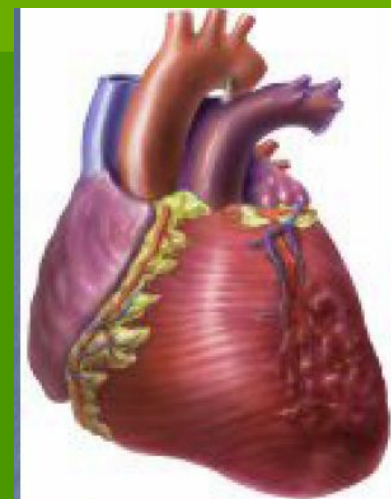
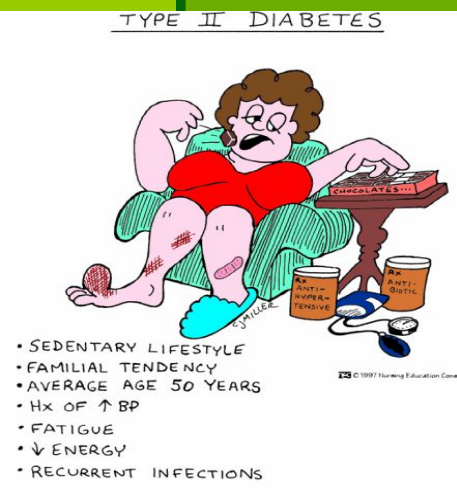




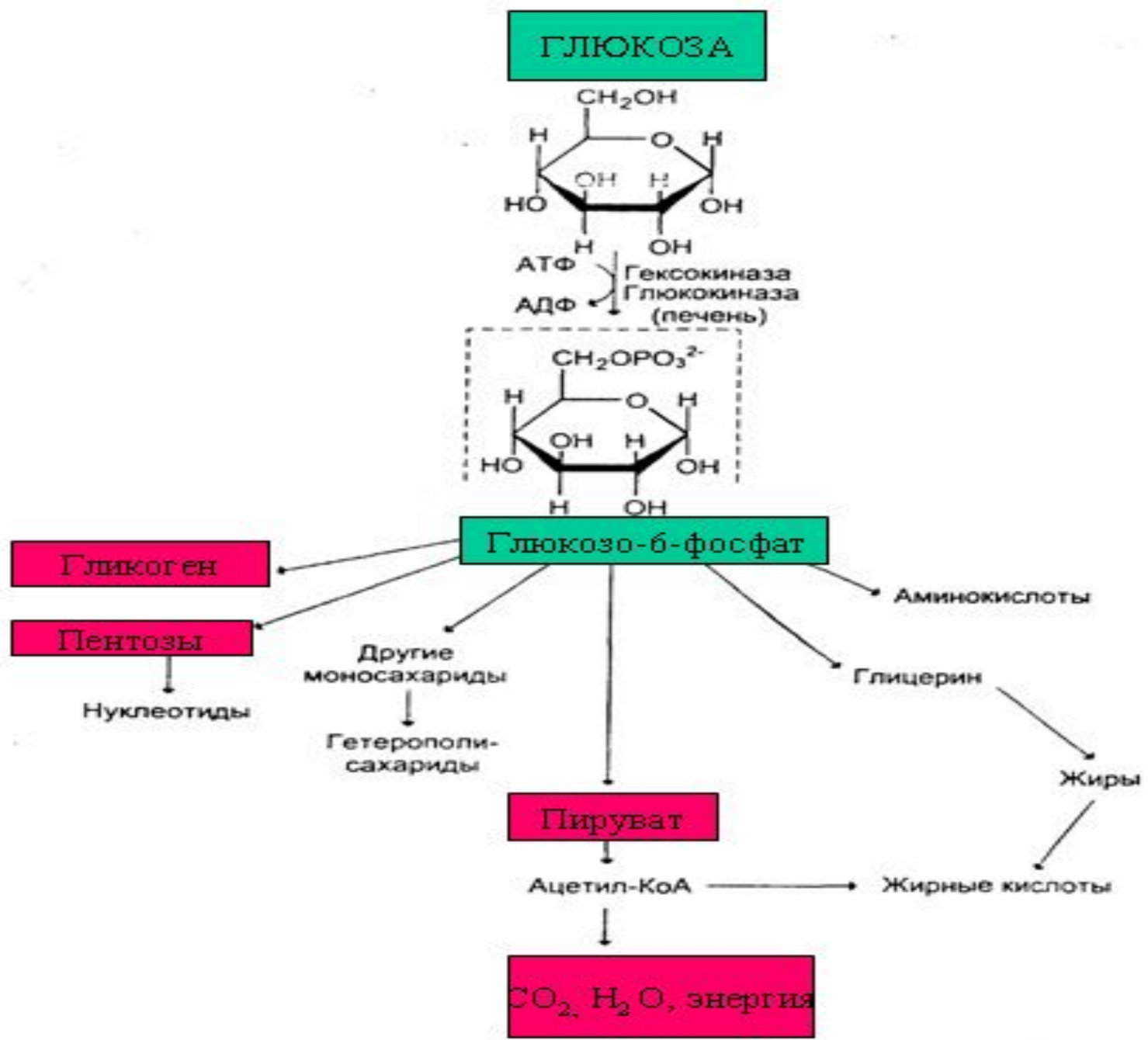
Молекулярные механизмы развития осложнений при хронической гипергликемии (механизмы и проблемы)



Аблаев Н.Р. 29.03.11



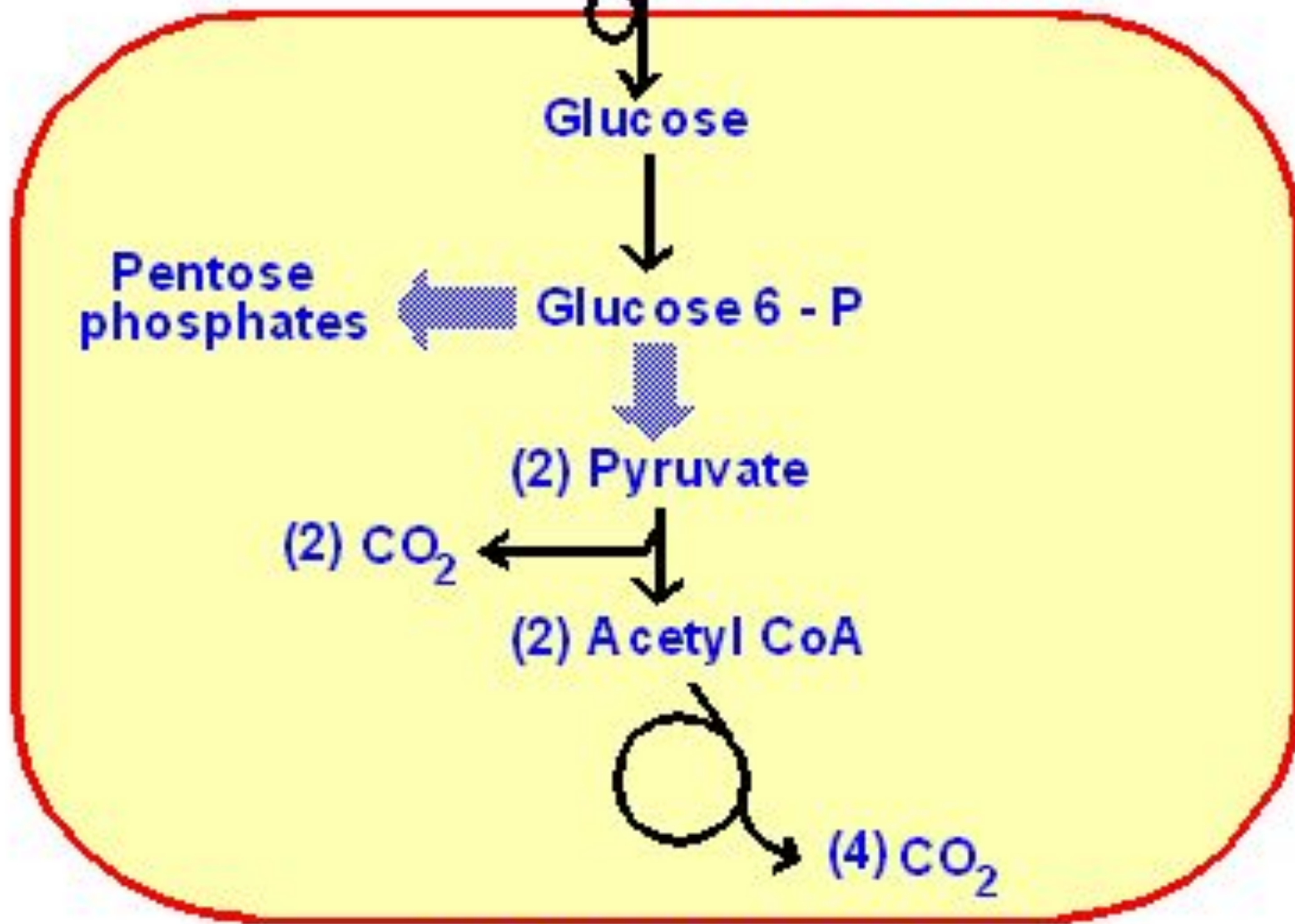
Для молекулярной медицины очень важно не только выяснить, ЧТО у больного появилось, а КАК и ПОЧЕМУ это ЧТО появилось. А также надо знать, как изменилась МОЛЕКУЛЯРНАЯ картина в различных органах и тканях у **конкретного больного ПРИ ДАННЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЯХ**



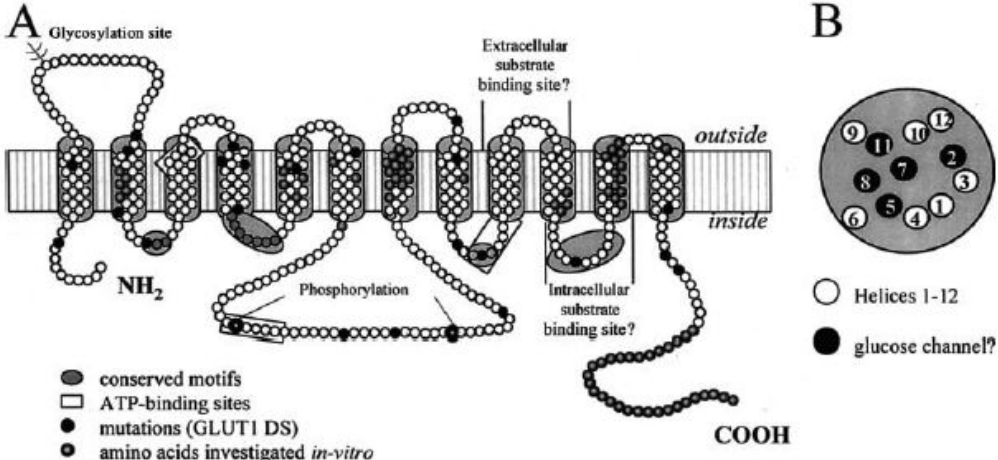
Метаболизм глюкозо-6-фосфата.

