

Сахарный диабет

Гормоны – производные аминокислот

Лекция 32

План

- Сахарный диабет. Нарушение обмена веществ при сахарном диабете. Осложнения сахарного диабета.
- Йодтиронины: биосинтез, регуляция секреции, механизм действия, эффекты, патология.
- Катехоламины: биосинтез.

Сахарный диабет – инсулиновая недостаточность

- Причины
 - **Абсолютная недостаточность** (повреждение островковой ткани поджелудочной железы, истощение запасов инсулина, ускорение его разрушения)
 - **Относительная недостаточность** (снижение числа рецепторов к инсулину, снижение их чувствительности)

Виды сахарного диабета

- **Инсулинозависимый (юношеский, ювенильный).** Абсолютная недостаточность инсулина. Содержание глюкозы в крови регулируется инъекциями инсулина.
- **Инсулиннезависимый.** Относительная недостаточность инсулина. Содержание глюкозы в крови регулируется сахаропонижающими средствами.

Нарушение обмена углеводов при сахарном диабете (гипергликемия)

- Нарушение проницаемости мембран клеток для глюкозы.
- Активация гликогенолиза, глюконеогенеза.
- Подавление гликогенеза, гликолиза, пентозофосфатного пути (снижение содержания НАДФН)
- Усиление неферментативного гликозилирования белков клеточных мембран. Микроангиопатии.

Клинические проявления – полиурия (частое мочеиспускание), полидипсия (жажда) и полифагия (усиление аппетита).

Нарушение обмена липидов при сахарном диабете

- Повышение уровня триглицеридов крови (гиперлипидемия).
- Усиление липолиза и ослабление липогенеза (повышение концентрации высших жирных кислот).
- Усиление окисления жирных кислот.
- Усиление кетогенеза в печени (кетонемия, кетонурия, развитие кетоацидоза).
- Активация синтеза холестерина (фактор риска для развития атеросклероза).
- Увеличение содержания атерогенных липопротеидов.
- Усиление перекисного окисления липидов.

Клинические проявления нарушений жирового обмена – тошнота, рвота, похудание, «ацетоновое дыхание».

Нарушение обмена белков при сахарном диабете

- Усиление катаболизма
- Подавление анаболизма белка
- Активация глюконеогенеза из аминокислот, что приводит к усугублению гипергликемии.
- Повышение концентрации глюкозы, мочевины, креатинина и остаточного азота в крови.
- Увеличение синтеза гликопротеинов

Клинические проявления – снижение мышечной массы (распад белка), вялость, частые инфекционные заболевания и гнойничковые поражения кожи (распад иммуноглобулинов – угнетение иммунитета).

Осложнения при сахарном диабете

- Полиурия и полидипсия.
- Диабетическая кома. Гипергликемия (14-16 ммоль/л), повышение кетоновых тел, уровня холестерина, ЛПНП, ацидоз.
- Микро- и макроангиопатии (снижение остроты зрения, почечная недостаточность, атеросклероз, поражение сосудов нижних конечностей).
- Гиперосмолярная кома (концентрация глюкозы – 50-60 ммоль/л). Повышение осмотического давления, обезвоживание.
- Гипогликемическая кома (передозировка инсулина).

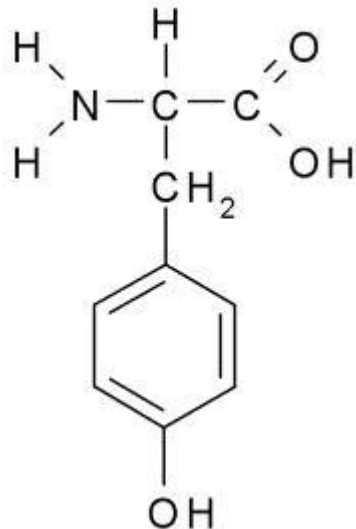
Диагностика сахарного диабета

- Диабет определяют по уровню глюкозы в крови. Для определения латентного диабета проводят пробу с сахарной нагрузкой.
- Диагностика сопутствующих заболеваний
 - Холестерин, ЛПНП (атеросклероз)
 - Сиаловые кислоты (воспаление)
 - Кетоновые тела (диабетическая кома)
- Стадии диабета
 - Преддиабет
 - Латентный диабет
 - Явный диабет
 - Легкий
 - Тяжелый

