

НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА



УГЛЕВОДЫ

НАЗВАНИЕ ПРОИСХОДИТ ОТ СЛОВ УГЛЕРОД И ВОДА,
ПОСКОЛЬКУ ПЕРВЫЕ ИЗ ИЗВЕСТНЫХ НАУКЕ
УГЛЕВОДОВ ОПИСЫВАЛИСЬ ПРОСТОЙ ФОРМУЛОЙ



n



УГЛЕВОДЫ

УГЛЕВОДЫ – КЛАСС ПРИРОДНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ,
СОДЕРЖАЩИХ ЦЕПЬ АТОМОВ УГЛЕРОДА, КАРБОНИЛЬНУЮ ГРУППУ
И НЕСКОЛЬКО ГИДРОКСИЛЬНЫХ ГРУПП.

ПО СПОСОБНОСТИ К ГИДРОЛИЗУ НА МОНОМЕРЫ:



Классификация углеводов

Моносахариды –

простые углеводы, которые не гидролизуются

Олигосахариды –

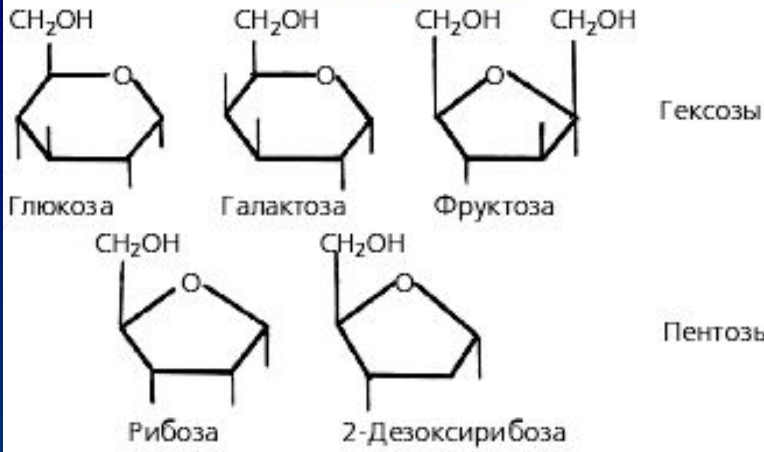
углеводы, молекулы которых содержат от 2 до 10 остатков моносахаридов, гидролизуются с образованием простых углеводов

Полисахариды –

углеводы, молекулы которых содержат более 10 остатков моносахаридов, гидролизуются с образованием простых углеводов

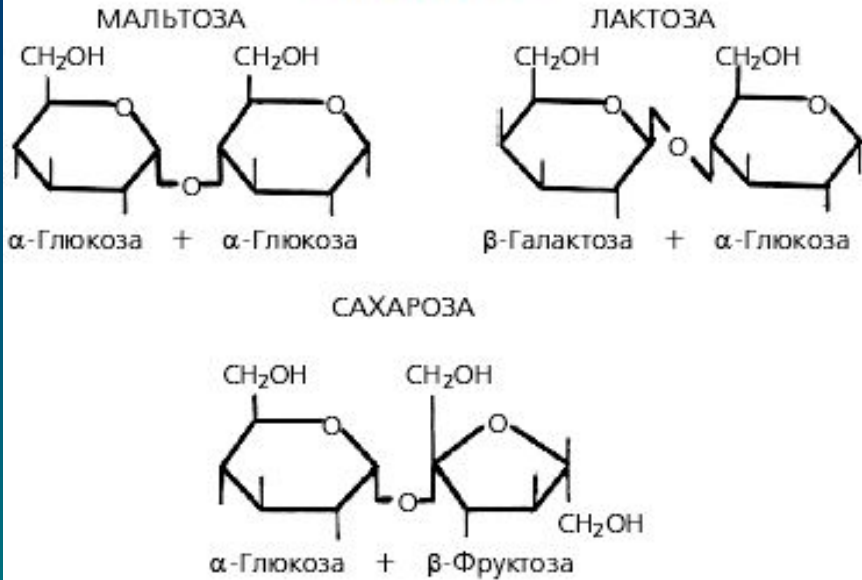


а. **МОНОСАХАРИДЫ**

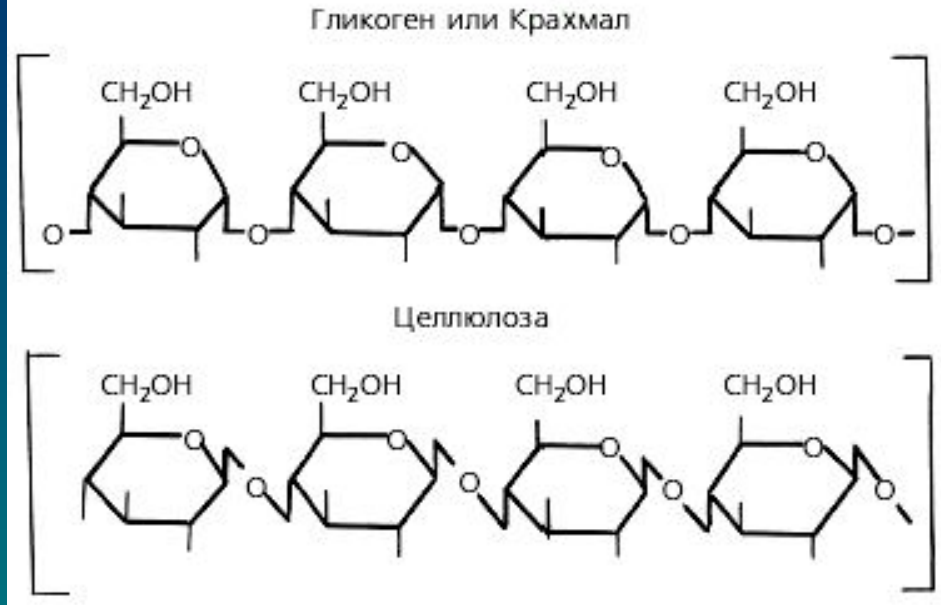


Важнейшие углеводы

б. **ДИСАХАРИДЫ**



в. **ПОЛИСАХАРИДЫ**



БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ УГЛЕВОДОВ



УГЛЕВОДЫ

- ОБЯЗАТЕЛЬНЫЙ И НАИБОЛЕЕ
ЗНАЧИТЕЛЬНЫЙ КОМПОНЕНТ ПИЩИ
- В СУТКИ ЧЕЛОВЕК ПОТРЕБЛЯЕТ
ПОРЯДКА 400-600 г РАЗЛИЧНЫХ
УГЛЕВОДОВ



УГЛЕВОДЫ – ОДИН ИЗ ГЛАВНЫХ ИСТОЧНИКОВ ЭНЕРГИИ

НЕОБХОДИМЫ
ДЛЯ
ОБЕСПЕЧЕНИЯ
ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ
ОРГАНИЗМА

НАИБОЛЕЕ
ВАЖНЫ
ДЛЯ
НЕРВНОЙ
СИСТЕМЫ

ТКАНЬ МОЗГА ИСПОЛЬЗУЕТ
ПРИМЕРНО
75% ВСЕЙ ГЛЮКОЗЫ,
ПОСТУПАЮЩЕЙ В КРОВЬ



Главные потребители глюкозы:

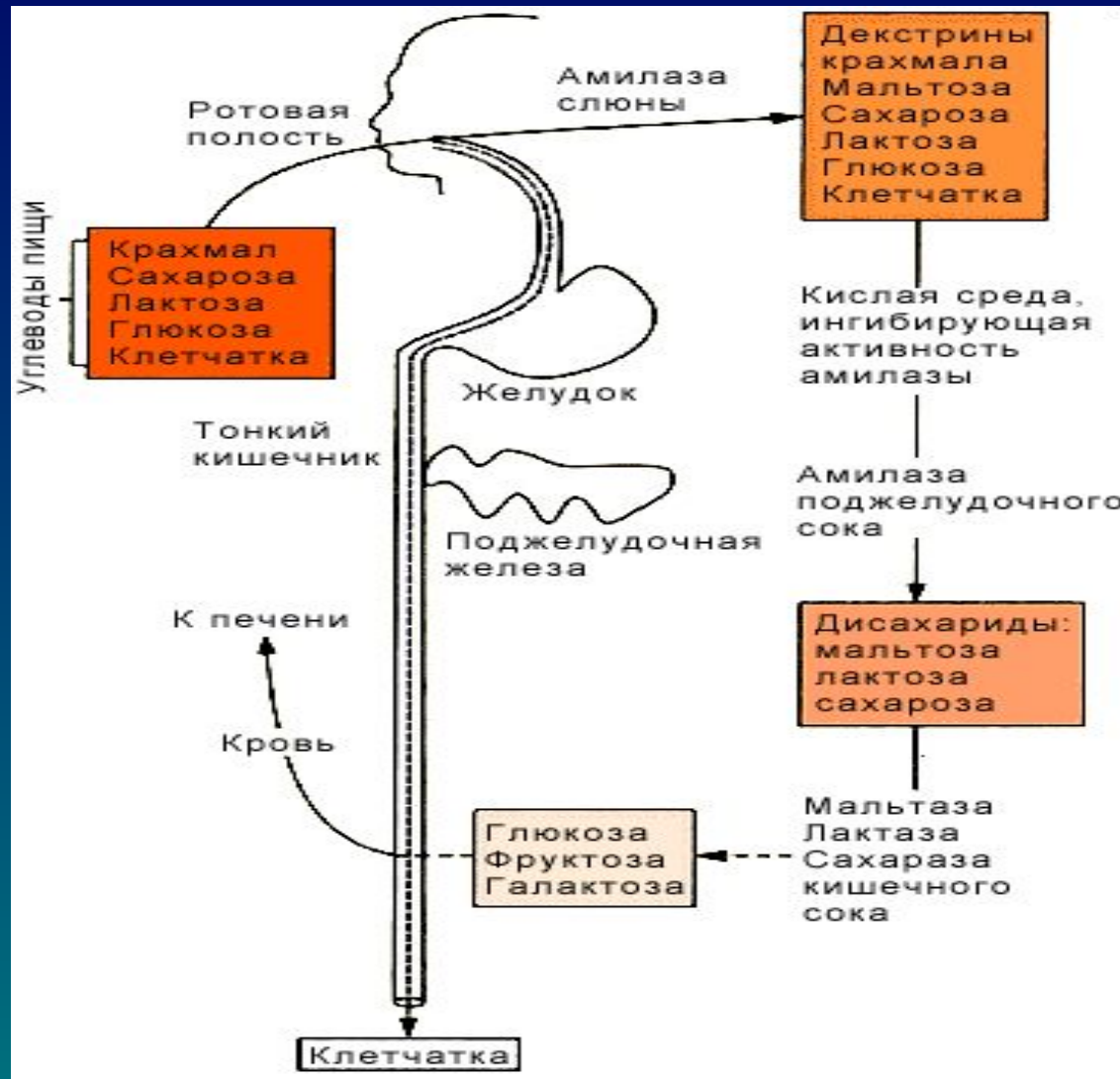
- **нейроны головного мозга**
- **мышечные клетки**
- **эритроциты**

Нормальный уровень глюкозы в крови составляет:

