Лабораторная диагностика нарушений обмена углеводов

Углеводы

- не более 2% сухой массы тканей

(к примеру 45% белков)

Тем не менее выполняют целый ряд жизненноваж. функций (структурная, энергитическая и др)

Различают: моносахариды , олигосахариды, полисахариды.

Функции углеводов:

- 1. Энергитическая (окислительное их расщепление даёт организму 55-60% энергии (взр чел. в сутки необх 180г уг., 70% из них на цнс)
- 2.Структурная (гликопротеиды, например, рецепторы мембран клеток, гетерогликаны – гиалурон. к-та);
- 3.Резервная (гликаген, энергия и пластический материал, резервный углевод женского молока-гетеросахарид – лактоза)
- 4.Защитная (участие в иммунных реакциях, антитела);
- 5. Участие в синтезе нуклеиновых кислот (пентозы (рибозы и дезоксирибозы))
- 6. Поддержание гомеостаза (ест. ак –гепарин (гетерополисахарид), синтезируемый туч.кл. печени препятствует сверт. кр. в сосудах)
- 7. Обезвреживающая – создание глюкуроноидов в печени и обезвреживание токсич вешеств.)

Метаболизм углеводов складывается из

1.Расщепление в ЖКТ поступивших с пищей полисахаридов и дисахаридов до моносахаридав. Всасывание последних из кишечника в кровь.

2. Синтез и распад гликогена в тканях (печень и скелетные мышцы).

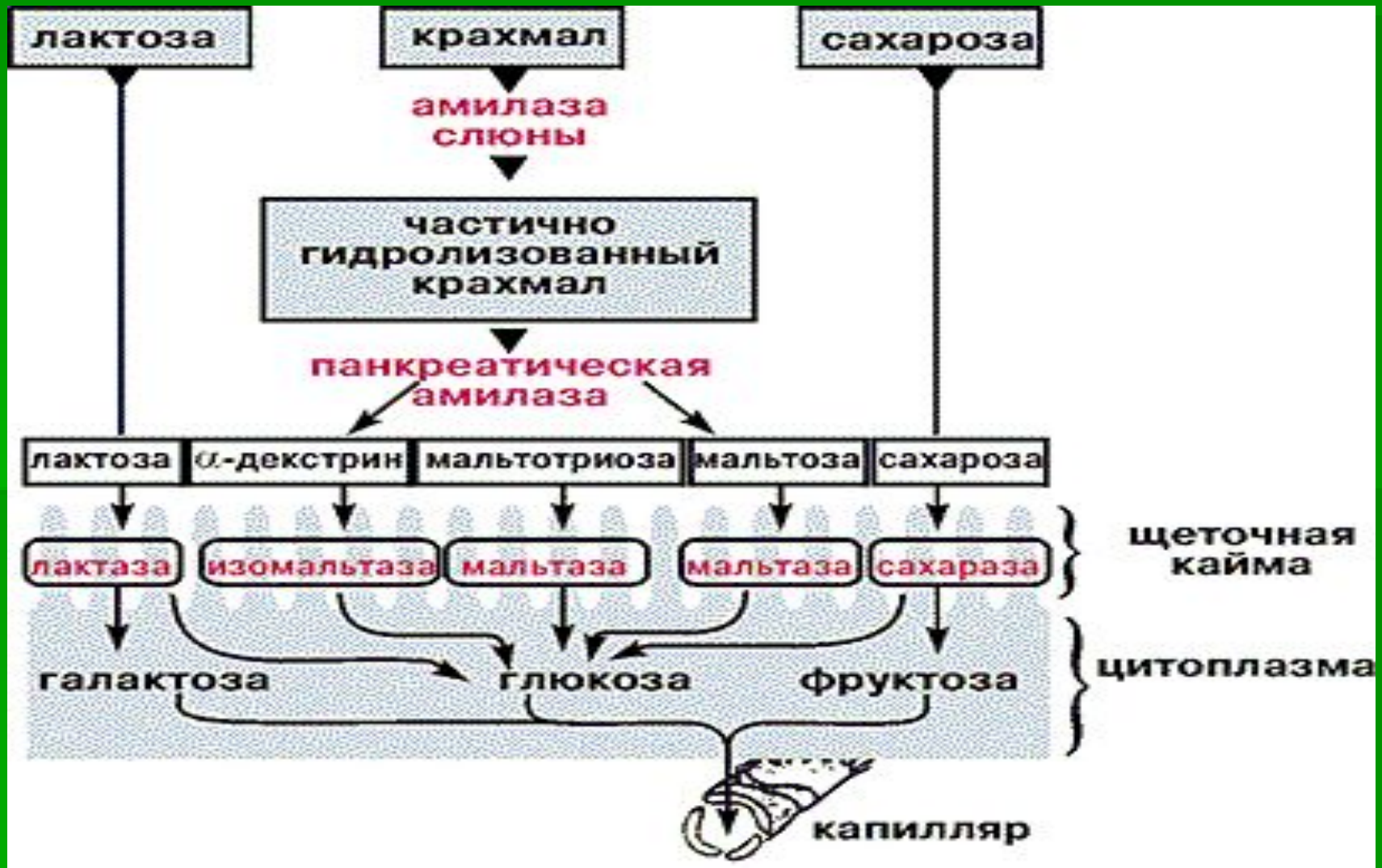
3.Анаэробное и аэробное расщепление глюкозы. Анаэробный гликолиз – 1 молекула гл. даёт 2молек. молоч. к-ты + 2 молек АТФ и 50ккал/моль (это главный путь получения энергии в отсутствии 02). Аэробное расщепление – до CO_2 и H_2O через цикл Кребса +24 АТФ = 38 АТФ

4. Взаимопревращение моносахаридов (например, в семенных пузырьках или глаз. яблоках глюкоза превращается в фруктозу)

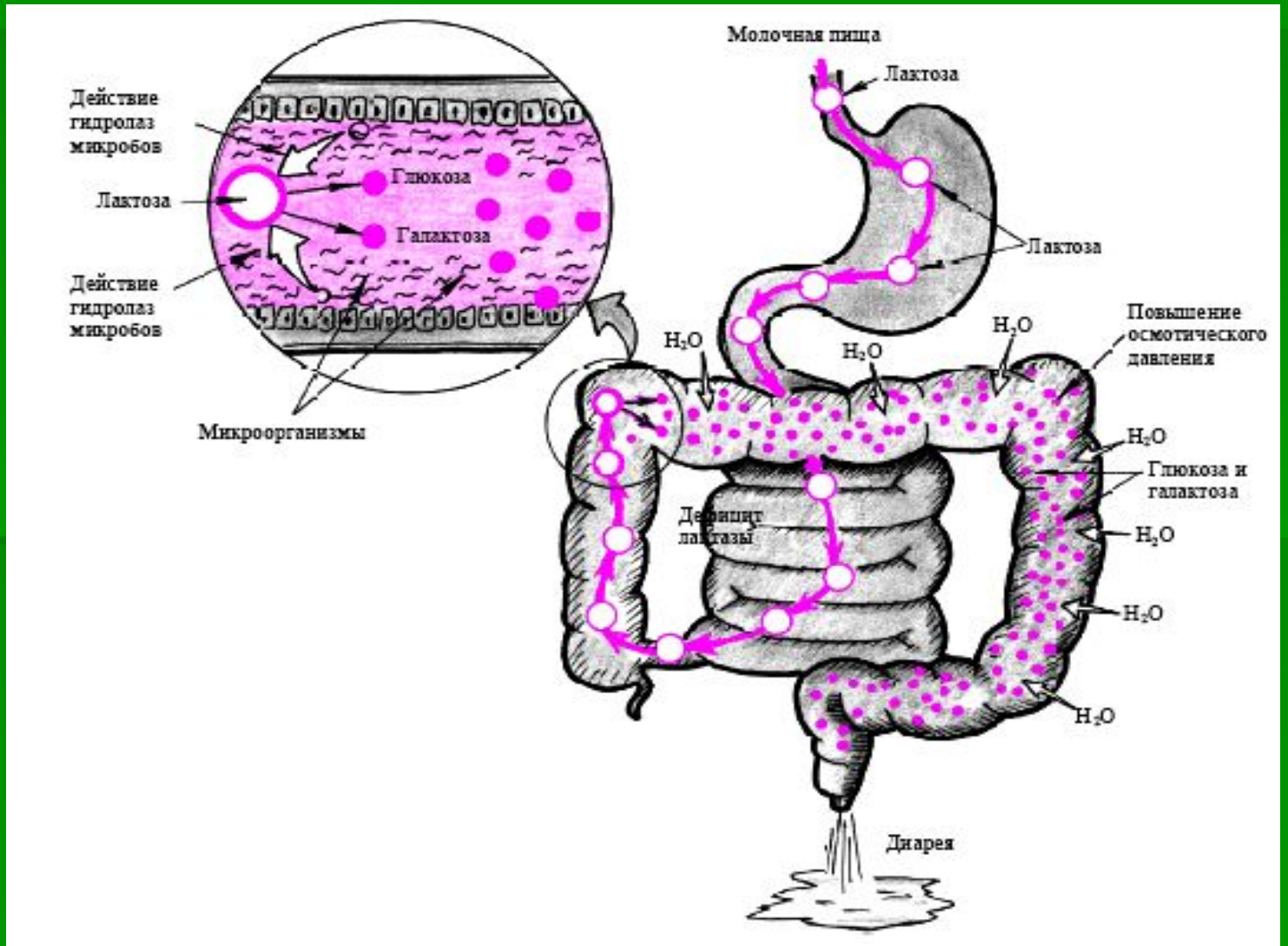
5. Аэробный метаболизм пирувата.(1 молек. гл – пируват окисляется до – CO_2 +H_20 чарез цикл Кребса и далее +38 АТФ (большинство клеток организма)

- 6.Глюконеогенез (начинается во время голодания, при истощении запасов гликогена или во время интенс. физ нагрузки в кл. печени или корковом веществе почек. Основной субстрат – пируват, лактат, глицерин, ЖК. Лактат путем Г. перерабатывается и ненакап в тканях и не развивается лактоацидоз))

