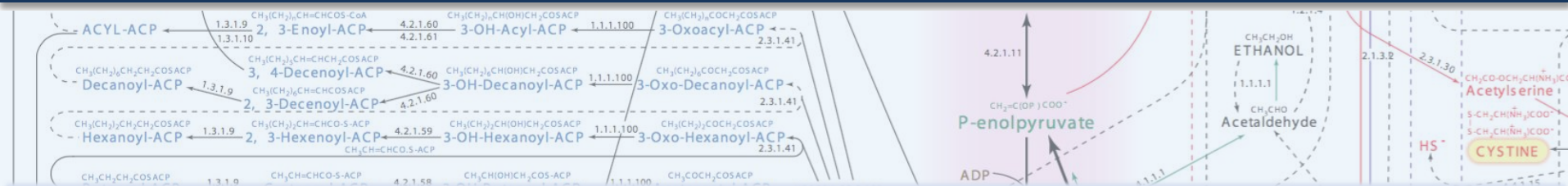


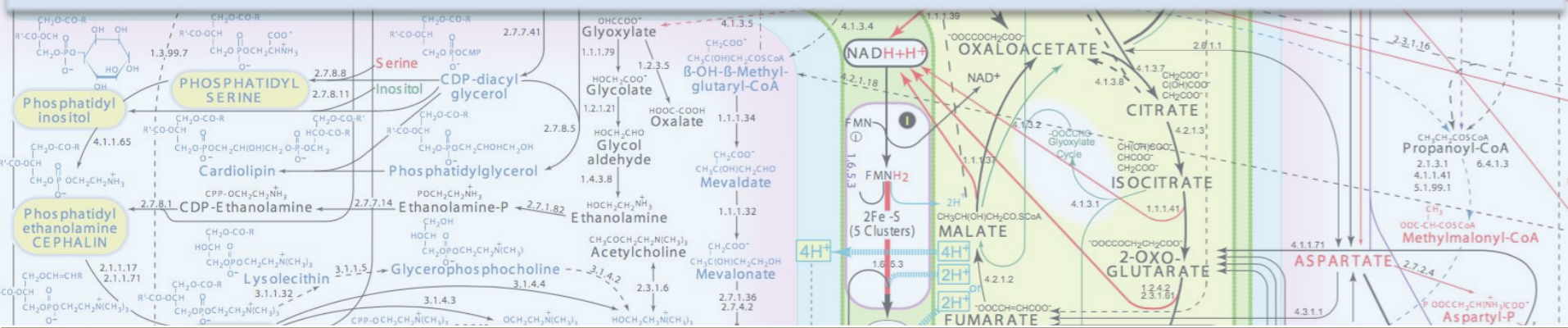
«Методы функциональной и клинической биохимии»

Курс лекций кафедры фундаментальной медицины и биологии ВолгГМУ
для студентов медико-биологического факультета

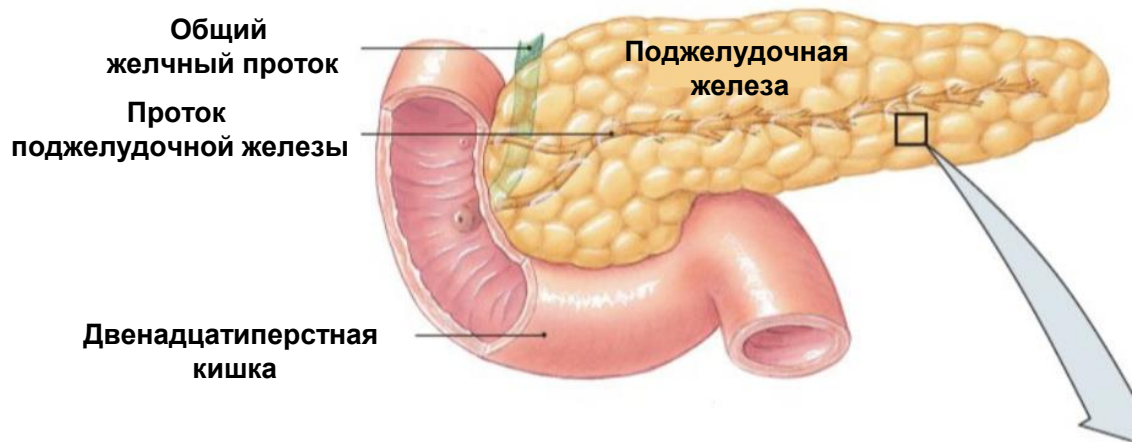


Тема лекции:

«Сахарный диабет: патобиохимические механизмы и принципы диагностики»