3,5 — 6,1 ммоль/л



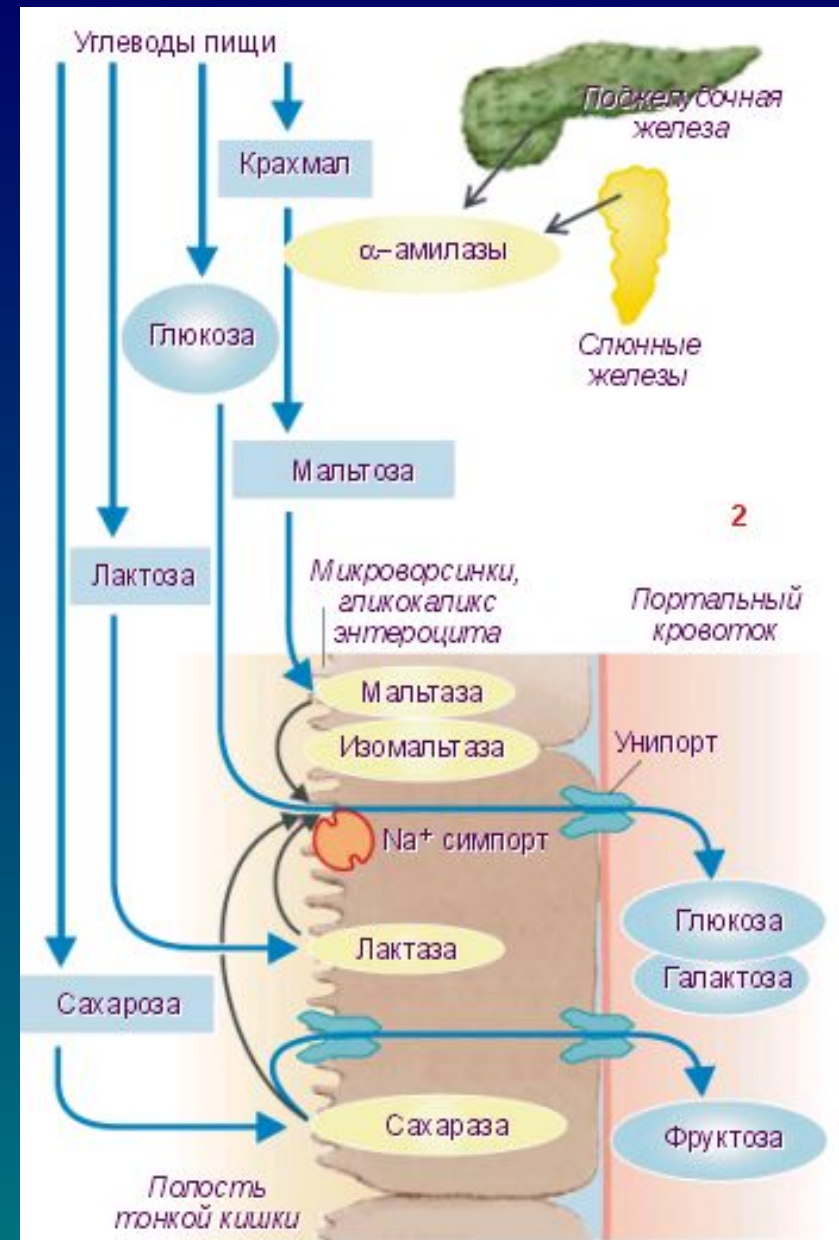
Переваривание углеводов в ЖКТ



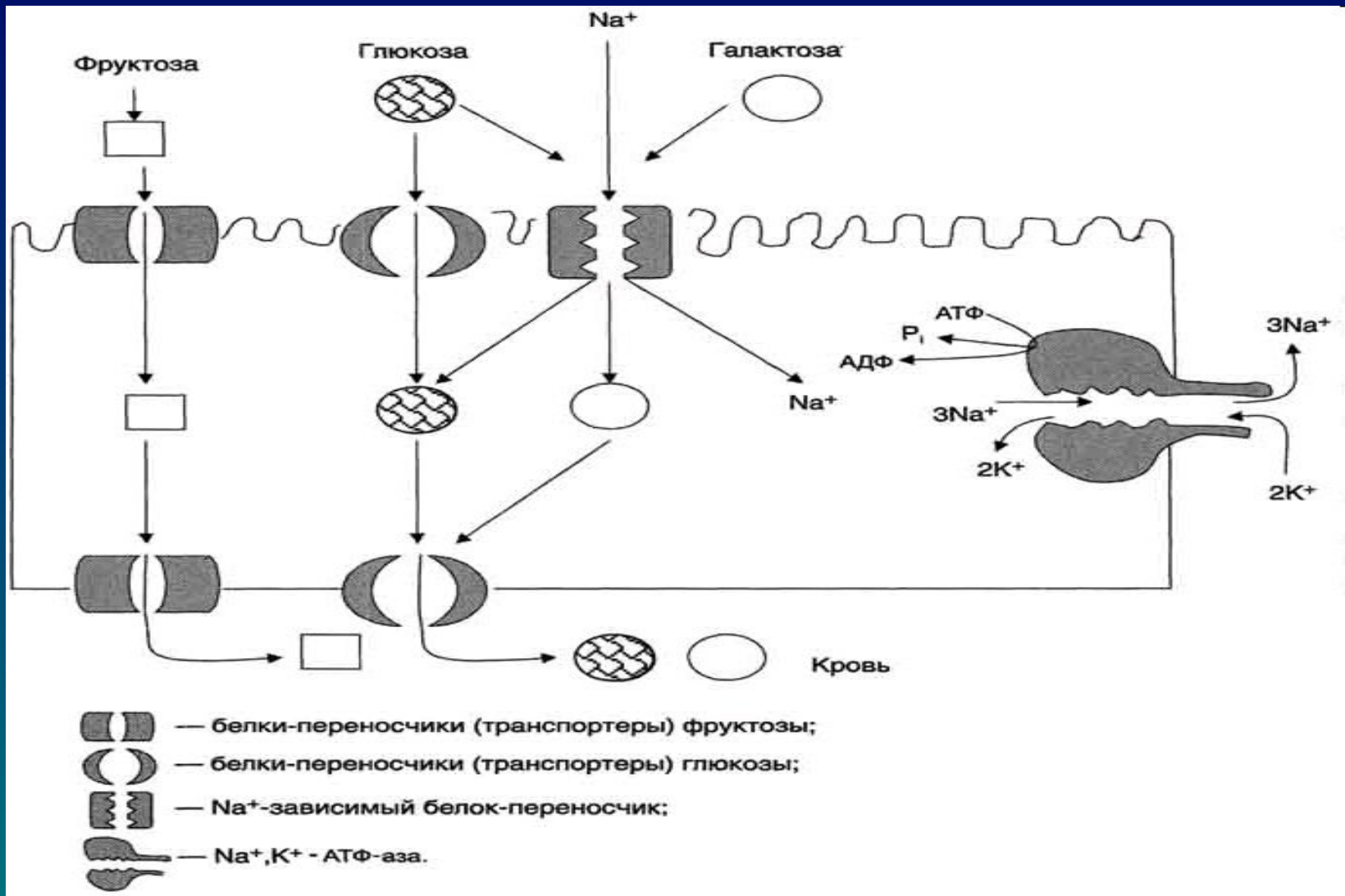
- В тонком кишечнике происходит всасывание только *моносахаридов* (глюкозы, фруктозы, галактозы и некоторых других), образующихся при гидролизе крахмала, гликогена и дисахаридов, поступающих в кишечник с пищей.
- Всасывающиеся в кишечнике в небольшом количестве *дисахариды* не усваиваются организмом и выводятся с мочой в неизменном виде.



- Всасывание маннозы, ксилозы и арабинозы осуществляется преимущественно путем простой диффузии.
- Всасывание же большинства других моносахаридов происходит за счет активного транспорта.
- Легче других моносахаридов всасываются глюкоза и галактоза. Мембраны микроворсинок энтероцитов содержат СИСТЕМЫ переносчиков, способных связывать глюкозу и Na^+ и переносить их через цитоплазматическую мембрану энтероцита в его ЦИТОЗОЛЬ и переносить их через цитоплазматическую мембрану энтероцита в его цитозоль. Энергия и переносить их через цитоплазматическую мембрану энтероцита в его цитозоль. Энергия, необходимая для такого активного транспорта, образуется при гидролизе АТФ.
- Большая часть моносахаридов, всосавшихся в микрогемациркуляторное русло Большая часть моносахаридов, всосавшихся в микрогемациркуляторное русло кишечных ворсинок Большая часть моносахаридов,



БЕЛКИ-ПЕРЕНОСЧИКИ



Нарушение переваривания и всасывания углеводов в ЖКТ

Наследственные формы обусловлены генетическими дефектами или дефицитом ферментов, участвующих в гидролизе углеводов в кишечнике

Приобретенные связаны с :

1. заболеваниями поджелудочной железы (опухоли, воспалительные процессы, травмы и т.д.), приводящими к дефициту ферментов
2. заболеваниями кишечника с синдромом диареи (при энтеритах и т. д.), вызывающими снижение времени действия фермента на субстрат вследствие усиления перистальтики
3. резекциями, опухолями, дистрофическими процессами в слизистой кишечника, ведущими к снижению всасывательной поверхности кишечника



Примеры нарушения переваривания дисахаридов

Причина заболевания	Клинические проявления и лабораторные данные
Наследственный дефицит лактазы	Встречается относительно редко. После приёма молока наблюдаются рвота, диарея, спазмы и боли в животе, метеоризм. Симптомы развиваются сразу после рождения
Недостаточность лактазы вследствие снижения экспрессии гена фермента в онтогенезе	Характерна для взрослых и детей старшего возраста. Является следствием возрастного снижения количества лактазы. Симптомы непереносимости молока аналогичны наследственной форме дефицита лактазы
Недостаточность лактазы вторичного характера	Это временная, приобретённая форма. Непереносимость молока может быть следствием кишечных заболеваний, например, колитов, гастритов. Кроме того, временный дефицит лактазы может быть следствием операций на ЖКТ
Наследственная недостаточность сахарозо-изомальтазного комплекса	Проявляется, когда в рацион детей добавляют сахарозу и крахмал. Больные дети обычно неохотно едят сладкое. После нагрузки сахарозой отмечается незначительная гипергликемия. Другие сахара (глюкоза, фруктоза, лактоза) переносятся хорошо
Приобретённая недостаточность сахарозо-изомальтазного комплекса	Может возникать вследствие кишечных заболеваний. Проявляется диспепсией, провоцируемой крупами, крахмалом, а также пивом и другими напитками на основе солода



Типы белков-переносчиков глюкозы в клетки

Типы транспортеров

Локализация в органах

ГЛЮТ-1

Преимущественно в мозге, плаценте, почках, толстом кишечнике

ГЛЮТ-2

Преимущественно в печени, почках, β -клетках островков Лангерганса, энтероцитах

ГЛЮТ-3

Во многих тканях, включая мозг, плаценту, почки

ГЛЮТ-4

(инсулинзависимый)

В мышцах (скелетной, сердечной), жировой ткани. Содержится в отсутствие инсулина почти полностью в цитоплазме

ГЛЮТ-5

В тонком кишечнике. Возможно, является переносчиком фруктозы



РЕГУЛЯЦИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ



Источники глюкозы в крови

Углеводы
пищи



Гликогенолиз

Гликоген

Гликогенез



Глюкоза

Глюконеогенез



Глюконеогенез



Аминокислоты

Липиды



Регуляция концентрации глюкозы в крови

Эндокринная
система

Нервная
система

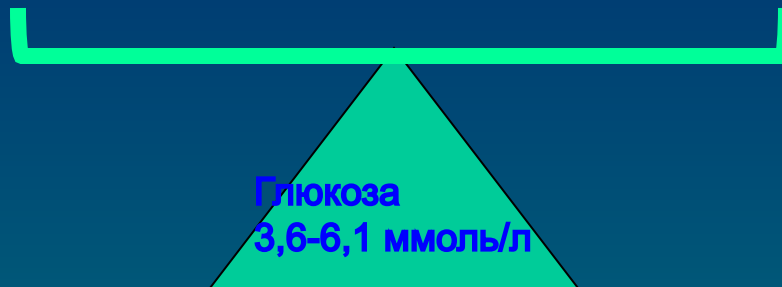
Концентрация
глюкозы в крови



Регуляция концентрации глюкозы в крови

Эндокринная система

Инсулин **Контринсулиновые
гормоны**



Контринсулиновые
гормоны:

- Глюкагон
- Катехоламины
- Глюкокортикоиды
- Тироксин
- СТГ



Регуляция концентрации глюкозы в крови

Эндокринная система

Эффекты инсулина:

1. Активирует поступление глюкозы в клетку.
2. Ускоряет ее использование в цикле трикарбоновых кислот.
3. Ускоряет синтез гликогена
4. Ускоряет синтез жирных кислот и аминокислот из промежуточных продуктов распада сахаров.
5. Тормозит липолиз
6. Тормозит гликогенолиз (распад гликогена).
7. Тормозит глюконеогенез



Эффекты контринсулиновых гормонов:

1. Ускоряют распад гликогена в печени.
2. Ускоряет глюконеогенез.
3. Ингибируют эффекты инсулина, активизирующего синтез гликогена.
4. Тормозят синтез белка и ускоряет протеолиз.



