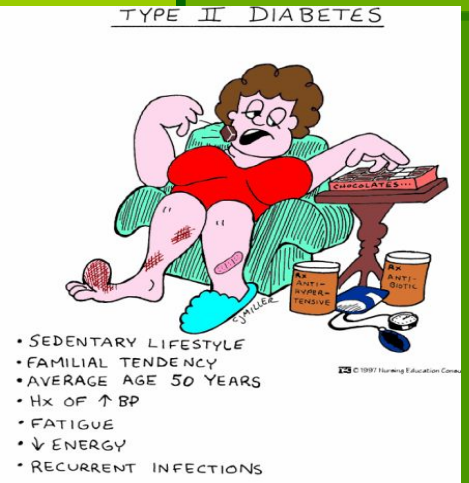
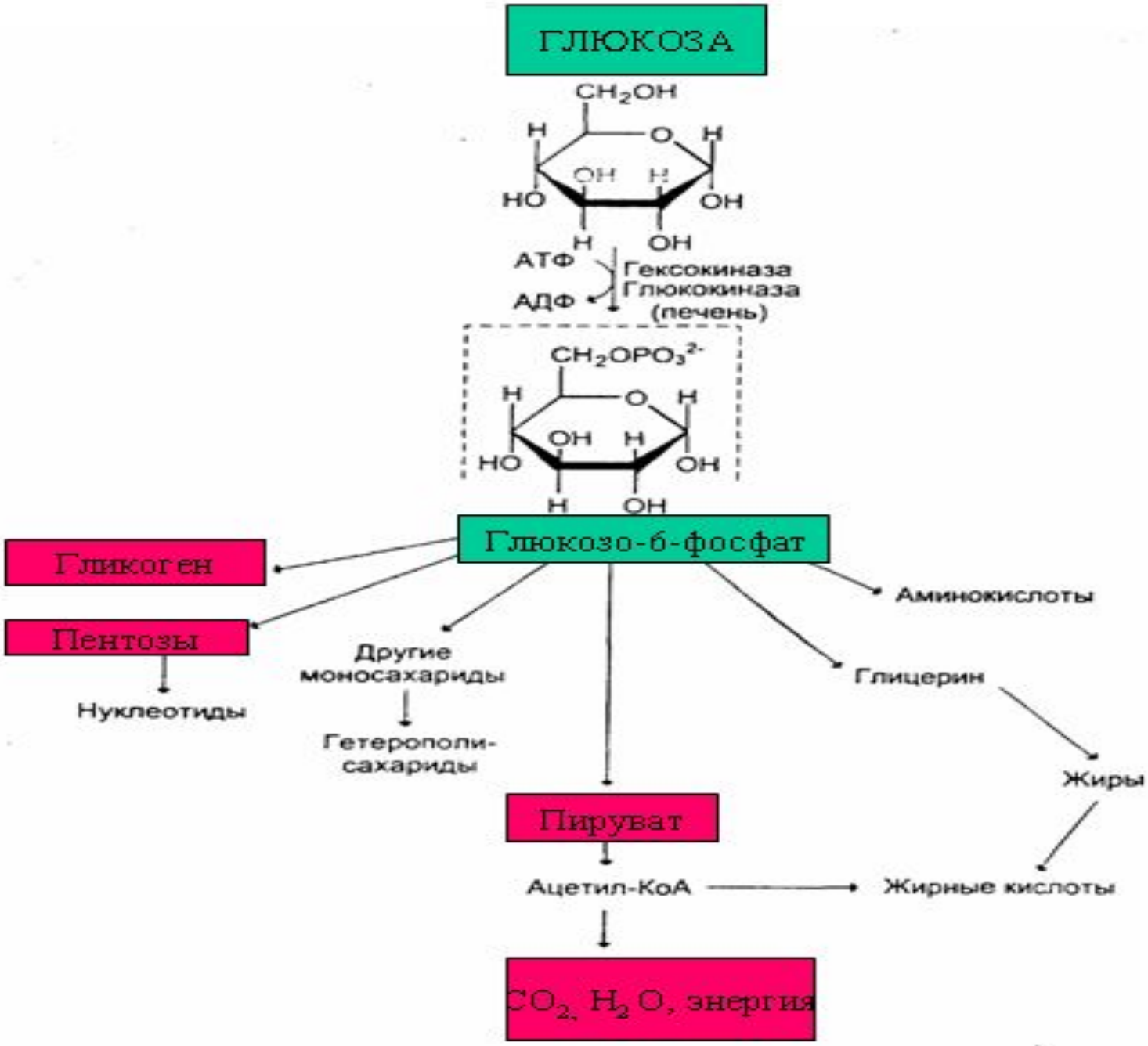
# Молекулярные механизмы развития осложнений при хронической гипергликемии (механизмы и проблемы)



**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, зависимые 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.

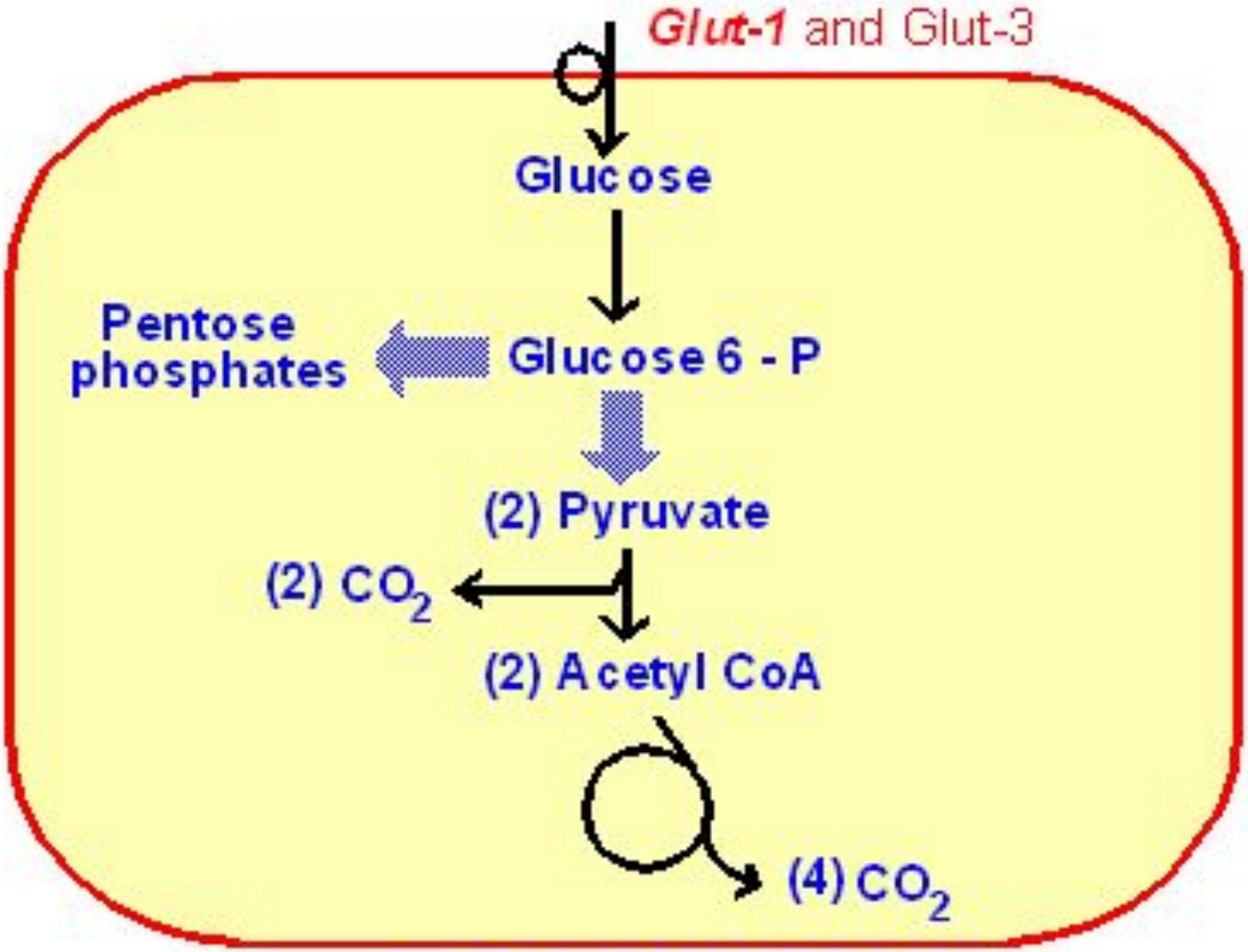
ГЛЮТ-1, в плаценте, мозге, почках, толстом кишечнике, в b-клетках островков Лангерганса; меньше - в жировой ткани и мышцах;

ГЛЮТ-2, преимущественно в печени, в энтероцитах, в проксимальных тубулярных клетках почек (все эти клетки выделяют глюкозу в кровь); в b-клетках островков Лангерганса;

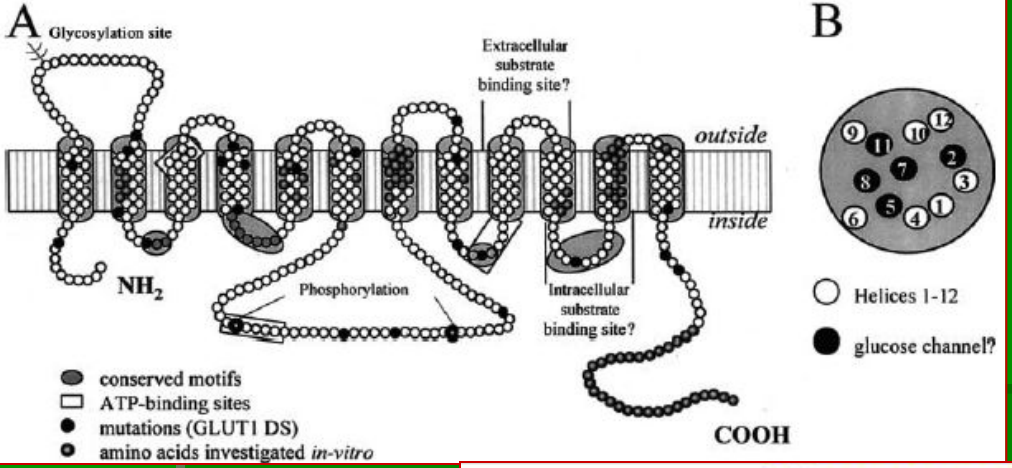
ГЛЮТ-3, во многих тканях, включая мозг, плаценту, почки;