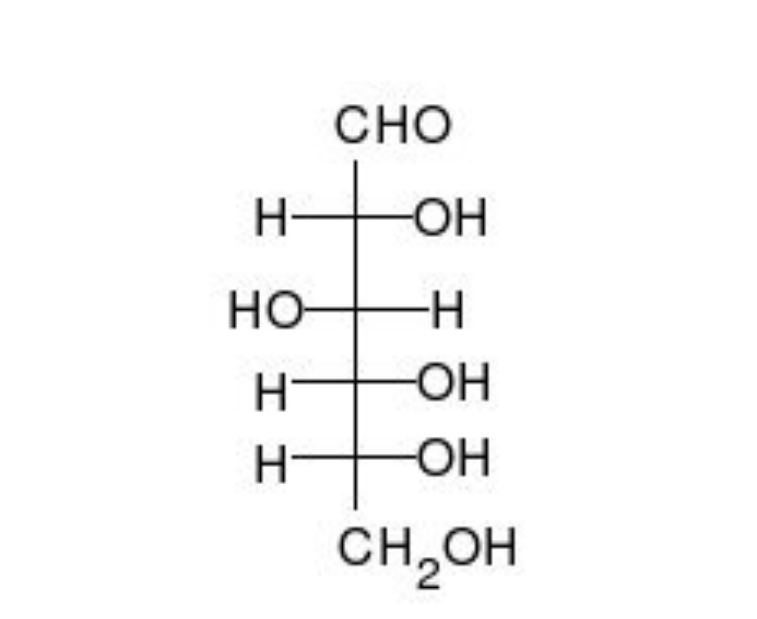
Переваривание и всасывание



Дисахаридазная недостаточность



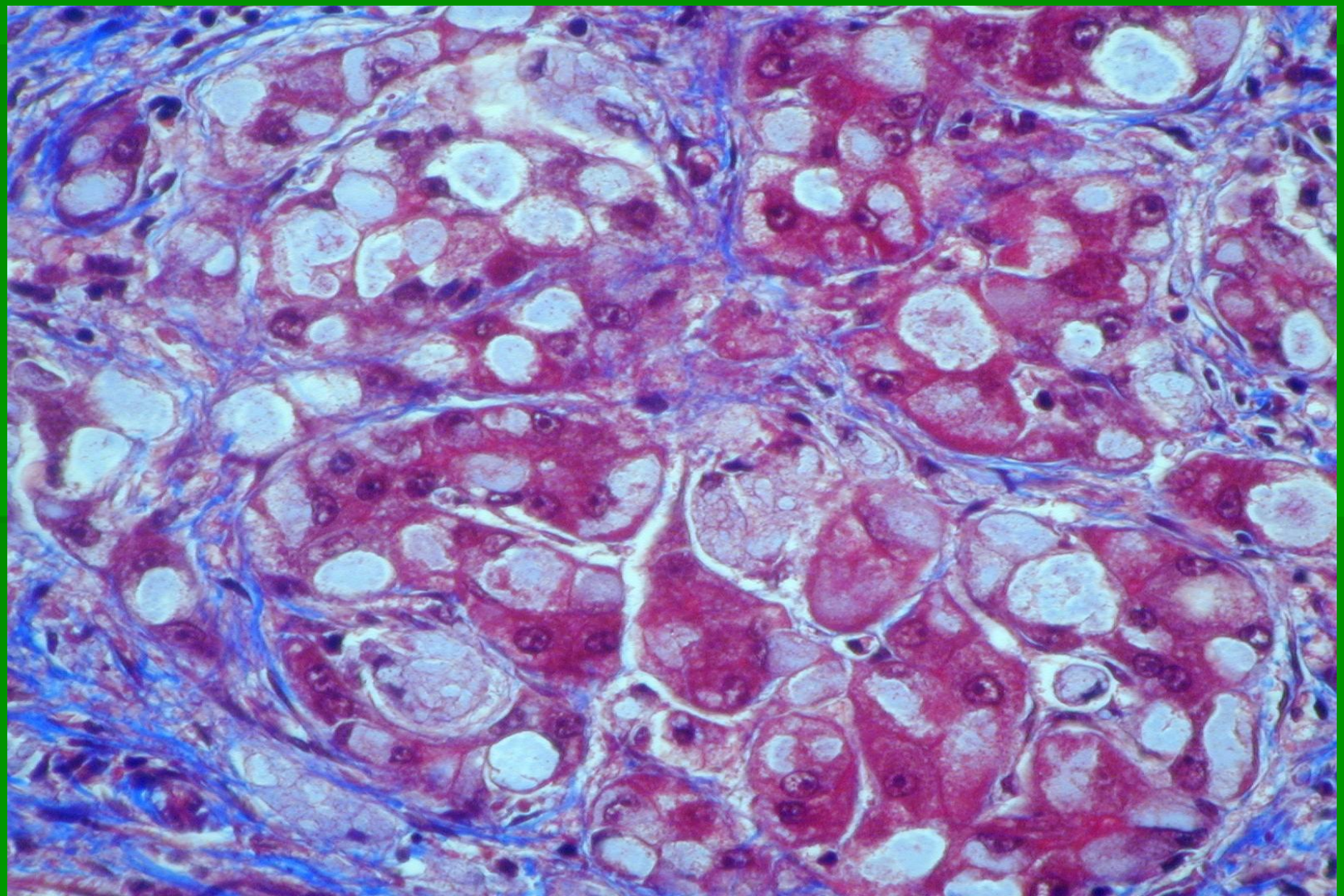
Большая часть углеводов, поступающих с пищей метаболизируются до глюкозы



Депонирование гликогена

- Гликоген- гл. резервный полисахарид в орг чел. и жив. В печени и скелетных мыш. (70 кг – 500г) Распад Г.- гликогенолиз – различается в печени и мышцах. В печени образ. Гл.-6 фосфат, который переходит в глюкозу, а в мышцах –в лактат.

Массивные отложения гликогена в цитоплазме гепатоцитов



ПОЧЕМУ ВАЖНА ГЛЮКОЗА?

ГЛЮКОЗА

O2

ЛАКТАТ ← Восстанавливается в отсутствии O2 — ПИРУВАТ

o2

АцетилКоА

Цикл Кребса

24 АТФ

Лактоацидоз – прямое следствие анаэробного гликолиза

а весь цикл 38АТФ

Пути поступления глюкозы в клетку

1. Активный транспорт , осуществляемый при участии Na-зависимой АТФ-азы

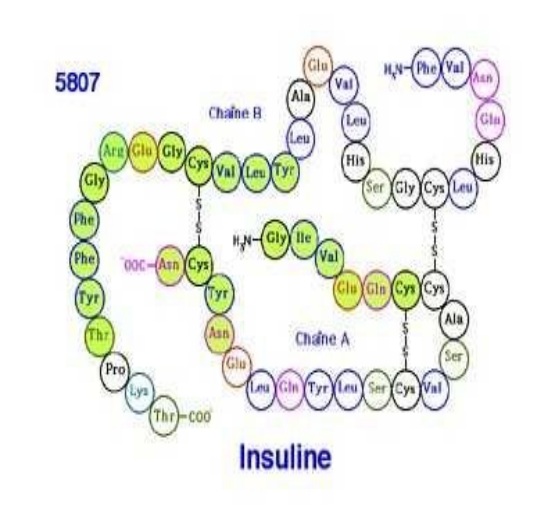
2. Облегченная диффузия , осуществляемая специальными белками-переносчиками , встроенными в мембрану таким образом, что они имеют сообщение и с внешней и с внутренней ее поверхностями (эритроциты)

Первый путь непосредственно с функциональной активностью инсулина не связан, а для второго инсулин является индуктором

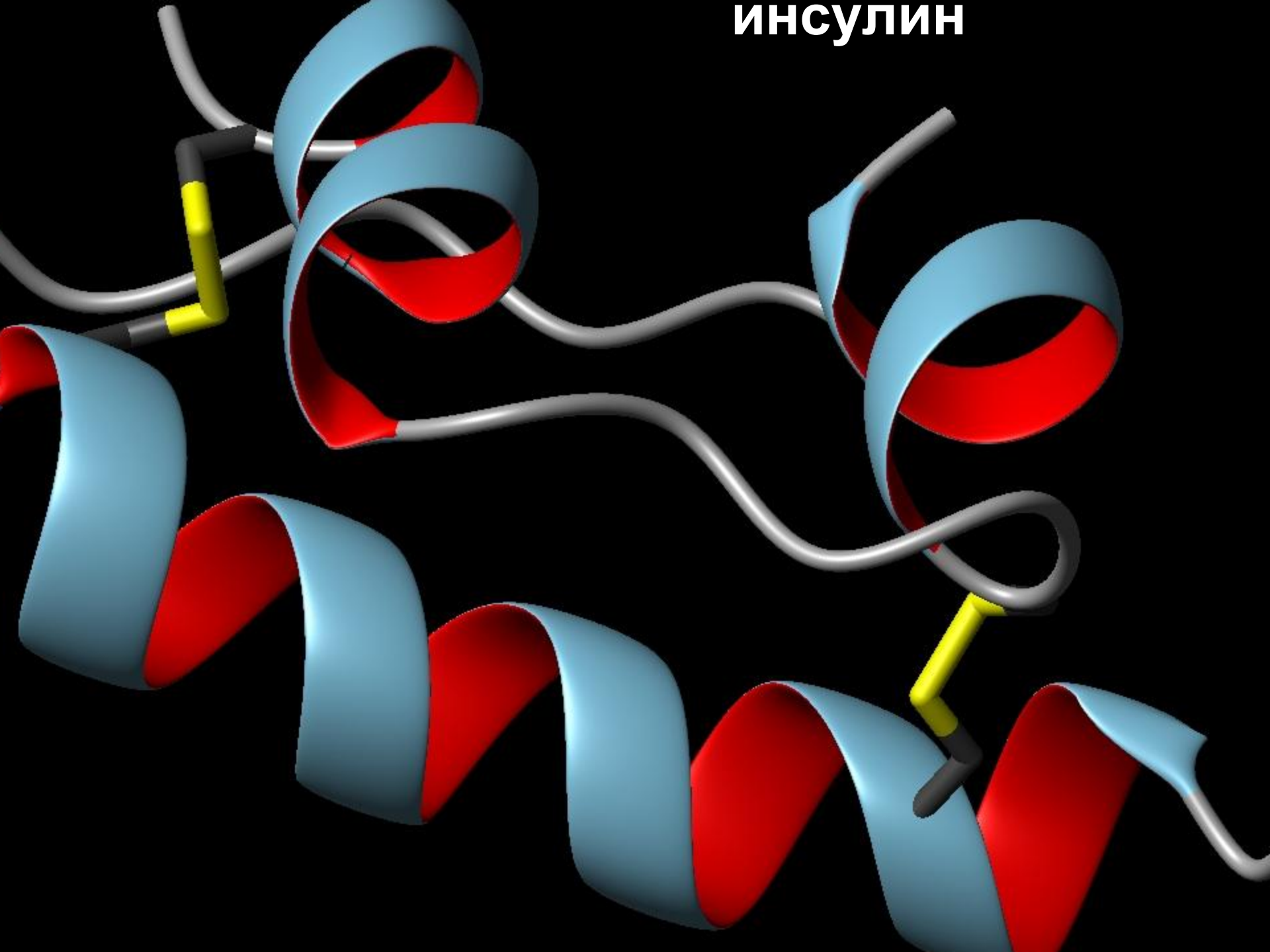
Клетки мозга потребляют глюкозу инсулин-независимым путем

Инсулин - главный регулятор метаболизма глюкозы

- Стимулирует перенос глюкозы через клеточные мембраны (жировой ткани, мышц) с помощью специальных белков переносчиков.
- Ингибирует ферменты глюконеогенеза.
- Активирует синтез гликогена в печени и ТГЛ.
- Стимулирует гликолиз (ферментативный процесс расщепления глюкозы без потребления кислорода с образованием молочной кислоты и АТФ)
- Стимулирует синтез АТФ, ДНК, РНК, что проявляется ускоренной пролиферацией клеток.



