



МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»

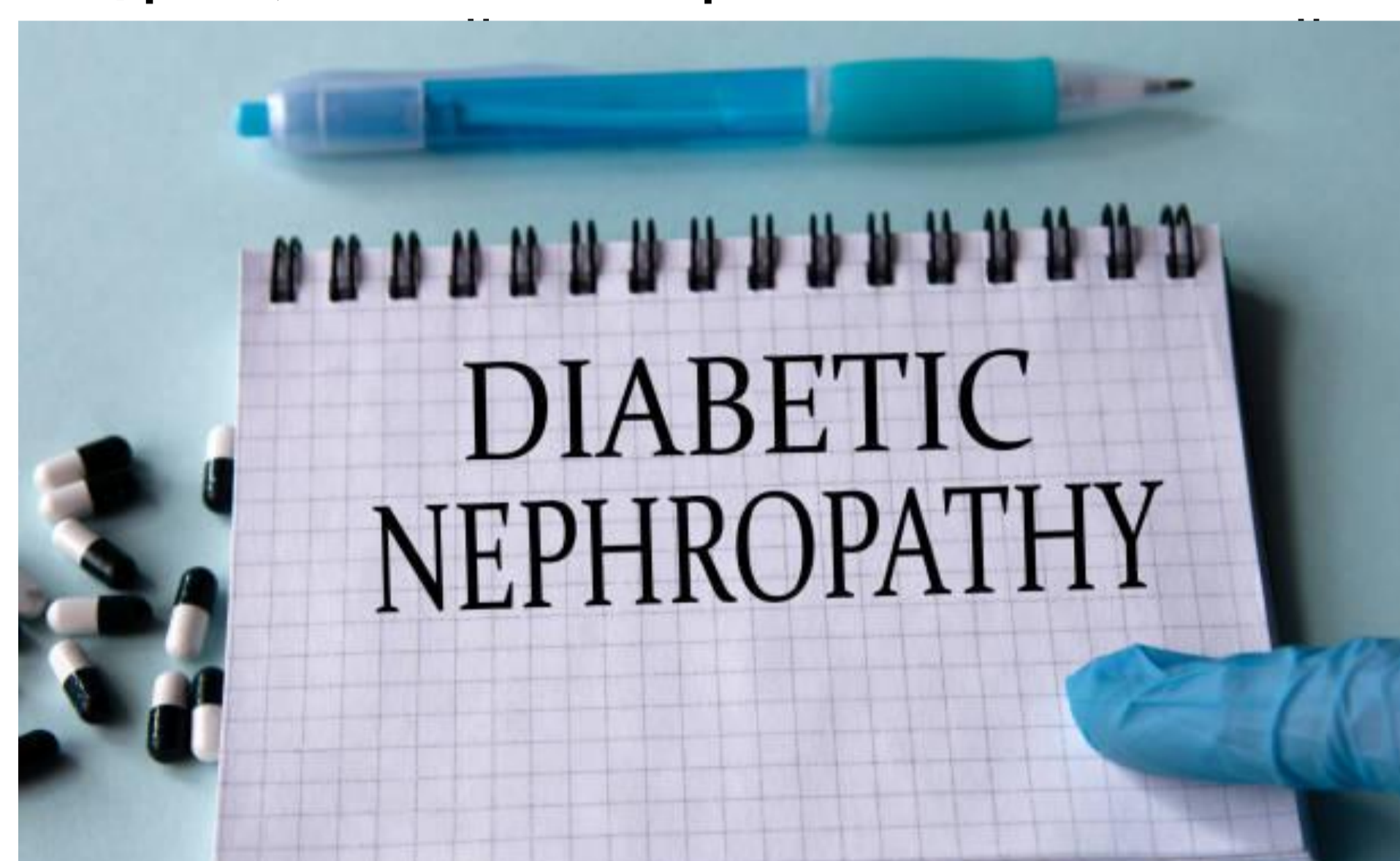
Кафедра патологической физиологии

Скворцов Д. О. 2006 группа, Веретеннов Д. Б. 2006 группа

Научный руководитель – д.м.н., профессор Будаев А.В.