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



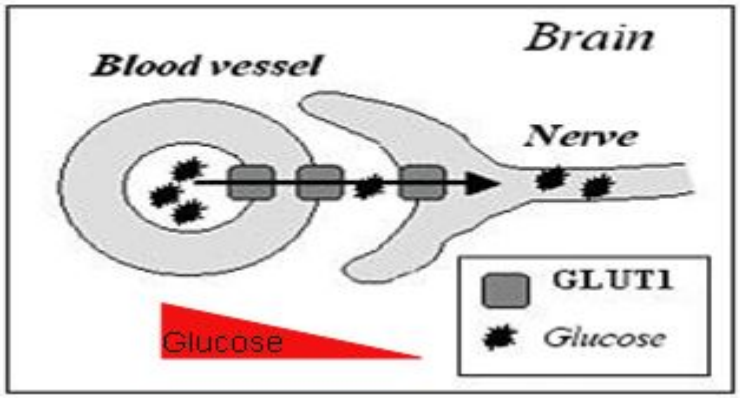

***Brain Tissue Cell***




**Возможно, встречаются также дефекты и других, инсулиннезависимых ГЛУТ**

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

## Синдром дефицита GLUT1



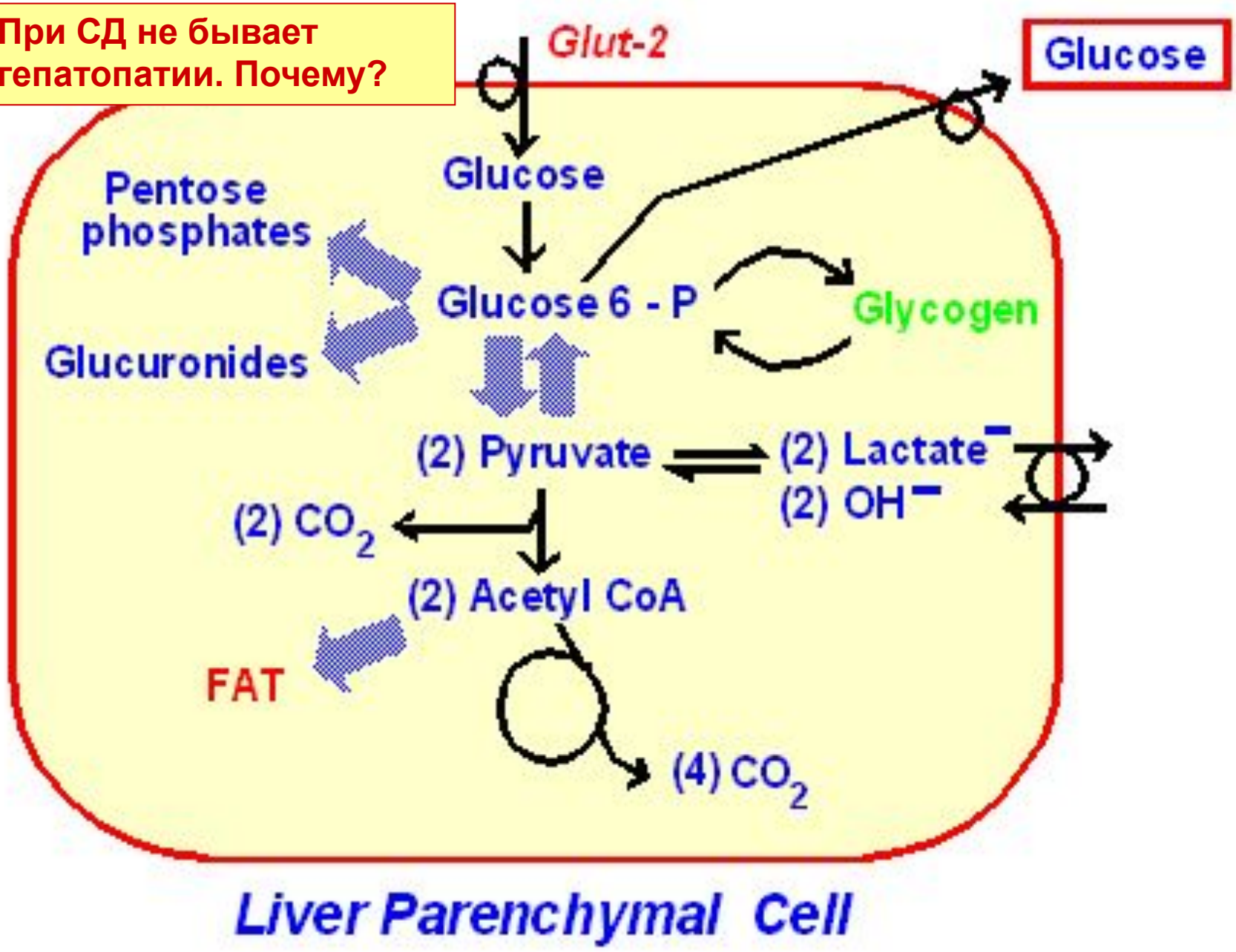

GLUT1 ответственен за доставку глюкозы через гемато-энцефалический барьер

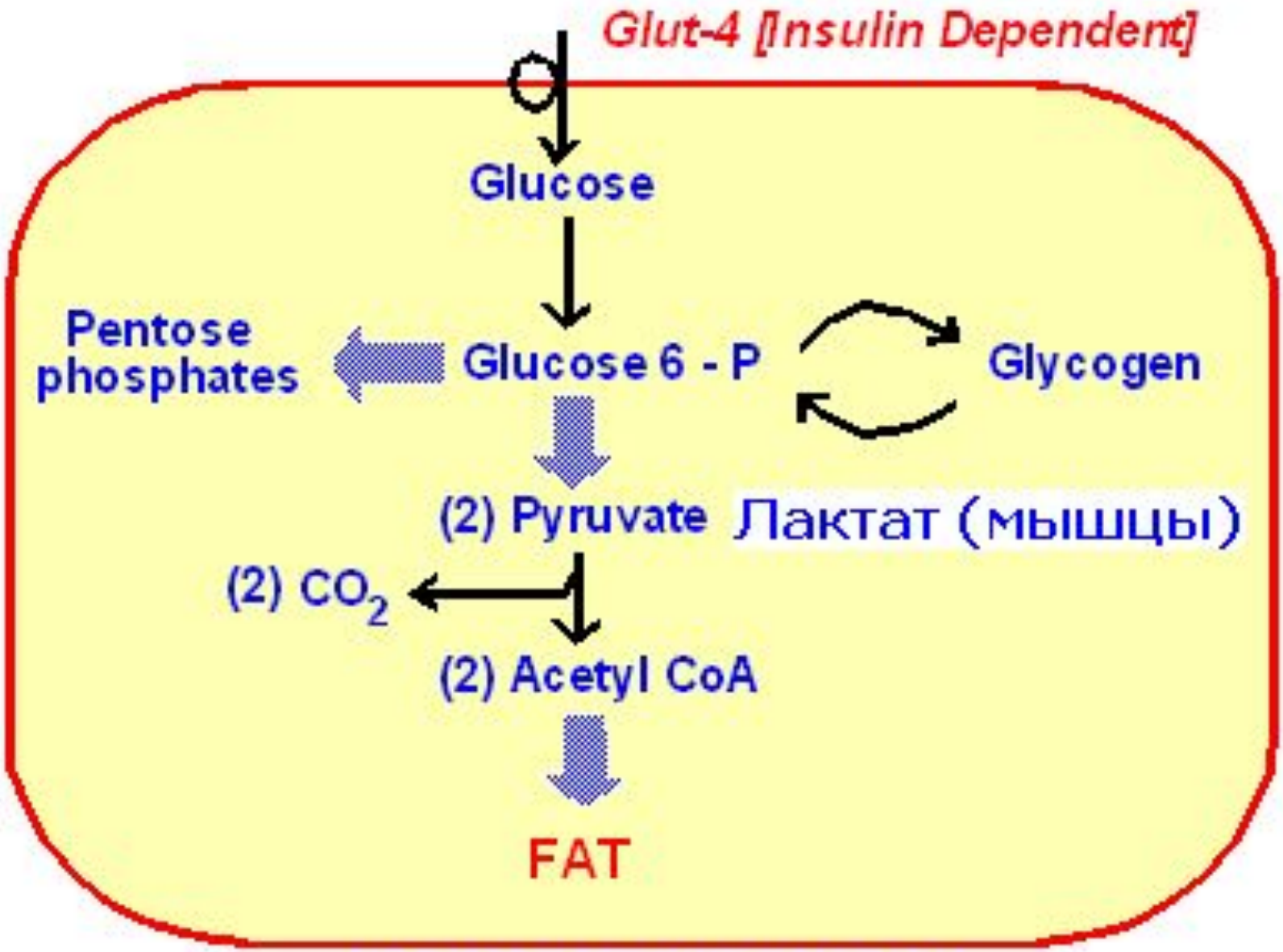
GLUT1 транспортирует глюкозу в головной мозг.

*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)