Существует два основных механизма переноса глюкозы - активный транспорт, зависящий от градиента концентраций Na^+ , и облегченная диффузия. Соответственно есть два основных типа рецепторов глюкозы. Рецепторы, зависящие от Na^+ , обнаруживаются только в почках и кишечнике, и обеспечивают реабсорбцию глюкозы из почечных канальцев и всасывание из люмена кишечника против градиента концентрации. Рецепторы облегченной диффузии (транспортеры глюкозы, ГЛЮТ= GLUT) есть во всех тканях. В тканях человека обнаружено несколько типов ГЛЮТ. ГЛЮТ-1, в плаценте, мозге, почках, толстом кишечнике, в β -клетках островков Лангерганса; меньше - в жировой ткани и мышцах; ГЛЮТ-2, преимущественно в печени, в энтероцитах, в проксимальных тубулярных клетках почек (все эти клетки выделяют глюкозу в кровь); в β -клетках островков Лангерганса; ГЛЮТ-3, во многих тканях, включая мозг, плаценту, почки; ГЛЮТ-5, вероятно, главный переносчик глюкозы в базальном состоянии; **ГЛЮТ-4, единственный переносчик, регулируемый инсулином; содержится только в мышцах (скелетных и сердечной) и жировой ткани** (инсулинзависимые ткани). Все рецепторы могут находиться как в плазматической мембране клетки, так и в мембранных везикулах в цитоплазме. Количество рецепторов 1, 2, 3 и 5 в плазматической мембране изменяется в узких пределах и не зависит от инсулина. Напротив, ГЛЮТ-4 (и в гораздо меньшей мере ГЛЮТ-1) в отсутствие инсулина практически полностью находятся в цитозольных везикулах

Glut-1 and *Glut-3*



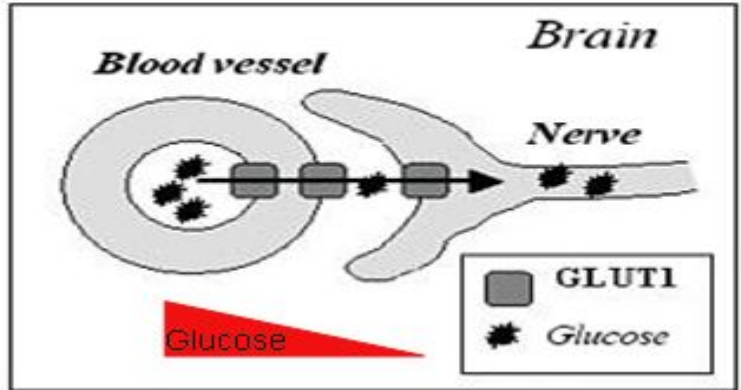
Brain Tissue Cell



Возможно, встречаются также дефекты и других, инсулиннезависимых ГЛУТ

Синдром дефицита GLUT1

Вполне вероятно, что такие случаи часто неверно распознаются врачами: нет у них необходимой для этого настроенности



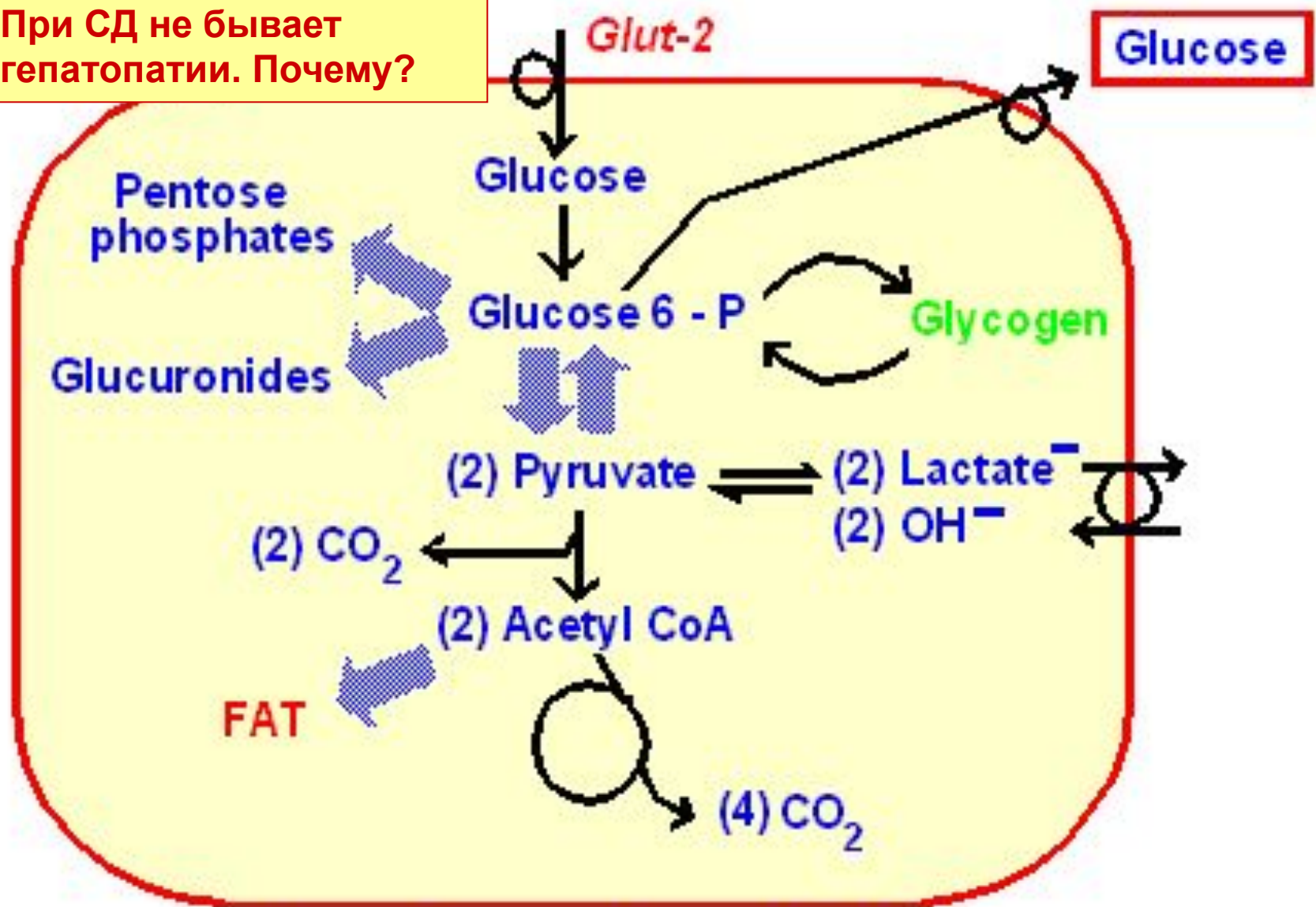
GLUT1 ответственен за доставку глюкозы через гемато-энцефалический барьер

GLUT1 транспортирует глюкозу в головной мозг.

Проявления GLUT1 дефицита:

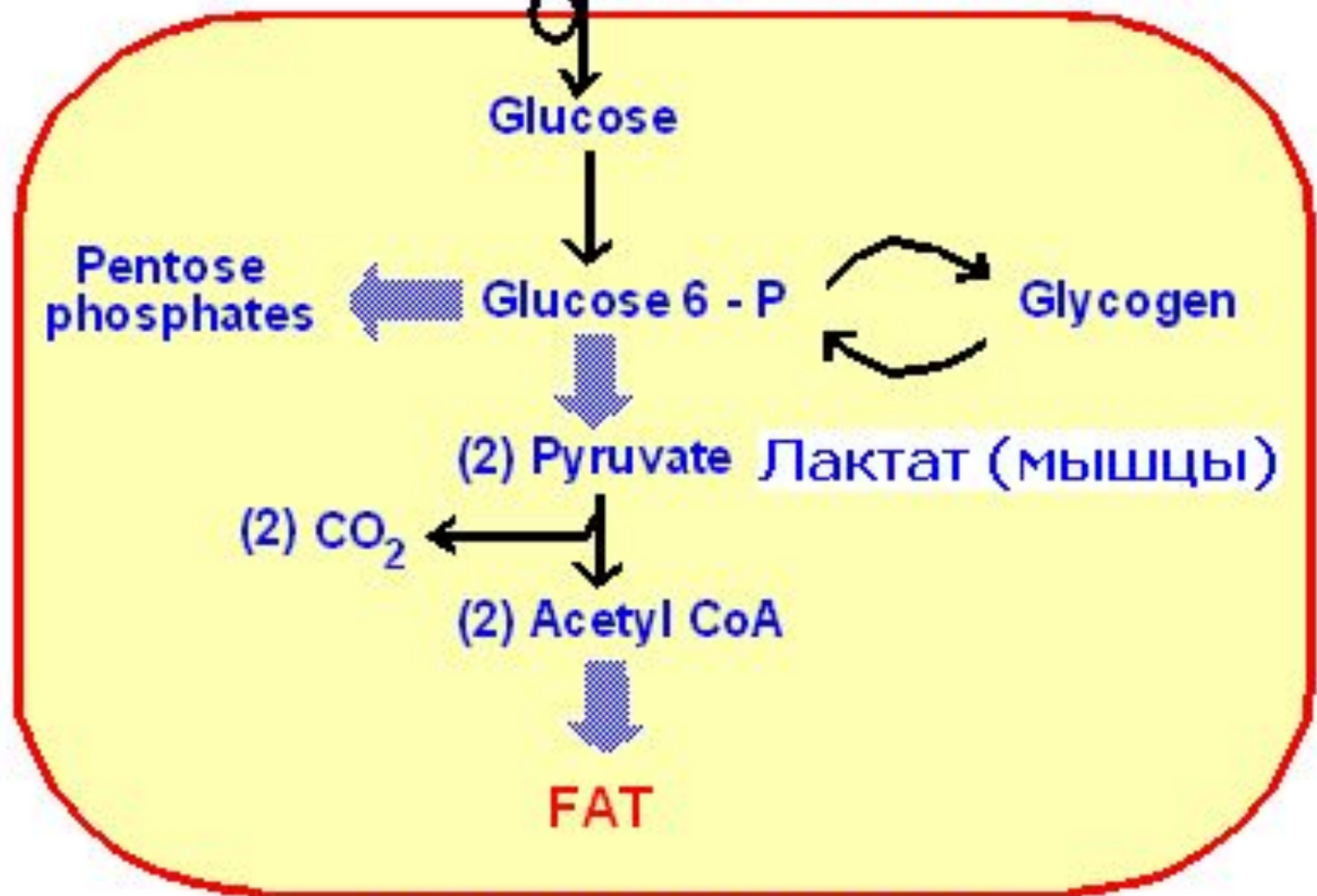
- Мозг не получает нужного количества глюкозы из крови
- Симптомы: судороги, задержка развития, нарушения моторики
- Treatment: ketogenic diet (high fat/low carb diet)

