ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Кафедра клинической лабораторной диагностики

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА

ЗАПОРОЖЬЕ
2016

Распространённость сахарного диабета, в среднем, составляет до **8,6 %**, заболеваемость у детей и подростков примерно **0,1-0,3 %**.

В настоящее время в мире сахарным диабетом болеет около **200 млн.** человек. По данным статистики, каждые **10-15** лет число болеющих диабетом **удваивается**, т.е. сахарный диабет – медико-социальная проблема.

Увеличивается доля людей, страдающих 1 типом сахарного диабета. Это связано с улучшением качества медицинской помощи населению и увеличения срока жизни лиц с диабетом 1-го типа.

Са́харный диабе́т (*diabetes mellītus*) — группа эндокринных заболеваний, развивающихся вследствие абсолютной или относительной (*нарушение взаимодействия с клетками-мишенями*) **недостаточности инсулина**, в результате чего развивается стойкая **гипергликемия**.

Заболевание характеризуется хроническим течением и нарушением всех видов обмена веществ:

углеводного,

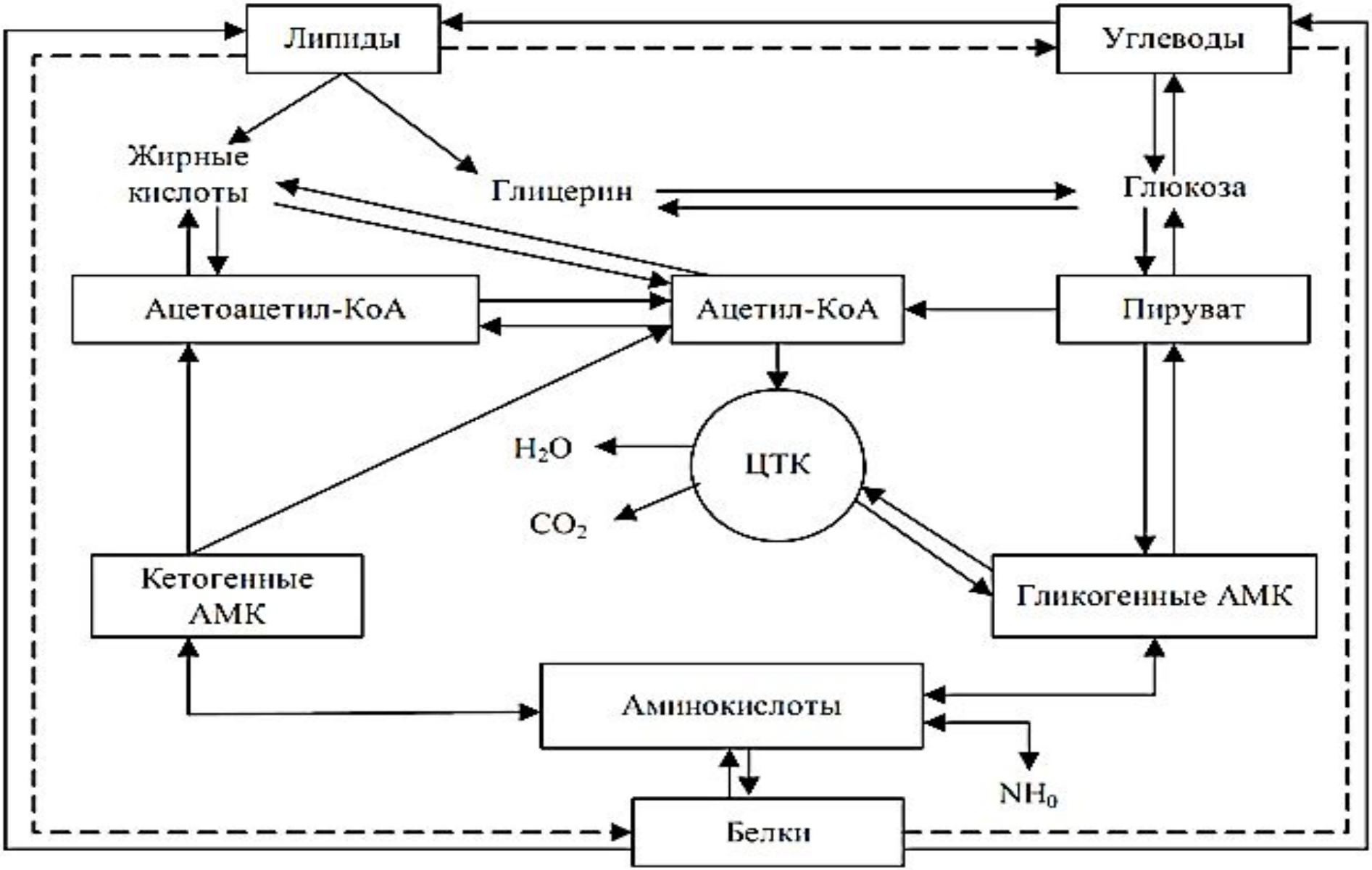
жирового,

белкового,

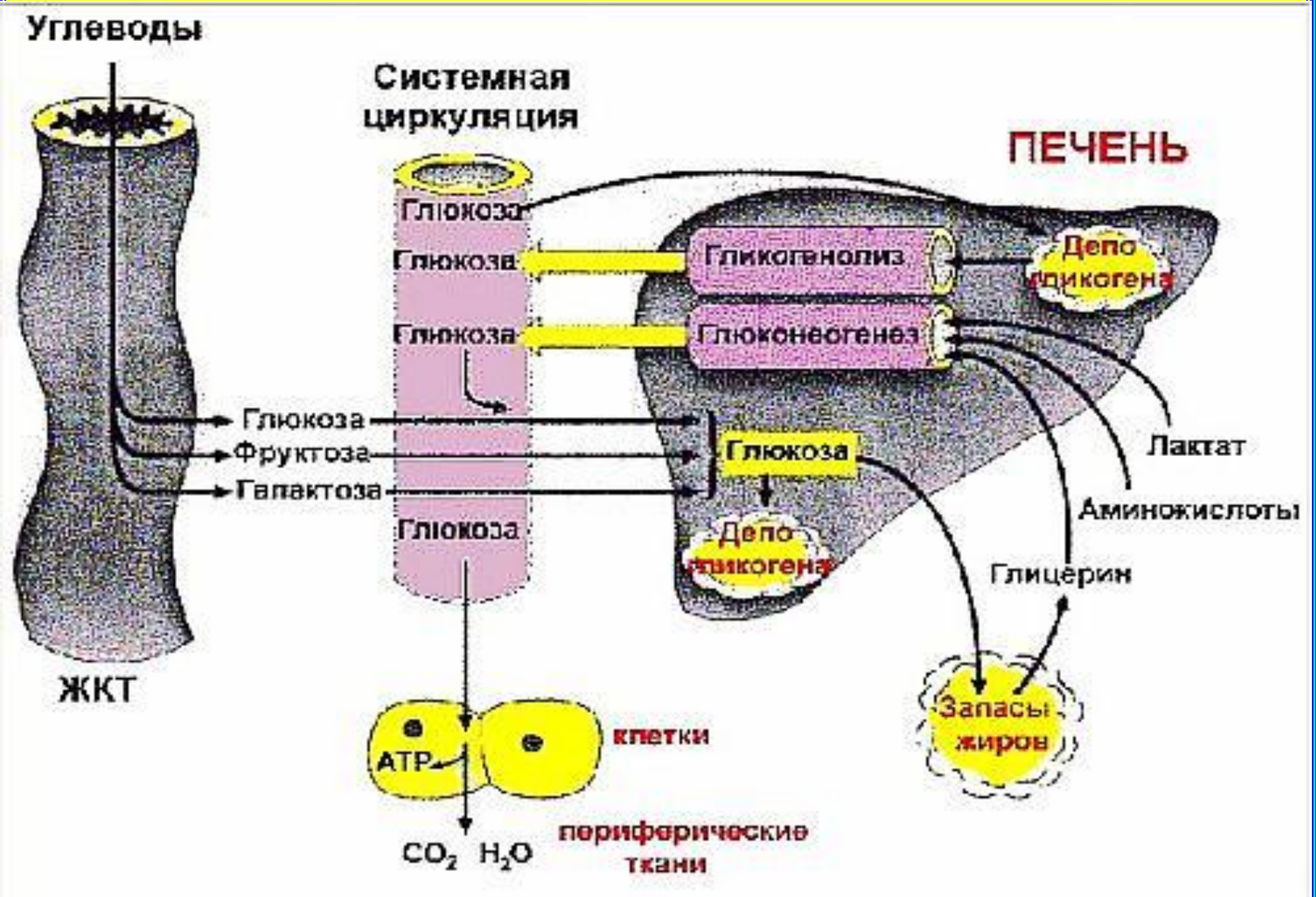
минерального,

водно-солевого.