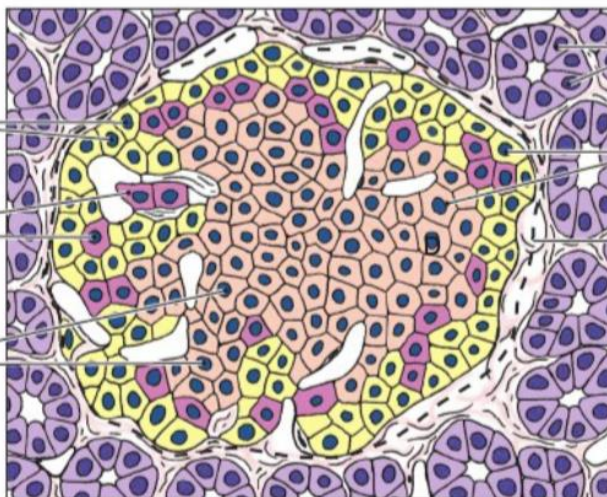
Строение и функции поджелудочной железы



альфа-клетки:
глюкагон

D-клетки:
соматостатин

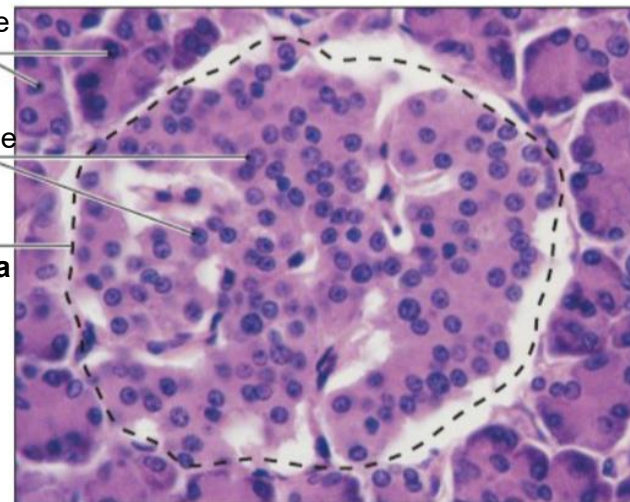
бета-клетки:
инсулин



Экзокринные
клетки

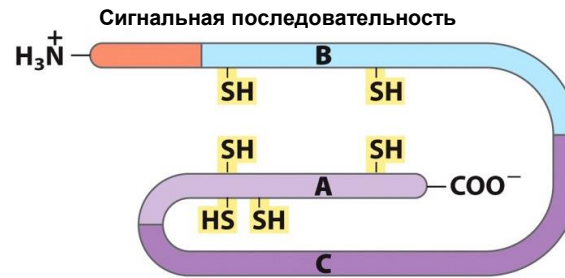
Эндокринные
клетки

Островки
Лангерганса

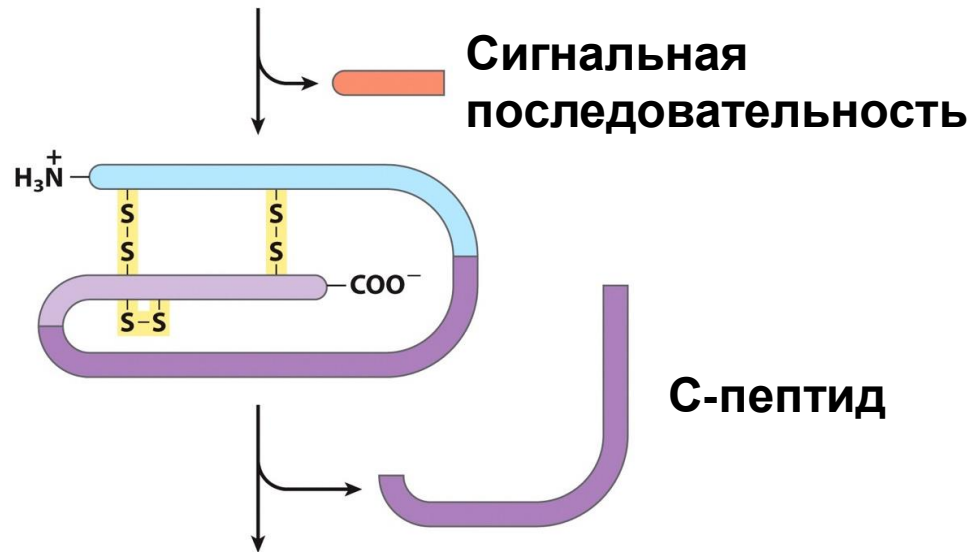


Инсулин: строение и схема биосинтеза

Препроинсулин



Проинсулин



Инсулин

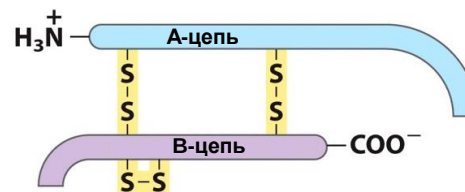
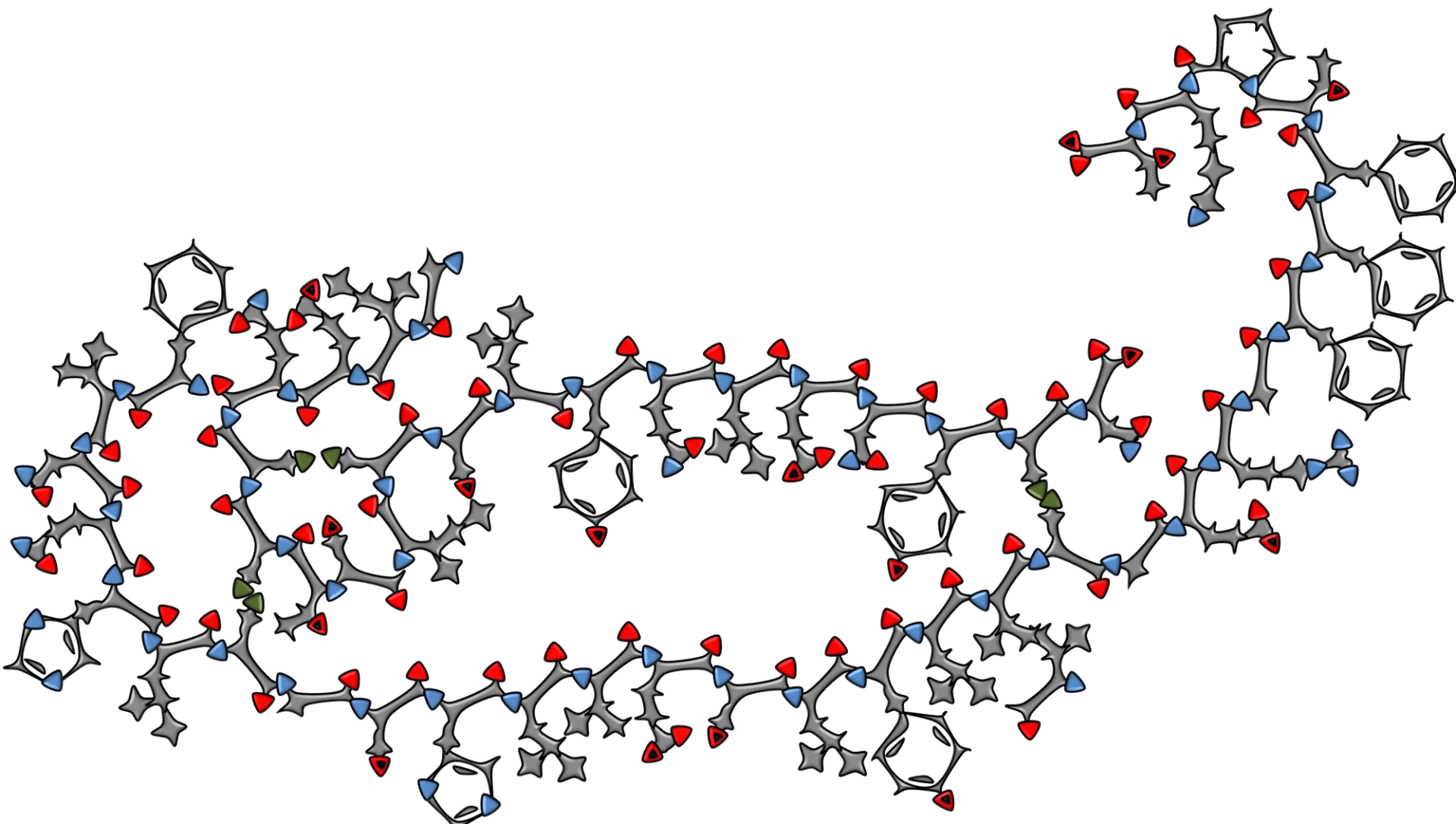
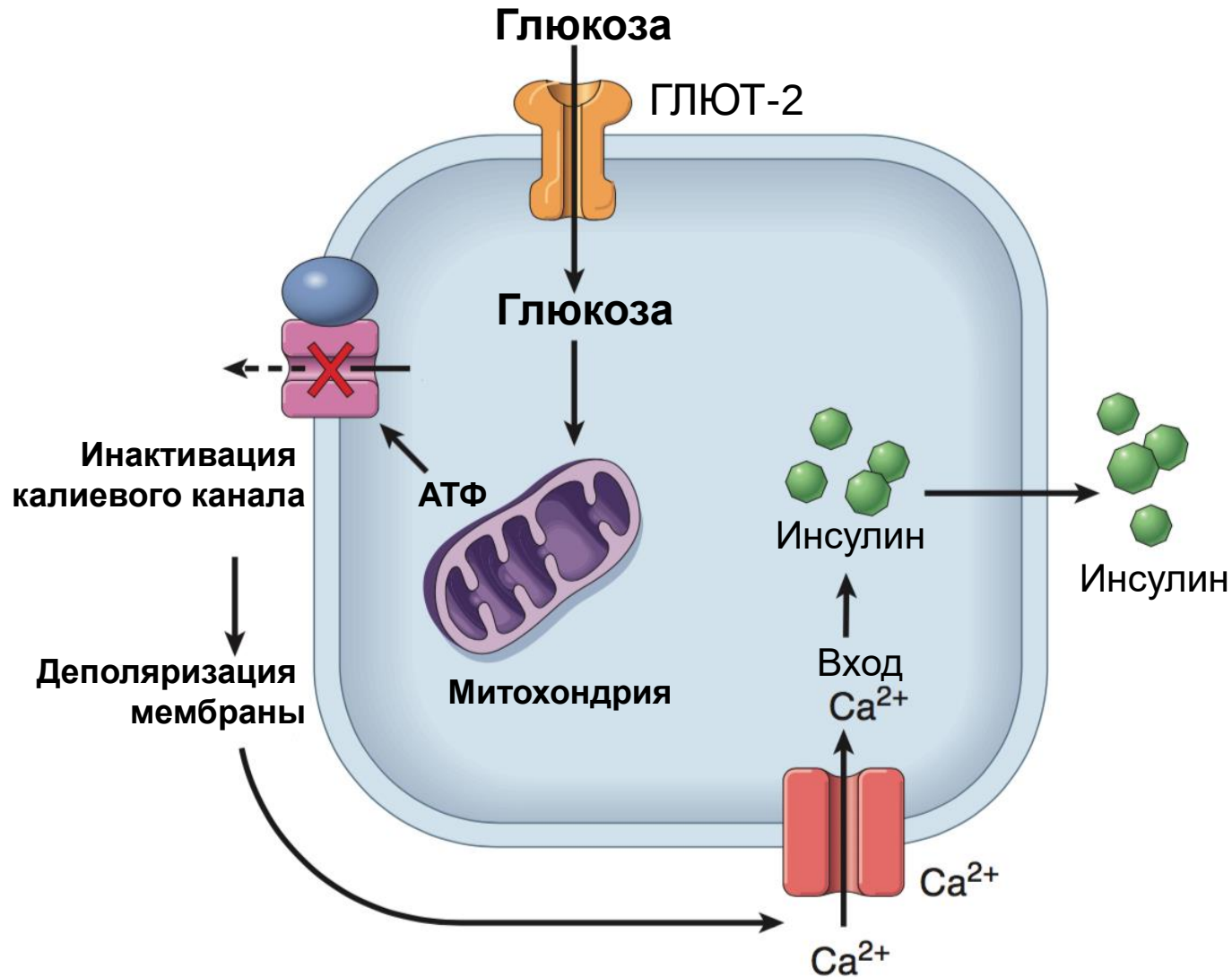


Figure 23-4
Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition
 © 2013 W. H. Freeman and Company