Введение

Диабетическая нефропатия (ДН) развивается у 30-40% больных сахарным диабетом I и II типа и представляет собой хроническое заболевание почек, которое является осложнением длительного сахарного диабета. Высокий уровень глюкозы отрицательно влияет на все типы почечных клеток и усиливает инфильтрацию моноцитов и макрофагов. Из-за этого происходит нарушение фильтрации крови в канальцах и клубочках нефрона, замещение паренхимы почек



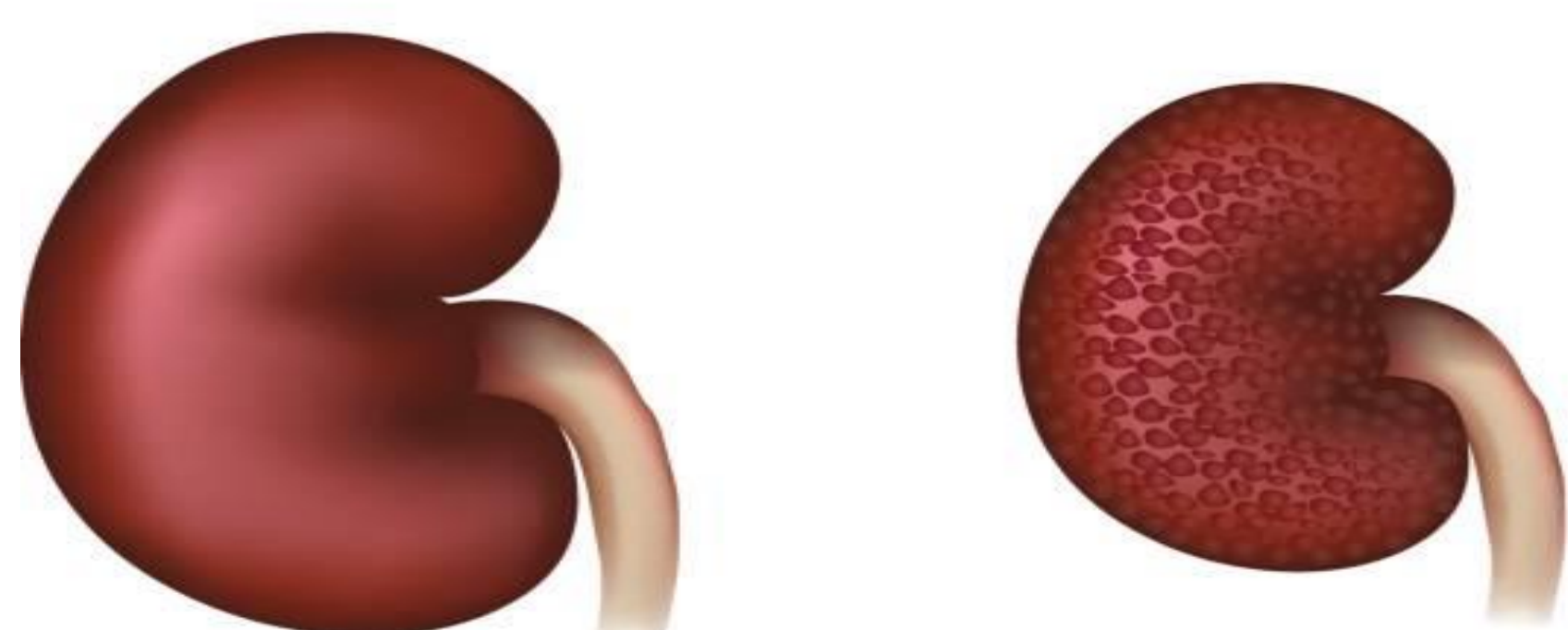
Материалы и методы

Проведет обзор современной зарубежной и отечественной научной литературы. Проанализированы особенности механизмов развития диабетической нефропатии.

Цели исследования

Изучить молекулярные механизмы и терапевтические мишени при диабетической нефропатии.

