

**ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава РФ
Кафедра биохимии**

Предмет: Клиническая биохимия

**Лекция
Клиническая биохимия
углеводного обмена**

Лектор: Гаврилов И.В.

Факультет: лечебно-профилактический
2 курс

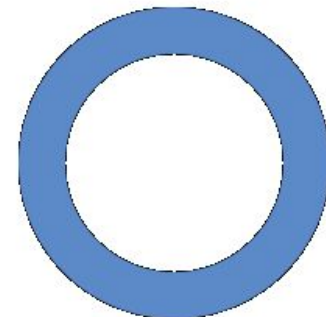
г.Екатеринбург
2014

План

1. Гормональная регуляция углеводного обмена
2. Основные нарушения углеводного обмена
3. Сахарный диабет

Сахарный диабет

Символ, утверждённый ООН в марте 2006г для обозначения диабета.



Сахарный диабет – клинический синдром

хронической гипергликемии и глюкозурии,

- обусловленный абсолютной или относительной инсулиновой недостаточностью,
- приводящий к нарушению обмена веществ,
- поражению сосудов
- и патологическим изменениям в различных органах и тканях.

Термин «диабет» (лат. diabetes mellitus) впервые был использован греческим врачом Деметриосом из Апамании (II век до н. э.), происходит от др.-греч. διαβαίνω, что означает «перехожу, пересекаю».

Эпидемиология СД

СЕВЕРНАЯ АМЕРИКА И КАРИБСКИЕ ОСТРОВА

Больше всего денежных средств здравоохранения в этом регионе было потрачено на лечение диабета
1 из 10 взрослых в этом регионе болеет диабетом



38 млн

СРЕДНИЙ ВОСТОК И СЕВЕРНАЯ АФРИКА

1 из 9 взрослых в этом регионе болеет диабетом
Больше половины людей в этом регионе не знают, что у них диабет

34 млн

52.9% не выявлено

10.9% распространённость

ЕВРОПА

1/3 денежных средств здравоохранения в этом регионе было потрачено на лечение диабета
21.1 млн людей в этом регионе болеют диабетом и не знают этого

55 млн

38.6% не выявлено

6.7% распространённость

ЗАПАДНАЯ ЧАСТЬ ТИХОГО ОКЕАНА

1 из 3 взрослых в этом регионе болеет диабетом
6 из 10 топовых стран распространённости диабета являются острова Тихого океана

8.0% распространённость

132 млн

57.9% не выявлено

no.diabet.ru

8.3% распространённость
50% не выявлено

В МИРЕ

371 млн

людей живут с диабетом

9.2% распространённость

26 млн

45.5% не выявлено

СЕВЕРНАЯ И ЦЕНТРАЛЬНАЯ АМЕРИКА

Только 5% процентов денежных средств здравоохранения в этом регионе было потрачено на лечение диабета

1 из 11 взрослых в этом регионе болеет диабетом

4.3% распространённость

15 млн

81.2% не выявлено

АФРИКА

Через 20 лет количество больных диабетом в этом регионе увеличится вдвое

В этом регионе зафиксирован самый высокий уровень смертности

70 млн

51.1% не выявлено

8.7% распространённость

ЮГО-ВОСТОЧНАЯ АЗИЯ

1 из 5 всех недиагностированных случаев диабета в этом регионе

1 из 4 смертей в этом регионе происходит из-за диабета

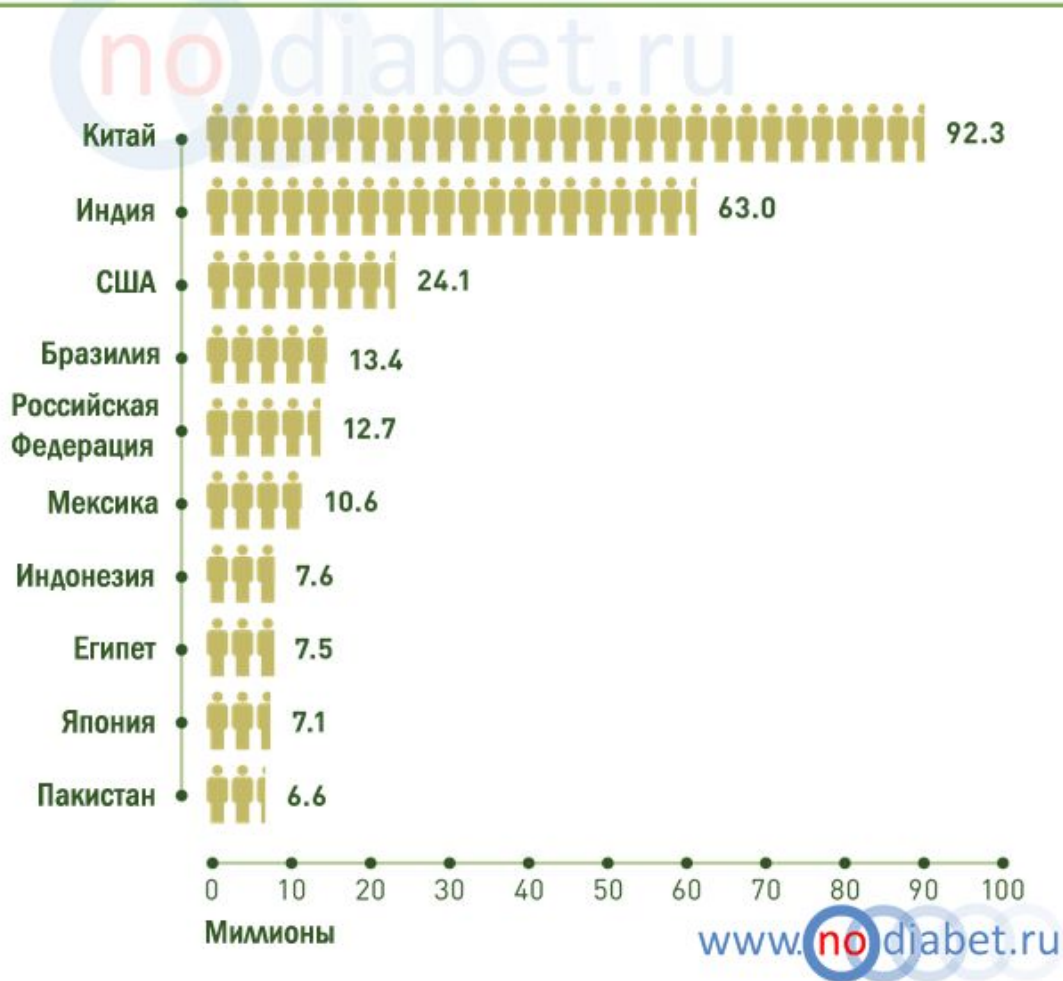
www.no.diabet.ru

* все значения величин - относительные

Данный атлас составлен Международной Федерацией Диабета (IDF). Статистика больных была составлена по информации демографической статистики, предоставленной ООН. 2012-2013

Более 371 миллион людей больны диабетом.

10 топовых стран с наибольшим количеством
людей, больных диабетом (20-79 лет)

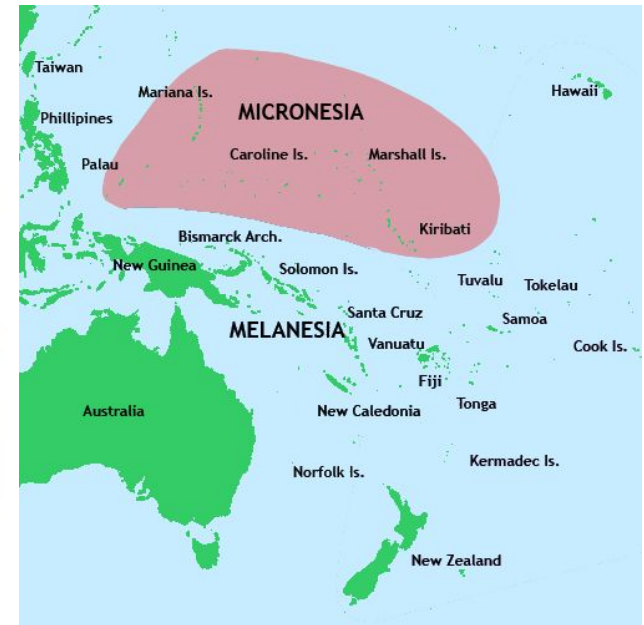


Число людей, больных диабетом, увеличивается во всех странах.