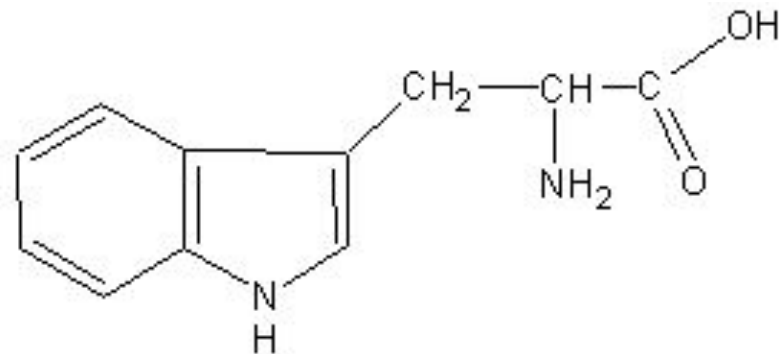
Гормоны – производные аминокислот

- Известные представители этого класса гормонов - производные двух аминокислот: L-тирозина и L-триптофана

L-тирозин

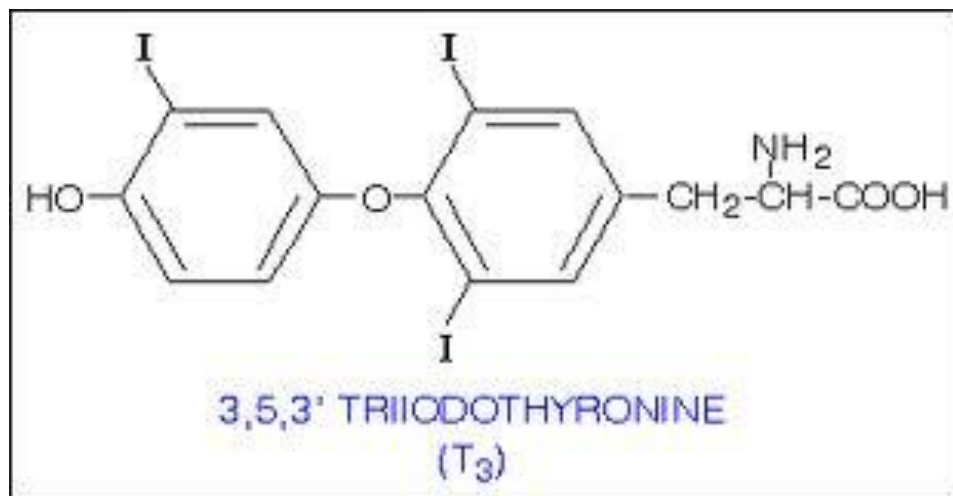


L-триптофан

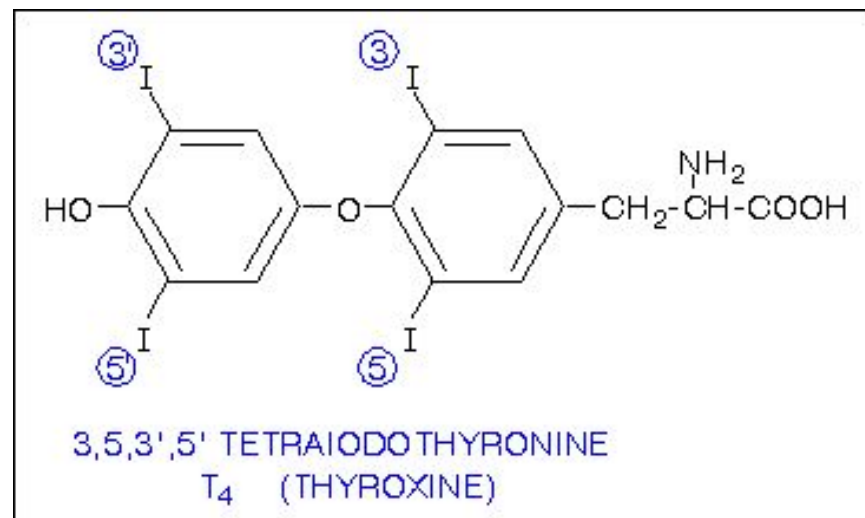


Йодтиронины - йодированные производные тирозина

3,5,3'-трийодтиронин
(трийодтиронин, T₃)