При СД не бывает гепатопатии. Почему?



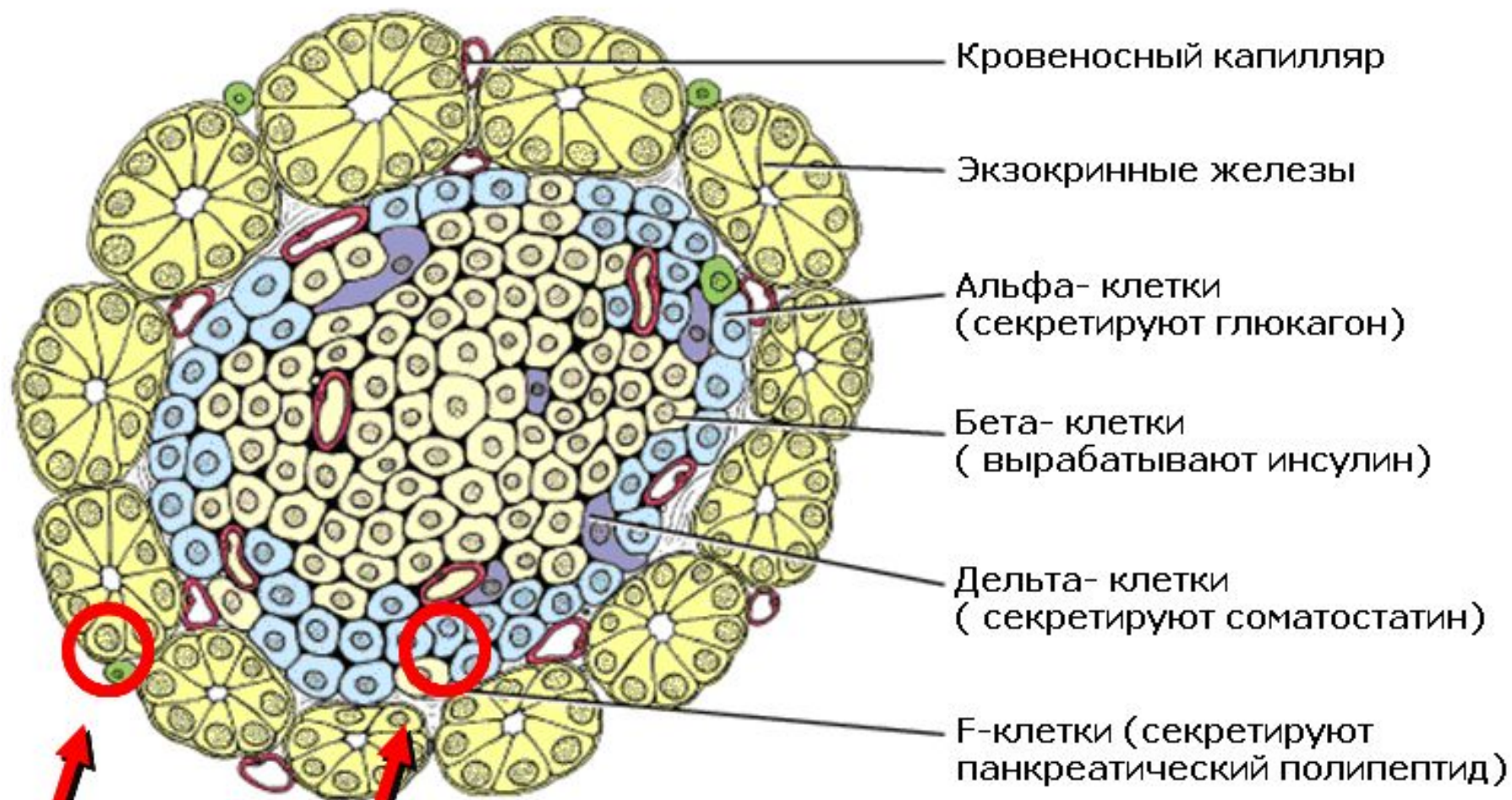
Liver Parenchymal Cell

Glut-4 [Insulin Dependent]



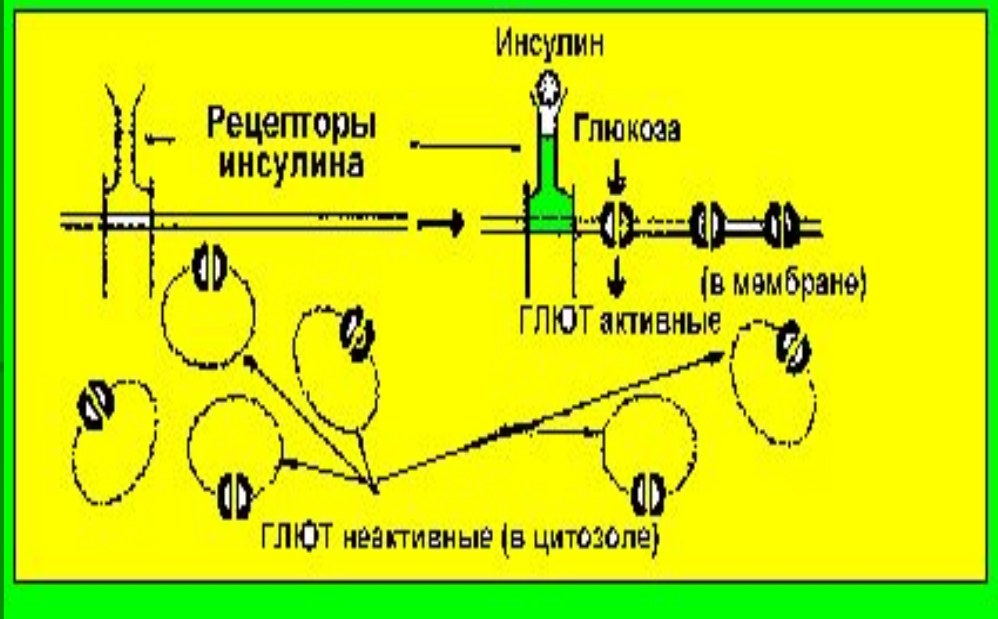
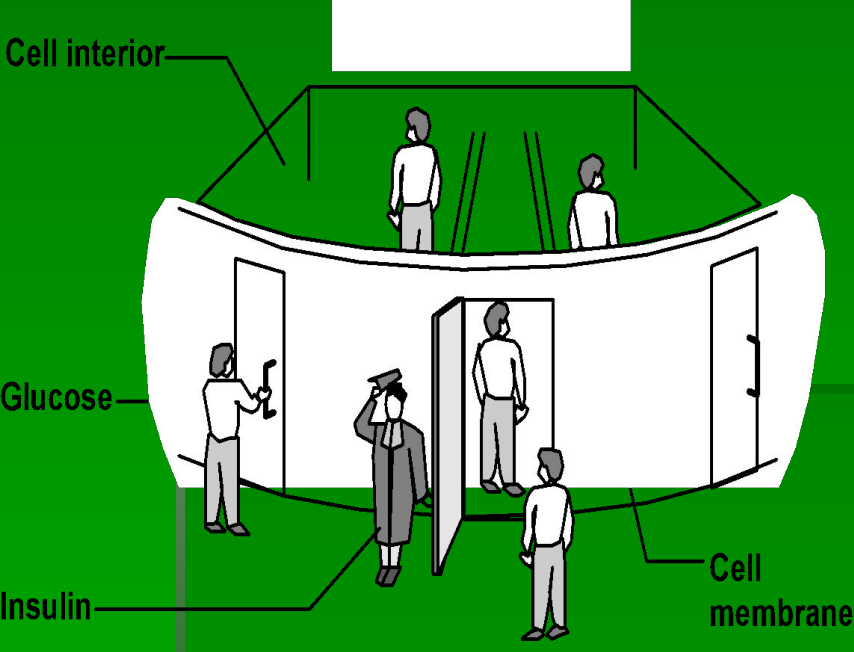
Adipose Tissue Cell