DIABETIC NEPHROPATHY
KIDNEY DISEASE



NORMAL KIDNEY

DIABETIC NEPHROPATHY

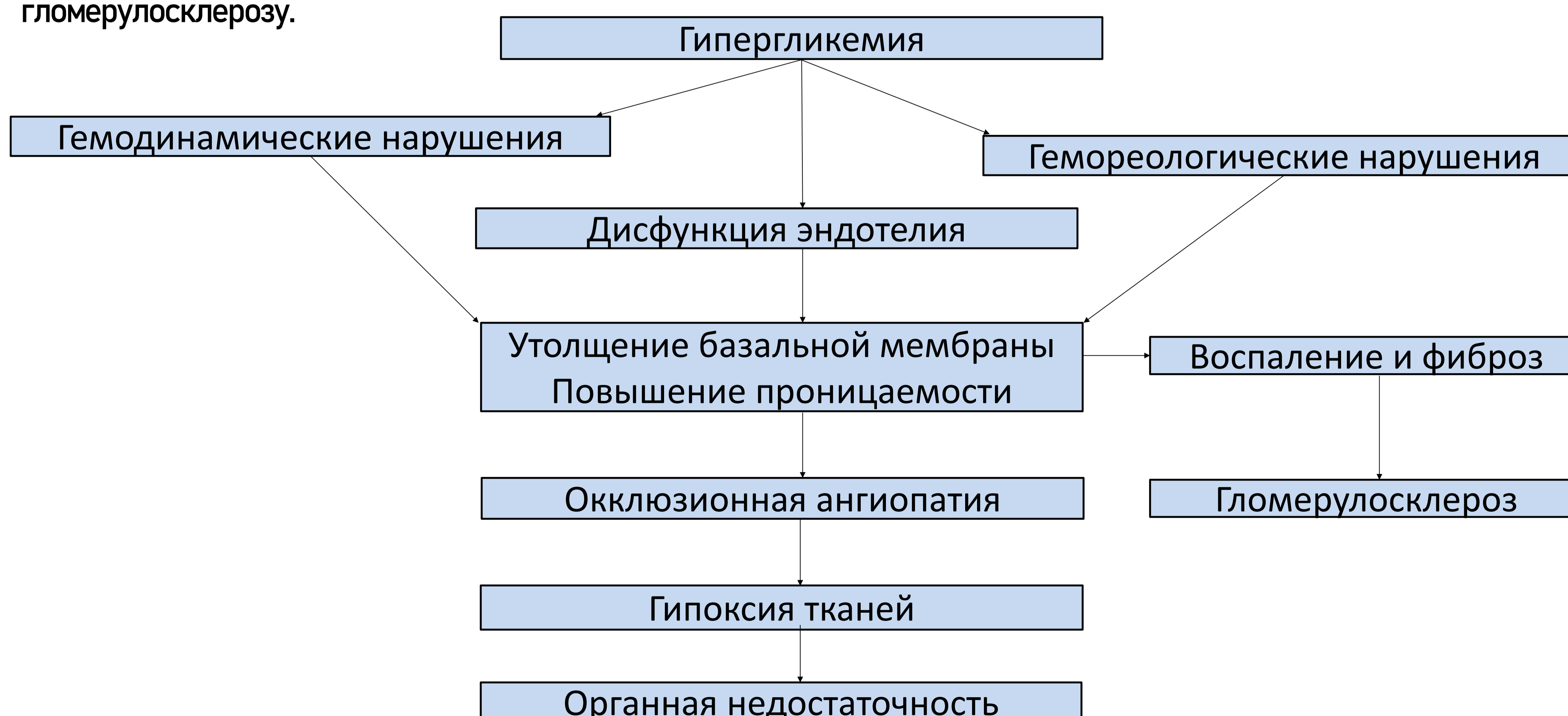
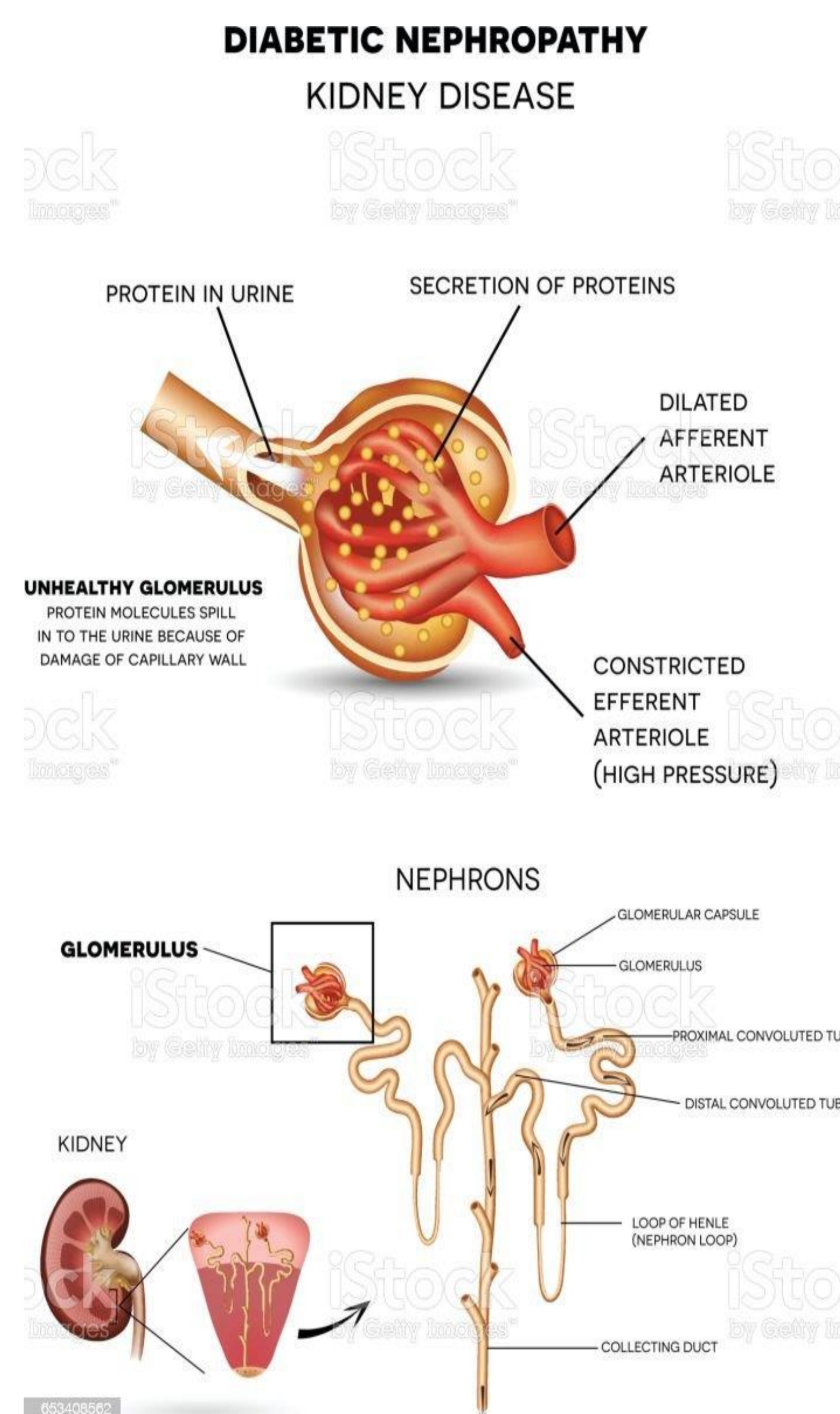
Результаты

