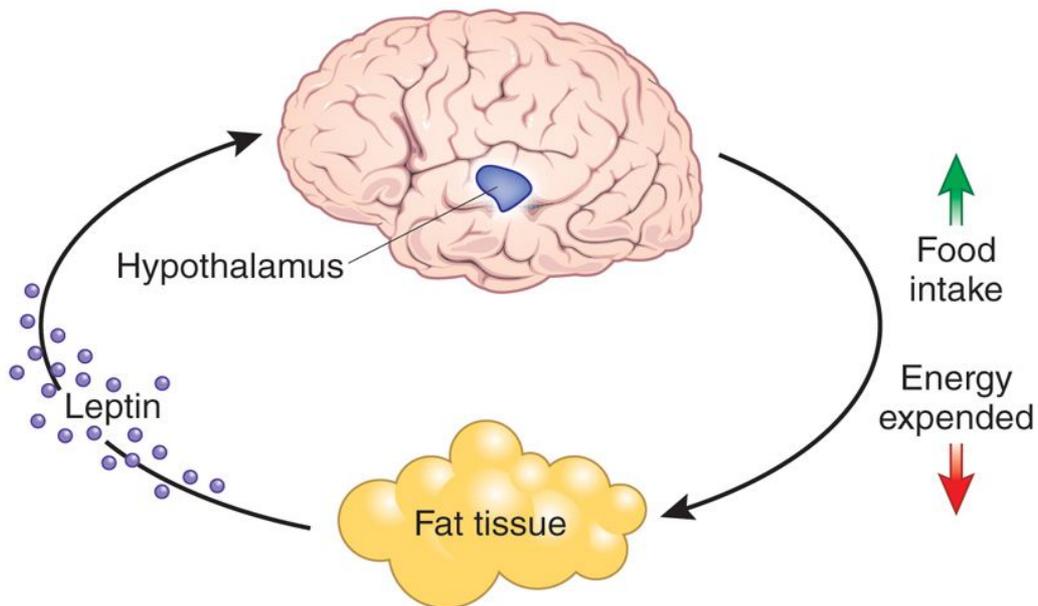


Адипоцитокины:

- Лептин
- Адипонектин
- Резистин
- Ретинол
связывающий белок
- ФНО α
- ИЛ6



Лептин в норме



Стимуляция центра насыщения в гипоталамусе

↓ аппетита

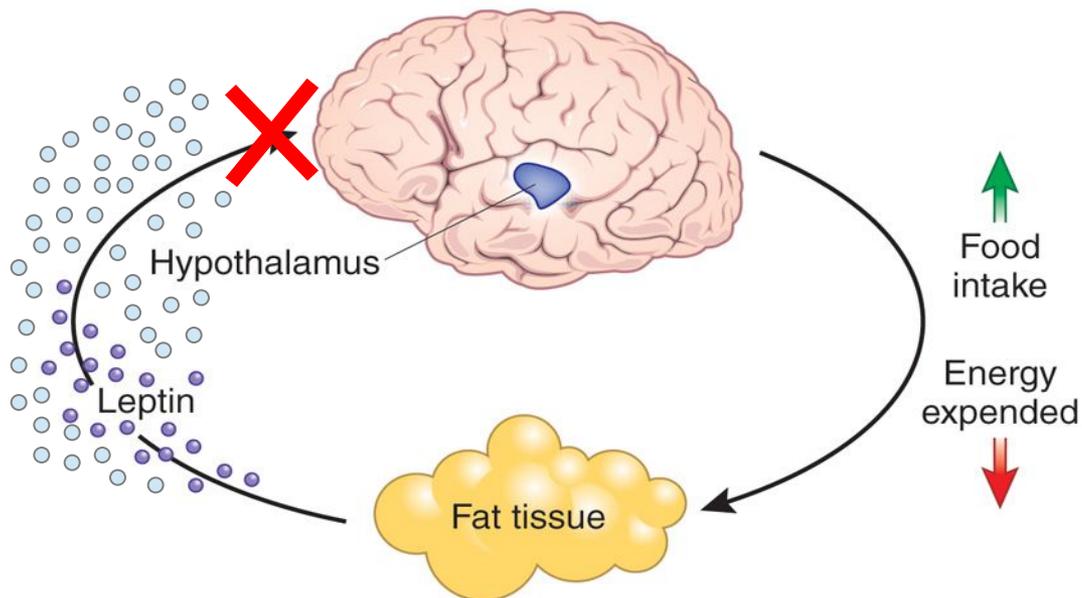
↑ утилизации глюкозы периферическими тканями

↑ окисления жирных кислот в печени

↓ секреции инсулина β -клетками



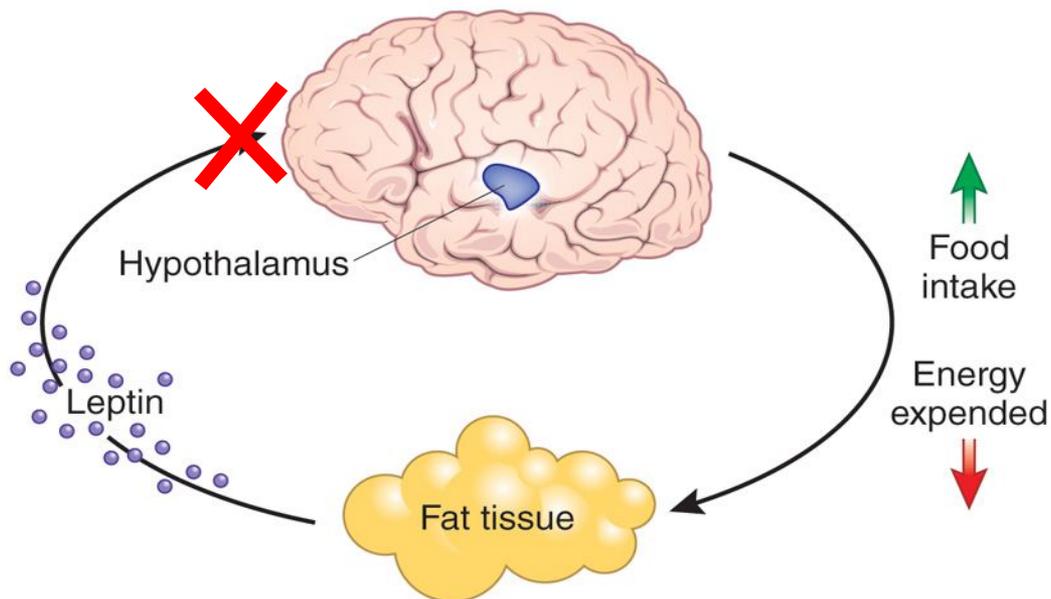
Лептинорезистентность



- Чувство голода при адекватных запасах энергии
- ↑ резистентности тканей к инсулину
- ↑ тонуса симпатической нервной системы
- ↑ тромбообразования
- Индукция атерогенеза
- Инициация оксидативного стресса



Дефицит лептина - 5-6%



Врожденный дефицит лептина

Структурные и функциональные дефекты на уровне рецепторов ObRb

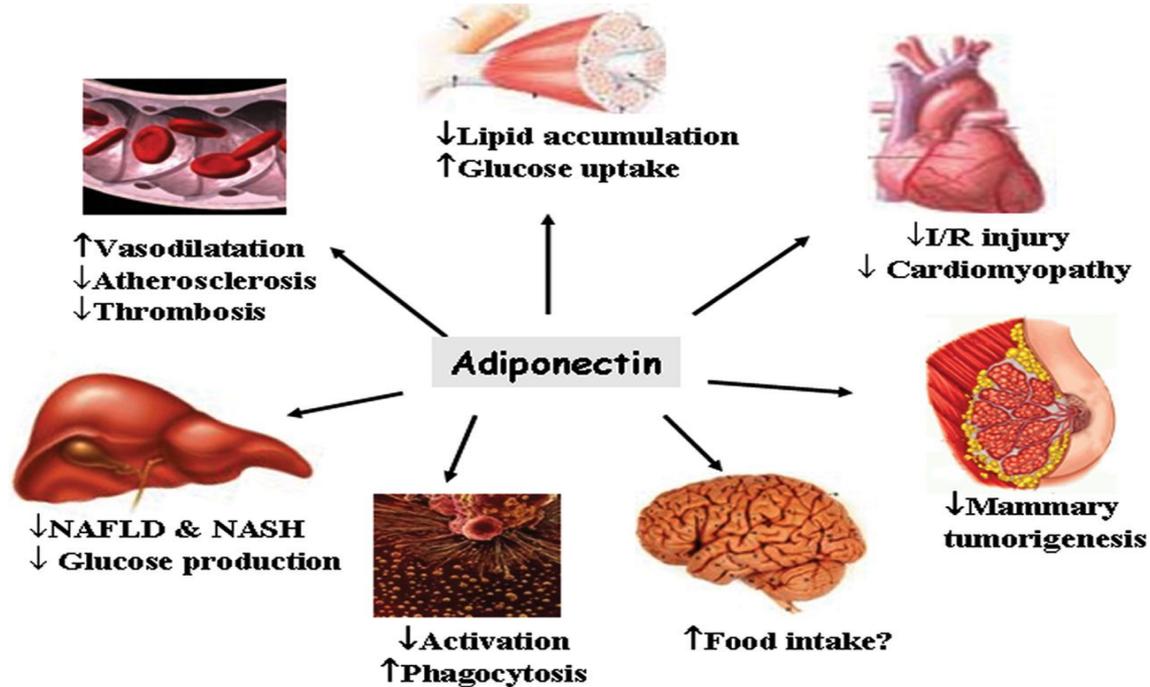


Ob/ob нокаутная мышь с глубоким дефицитом лептина (слева) и нормальная мышь (справа)