Клеточная организация поджелудочной железы



Экзокринные железистые клетки окружены небольшими протоками

Эндокринные клетки секретируют вблизи капилляров

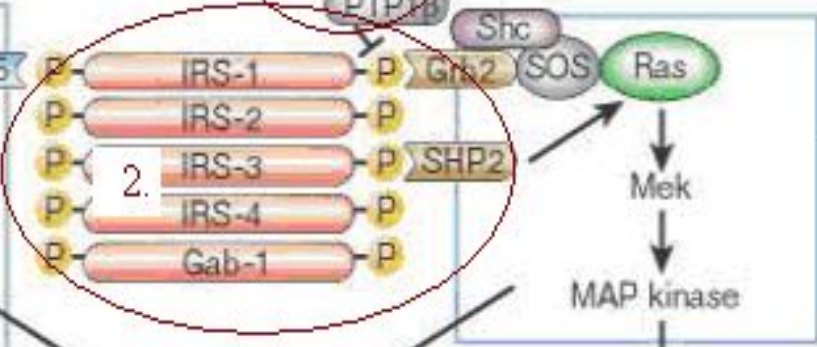
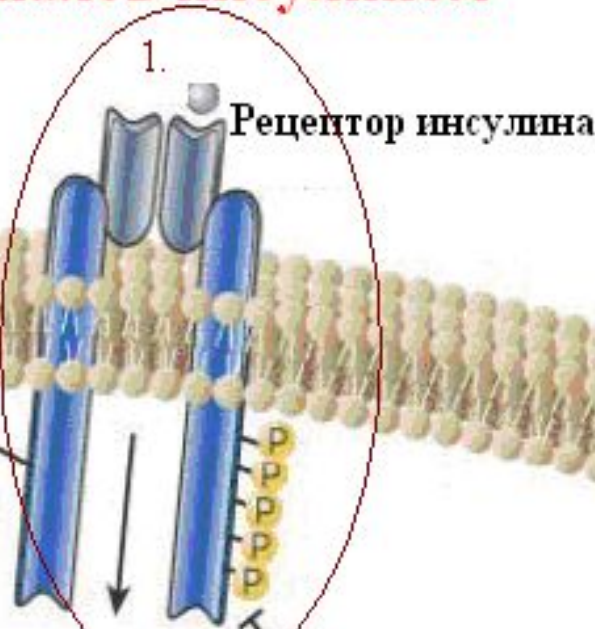
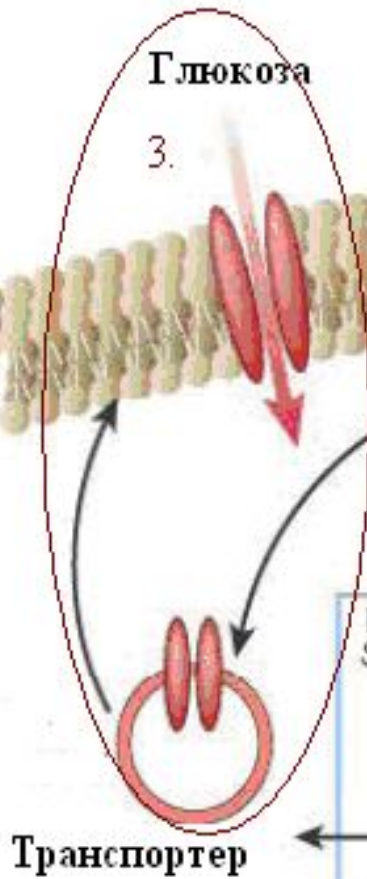


Регуляция инсулином обмена углеводов

По современным представлениям инсулин регулирует поступление глюкозы в клетки с помощью специальных транспортеров глюкозы, называемых ГЛЮТ (GLUT). При нормальном содержании глюкозы и инсулина в крови, указанные находятся в цитозоле, связаны с эндоплазматическим ретикулумом и неактивны: глюкоза из крови в клетки не поступает. При гипергликемии стимулируется секреция инсулина, который взаимодействует с рецепторами на клетках-мишенях. Далее развивается цепь сложных и интересных процессов, которые способствуют дислокации ГЛЮТ из цитоплазмы в мембрану клетки. Через встроенные в мембрану транспортеры ГЛЮТ глюкоза избирательно и дозированно поступает в клетки.

Механизм передачи сигналов инсулином

Гормон жировой ткани адипонектин стимулирует синтез рецепторов инсулина и GLUT-4 и повышает чувствительность клеток к инсулину



Транспортер глюкозы (GLUT-4)

Метаболизм глюкозы
Синтез глкогена, липидов, белков, экспрессия ряда генов

Рост клеток дифференцировка

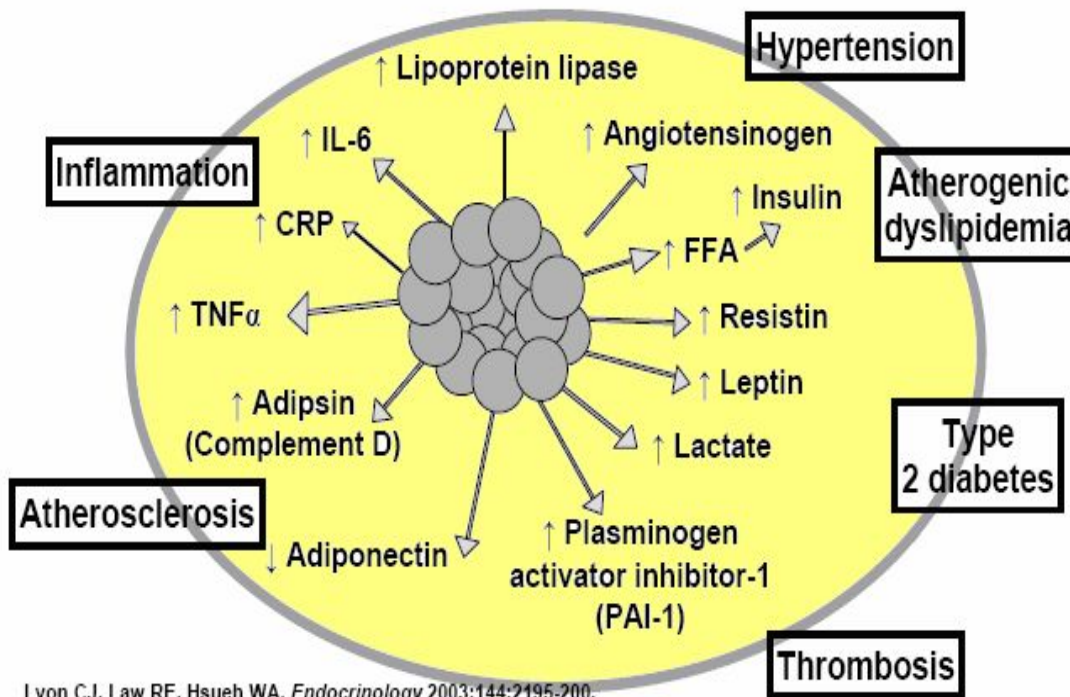
Общая экспрессия генов

Внедрение гормона адипонектина может помочь больным с СД 2 типа

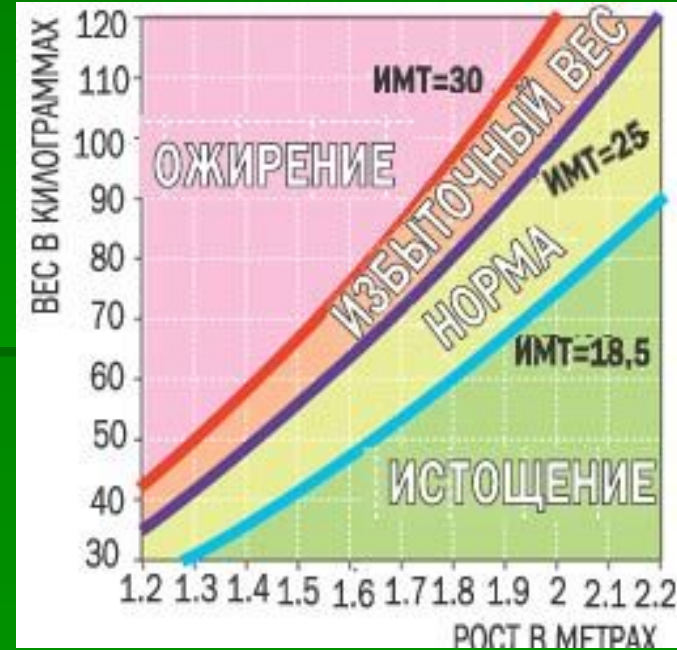
Проведение сигнала от инсулина зависит 1. от рецептора. 2. от внутриклеточных посредников (IRS) и 3. от количества GLUT-4.

ИМТ= Масса тела/рост (в м)²

Кардиометаболические эффекты продуктов адипоцитов



Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. *Endocrinology* 2003;144:2195-200.
Trayhurn P, Wood IS. *Br J Nutr* 2004;92:347-55.
Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. *Lancet*. 2005;365:1415-28.



При нормальной массе тела жировые клетки секретируют очень много адипонектина = (0,01- 0,05 % от уровня белков плазмы крови), поэтому подавляют образование многих других гормонов ЖТ. Синтезируется достаточное количество GLUT-4, инсулинорезистентности нет

Долговременная регуляция : ЛЕПТИН

ЛЕПТИН

Сниженный аппетит

Повышенное
расходование
энергии
(симпатическая
активация)

СНИЖЕНИЕ
МАССЫ
ТЕЛА

Биологическая важность лептина становится более очевидной, когда уровень лептина снижается или имеет место лептинорезистентность

Когда же опять подадут пищу?



Причины инсулинорезистентности:

- *Рецепторные дефекты

- *Пострецепторные дефекты

- *Уменьшение числа рецепторов к инсулину на поверхности клетки

- *Изменение активности белков-переносчиков глюкозы

- *Изменение структуры и функции отдельных субъединиц рецептора, в частности, тирозинкиназы

- *Изменение активности внутриклеточной фосфодиэстеразы и внутриклеточного цАМФ и др.