инсулин



Рецептор инсулиа

- Включает 2 субъединицы альфа и бетта, связанных дисульф. Мостиками.
- Альфа суб. – осуществляет связывание И.
- Бетта – трансмембранный белок, осущ. преобразование сигнала. Цитоплазматическая его часть обладает тирозинкиназной активностью
- ВЫПОЛНЯЕТ

1.Специфично распознаёт молекулы И и свзывания с ним.

2. Опосредует передачу сигнала , направленного на активацию внутрикл. обменных проц.

3 Осуществляет эндоцитоз – погружение внутрь клетки всего комплекса.

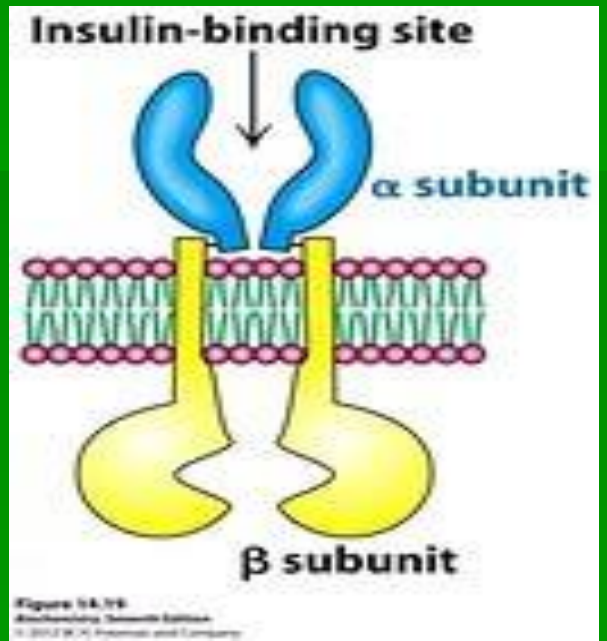
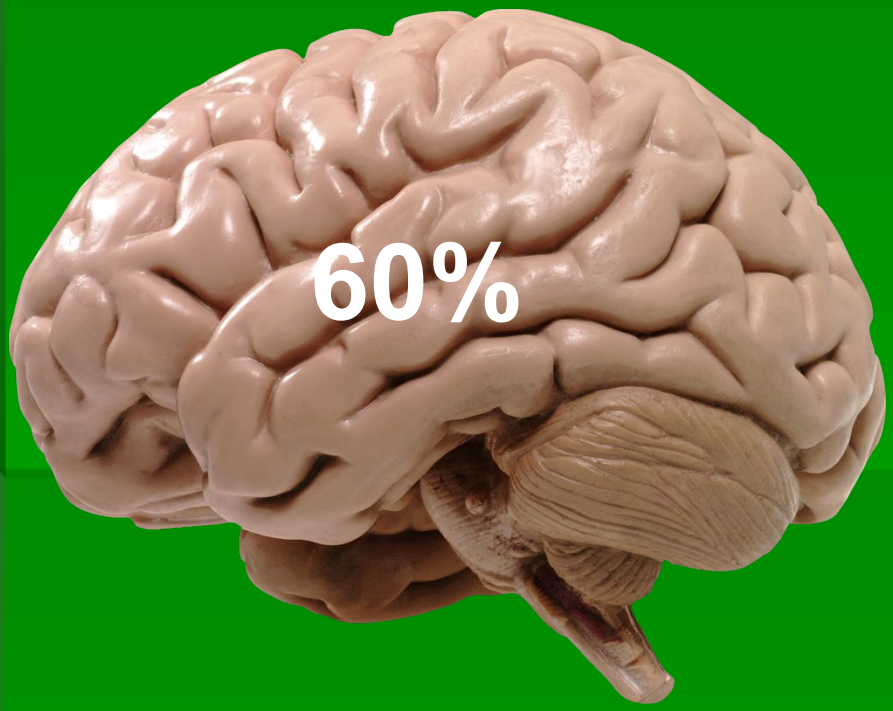


Рис.1. Физиологическая секреция инсулина

Потребление глюкозы



Важность поддержания нормального уровня глюкозы в крови

- Нормальное функционирование мозга (не менее 3 ммоль/л)
- Превышение концентрации ведет к относительной дегидратации
- Превышение почечного порога приводит к глюкозурии, потере источника энергии

Референтные значения содержания глюкозы натощак

- Сыворотка или плазма 3,8 – 6,1 ммоль/л
- Цельная кровь 3,3 – 5,5 ммоль/л
- В артериальной крови содержание выше, чем в венозной

регулирование содержания глюкозы сложный мультиорганный процесс

- **Пищеварительная система**
  - **Абсорбция глюкозы**
  - ***Гормоны-инкретины***
- **Центральная нервная система**
  - **Прием пищи и насыщение**
  - **Гормональная регуляция**
- **Поджелудочная железа**
  - **β-клетки: секреция инсулина**
  - **α-клетки: секреция глюкагона**
- **Периферические ткани-мишени**
  - **Захват и утилизация глюкозы мышечной и жировой тканью**
  - **Глюконеогенез**

Гормональный контроль концентрации глюкозы в крови

Название гормона	Место синтеза	Синтез в ответ на	Влияние на концентрацию глюкозы в крови
Инсулин	β-клетки pancreas	повышение содержания глюкозы в крови	снижает
Глюкагон	α-клетки pancreas	понижение содержания глюкозы в крови	повышает
Кортизол	Кора надпочечников	Стресс или понижение содержания глюкозы	повышает
Адреналин	Мозговой слой надпочечников	Стресс	повышает
Гормон роста	Передняя доля гипофиза	Стресс или понижение содержания глюкозы	повышает

Причины патологических изменений уровня глюкозы в крови

Недостаток или избыток одного из гормонов, участвующих в регуляции этого процесса.

Сахарный диабет –

группа метаболических заболеваний, характеризующихся гипергликемией, которая является результатом дефектов секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов (ВОЗ, 1999).

Краткая история диабетологии

X век Аравия

Авиценна. Его труды содержали клинические определения, включая сладкую мочу, описание гангрены и импотенции как осложнений диабета

XVII век Англия

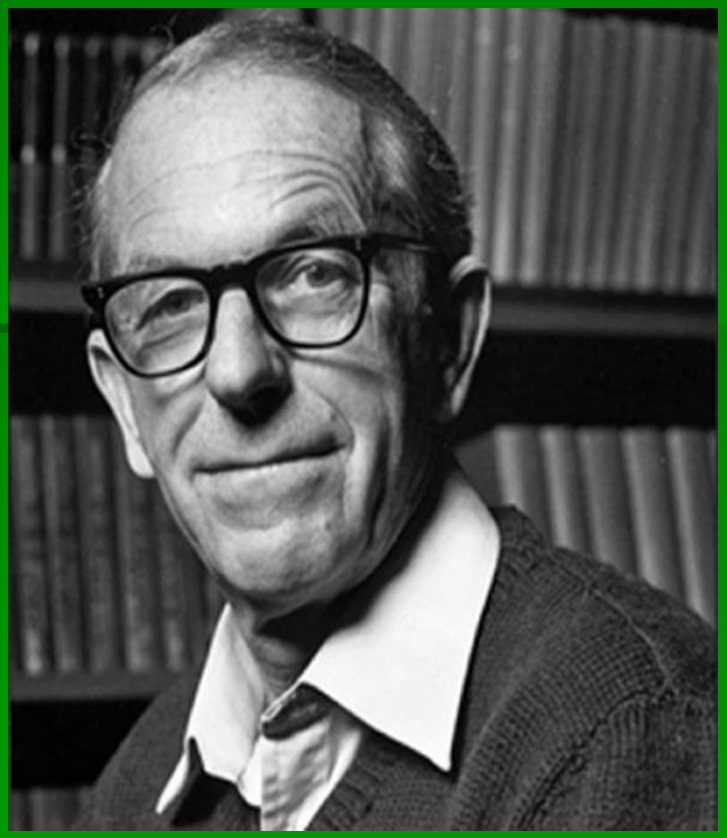
Томас Уиллис упоминал: «...моча больных диабетом содержит сахар»

Томас Коули писал: "...сахарный диабет может быть следствием поражения поджелудочной железы".

- **1835г. Амброзиони – впервые указал на повышение глюкозы в крови**
- **1869г. Лангерганс – описал панкреатические островки**

- 1909г.Де Мейер присвоил гипотетическому гормону ПЖЖ название инсулин (insula-островок)
- 1913г. Банг – предложил метод количественного определения концентрации глюкозы в крови
- 1921г. Бантинг и Бест – выделили инсулин из ПЖЖ теленка и ввели его панкреатэктомированной собаке. 1922 г. Нобелевская премия по медицине.

Чарльз Бест (1899-1978гг) и Фредерик Бантинг (1891-1941гг) 1922г.



Сангер (Sanger) Фредерик

Нобелевская премия по химии (1958) «за работы по определению структур белков, особенно инсулина».

LEONARD THOMPSON
First patient to receive insulin in Toronto.

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА ВОЗ 1999г.

- ✔ **Сахарный диабет 1 типа**

деструкция β-клеток поджелудочной железы, приводящая к развитию абсолютного дефицита инсулина

10-15% от общего числа больных СД

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

- ✔ **Сахарный диабет 2 типа**

Преимущественная инсулинорезистентность и относительная недостаточность инсулина

85-90% от общего числа больных СД

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

- ***Гестационный сахарный диабет***

У 30-50% женщин с гестационным диабетом впоследствие развивается СД 2

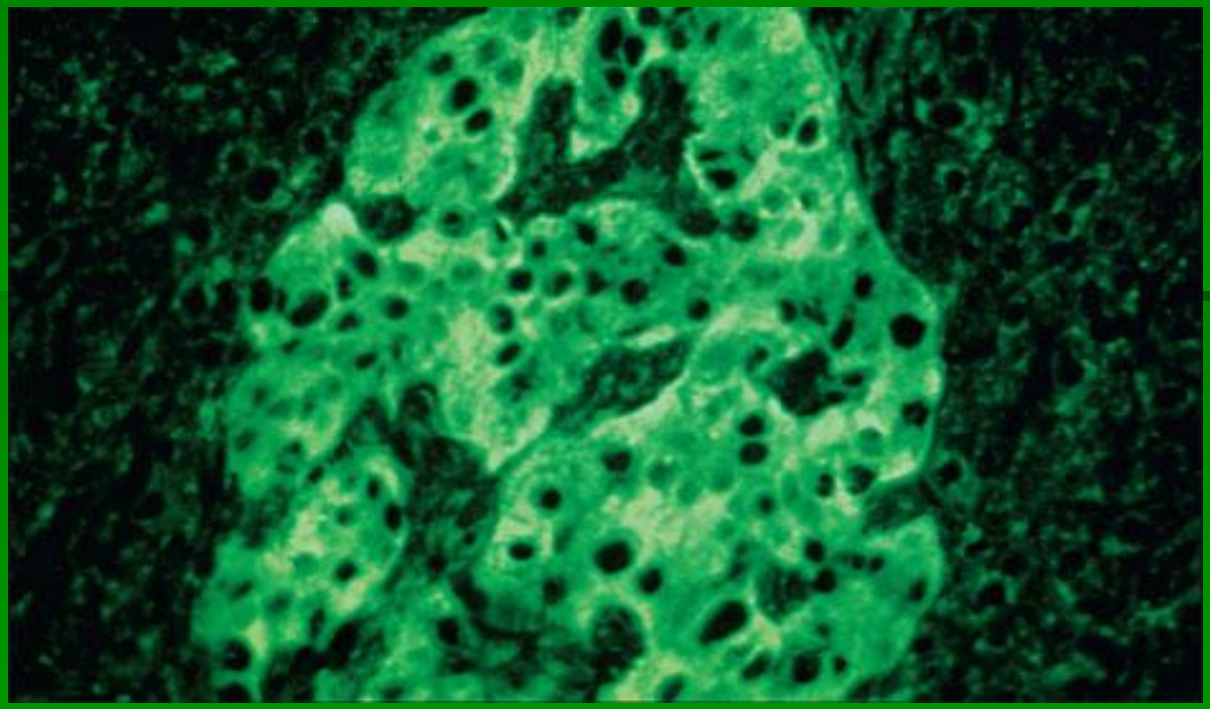
ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

✔ Другие типы сахарного диабета

1. Генетические дефекты функции β-клеток (MODY)
2. Генетические дефекты действия инсулина
3. Болезни экзокринной части поджелудочной железы
4. Эндокринопатии
5. Индуцированный лекарствами или химическими веществами СД
6. СД, индуцированный инфекциями
7. Необычные формы иммуно-опосредованного СД
8. Генетические синдромы, включающие СД (с-м Дауна, Клайнфельтера, Тернера, порфирия и др.)