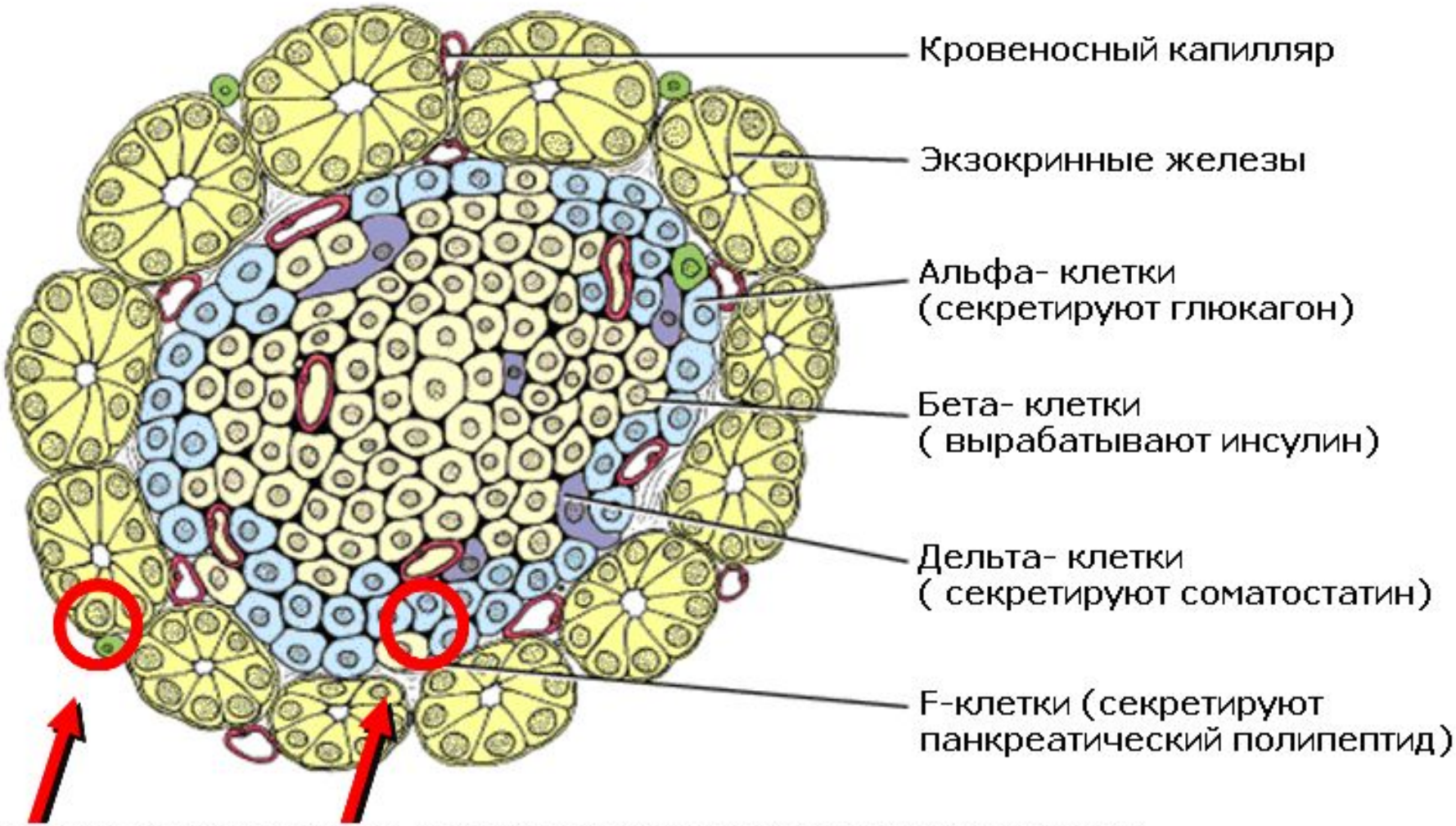
При СД не бывает гепатопатии. Почему?






*Adipose Tissue Cell*

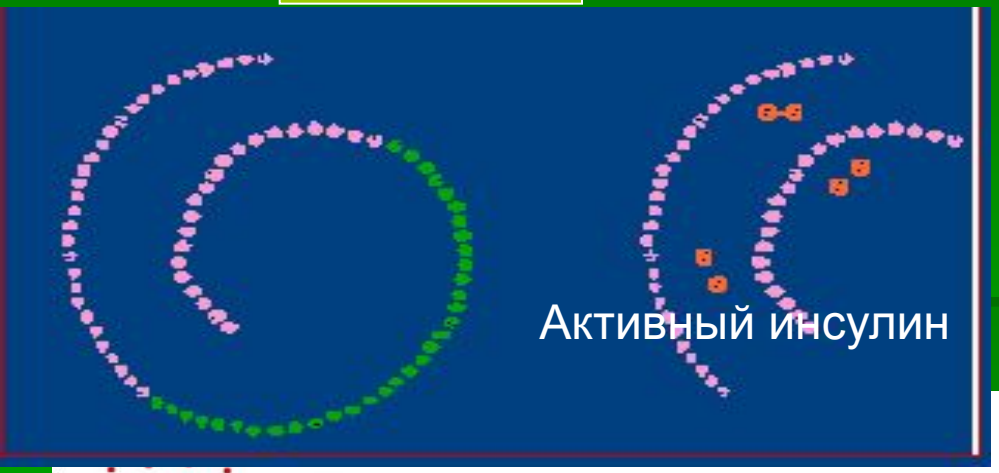
# Клеточная организация поджелудочной железы