Регуляция концентрации глюкозы в крови

Нервная система

Активация симпатического отдела вегетативной нервной системы



Выделение медиаторов катехоламинов



Усиление гликогенолиза и уменьшение гликогенеза в печени



Поступление глюкозы в кровь



Регуляция концентрации глюкозы в крови

Концентрация глюкозы в крови



Гипогликемия

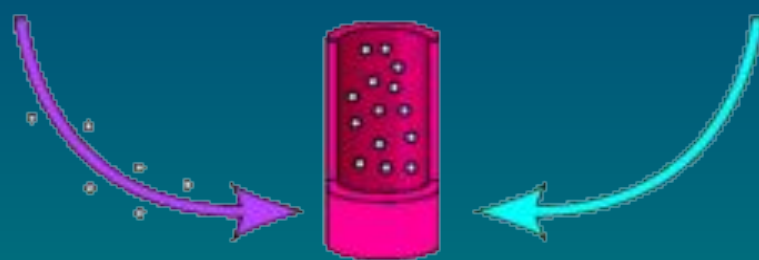
Усиление распада
гликогена в
печени



Гипергликемия



Усиление синтеза
гликогена в
печени



Нормализация уровня
глюкозы в крови



НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА



**ТИПОВЫЕ
ФОРМЫ
НАРУШЕНИЙ
УГЛЕВОДНОГО
ОБМЕНА**

ГИПОГЛИКЕМИИ

ГИПЕРГЛИКЕМИИ

ГЛИКОГЕНОЗЫ

ГЕКСО- и ПЕНТОЗЕМИИ

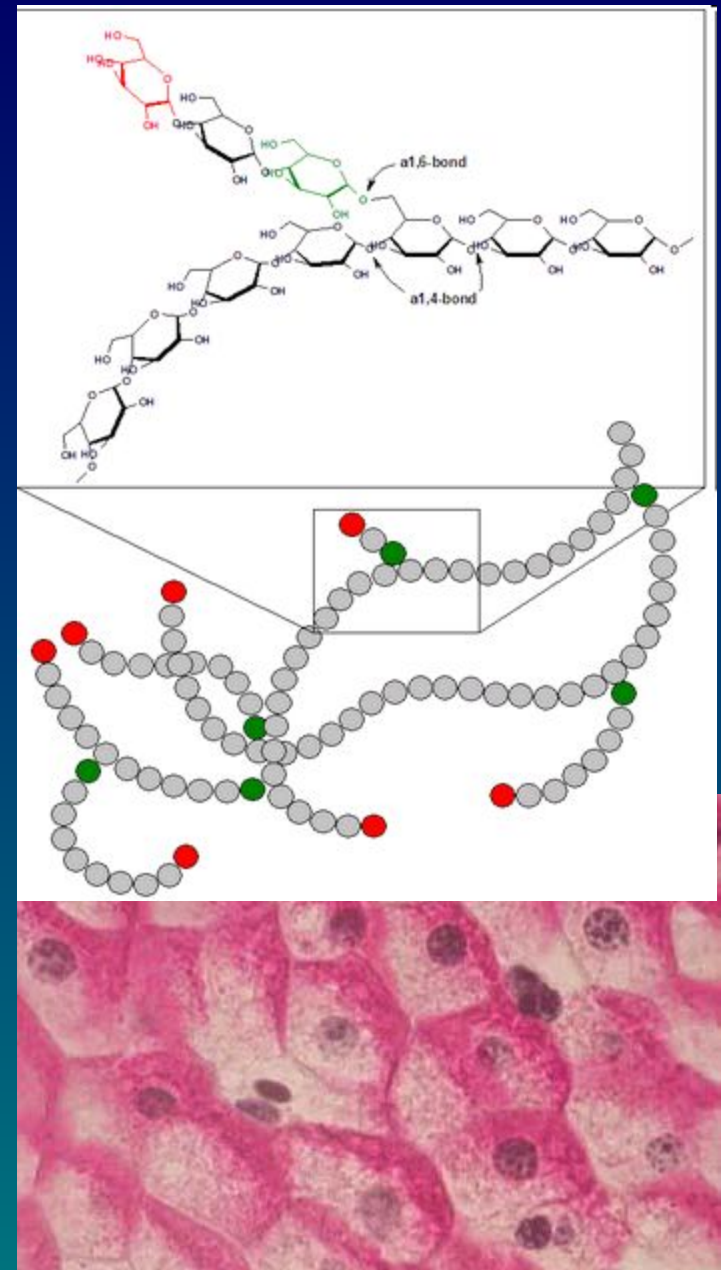
АГЛИКОГЕНОЗЫ



Гликоген

Основной запасной углевод

Общие запасы гликогена (печень + мышцы) составляют 500-700 граммов, что соответствует примерно 2000-3000 ккал. При работе не связанной с большими физическими нагрузками этих запасов может хватить на сутки.



Гликогеновые болезни

- группа наследственных нарушений, в основе которых лежит снижение или отсутствие активности ферментов, участвующих в реакциях синтеза или распада гликогена



Гликогеновые болезни

Гликогенозы

Печеночные формы гликогенозов

в печени нарушен переход гликогена в глюкозу. Это приводит к накоплению гликогена в печени и уменьшению поступления глюкозы в кровь в период между приемами пищи и развитию гипогликемии. Гипогликемия обуславливает относительно низкие уровни инсулина, вследствие чего в тканях снижается интенсивность анаболических процессов, а в жировой ткани усиливается липолиз.

Мышечные формы гликогенозов

нарушение распада гликогена в мышцах, что приводит к нарушению энергообеспечения скелетных мышц при интенсивной работе. Проявляются при физических нагрузках и сопровождаются болями и судорогами в мышцах, слабостью и быстрой утомляемостью.



Гликогеновые болезни

Агликогенозы

Заболевание, возникающее в результате нарушения синтеза гликогена. В печени и других тканях больных наблюдают очень низкое содержание гликогена. Это проявляется резко выраженной гипогликемией в период между приемами пищи. Больные нуждаются в частом кормлении.



Гипогликемия

(менее 2,8 ммоль/л)

Причина

Основное звено патогенеза

Повышение продукции инсулина	повышение утилизации глюкозы и синтеза гликогена
Недостаток контринсулиновых гормонов	подавление гликогенолиза и глюконеогенеза
Гликогенозы	нарушение расщепления гликогена
Дефицит углеводов в пище	нарушение поступления углеводов в кровь
Нарушение всасывания углеводов в кишечнике	нарушение поступления углеводов в кровь
Тяжелая мышечная работа	повышенная утилизация гликогена, не восполняемая алиментарно
Поражения печени	нарушения метаболизма углеводов в печени



Гипергликемия

(более 6,1 ммоль/л)

Причина

Основное звено патогенеза

Недостаток инсулина	снижение утилизации глюкозы и синтеза гликогена
Избыток контринулиновых гормонов	усиление распада гликогена и глюконеогенеза
Стресс	усиление распада гликогена и глюконеогенеза
Избыток углеводов в пище	повышение поступления углеводов



САХАРНЫЙ ДИАБЕТ



Сахарный диабет

— группа эндокринных заболеваний, развивающихся вследствие абсолютной или относительной недостаточности инсулина, характеризующийся нарастающей гипергликемией, глюкозурией, полидипсией, полифагией.

Заболевание характеризуется хроническим течением и нарушением всех видов обмена веществ: углеводного, жирового, белкового, минерального и водно-солевого





**Символ, утвержденный ООН:
«Объединимся против диабета»**



Сахарный диабет

- 124 млн. больных СД (1997 год)
- 221 млн. больных СД в 2010 году
- 2.1% населения Земли
- 97% СД 2-го типа
- Осложнения СД:
 - ИБС
 - Атеросклероз периферических артерий
 - Ампутации конечностей
 - Диабетическая нейропатия
 - Церебральный инсульт
 - Потеря зрения
 - Почечная недостаточность
 - Инвалидность



Сахарный диабет – медицинская проблема

- 171 миллионов людей во всех странах больны диабетом, к 2030 году эта цифра удвоится
- 3,2 миллиона смертей в год связаны с осложнениями диабета

Одна смерть каждые шесть минут

- Десятка лидеров по заболеванию диабетом:
Индия, Китай, США, Индонезия, Япония, Пакистан,
Россия, Италия, Бразилия и Бангладеш



Сахарный диабет типа 2 РОСТ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ

6-8% взрослого населения
20% среди лиц > 60 лет



НТГ > 10% всей ПОПУЛЯЦИИ !

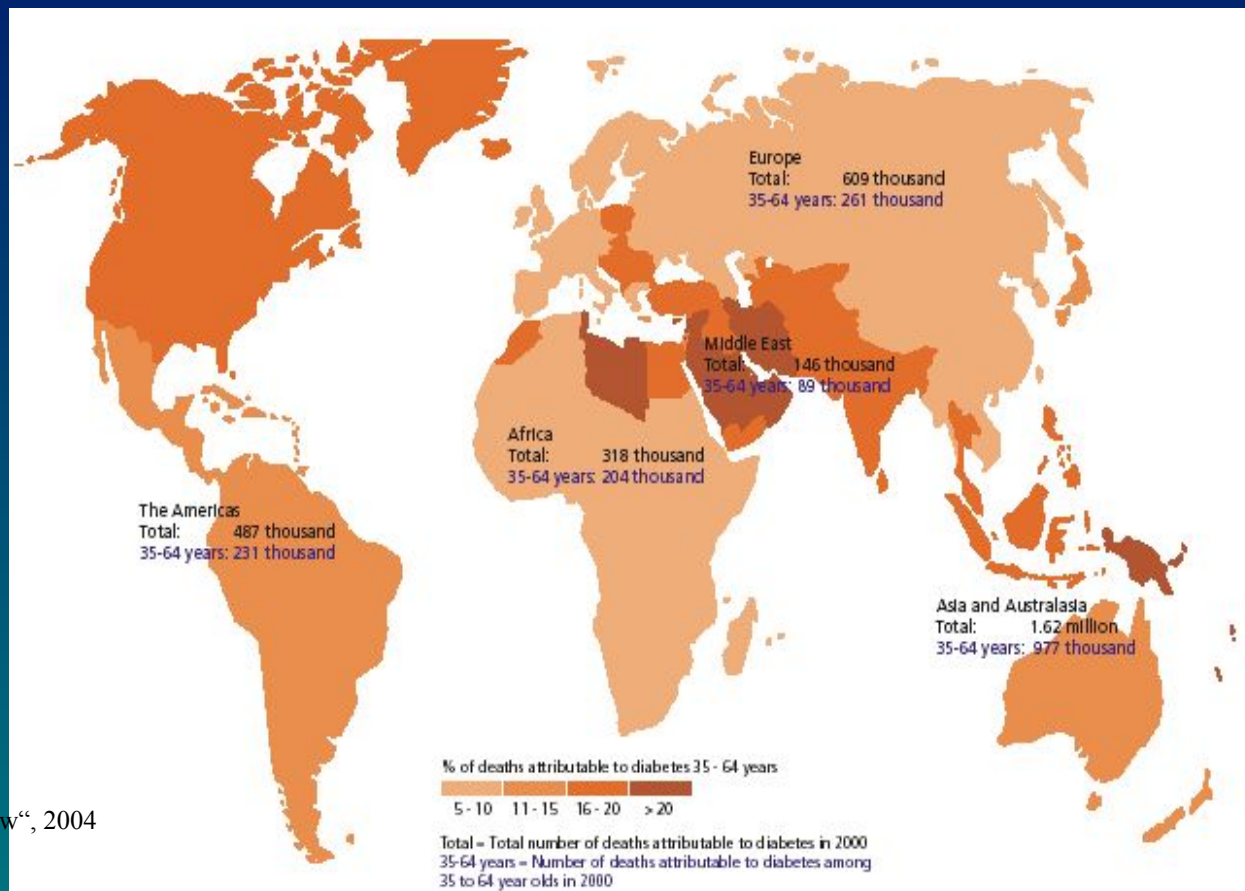


Диабет

Осложнения

Во всем мире из-за диабета ежегодно умирают 3.2 мил человек

- Умирает каждый 20-ый
- 8,700 смертей каждый день
- 6 смертей каждую минуту
- 1 из 10 смертей –в возрасте от 35 до 64 лет
- $\frac{3}{4}$ смертей от осложнений диабета приходится на возраст < 35



Source: WHO and IDF: Brochure „Diabetes Action Now“, 2004



Диабет

Осложнения

Диабет - молчаливый убийца

Статистика США:

- 40% диабетиков умирают от ССЗ
- 12% слепоты в США – осложнения диабета
- 60%-70% диабетиков имеют заболевания ЦНС
- ~50% ампутаций стопы в США связаны с диабетом

- Осложнения диабета связаны с повышенным уровнем глюкозы
- Контроль уровня глюкозы и HbA1c (метаболический контроль) лучшая защита от осложнений

* Source:
CDC.