Особенности СД 1

- Генетическая предрасположенность
- Пожизненная потребность в инсулине
- Склонность к кетоацидозу



Микрофотография островка Лангерганса, инкубированного с кровью больного диабетом 1-го типа. Зеленые флуоресцентные пятна — аутоантитела, темные области — места, где нет островков

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ I-го типа

Сахарный диабет I-го типа часто называют инсулинзависимым. При этом заболевании поджелудочная железа перестает вырабатывать инсулин. Нет инсулина – закрыты каналы для прохода глюкозы внутрь клеток организма. Клетки начинают голодать, а кровь, напротив, перенасыщается глюкозой. Единственный выход в такой ситуации - вводить инсулин регулярно и пожизненно.

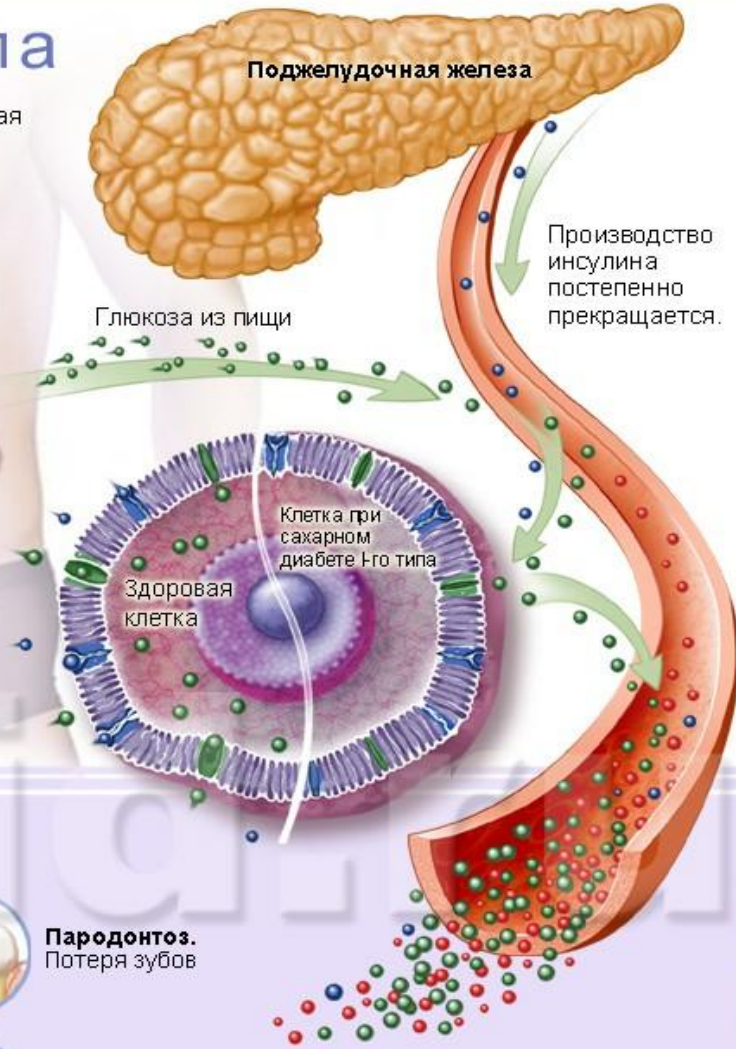
Это аутоиммунное заболевание. Иммунная система по неизвестной пока причине начинает уничтожать клетки поджелудочной железы, вырабатывающие инсулин. Когда погибает 97 % клеток, развивается клиническая картина диабета.

Диабет I-го типа пока НЕИЗЛЕЧИМ

Без инсулина при этом типе диабета очень быстро наступает тяжелая инвалидность, а затем летальный исход.

Если вводить инсулин, возможна долгая и полноценная жизнь.

Постоянно высокий уровень глюкозы в крови приводит к целому ряду осложнений.



КРАТКОСРОЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

* **Гипогликемическая кома.**
Развивается быстро, пациент резко чувствует голод, кружится голова, развивается озноб. Затем человек теряет сознание и покрывается обильным холодным потом.

* **Гипергликемическая кома**.
Развивается постепенно на фоне жажды и сухости во рту. После утраты сознания кожа сухая и теплая, изо рта запах ацетона или яблок.

ДОЛГОСРОЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

следствия диабетической ангиопатии

Диабетическая ретинопатия.
Поражение сетчатки, слепота

Диабетическая кардиомиопатия.
Поражение сердца, инфаркт

Диабетическая нефропатия.
Поражение почек, почечная недостаточность

Пародонтоз.
Потеря зубов

Энцефалопатия.
Слабоумие

Трофические язвы.
Вплоть до ампутации конечностей.

© 2009 ООО "ABC". Любое использование возможно только с письменного разрешения редакции. По всем вопросам перепечатки и продажи обращаться sales@abc-gid.ru

Диабетический кетоацидоз

Энергетический голод

Липолиз

↑ β-окисления

ацетилКоА

ЦТК печень

кетокислоты

ацидоз

Дыхание Куссмауля

Гликогенолиз

Рост гипергликемии

Рост осмотич. давл.

Глюкозурия, осмот. диурез

Потеря калия

Глюконеогенез

Катаболизм аминок-т

Рост мочевины в крови

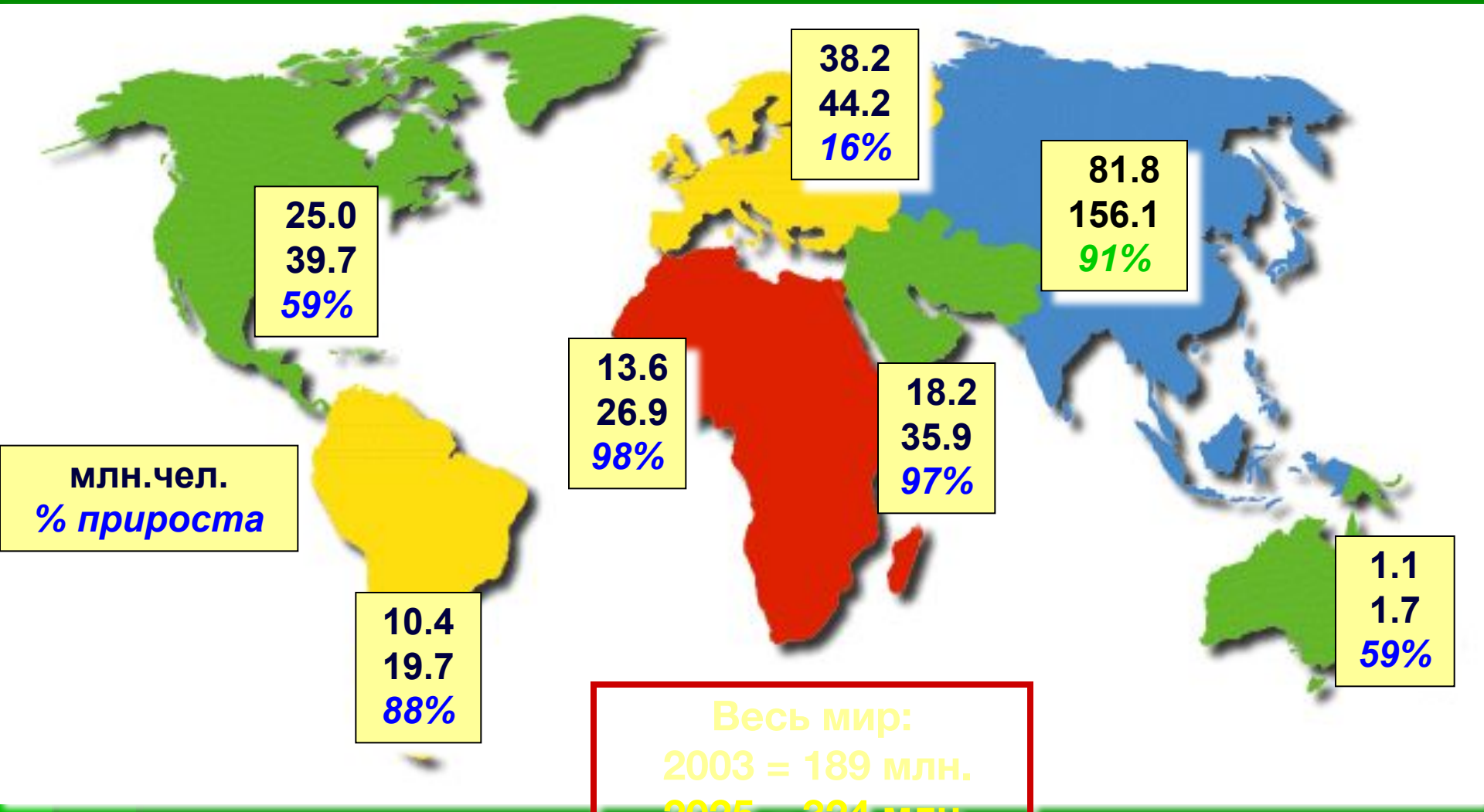
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА

особенности патогенеза,

принципы терапии,

что нового

ожидаемая эпидемия СД 2 в 2003-2025 гг.