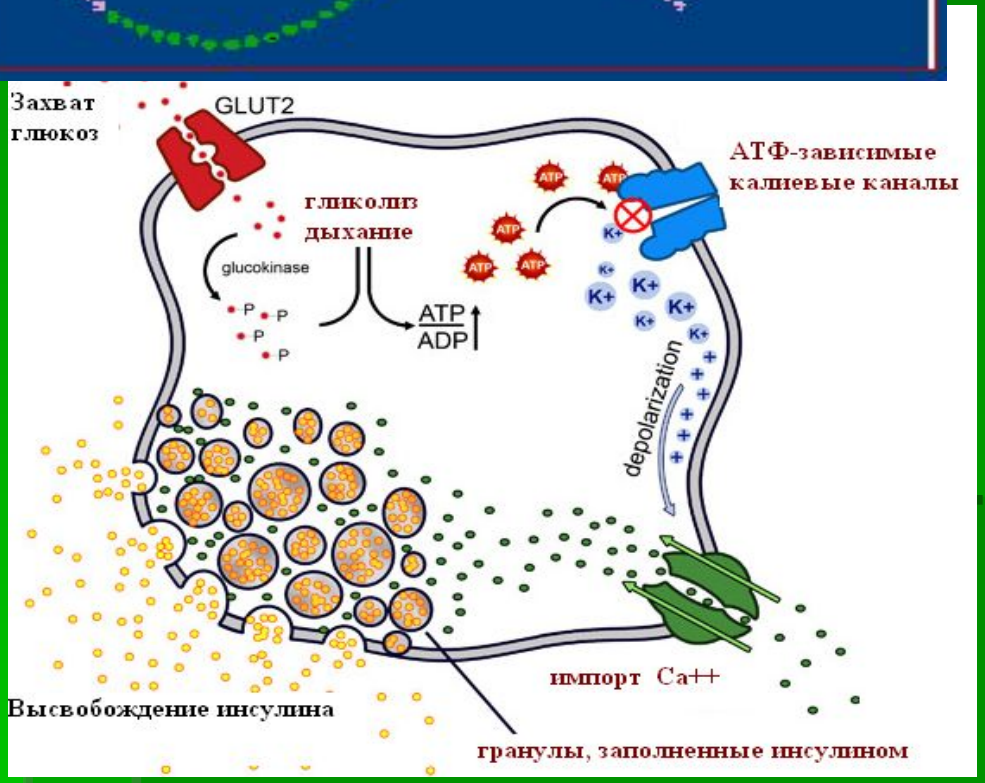


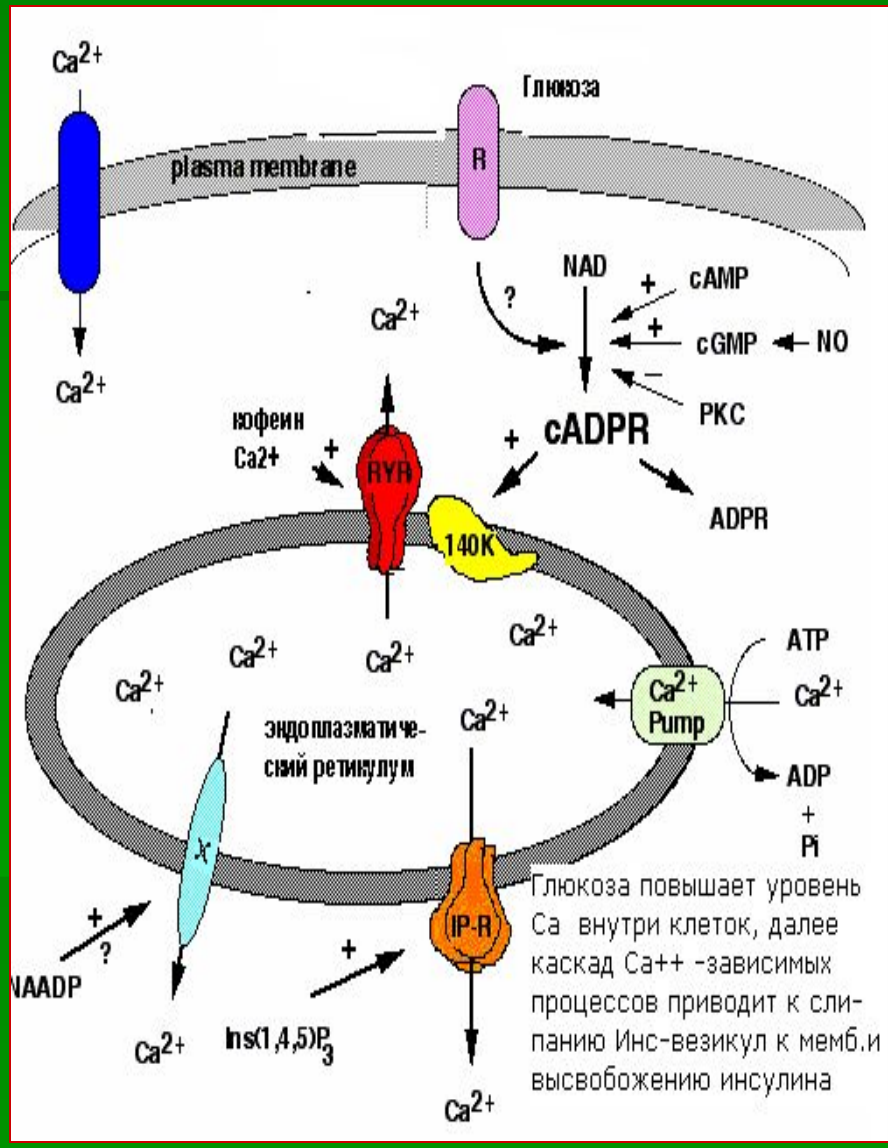

Экзокринные железистые клетки окружены небольшими протоками

Эндокринные клетки секретируют вблизи капилляров

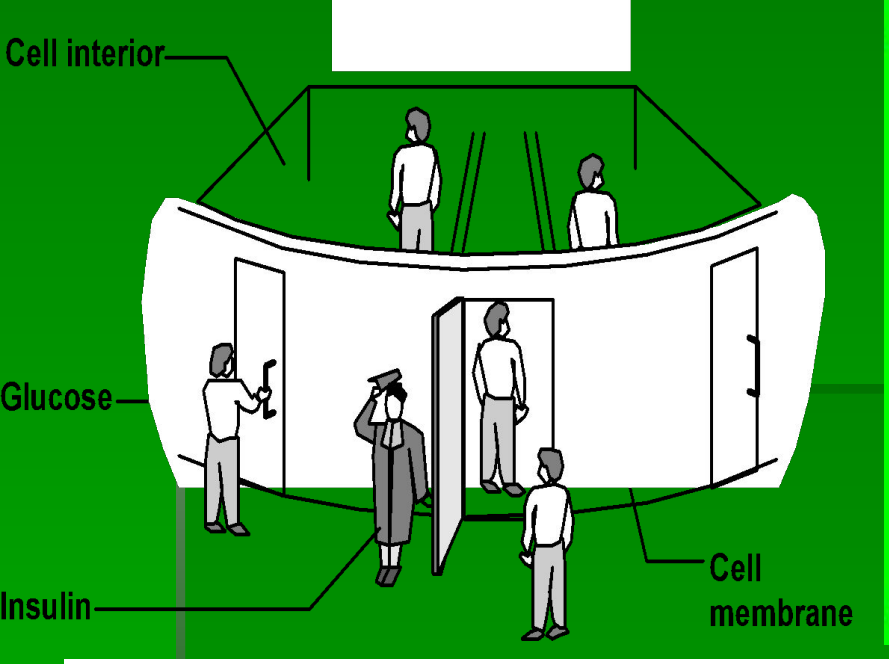
проинсулин

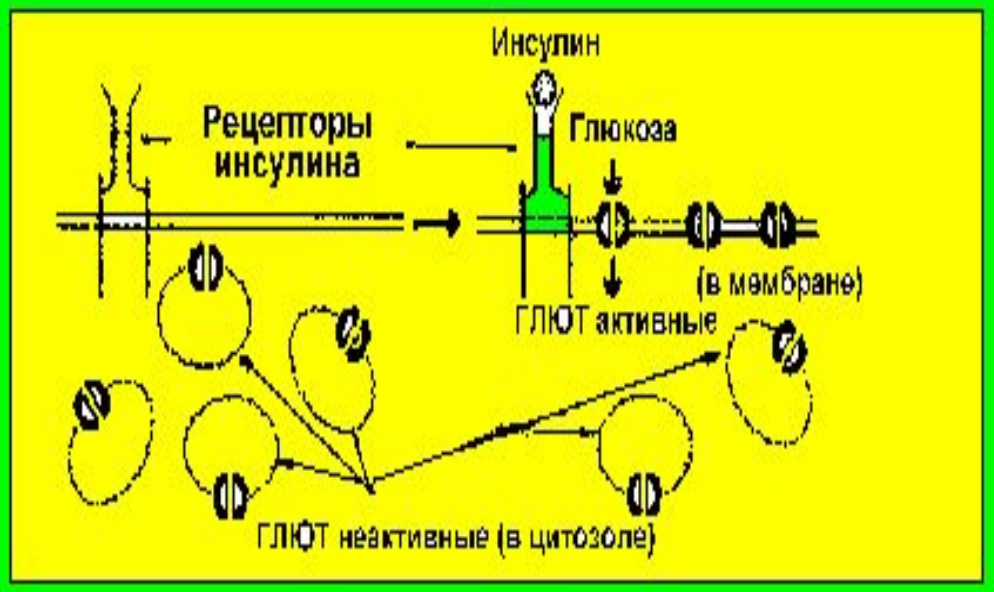



**Процесс секреции инсулина происходит только в присутствии достаточной кон- центрации катионов кальция**



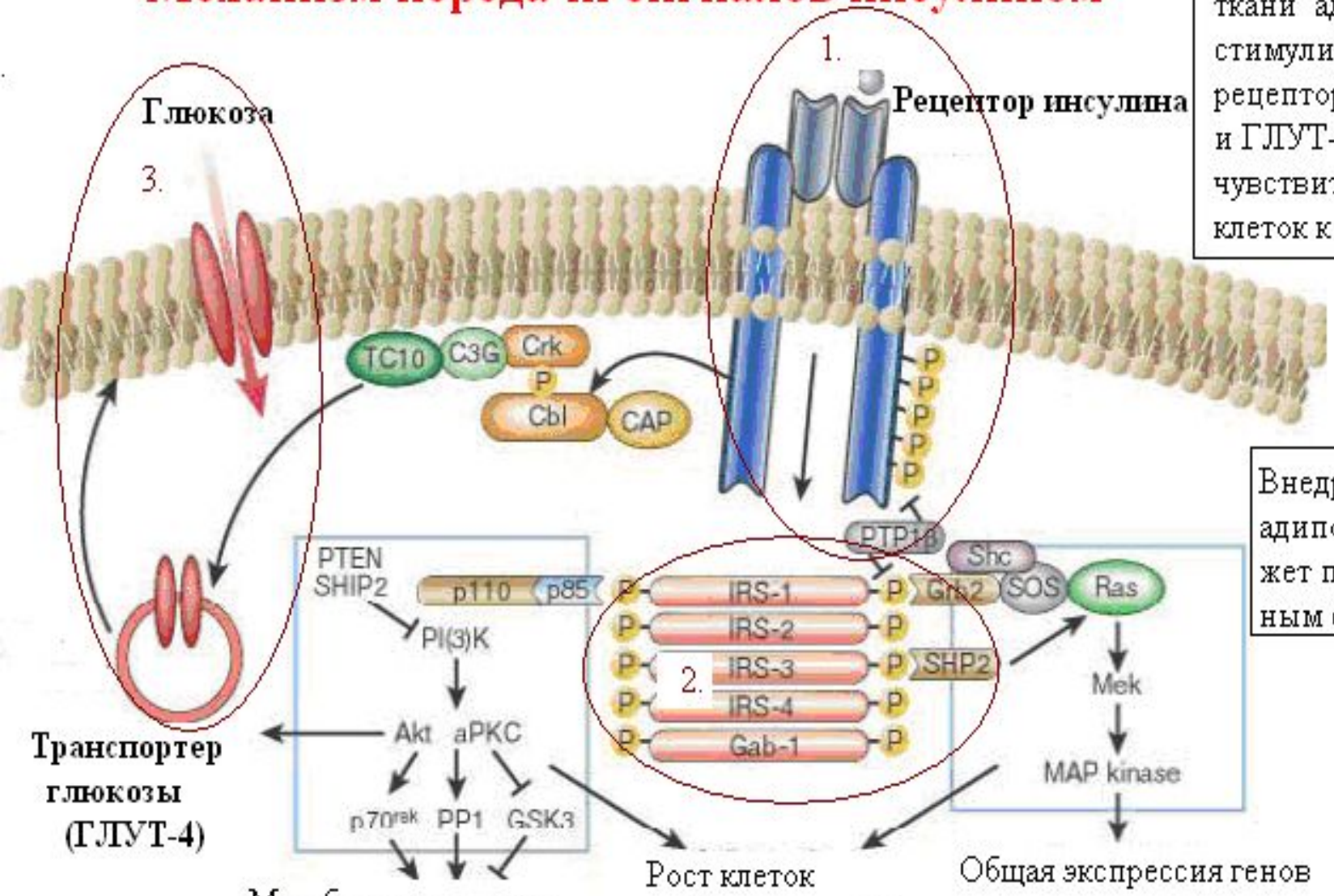




## Регуляция инсулином обмена углеводов

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 ГЛУТ-4 и повышает чувствительность клеток к инсулину




Внедрение гормона адипонектина мо жет помочь боль ным с СД 2типа

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

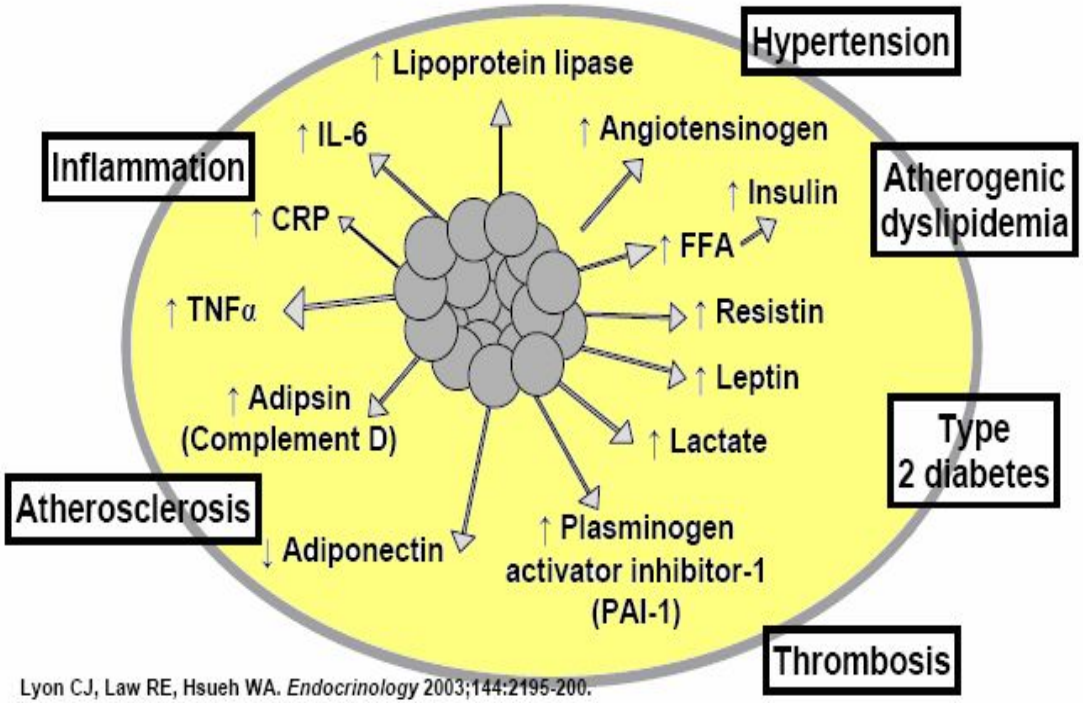
Рост клеток
дифференцировка

Общая экспрессия генов

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

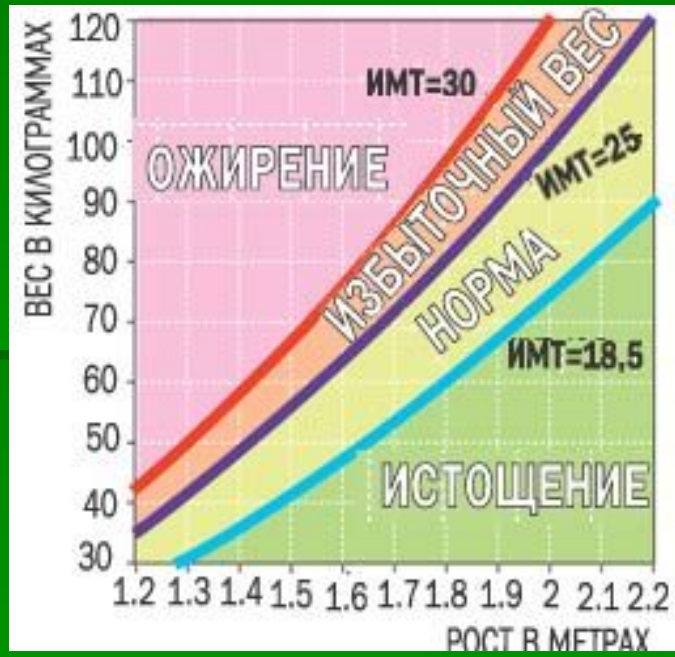
ИМТ= Масса тела/рост (в м)2

# 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 подавля - ют образование многих других гормонов ЖТ. Синтезируется достаточ- ное количество ГЛУТ-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.**