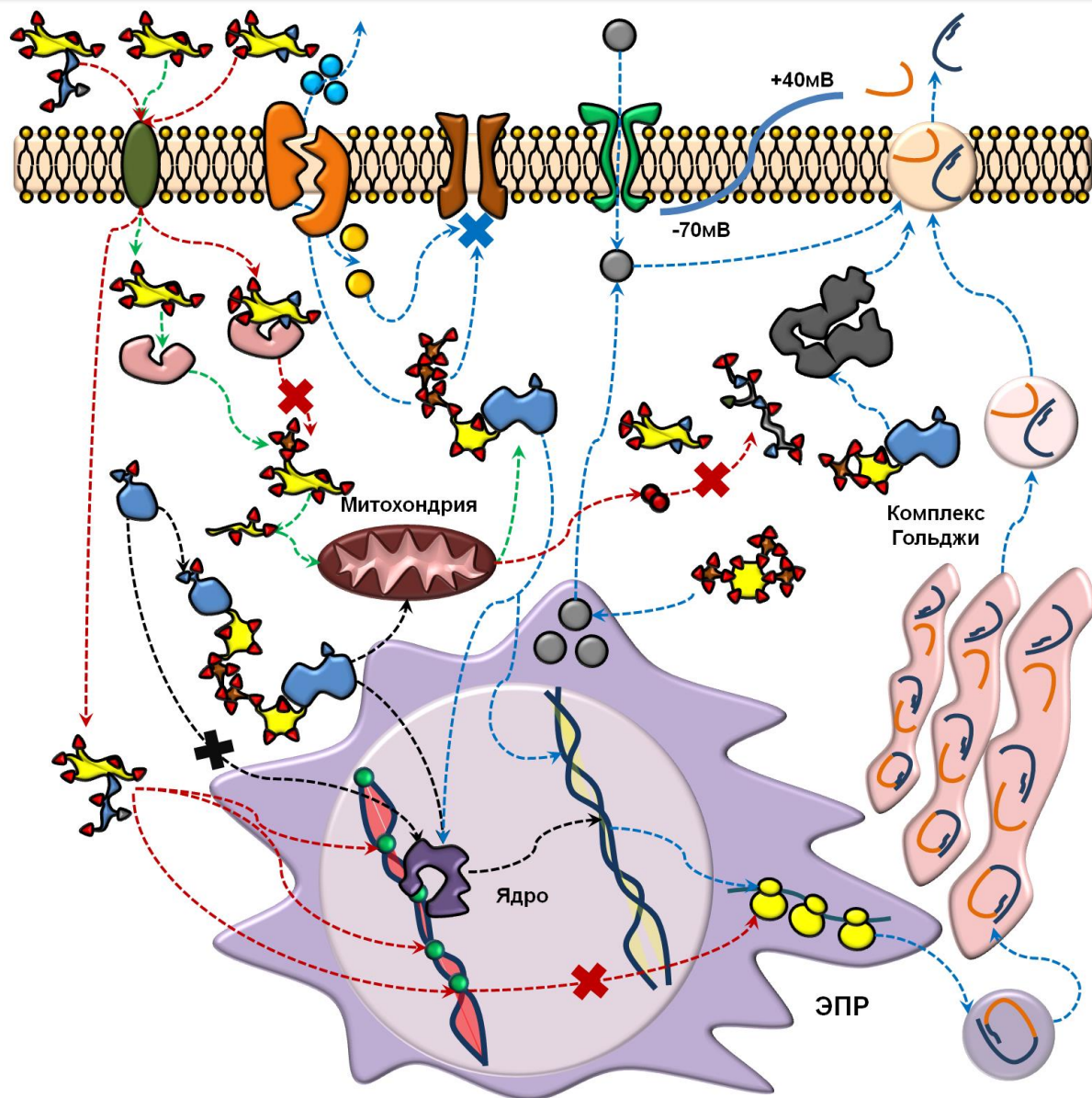
Инсулин: строение и схема биосинтеза



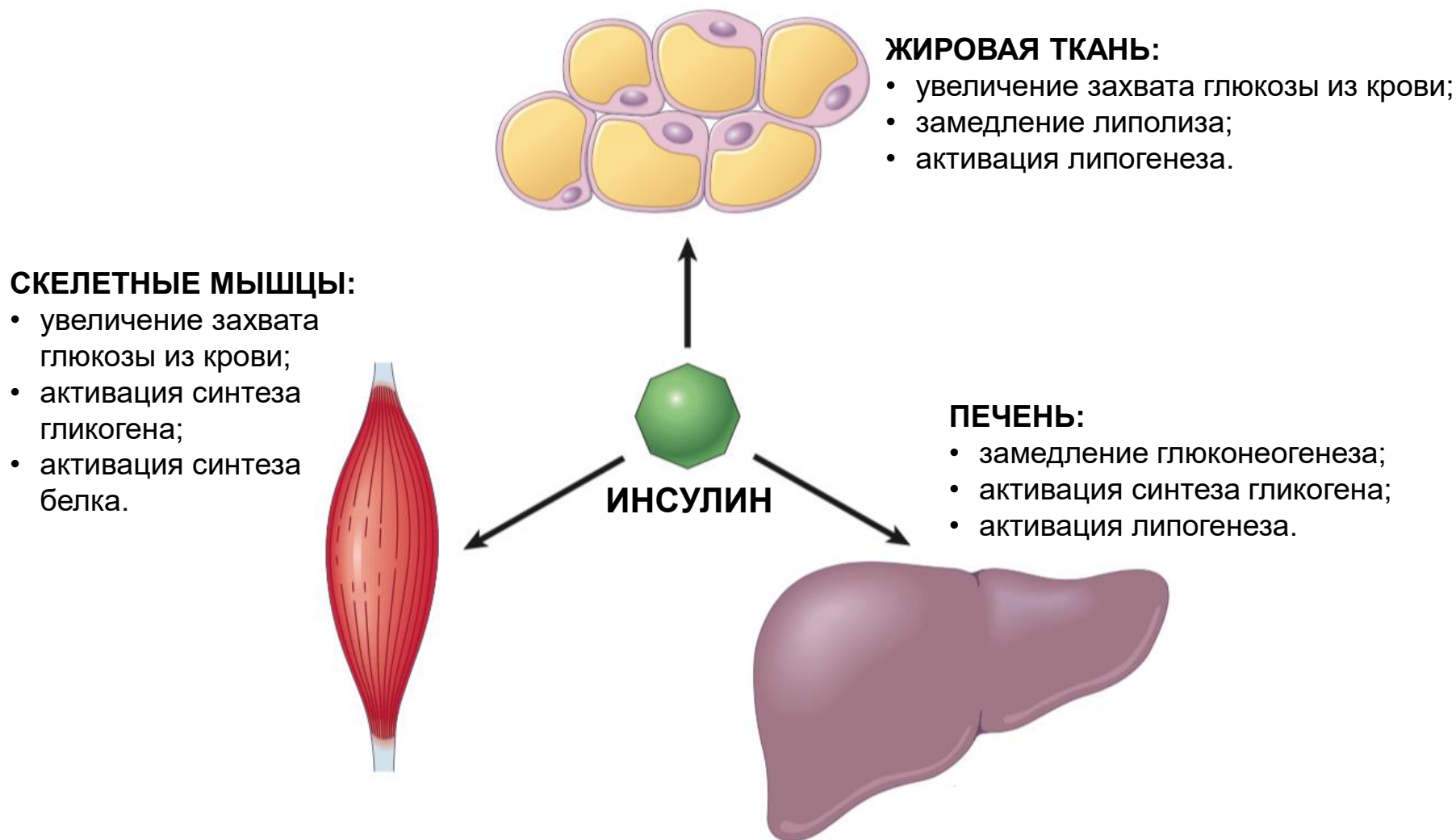
Инсулин: механизм высвобождения



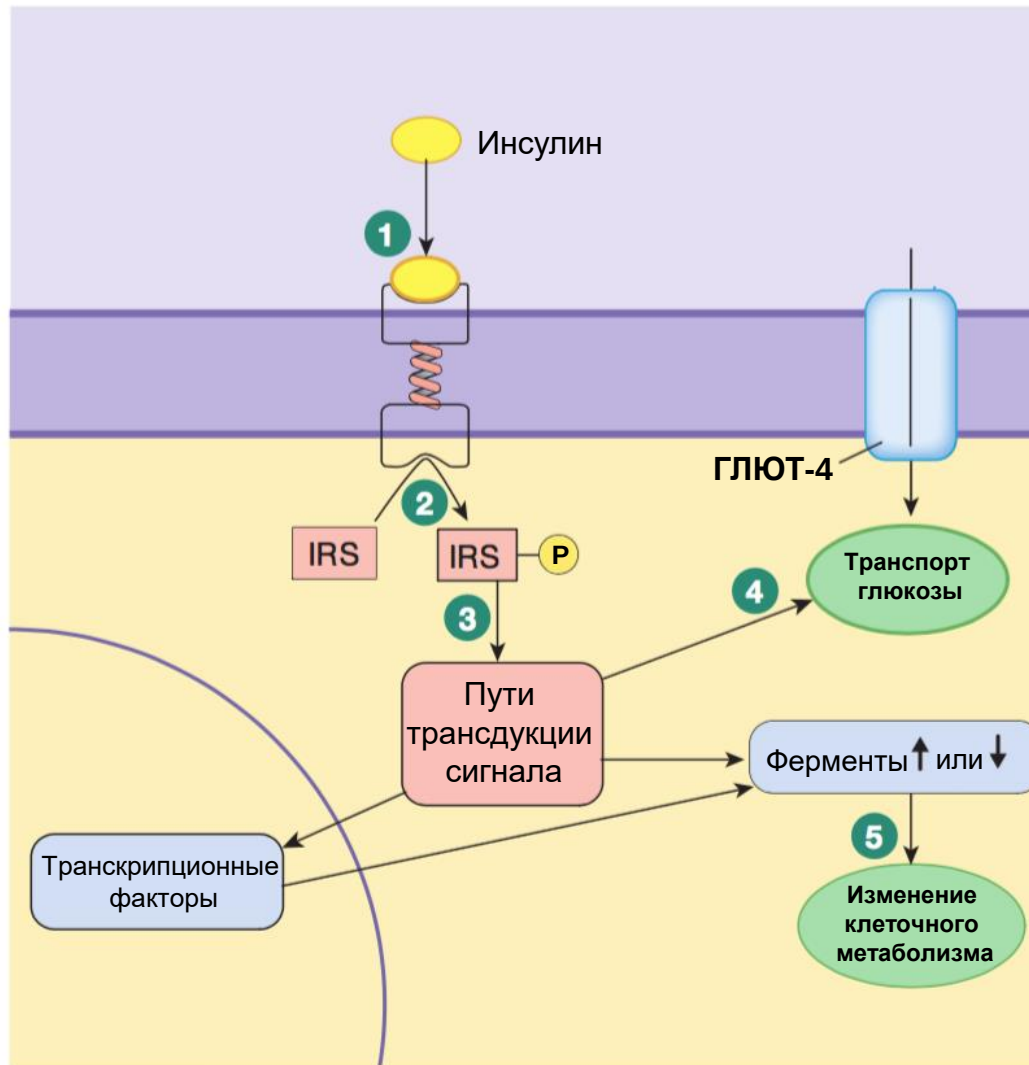
Инсулин: механизм высвобождения



Инсулин: основные эффекты



Инсулин: механизм действия



1 Связывание инсулина с тирозинкиназным рецептором

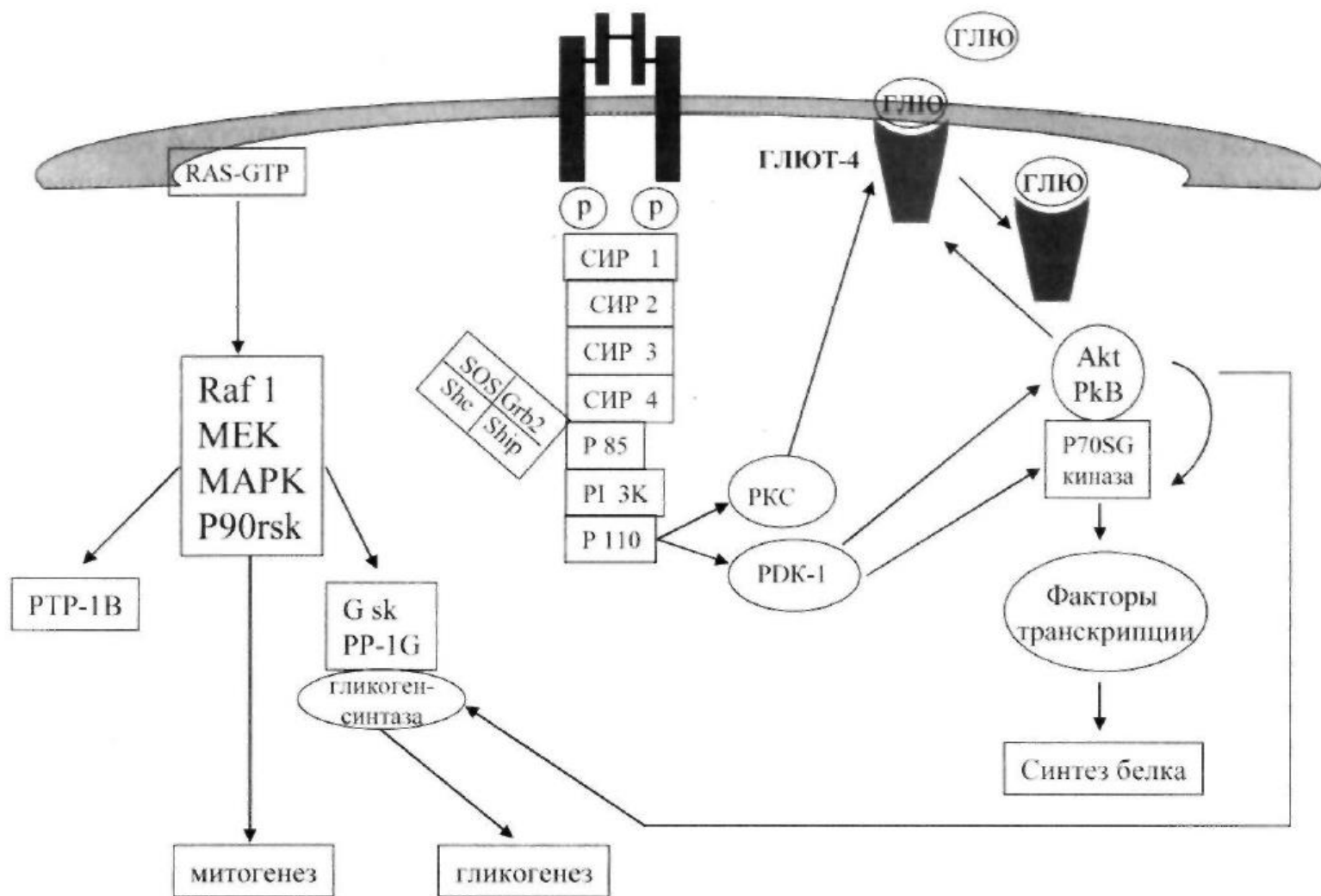
2 Фосфорилирование субстратов инсулинового рецептора (IRS)

3 Активация путей сигнальной трансдукции (Ras-путь и др.)

4 Повышение количества ГЛЮТ-4 в мембране клетки

5 Изменение клеточного метаболизма

Инсулин: механизм действия

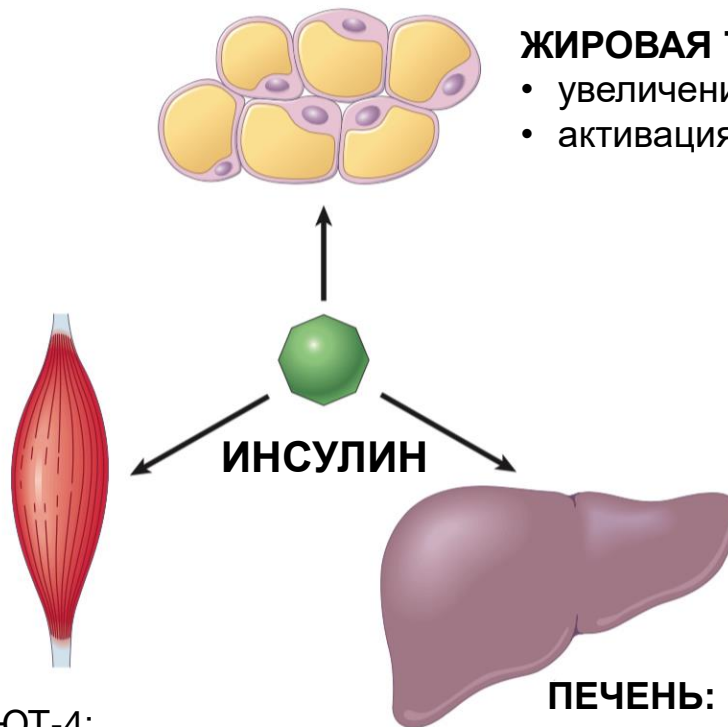


И.И. Дедов и др. Инсулиновая резистентность и роль гормонов жировой ткани в развитии сахарного диабета: пособие для врачей. М.: 2005, 88 с.