Взаимосвязь обмена белков, жиров и углеводов



МЕТАБОЛИЗМ ГЛЮКОЗЫ



Термин «**диабет**» впервые был использован греческим врачом **Деметриосом из Апамании** (**II век до н.э.**) и происходит от др.-греч. **διαβαίνω**, что означает «перехожу, пересекаю» – состояние, при котором человек непрерывно теряет жидкость и её восполняет, «как сифон», что относится к одному из основных симптомов диабета — **полиурии**.

В 1675 году **Томас Уиллис** показал, что при полиурии (повышенном выделении мочи) моча может быть «сладкой» и «безвкусной». В первом случае он добавил к слову **диабет** слово ***mellitus*** (сладкий, как мёд), а во втором — ***insipidus***, (безвкусный) — патология, вызванная заболеванием почек (**нефрогенный несахарный диабет**) либо заболеванием **гипофиза** с нарушением секреции **антидиуретического гормона**.

С появлением технической возможности определять концентрацию глюкозы в сыворотке крови, выяснилось, что у большинства пациентов повышение уровня сахара в крови поначалу не гарантирует его обнаружения в моче.

Дальнейшее повышение концентрации глюкозы в крови превышает пороговое для почек значение (около **10 ммоль/л**), и развивается **глюкозурия**.

Т.е. оказалось, что механизм удержания сахара почками не нарушен, а значит нет «недержания сахара» как такового, а происходит повышение его содержания в крови.

К появлению новой парадигмы причин диабета как **инсулиновой недостаточности** привели несколько открытий.

В 1889 году **Джозеф фон Меринг** и **Оскар Минковски** показали, что после удаления поджелудочной железы у собаки развиваются симптомы сахарного диабета.

В 1910 году **Эдвард Шарпей-Шефер** предположил, что диабет вызван недостаточностью вещества, выделяемого островками Лангерганса в поджелудочной железе. Он назвал это вещество **инсулином**, от латинского ***insula***, что и означает островок.

Эндокринная функция поджелудочной железы и роль инсулина в развитии диабета были подтверждены в 1921 году **Фредериком Бантингом** и **Чарльзом Гербертом Бестом**. Они показали, что симптомы диабета у собак с удалённой поджелудочной железой можно устранить путём введения им экстракта островков Лангерганса здоровых собак.

Бантинг, Бест и их сотрудники (в особенности химик **Коллип**) очистили инсулин, выделенный из поджелудочной железы крупного рогатого скота и применили его для лечения первых больных в 1922 году. Эксперименты проводились в университете Торонто, лабораторные животные и оборудование для экспериментов были предоставлены **Джоном Маклеодом**.

За это открытие учёные получили **Нобелевскую премию** по медицине в 1923 году. Производство инсулина и применение его в лечении сахарного диабета стали бурно развиваться.

Canadian physician **Frederick Banting** and medical student **Charles Best**

С 14 ноября 2006 года под эгидой ООН отмечается **Всемирный день борьбы с диабетом**.

14 ноября выбрано для этого события из-за признания заслуг **Фредерика Гранта Бантинга**.

Инсулин стал первым белком, для которого была полностью определена **первичная структура**. Заслуга по определению точной последовательности аминокислот, образующих молекулу инсулина принадлежит **Фредерику Сенгеру** (**Нобелевская премия по химии** – 1958 год).

А спустя почти 40 лет после открытия инсулина **Дороти Мери Кроуфут-Ходжкин** с помощью **метода рентгеновской дифракции** определила пространственное строение молекулы инсулина. Её работы также отмечены Нобелевской премией по химии (1964 г.).

Инсулин является **анаболическим гормоном**, усиливающим синтез углеводов, белков и жира.
Он осуществляет утилизацию, метаболизм и «складирование» поступающих в организм пищевых веществ и выполняет следующие **функции**:

Углеводный обмен.

1. Увеличение утилизации глюкозы мышцами и жировой тканью.
2. Увеличение синтеза гликогена печенью и мышцами.
3. Повышение фосфорилированной глюкозы
4. Усиление гликолиза и снабжение организма энергией, когда организму не хватает кислорода.
5. Уменьшение глюконеогенеза
6. Уменьшение гликогенолиза

Жировой обмен.

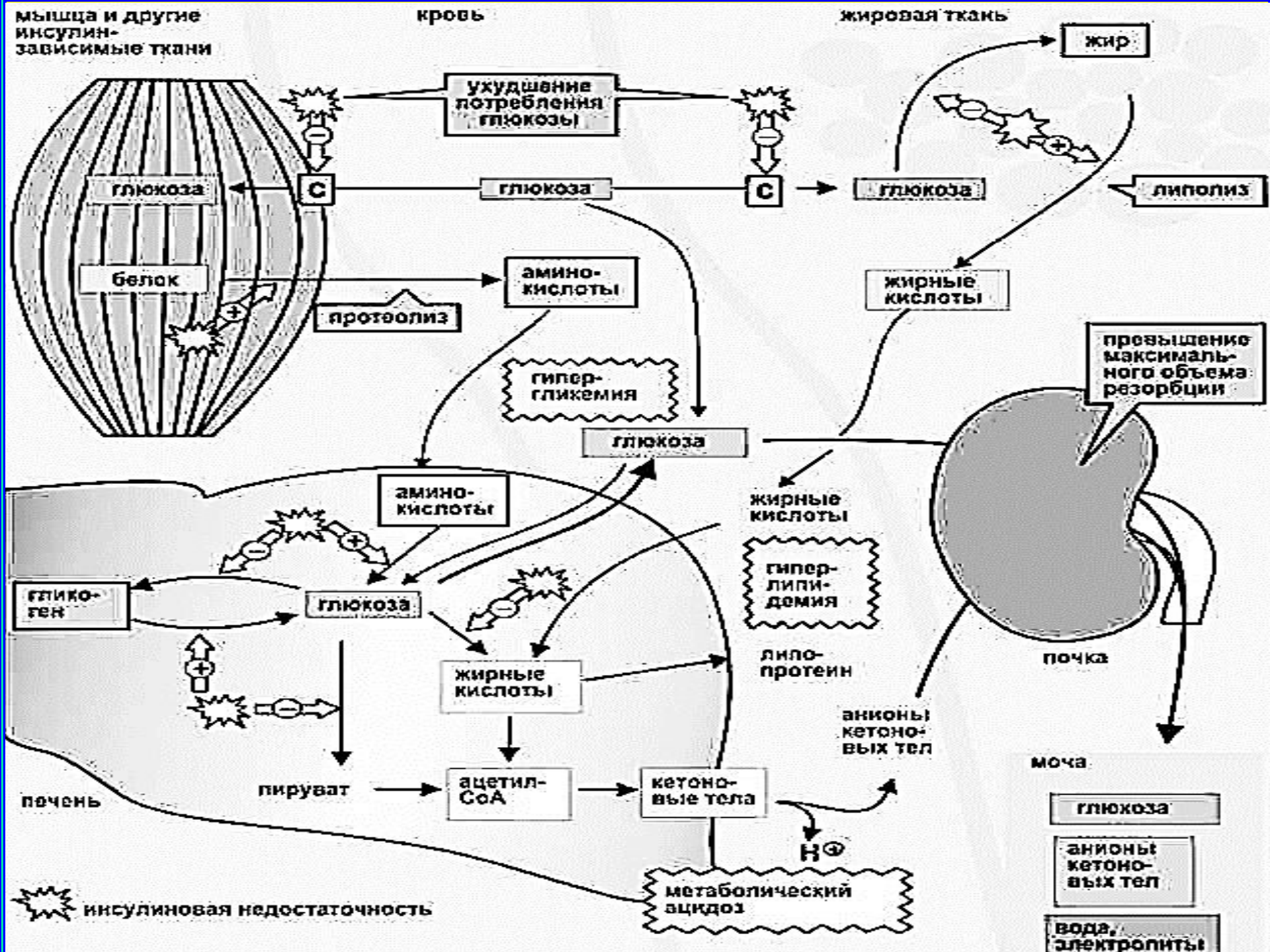
1. Повышение липогенеза).
2. Увеличение синтеза жирных кислот и их превращение триглицериды.
3. Уменьшение липолиза (особенно триглицеридов).