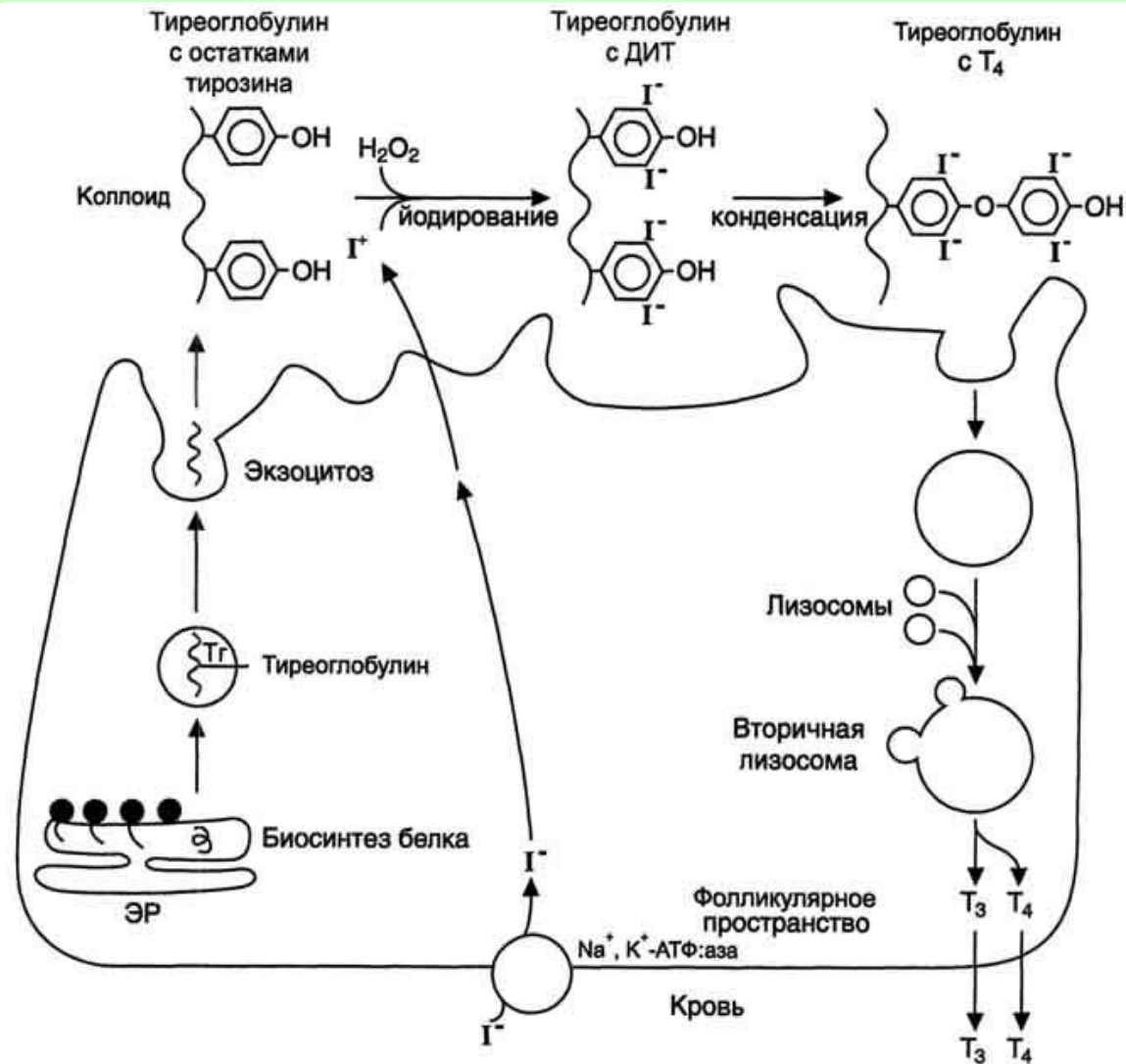
3,5,3',5'-тетрайодтиронин
(тироксин, T₄)



Синтез йодтиронинов

- **Йодтиронины** синтезируются в фолликулах в щитовидной железе в составе белка тиреоглобулина (Тг).
- **Тиреоглобулин** - гликопротеин (м.м. 660 кД), содержащий 115 остатков тирозина. 8-10% массы тиреоглобулина представлено углеводами.
- **Тиреоглобулин** синтезируется на рибосомах шероховатого ЭР в виде претиреоглобулина, переносится в цистерны ЭР, где происходит формирование вторичной и третичной структуры, включая процессы гликозилирования.
- Из цистерн ЭР тиреоглобулин поступает в аппарат Гольджи, включается в состав секреторных гранул и секретируется во внеклеточный коллоид, где происходит йодирование остатков тирозина и образование йодтиронинов.