1. Diabetes: A Serious Public Health Problem AT-A-GLANCE 2001,

2000.

2. Diabetes Care, Equity Research by US Bankcorp Piper Jaffray, Jan





Статистика СД

- Распространённость сахарного диабета в среднем, составляет 1—8,6%, заболеваемость у детей и подростков примерно 0,1—0,3%. С учётом недиагностированных форм эта цифра может в некоторых странах достигать 6%.
- По состоянию на 2002 год в мире сахарным диабетом болело около 120 миллионов человек.
- каждые 10—15 лет число людей болеющих диабетом удваивается.
- увеличивается доля людей, страдающих 1-м типом сахарного диабета. Это связано с улучшением качества медицинской помощи населению и увеличения срока жизни лиц с диабетом 1-го типа.



Статистика СД

- **больные СД составляют более 5 % населения (13 млн человек только в США);**
- **среди пожилых (возрастная группа от 65 до 74 лет) СД болен почти каждый пятый;**
- **риск заболевания СД удваивается на каждые 20 % избыточного веса;**
- **СД — третья по частоте причина смерти (уносящая более 300 тыс. человек в мире ежегодно);**
- **СД — ведущая причина слепоты в развитых странах;**
- **половина больных инсулинзависимым СД умирает от хронической почечной недостаточности (ХПН);**
- **3/4 больных инсулиннезависимым СД умирают от осложнений**
- **у больных СД в 2 раза чаще, чем в популяции, бывают болезни сердца и в 17 раз чаще — болезни почек.**





Статистика СД

- В последние 10 лет отмечается рост заболеваемости СД во всех странах мира.
- В России не менее 3-5 % населения больны СД.
- В популяции больных СД 6-8 % составляют дети в возрасте до 14 лет.
- Ежегодный прирост числа детей, больных ИЗСД, составляет до 6 %. До 13 % больных сахарным диабетом детей — младше 5 лет.
- По данным ВОЗ, лидирующее место по заболеваемости ювенильным СД занимают страны Скандинавии, и в частности, Финляндия, где частота этого заболевания в различных популяциях от 30 до 60 случаев на 100 тыс.



Классификация СД

В настоящее время предложена классификация сахарного диабета, использующая этиологический принцип (ВОЗ, 1999):

- **сахарный диабет 1-го типа,**
- **сахарный диабет 2-го типа,**
- **другие специфические типы сахарного диабета,**
- **диабет беременных.**

Последний пересмотр классификации СД сделала Американская диабетическая ассоциация в январе 2010 года.

На практике врач обычно сталкивается с больными, страдающими сахарным диабетом 1-го и 2-го типа, другие типы диабета встречаются значительно реже.





Классификация СД по ЭТИОЛОГИИ

1. Сахарный диабет 1-го типа Основная причина и эндемизм детского диабета (деструкция β -клеток приводит к абсолютной инсулиновой недостаточности)
 - Аутоиммунный
 - Идиопатический



Классификация СД

II. Сахарный диабет 2-го типа (приводит к относительной инсулиновой недостаточности)

- У лиц с нормальной массой тела
- У лиц с избыточной массой тела





Классификация СД по ЭТИОЛОГИИ

III. Другие типы диабета при:

1. генетических дефектах функции β -клеток,
2. генетических дефектах в действии инсулина,
3. болезнях экзокринной части поджелудочной железы,
4. эндокринопатиях,
5. диабет, индуцированный лекарствами,
6. диабет, индуцированный инфекциями,
7. необычные формы иммуноопосредованного диабета,
8. генетические синдромы, сочетающиеся с сахарным диабетом.





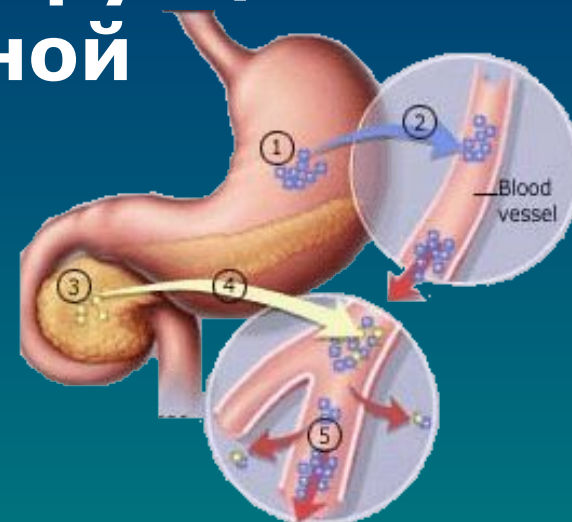
Классификация СД по этиологии

IV. Гестационный сахарный диабет



Сахарный диабет 1-го типа

— заболевание эндокринной системы, характеризующееся абсолютной недостаточностью инсулина, вызванной деструкцией бета-клеток поджелудочной железы





Сахарный диабет 1-го типа

- составляет 10 - 20 % всех случаев СД
- может развиваться в любом возрасте, однако наиболее часто заболевают лица молодого возраста
- в клинической картине преобладают классические симптомы: жажда, полиурия, потеря веса, кетоацидоз

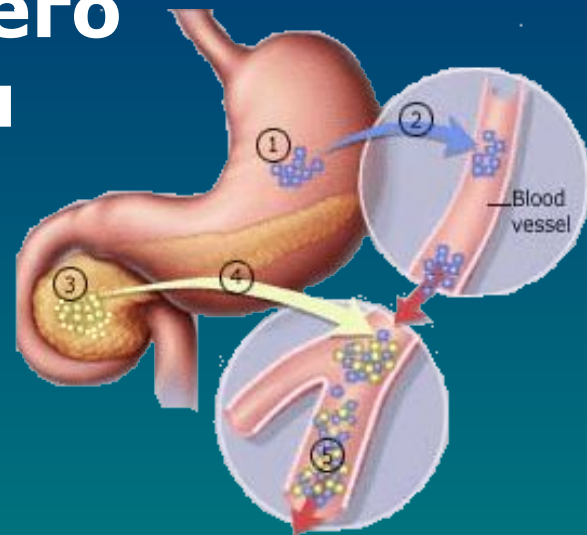


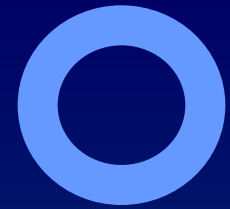
Этиопатогенез СД 1 типа



Сахарный диабет 2-го типа

— метаболическое заболевание, характеризующееся хронической гипергликемией, развивающейся в результате нарушения секреции инсулина или механизмов его взаимодействия с клетками тканей





Диабет

Тип 2

- ◆ Инсулиннезависимый диабет
- ◆ Вызван резистентностью к инсулину периферических клеток и тканей
- ◆ Тесно связан с ожирением
- ◆ Встречается у 85% - 95% всех больных диабетом в развитых странах



Этиопатогенез СД 2 типа



Латентный аутоиммунный диабет у взрослых

- (англ. *latent autoimmune diabetes in adults, LADA*; диабет 1.5 типа) — сахарный диабет; диабет 1.5 типа) — сахарный диабет, симптомы и начальное течение которого соответствуют клинической картине диабета второго типа; диабет 1.5 типа) — сахарный диабет, симптомы и начальное течение которого соответствуют клинической картине диабета второго типа, но притом этиология; диабет 1.5 типа) — сахарный диабет, симптомы и начальное течение которого соответствуют клинической картине диабета второго типа, но притом этиология лежит ближе к диабету первого типа; диабет 1.5 типа) — сахарный диабет, симптомы и начальное течение которого соответствуют клинической картине диабета второго типа, но притом этиология лежит ближе к диабету первого типа: обнаруживаются антитела к бета-клеткам; диабет 1.5 типа) — сахарный диабет,

СД ВЗРОСЛОГО ТИПА У МОЛОДЫХ

- Сахарный диабет взрослого типа у молодых (диабет типа Mason), более известный как MODY-диабет (от англ. *maturity onset diabetes of the young*) - термин, описывающий несколько схожих по протеканию форм диабета с аутосомно-доминантным типом наследования.

Исторически Исторически термином MODY обозначали разновидность диабета, при которой заболевание обнаруживается в молодом возрасте Исторически термином MODY обозначали разновидность диабета, при которой заболевание обнаруживается в молодом возрасте, а протекает мягко, подобно "взрослому" диабету второго типа Исторически термином MODY обозначали разновидность диабета, при которой заболевание обнаруживается в молодом возрасте, а протекает мягко, подобно "взрослому" диабету второго типа, но зачастую без снижения чувствительности к инсулину Исторически термином MODY обозначали разновидность диабета, при которой заболевание обнаруживается в молодом возрасте, а протекает мягко, подобно "взрослому" диабету второго типа, но зачастую без снижения чувствительности к инсулину. С углублением знаний



Классификация по тяжести течения заболевания

Лёгкое течение

- Легкая (I степень) форма болезни характеризуется невысоким уровнем гликемии, которая не превышает 8 ммоль/л натощак, когда нет больших колебаний содержания сахара крови на протяжении суток, незначительная суточная глюкозурия (от следов до 20 г/л). Состояние компенсации поддерживается с помощью диетотерапии. При легкой форме диабета могут диагностироваться у больного сахарным диабетом ангионейропатии доклинической и функциональной стадий.



Классификация по тяжести течения заболевания

Средней степени тяжести

- При средней (II степень) тяжести сахарного диабета гликемия натощак повышается, как правило, до 14 ммоль/л, колебания гликемии на протяжении суток, суточная глюкозурия обычно не превышает 40 г/л, эпизодически развивается кетоз или кетоацидоз. Компенсация диабета достигается диетой и приёмом сахароснижающих пероральных средств или введением инсулина (в случае развития вторичной сульфамидорезистентности) в дозе, которая не превышает 40 ОД на сутки. У этих больных могут выявляться диабетические ангионейропатии различной локализации и функциональных стадий.



Классификация по тяжести течения заболевания

Тяжёлое течение

- Тяжелая (III степень) форма диабета характеризуется высокими уровнями гликемии (натощак свыше 14 ммоль/л), значительными колебаниями содержания сахара в крови на протяжении суток, высоким уровнем глюкозурии (свыше 40-50 г/л). Больные нуждаются в постоянной инсулинотерапии в дозе 60 ОД и больше, у них выявляются различные диабетические ангионейропатии.



РОЛЬ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ В ПАТОГЕНЕЗЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА



Роль нарушений обмена углеводов в патогенезе СД



Роль нарушений обмена липидов в патогенезе СД



Роль нарушений обмена белков в патогенезе СД



* Дефицит α-кетоглутаровой кислоты, как субстрата метаболизма в цикле Кребса, приводит к торможению ЦТК, дефициту АТФ и гипоксии мозга.