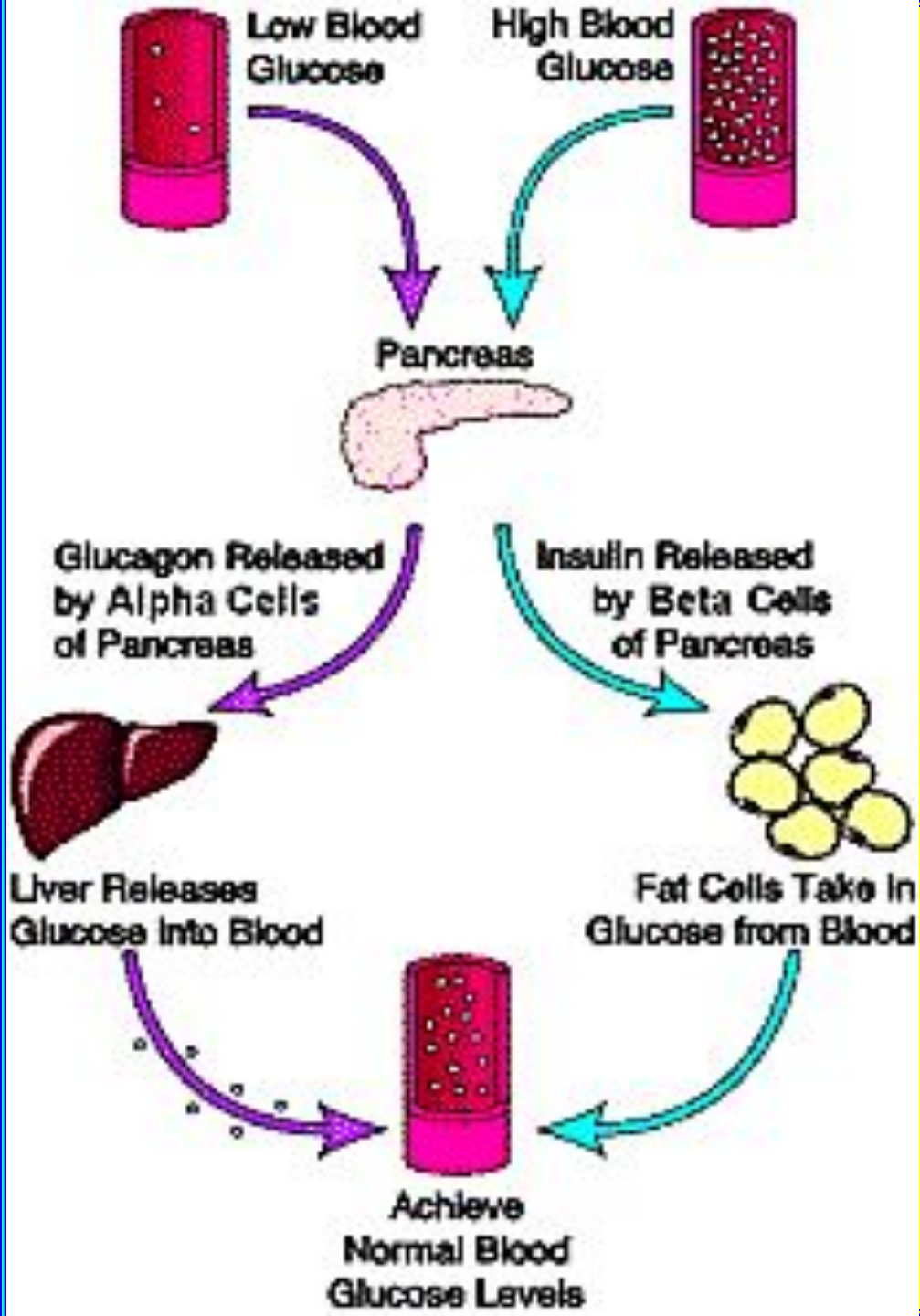
.Уменьшение кетогенеза.

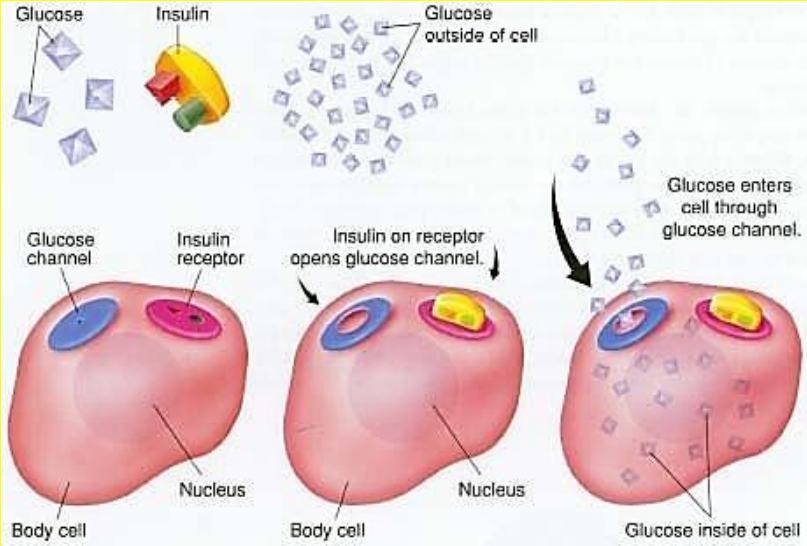
В случае образования избыточного количества кетоновых тел у человека может развиться ***кетоз*** *и* ***кетоацидоз****. Роль инсулина как раз и сводится к недопущению последнего.*

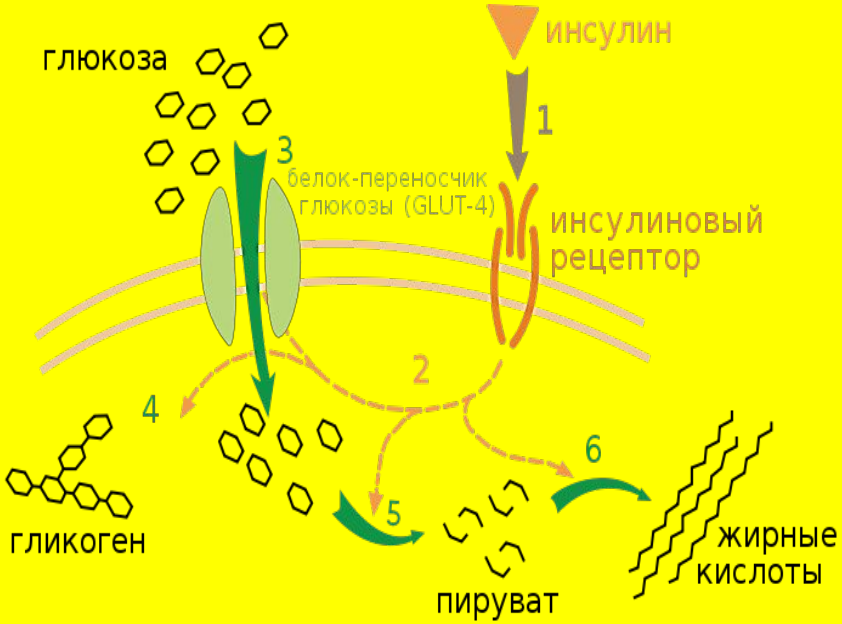
Белковый обмен.

1. Увеличение поглощения амино-кислот клетками.
2. Увеличение синтеза белка.
4. Уменьшение катаболизма белка


мышца и другие инсулин-зависимые ткани
кровь
жировая ткань
жир
ухудшение потребления глюкозы
глюкоза
С
глюкоза
С
глюкоза
липолиз
белок
амино-кислоты
протеолиз
жирные кислоты
гипер-гликемия
превышение максималь-ного объема резорбции
глюкоза
амино-кислоты
жирные кислоты
гипер-липи-демия
глико-ген
глюкоза
жирные кислоты
липо-протеин
почка
анионы кетоно-вых тел
моча
печень
пируват
ацетил-CoA
кетоно-вые тела
$H^{\oplus}$
метаболический ацидоз
глюкоза
анионы кетоно-вых тел
вода, электролиты
инсулиновая недостаточность


Low Blood Glucose
High Blood Glucose
Pancreas
Glucagon Released by Alpha Cells of Pancreas
Insulin Released by Beta Cells of Pancreas
Liver Releases Glucose into Blood
Fat Cells Take in Glucose from Blood
Achieve Normal Blood Glucose Levels


Glucose
Insulin
Glucose outside of cell
Glucose enters cell through glucose channel.
Glucose channel
Insulin receptor
Insulin on receptor opens glucose channel.
Nucleus
Body cell
Nucleus
Body cell
Glucose inside of cell


глюкоза
инсулин
1
3
белок-переносчик глюкозы (GLUT-4)
инсулиновый рецептор
2
4
6
5
гликоген
пируват
жирные кислоты

КЛАССИФИКАЦИЯ ДИАБЕТА

Этиологическая классификация

.Сахарный диабет 1-го типа

(основная причина и эндемизм детского диабета (деструкция β-клеток и абсолютная инсулиновая недостаточность)

Аутоиммунный

Идиопатический

II. Сахарный диабет 2-го типа

КЛАССИФИКАЦИЯ ДИАБЕТА

Этиологическая классификация

III. Другие типы диабета:

- генетические дефекты функции β-клеток,
- генетические дефекты действия инсулина,
- болезни экзокринной части железы,
- эндокринопатии,
- диабет, индуцированный лекарствами,
- диабет, индуцированный инфекциями,
- необычные формы иммунноопосредованного диабета,
- сочетание диабета и генетических синдромов.