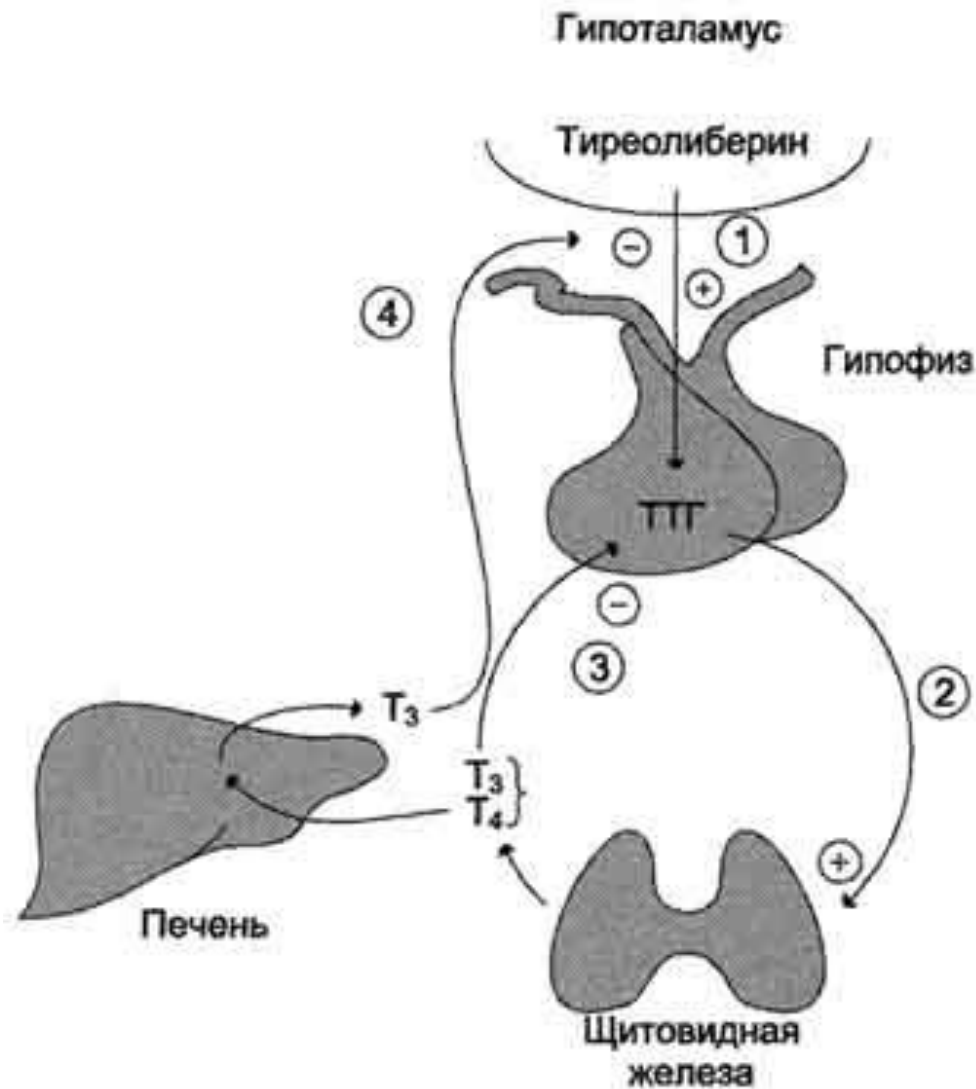
Образование йодтиронинов



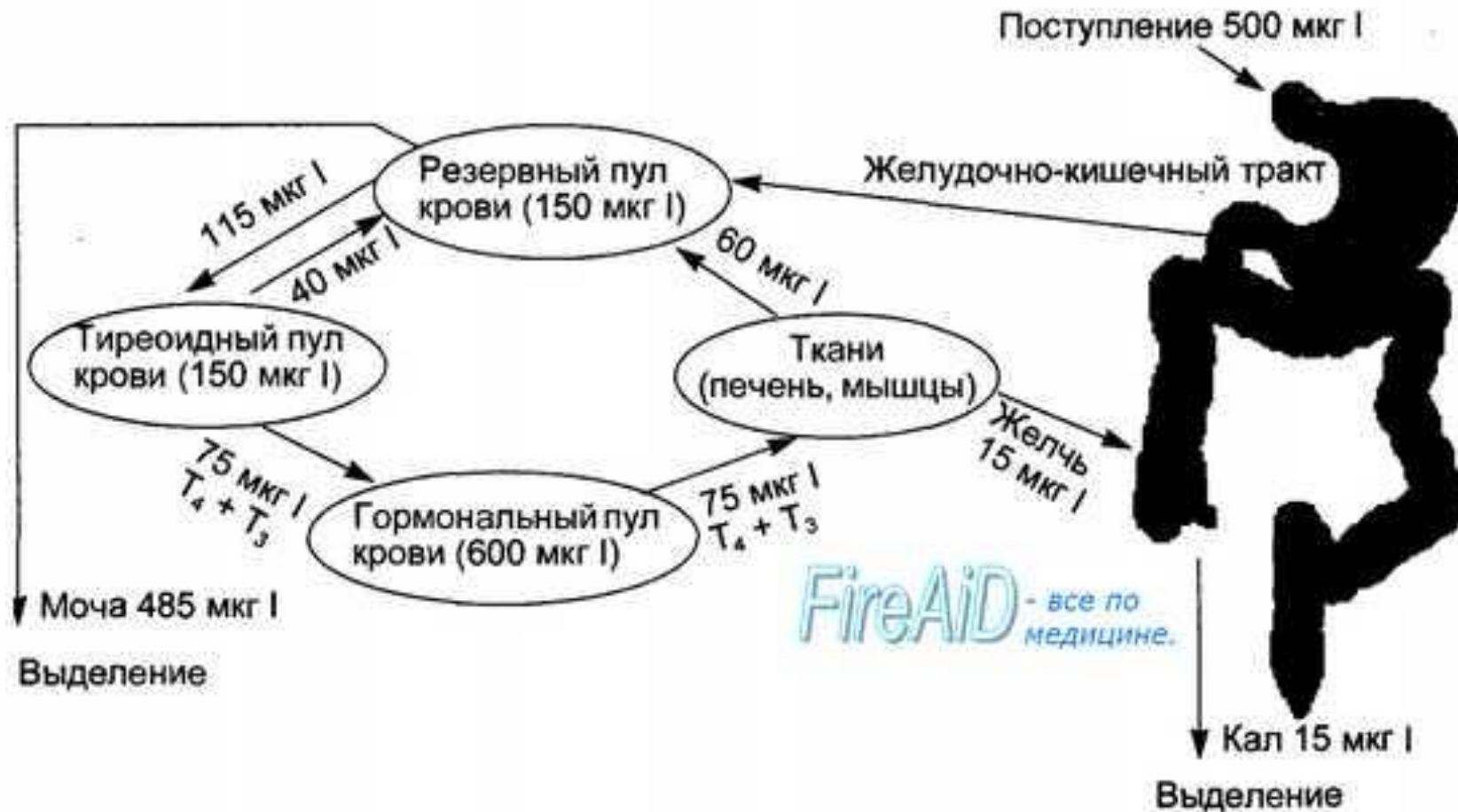
Транспорт йодтиронинов

- Трийодтиронин и тироксин в крови связываются с тироксинсвязывающим глобулином (ТСГ) и тироксинсвязывающим преальбумином (ТСПА).
- Т3 - основная биологически активная форма йодтиронинов; его сродство к рецептору клеток-мишеней в 10 раз выше, чем у Т4.
- Скорость синтеза и секреции йодтиронинов регулируются гипоталамо-гипофизарной системой по механизму обратной связи. При снижении уровня йодтиронинов увеличивается секреция тиреолиберина из гипоталамуса, который активирует секрецию ТТГ, усиливающего секрецию йодтиронинов.