ТОП 10 СТРАН ПО РАСПРОСТРАНЕННОСТИ* (%) ДИАБЕТА (20-79 ЛЕТ)

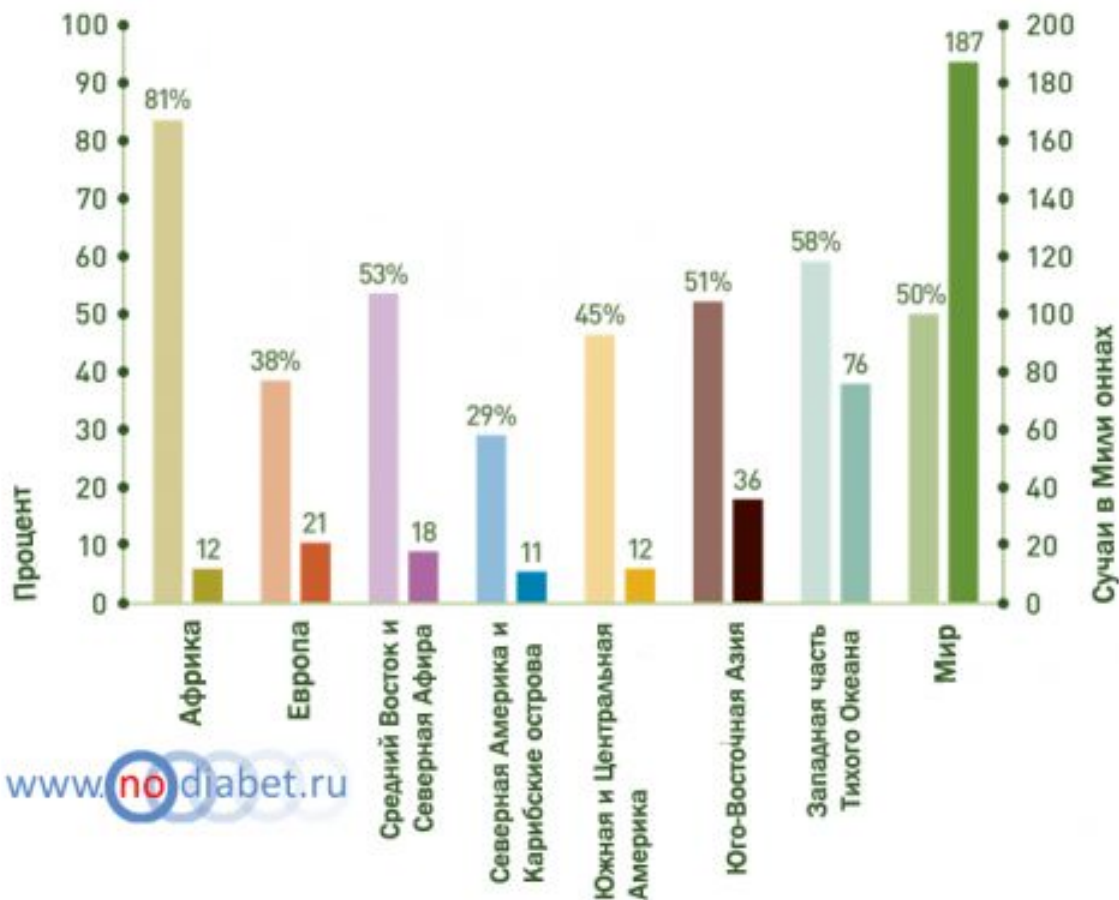
СТРАНА/ТЕРРИТОРИЯ	РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ (%)
1 Федеративные штаты Микронезии	37.2
2 Науру	30.1
3 Острова Маршал	27.1
4 Кирибати	25.5
5 Тувалу	24.8
6 Кувейт	23.9
7 Саудовская Аравия	23.4
8 Катар	23.3
9 Бахрейн	22.4
10 Вануату	22.0

*относительные значения



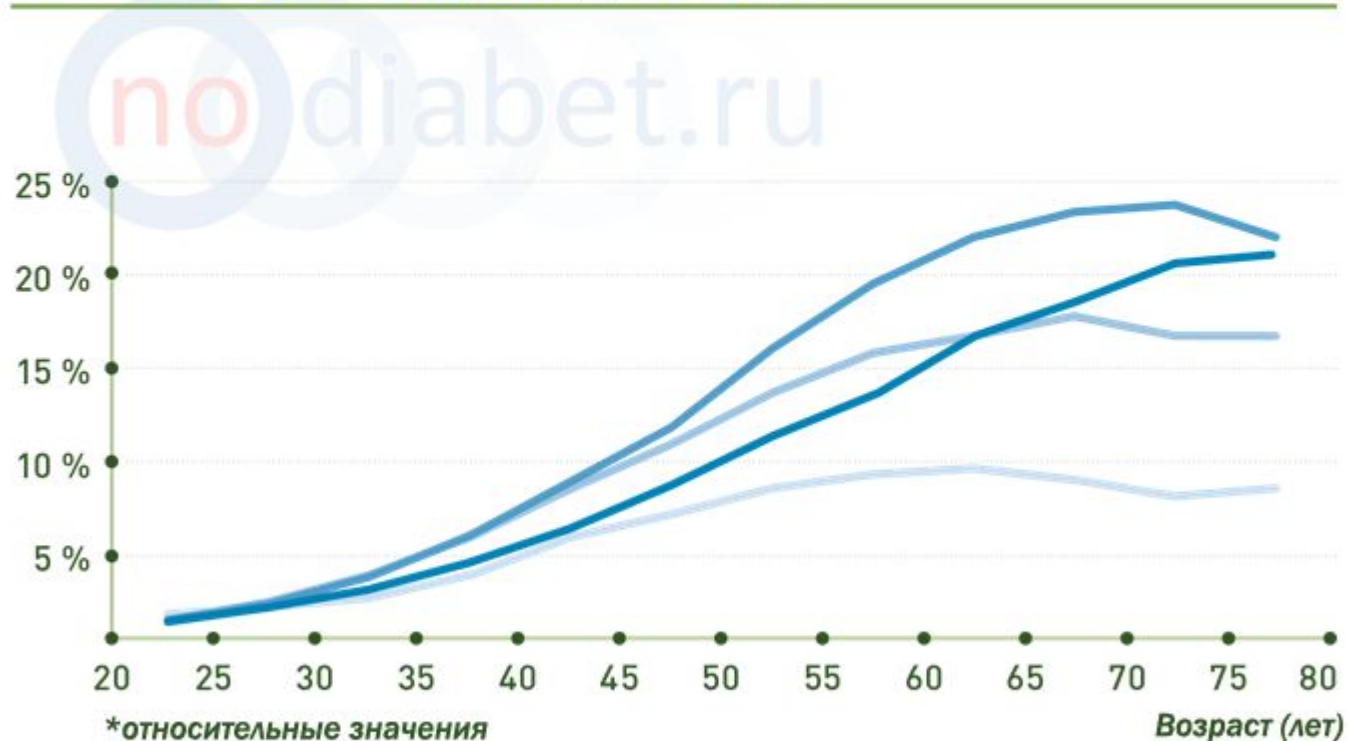
Половина людей, больных диабетом, не подозревают этого

Процент невыявленных случаев диабета
(20-79 лет) по региону



4 из 5 людей с диабетом живут в странах с *низким* и *средним* уровнем дохода.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ* (%) ДИАБЕТА (20-79 ЛЕТ)
ПО ВОЗРАСТУ И ДОХОДУ ЛЮДЕЙ