IV. Гестационный сахарный диабет

КЛАССИФИКАЦИЯ ДИАБЕТА

Лёгкая степень тяжести:

гликемия не превышает 8 ммоль/л натощак, нет больших колебаний сахара в крови на протяжении суток, незначительная суточная глюкозурия (от следов до **20 г/л**).

Состояние компенсации поддерживается с помощью диетотерапии, могут диагностироваться **ангионейропатии** доклинической и функциональной стадий.

Средняя степень тяжести:

гликемия натощак – до **14 ммоль/л**, колебания гликемии в течение суток, суточная глюкозурия не превышает **40 г/л**, эпизодически развивается **кетоз** или **кетоацидоз**, могут выявляться диабетические **ангионейропатии**.

Компенсация диабета – диета и приём пероральных средств или введение инсулина (при развитии вторичной сульфамидорезистентности) в дозе, не превышающей **40 ЕД/сутки**.

Тяжелая степень:

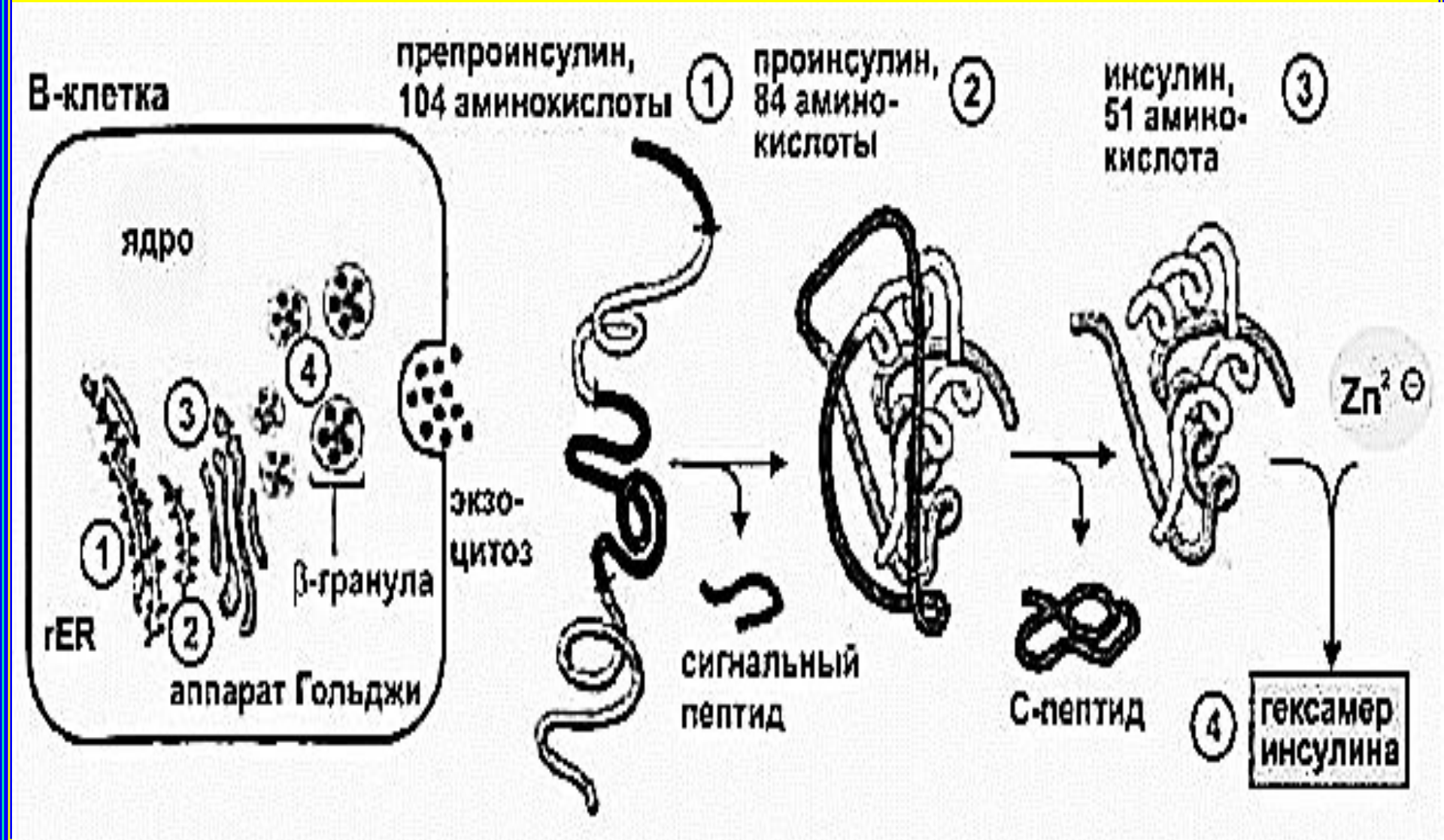
высокий уровень гликемии (натощак свыше **14 ммоль/л**), значительные колебания сахара в крови на протяжении суток, высокий уровень глюкозурии (свыше **40-50 г/л**). Больные нуждаются в постоянной инсулинотерапии в дозе 60 ЕД и больше, у них выявляются различные **диабетические ангионейропатии**

ОСЛОЖНЕНИЯ ДИАБЕТА:

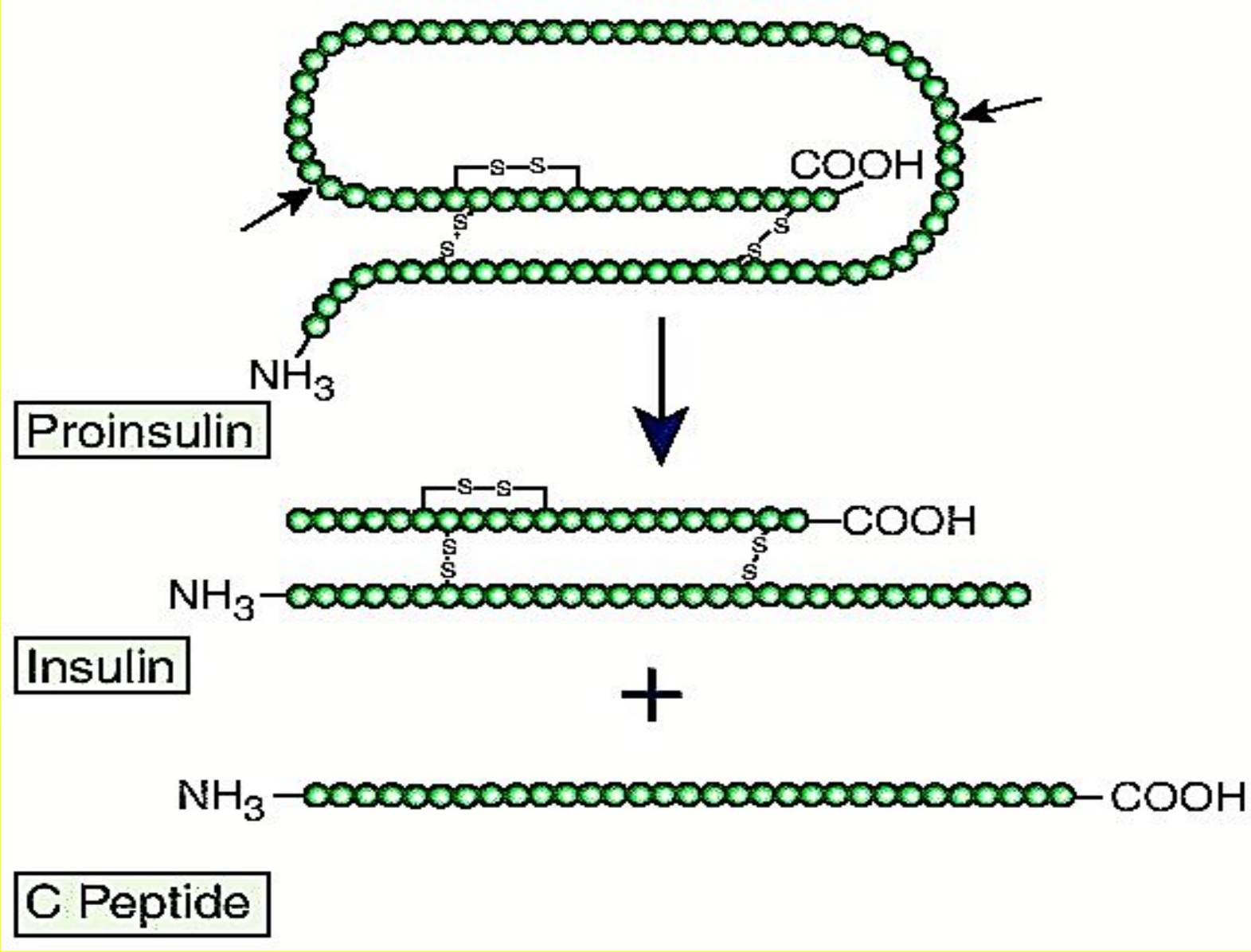
- усиленный катаболизм жиров и белков с развитием кетоацидоза
- повышение осмотического давления, потеря воды и электролитов с мочой
- диабетическая нефропатия
- диабетическая нейропатия
- диабетическая офтальмопатия
- микро- и макроангиопатия
- различные виды диабетических ком
- снижение реактивности иммунной системы.