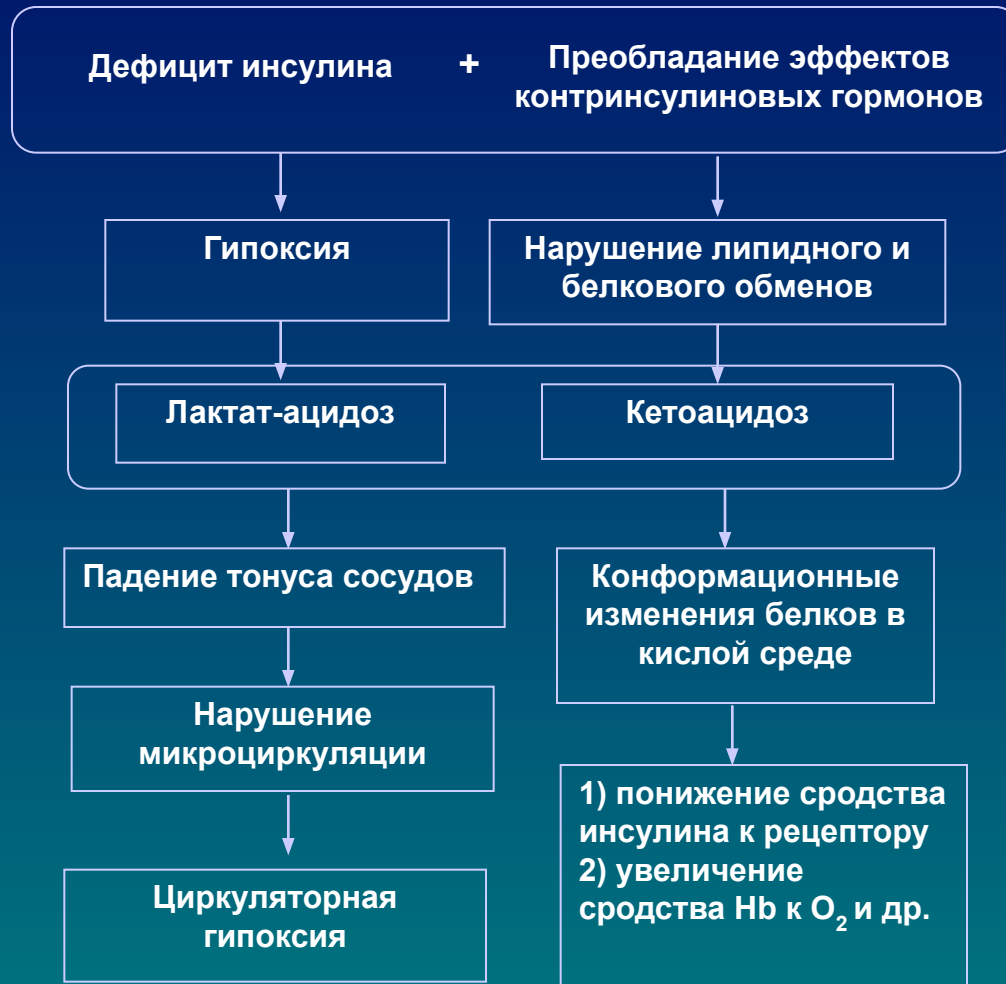
** 1) Гликозилирование гемоглобина → ↑ сродства Hb к O₂ → гемическая гипоксия. 2) Гликозилирование апобелков ЛПНП нарушает их поступление в клетки через Апо-ВЕ-рецептор.



Роль нарушений водно-электролитного обмена в патогенезе СД



Роль нарушений КОС обмена в патогенезе СД



Осложнения СД

Острые осложнения

Кетоацидотическая кома

Гиперосмолярная кома

Гиперлактатацидемическая
кома

Гипогликемическая кома

Поздние осложнения

Микроангиопатии

Макроангиопатии

Нейропатии



Кетоацидотическая кома

Этиология

Нарастающий дефицит инсулина

Преобладание эффектов контринсулиновых гормонов

В норме концентрация кетоновых тел в крови составляет **1-3** мг/дл, или **0,2** ммоль/л.

Основные звенья патогенеза

Гипергликемия -
20-30 ммоль/л

Дегидратация

Кетонемия -
100 мг/дл

Кетоацидоз



Гиперосмолярная кома

Этиология

**Инсулиновая
недостаточность**

Резкое увеличение осмолярности плазмы крови вследствие

- дегидратации
- увеличения поступления осмотически активных веществ

Основные звенья патогенеза

**Гипергликемия -
40-50 ммоль/л**

Дегидратация

Повышение осмолярности плазмы

Без Кетоацидоза



Гиперлактаацидемическая кома

Этиология

Инсулиновая
недостаточность

Гипоксия

Основные звенья патогенеза

Гипергликемия

Лактатацидоз

Вазодилатация и
падение АД

Без Кетоацидоза



Гипогликемическая кома

Этиология

Избыток эндогенного
или экзогенного
инсулина

Неадекватный
прием пищи

Основные звенья патогенеза

Гипогликемия
($< 2,2$ ммоль/л)

Нарушение
метаболических
процессов в мозге



Механизм развития макроангиопатий при СД



Механизм развития микроангиопатий при СД

Недостаток инсулина ⇒ гипергликемия

Гликозилирование белков плазмы ⇒ изменение антигенных свойств гликозилированных белков ⇒ образование антител к таким белкам

Развитие аллергического воспаления в микрососудах по цитотоксическому и иммунокомплексному типу

Гликозилирование белков клеточных мембран

Нарушение функционирования рецепторных, транспортных и др. белков клеток

1) ↑ склонности тромбоцитов к агрегации
2) ↓ синтез NO и простаглицлина; нарушение превращения проренина в ренин
3) угнетение секреторной функции клеток

↑ содержания глюкозы в базальной мембране сосудов

1) ↑ синтез гликопротеинов и ГАГ в базальной мембране;
2) гликозилирование белков базальной мембраны и изменение их свойств

Утолщение базальной мембраны

- Пролиферация эндотелия и перицитов;
- десквамация эндотелия в просвет сосудов (вплоть до полного закрытия просвета)

Образование аневризм в капиллярах

Поражение капилляров, венул, артериол



Проведение скрининга на сахарный диабет:



Пациентам при наличии:

- *ожирения*
- *наследственной предрасположенности*
- *гестационного диабета в анамнезе*
- *рождении ребенка весом более 4,5 кг*
- *гипертонии*
- *гиперлипидемии*
- *нарушенной толерантности к глюкозе или высокой гликемии натощак*

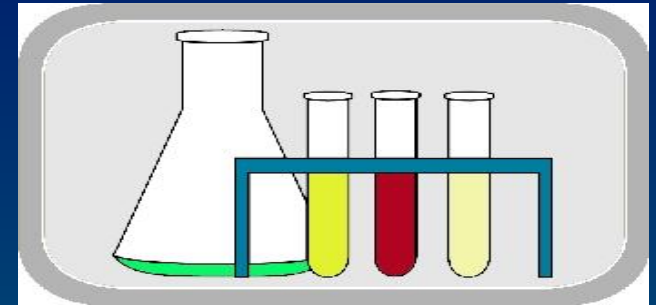
всем лицам старше 45 лет



Диагностика и мониторинг сахарного диабета (рекомендации ВОЗ, 2002)

1. Рутинные лабораторные тесты:

- глюкоза (кровь, моча)
- тест толерантности к глюкозе
- кетоны
- HbA1c
- фруктозамин
- липидный профиль
- микроальбумин в моче
- креатинин в моче



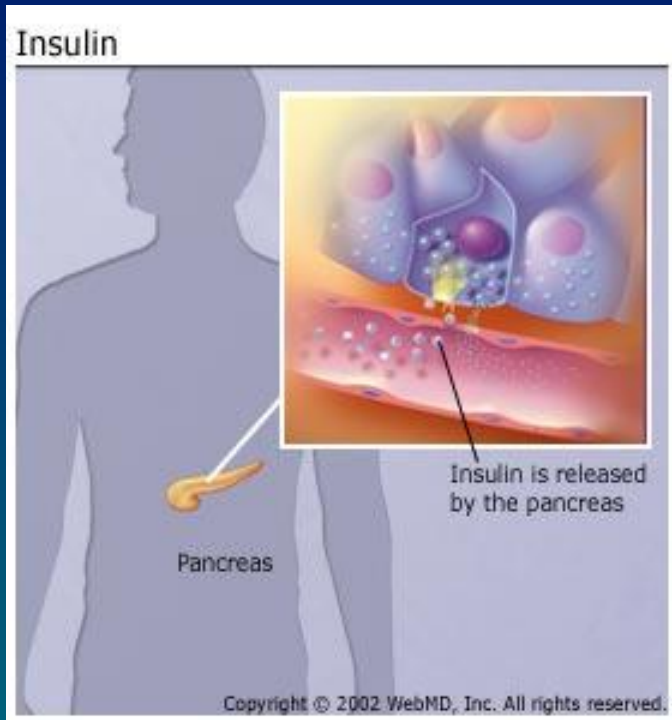
2. Дополнительные лабораторные тесты:

- С-пептид



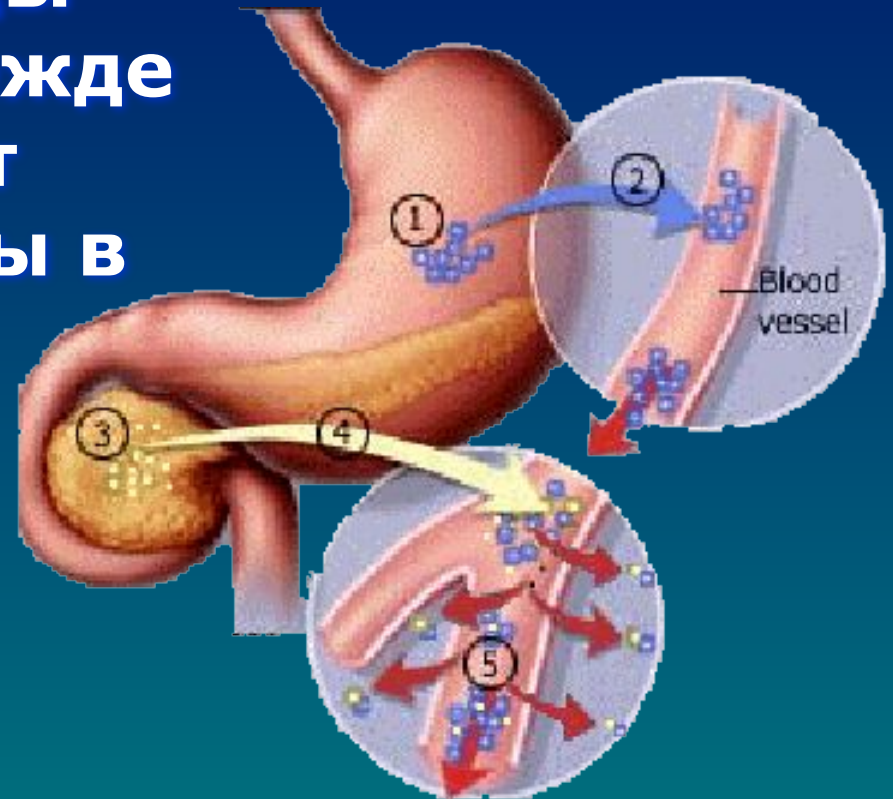
Инсулин

Инсулин — гормон, вырабатываемый β -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы.