Таблица

## ГЕНЫ, УЧАСТВУЮЩИЕ В ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К СД ТИПА 2

**1. Гены, вовлеченные в действие инсулина:**

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

**2. Гены, вовлеченные в транспорт и обмен глюкозы:**

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

**3. Гены ингибиторов действия инсулина:**

— Rad (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 инсулинотропный пептид)

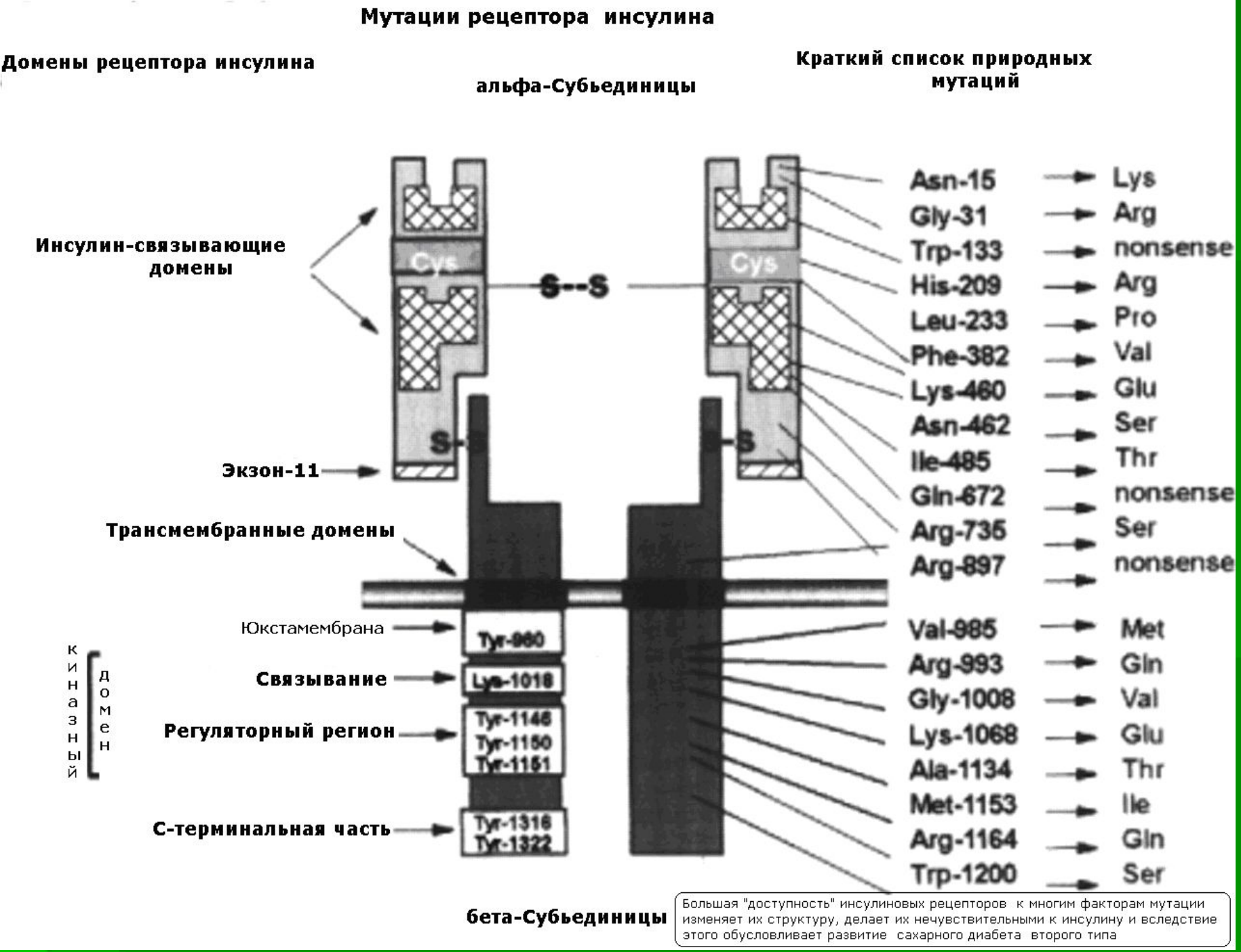
**5. Гены ожирения:**

— 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 $\beta_3$-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



# Инсулинорезистентность:

**Унаследованные возд.**

**Мутации**

Рецепторов Инулина

Транспортеров глюкозы

Сигнальных белков

•Невыясненные причины

**Приобретенные возд.**

- Малая активность
- Ожирение
- Стресс
- Ксенобиотики

ность глюкозы

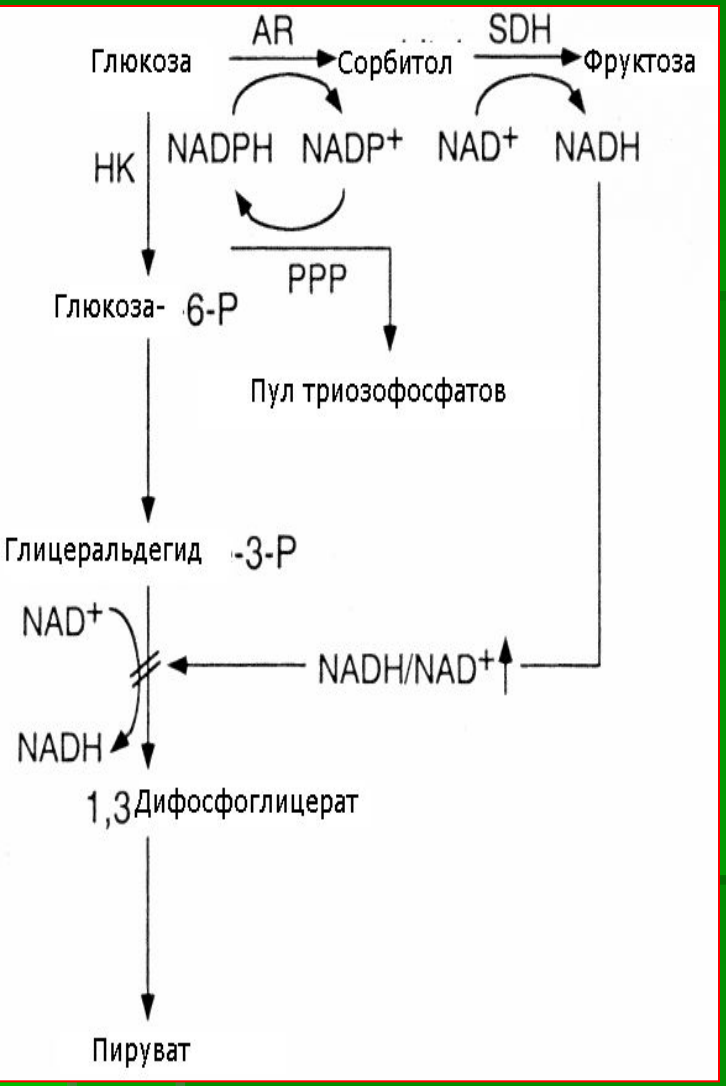
**Инсулинорезистентность**

## 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);

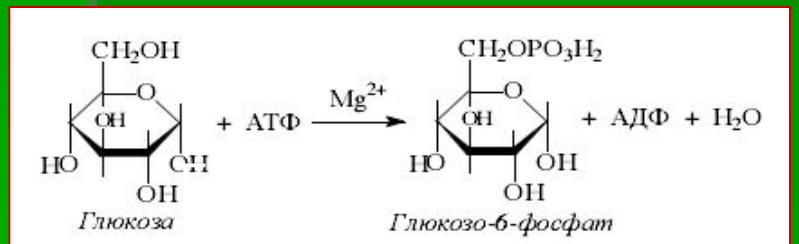
* повышение активности пентозофосфатного шунта (PPP)

*Повышение NADH/NAD+ ведёт к повышению активности PPP

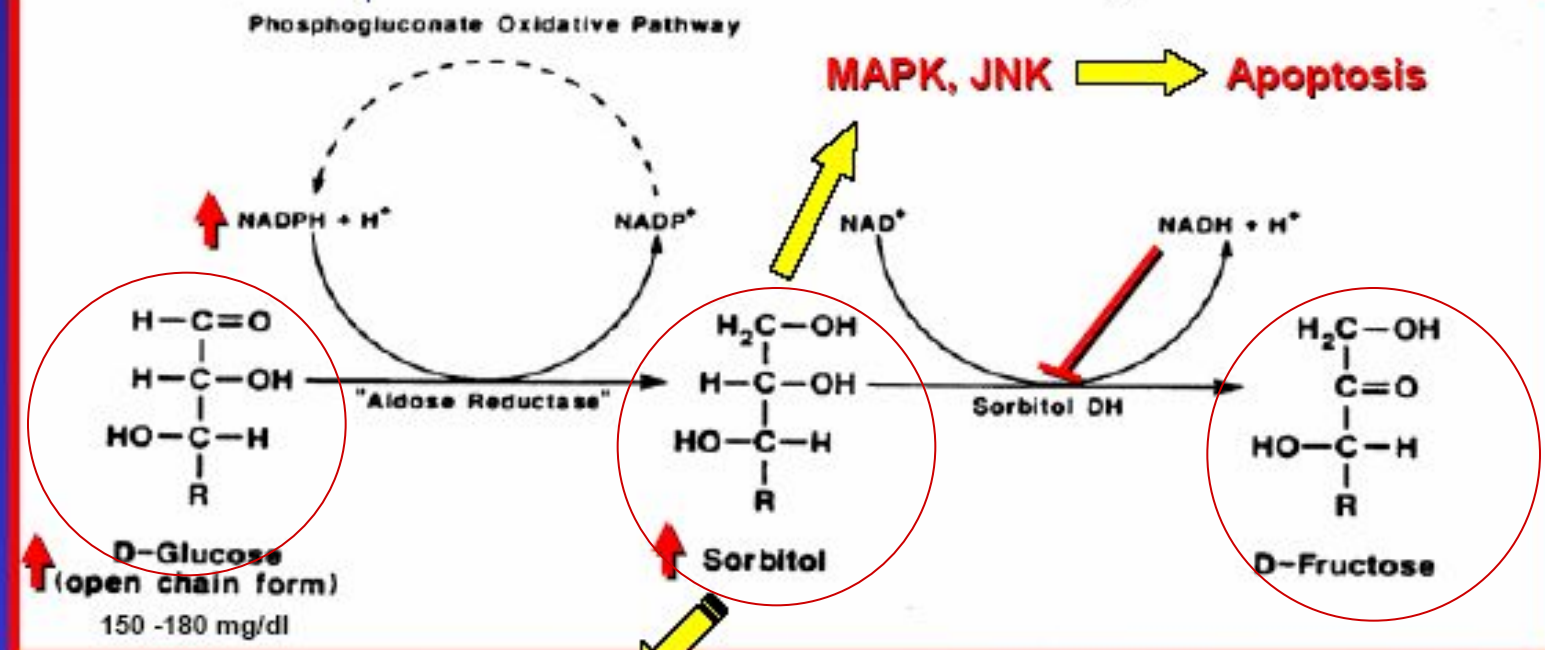
*Повышение уровня триозофосфатов ведет к повышению уровня вторичного посредника диацилглицерола (ДАГ) и, т.о.,к повышению активности протеинкиназы С.