Инсулин: механизм действия



Инсулин: основные белки-«мишени»



ЖИРОВАЯ ТКАНЬ:

- увеличение экспрессии ГЛЮТ-4;
- активация липопротеинлипазы;

СКЕЛЕТНЫЕ МЫШЦЫ:

- увеличение экспрессии ГЛЮТ-4;
- активация гликогенсинтазы;
- ингибирование гликогенфосфорилазы.
- активация пируватдегидрогеназы;

ПЕЧЕНЬ:

- увеличение экспрессии гексокиназы;
- активация гликогенсинтазы;
- ингибирование гликогенфосфорилазы.
- активация пируватдегидрогеназы и ацетил-КоА-карбоксилазы

Сахарный диабет: определение

Сахарный диабет (СД) – этиологически неоднородная группа метаболических заболеваний, которые характеризуются **хронической гипергликемией**, обусловленной нарушениями секреции или действия инсулина или сочетанием этих нарушений.

4п

**полиурия, полидипсия, полифагия, похудание*

Сахарный диабет: распространённость

Показатель	2011	2030
Общая популяция (млн.)	896	927
Взрослые (20–79 лет, млн.)	651	670
СД (20–79 лет)		
Распространённость в Европе (%)	8,1	9,5
Число с СД, млн.	52,6	64,0
НТГ (20–79 лет)		
Распространённость в Европе (%)	9,6	10,6
Число с НТГ (млн.)	62,8	71,3
Диабет 1 типа у детей (0–14 лет)		
Число с СД 1 типа (тысяч)	115,7	-
Число вновь выявленного в год (тысяч)	17,8	-
Смертность от СД (20–79 лет)		
Число смертей, мужчины (тысяч)	281,3	-
Число смертей, женщины (тысяч)	316,5	-
Расходы на здравоохранение в связи с СД (20–79 лет, Европа)		
Общие расходы (млрд. евро)	75,1	90,2

Сахарный диабет: классификация

I	Сахарный диабет типа 1 (СД1)
II	Сахарный диабет типа 2 (СД2)
III	Другие специфические типы сахарного диабета
IV	Гестационный сахарный диабет (сахарный диабет беременных)

Сахарный диабет: классификация

Сахарный диабет типа 1 (СД1)

Аутоиммунный сахарный диабет

- гибель β -клеток островков Лангерханса поджелудочной железы;
- наличие аутоантител к β -клеткам;
- абсолютная инсулиновая недостаточность;
- полная инсулинозависимость;
- тяжелое течение с тенденцией к кетоацидозу;
- ассоциация с генами главного комплекса гистосовместимости (HLA);

Идиопатический сахарный диабет

- гибель β -клеток островков Лангерханса поджелудочной железы;
- отсутствие признаков аутоиммунного процесса (специфических аутоантител и ассоциации с HLA-системой);
- характерен для пациентов африканского и азиатского происхождения.

Сахарный диабет: классификация

Сахарный диабет типа 2 (СД2)

- наиболее распространенный среди взрослых тип СД;
- характеризуется относительной инсулиновой недостаточностью с нарушениями как секреции, так и действия инсулина: от преобладающей инсулинорезистентности с относительной инсулиновой недостаточностью до преимущественно секреторного дефекта в сочетании или без сочетания с инсулинорезистентностью.

Сахарный диабет: классификация

Другие специфические типы сахарного диабета

- генетические дефекты функции β -клеток;
- генетические дефекты действия инсулина;
- заболевания экзокринной части поджелудочной железы;
- эндокринопатии;
- диабет, индуцированный некоторыми лекарственными препаратами или другими химическими веществами;
- инфекции;
- редкие формы сахарного диабета;
- другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с сахарным диабетом.

Сахарный диабет: классификация

Гестационный сахарный диабет

Сахарный диабет беременных – любые состояния с нарушением углеводного обмена (в том числе нарушенная толерантность к глюкозе), диагностированные при беременности.

Выделение гестационного СД в отдельный тип обусловлено **повышенным риском перинатальной смертности и врожденных уродств** при нарушениях углеводного обмена у беременных.

Сахарный диабет: классификация

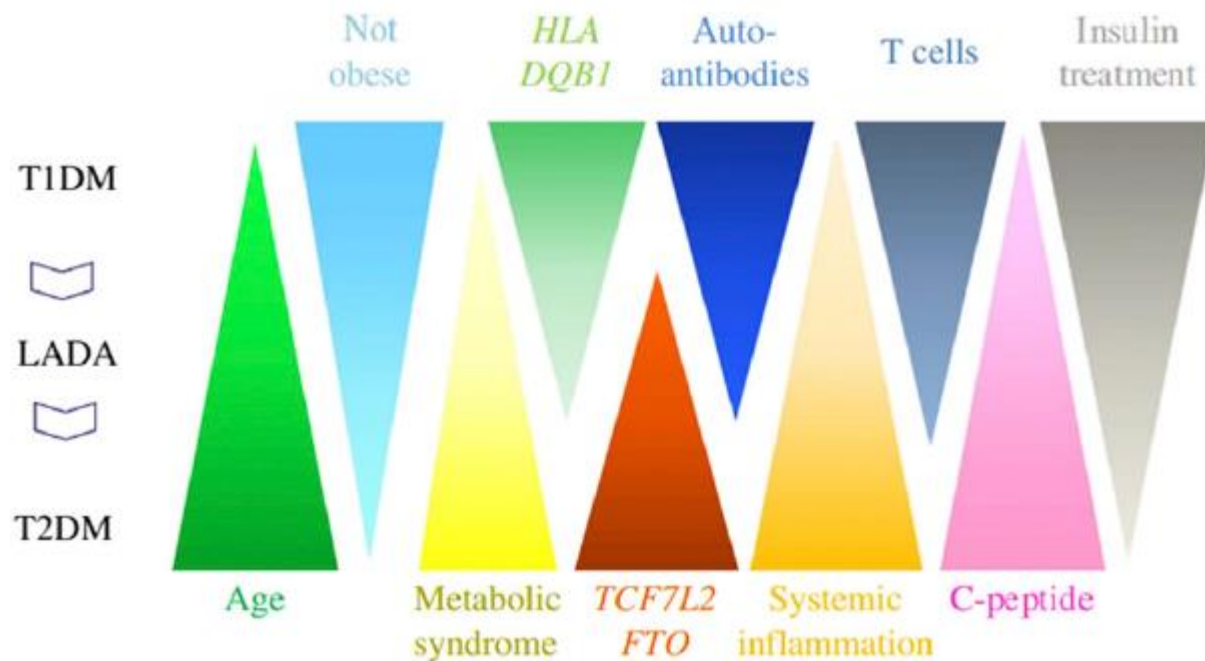
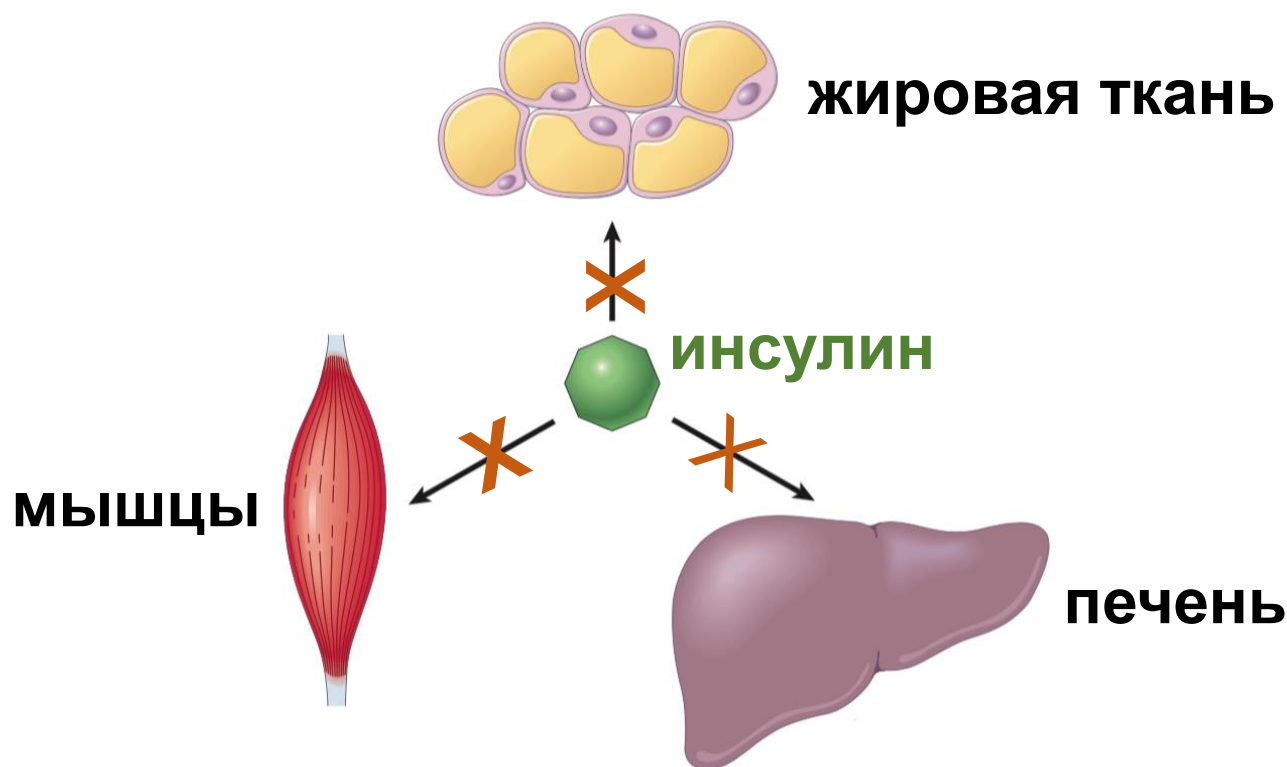


Figure 1—Qualitative illustration of the spectrum of factors associated with different forms of DM, including the variable age at onset, lack of obesity, metabolic syndrome, genetic associations, different forms of immune changes, C-peptide secretion, and the need for insulin therapy. T1DM, type 1 DM; T2DM, type 2 diabetes. Adapted with permission from Leslie et al. (1).