Инсулин

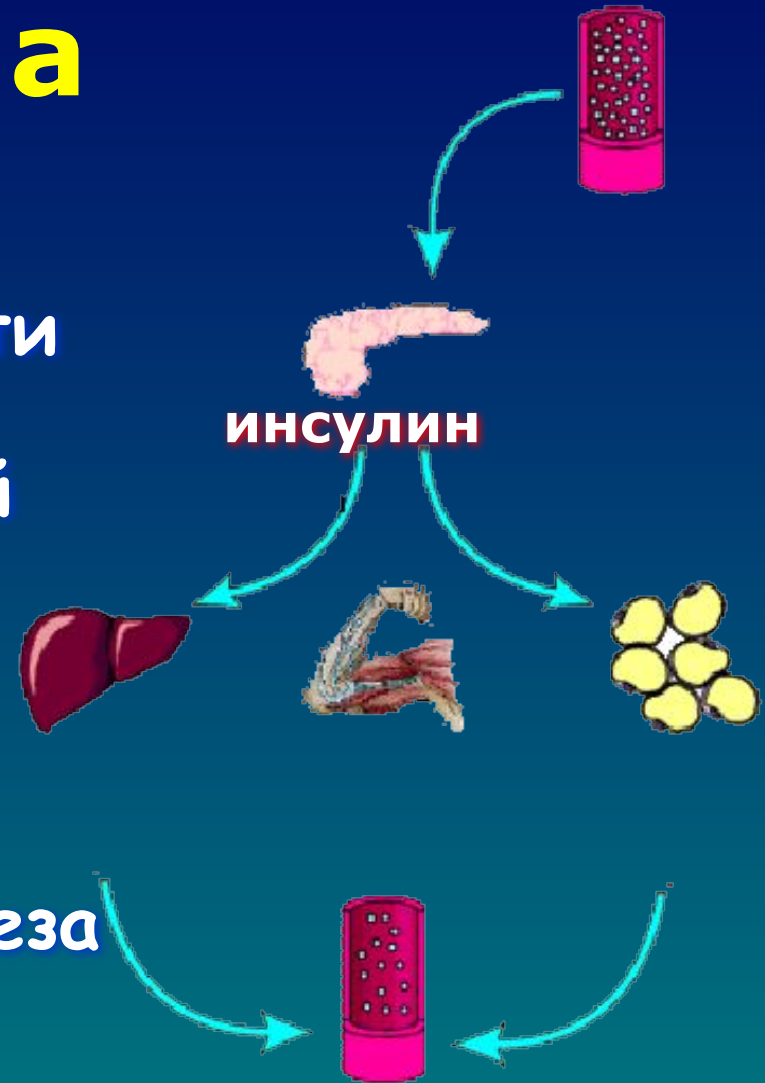
Влияет на все виды обменов, но прежде всего — снижает уровень глюкозы в плазме крови.



Эффекты инсулина

Углеводный обмен:

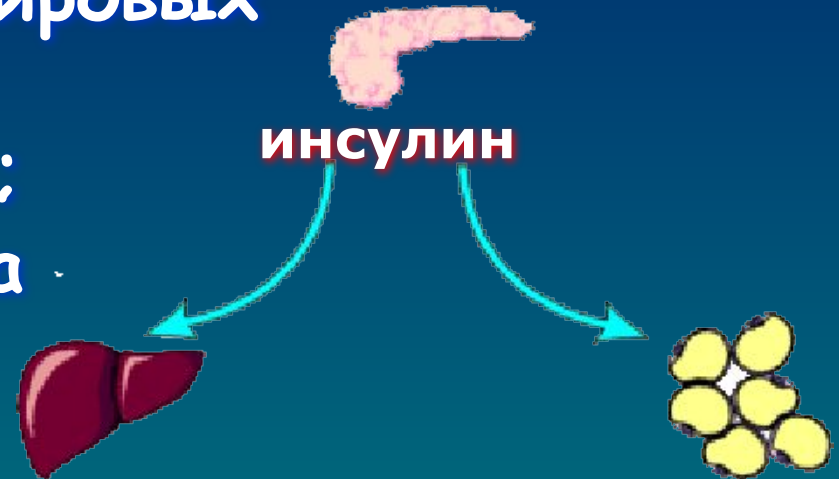
- увеличение проницаемости мембраны клеток инсулинзависимых тканей для глюкозы;
- увеличение синтеза гликогена печенью и мышцами;
- уменьшение глюконеогенеза и гликогенолиза.



Эффекты инсулина

Жировой обмен:

- усиление процессов липогенеза и отложения жира в жировых депо;
- уменьшение липолиза;
- уменьшение кетогенеза



Эффекты инсулина

Белковый обмен:

- подавление катаболизма белков, что приводит к преобладанию процессов анаболизма белков

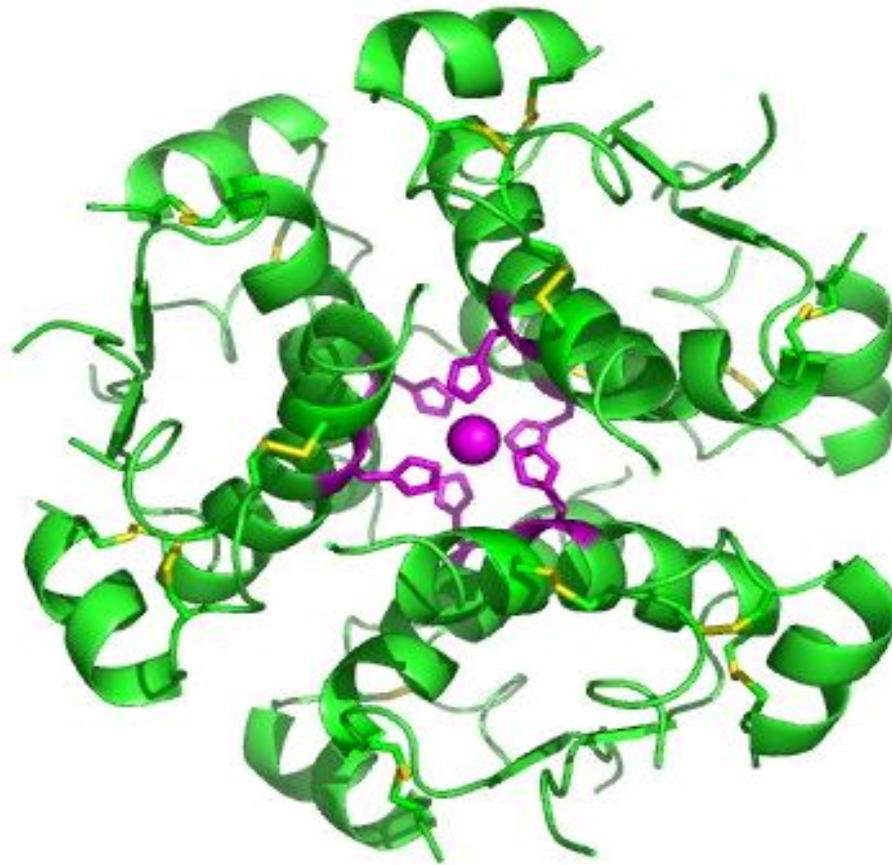


ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ТКАНЕЙ К ИНСУЛИНУ

Инсулинзависимые ткани	Ткани, занимающие промежуточное положение по чувствительности к инсулину	ИнсулинНезависимые ткани
<ul style="list-style-type: none">•скелетные мышцы•липоциты•соединительная ткань, все ее специализированн ые виды•клетки иммунной системы	<ul style="list-style-type: none">•печень•почки•сердце	<ul style="list-style-type: none">•ЦНС•ткань надпочечника•гонады•ткань глаза



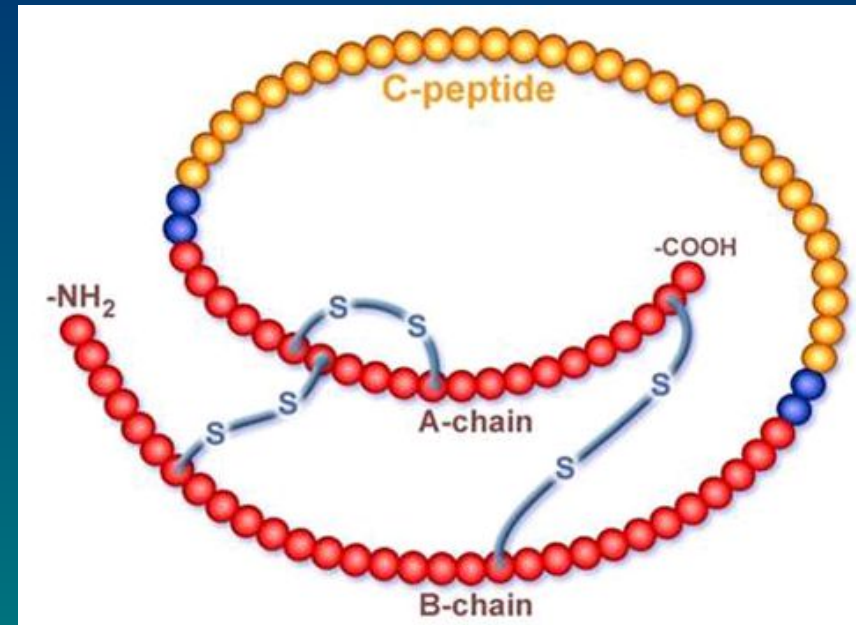
ИНСУЛИН



ИНСУЛИН

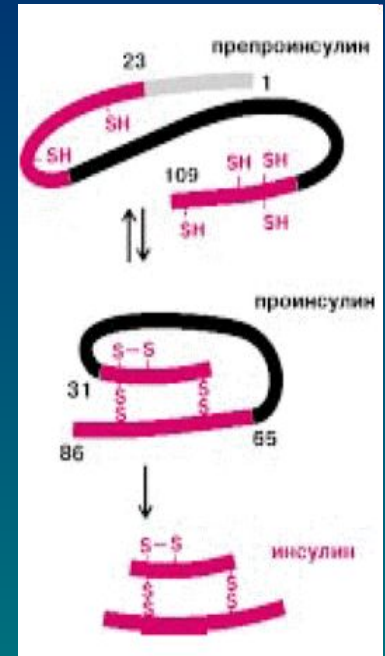
Инсулин (от лат. *insula* — остров) — гормон пептидной природы, образуется в бета-клетках островков Лангерганса поджелудочной железы.

Инсулин - полипептид, состоящий из двух полипептидных цепей. Цепь А содержит 21 аминокислотный остаток, цепь В - 30 аминокислотных остатков. Обе цепи соединены между собой двумя дисульфидными мостиками. Инсулин может существовать в нескольких формах: мономера, димера и гексамера. Гексамерная структура инсулина стабилизируется ионами цинка, который связывается остатками Гис в положении 10 В-цепи всех 6 субъединиц.



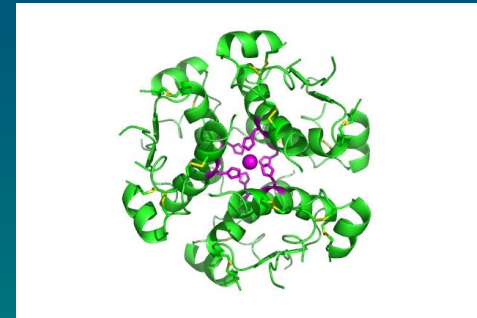
Биосинтез инсулина

- Биосинтез инсулина включает образование двух неактивных предшественников, препроинсулина и проинсулина, которые в результате последовательного протеолиза превращаются в активный гормон. Биосинтез препроинсулина начинается с образования сигнального пептида на полирибосомах, связанных с ЭР. Сигнальный пептид проникает в просвет ЭР и направляет поступление в просвет ЭР растущей полипептидной цепи. После окончания синтеза препроинсулина сигнальный пептид, включающий 24 аминокислотных остатка, отщепляется (рис. 11-24).
- Проинсулин (86 аминокислотных остатков) поступает в аппарат Гольджи, где под действием специфических протеаз расщепляется в нескольких участках с образованием инсулина (51 аминокислотный остаток) и С-пептида, состоящего из 31 аминокислотного остатка.
- Инсулин и С-пептид в эквимольных количествах включаются в секреторные гранулы. В гранулах инсулин соединяется с цинком, образуя димеры и гексамеры. Зрелые гранулы сливаются с плазматической мембраной, и инсулин и С-пептид секретируются во внеклеточную жидкость в результате экзоцитоза. После секреции в кровь олигомеры инсулина распадаются. $T_{1/2}$ инсулина в плазме крови составляет 3-10 мин, С-пептида - около 30 мин.