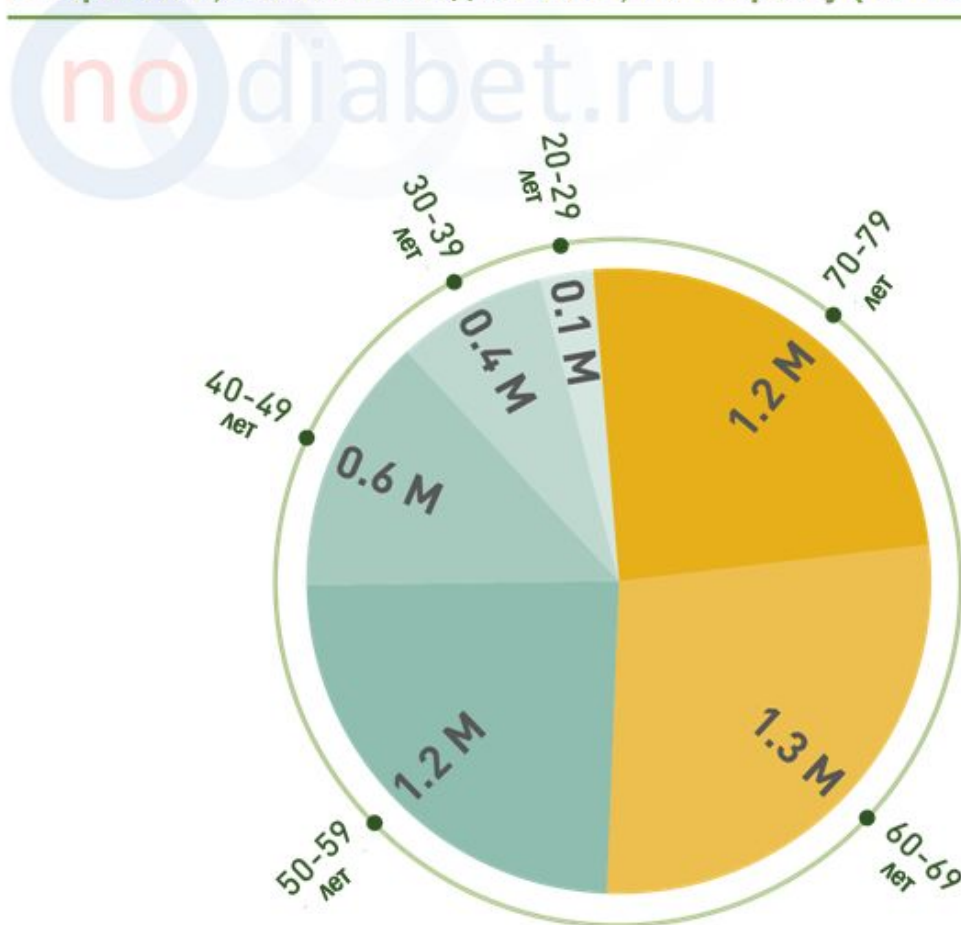


● Высокий доход
● Выше среднего

● Ниже среднего
● Низкий доход

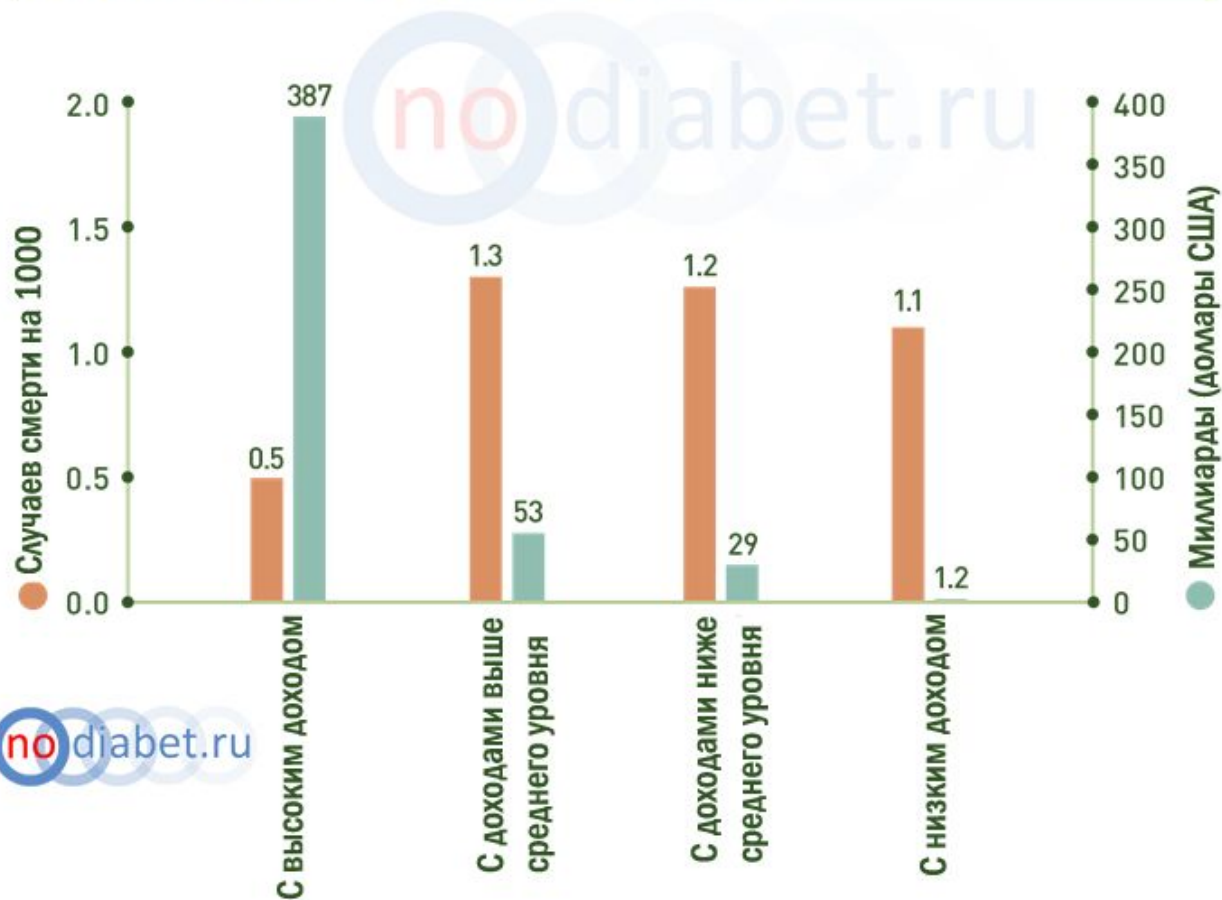
Половина людей умирают от диабета в возрасте моложе 60 лет.

Смертность, связанная с диабетом, по возрасту (20-79 лет)



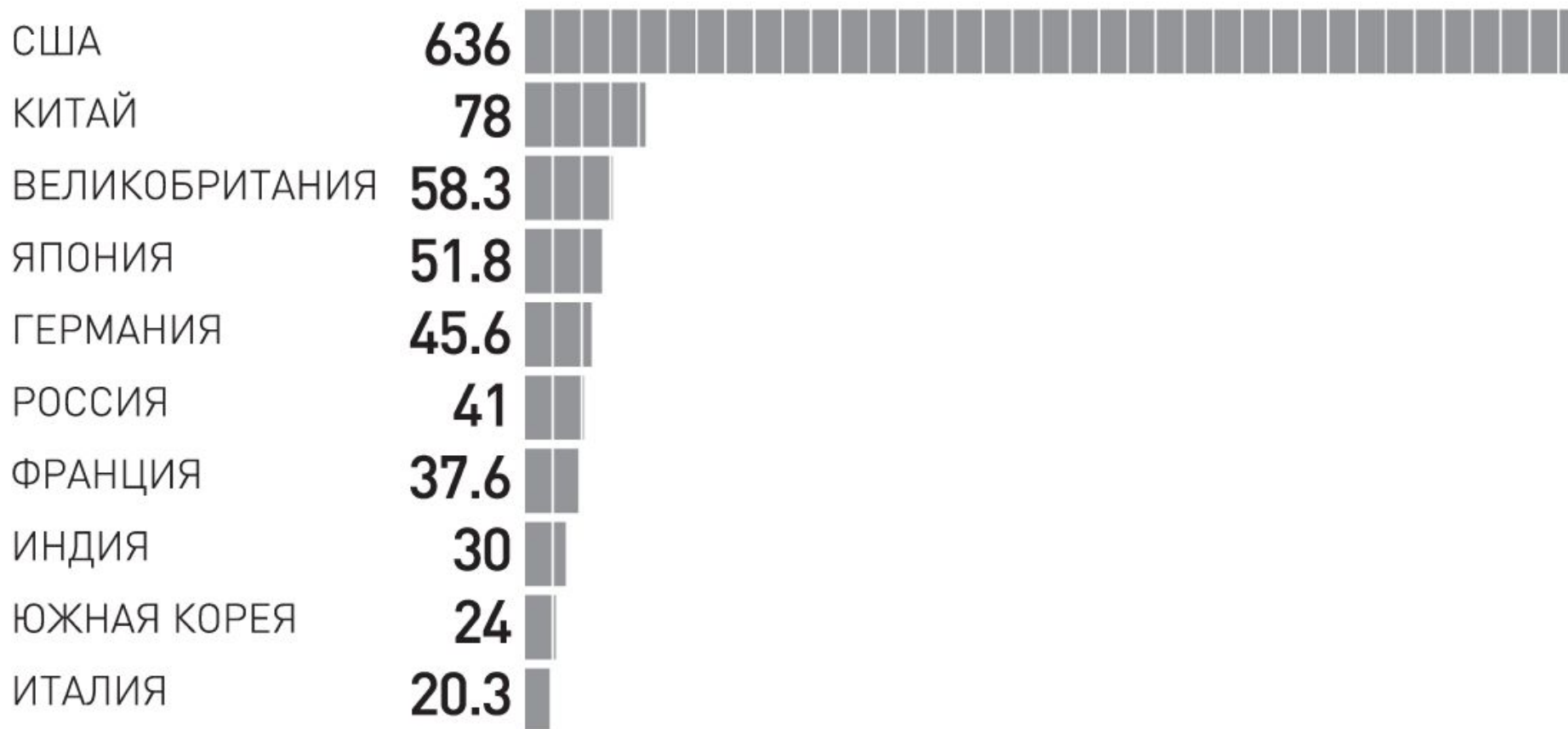
4.8 миллионов людей погибло и 471 млрд долларов США было потрачено на диабет в 2012 году.

ЗАТРАТЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СМЕРТНОСТЬ ПО ДИАБЕТУ ПО ДОХОДУ ЛЮДЕЙ



ВОЕННЫЕ РАСХОДЫ КРУПНЕЙШИХ СТРАН МИРА В 2011 ГОДУ, МЛРД ДОЛЛ.

Источник: Стокгольмский международный институт исследования проблем мира (SIPRI)



Общие симптомы СД

1. **Увеличение диуреза** (полиурия);
2. **Жажда** (полидипсия);
3. **Повышенный аппетит** (полифагия);
4. Похудение;
5. Риск кетоацидотической комы;
6. Снижение иммунитета;
7. Кожный зуд;
8. Сонливость;
9. Снижение трудоспособности;
10. Слабость.

Классификация СД

Клинические классы СД по ВОЗ (1985г):

- 1. Сахарный диабет*
- 2. Нарушение толерантности к глюкозе*
- 3. Сахарный диабет беременных*

Этиологическая классификация СД

- Сахарный диабет 1-го типа
- Сахарный диабет 2-го типа
- Другие типы диабета при генетических дефектах функции β -клеток и т.д.
- Гестационный (беременных) сахарный диабет

Сахарный диабет

Первичный – самостоятельное заболевание

Вторичный – является симптоматическим, он возникает при патологии эндокринных желез (синдромы Кушинга, Кона) и патологии поджелудочной железы.

I типа

«Диабет молодых»

Возникает в результате повреждения клеток поджелудочной железы и, как следствие, уменьшения или полного прекращения синтеза инсулина (10 – 15 %).

II типа

«Диабет пожилых»

Вызван патологией рецепторов, чувствительных к инсулину, т. е. инсулин синтезируется, но клетки к нему не чувствительны (85 – 90 %).

Сахарный диабет I типа

- Возникает вследствие *абсолютного дефицита инсулина*, вызванного аутоиммунным разрушением β -клеток поджелудочной железы.
- Часто обусловлено дефектами генов в 6 хромосоме.
- Сопровождается тяжелыми метаболическими нарушениями, возможно развитие *кетоацидотической КОМЫ*.
- В основном поражает детей, подростков, молодых людей до 30 лет.
- Редко является семейным заболеванием.
- На его долю приходится примерно 10-15% всех случаев СД.

Причины:

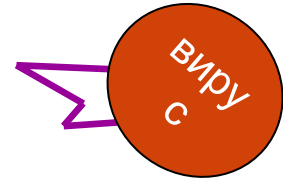
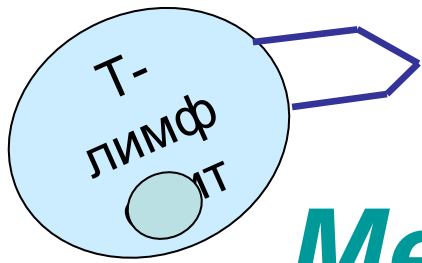
1) Генетическая предрасположенность.