*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

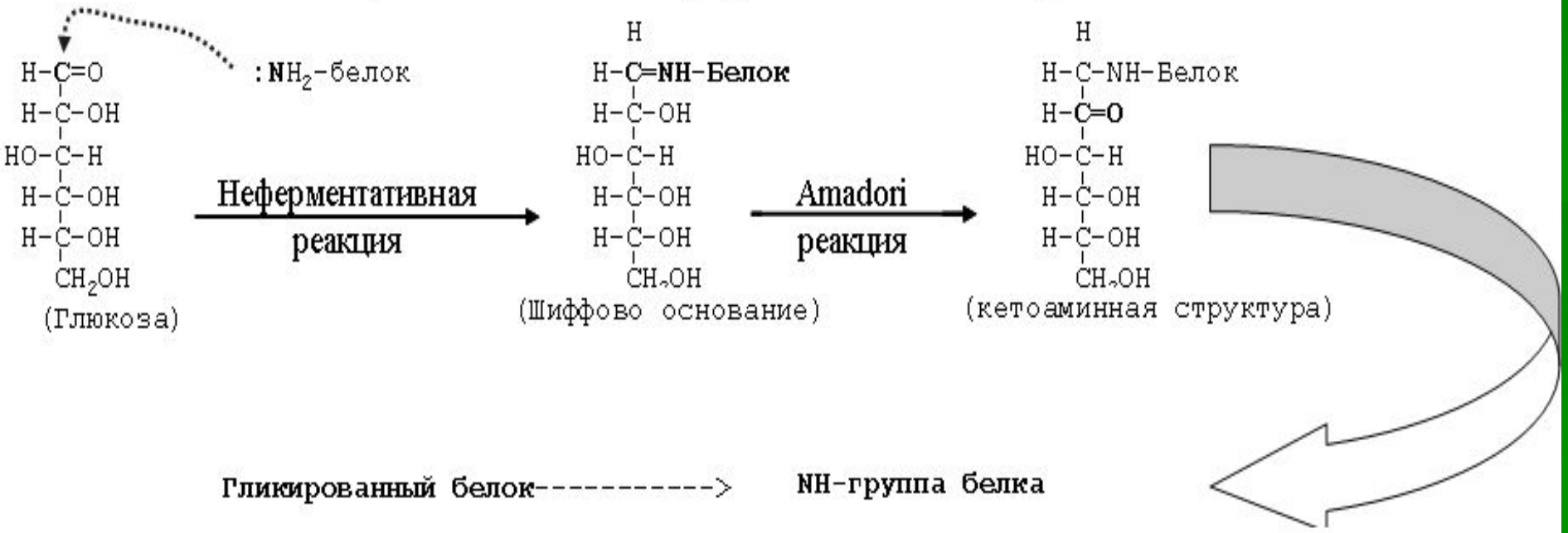



Osmolarity (AMPK), DAG synthase → DAG → PK-C

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

Nitric Oxide

# Гликирование -это неферментативный процесс

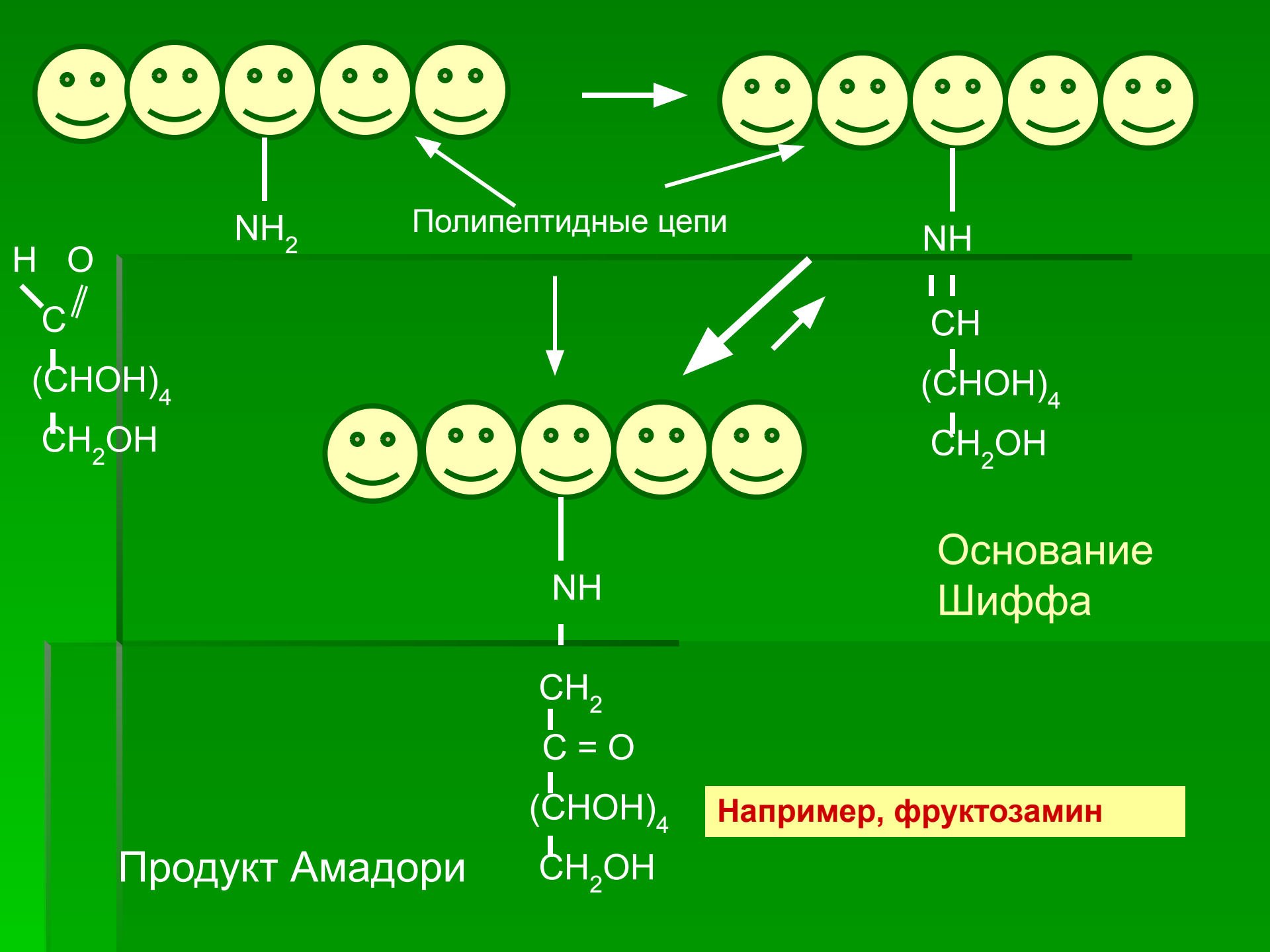



Гликированные белковые продукты способны:

а) реагировать между собой, формируя поперечные сшивки,

б) поперечные сшивки называются дополнительными конечными продуктами гликации (AGE)

в) 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.

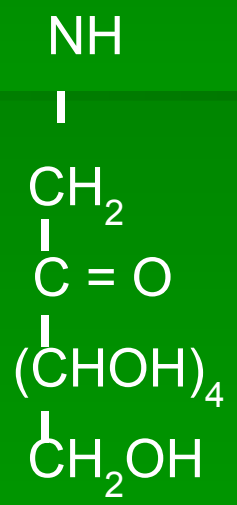

NH2
Полипептидные цепи
NH
CH
(CHOH)4
CH2OH
H O
C
(CHOH)4
CH2OH
Основание Шиффа
NH
CH2
C = O
(CHOH)4
CH2OH
Например, фруктозамин
Продукт Амадори

2

*Стимулируют секрецию макрофагами TNF и IL-1

*Ускоряют образование свободных радикалов

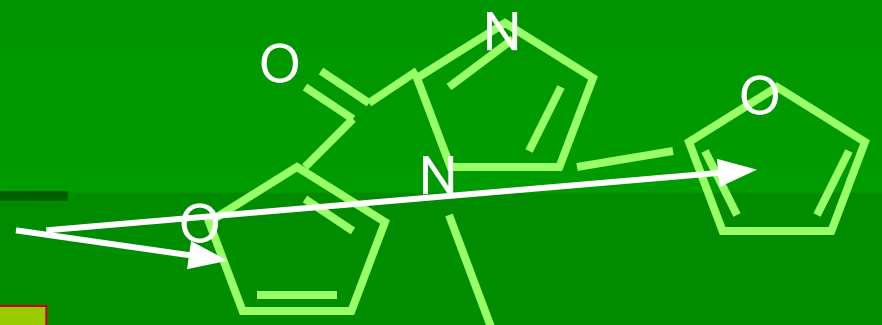
*Понижают отрицательный заряд мембран, связывающих гепарансульфат