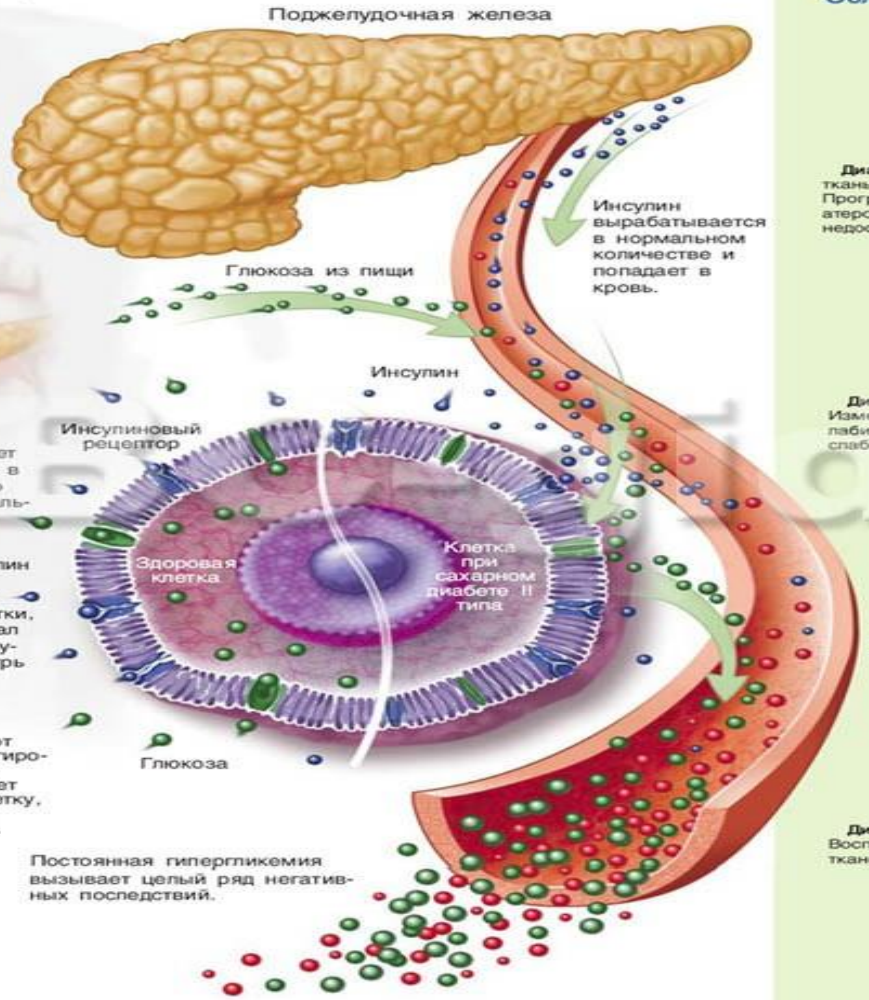


Весь мир:
2003 = 189 млн.
2025 = 324 млн.

IDF Diabetes Atlas. www.eatlas.idf.org

ЧТО БЫВАЕТ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ II-го типа

Эта болезнь развивается чаще всего у людей с избыточным весом из-за нарушений в обмене веществ. Обычно встречается в составе метаболического синдрома – совокупности ожирения, гипертонии и атеросклероза. Протекает на фоне нормальной или даже повышенной выработки инсулина. Если не принимать сахароснижающие препараты и продолжать злоупотреблять пищей, богатой простыми углеводами, со временем поджелудочная железа истощится и потребуются инъекции инсулина.



Глюкоза не может сама проникнуть в клетку. Для этого ей нужен специальный проводник - инсулин.

Как только инсулин связывается с рецепторами на поверхности клетки, открывается канал для входа молекулы глюкозы внутрь клетки.

При сахарном диабете II типа рецепторы теряют способность реагировать на инсулин. Глюкоза не может проникнуть в клетку, нарастает ее уровень в крови.

Постоянная гипергликемия вызывает целый ряд негативных последствий.

Симптомы: три "П"

* Полиурия (усиленное и учащенное мочеотделение, в том числе ночью)
* Полидипсия (постоянная неутолимая жажда)
* Полифагия (постоянный неутолимый голод)

Осложнения

Диабетическая кардиомиопатия Мышечная ткань сердца замещается соединительной. Прогрессируют ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, гипертония. Результат: сердечная недостаточность, высокий риск смерти.

Диабетическая энцефалопатия Изменяется психика, наступает эмоциональная лабильность или депрессия. Результат: слабоумие.

Диабетическая нефропатия Почки начинают пропускать белок в мочу. Результат: хроническая почечная недостаточность.

Диабетический пародонтоз Воспаление и дистрофия окружающих зубы тканей. Результат: потеря зубов.

Диабетическая ретинопатия Поражение сосудов сетчатки глаза. Результат: постепенное снижение, а затем и полная потеря зрения.

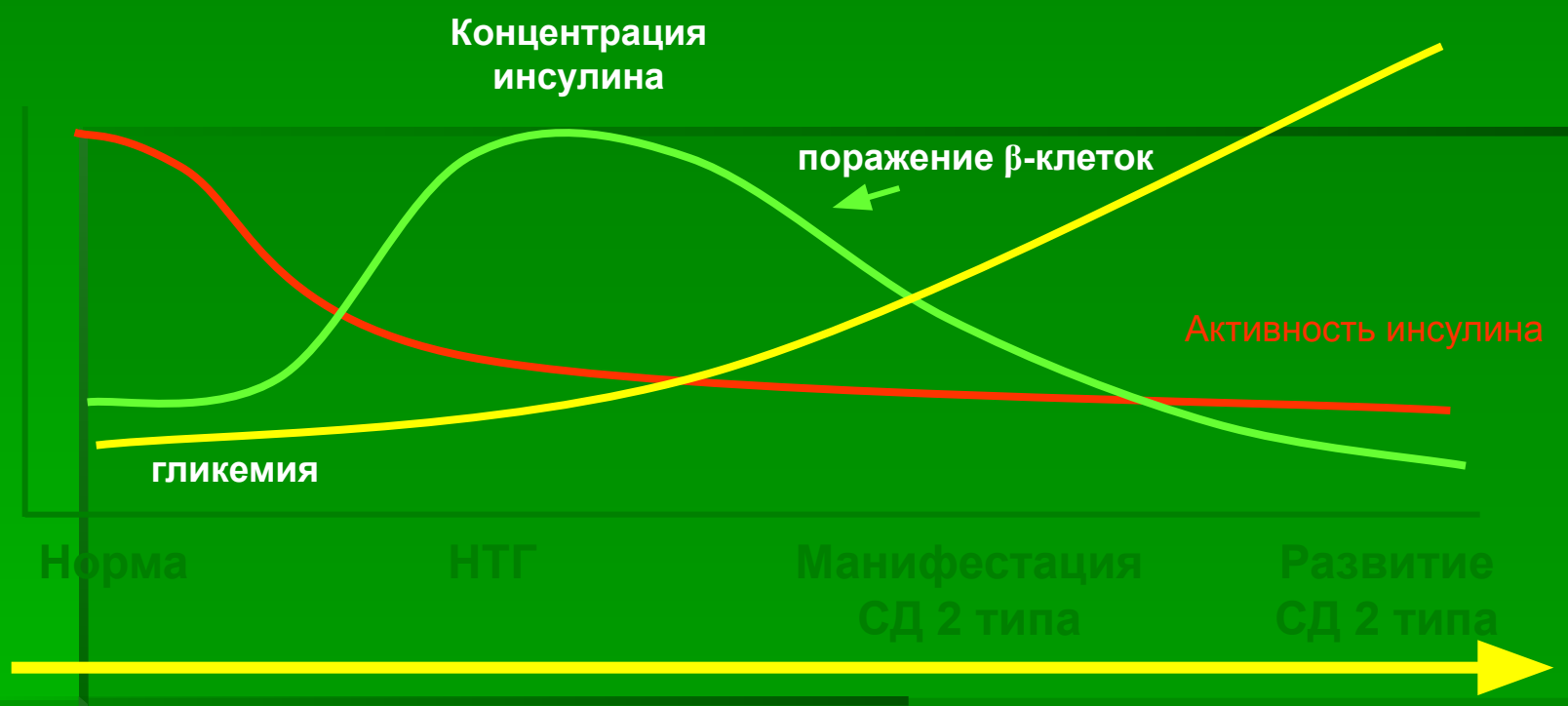
Диабет II-го типа излечим, особенно на ранних стадиях.

Но если тянуть с визитом к врачу и не соблюдать диету, постепенно развиваются необратимые изменения в разных органах и системах.

Текст: Алексей Водовозов. Художник: Андрей Грищенко

© 2009 ООО "ABC". Любое использование возможно только с письменного разрешения редакции. По всем вопросам перепечатки и покупки обращаться sales@abc-gid.ru

стадии развития СД типа 2



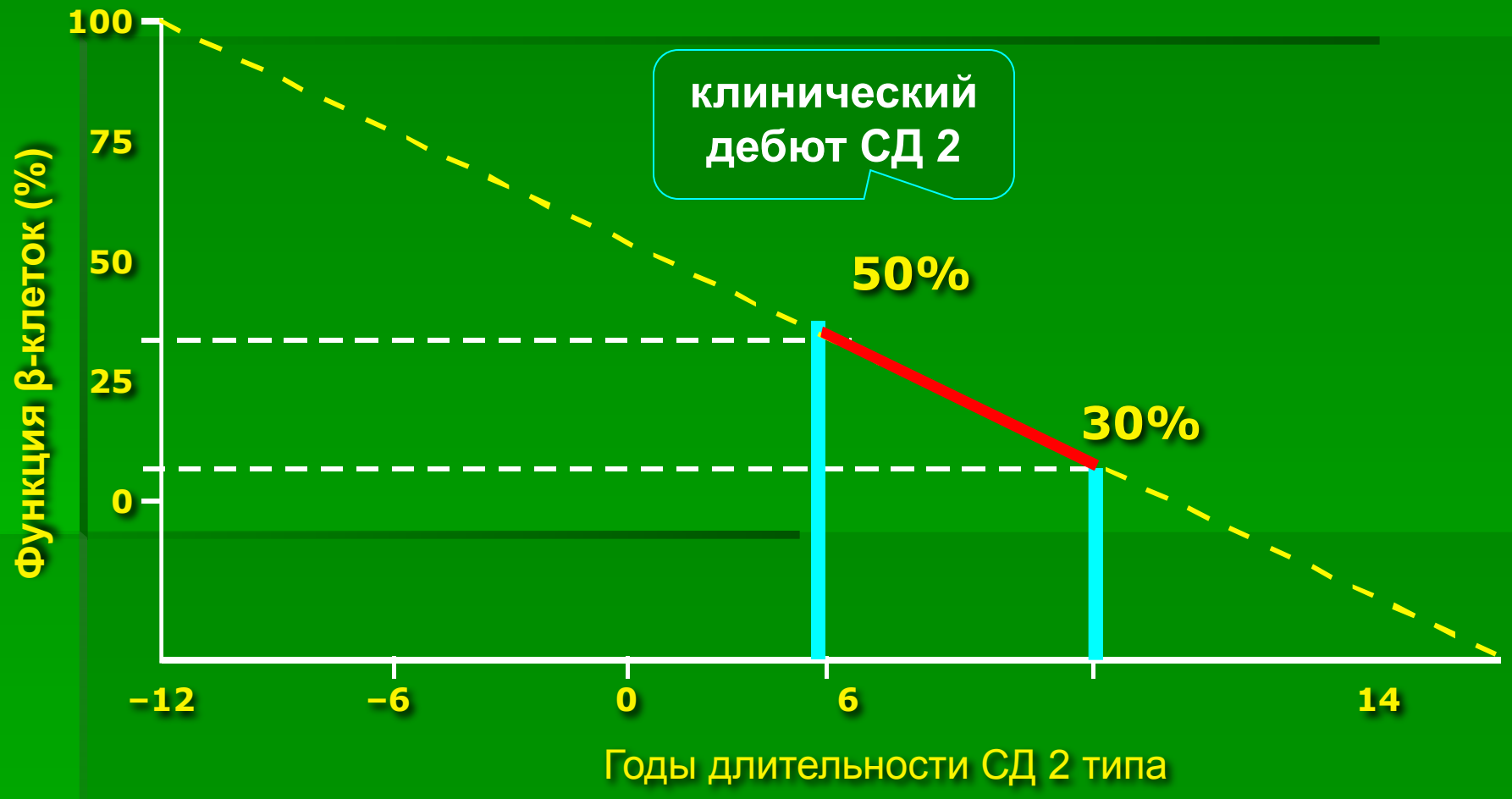
инсулинорезистентность + Повреждение β-клеток