Регуляция синтеза и секреции инсулина

- Глюкоза
 - Глюкоза регулирует экспрессию гена инсулина, а также генов других белков, участвующих в обмене основных энергоносителей.
- Синтез и секреция инсулина не являются строго сопряжёнными процессами. Синтез гормона стимулируется глюкозой, а секреция его является Ca^{2+} -зависимым процессом и при дефиците Ca^{2+} снижается даже в условиях высокой концентрации глюкозы, которая стимулирует синтез инсулина.
- Потребление глюкозы β -клетками происходит в основном при участии ГЛЮТ-1 и ГЛЮТ-2, и концентрация глюкозы в клетках быстро уравнивается с концентрацией глюкозы в крови. В β -клетках глюкоза превращается в глюкозо-6-фосфат глюкокиназой. Фермент глюкокиназа - один из важнейших компонентов глюкозо-чувствительного аппарата β -клеток, в который, помимо глюкозы, вероятно, входят промежуточные продукты метаболизма глюкозы, цитратного цикла и, возможно, АТФ. Мутации глюкокиназы приводят к развитию одной из форм сахарного диабета.
- На секрецию инсулина влияют другие гормоны. Адреналин через α_2 -рецепторы тормозит секрецию инсулина даже на фоне стимуляции глюкозой, β -адренергические агонисты её стимулируют, вероятно, в результате повышения концентрации цАМФ. Этот механизм, полагают, лежит в основе действия гормонов ЖКТ, таких как секретин, холецистокинин и желудочный ингибирующий пептид (GIP), которые повышают секрецию инсулина. Высокие концентрации гормона роста, кортизола, эстрогенов также стимулируют секрецию инсулина.



Физиологические эффекты инсулина

- Инсулин оказывает на обмен веществ и энергии сложное и многогранное действие. Многие из эффектов инсулина реализуются через его способность действовать на активность ряда ферментов.
- Инсулин — единственный гормон, снижающий содержание глюкозы в крови, это реализуется через:
 - усиление поглощения клетками глюкозы и других веществ;
 - активацию ключевых ферментов гликолиза;
 - увеличение интенсивности синтеза гликогена — инсулин форсирует запасание глюкозы клетками печени и мышц путём полимеризации её в гликоген;
 - уменьшение интенсивности глюконеогенеза — снижается образование в печени глюкозы из различных веществ
- Анаболические эффекты
 - усиливает поглощение клетками аминокислот (особенно лейцина усиливает поглощение клетками аминокислот (особенно лейцина и валина);
 - усиливает транспорт в клетку ионов калия, а также магния и фосфата;
 - усиливает репликацию ДНК и биосинтез белка;
 - усиливает синтез жирных кислот усиливает синтез жирных кислот и последующую их этерификацию — в жировой ткани усиливает синтез жирных кислот и последующую их этерификацию — в жировой ткани и в печени инсулин способствует превращению глюкозы в триглицериды; при недостатке инсулина происходит обратное — мобилизация жиров.
- Антикатаболические эффекты
 - подавляет гидролиз белков — уменьшает деградацию белков;
 - уменьшает липолиз — снижает поступление жирных кислот в кровь.



ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ



Лабораторные исследования при сахарном диабете

- Исследование уровня глюкозы в крови натощак
- Исследование уровня глюкозы в крови после еды
- Исследование уровня глюкозы в моче
- Тест на толерантность к глюкозе
- Исследование гликированного гемоглобина
- Исследование уровня фруктозамина
- Исследование липидов в крови
- Исследование креатинина и мочевины
- Определение белка в моче
- Исследование на кетоновые тела



Исследование уровня глюкозы в крови натощак

Это наиболее простое и распространенное исследование, которое используется в качестве массового диагностического средства, а также с целью контроля лечения.

Согласно медицинским требованиям, употребление пищи нужно прекратить не менее, чем за 8 часов (но не более 16 часов) до взятия пробы. Перед сдачей анализа нельзя курить, заниматься физической нагрузкой, испытывать стрессы.

Хранение пробы в холодильнике, длительное стояние пробы приводят к заниженным результатам. Несмотря на высокую точность глюкозооксидазного метода определения глюкозы, красители, используемые для измерения продукции перекиси водорода, могут подвергаться окислению и приводить к завышенным результатам.

Нормальным считается уровень глюкозы в пределах 3,5-5,5 ммоль/л



Исследование уровня глюкозы в крови после еды

Это исследование используется для выявления скрытых нарушений углеводного обмена. Проводится при подозрении на сахарный диабет, а при наличии факта заболевания - для оценки степени компенсации диабета.

Проба берется после 1,5-2 часов после принятия пищи. Норма - не более 6,1 ммоль/л; при 11,1 ммоль/л и выше - сахарный диабет.



Исследование уровня глюкозы в крови на ночь

Данное исследование проводится для контроля лечения и оценки компенсации диабета в совокупности с другими исследованиями.



Исследование уровня глюкозы в моче

Данное исследование проводится как диагностическое средство и с целью контроля лечения.

Глюкоза в моче появляется, если концентрация сахара в крови превышает 9 ммоль/л.

Норма глюкозы в моче, собранной за сутки - не более 2,8 ммоль/л. Это очень простой и доступный метод, рекомендованный для массовых исследований и контроля лечения.



Тест на толерантность к глюкозе

Данное исследование используется для выявления скрытых нарушений углеводного обмена, начальных форм сахарного диабета. Рекомендуется всем лицам при малейшем подозрении на сахарный диабет. Тест позволяет выявить болезнь на ранней стадии, что позволяет проводить более эффективное лечение.



Тест на толерантность к глюкозе

Подготовка пациента к проведению теста:

- пациент должен быть обследован на наличие других заболеваний, способных повлиять на результаты теста;
- в течение 3 суток до проведения теста питание пациента должно быть обычным (потребление углеводов не менее 150 г/сутки);
- физическая активность пациента должна быть обычной;
- за 3 дня до проведения теста необходимо отменить прием всех лекарственных препаратов, способных повлиять на результаты теста;
- исследование проводится утром натощак между 8 и 11 часами;
- перед исследованием пациент не должен принимать пищу менее чем за 10 часов до начала теста, но не более 16 часов;
- во время теста пациент должен находиться в комфортных условиях. Нельзя курить и употреблять алкоголь.



Тест на толерантность к глюкозе

Проведение теста на толерантность к глюкозе:

- у пациента берется кровь натощак;
- после этого пациенту дают выпить 75 г глюкозы, растворенной в 300 мл воды (при массе тела свыше 75 кг добавляется 1 г глюкозы на 1 кг тела, но общее количество глюкозы не должно превышать 100 г);
- раствор глюкозы пациент должен выпить в течение 3-5 минут;
- после этого берутся пробы крови на анализ через 30, 60, 90 и 120 минут (при упрощенной схеме - через 1 и 2 часа).
- Повторный тест может проводиться не ранее, чем через месяц



Исследование уровня фруктозамина в крови

- Данное исследование проводится в качестве контроля лечения, подбора и коррекции дозы при инсулинотерапии, для оценки степени компенсации сахарного диабета.
- Белки крови связываются с глюкозой, содержащейся в крови. Такие соединения называют фруктозаминами. Одним из таких белков является альбумин, который живет 20 дней (примерно 3 недели), соответственно, определяя этот показатель, можно судить о среднем содержании глюкозы за это время.
- Уровень фруктозамина в сыворотке крови (ммоль/л):
 - норма - 2-2,8;
 - удовлетворительная компенсация диабета - 2,8-3,2;
 - декомпенсация - более 3,7.



Фруктозамин – тест кратковременной памяти глюкозы в крови

- Отражает информацию о содержании глюкозы в крови за 1-3 недели до исследования (средний период циркуляции в крови альбуминов).
- Используется для мониторинга лечения диабета.
- При плохо компенсированном сахарном диабете среднее значение фруктозамина возрастает.



Исследование липидов в крови

- Данные исследования проводятся для диагностики нарушений липидного обмена и оценки степени компенсации сахарного диабета при контроле лечения.
- У больных сахарным диабетом значительно нарушается липидный обмен, что провоцирует развитие инфаркта миокарда и инсульта. Исследование липидов крови помогает оценить вероятность наступления осложнений и своевременно начать их профилактику. Это существенно снижает риск развития инфаркта миокарда, инсульта.
- При липидных исследованиях определяются следующие показатели (материалом для исследований является кровь из вены натощак):



Исследование креатинина

И мочевины

- Данные исследования позволяют оценить функциональность почек и степень нарушения белкового обмена.
- Креатинин и мочевина являются конечными продуктами белкового обмена, образуются в тканях, циркулируют в крови и выводятся с мочой. Уровень их содержания в моче и сыворотке крови обусловлен выделительной способностью почек. Определяя показатели уровня содержания креатинина и мочевины, можно оценить степень нарушения обмена веществ и функциональную способность почек.
- Перед анализом следует избегать физических нагрузок, исключить крепкий чай, кофе, алкоголь, соблюдать обычный водный режим, ограничить прием мясной пищи.
- Нормальные значения креатинина и мочевины:



Определение белка в моче

Данные исследования позволяют оценить функциональность почек, степень компенсации сахарного диабета, прогнозировать поздние осложнения, контролировать ход лечения.

У больных сахарным диабетом со временем нарушается выделительная функция почек. Одним из первых признаков почечной недостаточности является появление в моче белка (альбумина). В норме за сутки с мочой выделяется до 50 мг/сутки белка, не диагностируемое обычными методами. При начальной форме почечной недостаточности выделение белка с мочой несколько увеличивается (микроальбуминурия), переходящая при усугублении процесса в макроальбуминурию.



Альбумин в моче

Первое определение рекомендуется через 5 лет после начала диабета (или после половой зрелости) при СД I типа и при установлении диагноза СД II типа

После обнаружения микроальбуминурии (два положительных результата теста из трех определений, выполненных в пределах 3-6 месяцев), частота повторных определений определяется течением заболевания (минимум 1 раз в год)

Определение проводят для оценки эффективности терапии и скорости прогрессирования заболевания (у больных СД 2 типа – 1 раз в 3 месяца)



Микроальбуминурия

Появляется в доклиническом периоде ДН на стадии начинающихся изменений

- Выделение альбумина с мочой 20 - 200 мг/л
- Скорость экскреции альбумина мочи ≥ 20 мкг/мин
- Соотношение альбумин/креатинин > 30 мг/г



Исследование на кетоновые тела

Данные исследования позволяют оценить степень компенсации сахарного диабета.

Появление в моче кетоновых тел в сочетании с повышением глюкозы крови всегда свидетельствует о том, что в организме человека имеется резко выраженный дефицит инсулина, что бывает при сахарном диабете 1 типа.

Появление кетоновых тел в моче у больных с длительно протекающим сахарным диабетом 2 типа указывает на истощение клеток поджелудочной железы, вырабатывающих инсулин, и служит для показанием назначения инсулинотерапии таким больным.



С-пептид - стабильный индикатор секреции инсулина

- Фрагмент молекулы проинсулина, в результате отщепления которого образуется инсулин.
- Инсулин и С-пептид секретируются в кровь в равных количествах. Время полураспада С-пептида в крови длиннее, чем у инсулина. Поэтому соотношение С-пептид/инсулин составляет 5:1.
- С-пептид биологически неактивен и подвергается относительно меньшей трансформации в печени. Уровень С-пептида более стабилен, чем быстро меняющийся уровень самого инсулина.
- С-пептида позволяет отличить эндогенный инсулин от инъекционного инсулина.
- С-пептид не вступает в перекрестную реакцию с антителами к инсулину.
- Лечебные препараты инсулина не содержат С-пептид, его определение в сыворотке крови позволяет оценивать функцию β -клеток поджелудочной железы у больных сахарным диабетом, получающих инсулин.



С-пептид - стабильный индикатор секреции инсулина

- У больного СД базальный уровень С-пептида и особенно его концентрация после нагрузки глюкозой (при проведении глюкозотолерантного теста) позволяют установить резистентность или чувствительность к инсулину, определить фазы ремиссии и скорректировать терапевтические мероприятия.
- Определение С-пептида дает также возможность интерпретации колебаний уровня инсулина при задержке его в печени.



C-пептид - стабильный индикатор секреции инсулина

- По данным ЭНЦ РФ:
- Сохранённый, но сниженный секреторный ответ: ремиссия наблюдалась в 39%.
- Высокий секреторный ответ: ремиссия у 81%.
- При длительной остаточной секреции инсулина у больных СД 1 типа болезнь протекает более стабильно и хронические осложнения развиваются медленнее и позднее.
- Мониторинг содержания C-пептида особенно важен у больных после оперативного лечения инсулиномы, обнаружение повышенного содержания C-пептида в крови указывает на метастазы или рецидив опухоли.