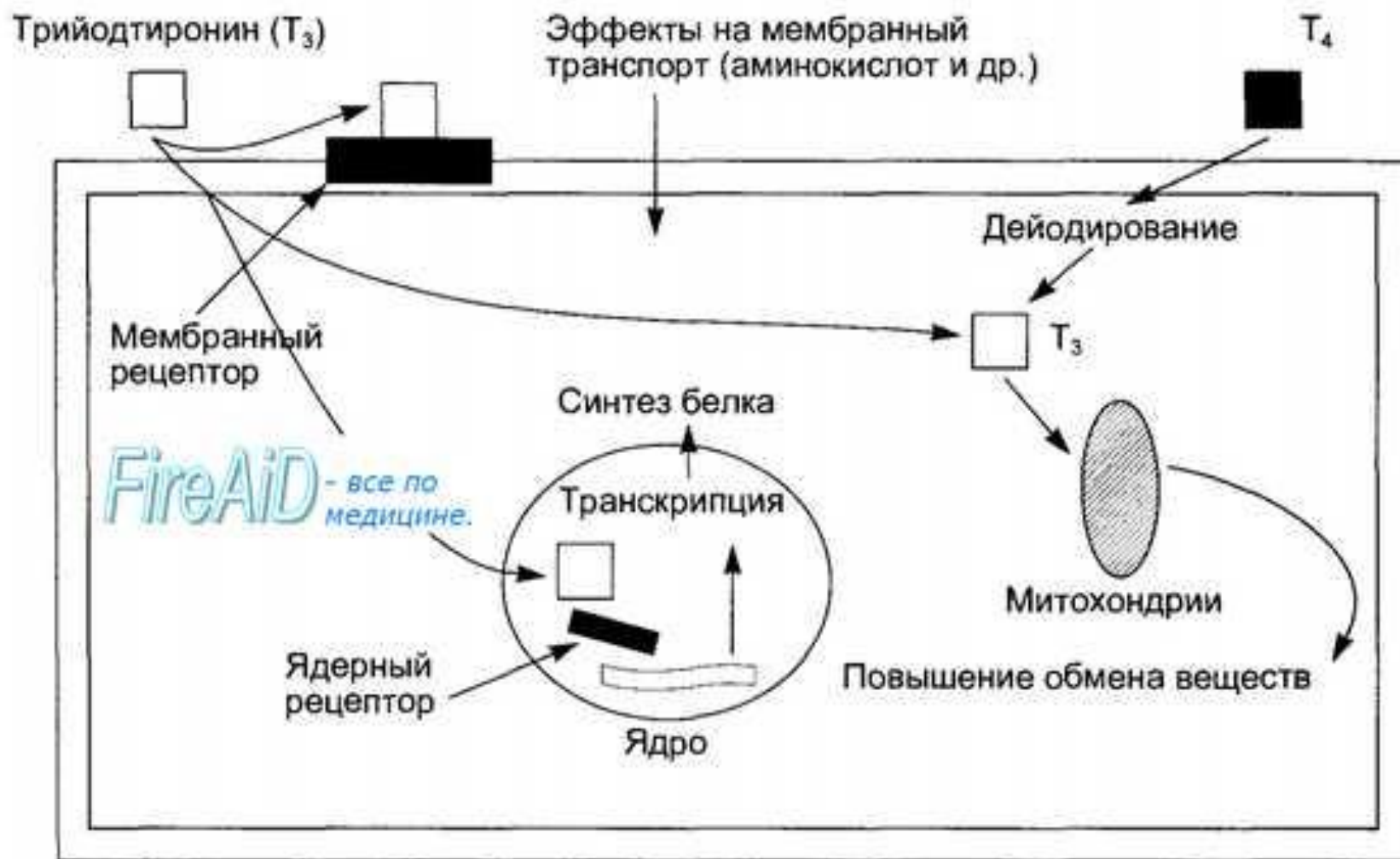
Регуляция секреции йодтиронинов



Баланс йода в организме



Механизм действия йодтиронинов



Метаболические эффекты йодтиронинов

- Усиление поглощения кислорода клетками и митохондриями с активацией окислительных процессов и увеличением основного обмена (в малых дозах повышают синтез АТФ, в больших – стимулируют процессы, потребляющие АТФ)
- Стимуляция синтеза белка за счет повышения проницаемости мембран клетки для аминокислот и активации генетического аппарата клетки
- Липолитический эффект и окисление жирных кислот с уменьшением их уровня в крови
- Гипергликемия за счет активации распада гликогена в печени и повышения всасывания глюкозы в кишечнике
- Повышение потребления и окисления глюкозы клетками
- Активация инсулиназы печени и ускорение инактивации инсулина
- Стимуляция секреции инсулина за счет гипергликемии
- Активация синтеза хондроитинсульфата, подавление синтеза гиалуроновой кислоты
- Сенсibiliзирующее действие к катехоламинам, увеличение реакции на катехоламины