- Часто обусловлено дефектами генов 6-й хромосомы. Существует предрасположенность к аутоиммунной агрессии к β -клеткам поджелудочной железы (недостаточной функцией Т-лимфоцитов, наличием органоспецифических Т-лимфоцитов, сенсibiliзи-рованных к глутамат декарбоксилазе мембран β -клеток поджелудочной железы).
- Генетические дефекты β -клеток поджелудочной железы

Причины:

2) *Действие цитотропных факторов.*

- Вирусы (оспы, краснухи, кори, паротита)
- токсические вещества
- Панкреатин
- Стресс
- Аутоиммунные заболевания
- Онкология
- Гипоксия
- Пища богатая липидами и бедная белками

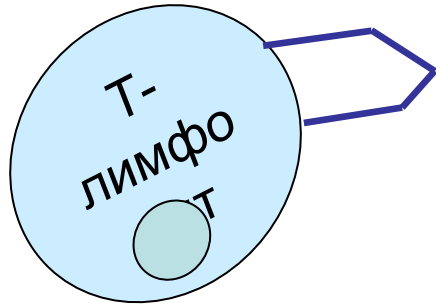


Механизм действия:



Механизм действия:

Поврежден



Стадии развития

- 1. Стадия генетической предрасположенности.** Есть генетические маркеры, нет нарушений углеводного обмена. Может длиться всю жизнь.
- 2. Стадия провоцирующих событий.** Инфекция β -цитотропных вирусов или действие химических диабетогенов. Протекает без клинических симптомов.
- 3. Стадия явных иммунных аномалий.** Развитие смешанных аутоиммунных реакций против β -клеток. Ресурсы инсулина достаточны. Протекает без клинических симптомов. Развивается от 2-3 месяцев до 2-3 лет.
- 4. Стадия латентного диабета.** Гибель 75% β -клеток, небольшое снижение инсулина, гипергликемия при нагрузочных пробах, снижение аутоиммунных процессов. Протекает без клинических симптомов.
- 5. Явный диабет.** Гибель 80-90% β -клеток, заметное снижение инсулина, гипергликемия натощак, нет или слабые аутоиммунные реакции. Появляются клинические симптомы. Развивается 2 года. Необходима инсулинотерапия.
- 6. Терминальный диабет.** Полная гибель β -клеток, высокая потребность в инсулинотерапии, аутоиммунные проявления снижены или их нет. Выраженные клинические проявления, появляются ангиопатии. Развивается до 3,5 лет. Характерна кетоацидотическая кома.