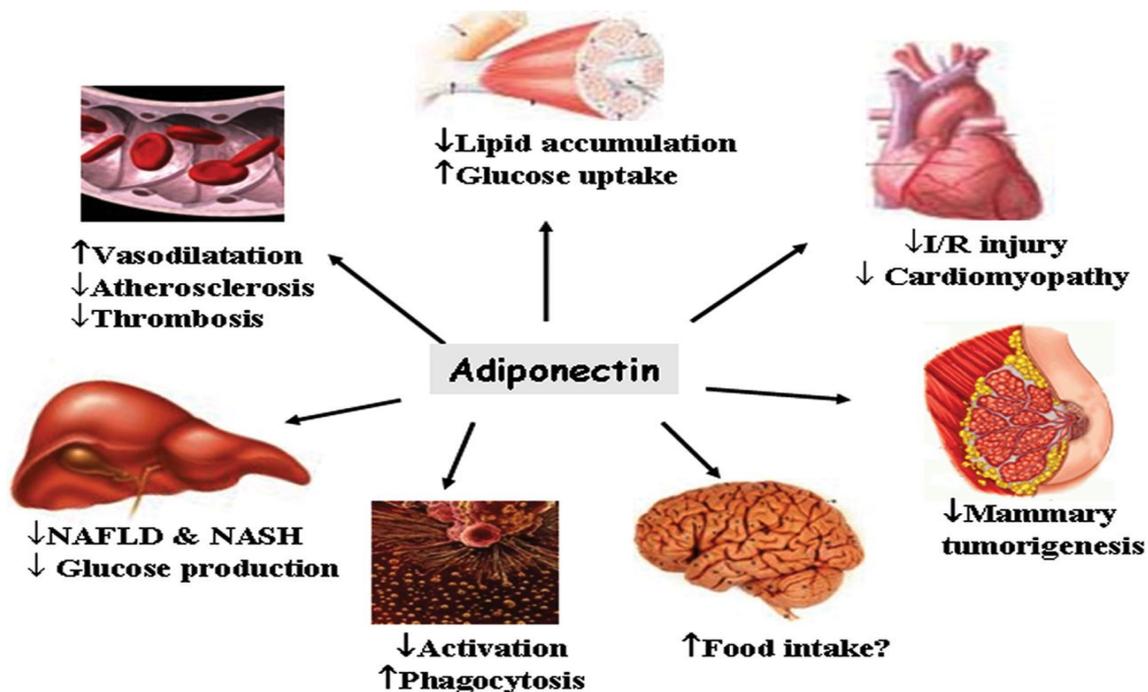
Адипонектин



- Повышение чувствительности тканей к инсулину
- ↑ толерантности к глюкозе
- Противовоспалительный эффект
- Антиатерогенный эффект
- Противоопухолевый эффект



Адипонектин при ожирении



- При ожирении уровень адипонектина снижается!
- Низкое содержание уровня адипонектина является независимым фактором прогноза диабета 2 типа



Резистин

Ингибирует действие инсулина на ткани и снижает утилизацию глюкозы тканями, способствует развитию инсулинорезистентности и гиперинсулинемии

- Снижение чувствительности тканей к инсулину
- Активация механизмов воспаления
- Нарушение функции эндотелия
- Стимуляция пролиферации мышечных клеток сосудов

При ожирении уровень резистина повышен!

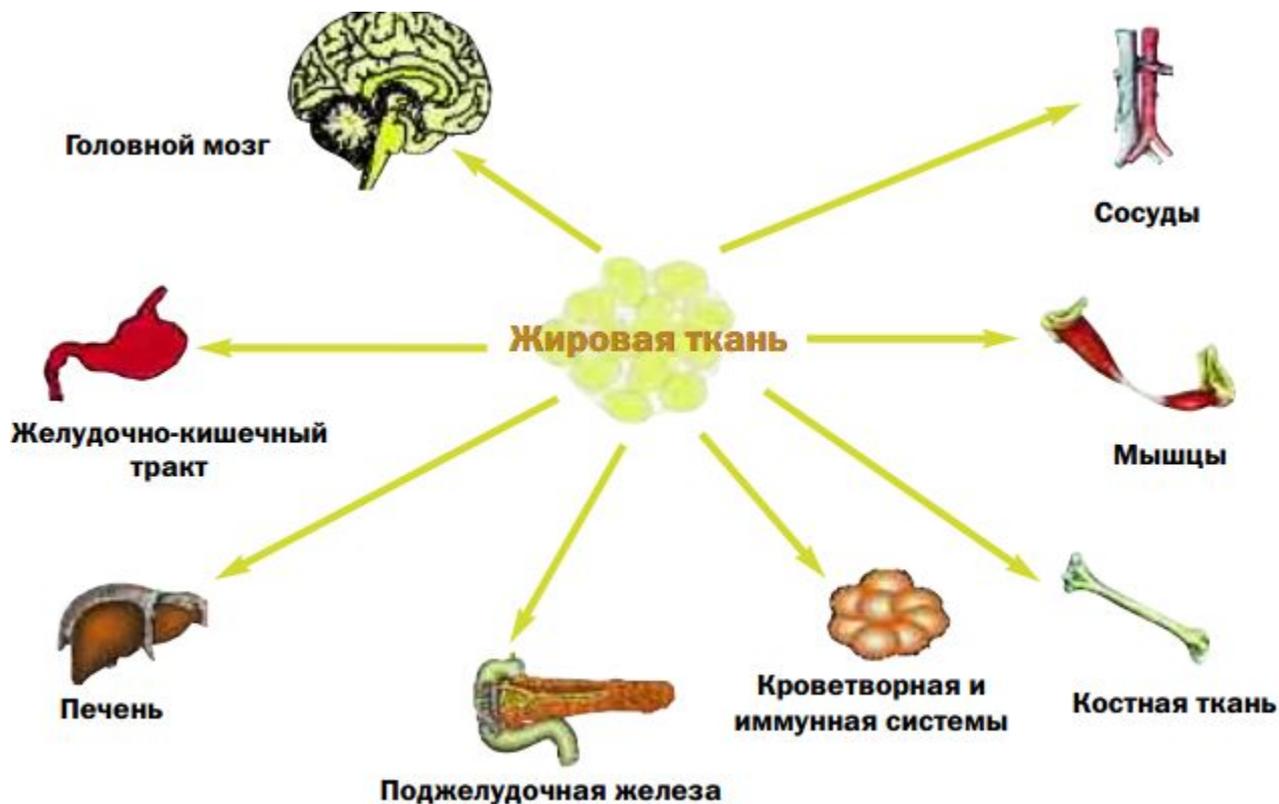


Фактор некроза опухоли альфа

- ↓ активности инсулинового рецептора
- ↓ проведения инсулинового сигнала
- ↑ инсулинорезистентности
- Торможение экспрессии внутриклеточных переносчиков глюкозы Glut-4 в мышечной и жировой ткани



Адиipoцит - часть целoго организма





Жировой обмен включает следующие этапы:

- ферментативное расщепление жиров в ЖКТ до глицерина и жирных кислот;
- образование липопротеидов в слизистой оболочке кишечника;
- транспорт липопротеидов кровью;
- гидролиз этих соединений на поверхности клеточных мембран;
- всасывание глицерина и жирных кислот в клетки;
- синтез собственных липидов из продуктов распада жиров;
- окисление жиров с выделением энергии, CO_2 и воды.



НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

1. Нарушение расщепления
2. Нарушение всасывания
3. Нарушение транспорта
4. Нарушение утилизации
5. Нарушение депонирования
6. Нарушение метаболизма.



Причины нарушения переваривания и всасывания липидов:

- Расстройство внешней секреции поджелудочной железы, непоступлением в двенадцатиперстную кишку липазы;
- Значительное понижение или полное отсутствие выделения желчи;
- Усиление перистальтики;
- Понижение способности эпителия слизистой оболочки кишечника активно воспринимать жир.



Ожирение





Эпидемиология ожирения



Избыточный вес (ИМТ 25 – 29) >2,7 млрд
Ожирение (ИМТ >30) – 600 млн



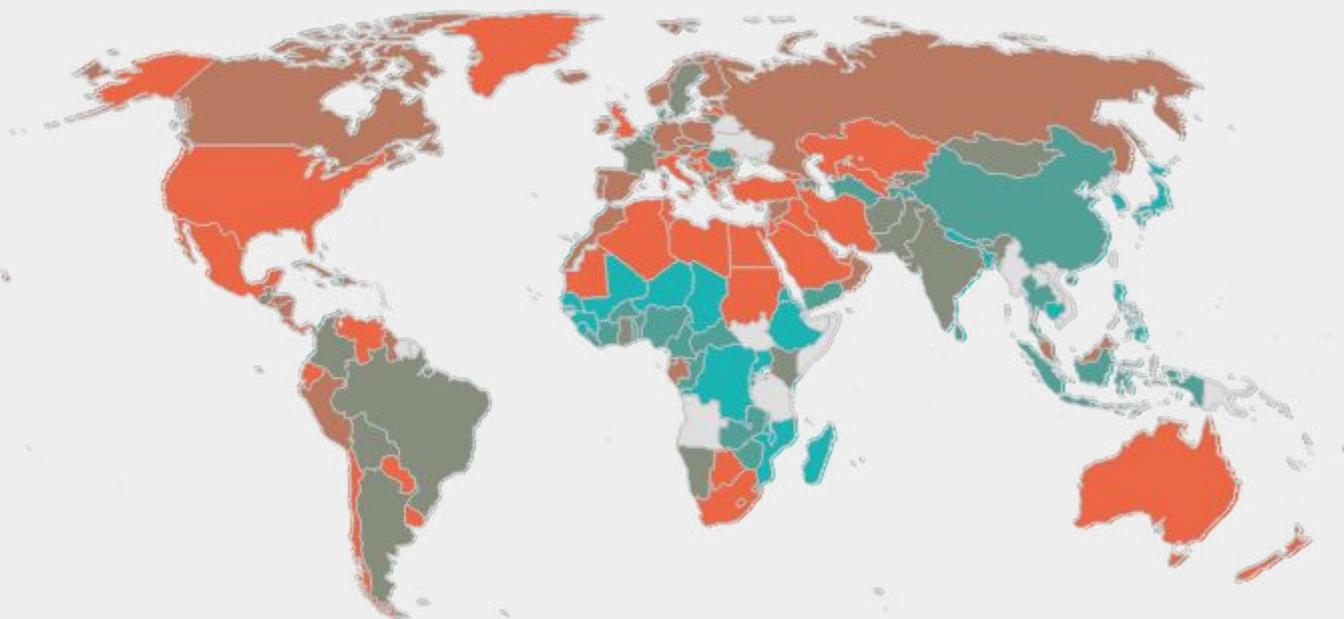
Динамика

2010-Now

Change Year

Trend Maps - Women

[girls](#) [boys](#) [women](#) [men](#)