Ожирение
Низкая физическая активность
Неправильнаое питание
Гестационный СД

Глюкозотоксичность
Липотоксичность
Аутоантитела
Генетическая предрасположенность

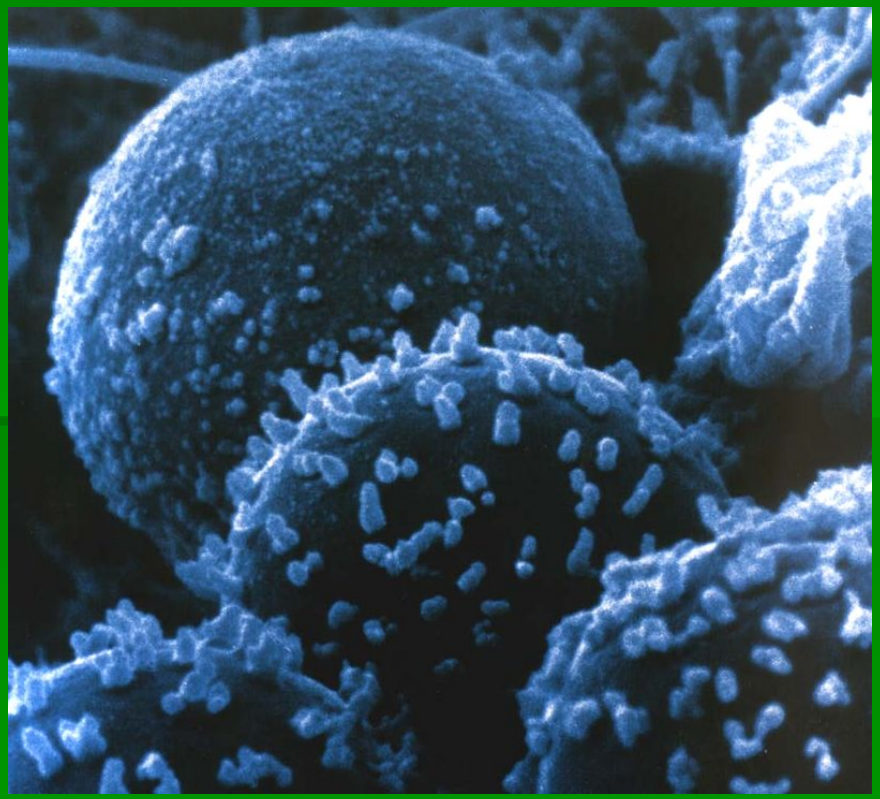
DeFronzo et al. Diabetes Care 1992;15:318-68

снижение функции β-клеток при сахарном диабете типа **2**



β-клетки поджелудочной железы

β-клетки поджелудочной железы в разной степени активности у больных с сахарным диабетом 2 типа



Увеличение х 25300

Признаки и симптомы нелеченногое диабета

- Глюкозурия
- Полиурия
- Полидипсия
- Дегидратация

особенности СД **2** типа

- поздняя выявляемость
- «ничего не болит»
- комбинация и усиление различных факторов сердечно-сосудистого риска
- основной причиной гибели больных являются сердечно-сосудистые заболевания

4 10 2007

Диагностика сахарного диабета
(международный экспертный комитет по диагностике и класификации диабета)

- Тестирование в здоровой популяции:
- Возраст более 45 лет (1 раз в 3 года)
- В более раннем возрасте при ожирении, наследственной отягощенности, гестационном диабете в анамнезе, рождении ребенка весом более 4,5 кг, гипертонии, гиперлипидемии,

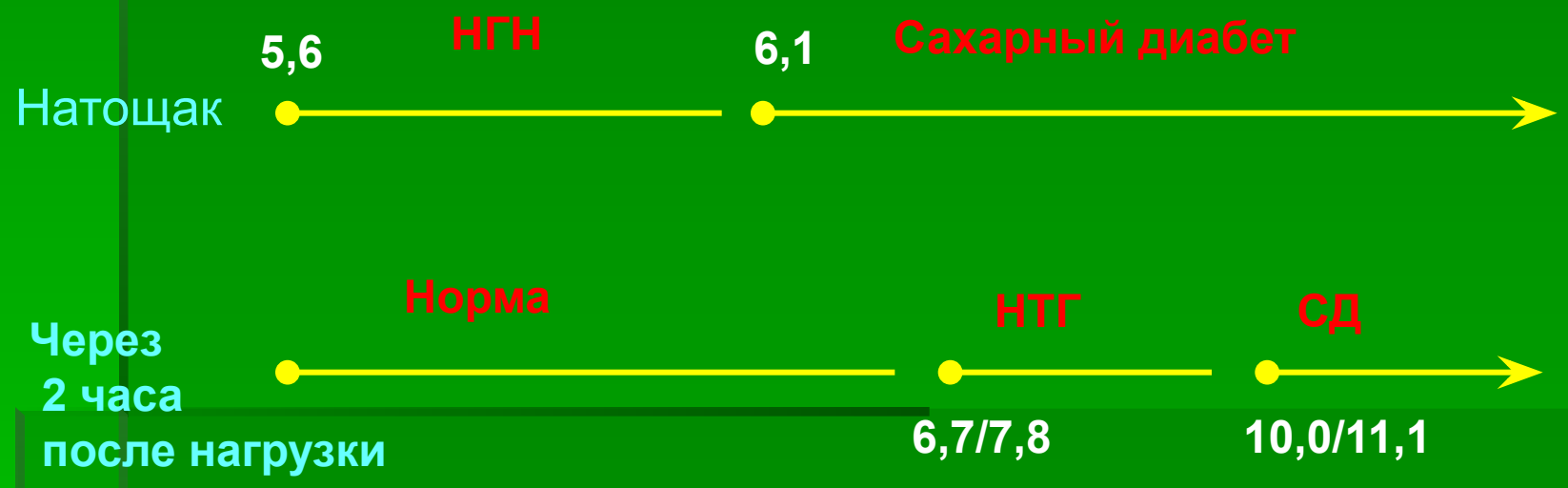
Диагностические критерии СД и других нарушений углеводного обмена

	Концентрация глюкозы в ммоль/л		
	Цельная кровь		Плазма
Сахарный диабет	венозная	капиллярная	венозная
Натощак	≥6,1	≥6,1	≥7,0
Через 2 часа после нагрузки глюкозой	≥10,0	≥11,1	≥11,1
Нарушенная толерантность к глюкозе			
Натощак	<6,1	<6,1	<7,0
Через 2 часа после нагрузки глюкозой	≥6,7 и <10,0	≥7,8 и <11,1	≥7,8 и <11,1
Нарушенная гликемия натощак			
Натощак	≥5,6 и <6,1	≥5,6 и <6,1	≥6,1 и <7,0
Через 2 часа после нагрузки глюкозой	<6,7	<7,8	<7,8

WHO, report of a WHO consultation, 1999

Диагностические критерии сахарного диабета и других категорий гипергликемии ***(ВОЗ,1999)***

Гликемия в цельной венозной /капиллярной крови, ммоль/л



СД – сахарный диабет
НГН – нарушенная гликемия натощак
НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе

Оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ)

Проводится для уточнения диагноза, в группах риска или при сомнительных значениях гликемии
Гликемия определяется до и через 2 часа после нагрузки глюкозой
Для взрослых – 75 граммов глюкозы, растворенных в 300 мл воды, выпивается в течение 3-5 минут

ОГТТ, ошибки

- Стандартное количество глюкозы-75 граммов!
- До проведения теста нельзя соблюдать диету!
- Проводится только для уточнения диагноза!
- Во время проведения теста нельзя курить (!), нельзя выполнять физические нагрузки (!), нельзя принимать пищу (!)

динамика развития нарушений углеводного обмена

норма ⇄ НТГ ⇄ СД 2 типа → осложнения → инвалидность смерть

первичная профилактика

Вторичная профилактика

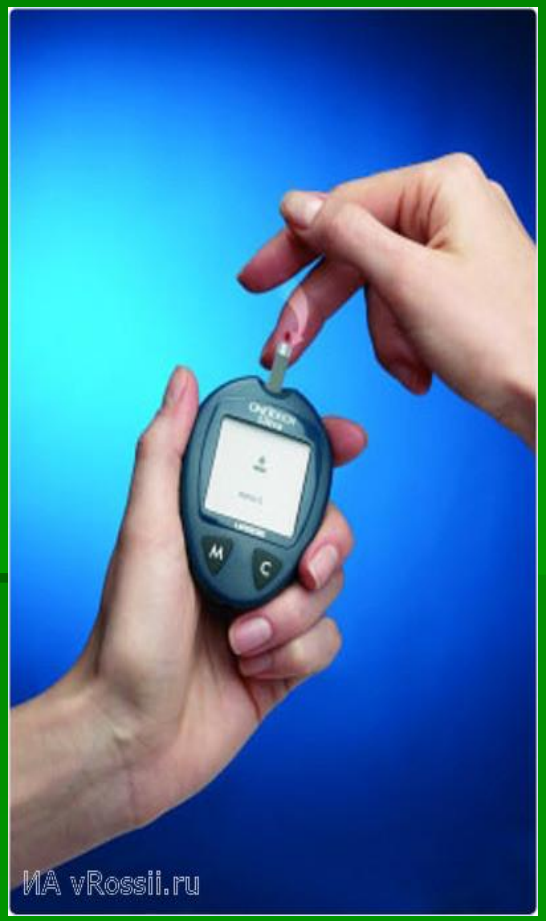
Третичная профилактика

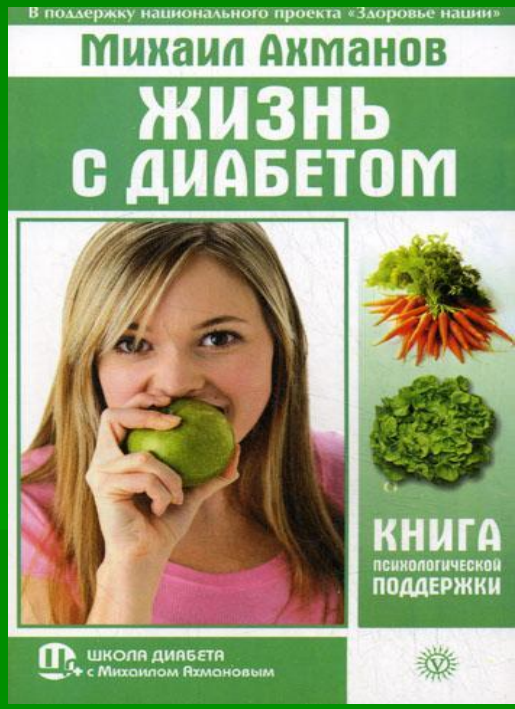
ЛЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Пирамида здорового питания

В пирамиде использован принцип светофора: зеленый — можно, желтый — осторожно, красный — берегись. Зеленая часть включает хлеб, крупы, макаронные изделия, картофель, овощи и фрукты. Они должны составлять основу рациона. В желтой — мясо, рыба, молочные продукты, их следует употреблять значительно меньше. В красной — масло, сахар, кондитерские изделия и другие сладости, потребление которых должно быть ограничено.