Диабетическая ретинопатия
Диабетическая стопа

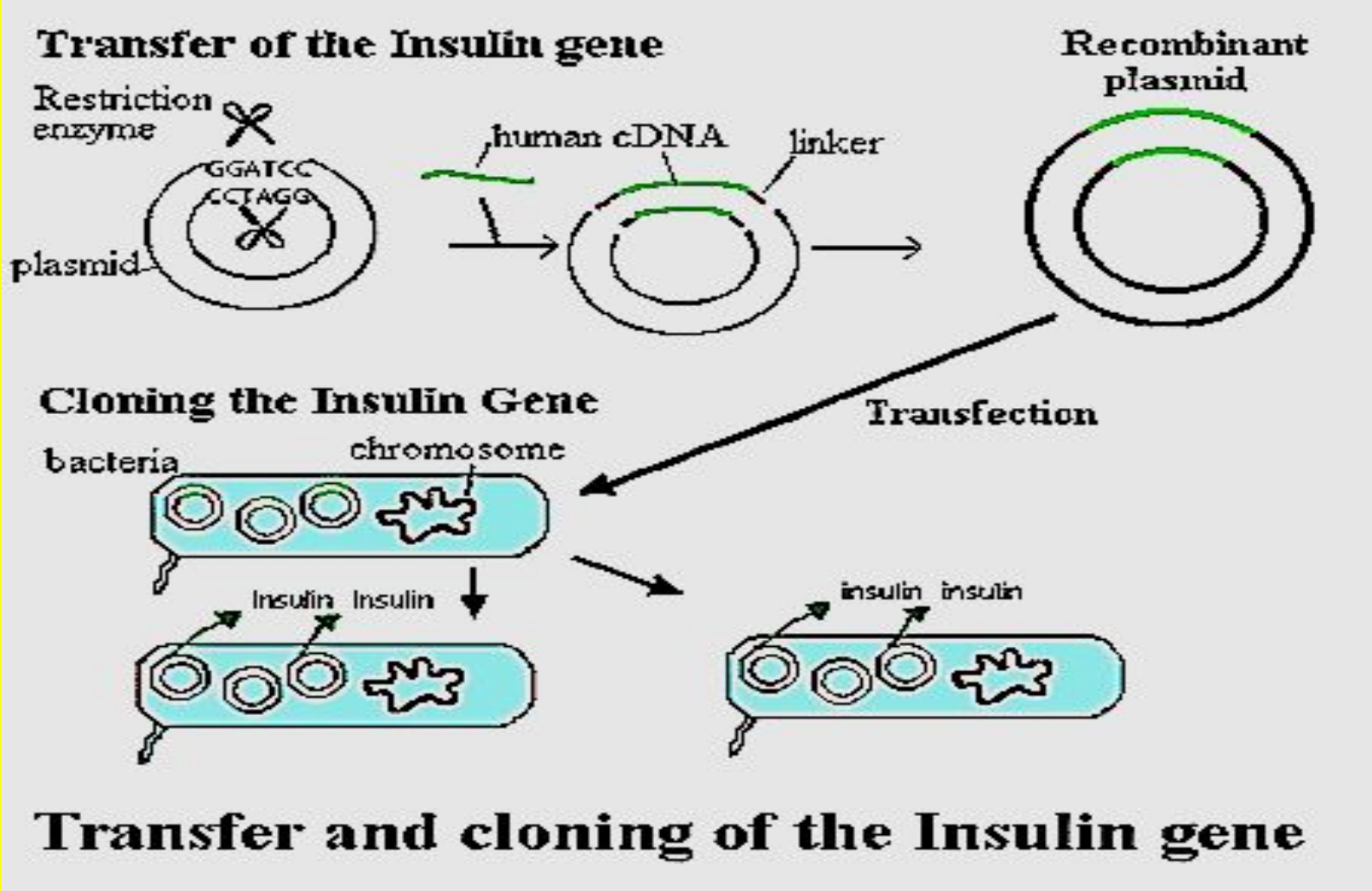
Синтез инсулина



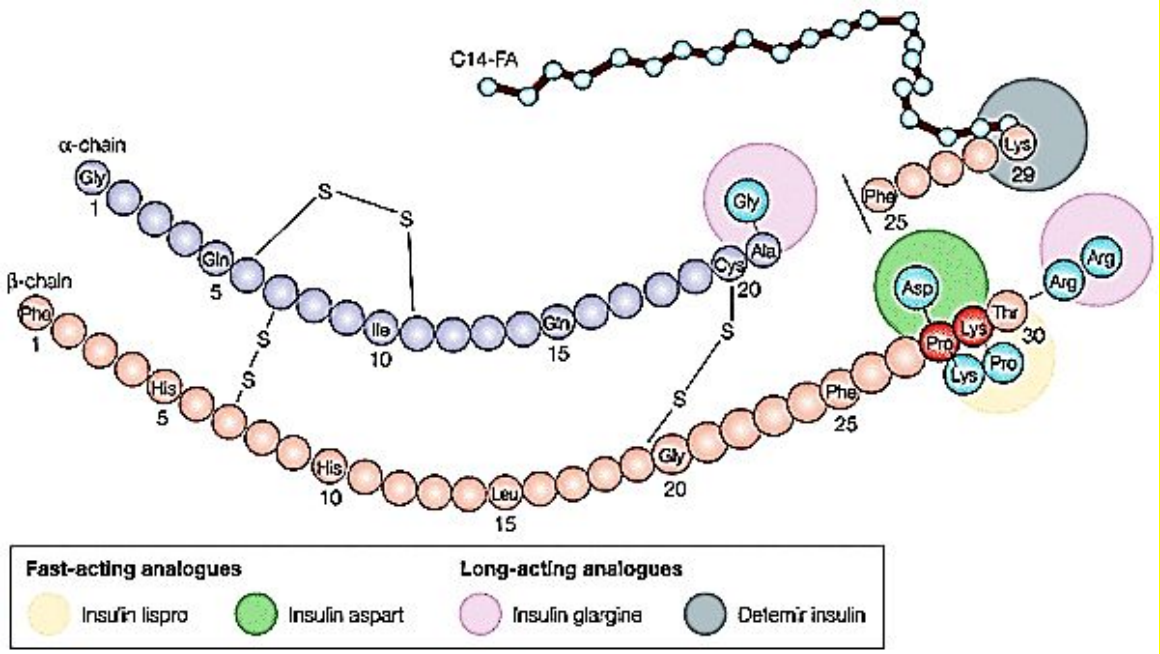
Синтез инсулина



Трансфекция – введение рекомбинантных плазмид внутрь бактерий



Виды инсулина



Лизпро-инсулин и **инсулин-аспарт** являются быстродействующими аналогами с уменьшенной способностью к самоассоциации.