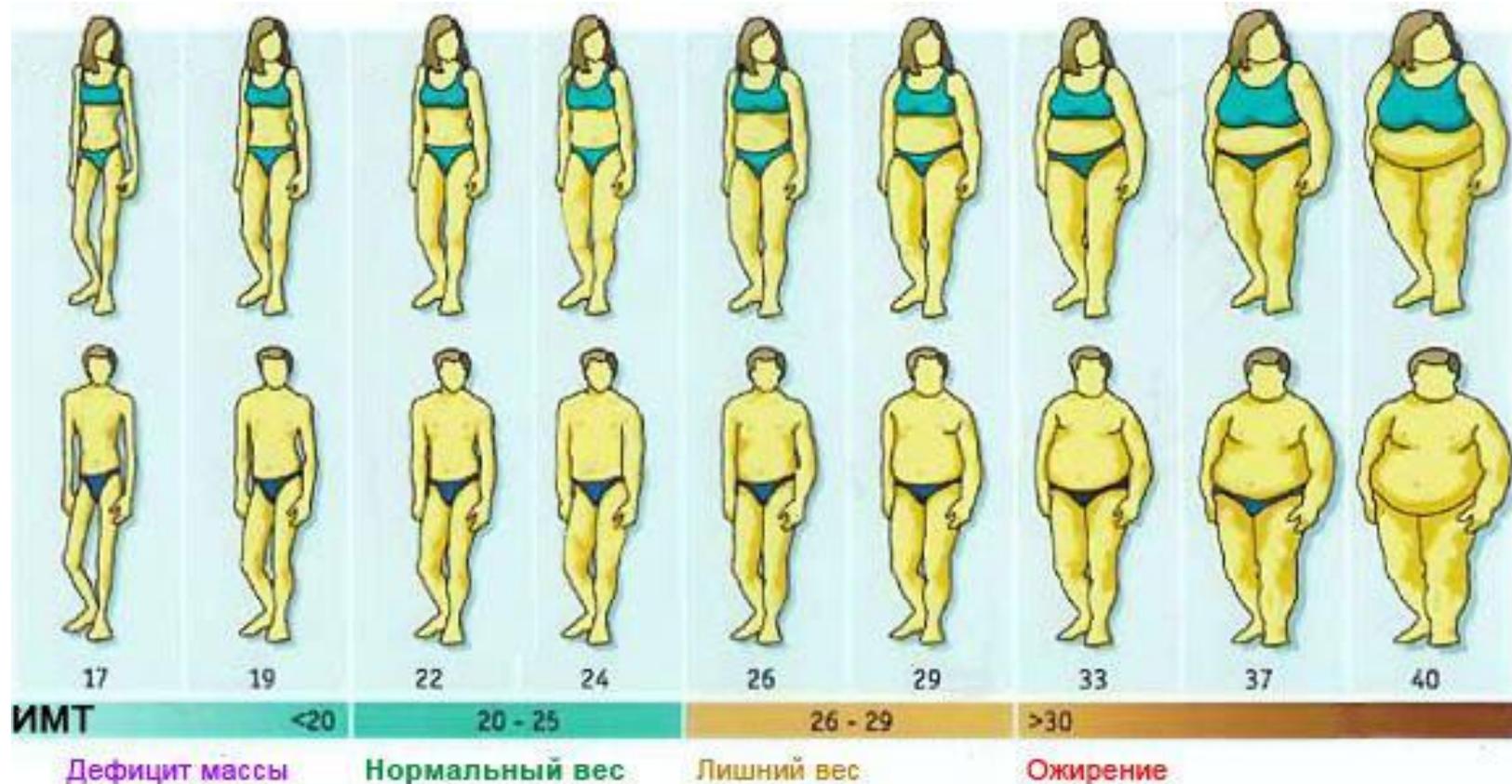
World Obesity
Federation, 2016

Percentage of women with obesity Click countries for survey details and definitions





Оценка массы тела по ИМТ



$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м}^2)$$



Международная классификация массы тела

Классификация массы тела

Категория массы тела	ИМТ (кг/м ²)	Риск сопутствующих ожирению заболеваний
Недостающая масса тела	<18,5	Низкий
Нормальный диапазон массы тела	18,5–24,9	Средний по популяции
I степень (избыточная масса тела)	25,0–29,9	Несколько повышен
IIa степень (ожирение)	30,0–34,9	Умеренно повышен
IIb степень (выраженное ожирение)	35,0–39,9	Высокий
III степень (резко выраженное или морбидное ожирение)	≥40,0	Очень высокий



Классификация ожирения (I)

I. Происхождение (механизм):

- Первичное
- Вторичное (патология ЦНС или эндокринные нарушения)

II. По степени увеличения ИМТ:

- Стадия I (ИМТ = 25-29,9)
- Стадия II (ИМТ = 30-39,9)
- Стадия III (ИМТ > 40)

III. По числу адипоцитов:

- Неизмененное (гипертрофическое ожирение)
- Увеличенное (гиперпластическое ожирение)

IV. Преимущественное расположение жировой ткани:

- Центральное (висцеральное): брыжейка, органы ЖКТ
- Подкожное

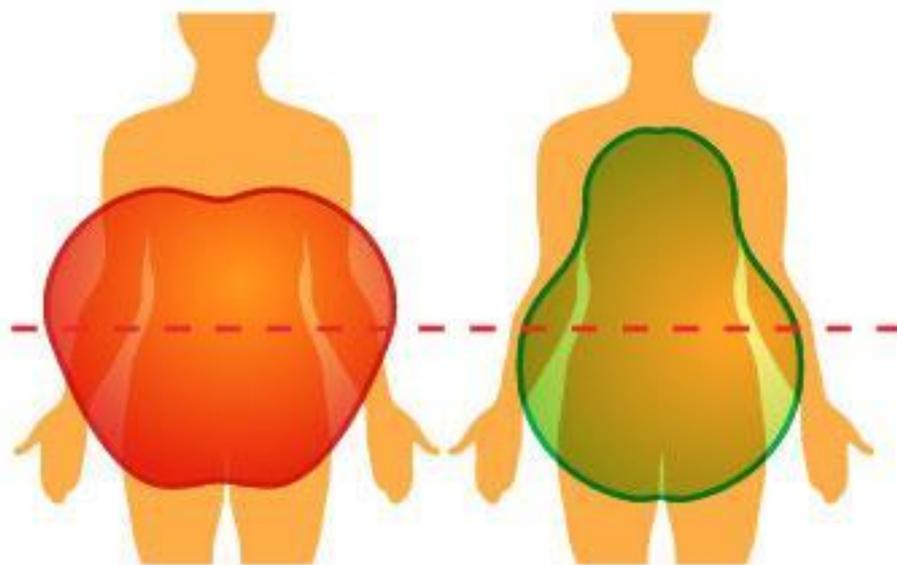


Классификация ожирения (II): «андроидный» vs. «гиноидный» тип

ТИПЫ ОЖИРЕНИЯ

1 «Мужской». Фигура при таком ожирении условно именуется «яблоком». Отложение жира происходит в основном в области талии, практически не затронуты шея, плечи, руки, в меньшей степени отложения появляются на ногах.

2 «Женский». Фигура при таком ожирении условно именуется «грушей». В основном, жир откладывается на бедрах и ягодицах. Практически не задействованы шея, руки, верх живота.



ОКРУЖНОСТЬ ТАЛИИ И РИСК РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ

УРОВЕНЬ РИСКА	ПОВЫШЕННЫЙ	ВЫСОКИЙ
<i>Мужчины</i>	> 94 см	> 102 см
<i>Женщины</i>	> 80 см	> 88 см

НАИБОЛЕЕ ОПАСНЫМ из этих двух типов является тип «яблоко», так как ожирение такого типа оказывает негативное влияние на большое число внутренних органов, расположенных именно в средней области тела человека.



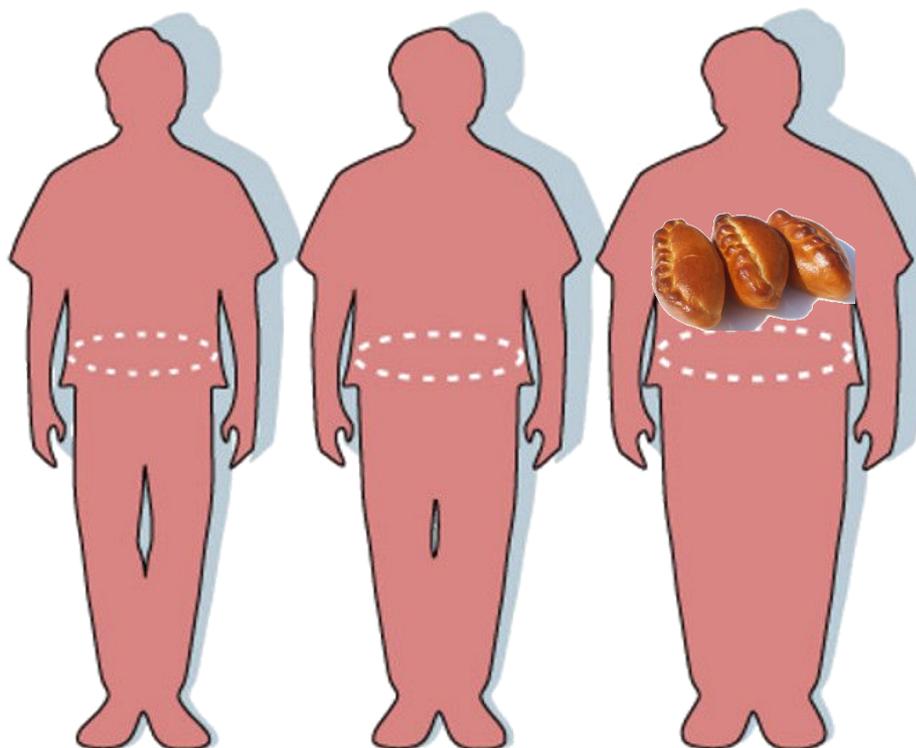
ВЗАИМОСВЯЗЬ ОЖИРЕНИЯ И ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



АГ – артериальная гипертония, ЖКБ – желчнокаменная болезнь, ИБС – ишемическая болезнь сердца, НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе, СД – сахарный диабет, СПКЯ – синдром поликистозных яичников.