Патогенез

Основные механизмы развития диабетического поражения почек связаны с воздействием гипергликемии и дислипидемии, а также внутриклубочковой гипертензии и артериальной гипертонии.

Гипергликемия приводит к неферментативному гликозилированию белков и липидов почечных клубочков, благодаря этому происходит изменение структуры и функций, что приводит к полной потере тонуса приносящей артериолы, она расширяется и «зияет», а повышенная активность гормона ангиотензина II поддерживает спазм выносящей артериолы. Дисбаланс тонуса приносящей и выносящей артериол приводит к повышению внутриклубочкового давления и нарушению фильтрации..

Длительно существующая внутриклубочковая гипертензия, а также гипергликемия вызывает повреждение всех структур клубочков, через воспаление и фиброз. Измененный внутриклеточный метаболизм глюкозы приводит к образованию конечных продуктов гликирования (КПГ), активных форм кислорода и активации протеинкиназы C и путей янус-киназы. Подоциты, подвергшиеся воздействию КПГ, усиливают высвобождение провоспалительных медиаторов. Также в подоцитах и эндотелиальных клетках КПГ связываются с рецептором КПГ, вызывая воспаление через нуклеотид-связывающий домен олигомеризации и индуцируют экспрессию и активацию интерлейкинов (IL), IL-1 β и IL-18 соответственно, что приводит к гломерулосклерозу.



Терапия

Все эти изменения требуют терапевтического вмешательства. Основной терапевтической мишенью при ДН является ингибирование натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2)

В условиях гипергликемии экспрессия и активность SGLT2 увеличиваются и происходит осложнение гипергликемии. Важным терапевтическим эффектом является снижение уровня глюкозы в крови и восстановление канальцево-гломерулярной обратной связи за счет уменьшения реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах, что приводит к глюкозурии.

Также ингибирование SGLT2 вызывает вазоконстрикцию афферентных артериол, и уменьшает сужение эфферентных артериол, что позволяет снизить внутриклубочковое давление.

К тому же, ингибиторы SGLT2, обладают сильным противовоспалительным действием. За счет ингибирования КПГ в клетках проксимальных канальцев, а также ослабления тубулоинтерстициального воспаления и фиброза.

Заключение

Диабетическая нефропатия обусловлена серией структурных и функциональных нарушений, возникающих из-за гипергликемии и дислипидемии, а также внутриклубочковой гипертензии и артериальной гипертонии. Эффекты, вызванные этими нарушениями, способствуют высвобождению провоспалительных и профибротических медиаторов, а это означает, что даже если гликемия нормализуется, прогрессирование заболевания может поддерживаться продолжающейся экспрессией этих медиаторов. Несмотря на недавние прорывы, в результате которых ингибиторы SGLT2 были признаны новыми эффективными методами лечения диабетической нефропатии, сохраняется значительный риск прогрессирования и осложнений.