ГЕНЫ, УЧАСТВУЮЩИЕ В ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К СД ТИПА 2

Таблица

1. Гены, вовлеченные в действие инсулина:

- ген рецептора инсулина
- гены субстратов инсулинового рецептора: СІР-1; СІР-2; фосфоинозитол-3-киназа

2. Гены, вовлеченные в транспорт и обмен глюкозы:

- ген ГЛЮТ-4 (17p13)
- ген гликогенсинтазы (19q13)

3. Гены ингибиторов действия инсулина:

- Rod (16q)
- Ras
- PC-1 (гликопротеин 1 плазматической мембраны 6q22-q23)
- αФНО

4. Гены, вовлеченные в секрецию инсулина:

- ген ГЛЮТ-2
- ген глюкокиназы
- гены калиевых каналов: Kir 6.2 (11p15) и SUR 1
- ген проинсулина или инсулина (11p15)
- гены транскрипционных факторов: IPF1; HNF 1α; HNF 4α; HNF 3β; HNF 4γ; HNF6; neuroD4; PAX 4
- гены инкретинов: GLP-1; GIP-1 (глюкозозависимый инсулиноотропный пептид)

5. Гены ожирения:

- ген NPY и AgRP
- ген αMSH и CART (кокаин- и амфетаминрегулируемые транскрипты)
- ген MC4R (рецептор к MSH и AgRP)
- ген лептина и рецептора к лептину
- ген β₃-адренергического рецептора и белков, разобщающих окислительное фосфорилирование
- ген PPARγ
- ген фратаксина
- ген рецептора к глюкагону

6. Гены, опосредующие семейную предрасположенность:

- область X хромосомы 2q37 и ген калпайн-10 (calpains = кальцийактивируемые нейтральные протеазы)
- область хромосомы 12q (рядом с геном MODY3)
- область хромосомы 20 (рядом с геном MODY1)
- область хромосомы 1q21-q23
- область хромосомы 10q
- область хромосомы 6q22-q23
- область хромосомы 11q23-q25
- область хромосомы 3q27
- область хромосомы 18p11

Мутации рецептора инсулина

Домены рецептора инсулина

альфа-Субъединицы

Краткий список природных мутаций

Инсулин-связывающие домены

Экзон-11

Трансмембранные домены

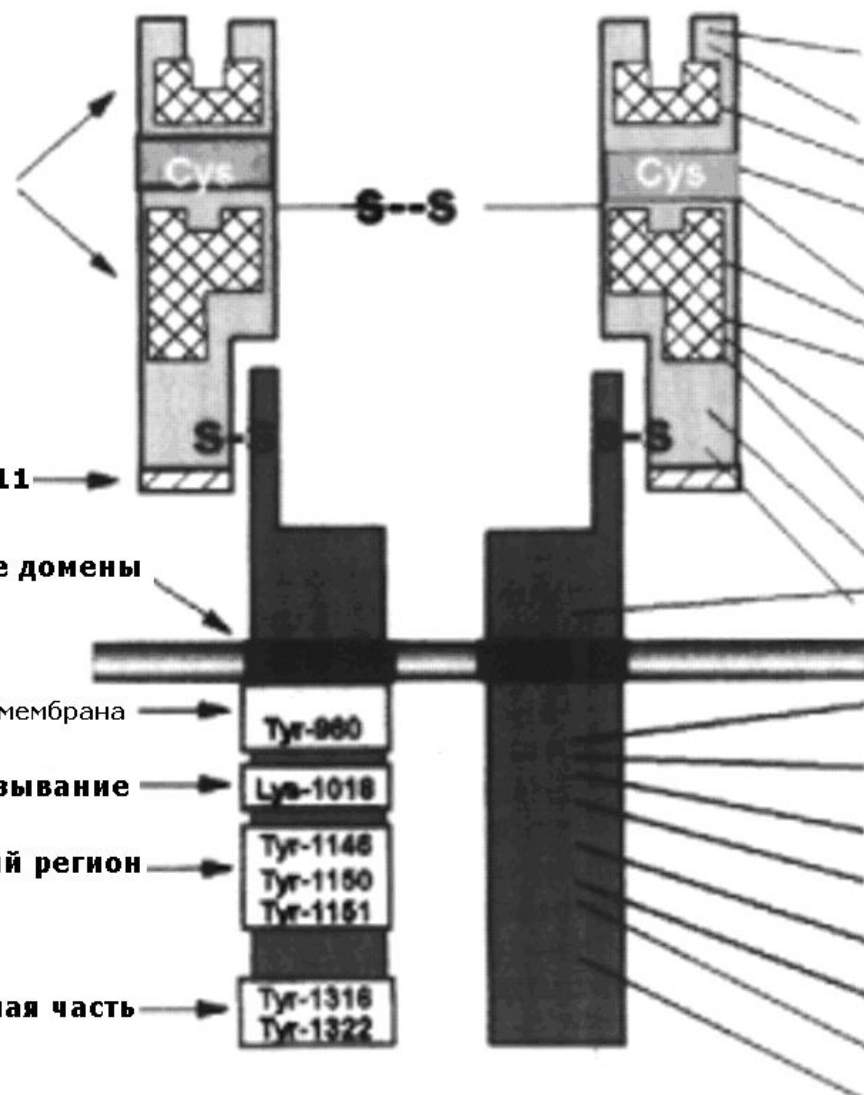
Юкстамембрана

Связывание

Регуляторный регион

С-терминальная часть

К И Н А З Н Ы Й
Д О М Е Н



- Asn-15 → Lys
- Gly-31 → Arg
- Trp-133 → nonsense
- His-209 → Arg
- Leu-233 → Pro
- Phe-382 → Val
- Lys-460 → Glu
- Asn-462 → Ser
- Ile-485 → Thr
- Gln-672 → nonsense
- Arg-735 → Ser
- Arg-897 → nonsense
- Val-985 → Met
- Arg-993 → Gln
- Gly-1008 → Val
- Lys-1068 → Glu
- Ala-1134 → Thr
- Met-1153 → Ile
- Arg-1164 → Gln
- Trp-1200 → Ser

бета-Субъединицы

Большая "доступность" инсулиновых рецепторов к многим факторам мутации изменяет их структуру, делает их нечувствительными к инсулину и вследствие этого обуславливает развитие сахарного диабета второго типа

Инсулинорезистентность:

Унаследованные

Приобретенные

ВОЗД.

Мутации

Рецепторов
Инсулина

Транспортер
ов глюкозы

Сигнальных
белков

• Невыясненн
ые причины

ВОЗД.

Малая
активность

- Ожирение
- Стресс

- Ксенобиотики

Инсулино
резистент
НОСТЬ

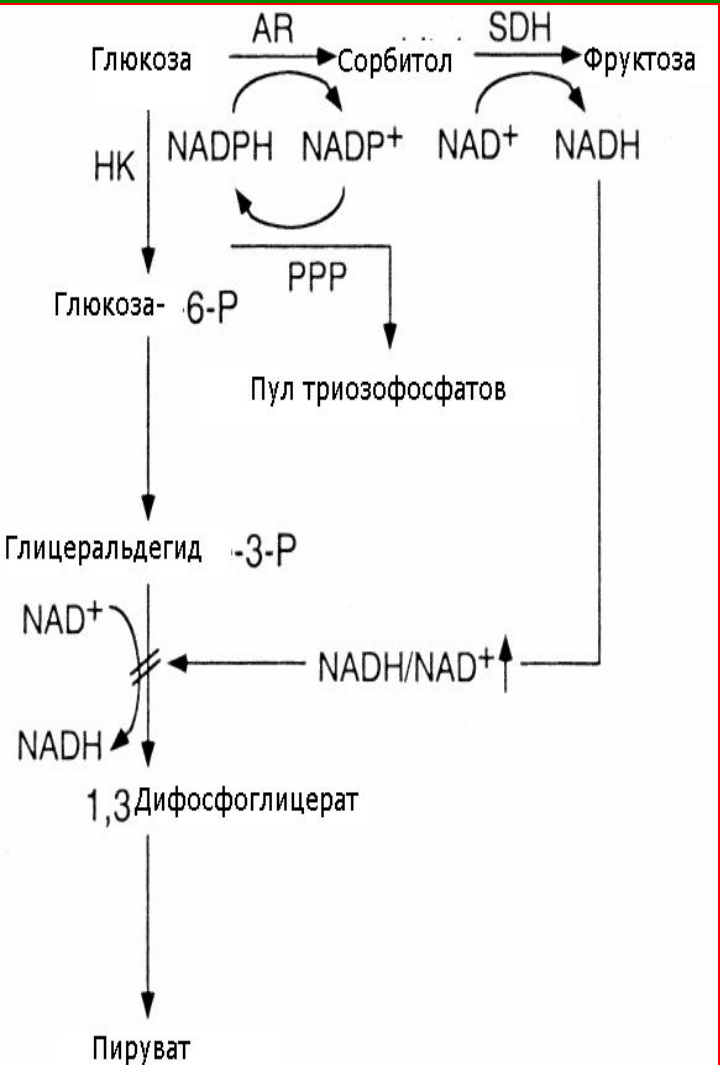
ность
глюкозы

Четыре основных механизма в развитии осложнений СД

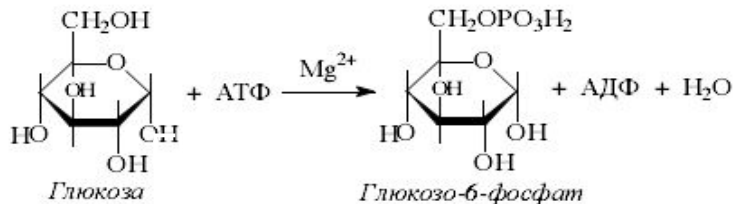
1. **Повышение активности альдозоредуктазы (путь сорбитола)**
2. **Образование активных форм кислорода ('свободно-радикальный путь').**
3. **Повышенное гликозилирование белков и образование продвинутых(поздних) продуктов гликации (AGE=ППГ).**
4. **Активация протеинкиназы С (PKC)**

Для понимания состояния больного с СД недостаточно исследования только уровня гликемии