Висцеральный жир – фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний



↓ ИМТ:
5 кг/м² → ↓ 9% риск ИБС

↓ ОТ:
1 см → ↓ 2% риск ССЗ



<http://www.who.int/ru/>



World Health
Organization

Динамика - ежегодное увеличение СД2 - **7%**,
каждые 15 лет - **удваивается**

- более **1,9** млрд. или **39%** взрослого населения избыточный вес
- свыше **600** млн. или **13%** страдают от ожирения
- уровень заболеваемости **СД** — **9%**
- **42** млн. детей в возрасте до 5 лет имеют избыточный вес или ожирение



<http://www.who.int/ru/>



World Health
Organization

Повышенный ИМТ и СД –
**факторы риска сердечно-сосудистых
заболеваний и инсультов**, входящих в число
главных причин смертности

- **50%** больных диабетом умирают от сердечно-сосудистых заболеваний (чаще ИБС и инсульты)
- в **2 раза выше** общий риск смерти больных диабетом, чем риск смерти людей того же возраста без диабета



Патогенез первичного ожирения: ключевая роль недостаточности лептина

Рост потребления пищи

Подавление аппетита

Орексигенная система
(нейропептид Y;
агути-связанный
пептид)

Анорексигенная система
(α -меланоцит-
стимулирующий гормон;
кокаин- и амфетамин-
связанный транскрипт)

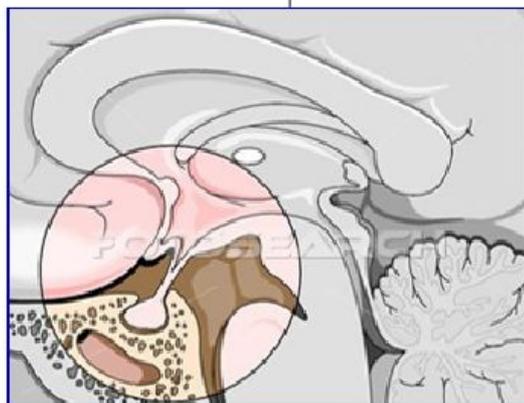


Прием пищи

Ингибция

Стимуляция

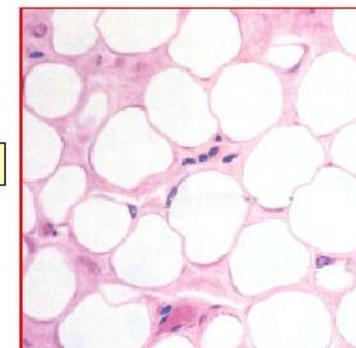
Обогащение
запасов ТГ



Гипоталамус

**Первичное
ожирение**

Продукция
лептина



Периферическая
жировая ткань



Основные причины вторичного ожирения (~25%)

Церебральное (гипоталамическое)
ожирение:

- 1.1. Травмы;
- 1.2. Опухоли;
- 1.3. Инфекционный процесс

(энцефалит).

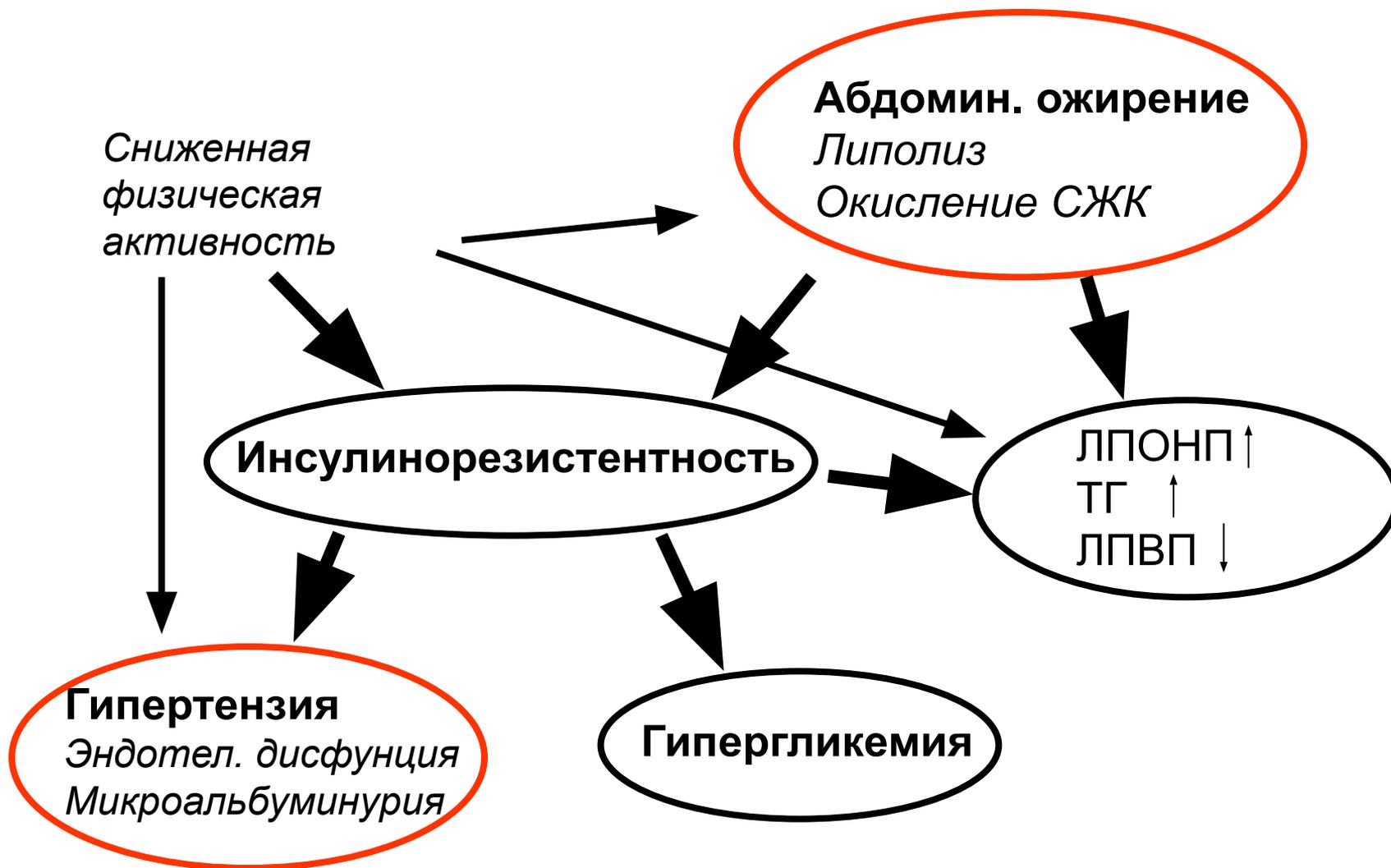
Эндокринное ожирение:

- 2.1. Гипотиреоз;
- 2.2. Синдром Иценко-Кушинга;
- 2.3. Гиперинсулинизм (инсулинома);
- 2.4. Гипофункция половых желез у

мужчин.



Метаболический синдром





Метаболический синдром

- МС - комплекс часто сочетающихся с ожирением заболеваний, осложнений и метаболических расстройств.
- Синдром X, синдром инсулинорезистентности.
 - нарушение глюкозотолерантности;
 - центральный (абдоминальный) тип ожирения;
 - дислипидемия с увеличением уровня ЛПОНП, триглицеридов, снижением ЛПВП, повышением содержания мелких, плотных частиц ЛПНП;
 - гипертензия в сочетании с высоким уровнем протромботических и антифибринолитических факторов со склонностью к тромбозам и прогрессированию атеросклероза.



Диагностика МС

Согласно критериям Международной Федерации Диабета (IDF, 2005), диагноз МС устанавливается при наличии **центрального ожирения** (окружность талии > 94 см для европеоидов мужчин и > 80 см для женщин) в сочетании с любыми двумя из четырех нижеследующих изменений:

1. увеличение уровня триглицеридов (ТГ) > 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) или специфическое лечение этого нарушения
2. снижение содержания липопротеидов высокой плотности (ЛПВП): < 40 мг/дл (1,03 ммоль/л) у мужчин и < 50 мг/дл (1,29 ммоль/л) у женщин, или специфическое лечение этого нарушения
3. повышение артериального давления (АД): систолическое АД > 130 или диастолическое АД > 85 мм ст. ст. или лечение ранее диагностированной артериальной гипертензии
4. повышение глюкозы натощак в плазме $> 5,6$ ммоль/л или ранее диагностированный сахарный диабет 2 типа.



Место метаболической хирургии в лечении ожирения

ИМТ+

1. Распределение жировой ткани
2. Наличие критериев метаболического синдрома
3. Определение состава тела
4. Возраст
5. Расовая принадлежность
6. Психологические аспекты
7. Ограничение функциональной активности
8. ?