Основные физиологические эффекты тиреоидных гормонов

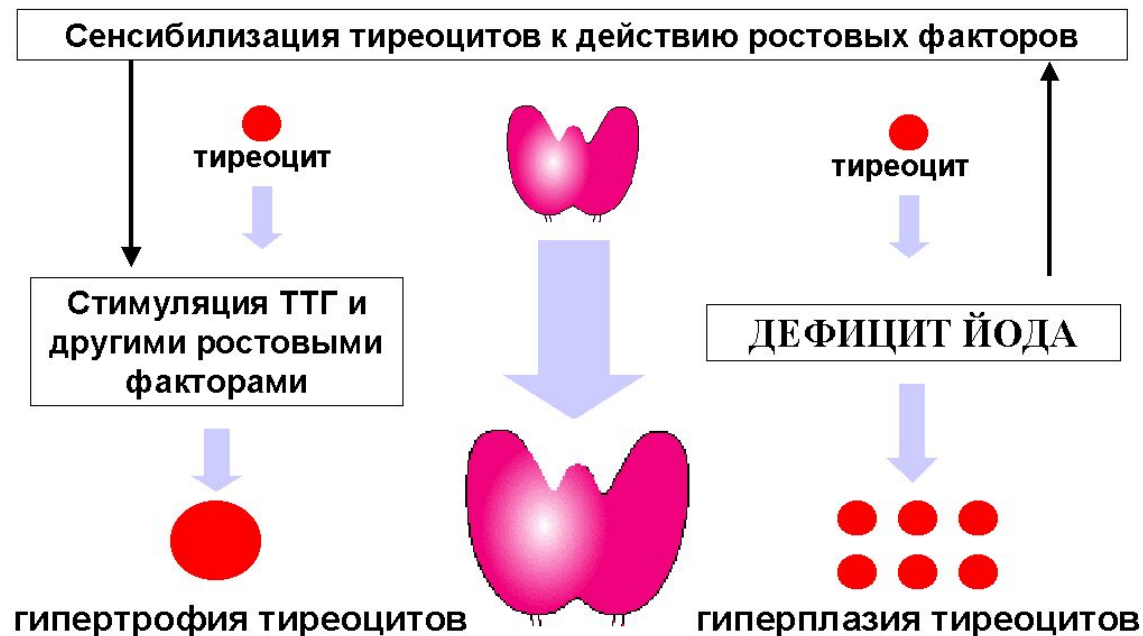
- Обеспечение нормальных процессов роста, развития и дифференцировки тканей и органов, особенно центральной нервной системы, а также процессов физиологической регенерации тканей
- Активация симпатических эффектов (тахикардия, потливость, сужение сосудов и т. п.), как за счет повышения чувствительности **адренорецепторов**, так и в результате подавления ферментов (моноаминоксидаза), разрушающих норадреналин
- Повышение энергообразования в митохондриях и сократимости миокарда
- Повышение теплообразования и температуры тела
- Повышение возбудимости центральной нервной системы и активации психических процессов
- Предотвращение стрессорных повреждений миокарда и язвообразования в желудке
- Увеличение почечного кровотока, клубочковой фильтрации и диуреза при угнетении канальцевой реабсорбции в почках
- Поддержание репродуктивной функции.

Патологии, обусловленные нарушением функции щитовидной железы

- Гипосекреция йодтиронинов в раннем возрасте вызывает кретинизм (карликовый рост, деформация скелета, задержка умственного развития, пониженный основной обмен)
- Гипосекреция йодтиронинов у взрослых вызывает микседему (пониженный основной обмен, пассивность, отеки, ожирение, гиперхолестеринемия)
- Гиперсекреция йодтиронинов вызывает базедову болезнь (повышенный основной обмен, потеря веса, пучеглазие, высокая подвижность)

Диффузный нетоксический зоб

- Компенсаторная реакция, направленная на поддержание постоянной концентрации тиреоидных гормонов в организме в условиях йодного дефицита.



Катехоламины

(ДОФамин, норадреналин, адреналин)