Нарушение липидного и углеводного обменов

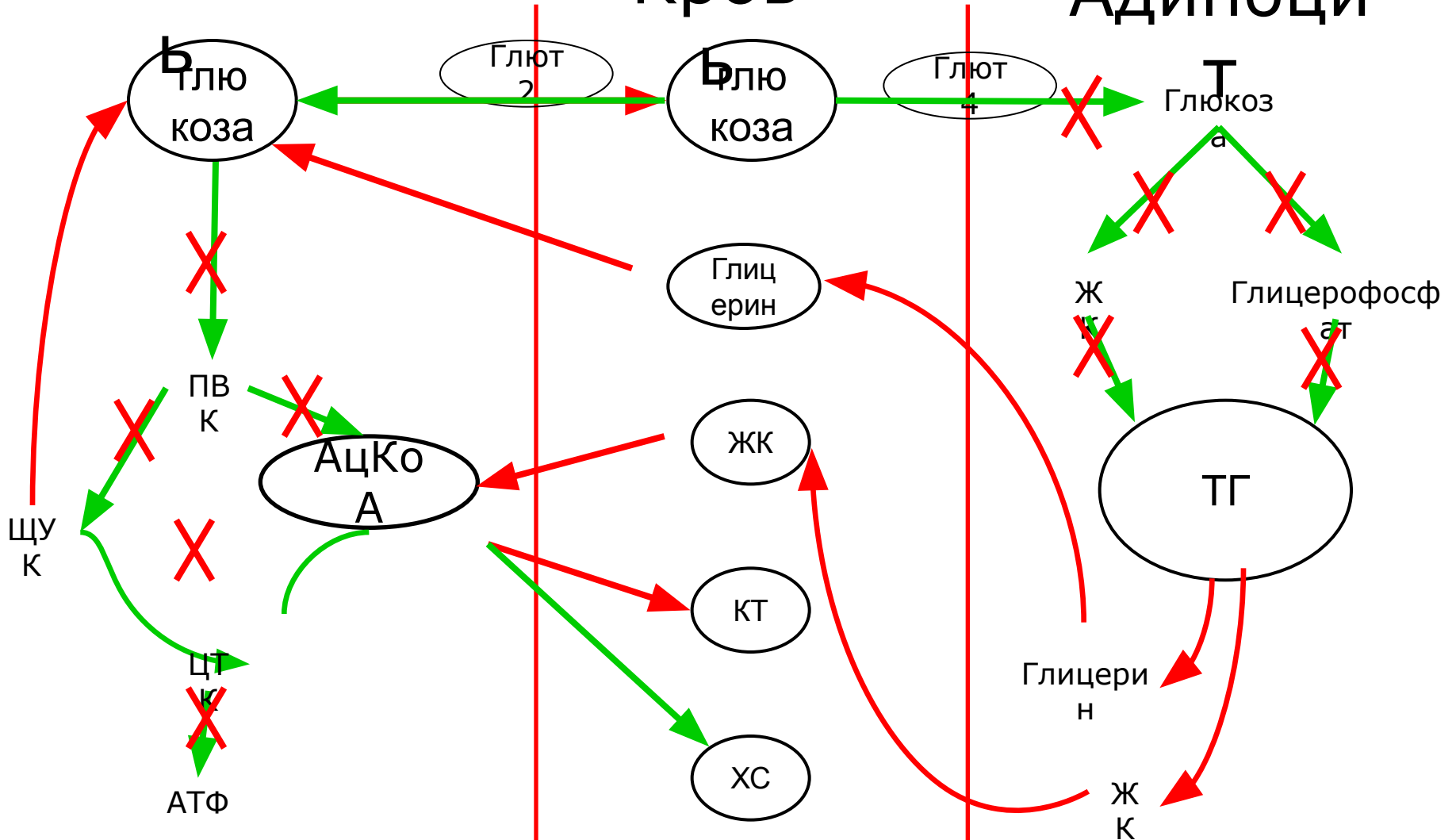
ИНСУЛИН

ГЛЮКАГОН

Печен

Кров

Адипоци



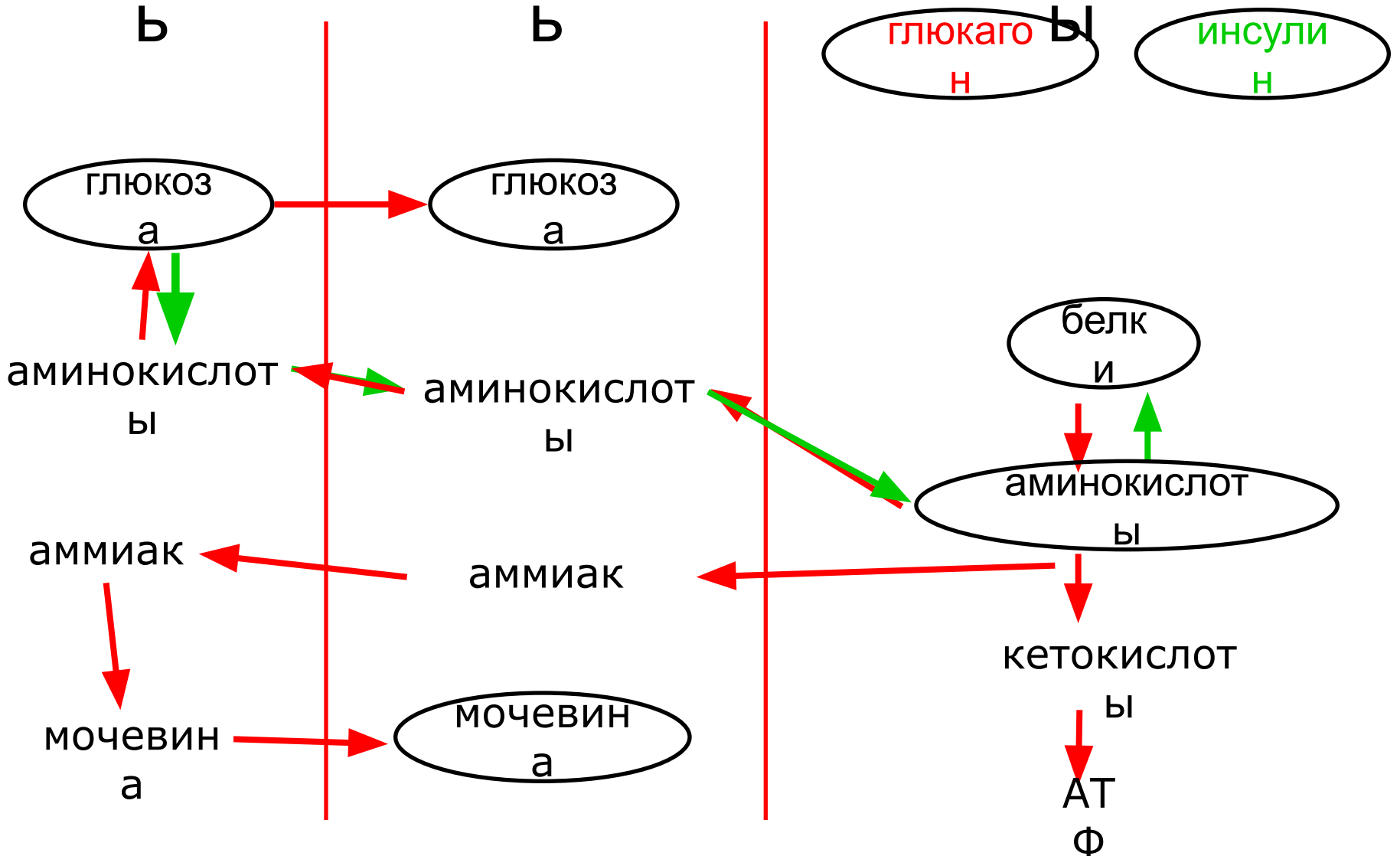
энергодифицит

Нарушение белкового обмена

Печен
ь

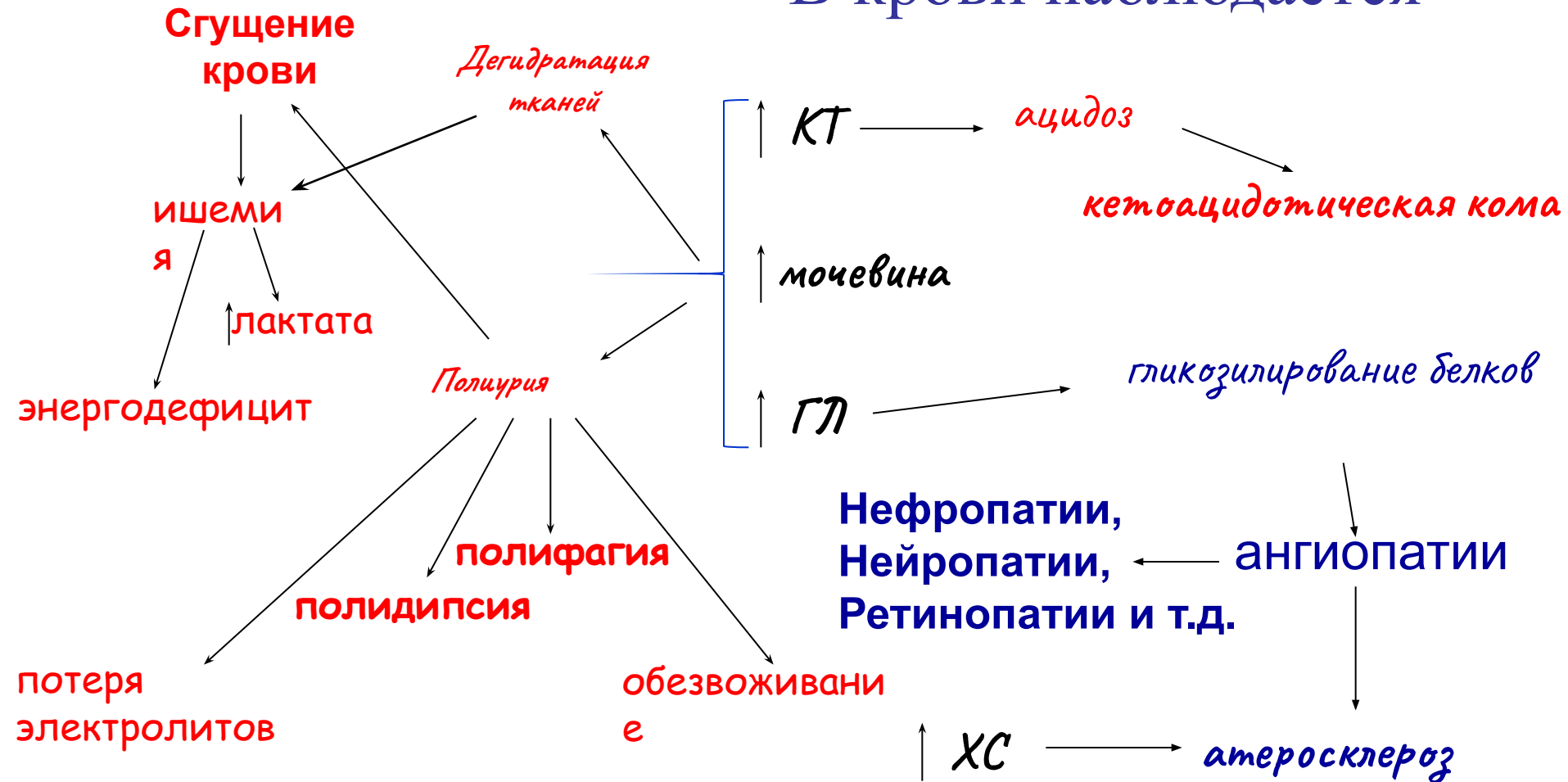
Кров
ь

Мышц
ы



Клинические проявления СД

В крови наблюдается



Острые клинические проявления СД I

Кетоацидотическая кома

возникает когда концентрация кетоновых тел становится выше 100 мг/дл (до 400-500мг/дл).

Гиперкетонемия приводит к:

- 1. ацидозу**, который блокирует активность большинства ферментов, в первую очередь дыхательных, что вызывает гипоксию и снижение синтеза АТФ.
- 2. гиперосмолярности**, которая приводит к дегидратации тканей и нарушению водно-электролитного равновесия, с потерей ионов калия, натрия, фосфора, магния, кальция, бикарбонатов.
- 3. Возникающая гипокалиемия** ведет к гипотонии гладкой и поперечно-полосатой мускулатуры, снижению тонуса сосудов, падению АД, сердечной аритмии, гипотонии дыхательной мускулатуры с развитием острой дыхательной недостаточности; атонии ЖКТ с парезом желудка и развитием кишечной непроходимости и развитием острой почечной недостаточности

Поздние клинические проявления

В крови:

Глюкоза ↑



Гликозилирование белков



Крупных
сосудов



Мелких
сосудов,
эритроцитов



Хрусталика



Атеросклероз



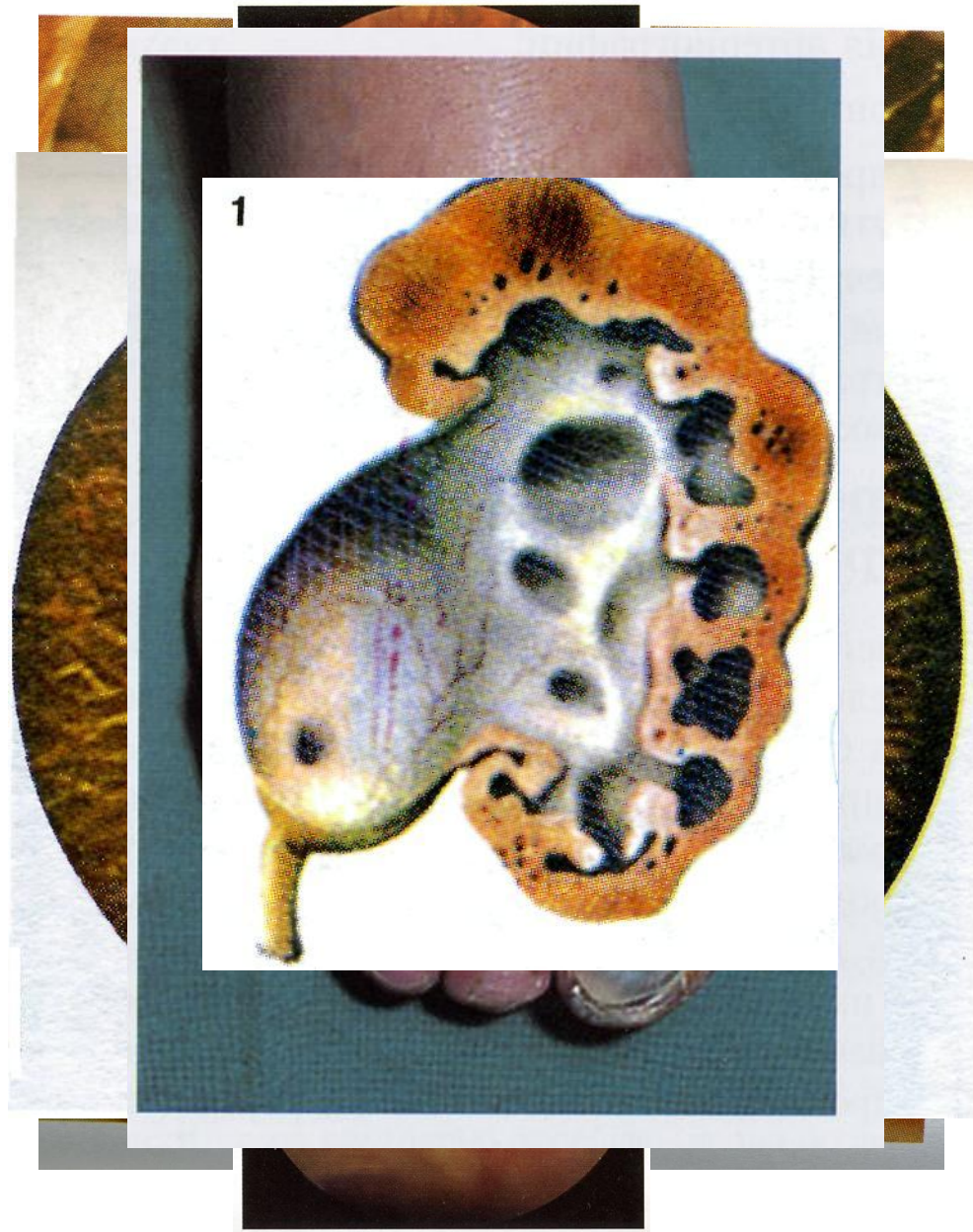
Микроангиопатия



Катаракта



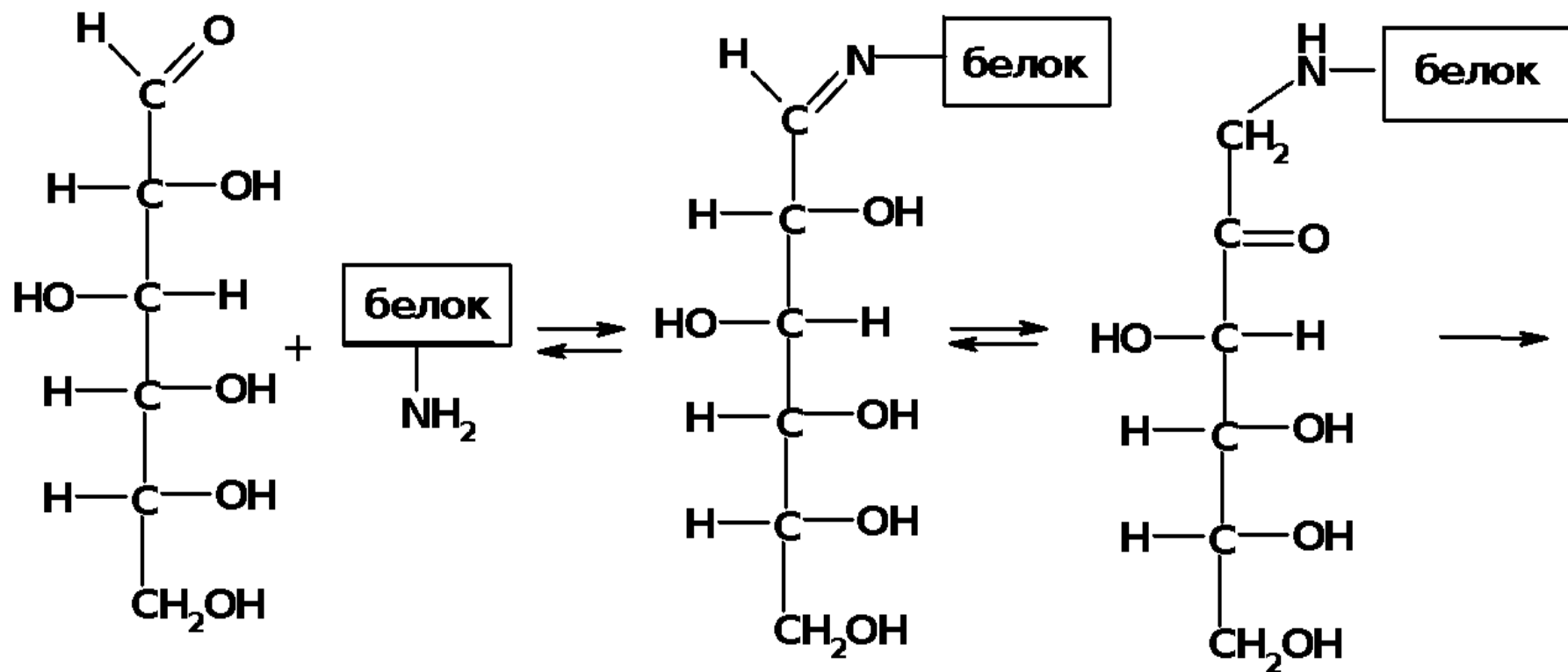
**Ишемия,
некрозы**



Гликозилирование:

- **коллагена** соединит. ткани по остаткам лизина и оксилизина → ↓эластичности
- **миелина** → ↓ проведения нервного импульса → диабетическая невропатия (**энцефалопатия**)
- **Рецепторов инсулина** → ↓связи с циторецепторами → ↓восприятия инсулина клеткой (**инсулинорезистентность**)
- **белков** мембран эритроцитов → ↓эластичность клетки → ↓микроциркуляция → ↓время жизни эритроцитов → ↓кровообращения → **ангиопатии**
- **иммуноглобулинов** крови → потеря свойств → ↓защитных реакции организма → **инфекционные осложнения**
- **базальных мембран** клубочковых капилляров почек → утолщение → ↓ проницаемости → **диабетическая ангио-нефропатия**

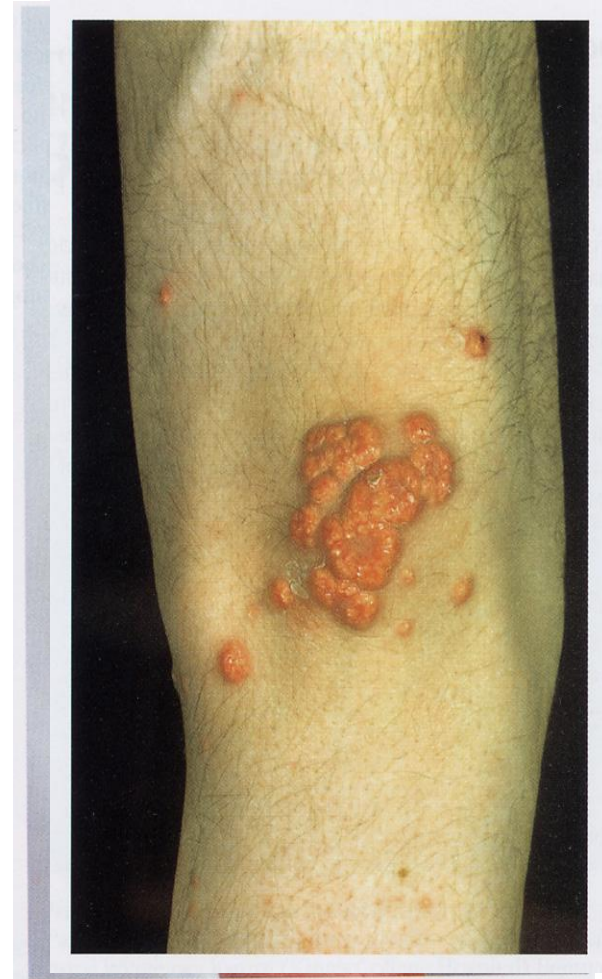
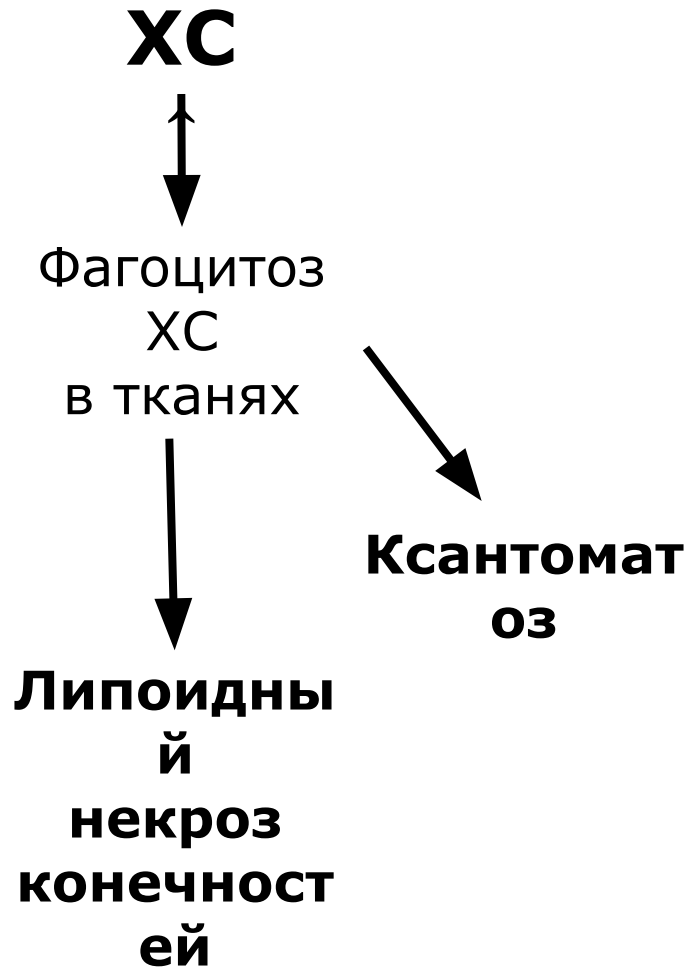
Гликозилирование белка – образование продукта Амадори



продукт Амадори

Поздние клинические проявления

В крови:



Сахарный диабет II типа

Инсулинонезависимый, не склонен к кетоацидотической коме, не имеет антител к β -клеткам.

На его долю приходится 85-90% всех случаев СД.

Страдают люди старше 40 лет, характеризуется высокой частотой семейных форм.

Причины СД II типа:

- генетические дефекты рецепторов инсулина, у них снижается чувствительность к инсулину;
- синтез дефектного инсулина с низкой биологической активностью;
- нарушение превращения проинсулина в инсулин;
- нарушение секреции инсулина;
- повреждение инсулина и его рецепторов антителами;
- повышение скорости катаболизма инсулина;
- действие контринсулярных гормонов;
- нарушение глюкозочувствительного механизма β -клеток и т.д.

Основным провоцирующим фактором, а также одним из ранних проявлений СД II типа является ожирение.