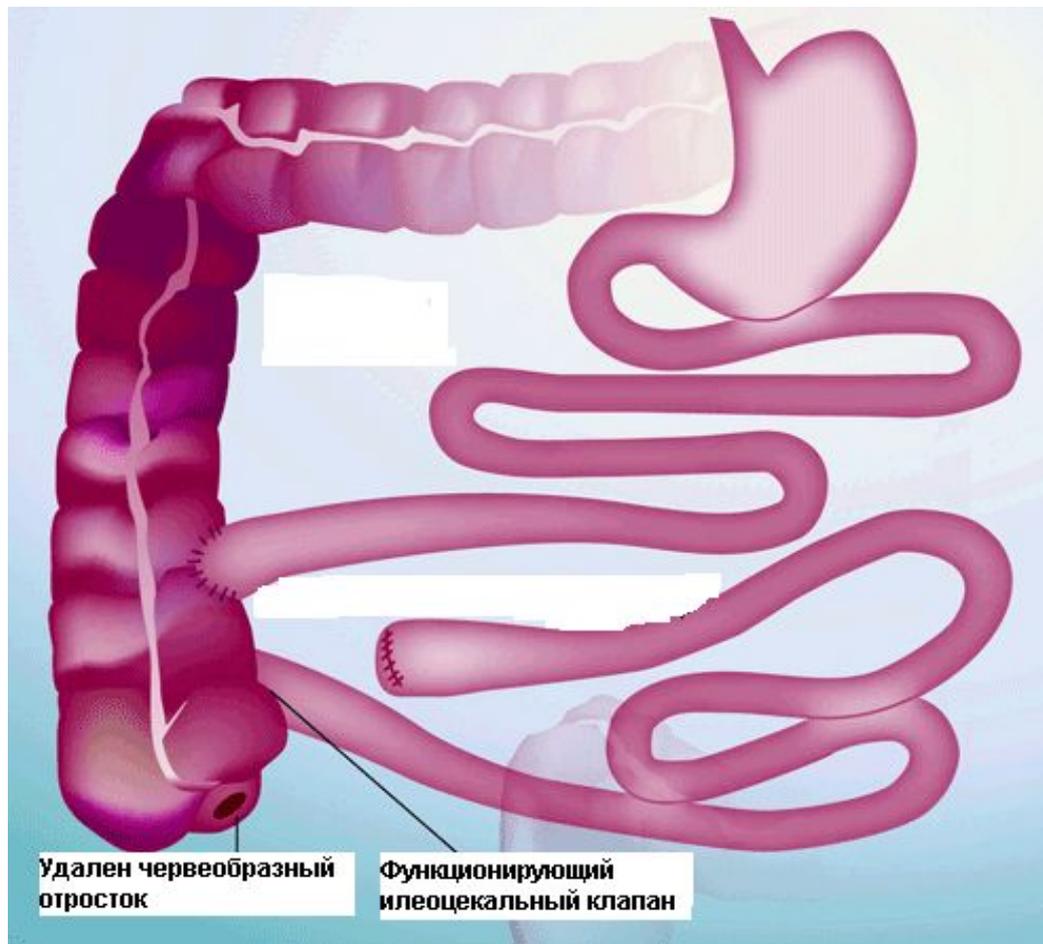
De facto — метаболическая хирургия

Частичное илеостунтирование

Henry Buchwald



Частичное илеостунтирование





De facto — метаболическая хирургия

1978

Henry Buchwald



Первое определение термина
«**Метаболическая хирургия -
хирургическая манипуляция
выполненная на здоровом органе
или системе органов, с целью
достижения биологического
эффекта потенциальной
медицинской выгоды**».

1978 первая монография *Metabolic
Surgery*.



De facto — метаболическая хирургия

Первое направление метаболической хирургии операция частичного илеошунтирования для лечения гиперлипидемии.

Henry Buchwald



Первое исследование «Программа Хирургического контроля гиперлипидемии», было отмечено значимое снижение сердечно-сосудистой смертности на фоне снижения уровня холестерина после операции.



De facto - нормогликемия 83% после ГШ

1995 г

Who Would Have Thought It?

An Operation Proves to Be the Most Effective Therapy for Adult-Onset Diabetes Mellitus

W. Pories



In a unique patient who had a sham operation, the NIDDM also resolved rapidly when the patient was given the same postoperative diet as the patients who were treated with the gastric bypass. (The patient, a 48-year-old morbidly obese man with NIDDM, was scheduled for a gastric bypass but during surgery was found to have a stomach full of food. We did not, therefore, proceed with the procedure but closed his incision and then requested that he stay on the identical postoperative regimen as if he had undergone the bypass. His levels of blood glucose fell rapidly, similar to the correction seen in the gastric bypass patients, but rose again to preoperative levels as soon as he was unable to maintain the diet, 4 weeks after the procedure.)



De facto - ремиссия сахарного диабета 2 типа

Bariatric Surgery A Systematic Review and Meta-analysis

2004

Henry Buchvald



Период	1990-2003
Количество исследований	136
Пациенты (n)	22094
Снижение EWL (%)	61,20%
Ремиссия диабета 2 типа (%)	76,80%
Улучшение контроля гликемии	86,00%



De jure — инициация хирургического лечения СД2

2011

Второй конгресс Международной федерации диабета (IDF)

Бариатрическая операция должна рассматриваться в качестве общепринятого метода лечения СД2 у пациентов, страдающих ожирением с ИМТ более 35 кг/м^2

Пациентам, страдающим СД2 с ИМТ $30\text{-}35 \text{ кг/м}^2$, не достигших индивидуальных целевых показателей гликемии при стандартной сахароснижающей терапии, также может рекомендоваться хирургическое лечение.

Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, Rubino F. Bariatric surgery: an IDF statement for obese type 2 Diabetes. Diabetic Medicine. 2011 Jun; 28(6):628-642.

2017

III Всероссийский эндокринологическом конгресс - введение бариатрической хирургии в Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом



Влияние бариатрической хирургии на метаболический синдром

	LAPAROSCOPIC ADJUSTABLE GASTRIC BANDING	ROUX-EN-Y GASTRIC BYPASS	BILIO- PANCREATIC DIVERSION
%Потери избыточной массы тела	46.2%	59.5%	63.3%
Операционная летальность	0.1%	0.5%	1.1%
Ремиссия СД2 типа	56.7%	80.3%	95.1%
Ремиссия гипертензии	59%	97%	99%
Регресс гиперлипидемии	43%	68%	83%

Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. Am J Med. 2009;122(3):248-256

Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. Jama J Am Med Assoc. 2004;292(14):1724-37.



Влияние бариатрической хирургии на метаболический синдром

	LAPAROSCOPIC ADJUSTABLE GASTRIC BANDING	ROUX-EN-Y GASTRIC BYPASS	BILIO- PANCREATIC DIVERSION
%Потери избыточной массы тела	46.2%	59.5%	63.3%
Операционная летальность	0.1%	0.5%	1.1%
Ремиссия СД2 типа	56.7%	80.3%	95.1%
Ремиссия гипертензии	59%	97%	99%
Регресс гиперлипидемии	43%	68%	83%

Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. Am J Med. 2009;122(3):248-256

Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. Jama J Am Med Assoc. 2004;292(14):1724-37.



Влияние бариатрической хирургии на метаболический синдром

	LAPAROSCOPIC ADJUSTABLE GASTRIC BANDING	ROUX-EN-Y GASTRIC BYPASS	BILIO- PANCREATIC DIVERSION
%Потери избыточной массы тела	46.2%	59.5%	63.3%
Операционная летальность	0.1%	0.5%	1.1%
Ремиссия СД2 типа	56.7%	80.3%	95.1%
Ремиссия гипертензии	59%	97%	99%
Регресс гиперлипидемии	43%	68%	83%

Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. Am J Med. 2009;122(3):248-256

Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. Jama J Am Med Assoc. 2004;292(14):1724-37.



Ключевые точки воздействия

- Воздействие за счет уменьшения объема жировой ткани
- Мальабсорбция
- Влияние на грелин-продуцирующую зону
- Инкретиновый эффект
- Состав кишечной микрофлоры



Метаболические эффекты гормонов ЖКТ

	<u>Грелин</u>	ГИП	ГПП-1	<u>Пептид-YY</u>
Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина		↑	↑	
Секреция <u>глюкагона</u>		↑	↓	
Дифференцировка и пролиферация <u>β-клеток</u> поджелудочной железы		↑	↑	
Апоптоз <u>β-клеток</u> поджелудочной железы			↓	
Эвакуация пищи из желудка			↓	
Желудочная секреция	↑	↓	↓	↓
Моторика ЖКТ	↑		↓	↓
Чувство голода	↑	↑	↓	↓
Потребление глюкозы мышечной тканью			↑	