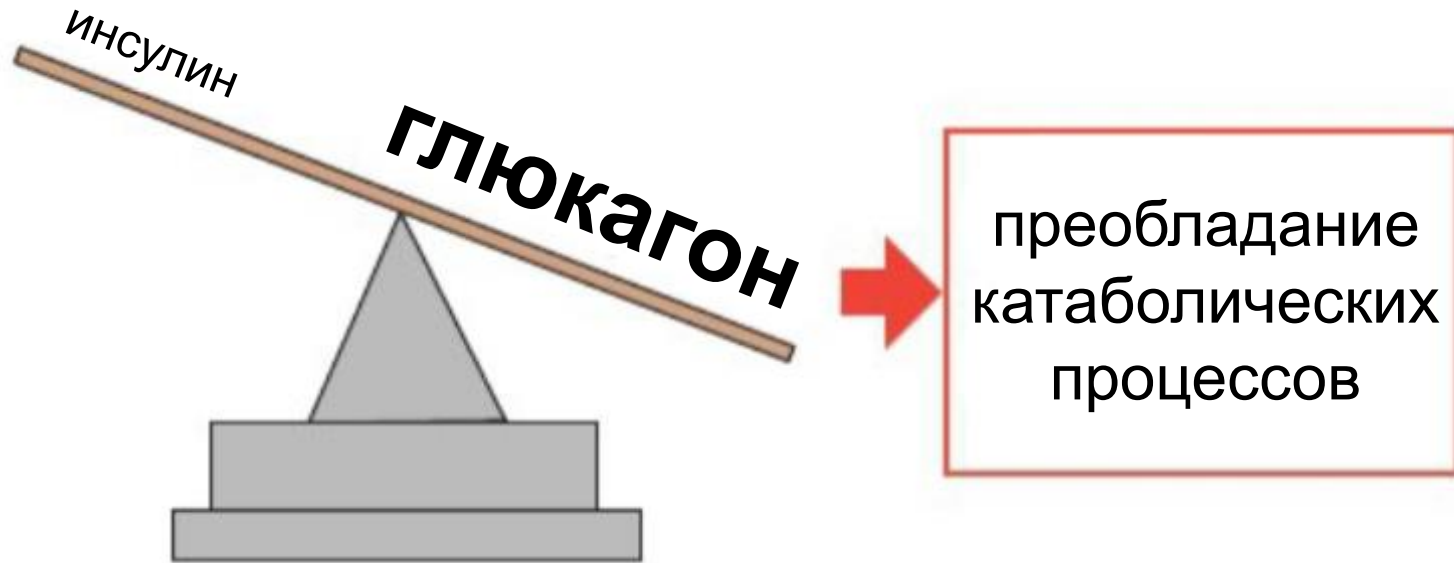
Сахарный диабет: **патобиохимия**

При СД отмечаются нарушения углеводного, жирового и белкового обмена, которые обусловлены нарушением действия инсулина на ткани-мишени:



Сахарный диабет: **патобиохимия**

При сахарном диабете, как правило, **соотношение инсулин/глюкагон снижено**:



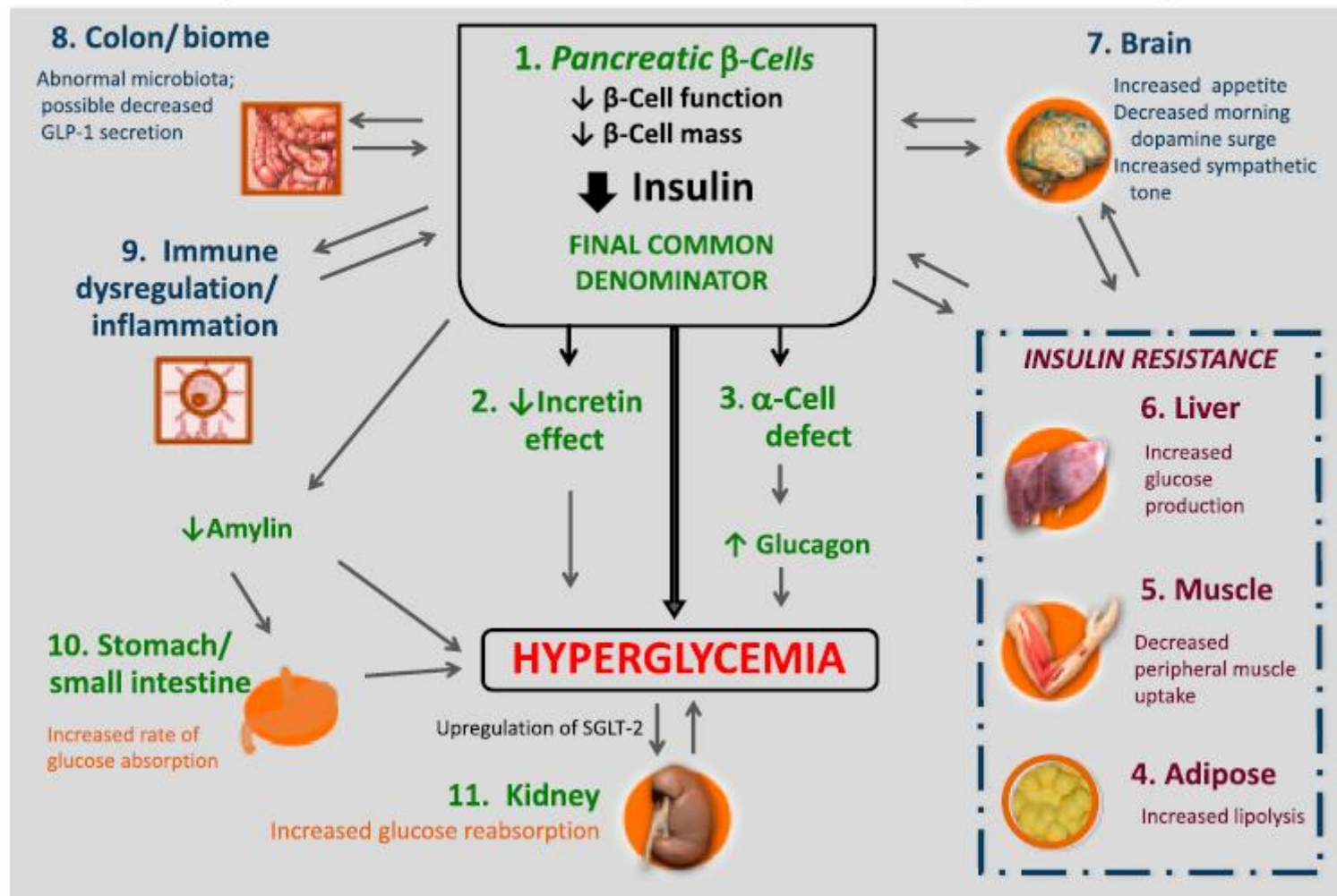
Печень, мышцы и жировая ткань даже после приёма пищи функционируют в режиме **постабсорбтивного состояния**.

Сахарный диабет: патофизиология

A

β -Cell-Centric Construct: Egregious Eleven

The β -Cell is the FINAL COMMON DENOMINATOR of β -Cell Damage



Сахарный диабет: **патобиохимия**

Углеводный обмен: **гипергликемия**

Симптом:

гипергликемия – повышение уровня глюкозы в крови;

Причина 1:

нарушение поступление глюкозы в инсулин-зависимые ткани (жировая, мышечная);

Механизм 1:

абсолютная или функциональная недостаточность инсулина и снижение экспрессии транспортера ГЛЮТ-4 в тканях-мишенях;

Сахарный диабет: **патобиохимия**

Углеводный обмен: **гипергликемия**

Симптом:

гипергликемия – повышение уровня глюкозы в крови свыше;

Причина 2:

активация глюконеогенеза из аминокислот, глицерола и лактата;

Механизм 2:

преобладание путей катаболизма в условиях снижения инсулин/глюкагонового индекса;

Сахарный диабет: **патобиохимия**

Углеводный обмен: **глюкозурия**

Симптом:

глюкозурия – достоверное определяемое присутствие глюкозы в моче;

Причина:

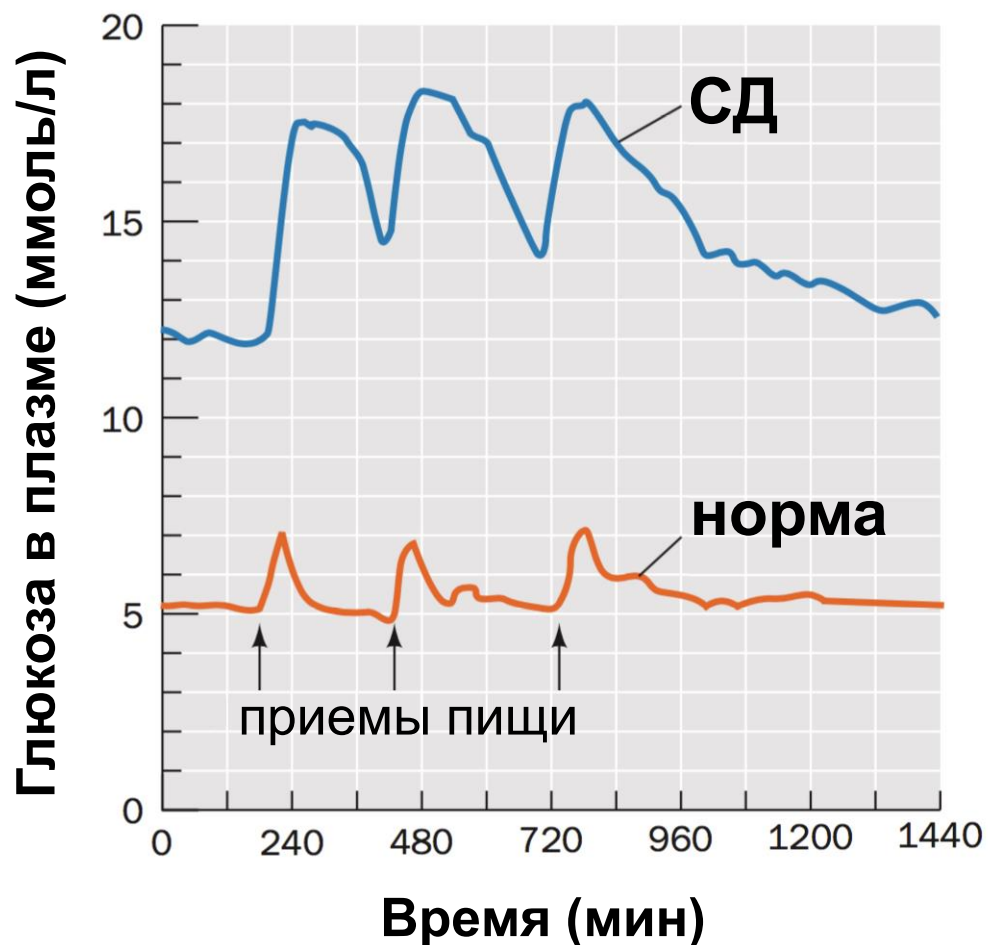
превышение концентрационного почечного порога;

Механизм:

нарушение реабсорбции глюкозы в проксимальных почечных канальцах при гипергликемии выше 8,9 ммоль/л (160 мг/дл);

Сахарный диабет: патофизиология

Углеводный обмен: **снижение толерантности к глюкозе**



Сахарный диабет: **патобиохимия**

Липидный обмен: **кетонемия и кетонурия**

Симптом:

- **кетонемия** – повышение концентрации в крови кетоновых тел (ацетоацетата, β -гидроксибутирата, ацетона);
- **кетонурия** – повышение концентрации кетоновых тел в моче;

Причина:

повышение синтеза кетоновых тел в печени;

Механизм:

- 1) ускорение катаболизма жиров в адипоцитах и выход жирных кислот в кровь;
- 2) захват жирных кислот печенью и их окисление до **ацетил-КоА** – субстрата для синтеза кетоновых тел;

Сахарный диабет: **патобиохимия**

Липидный обмен: **гипертриглицеридемия**

Симптом:

гиперлипопротеинемия - повышенный уровень в крови липопротеинов (в основном, ЛПОНП);

Причина:

повышение синтеза ЛПОНП и других липопротеинов печенью

Механизм:

замедление депонирования пищевых жиров в жировой ткани

Сахарный диабет: патобиохимия

Белковый обмен: азотемия и азотурия

Симптом:

- **азотемия** – повышение концентрации в крови мочевины;
- **азотурия** – повышение выведения мочевины с мочой;

Причина:

повышение синтеза мочевины в печени;

Механизм:

- 1) распад белков до аминокислот и их последующее дезаминирование;
- 2) включение аммиака в орнитиновый цикл и увеличение синтеза мочевины

Сахарный диабет: патофизиология

Водно-солевой обмен: **полиурия и дегидратация**

Симптом:

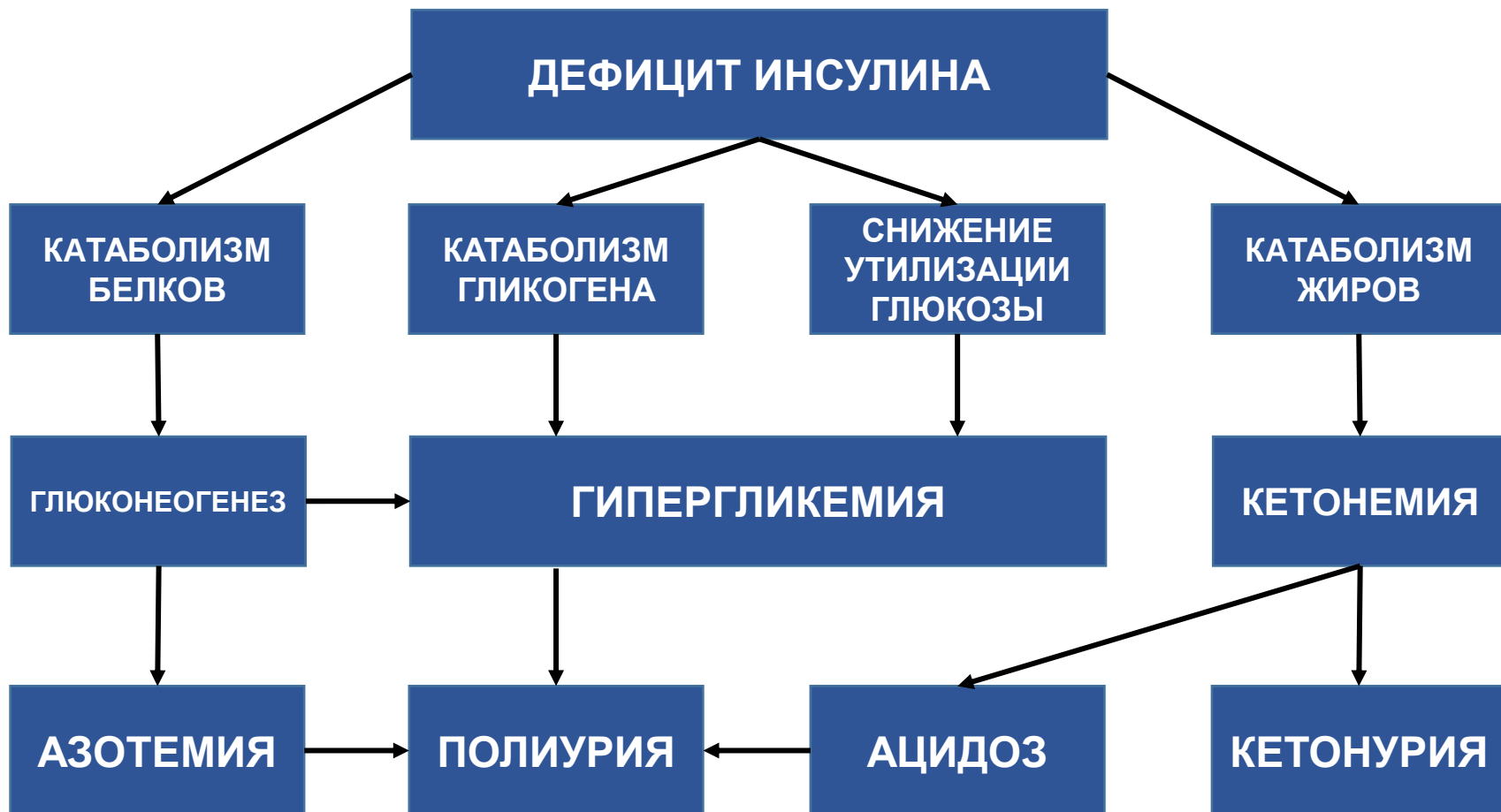
- **полиурия** – возрастание объёма выделяемой мочи (от 3-4 до 8-9 л);
- **полидипсия** – повышенная (постоянная) жажда;

Причина:

высокие концентрации глюкозы, кетоновых тел, мочевины, требующие усиленной экскреции их из организма (осмотический диурез); концентрационная способность почек ограничена, резко увеличивается выделение большого количества воды

компенсаторное перемещение жидкости из клеток и внеклеточного пространства в сосудистое русло для сохранения осмолярности, что ведёт к **потере тканями воды и электролитов**, в результате чего может наступить обезвоживание организма.

Сахарный диабет: **патобиохимия**



Сахарный диабет: **осложнения**

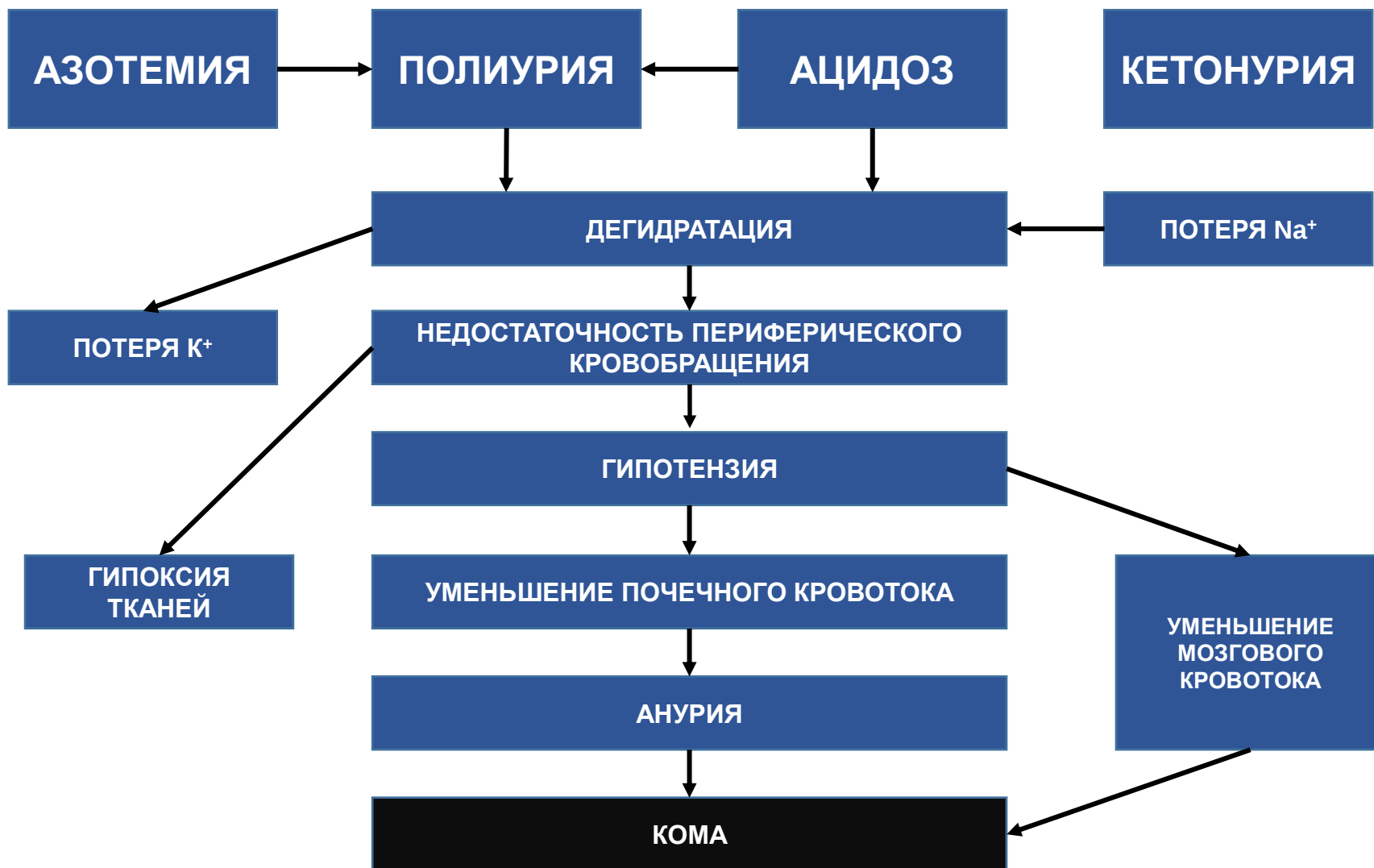
Острые осложнения:

Нарушения обмена углеводов, жиров и белков при сахарном диабете могут приводить к развитию коматозных состояний (острые осложнения).

Диабетическая кома проявляется в резком нарушении всех функций организма с потерей сознания.

Основные предшественники диабетической комы - **ацидоз и дегидратация тканей.**

Сахарный диабет: **осложнения**



Сахарный диабет: **осложнения**

Острые осложнения: **диабетическая кома**

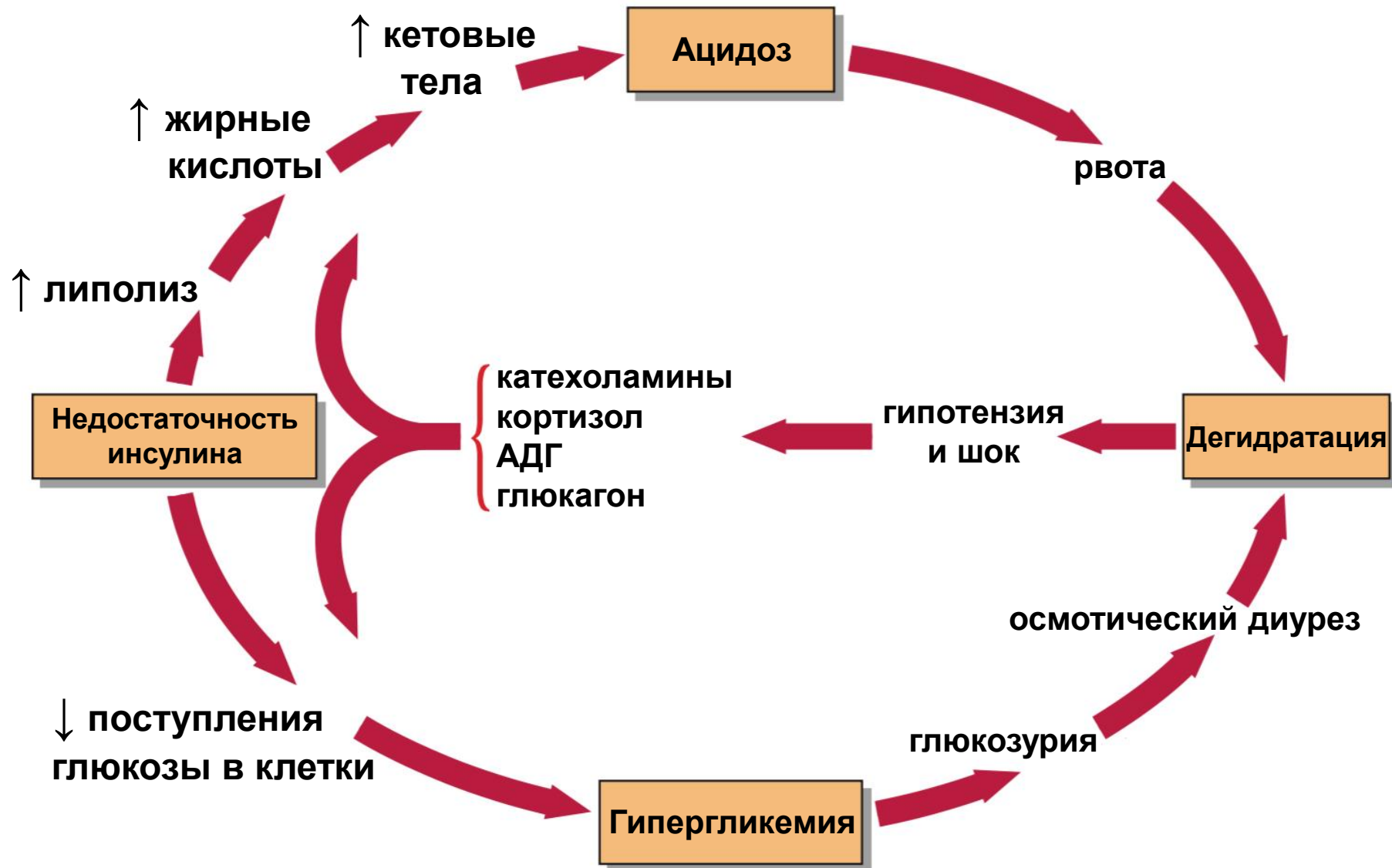
Формы:

1. Кетоацидотическая кома.
2. Гиперосмолярная кома.
3. Лактатацидотическая кома с выраженной гипоксией.
4. Гипогликемическая кома.

Симптомы:

- **Для кетоацидотической комы** характерны выраженный дефицит инсулина, кетоацидоз, полиурия, полидипсия.
- **При гиперосмолярной коме** наблюдают чрезвычайно высокие уровни глюкозы в плазме крови, полиурию, полидипсию, всегда проявляется тяжёлая дегидратация. Предполагают, что у большинства больных гипергликемия обусловлена сопутствующим нарушением функции почек. Кетоновые тела в сыворотке крови обычно не определяются.
- **При лактоацидотической коме** преобладают гипотония, снижение периферического кровообращения, гипоксия тканей, приводящая к смещению метаболизма в сторону анаэробного гликолиза, что обуславливает повышение концентрации молочной кислоты в крови (лактоацидоз).

Сахарный диабет: **осложнения**



Сахарный диабет: **осложнения**

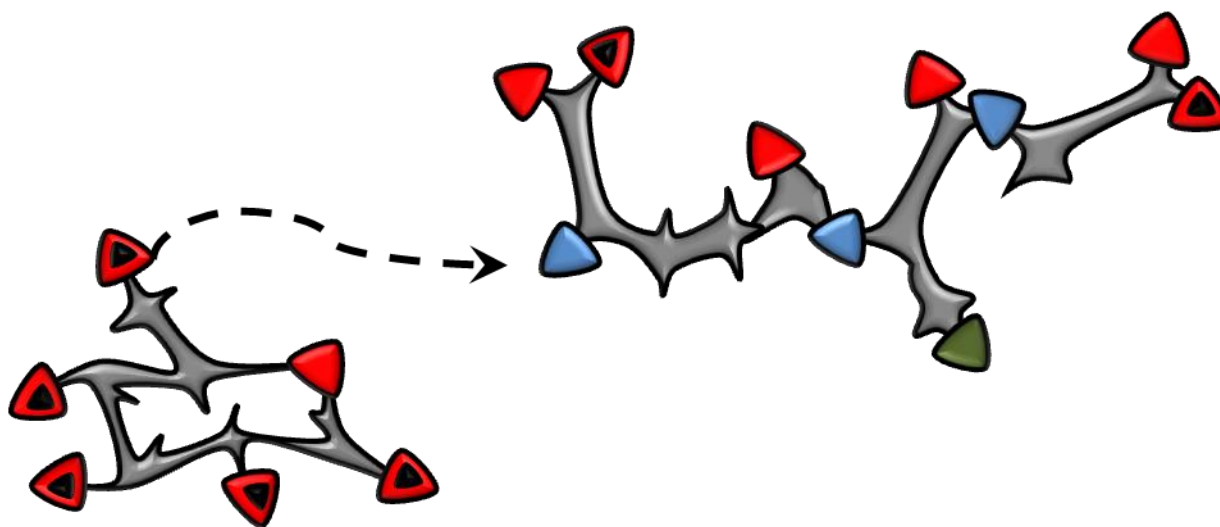
Поздние осложнения

- Гипергликемия приводит к повреждению кровеносных сосудов и нарушению функций различных тканей и органов.
- **Гликирование белков** – одна из главных причин поздних осложнений сахарного диабета.
- **Другие механизмы:** повышение скорости превращения глюкозы в сорбитол (полиоловый путь метаболизма глюкозы), прямая глюкотоксичность.

Сахарный диабет: **осложнения**

Реакция Майяра

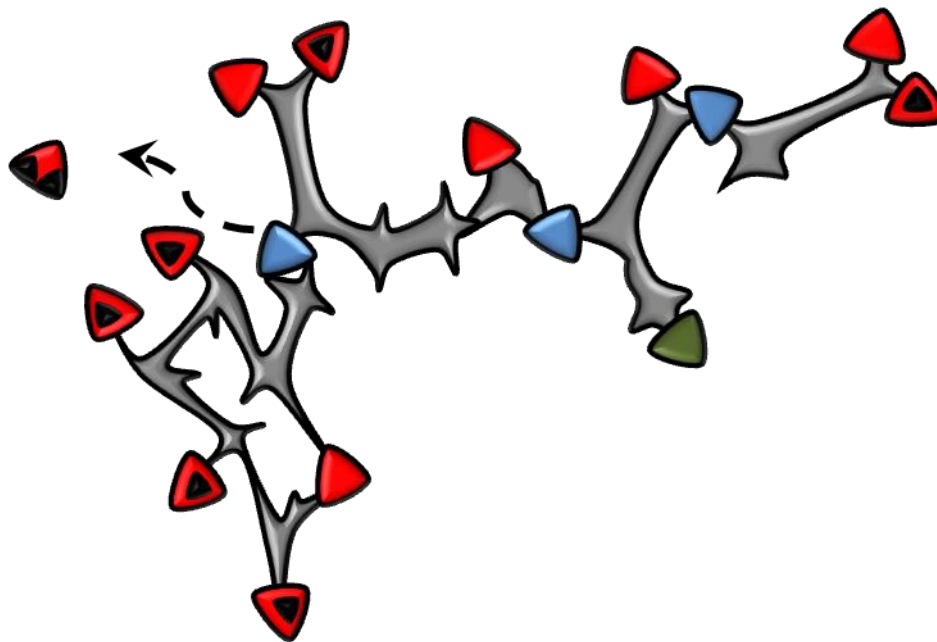
(реакция сахароаминной конденсации, Maillard reaction)



Сахарный диабет: **осложнения**

Реакция Майяра

(реакция сахароаминной конденсации, Maillard reaction)

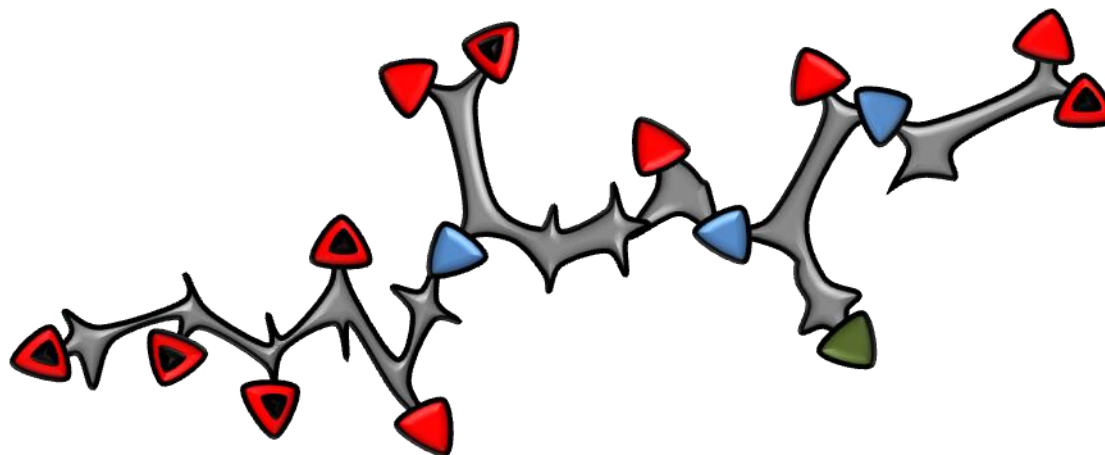


основание Шиффа (альдимин или гликозиламин)

Сахарный диабет: **осложнения**

Реакция Майяра

(реакция сахароаминной конденсации, Maillard reaction)

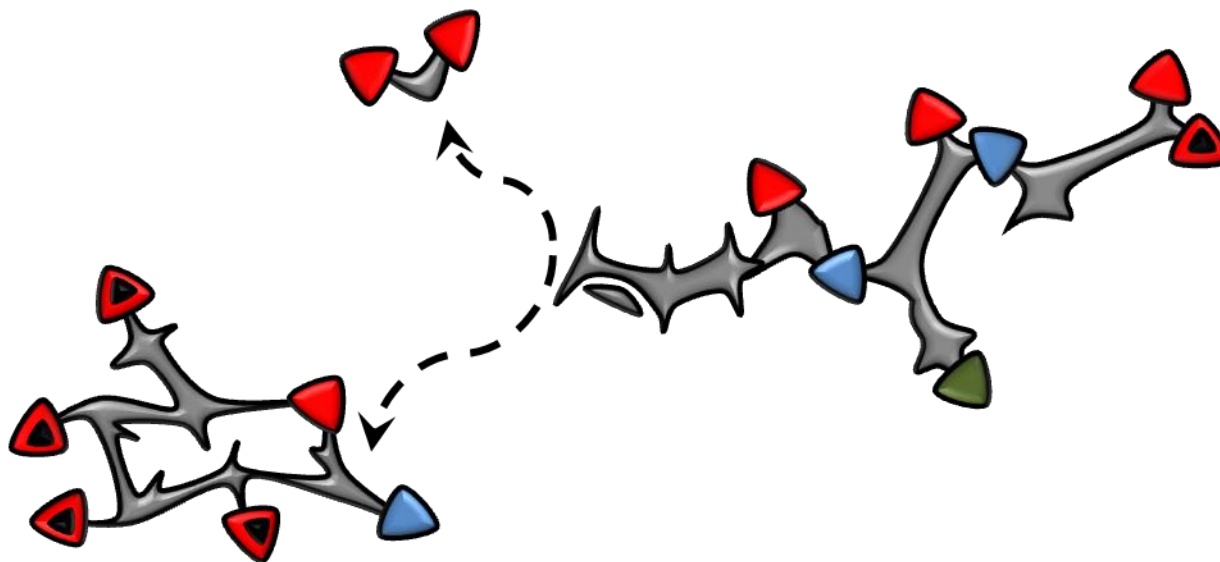


продукт Амадори (кетозамин)

Сахарный диабет: **осложнения**

Реакция Майяра

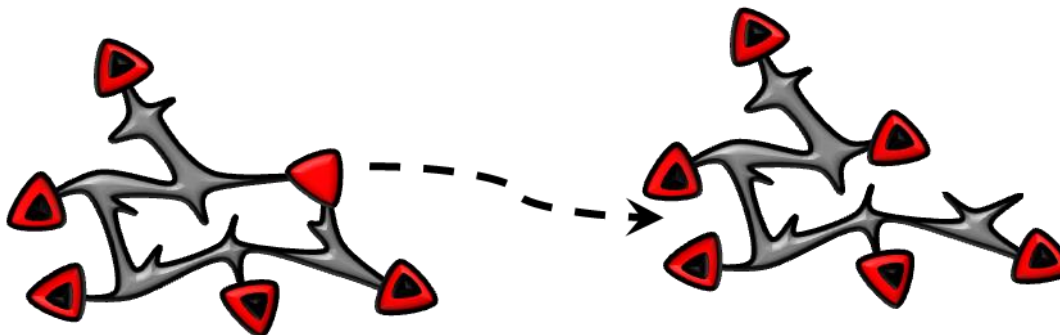
(реакция сахароаминной конденсации, Maillard reaction)