Продукт Амадори

AGE

Поздние продукты гликации

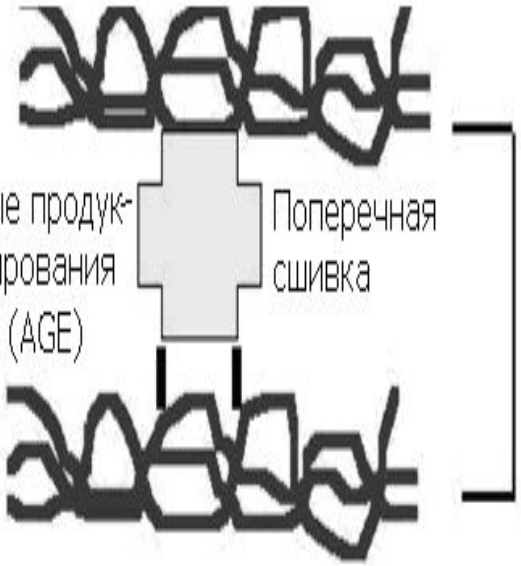


Углеводные компоненты

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

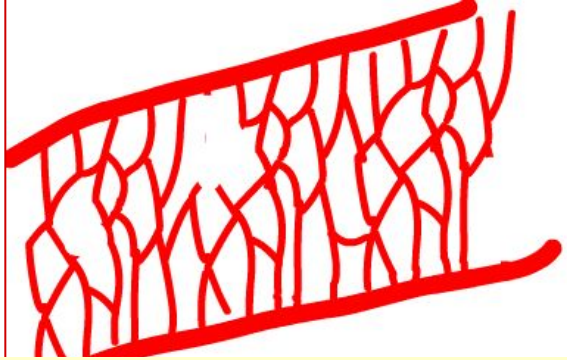
## Гликация коллагеновых волокон

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



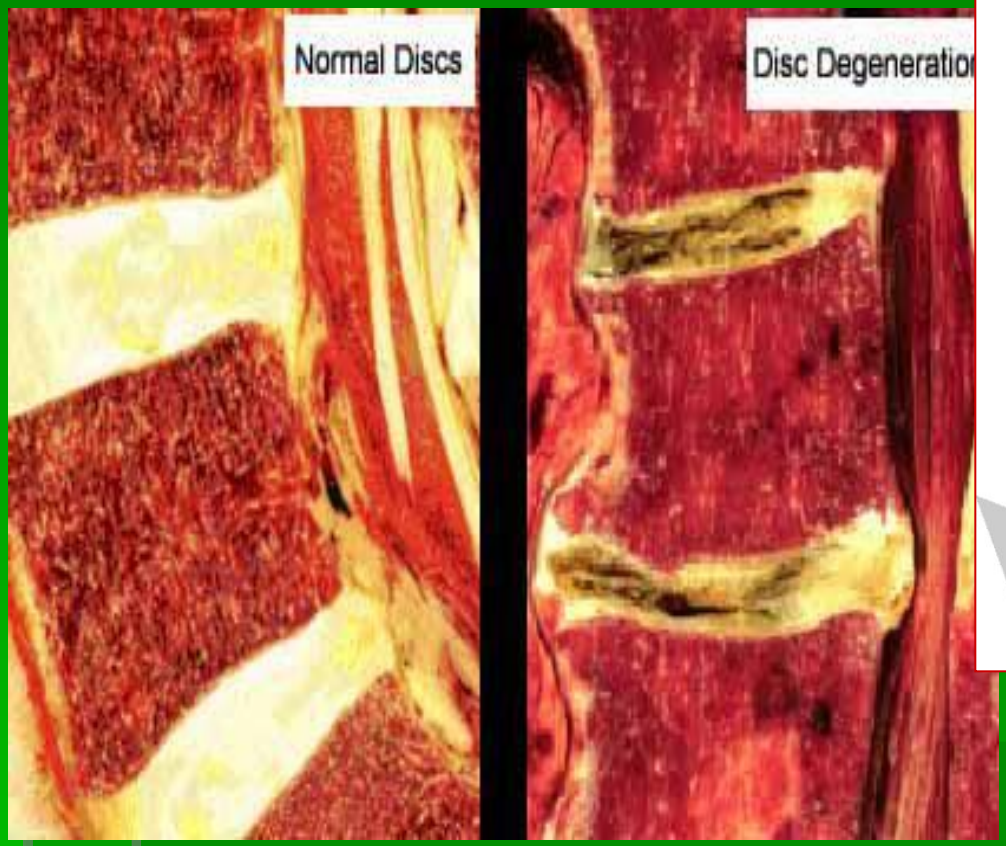

2 коллагеновых волокна
перманентно сшиты между собой AGE-продуктами

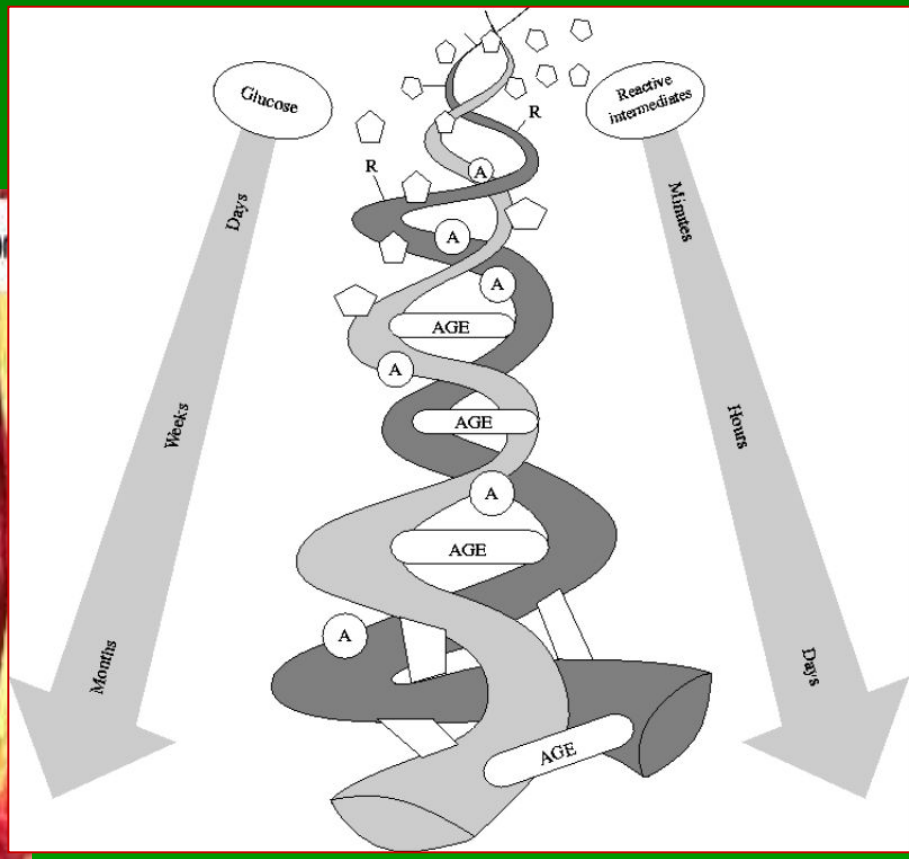
Поперечные сшики AGE-продуктами могут вызывать:
а) потерю эластичности стенок сосудов,
б) повышения уровня коллагеновых волокон в стенках слсудов с AGE(фиброз)
в) снижение количества эластина в стенках артерий,
г) повышение количества коллагеновых волокон с поперечными сшивками,
д) повышение кровяного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