Гормоны и адипокины

Эффекты гормонов и адипокинов

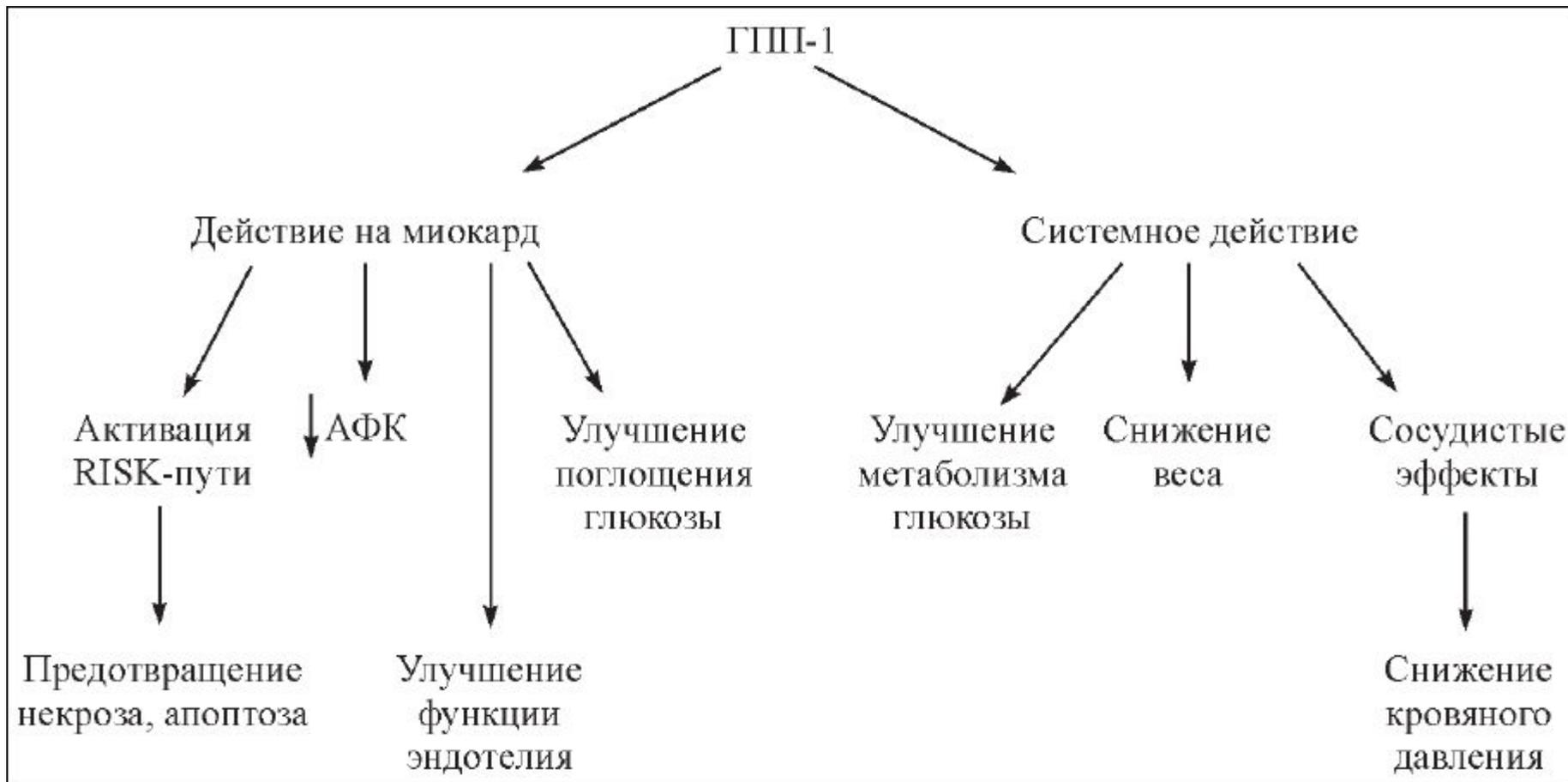
Системные или
метаболические

Плейотропные
клеточные

- Эндотелий
- Миокард
- Головной мозг
- Печень
- Другие органы



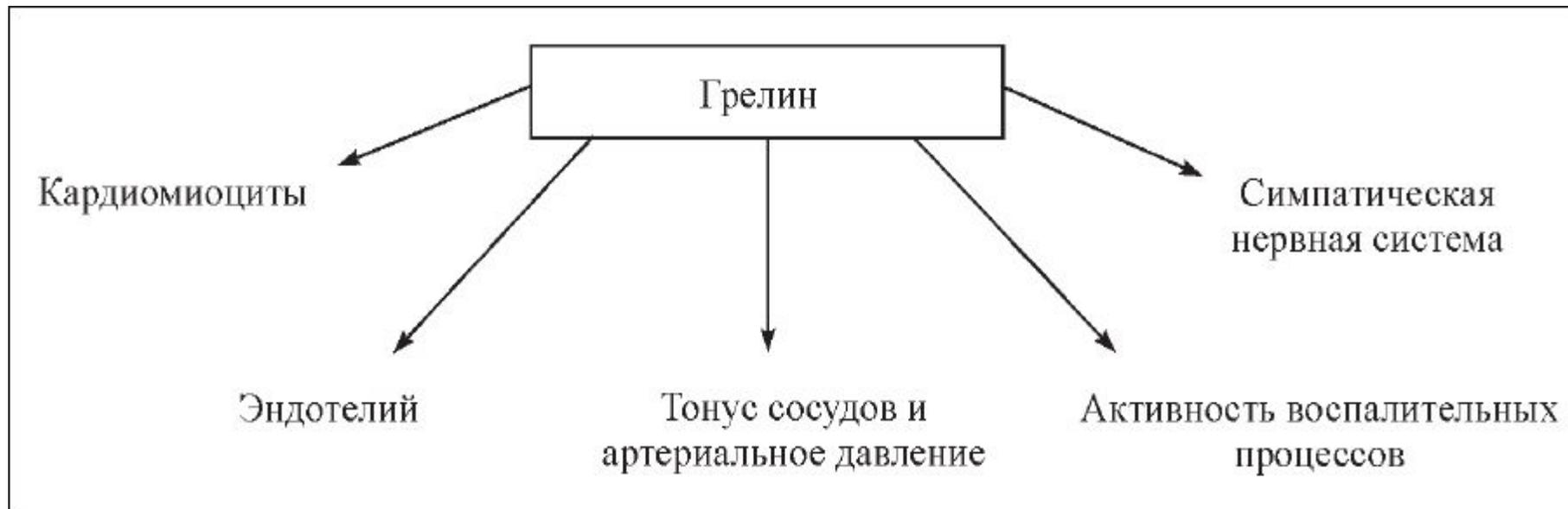
Плейотропные эффекты гормонов ЖКТ



Кардиотропные эффекты гастроинтестинальных гормонов у пациентов с метаболическим синдромом после бариатрических операций. Торопова Я.Г., Корнюшин О.В., Полуничева Е.В., Дора С.В., Неймарк А.Е. Российский физиологический журнал, 2016.-N 1.-С.100-112



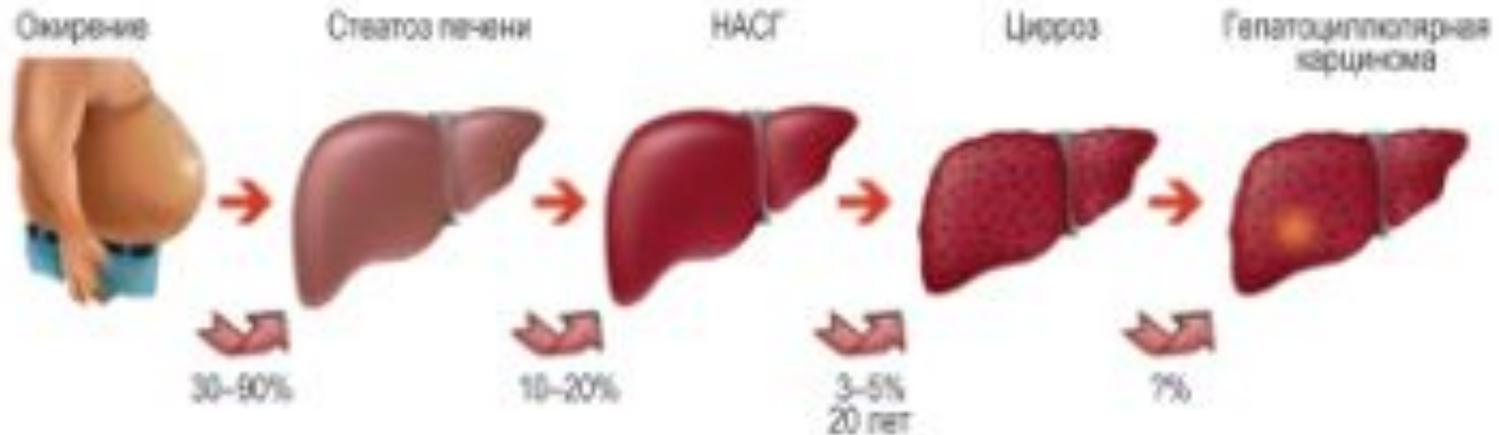
Плейотропные эффекты гормонов ЖКТ



Кардиотропные эффекты гастроинтестинальных гормонов у пациентов с метаболическим синдромом после бариатрических операций. Торопова Я.Г., Корнюшин О.В., Полуничева Е.В., Дора С.В., Неймарк А.Е. Российский физиологический журнал, 2016.-N 1.-С.100-112



Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)

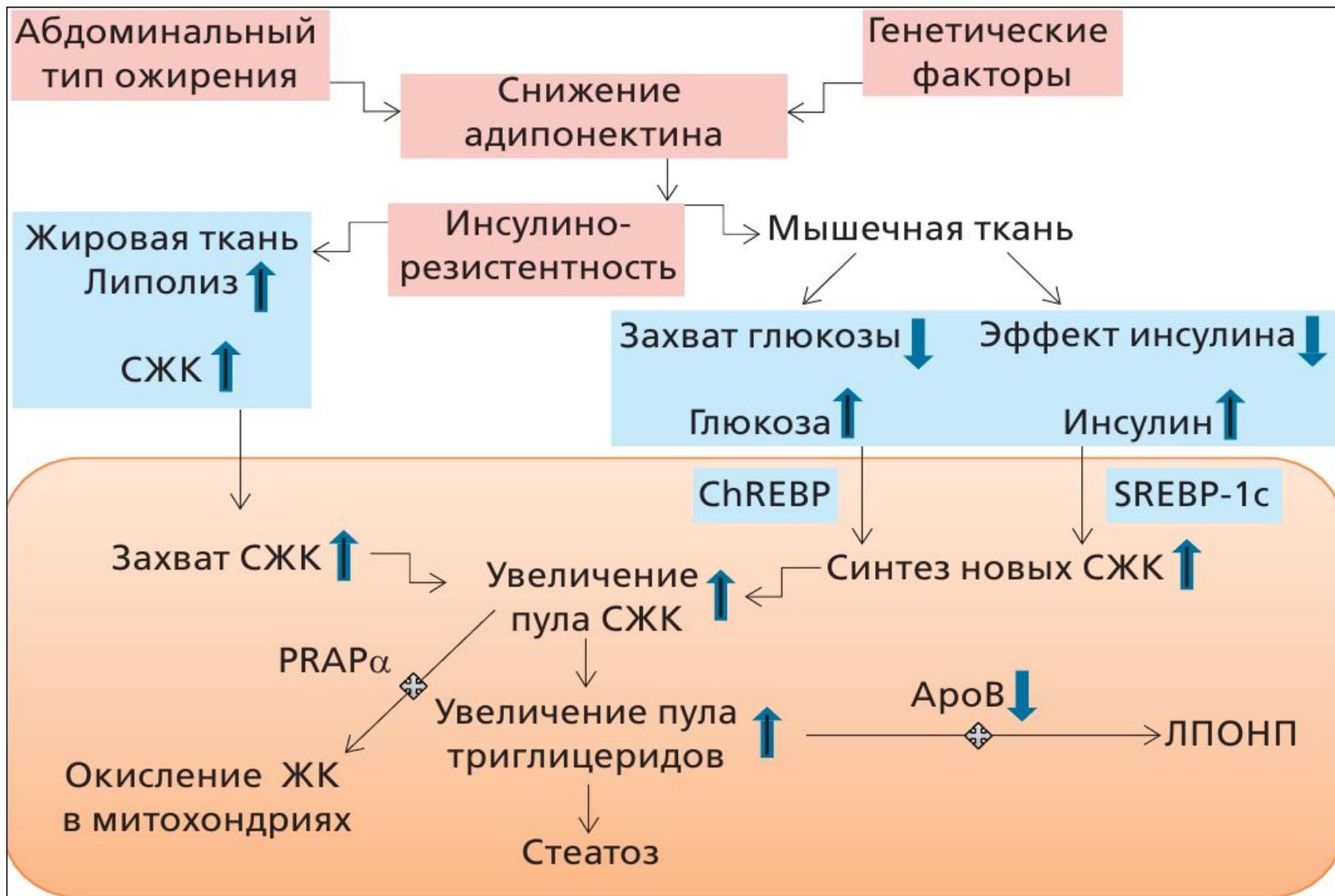


20%-46% взрослого населения в западном полушарии
90% у взрослых с ожирением и **70%** с СД2
10% у детей
40%-70% у детей с ожирением

Эпидемиологическое исследование DIREG L 01903
распространенность НАЖБП у взрослого городского населения России составляет **27 %**
(стеатоз **21,7 %**, стеатогепатит **4,5 %**, цирроз печени **0,8 %**).