Контроль за лечением

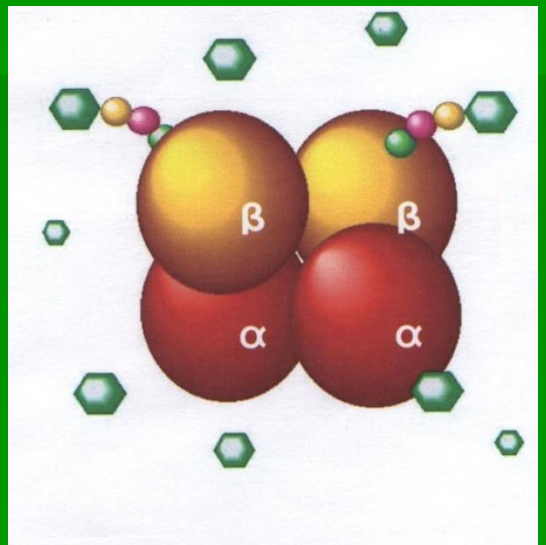




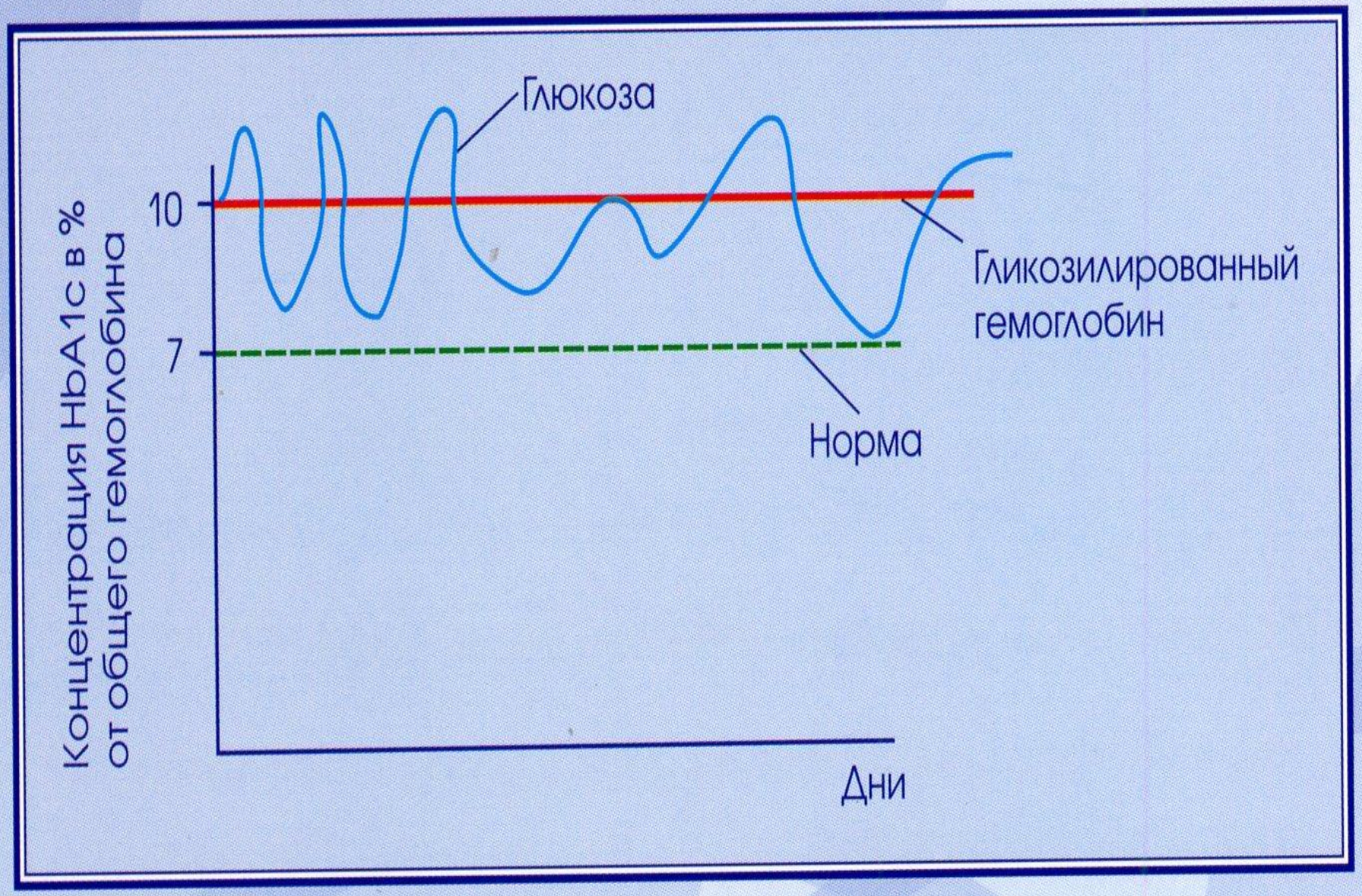
Гликозилированный гемоглобин HвA1c

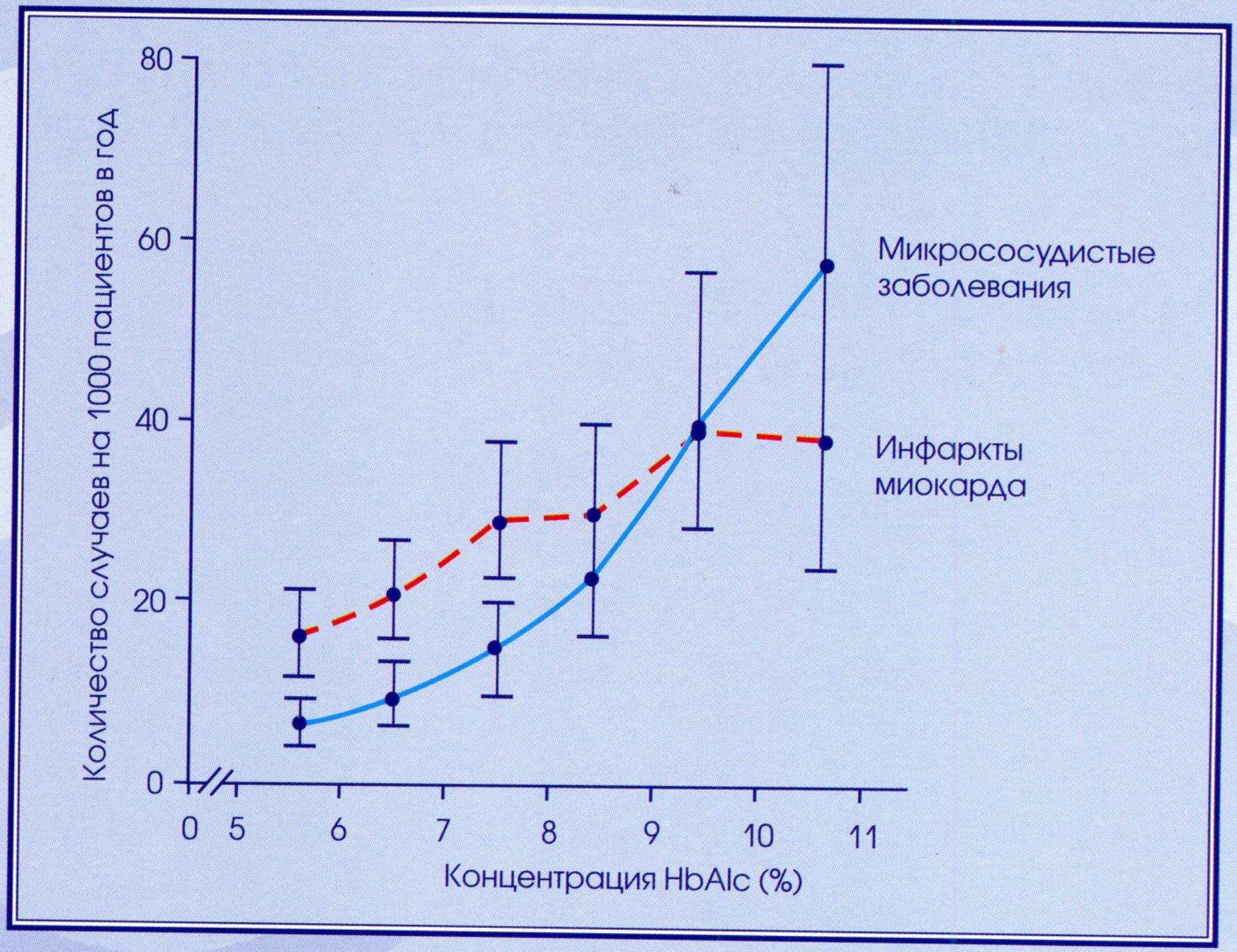
Важный параметр, используемый для коррекции уровня глюкозы при лечении диабета.