Виды инсулина

ИНСУЛИНЫ

Инсулины короткого действия (начало действия обычно через 30-60 мин; максимум действия через 2-4 ч; продолжительность действия до 6-8 ч):

- инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный) (Актрапид НМ, Гансулин Р, Инсулин Р, Хумулин Регулар);
- инсулин растворимый (человеческий полусинтетический) (Биосулин Р, Хумодар Р);
- инсулин растворимый (свиной монокомпонентный) (Актрапид МС, Монодар, Монотардин МК).

Инсулины ультракороткого действия (гипогликемический эффект развивается через 10-20 мин после п/к введения, пик действия достигается в среднем через 1-3 ч, длительность действия составляет 3-5 ч):

- инсулин лизпро (Humalog);
- инсулин аспарт (НовоРапид Пенфилл, НовоРапид ФлексПен);
- инсулин глулизин (Апидра).

Препараты инсулина комбинированного действия (бифазные препараты) (гипогликемический эффект начинается через 30 мин после п/к введения, достигает максимума через 2-8 ч и продолжается до 18-20 ч):

- инсулин двухфазный (человеческий полусинтетический) (Биосулин ТО/50, Хумодар К25);
- инсулин двухфазный (человеческий генно-инженерный) (Гансулин 30Р, Гансулин М 30, Инсулин Комб 25 ГТ, Монотард 30 НМ, Хумулин М3);
- инсулин аспарт двухфазный (НовоМикс 30 Пенфилл, НовоМикс 30 ФлексПен).

Препараты инсулина пролонгированного действия включают в себя препараты средней продолжительности действия и препараты длительного действия.

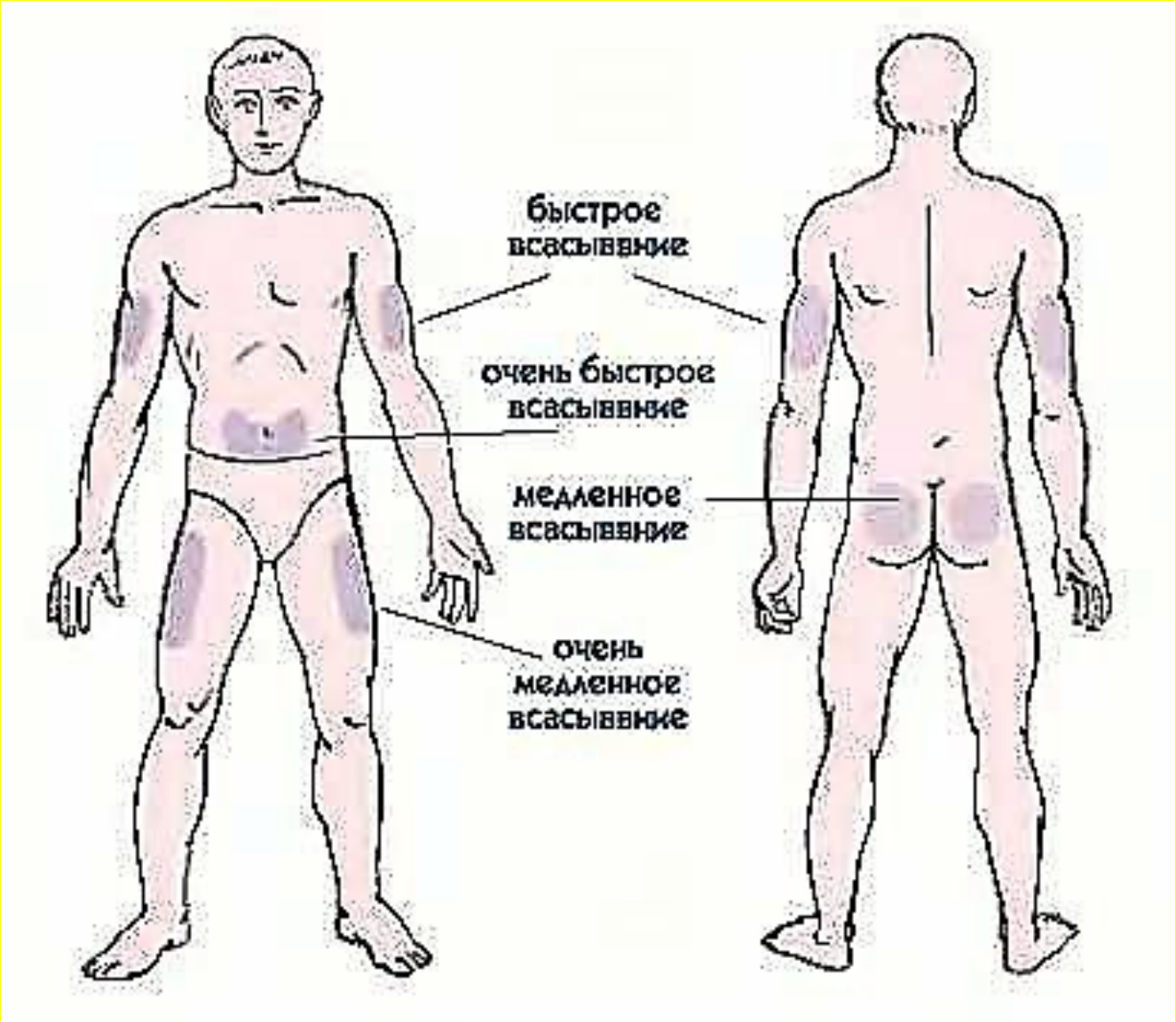
Инсулины средней длительности действия (начало через 1,5-2 ч; пик спустя 3-12 ч; продолжительность 8-12 ч):

- инсулин-изофан (человеческий генно-инженерный) (Биосулин Н, Гансулин Н, Гансулин К, Инсулин Базал ГТ, Инсуман НПХ, Протафан НМ, Инсулин НПХ, Хумулин НПХ);
- инсулин-изофан (человеческий полусинтетический) (Биосулин М, Хумодар Б);
- инсулин-изофан (свиной монокомпонентный) (Монодар Б, Протафан МС);
- инсулин-цинк суспензия составная (Монотард МС).

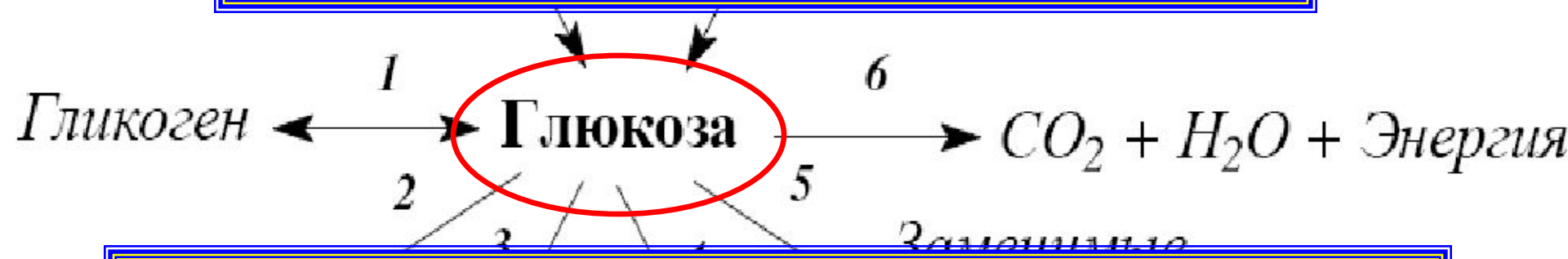
Инсулины длительного действия (начало через 4-8 ч; пик спустя 8-18 ч; общая продолжительность 20-30 ч):

- инсулин гларгин (Лантус);
- инсулин детемир (Левемир Пенфилл, Левемир ФлексПен).