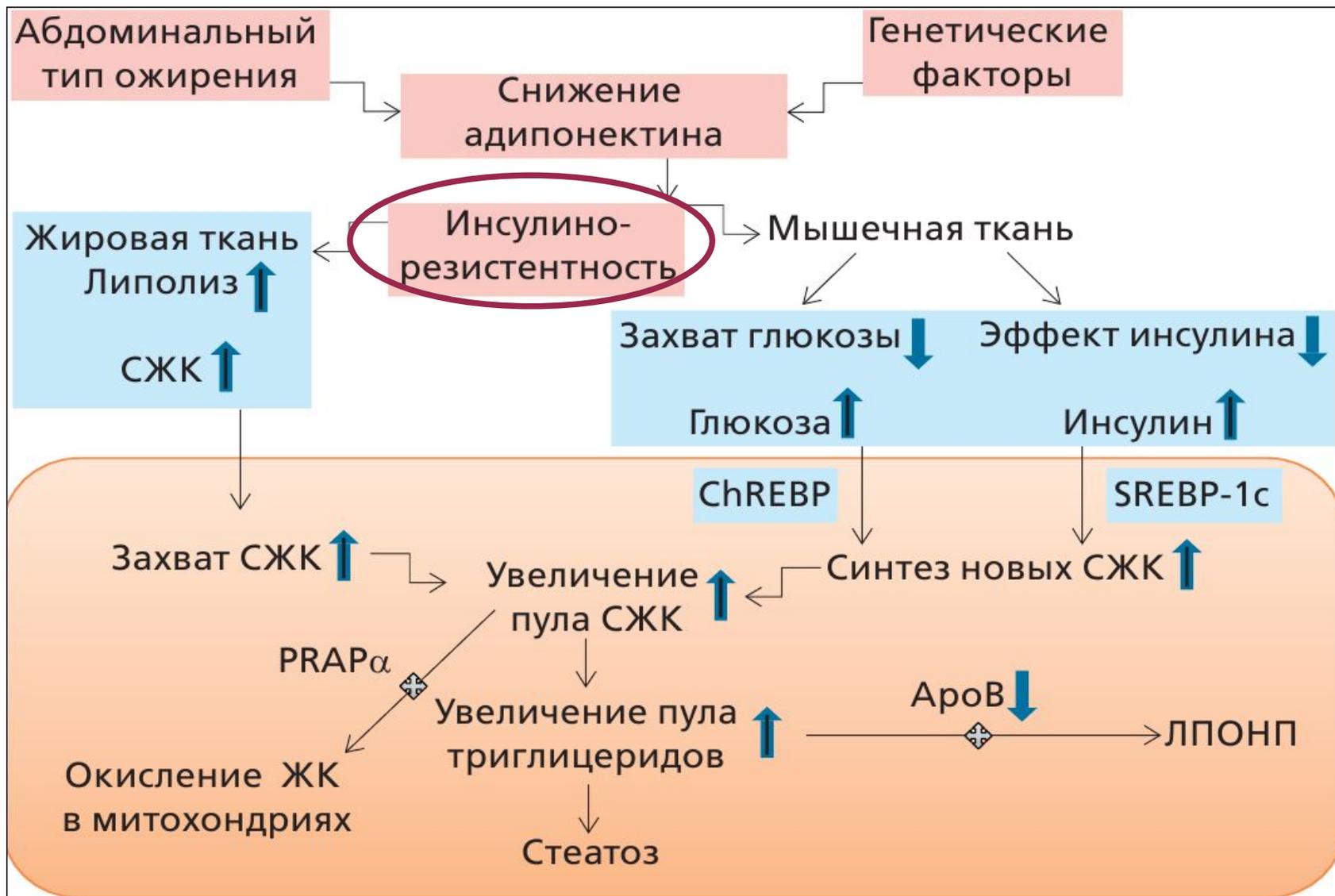


Патогенез НАЖБП - «first hit»



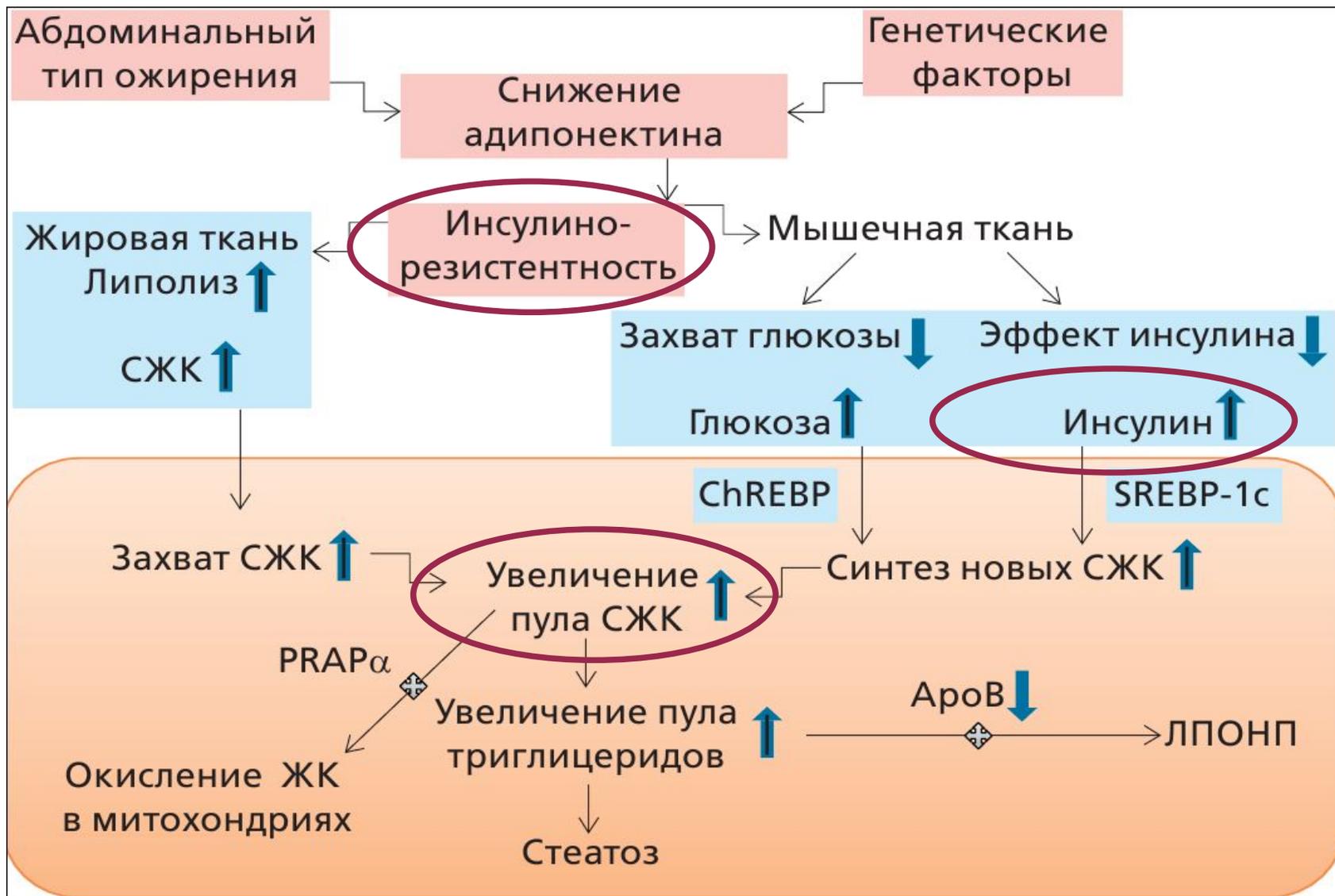


Патогенез НАЖБП - «first hit»



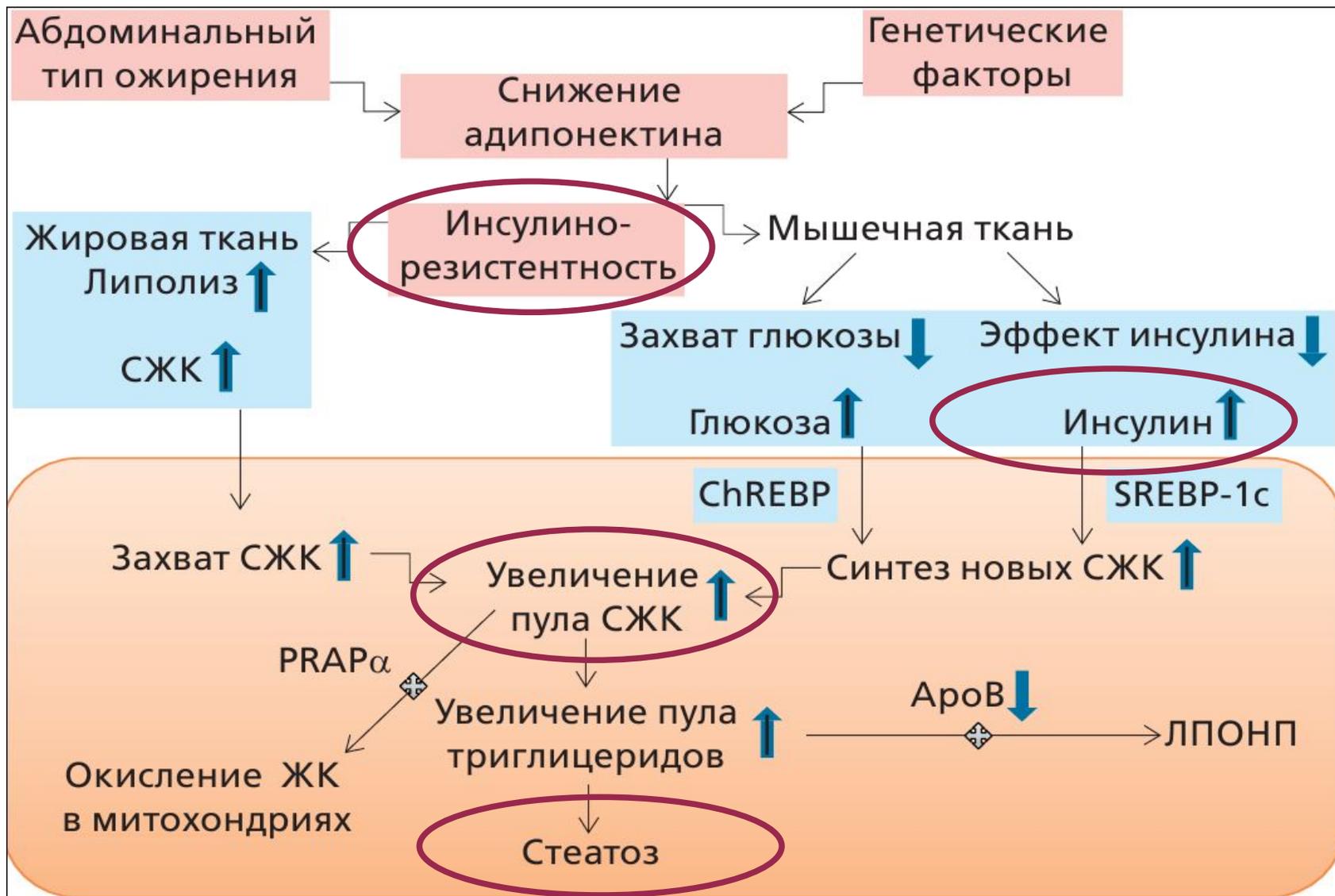


Патогенез НАЖБП - «first hit»