Различные по свойствам продукты

Сахарный диабет: **осложнения**

Полиоловый путь



Ферменты: альдоредуктаза (глюкоза), сорбитолдегидрогеназа (фруктоза)

Сахарный диабет: **осложнения**

Поздние осложнения

Диабетическая ретинопатия

специфическое поражение сетчатки глаза и ее сосудов;

Диабетическая нефропатия

поражение сосудов клубочков и канальцев почек с вовлечением артериол, проявляющееся протеинурией (альбуминурией), артериальной гипертензией и прогрессирующей почечной недостаточностью;

Диабетическая нейропатия

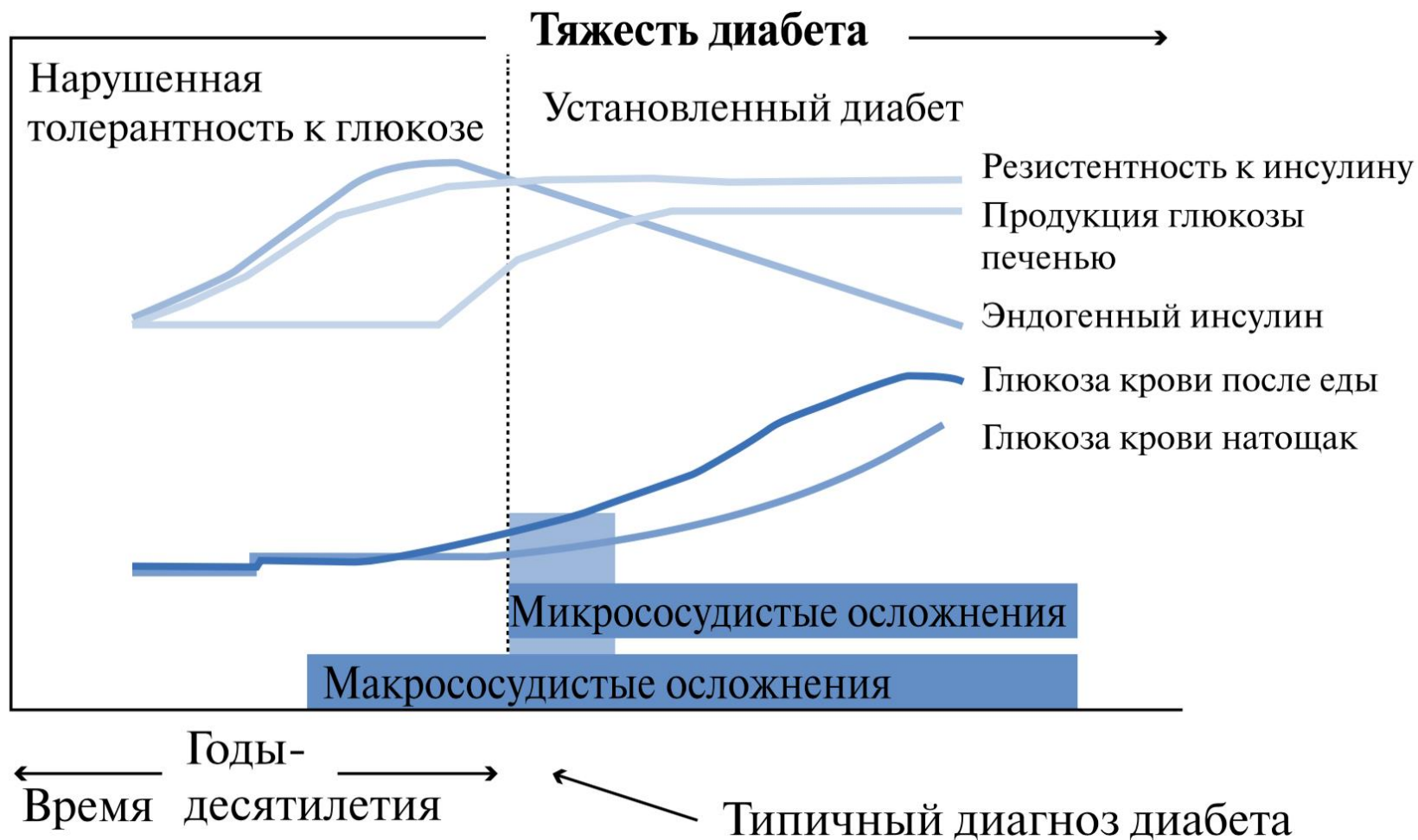
синдромокомплекс, характеризующийся множественными неврологическими проявлениями (онемения, тахикардия в покое, боль, гипотония).

Диабетическая макроангиопатия

поражение крупных сосудов (церебральных, коронарных и периферических артерий);

Сахарный диабет: **осложнения**

Гликемический континуум и сердечно-сосудистые заболевания



Сахарный диабет: **принципы диагностики**

Международные сообщества



ISPAD

International Society for Pediatric
and Adolescent Diabetes



**American
Diabetes
Association®**



**World Health
Organization**

EASD

European Association
for the Study of Diabetes

Сахарный диабет: **принципы диагностики**

Критерии диагностики сахарного диабета (ISPAD, 2009)

Характерные симптомы в сочетании со случайным выявлением уровня глюкозы в плазме $\geq 11,1$ ммоль/л^а. Случайным считается выявление в любое время дня без учета времени, прошедшего после последнего приема пищи

или

Уровень глюкозы в плазме натощак $\geq 7,0$ ммоль/л^б. Состояние натощак определяется как прием пищи 8 ч назад и более

или

Уровень глюкозы в плазме через 2 ч после нагрузки при проведении орального теста на толерантность к глюкозе (ОГТТ) $\geq 11,1$ ммоль/л. Для нагрузки используется эквивалент 75 г безводной глюкозы, растворенной в воде (или 1,75 г/кг до максимальной дозы 75 г)

^а Для капиллярной цельной крови $\geq 11,1$ ммоль/л, для венозной цельной крови $\geq 10,0$ ммоль/л.

^б $\geq 6,3$ ммоль/л как для венозной, так и для капиллярной цельной крови.

Сахарный диабет: **принципы диагностики**

Гликозилированный гемоглобин

- В крови человека содержится ряд гликозилированных гемоглобинов.
- **Концентрация гликозилированного гемоглобина пропорциональна усреднённой концентрации глюкозы в крови за последние несколько недель.**
- Обычно определяют HbA1c, который содержится в наибольшей концентрации — в норме около 5% от всего гемоглобина; при диабете концентрация увеличивается в 2–3 раза.
- HbA1c определяют не только для диагностики, но и для контроля эффективности компенсации гликемии при инсулинотерапии.

Сахарный диабет: **принципы диагностики**

Другие лабораторные биомаркёры

Кетоны

Определяют уровни ацетоацетата в моче и бета оксибутирата в крови. Уровень бета-оксибутирата в крови выше 0,5 ммоль/л является повышенным.

С пептид

Маркер остаточной секреции инсулина. При СД1 уровень С-пептида снижен или не определяется.

Аутоантитела к антигенам бета клеток

Иммунологические маркеры аутоиммунного инсулита.

Сахарный диабет: классификация

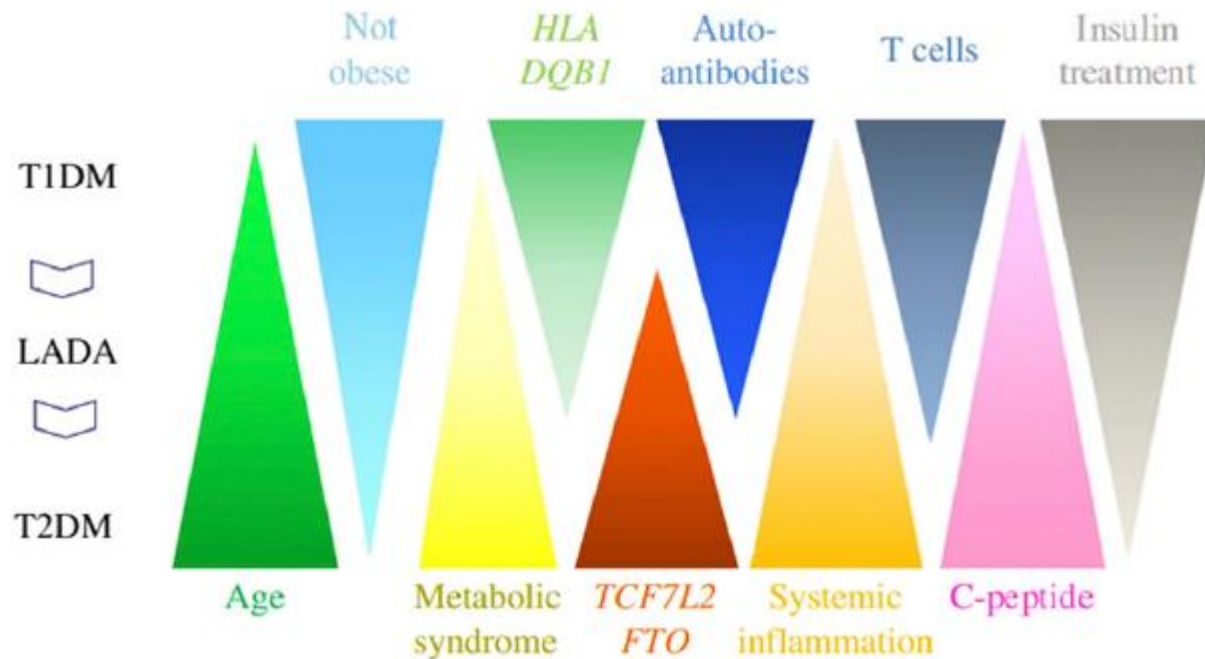


Figure 1—Qualitative illustration of the spectrum of factors associated with different forms of DM, including the variable age at onset, lack of obesity, metabolic syndrome, genetic associations, different forms of immune changes, C-peptide secretion, and the need for insulin therapy. T1DM, type 1 DM; T2DM, type 2 diabetes. Adapted with permission from Leslie et al. (1).

Сахарный диабет: **принципы терапии**

Лечение сахарного диабета зависит от его типа и является комплексным, включая:

- диету;
- применение сахаропонижающих средств;
- инсулинотерапию;
- профилактику и лечение осложнений.

Перспективные стратегии будущего:

- трансплантация островков поджелудочной железы или изолированных β -клеток;
- трансплантация генетически реконструированных клеток;
- также стимуляция регенерации панкреатических островков.

Сахарный диабет: **принципы терапии**

Варианты фармакологического лечения СД2

Класс препаратов	Эффект
Метформин	Чувствительность к инсулину
Сульфонилмочевина	Повышение уровня инсулина
Меглитиниды	Повышение уровня инсулина
Ингибиторы альфа-глюкозидазы	Ингибитор абсорбции глюкозы
Пиоглитазон	Чувствительность к инсулину
Агонист GLP-1	Повышение уровня инсулина
Ингибитор DPP-4	Повышение уровня инсулина
Инсулин	Повышение уровня инсулина
Ингибиторы SGLT2	Блок реабсорбции глюкозы в проксимальном извитом канальце

Сахарный диабет: **принципы терапии**

B

β -Cell-Centric Construct: Egregious Eleven Targeted Treatments for Mediating Pathways of Hyperglycemia