Стадии развития

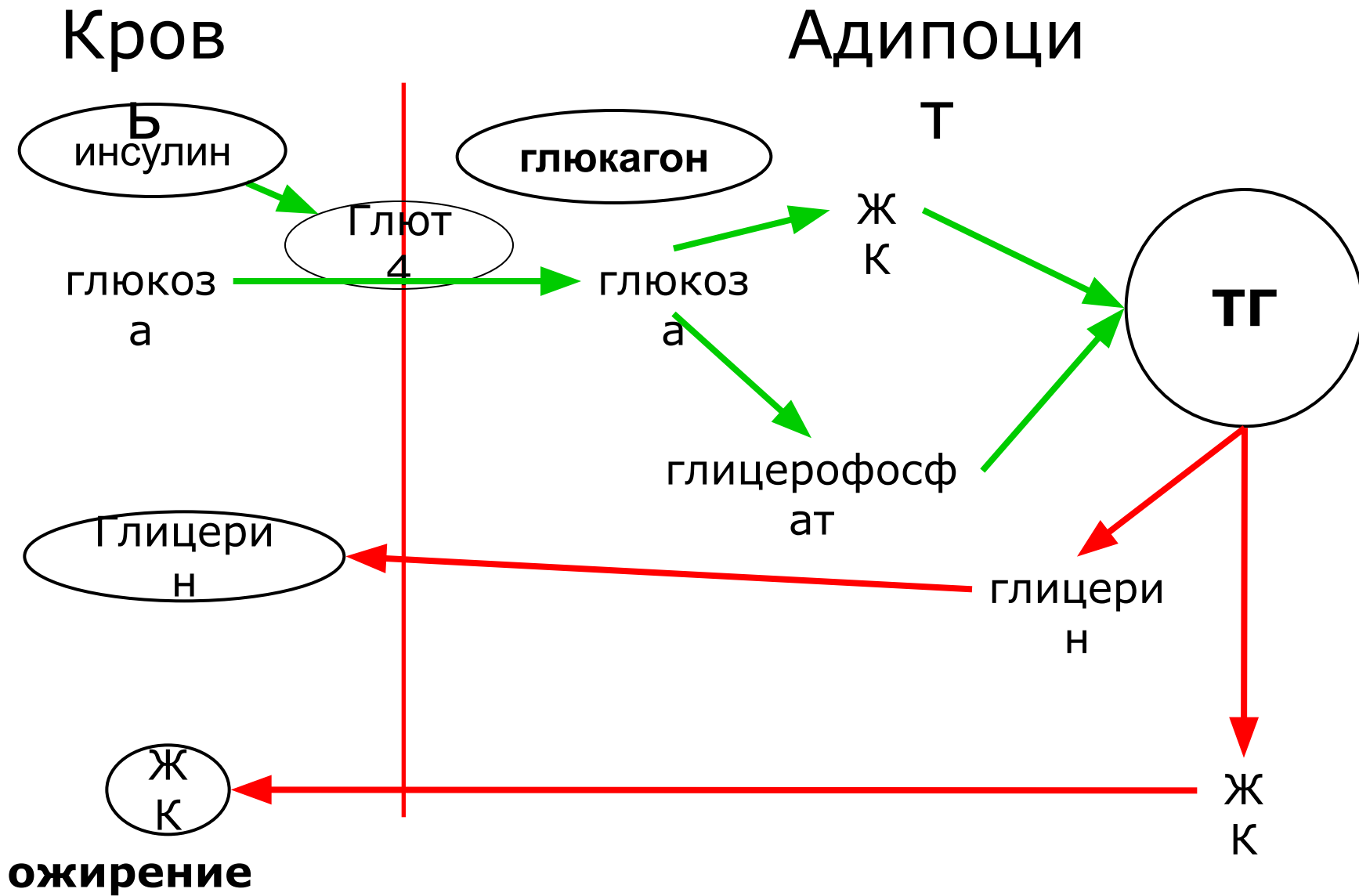
- 1. Стадия генетической предрасположенности.** Есть генетические маркеры, нет нарушений углеводного обмена. Может длиться всю жизнь;
- 2. Стадия латентного диабета.** Гипергликемия при нагрузочных пробах. Протекает без клинических симптомов СД;
- 3. Явный диабет.** Гипергликемия натощак. Появляются клинические симптомы.

Метаболизм СД II типа

Нарушения в углеводном обмене протекают аналогично нарушениям при СД I типа.

Особенности метаболизма наблюдаются в нарушении липидного обмена, так как жировая ткань содержит большое количество рецепторов к инсулину. Высокий уровень глюкозы в крови стимулирует секрецию инсулина из β -клеток, вызывая *гиперинсулинемию*.

Нарушение липидного обмена



Острые осложнения СД2Т

- 1. Гиперосмолярная кома** – характерна для СД II типа и наблюдается при высокой гипергликемии. Кома развивается медленно, в течение нескольких дней, когда содержание глюкозы в крови достигает 30-50 ммоль/л.
- 2. Лактоацидотическая кома** – характерна для СД II типа и возникает при накоплении лактата, что ведёт к снижению чувствительности адренорецепторов к катехоламинам (адреналин, норадреналин) и развитию необратимого шока.

Хронические осложнения СД2Т

Основную угрозу для больных представляют макрососудистые осложнения (прежде всего инфаркт миокарда (ИМ)), доля которых в структуре общей смертности достигает 65%.

Патохимия гипергликемической комы

↓ инсулина → ↓ поступление глюкозы в миоциты и адипоциты → ↓ уровень глюкозы в клетках → ↑ «энергетический голод» ткани → ↑ секреция контринсулярных гормонов (соматотропина, глюкагона, кортизола, адреналина) → ↑ концентрации глюкозы до неконтролируемого уровня (суперкомпенсация) □ нарушение ЦНС

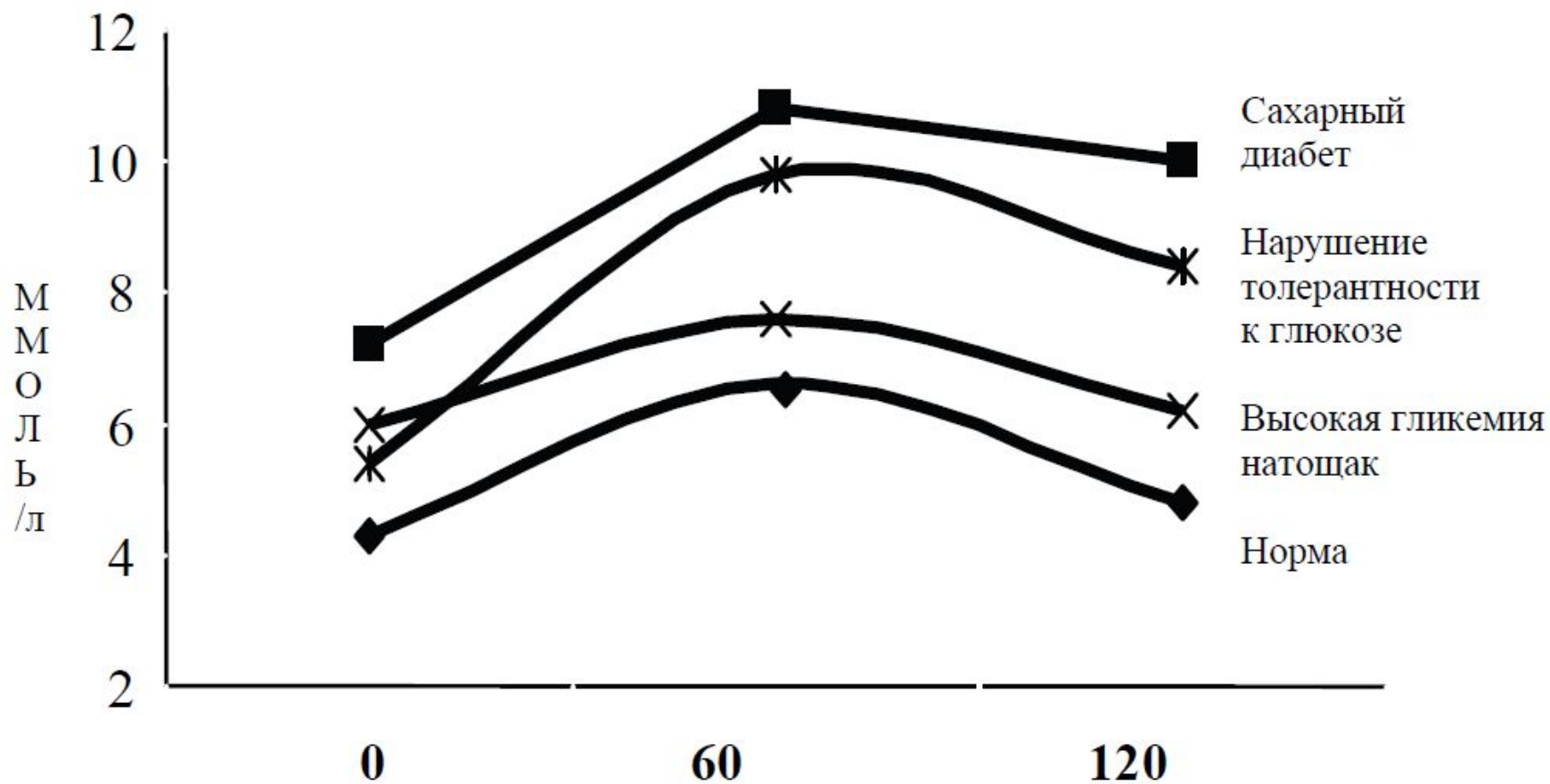
Патохимия гипогликемической комы

↓ глюкозы → ↓ потребления O_2 клетками ЦНС
при достаточном насыщении крови O_2 →
↑ симпатoadреналовую систему →
↑ катехоламинов и контринсулярных
гормонов - соматотропина, глюкагона,
кортизола → функциональные →
морфологические изменения мозга (отек и
некроз).

Лабораторная диагностика сахарного диабета

1. Глюкоза в крови и моче.
2. Кетоновые тела в моче
3. Гликозилированный гемоглобин цельной крови
4. Инсулин (проинсулин, С-пептид) ИФА
5. Антитела к инсулину ИФА
6. Антитела к β -клеткам поджелудочной железы ИФА
7. Антитела к глутаматдекарбоксилазе (GAD) ИФА

Теста толерантности к глюкозе (ТТГ)



Кетоновые тела в моче

- К кетоновым телам относятся ацетон, ацетоуксусная кислота и β -оксимасляная кислота.
- В норме с мочой выделяется 20 — 50 мг кетоновых тел в сутки, которые не обнаруживаются обычными качественными реакциями,
- при повышении кетоновых тел в моче качественные реакции на них становятся положительными

К методам определения кетоновых тел в моче относятся:

1. Проба Ланге
2. Модифицированная проба Ротеры
3. Проба Легалья
4. Проба Лестраде
5. Экспресс-тесты (диагностические полоски)

Бактерии и дрожжевой грибок разрушают кетоновые тела, ацетон испаряется

Проба Ланге

Реактивы

- Уксусная кислота 80%.
- Нитропруссид натрия (свежеприготовленный 10% раствор).
- Аммиак.