Сорбитоловый путь

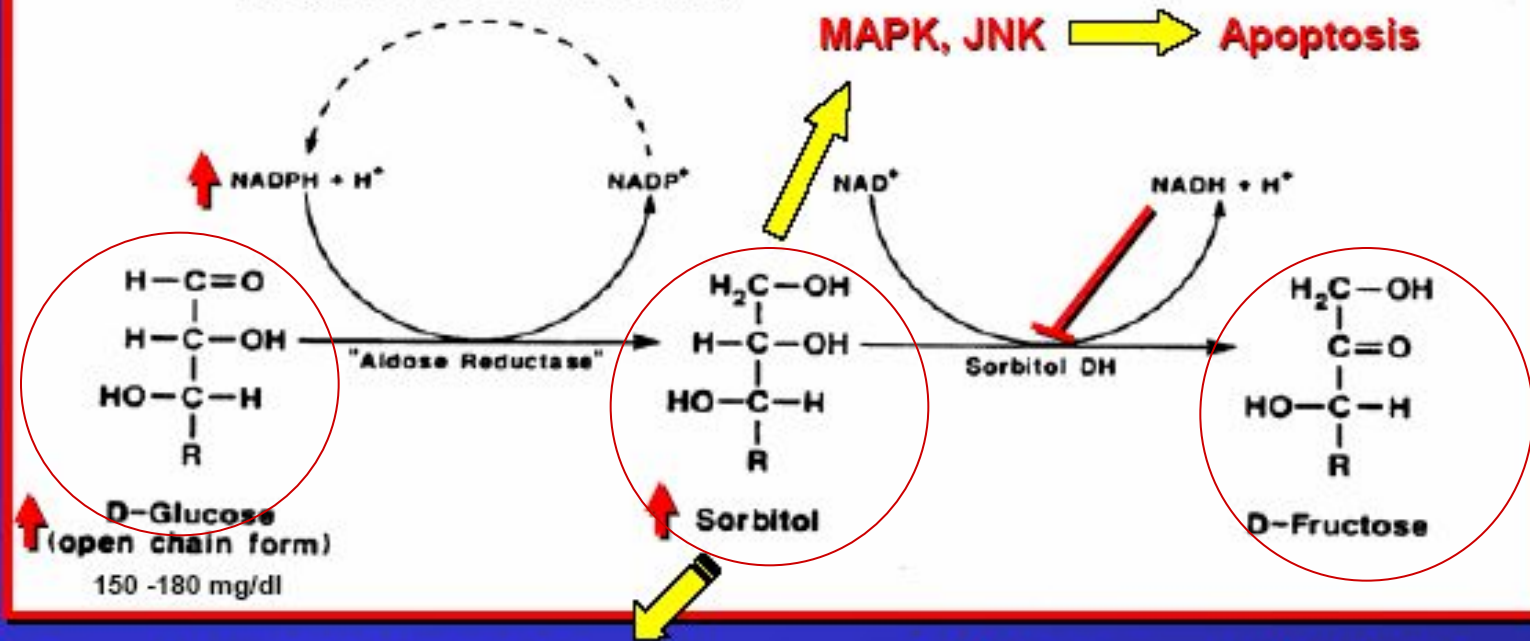


- *Повышение уровня фруктозы ведет к: осмотическим изменениям; неферментативному фруктозилированию и образованию AGE (через 3-дезоксиглюказон)
- *Понижение NADPH/NADP⁺ ведёт к: нарушению редокс состояния (пониженная способность к противостоянию оксидативному стрессу);
- * повышение активности пентозофосфатного шунта (PPP)
- *Повышение NADH/NAD⁺ ведёт к повышению активности PPP
- *Повышение уровня триозофосфатов ведет к повышению уровня вторичного посредника диацилглицерола (ДАГ) и, т.о., к повышению активности протеинкиназы С.
- *Повышение активности ПКС вызывает широкий круг изменений в организме
- *Арахидоновая к-та в ДАГ может быть субстратом для синтеза эйкозаноидов, в т.ч. простагландинов, простациклина, тромбоксанов и лейкотриенов, которые **обладают вазотропными способностями.**



Активация альдозоредуктазы и накопление в клетках сорбитола

Phosphogluconate Oxidative Pathway

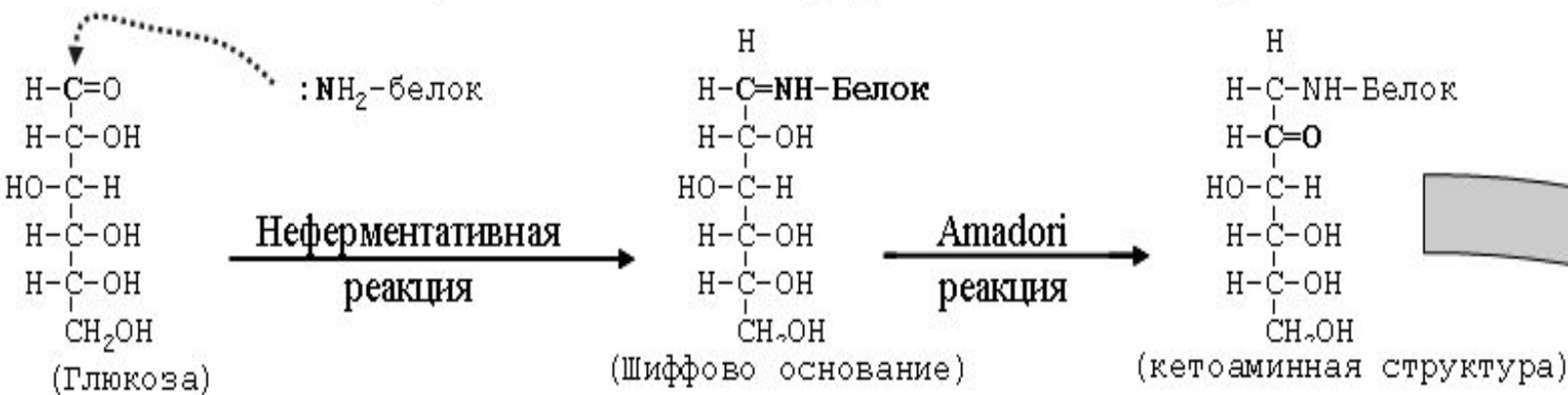


↑ Osmolarity (AMPK), DAG synthase → ↑ DAG → ↑ PK-C

↑ ET-1, TGFb, PAI-1, VEGF, Super Oxide, Insulin Resistance & Cell Death

↓ Nitric Oxide

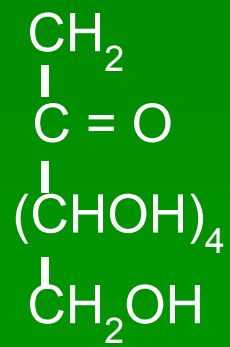
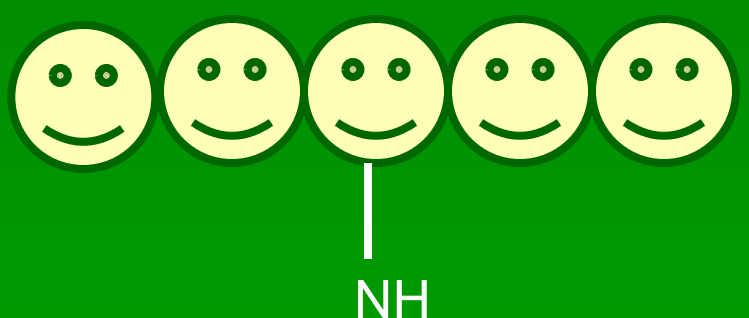
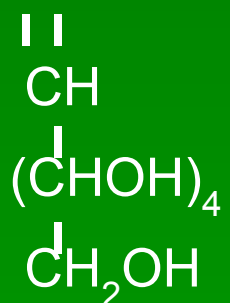
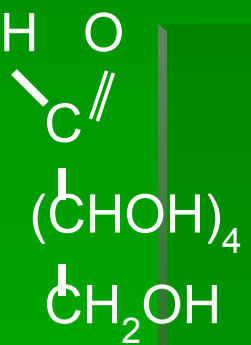
Гликирование - это неферментативный процесс



Гликированный белок -----> NH-группа белка

Гликированные белковые продукты способны:

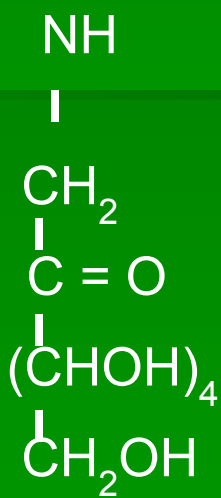
- реагировать между собой, формируя поперечные сшивки,
- поперечные сшивки называются дополнительными конечными продуктами гликации (AGE)
- поперечные сшивки длинноцепочечных белков, таких как коллагены, белки нервных волокон (миелин), и компоненты межклеточного матрикса разрушают внеклеточный матрикс и снижают эластичность артериальных стенок и могут внести существенный вклад в сосудистую патологию.



Например, фруктозамин

Основание Шиффа

2



Продукт Амадори

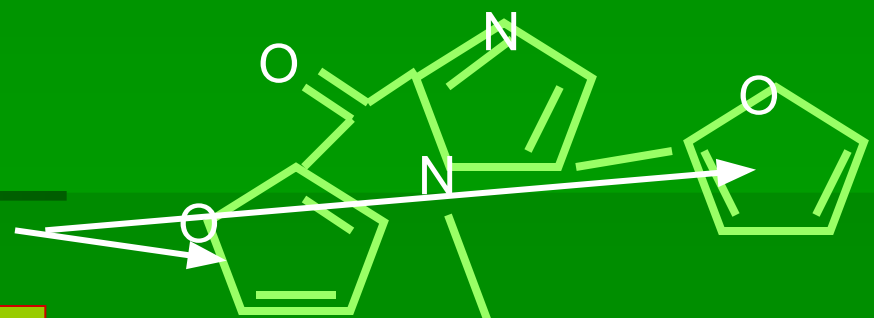
IL-1

*Ускоряют образование свободных радикалов

*Понижают отрицательный заряд мембран, связывающих гепарансульфат

AGE

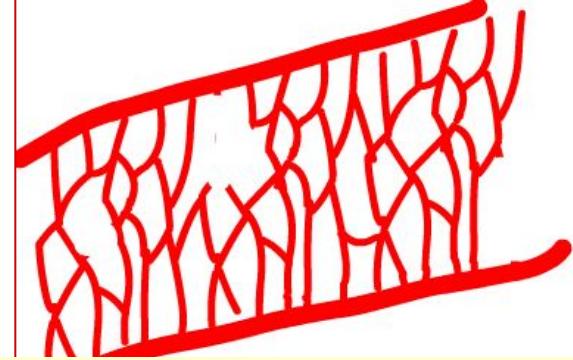
Поздние продукты гликации



Коварство гликирования белков – образование поздних продуктов гликации, наносящих большой вред окружающим белкам, ДНК