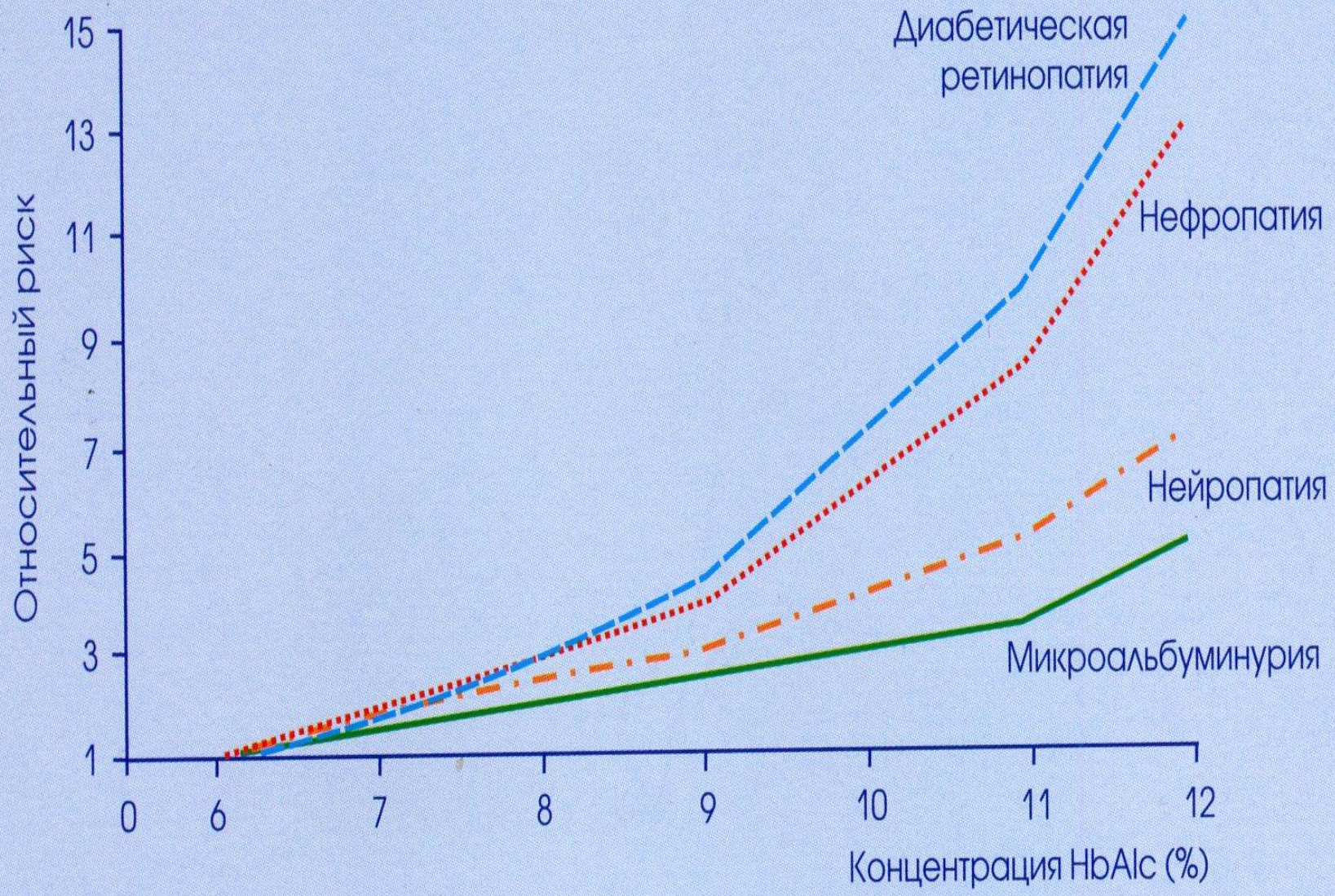
- **Измерение HbA1используется для мониторинга среднего уровня глюкозы за последние 6-8 недель**
- **Нормальный интервал – 4-6%, уровень >7% свидетельствует о гипергликемии за последние 6-8 недель**



Сравнение динамики концентраций глюкозы и HbA1c

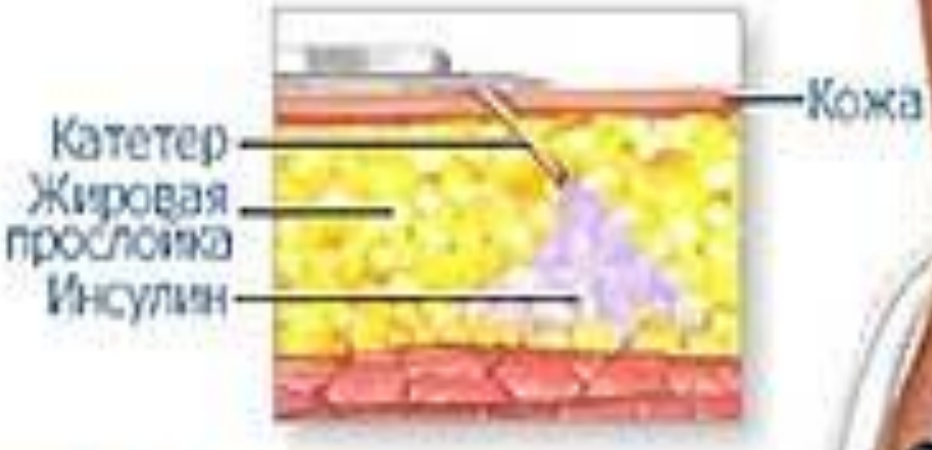



Количество случаев на 1000 пациентов в год
80
60
40
20
0
0
5
6
7
8
9
10
11
Концентрация HbAlc (%)
Микрососудистые заболевания
Инфаркты миокарда


Относительный риск
15
13
11
9
7
5
3
1
0
6
7
8
9
10
11
12
Концентрация HbAlc (%)
Диабетическая ретинопатия
Нефропатия
Нейропатия
Микроальбуминурия

У кого и когда следует измерять HвA1c

- Больным СД не менее 1 раза в квартал
- При ожирении
- При наследственной предрасположенности к СД
- При гипертонии
- При гиперлипидемии



Инсулиновая помпа управляет введением через катетер порций инсулина в подкожную жировую прослойку, тем самым помогая больному контролировать уровень сахара в крови

Инсулиновая помпа

Метаболические осложнения сахарного диабета

- Кетоацидоз
- Кетонурия
- Диабетическая нефропатия
- Дислипопротеинемия
- Макроангиопатии
- Микроангиопатии
- Глюкозурия
- гипогликемия

Методы определения глюкозы

Правила определения глюкозы в крови

- Подготовка пациента
- Время взятия крови (самый низкий утром, самый высокий через 1 час после еды)
- Подготовка образца
- Референтные пределы
- Критические значения (<2,2 ммоль/л и >25,0 ммоль/л)

Аналитические методы диагностики

- Анализ в лаборатории
- Экспресс-анализ
- Транскутанное (чрескожное) определение
- Мониторинг глюкозы в моче

Методы определения глюкозы в биологических жидкостях

- XIX в. George Owen Rees монография On Diabetic Blood (1838)
- Середина XIX в. Восстановление гидратов окиси металлов
- 1930-50 гг. Hagedorn, Jensen феррицианидный метод
- Ортотолуидиновый метод – открытие эры определения истинной глюкозы

Ортотолуидиновый метод

О-толуидин + глюкоза → окрашенный комплекс

Образуется хромоген сине-зеленого цвета с максимумом поглощения при 630 нм.

В эту р-ю вступают многие углеводы. Фруктоза слабо, галактоза – интенсивно.

Современные подходы к определению концентрации глюкозы

Ферментативные методы:

- 1. Гексокиназный метод (референтный)
- 2.Глюкозооксидазный метод

Прямое определение глюкозы биосенсером

Малоинвазивные методы (портативные глюкометры)

Глюкозооксидазный метод определения глюкозы

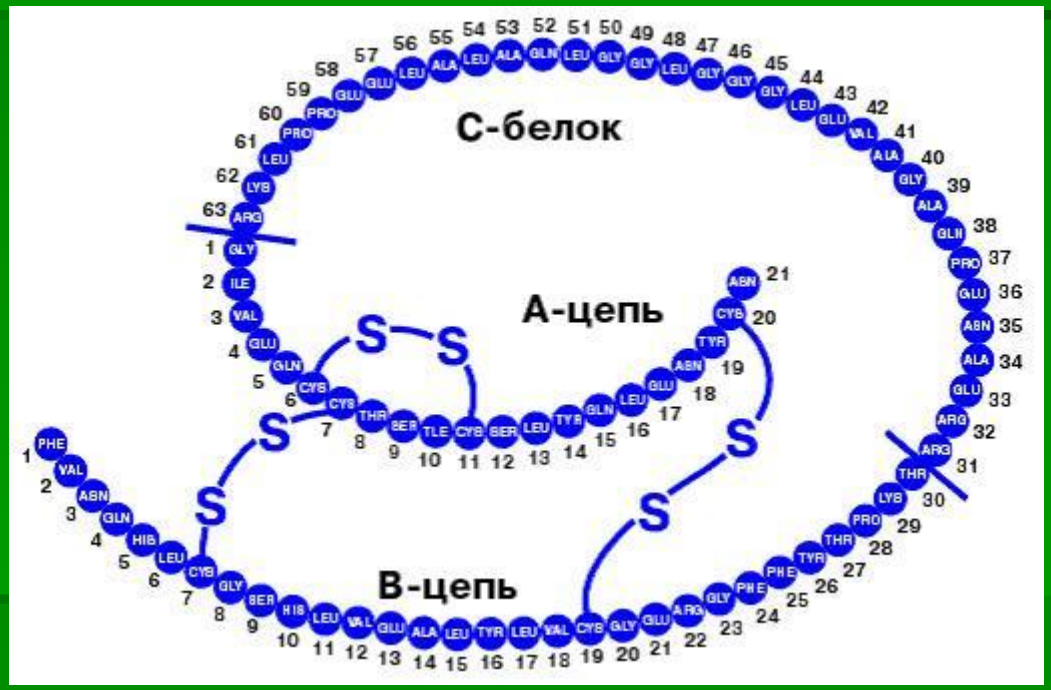
- Глюкоза + O_2 + H_2O = глюконовая кислота + H_2O_2
- H_2O_2 + 4-ААР + фенол = хиниминовый краситель + 4 H_2O_2

Первая реакция катализируется глюкозооксидазой

Вторая - пероксидазой

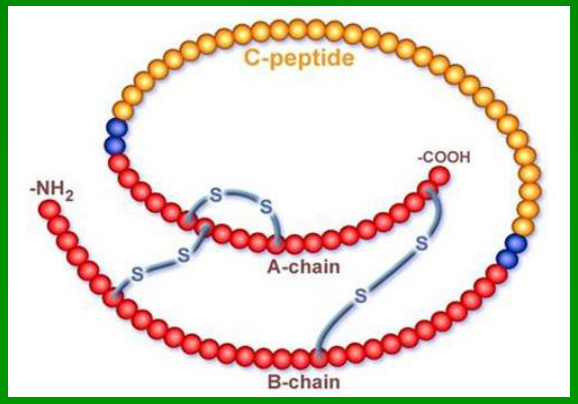
ААР – 4-аминотриптилин

С- пептид - часть молекулы проинсулина, образующаяся в процессе синтеза инсулина.



Почему важно определять С-пептид?

- Выяснение причин гипогликемии – дифференциальная диагностика СД1 и СД2 типов
- Непрямое определение уровня инсулина приналичии в крови антител к нему
- Выявление остатков панкреатической ткани после панкреатэктомии по поводу рака ПЖ
- Определение функции бетта-клеток ПЖ у пациентов с СД
- Определение содержания собственного инсулина при инсулинотерапии.



Вопросы по теме

1. Глюкоза как универсальный энергетический субстрат. Депо глюкозы. Регуляция содержания глюкозы в крови. Причины патологических изменений содержания глюкозы.
2. Определение сахарного диабета и его распространенность. Критерии диагностики. Типы СД. Понятие об инсулинорезистентности.
3. Методы определения глюкозы в крови. Оральный глюкозотолерантный тест.
4. Симптомы СД. Диабетический кетоацидоз.
5. С - пептид.