Места введения инсулина

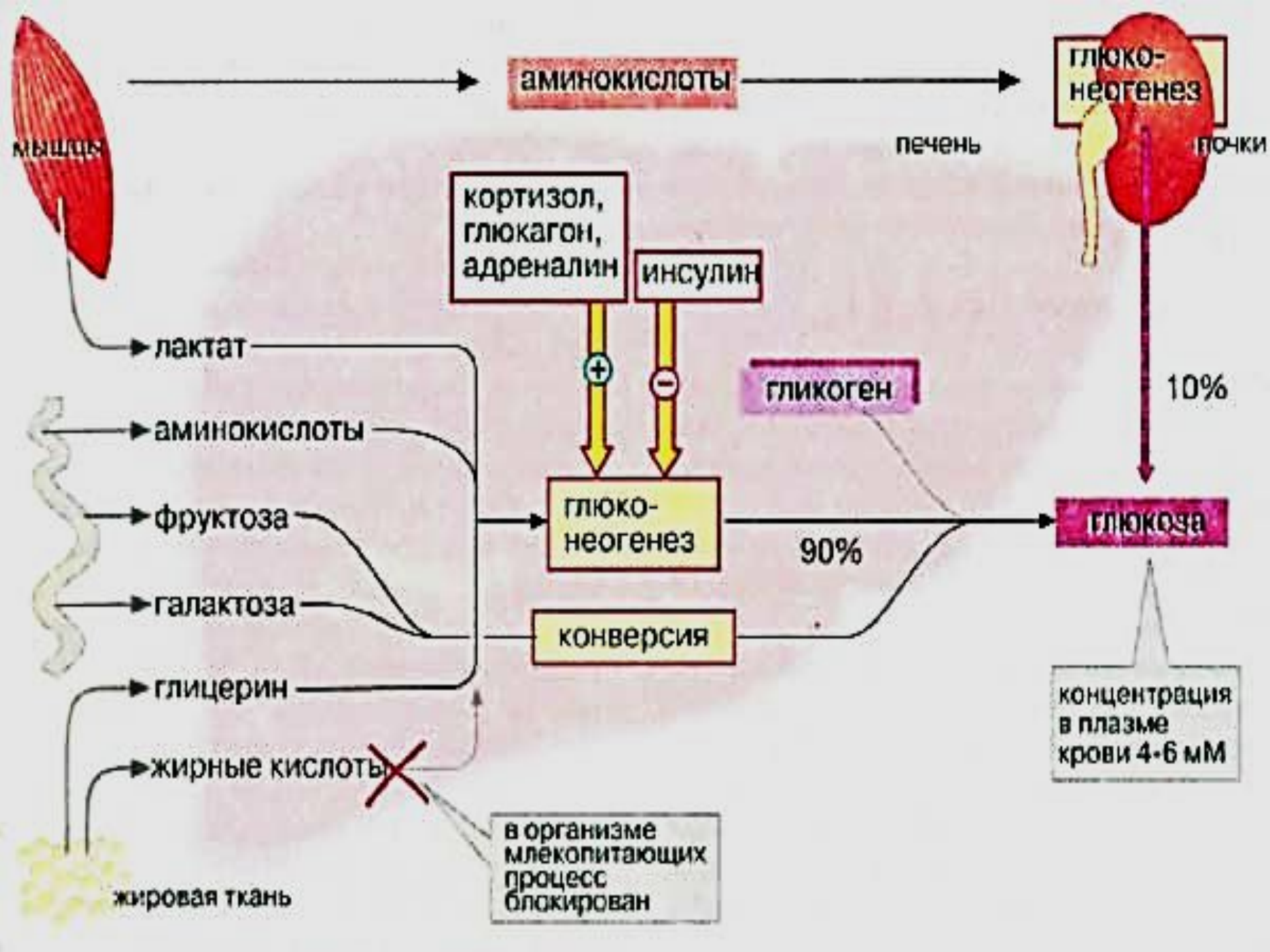


3,5 – 5,7 ммоль/л (70 – 100 мг/дл)

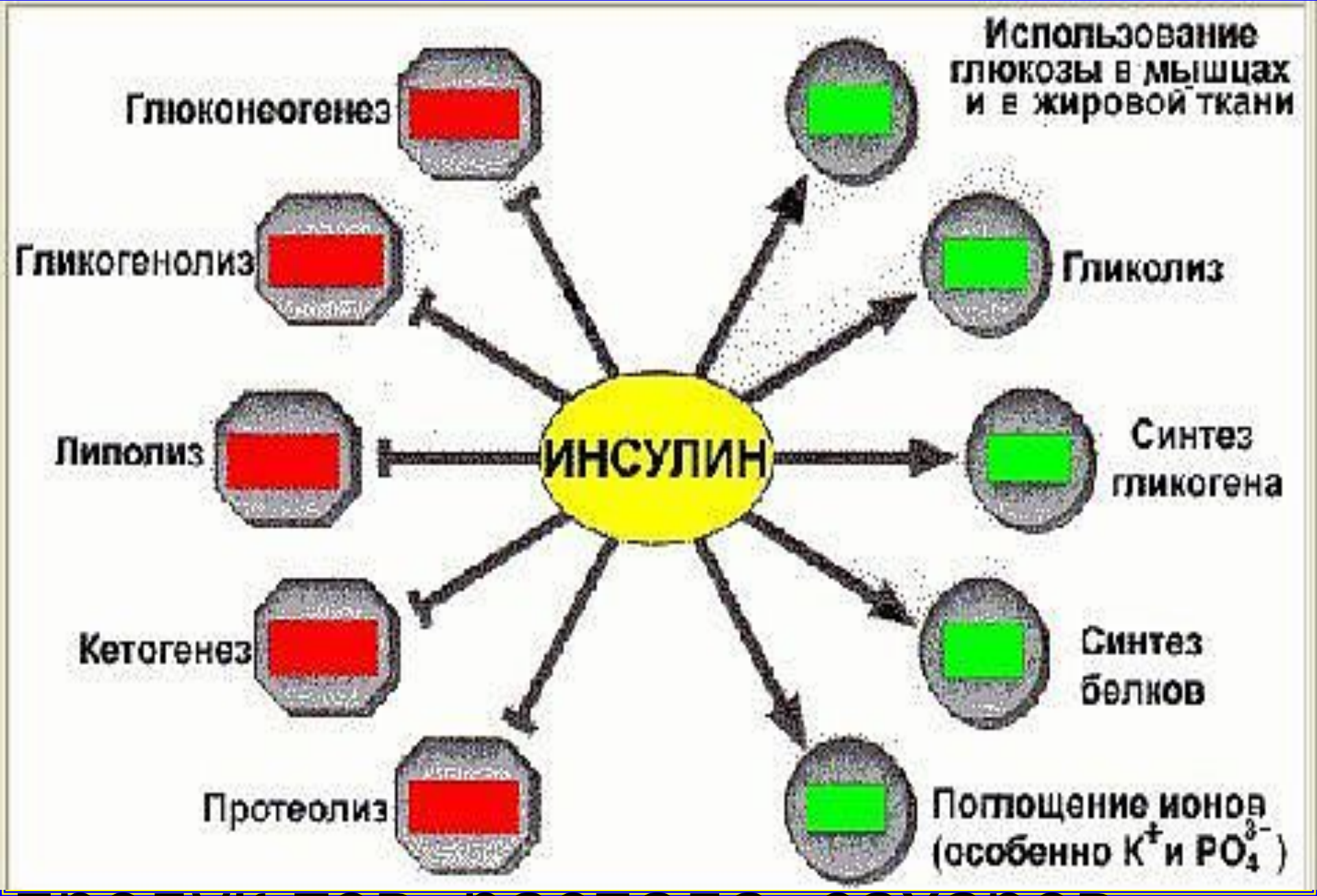


более 6,2 ммоль/л - гипергликемия

менее 3,3 ммоль/л - гипогликемия


мышцы
аминокислоты
глюко-
неогенез
печень
почки
кортизол,
глюкагон,
адреналин
инсулин
лактат
аминокислоты
фруктоза
галактоза
глицерин
жирные кислоты
жировая ткань
гликоген
10%
глюко-
неогенез
90%
конверсия
глюкоза
концентрация
в плазме
крови 4-6 мМ
в организме
млекопитающих
процесс
блокирован

СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ ИНСУЛИНА



СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ ГЛЮКАГОНА

Ингибирует все эффекты инсулина

Ускоряет:

протеолиз, гликогенолиз, глю-конеогенез

Тормозит синтез белка (про-дукты распада белков исполь-зуются в глюконеогенезе)

При более длительном голодании активируется

ГИПОФИЗАРНО-ГИПОТАЛАМО-НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ СИСТЕМА

соматотропный гормон, кортикостероиды, адреналин

Ускоряются:

липолиз (β-окисление жирных кислот); жиры – основной субстрат

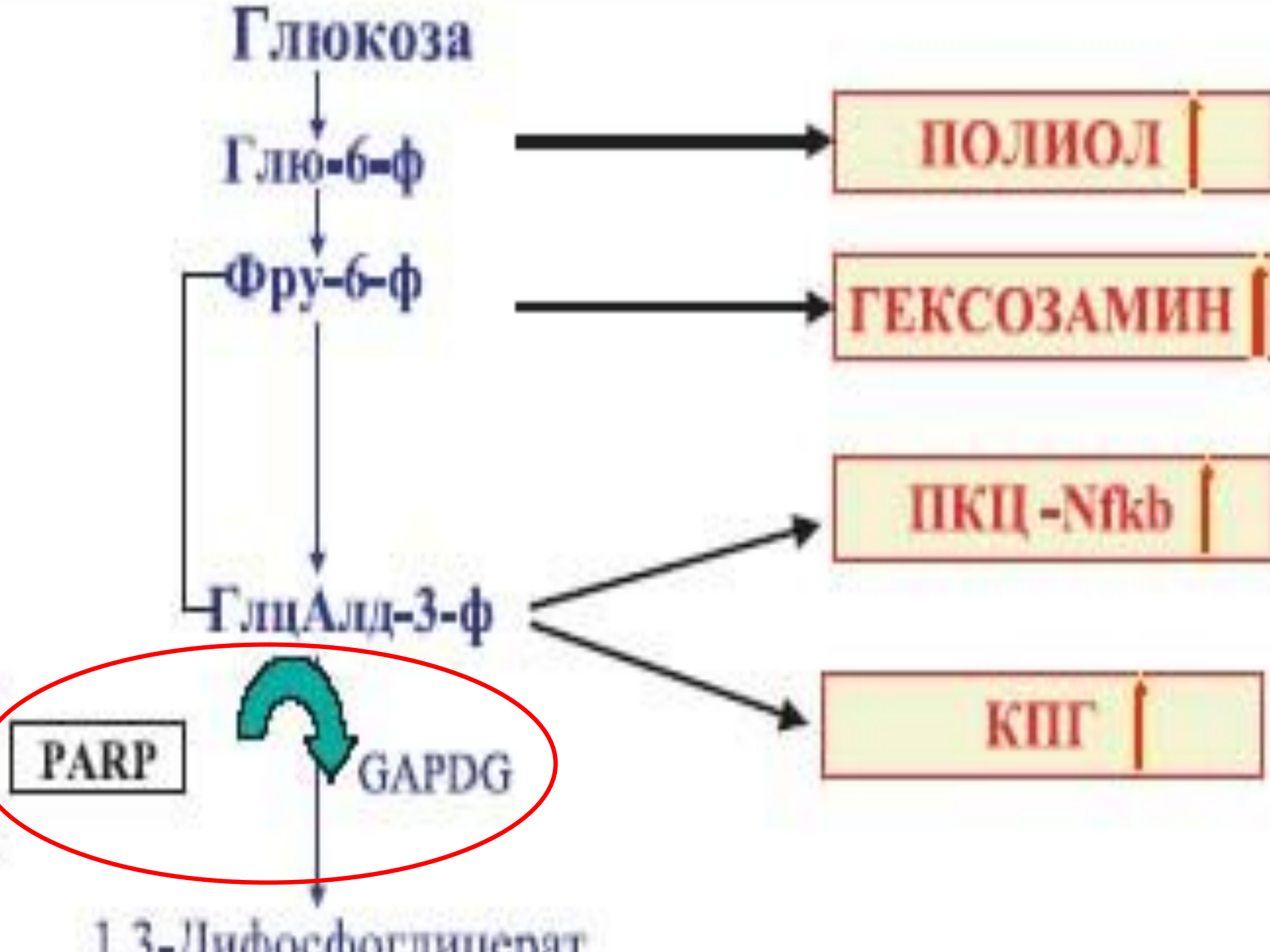
ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПУТИ МЕТАБОЛИЗМА ГЛЮКОЗЫ

Гипергликемия

Избыток супероксид-радикалов

Окислительная

активация полимеразы полиаденозин-


Глюкоза
Глю-6-ф
Фру-6-ф
ГлцАлд-3-ф
PARP
GAPDG
1,3-Дифосфоглицерат
ПОЛИОЛ
ГЕКСОЗАМИН
ПКЦ -Nfkb
КПГ

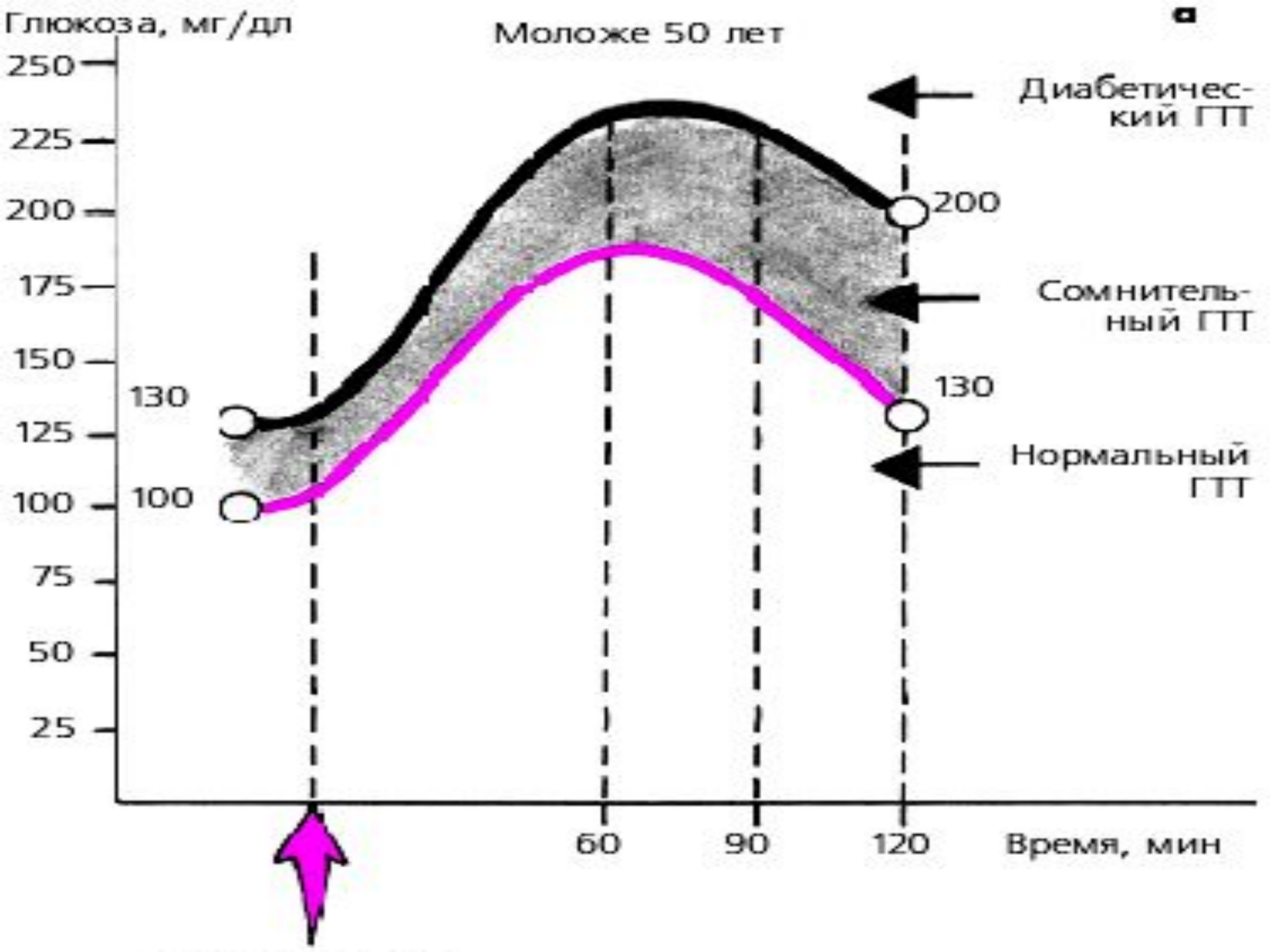
МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГЛЮКОЗЫ

ФЕРМЕНТАТИВНЫЕ
(глюкозоксидазный метод)
РЕДУКТОМЕТРИЧЕСКИЕ
(востанновление металлов)
КОЛОРИМЕТРИЧЕСКИЕ
(окрашенные продукты

ГЛЮКОЗОТОЛЕРАНТНЫЕ ТЕСТЫ

пероральный
(трехдневная диета – по 150 г глюкозы/сут; 75 г глюкозы в стакане теплого чая)

внутривенный
(трехдневная диета – по 150 г глюкозы/сут; 25%


Глюкоза, мг/дл
Моложе 50 лет
а
250
225
200
175
150
125
100
75
50
25
130
100
200
130
Диабетичес-
кий ГТТ
Сомнитель-
ный ГТТ
Нормальный
ГТТ
60
90
120
Время, мин

Сахарный диабет достоверен

при уровне глюкозы:

натощак –

более 7,2 ммоль/л

и через 2 часа после нагрузки –

более 11 ммоль/л