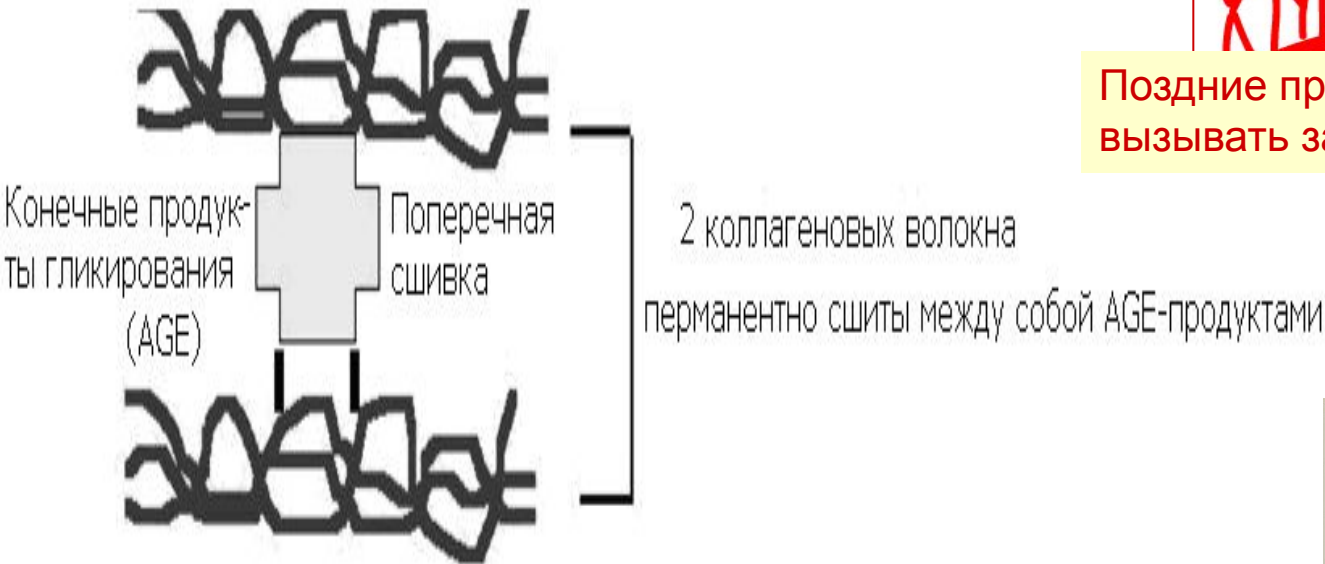
Гликация коллагеновых волокон

Конечные продукты гликирования белков накапливаются с возрастом
Эластичность коллагеновых волокон при этом нарушается



capillaries occlude

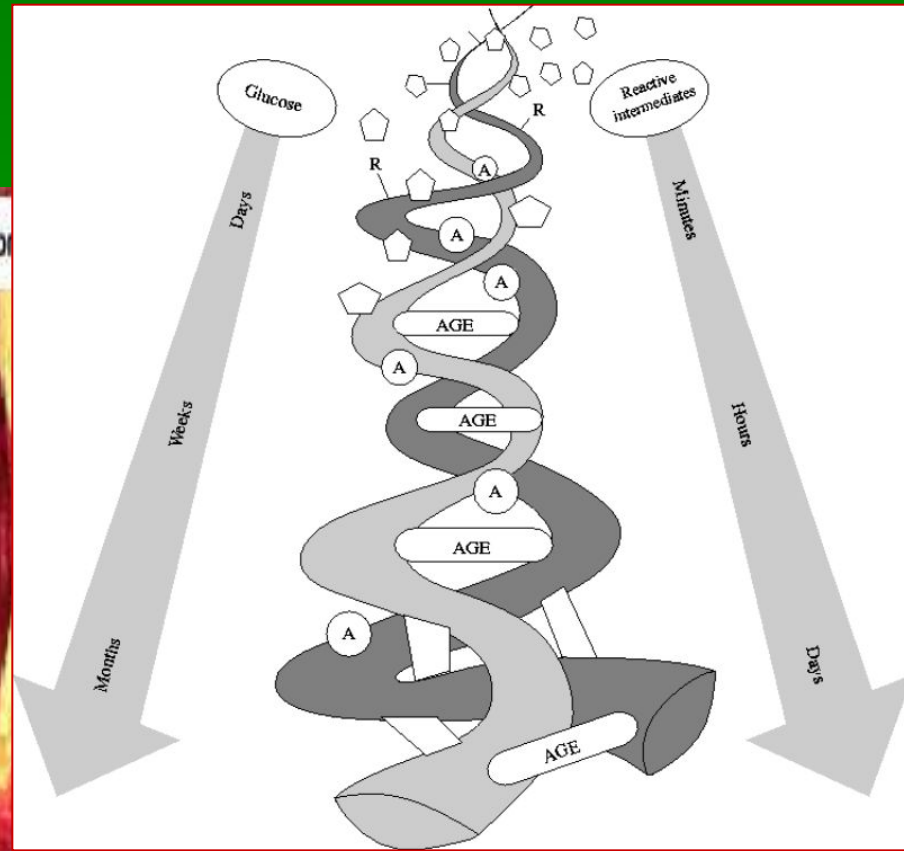
Поздние продукты гликации способны вызывать закупорку капилляров



Как бросить курить?

Поперечные сшивки AGE-продуктами могут вызывать:

- а) потерю эластичности стенок сосудов,
- б) повышения уровня коллагеновых волокон в стенках сосудов с AGE(фиброз)
- в) снижение количества эластина в стенках артерий,
- г) повышение количества коллагеновых волокон с поперечными сшивками,
- д) повышение кровяного давления, ослабление работы сердца



Поперечные сшивки цепей ДНК

**Деградация межпозвоночных дисков
вследствие гликации коллагеновых
волокон дисков**

АУТООКСИЛЕНИЕ

Гипергликемия

Перекис-ное окисл. ↑

Антиоксидантная защит ↓

Аутоокисление глюкозы ↑

Гликирование белков ↑

Прооксиданты ↑

оксидативный стресс
↑ O₂ / NO ↓

NO-зависимая вазодилатация ↓
•Ca²⁺ ↑
Пролиферация ГМК арт. ↑

Окисление ЛПНП ↑

Гепаран-сульфаты ↓

Гемореологические нарушения
Активация коагуляции
Гипоксия

•NCV ↓
Эндонейральное кровот.

Васкулопатия

Ретинопатия

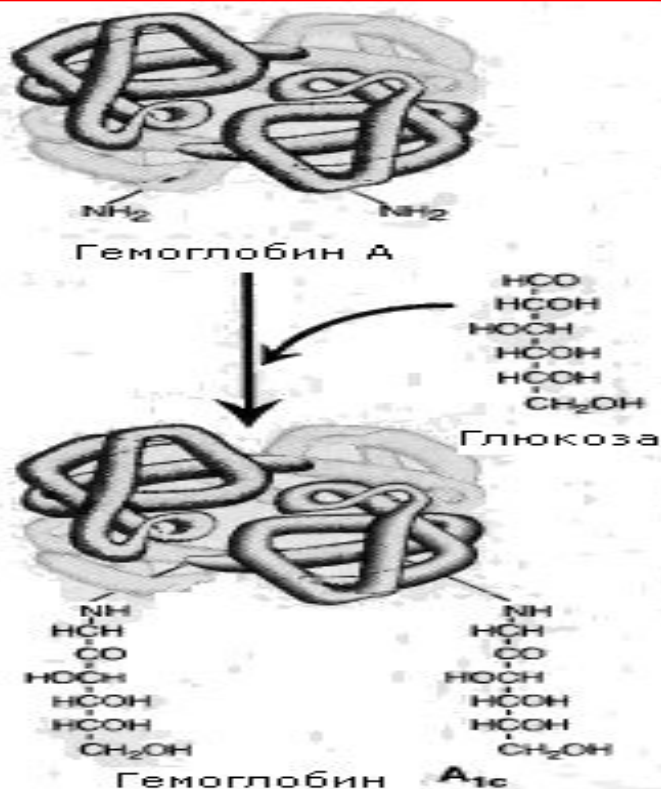
Нейропатия

Нефропатия

Гликозилированный (гликированный) гемоглобин

Основной компонент HbA1 - это HbA1c – глюкоза прикрепляется N-концевому валину β-цепи (СВОБОДНА АМИНОГРУППА).
Количество HbA1c коррелирует с уровнем гипергликемии в предыдущие 2 - 3 месяца.

В норме уровень HbA1c = ~5-6,5 % от общего HbA.
У больных с СД величина HbA1c является хорошей индикацией в контроле гликемии. HbA1c обладает повышенным сродством к молекулярному кислороду: в тканях затрудняется отдача кислорода



Фруктозамин образуется путем взаимодействия глюкозы с белками крови, в большей степени с альбумином.

Анализ на фруктозамин – эффективный метод диагностики сахарного диабета и контроля за эффективностью проводимого лечения. Фруктозамин показывает **средний уровень глюкозы** в крови за 2—3 недели до измерения.

Анализ на фруктозамин назначают для краткосрочного контроля за **уровнем глюкозы в крови**, что особенно важно для **новорожденных и беременных женщин**.

Норма фруктозамина: 205 - 285 мкмоль/л. **У детей** уровень фруктозамина немного ниже, чем у взрослых.