Поздние продукты гликации способны вызывать закупорку капилляров

**Как бросить курить?**

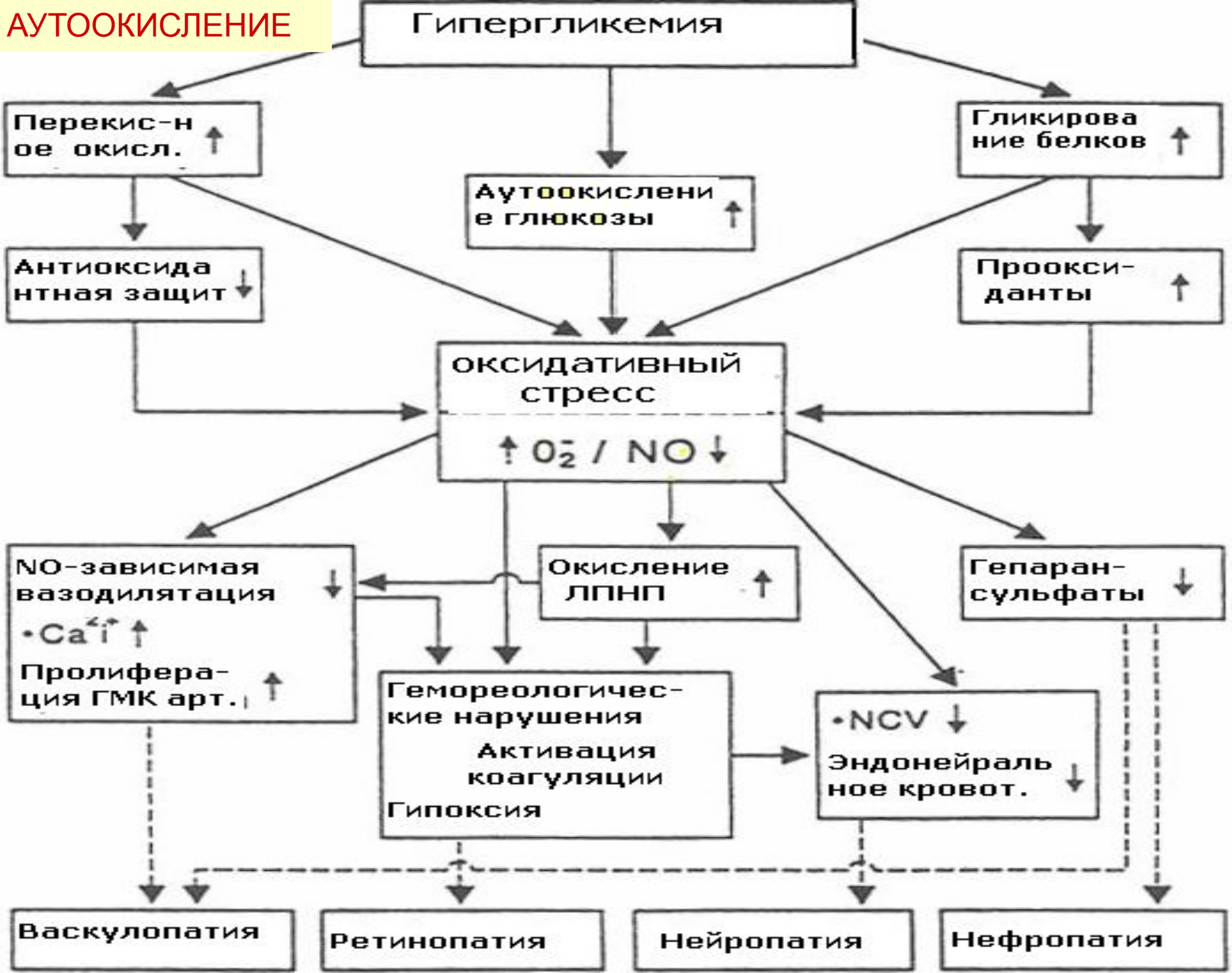



**Поперечные сшивки цепей ДНК**

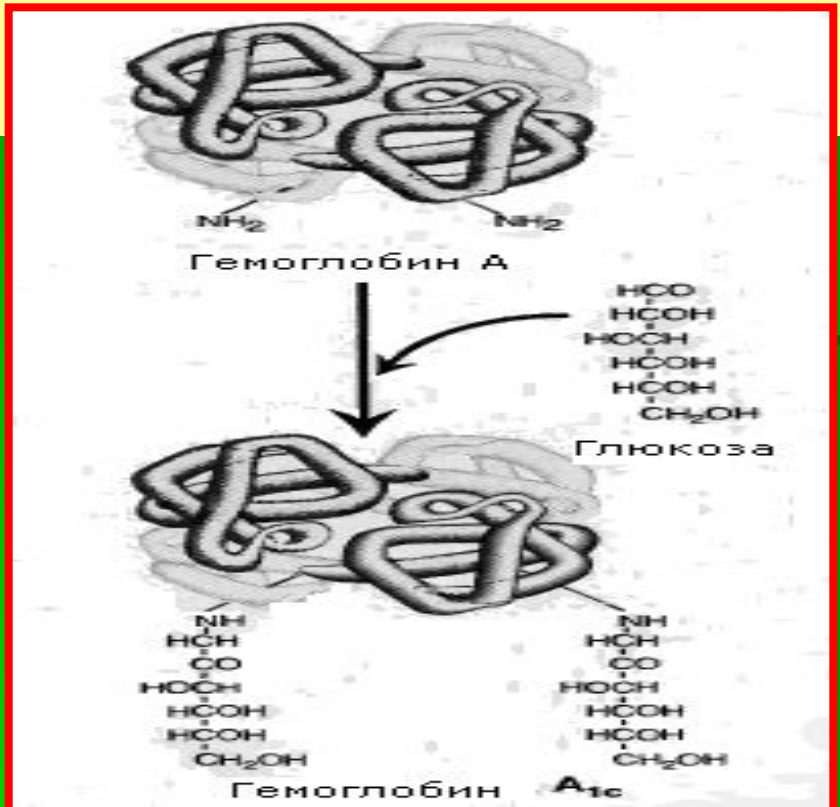
**Деградация межпозвоночных дисков вследствие гликации коллагеновых волокон дисков**

# АУТООКИСЛЕНИЕ



# 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

Гипер-гликемия

Норма

4-6,5%

Гипогликемия

| $HbA_{1c}$ | ГЛИКЕМИЯ мг% | ГЛИКЕМИЯ ммоль/л |
|---|---|---|
| 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)

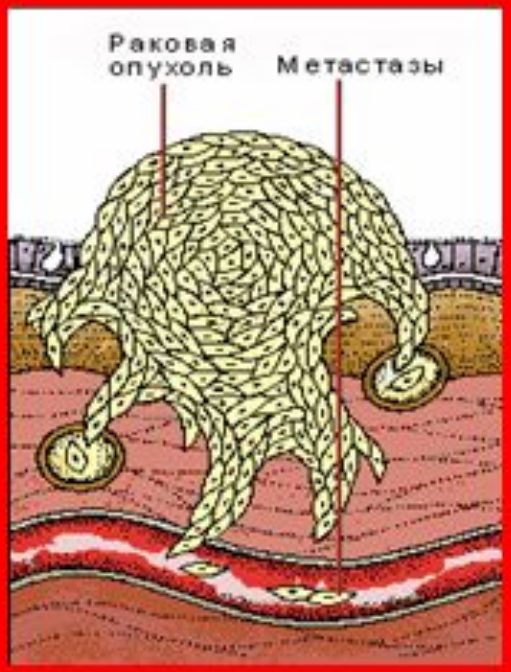
Активация макрофагов ( синтез гепсидина - развитие анемии воспаления

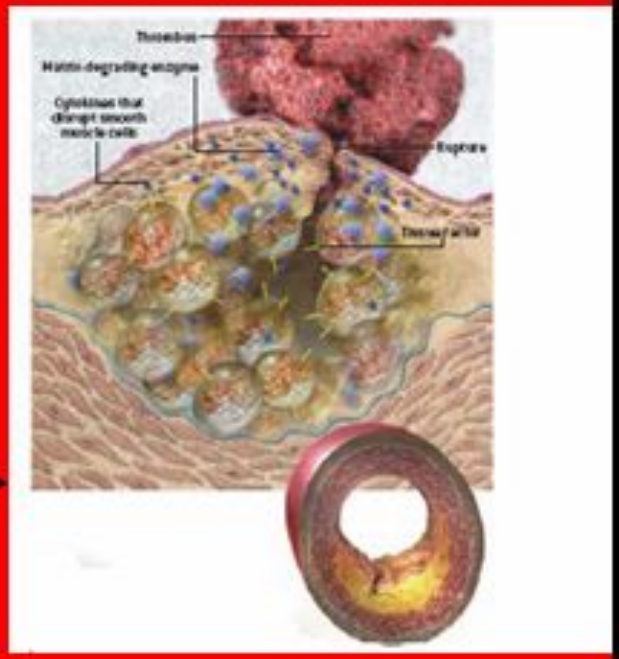
Активируется с помощью ДАГ

ПКС ↑

NADPH-оксидаза ↑

АФК

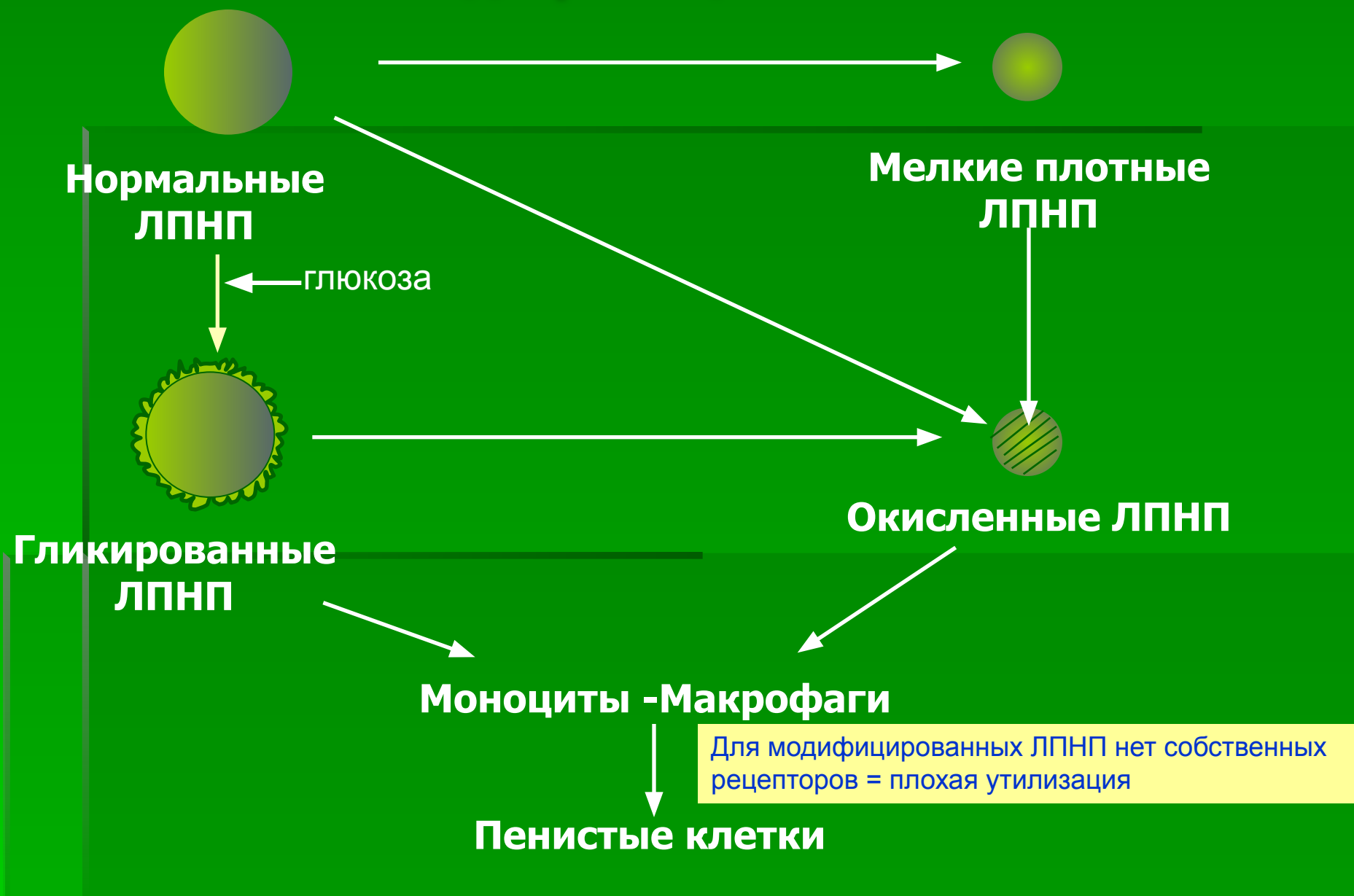


# КЛИНИКА СД

| 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

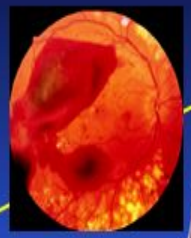



Для модифицированных ЛПНП нет собственных рецепторов = плохая утилизация

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

**Диабетическая ретинопатия**

Ведущая причина слепоты взрослых работоспособного возраста



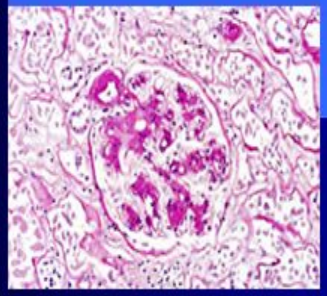
**Инсульт в в 2-4 раза чаще**

**Сердечно-сосудистые заболевания**

8 из 10 пациентов с диабетом умирают от сердечно-сосудистых осложнений[4]

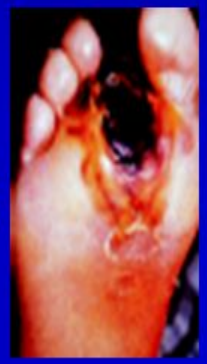
**Диабетическая нефропатия**

Ведущая причина уремии и необходимости диализа и пересадки почек



**Диабетическая нейропатия**

Ведущая причина нетравматических ампутаций нижних конечностей



# Лабораторные наблбдения и диагноз СД

1) Гликированный гемоглобин ($HbA_{1c}$):

ТЕСТ НА ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

(Last 2 Months).

2) Фруктозамин -гликированый альбумин плазмы крови :

ТЕСТ НА ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

(Last 2 Wks).

3) С-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!