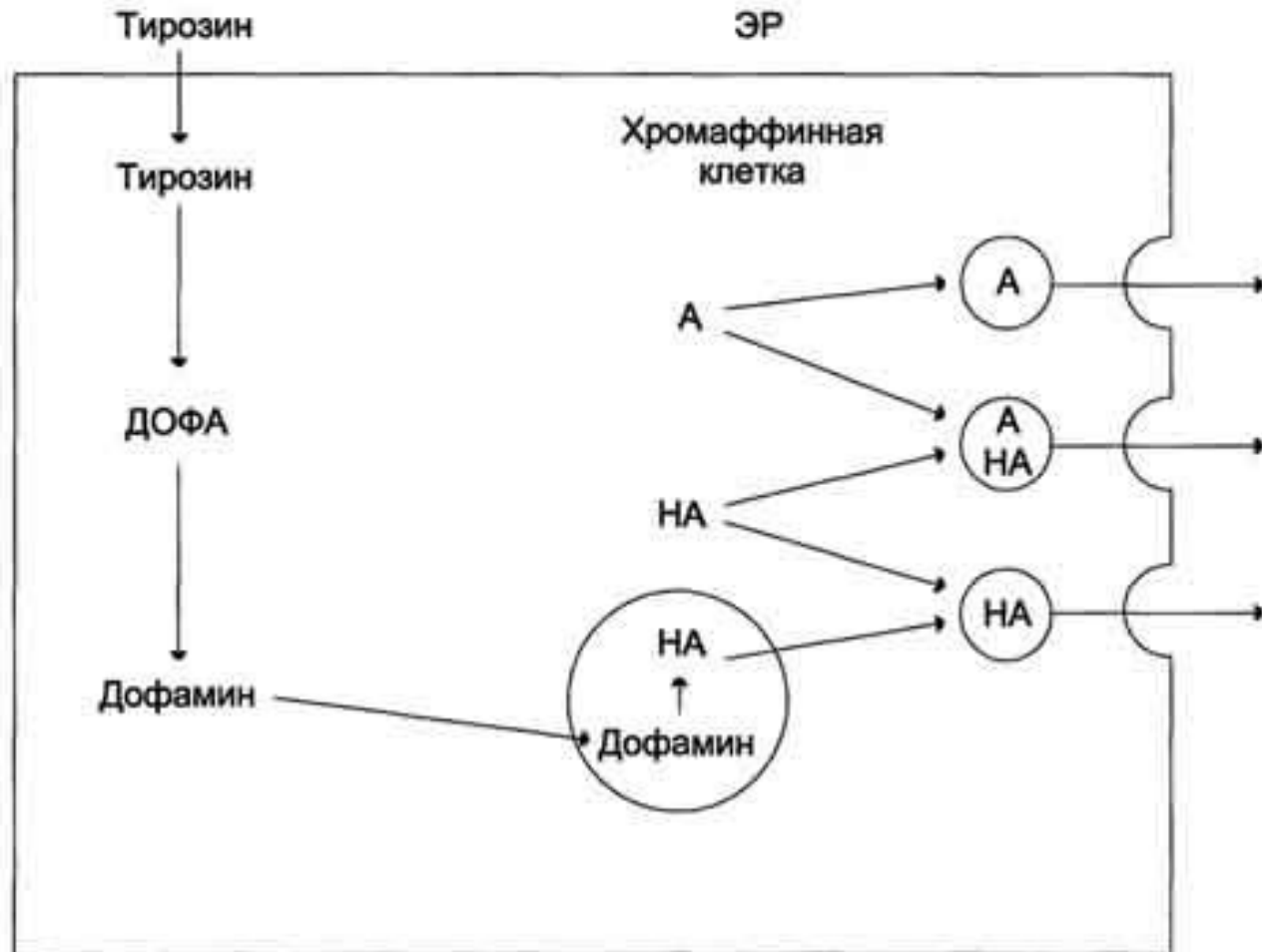
- КА образуются в хромаффинной ткани.
- Для синтеза КА требуется:
 - тирозин,
 - S-аденозилметионин,
 - витамины РР, С и В6

Дофамин (ДА) образуется в центральном отделе симпатикoadреналовой системы (головной мозг).

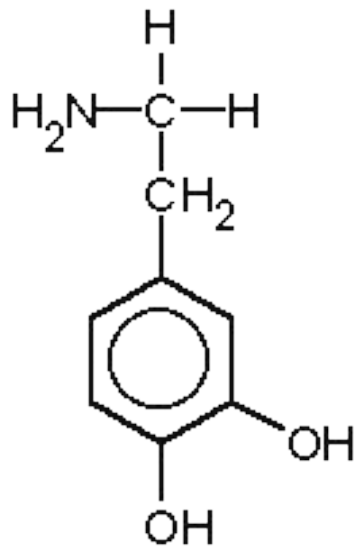
Норадреналин (НА) образуется в центральном отделе симпатикoadреналовой системы и медиаторном отделе (окончания симпатических нервов).

Адреналин (А) образуется в гормональном отделе симпатикoadреналовой системы (Мозговое вещество надпочечников)

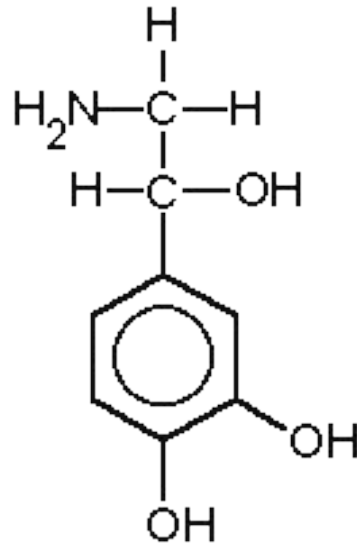
Синтез катехоламинов в хромаффинной клетке



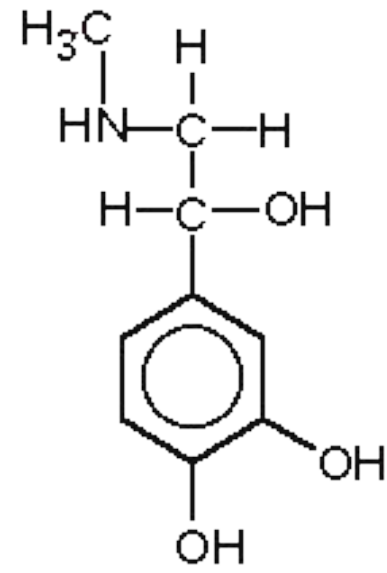
Структурные формулы катехоламинов



Dopamin



Noradrenalin



Adrenalin