По данным таблицы можно получить ориентировочное представление об уровне гликированного гемоглобина по концентрации глюкозы в крови

HbA_{1c}

ГЛИКЕМИЯ

МГ%

ММОЛЬ/Л

**Гипер-
гликемия**

Норма

4-6,5%

Гипогликемия



14.0	380	21.1
13.0	350	19.3
12.0	315	17.4
11.0	280	15.6
10.0	250	13.7
9.0	215	11.9
8.0	180	10.0
7.0	150	8.2
6.0	115	6.3
5.0	80	4.7
4.0	50	2.6

Инсулинорезистентность

Глюкоза ↑

Аутоокисление
(накопление СР)

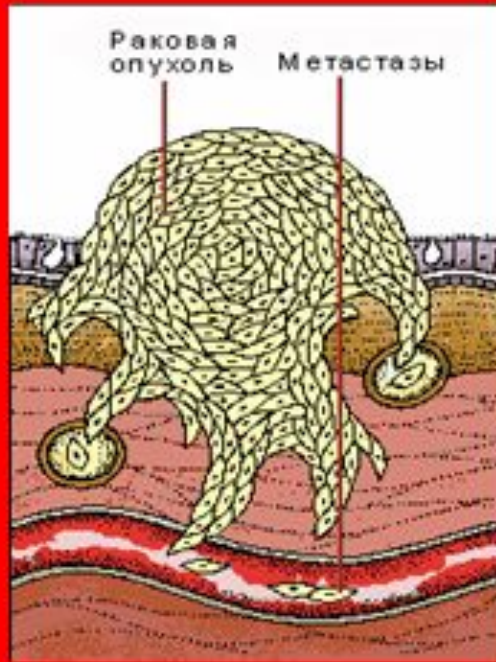
Активация макрофагов
(синтез гепсидина - развитие
анемии воспаления)

Активируется с помощью ДАГ

ПКС ↑

NADPH-оксидаза ↑

АФК

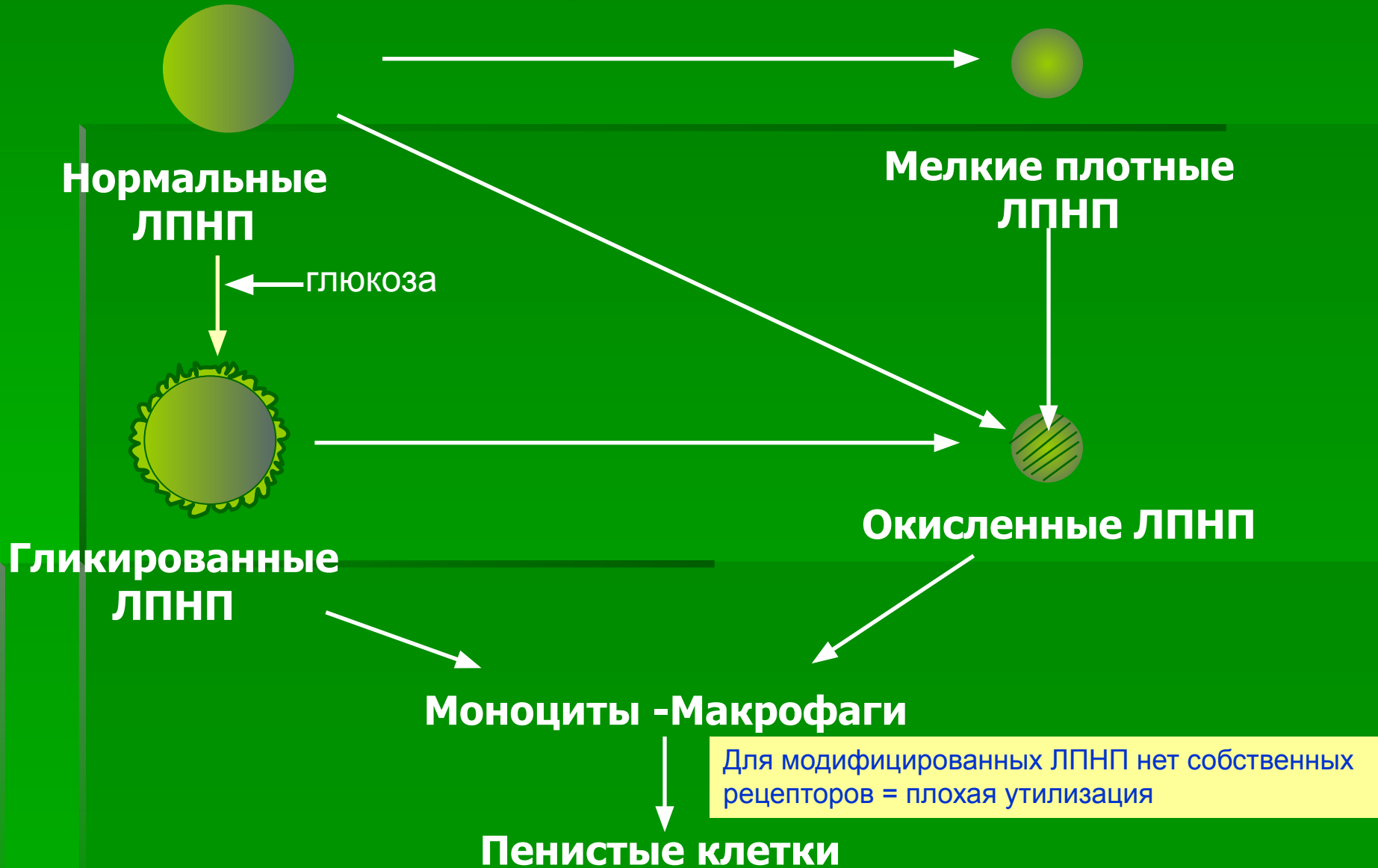


КЛИНИКА СД

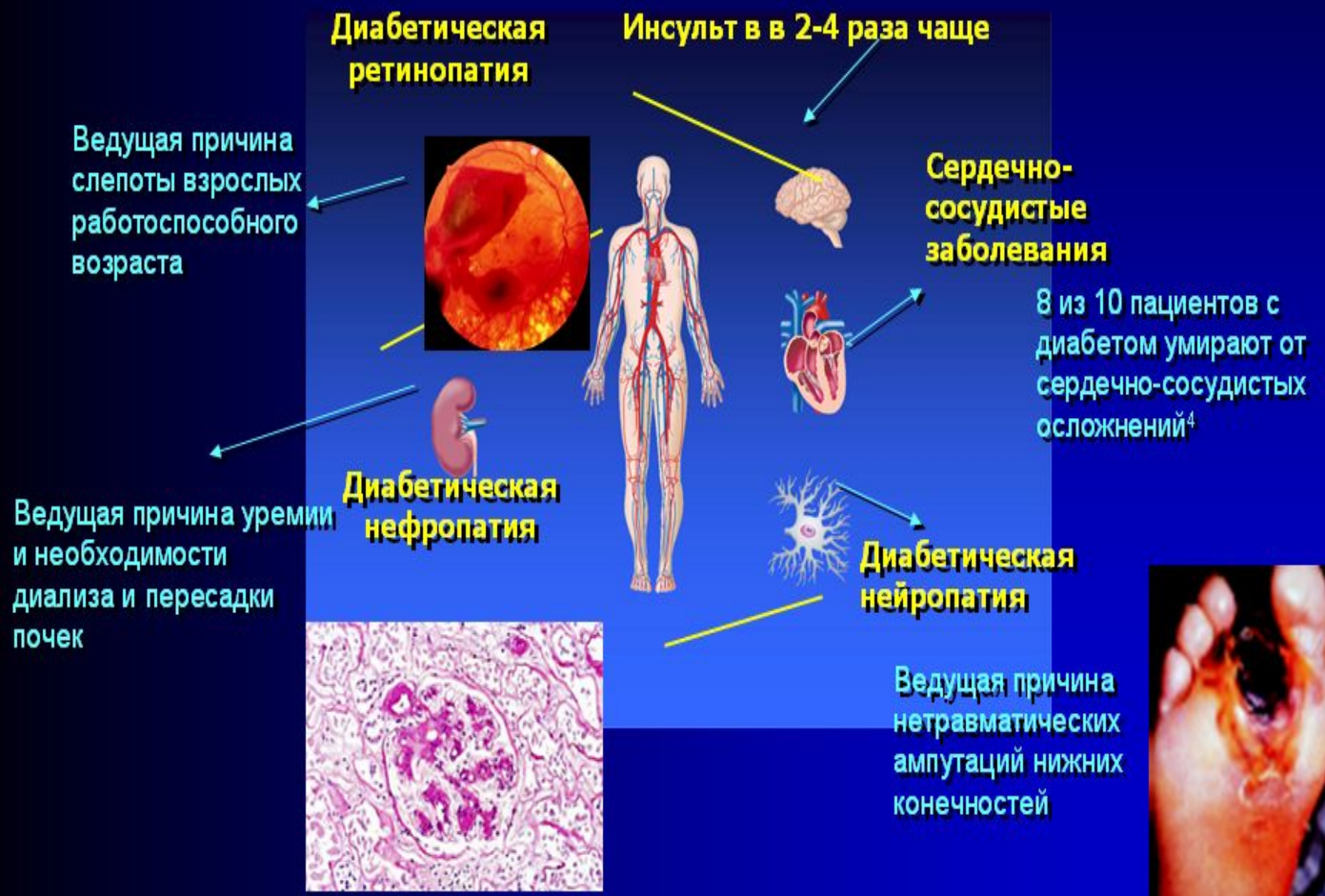
Симптом	СД I типа	СД II типа
Полиурия и жажда	+++	+
Снижение массы тела	++++	—
Слабость и утомляемость	+++	+
Зуд, вагиниты	+	++
Нарушение зрения	+	++
Ночной энурез	++	—
Периферическая полинейропатия	+	+++
Эректильная дисфункция	+	++

Диабет и атеросклероз

Модификация ЛПНП



Последствие СД 2 типа -инвалидизация лиц трудоспособного возраста в связи с необратимыми поражениями всех органов и систем и...



Лабораторные наблюдения и диагноз СД

1) Гликированный гемоглобин (HbA_{1c}):
ТЕСТ НА ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ (Last 2 Months).

2) Фруктозамин - гликированный альбумин плазмы крови :
ТЕСТ НА ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ (Last 2 Wks).

3) C-пептид :

Для определения секреторной функции бета -клеток

4) АЛЬБУМИНЫ в моче (микроальбуминурия) :

Для контроля почечной функции и нефропатии

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!



С мамой - хорошо!



Позвоните своим мамам и детям, - им также трудно без вас!