Диабет

HbA_{1c}

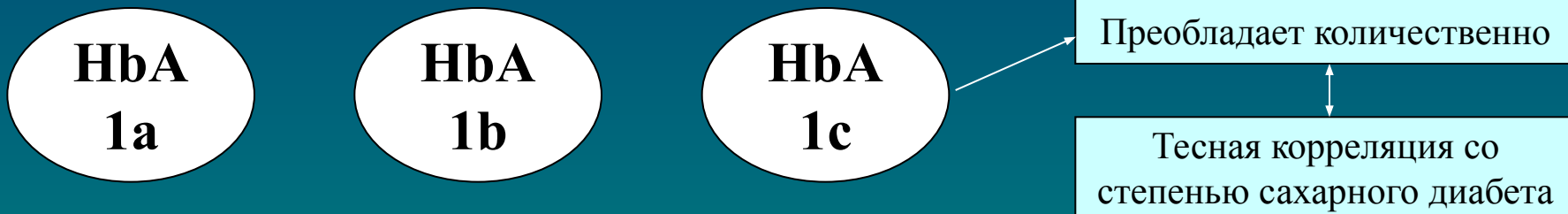
- ◆ HbA_{1c} специфический продукт присоединения глюкозы к N-терминальному концу β-цепи молекулы гемоглобина
- ◆ Формирование HbA_{1c} зависит от концентрации глюкозы и его исчезновение происходит благодаря деградации эритроцитов.
- ◆ Уровень HbA_{1c} коррелирует со средним уровнем глюкозы пациента за предшествующий анализу период.



ГЛИКОЗИЛИРОВАННЫЙ ГЕМОГЛОБИН

ГЛИКОЗИЛИРОВАННЫЙ (ГЛИКИРОВАННЫЙ) ГЕМОГЛОБИН – РЕЗУЛЬТАТ МЕДЛЕННОЙ, НЕФЕРМЕНТАТИВНОЙ РЕАКЦИИ МЕЖДУ ГЕМОГЛОБИНОМ А (ЭРИТРОЦИТЫ) И ГЛЮКОЗОЙ (СЫВОРОТКА КРОВИ)

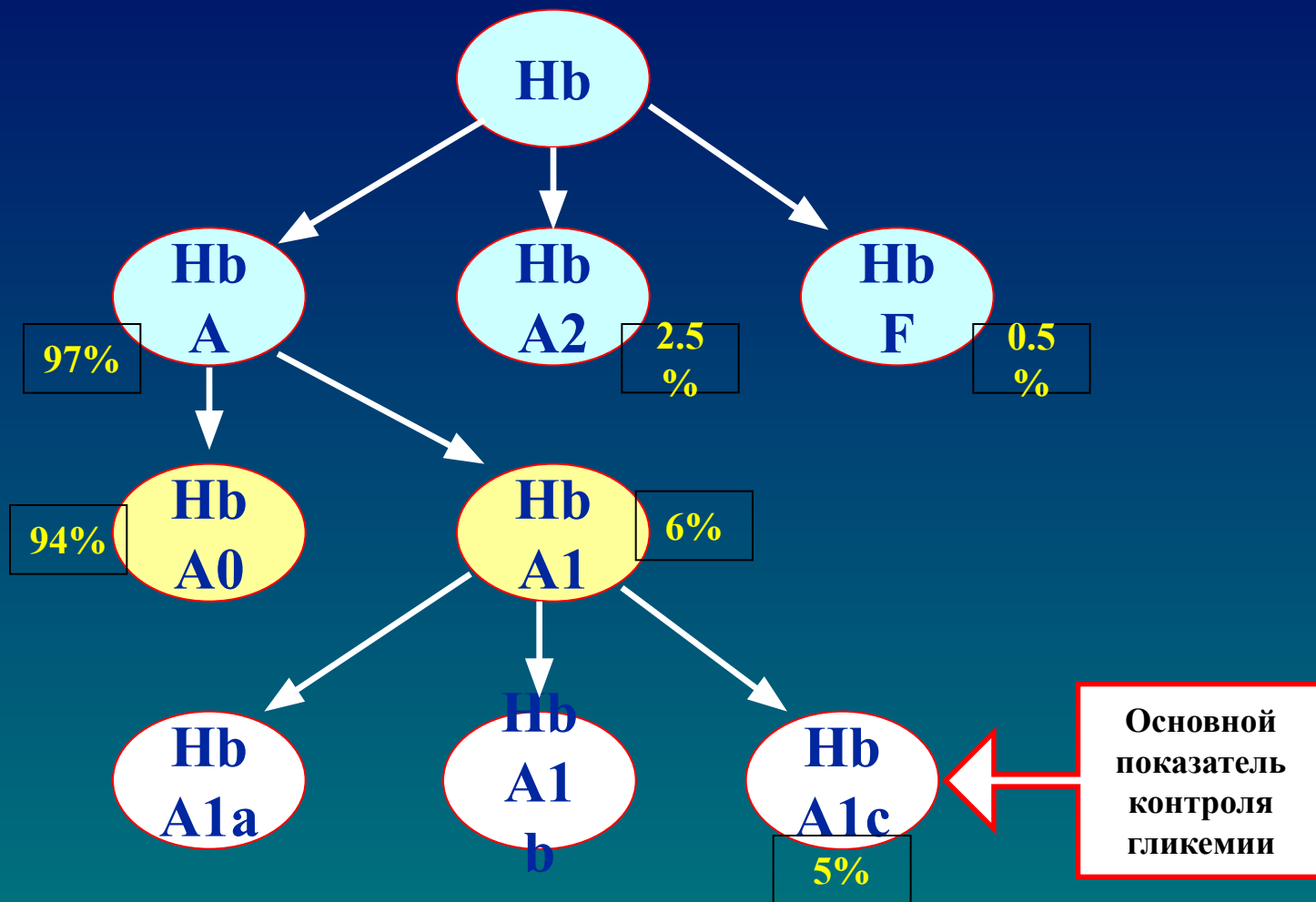
СКОРОСТЬ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ СРЕДНИМ УРОВНЕМ ГЛЮКОЗЫ, КОТОРЫЙ СУЩЕСТВУЕТ НА ПРОТЯЖЕНИИ ЖИЗНИ ЭРИТРОЦИТОВ (120 суток)



ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЕ БЕЛКОВ ОРГАНИЗМА

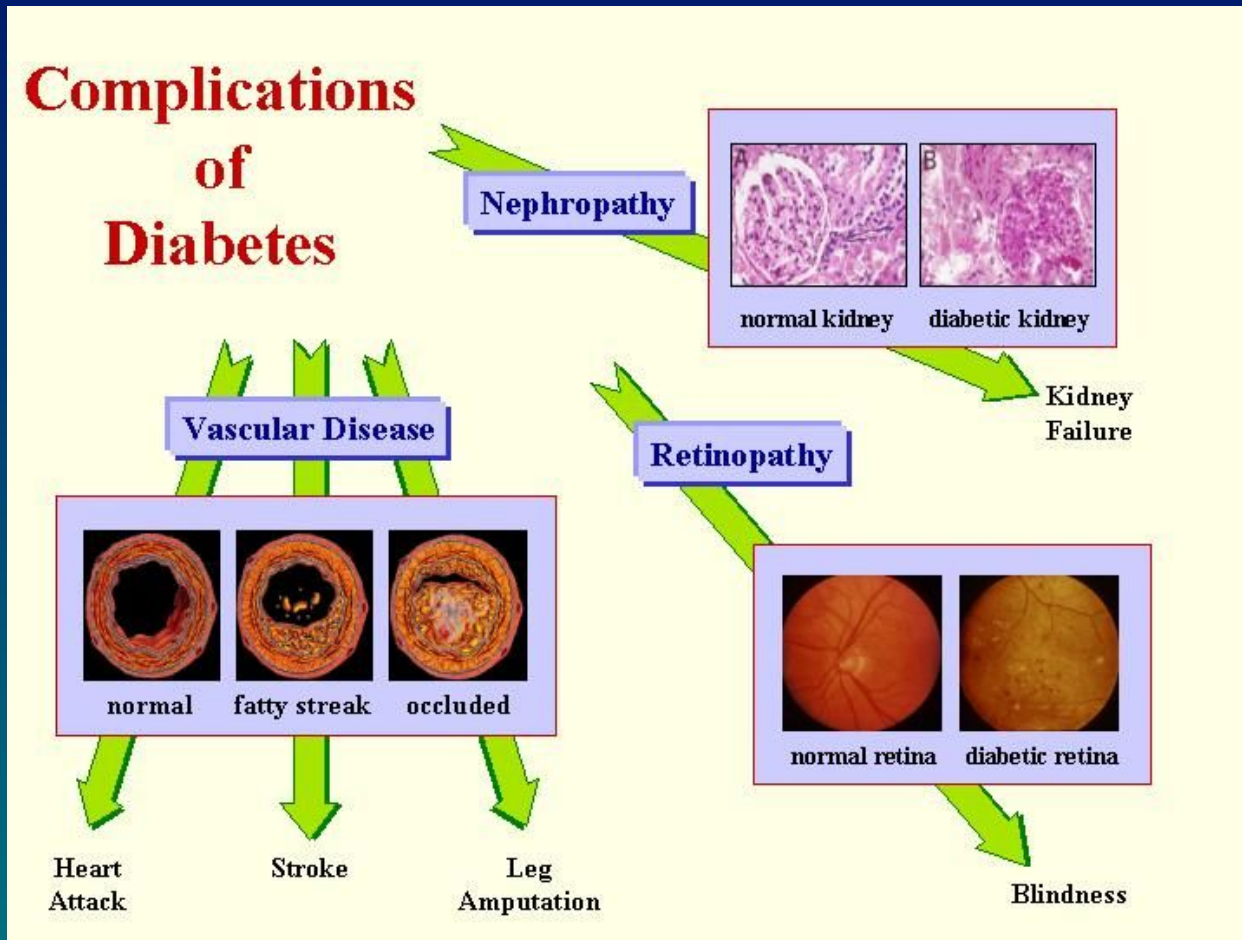


ФРАКЦИИ ГЕМОГЛОБИНА

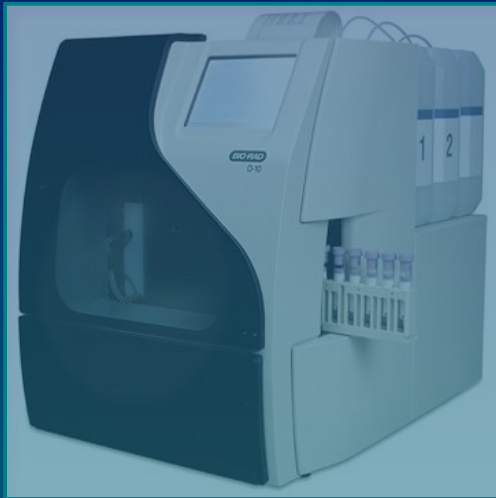


Диабет и HbA1c

Цель лечения диабета - снизить инвалидность и смертность, связанную с этим заболеванием



Преимущества использования анализатора Д-10 (Био-Рад)



**D-10
(BIO-RAD)**

- Возможность быстрого получения результата анализа
- Большие потоки анализов
- Встроенная система контроля качества
- Время одного исследования 3 мин
- Возможность транспортировки образцов
- Хроматограмма с четкой визуализацией по всем гемоглобиновым фракциям



МЕЖДУНАРОДНЫЕ СТАНДАРТЫ ЛЕЧЕНИЯ СД 2 типа

Биохим. показатели	ADA, 2005	AACE, 2002	IDF (Europe), 1999	Россия Нац. стандарты, 2002
HbA1c (%)	< 7	≤ 6,5	≤ 6,5	≤ 6,5
Глюкоза плазмы натощак (мм/л)	5,0 – 7,2	≤ 6,0	≤ 6,0	≤ 5,5
Глюкоза плазмы постпрандиальная (мм/л)	< 10	≤ 7,8	≤ 7,5	≤ 7,5
Глюкоза плазмы перед сном (мм/л)	6.0 – 8.3	NA	NA	6,0 – 7,0

ADA – Американская диабетологическая ассоциация

AACE – Американская ассоциация клинических эндокринологов

IDF – Международная федерация диабета



Спасибо за внимание!