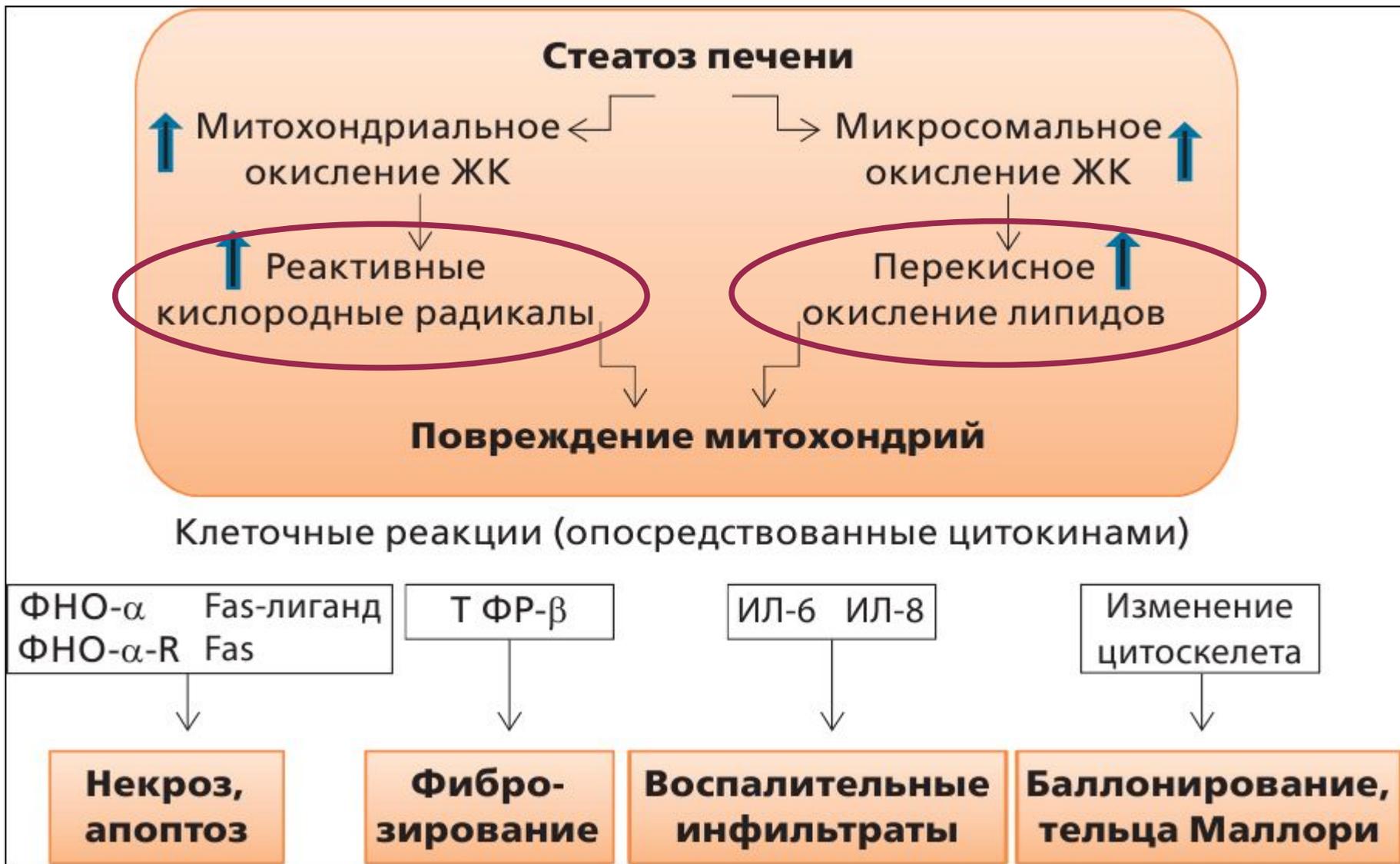


Патогенез НАЖБП - «first hit»





Патогенез НАЖБП - «second hit»





Лечение НАЖБП

Снижение массы тела!

- Изменение образа жизни
- Диета
- Физическая активность
- Хирургическое лечение



10% - необходимый минимум для клинически значимого уменьшения и регресса некровоспалительных изменений

Медикаментозная терапия — лишь как дополнение к мероприятиям ЗОЖ и при их недостаточности

*Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени.
Российское общество по изучению печени.
Под редакцией академика РАН, проф. В. Т. Ивашкина. 2015*



Бариатрическая хирургия и НАЖБП

Метаанализ Chavez-Tapia NC - 15 исследований, 766 парных биопсий печени

Улучшение или ремиссия:

Стеатоза печени в **91,6%**

Стеатогепатита **81,3%**

Фиброза в **65,5%**

Полная ремиссия НАЖБП в **69,5%**

Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FI, Barrientos-Gutierrez T, Mendez-Sanchez N, Lizardi-Cervera J, Uribe M. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. Cochrane Database Syst Rev (2010) 20(1):cd007340.



Гепатотропные эффекты ГПП-1

- Прямое воздействие на гепатоциты
- Косвенное воздействие — активация GLP-1R, приводящее к снижению аппетита, массы тела и последующему уменьшению инсулинорезистентности



Гепатотропные эффекты ГПП-1

Ингибирование липолиза и снижение инсулинорезистентности в гепатоцитах

- Воздействие на транскрипционный фактор PPAR γ — клеточный регулятор углеводного и липидного обмена
- Транскрипционный фактор SREBP-1 - внутриклеточный регулятор уровня холестерина
- Ферменты биосинтеза жирных кислот FAS и SCD-1



Гепатотропные эффекты ГПП-1

Снижение процессов перекисного окисления липидов

- Малоновый диальдегид (МДА)
- Тиобарбитуровая кислота (TBARS)
- c-jun-N концевая киназа (JNK), входящих в группу митоген-активируемых протеинкиназ



Гепатотропные эффекты ГПП-1

Ингибирование провоспалительных цитокинов и факторов транскрипции

- TNF-alpha, NF-kB
- Ген активатора плазминогена-1 (PAI-1)
- Ген соединительнотканного фактора роста (CTGF)
- Ген трансформирующего фактора роста (TGFB)



Гепатотропные эффекты Грелина

- Ингибирование окислительного стресса (МДА, СОД)
- Снижение уровня провоспалительных цитокинов
- Ингибирование процессов апоптоза



Причины вторичной НАЖБП

Токсическое повреждение печени

1. Наследственные факторы
2. Инфекции и воспалительные заболевания ЖКТ
3. Операции на ЖКТ, приводящие к развитию синдрома мальабсорбции
 - **при неадекватном лечении ожирения**
4. Нутрицивные факторы
 - **быстрое снижение массы тела**
 - **голодание низкобелковое питание**

Липолиз → СЖК → активные формы O^2



повреждение гепатоцитов



Бариатрическая хирургия - метаболическая



Нарушенная функция и измененная анатомия



**Новая анатомия -
восстановление функции**



50 см



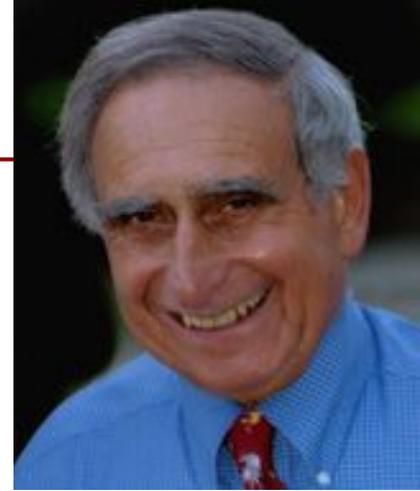
Метаболическая хирургия

1978

хирургическая манипуляция
выполненная

1) с целью достижения
биологического эффекта
потенциальной медицинской
выгоды

2) на здоровом органе или системе
органов ???





Метаболическая хирургия

2017

**хирургическая манипуляция
выполненная**

**1) при измененной анатомии и
нарушенной функции**

**2) изменение анатомии
осуществляется с целью
создания условий для
возвращения к нормальной
функции**





Выбор

50% больных диабетом умирают от сердечно-сосудистых заболеваний

общий риск смерти в 2 раза выше, чем риск смерти людей того же возраста без диабета



Бариатрическая хирургия

61,2% - ↓ ИМТ

Ремиссия

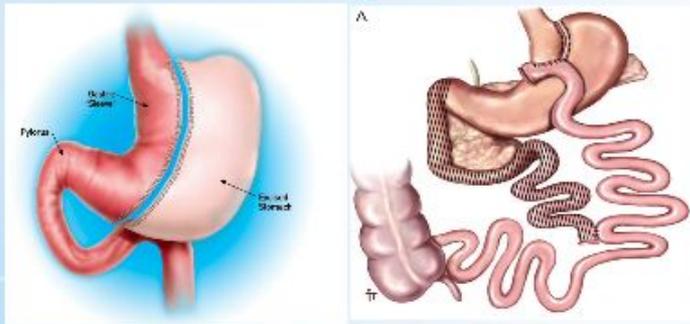
76% - СД2

61,7% - гипертензии

70% - гиперлипидэмии



Протокол эксперимента



Бариатрическая операция



Оценка функции эндотелия - миография



Перфузия миокарда по Лангендорфу

Нейропротекция