Ход определения

1. К 12 – 15 мл мочи приливают около 1 мл уксусной кислоты и 0,5 мл раствора нитропруссид натрия.
2. Затем наслаивают аммиак.
3. В положительном случае на границе двух жидкостей образуется в течение 0 – 3 мин фиолетовое кольцо.

Тест полоски на кетоновые тела

Полоски индикаторные Урикет-1 (кетоновые тела) предназначены для визуального качественного или полуколичественного определения кетоновых тел в моче человека.

Принцип метода: серия последовательных химических реакций между кетоновыми телами, нитроферрицианидом натрия и диамином, в результате которых происходит образование окрашенного соединения.

Диапазон концентраций 0,0 - 16,0 ммоль/л.
Цветная шкала на этикетке соответствует концентрациям:

0,0 ммоль/л;
0,5 ммоль/л;
1,5 ммоль/л;
4,0 ммоль/л;
8,0 ммоль/л;
16,0 ммоль/л.



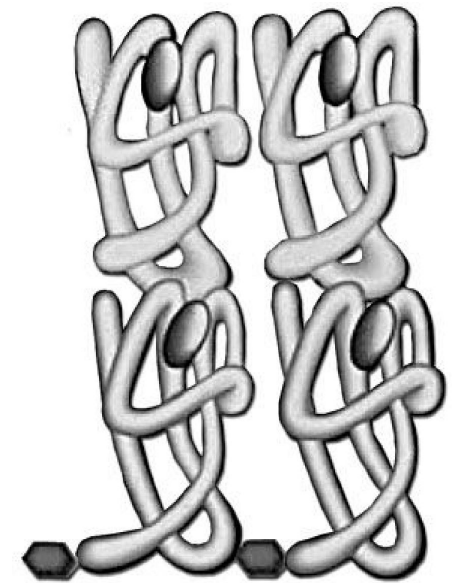
Гликозилированный гемоглобин (HbA1c)

Оценить углеводный обмен у больного за длительный период времени (60-90 дней) можно только определив концентрацию HbA1c в крови

- HbA1c образуется в результате неферментативного присоединения глюкозы к N – концевым участкам β – цепей глобина HbA1.
- Концентрация HbA1c прямо пропорциональна средней концентрации глюкозы в крови.
- В норме концентрация HbA1c в крови от 4,5 до 6,1%, у больных сахарным диабетом его уровень в 2 – 3 раза выше.

Методов исследования гликозилированного гемоглобина в настоящее время существует много:

1. жидкостная хроматография
2. аффинная хроматография
3. электрофорез
4. колоночные методики
5. иммунологические методики (ИФА)



глюкоза

глюкоза

Подготовка к исследованию

Уровень HbA1c не зависит от времени суток, физических нагрузок, приема пищи, назначенных лекарств, эмоционального состояния пациента.

Материал для исследования – венозная кровь (1 мл), забираемая с ЭДТА.

Единицы измерения в лаборатории – % от общего количества гемоглобина.

Референсные значения: 4,5–6,5% от общего содержания гемоглобина

Диагностические значения повышенных уровней HbA1c

1. Сахарный диабет и другие состояния с нарушенной толерантностью к глюкозе
2. Дефицит железа
3. Спленэктомия



Показатели, определяемые методом ИФА

1. Инсулин,
2. Проинсулин,
3. С-пептид
4. Антитела к β -клеткам поджелудочной железы
5. Антитела к глутаматдекарбоксилазе (GAD)
6. Антитела к инсулину



Лечение сахарного диабета

Лечение сахарного диабета зависит от его типа (I или II) и должно быть комплексным.

Основные направления лечения:

1. Диетотерапия
2. Применение сахаропонижающих средств (препараты сульфонилмочевины и бигуаниды);
3. Инсулинотерапия;
4. Лечение осложнений сахарного диабета.

Инсулинотерапия обязательна при лечении СД I типа (1-4 инъекции в день), при СД II типа инсулин иногда назначают для лучшего контроля СД, а также при развитии через 10-15 лет вторичной абсолютной инсулиновой недостаточности.

Перспективные методы лечения:

1. Трансплантация изолированных β -клеток или островков поджелудочной железы;
2. Стимуляция регенерации панкреатических островков.

Патогенетическая терапия

Метформин улучшает чувствительность периферических тканей к инсулину.

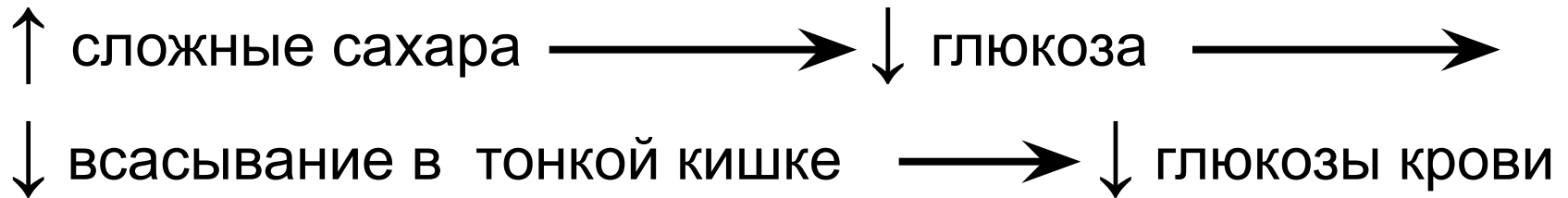


↓ гиперинсулинемии.

Глюкобай – гипогликемический препарат

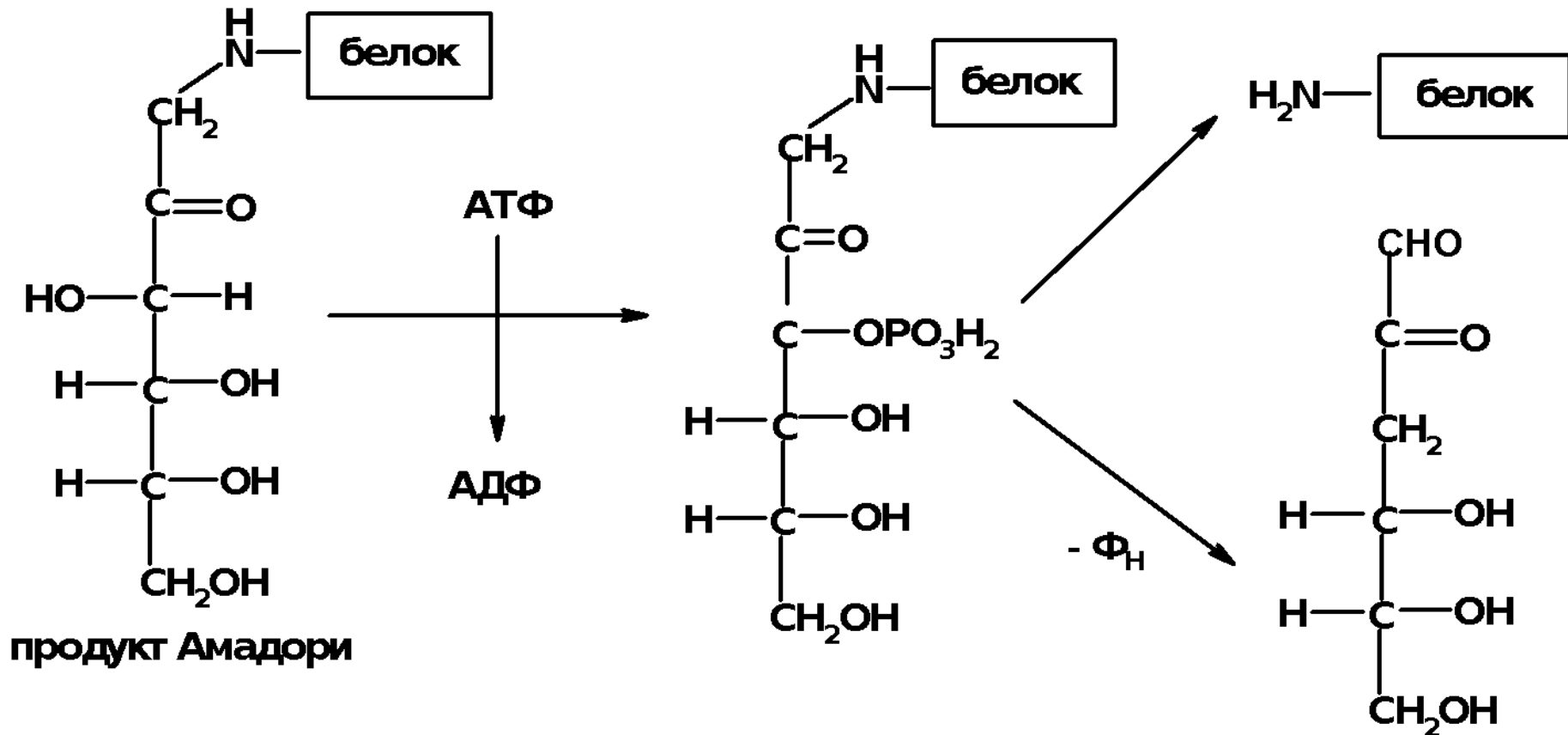
Акарбоза

↓ *α-глюкозидаза*



Фермент амадориаза

Дегликозилирование белка – перспективный метод лечения сахарного диабета



БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ !

