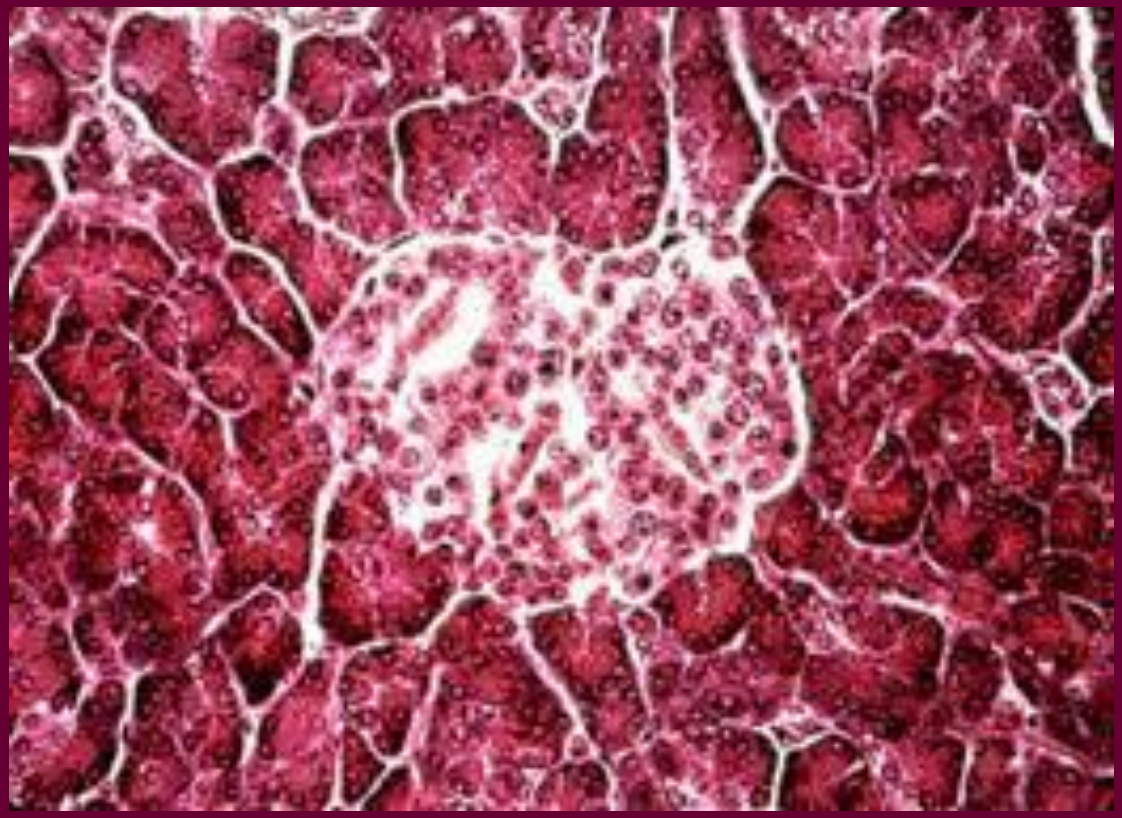
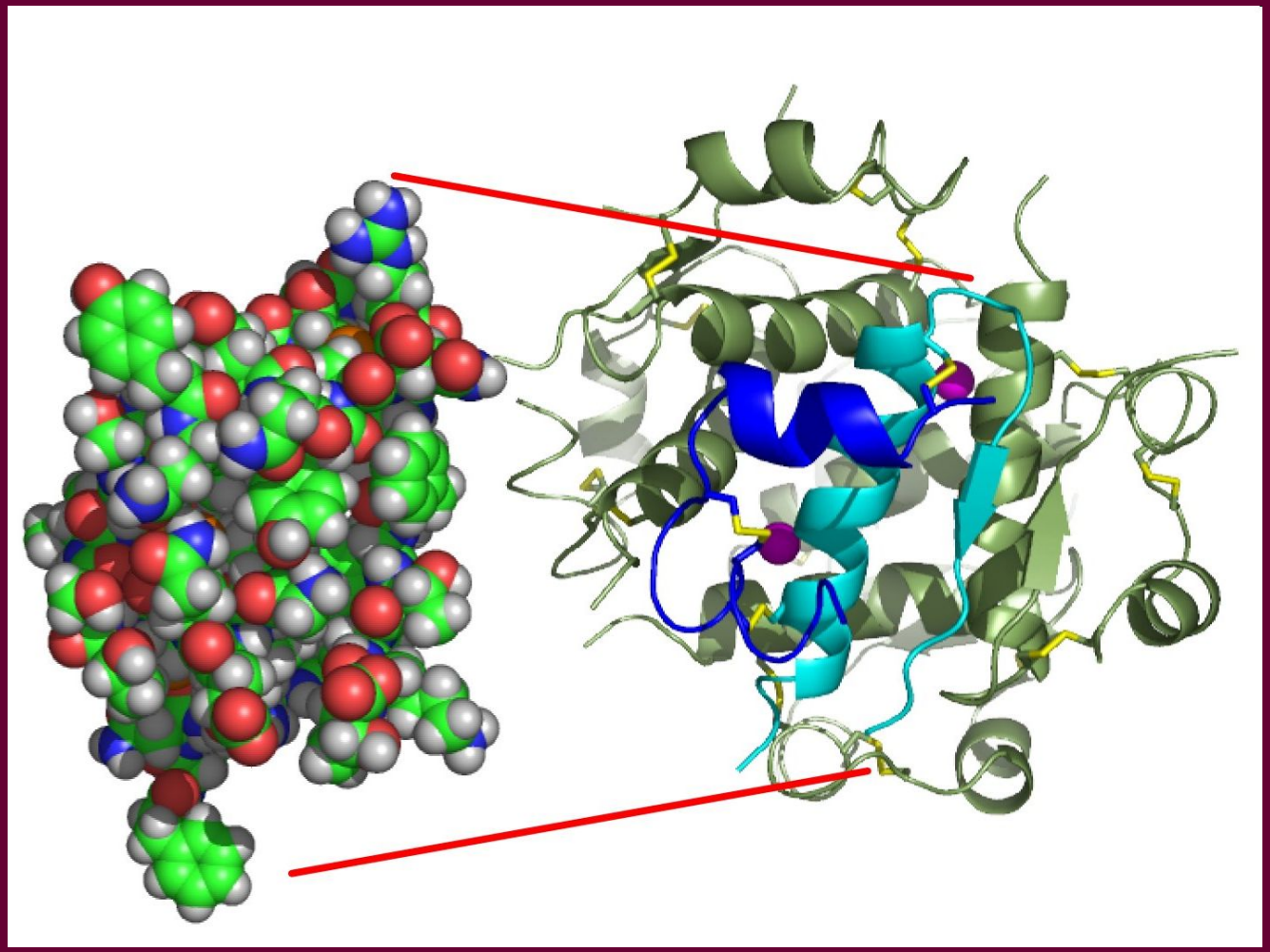
ПОРУШЕННЯ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ
ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ



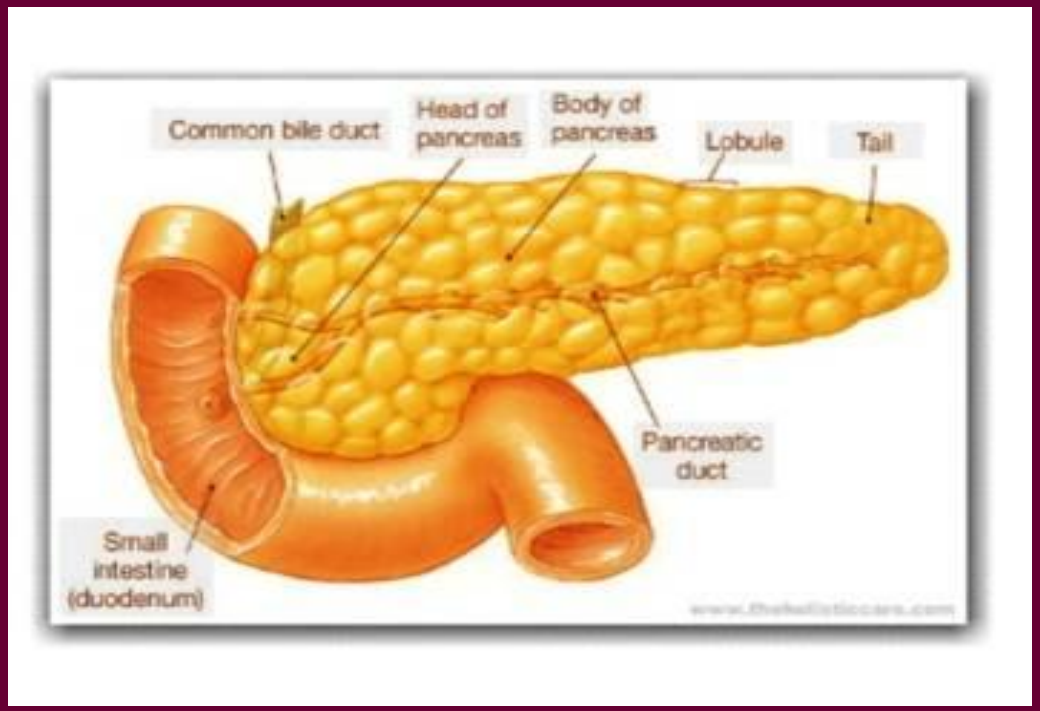
Лектор – Досенко Віктор Євгенович,
д.м.н., професор кафедри патофізіології НМУ ім. О.О.Богомольця,
провідний науковий співробітник відділу загальної та молекулярної
патофізіології Інституту фізіолоії ім. О.О.Богомольця НАН України

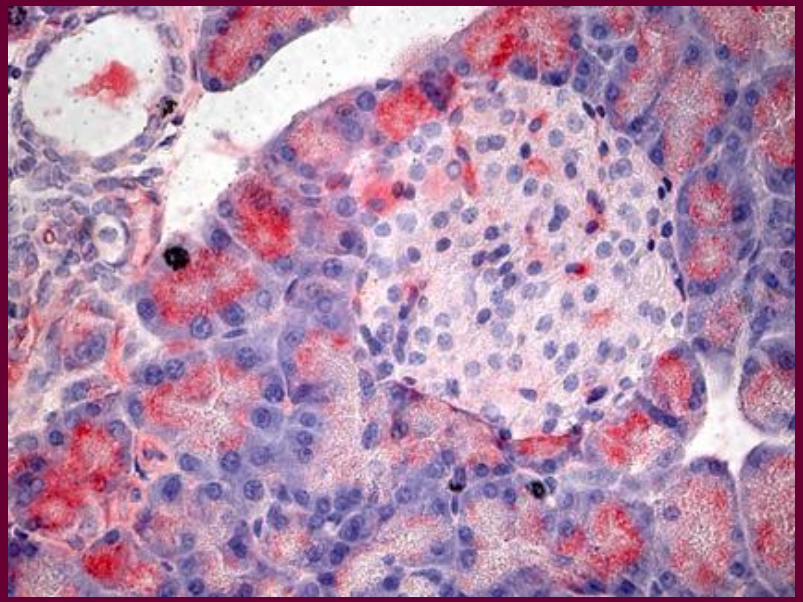
ДІАБЕТ
(від грец. dia - крізь, через та betos – проходжу)

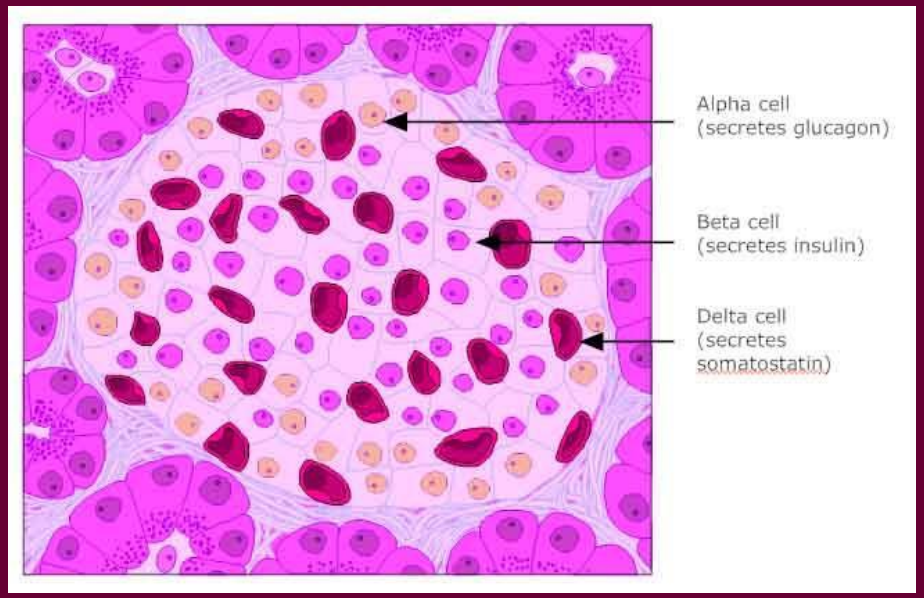
Цукровий діабет – стан хронічної гіперглікемії, що виникає внаслідок абсолютного або відносного дефіциту інсуліну



Пауль Лангерганс





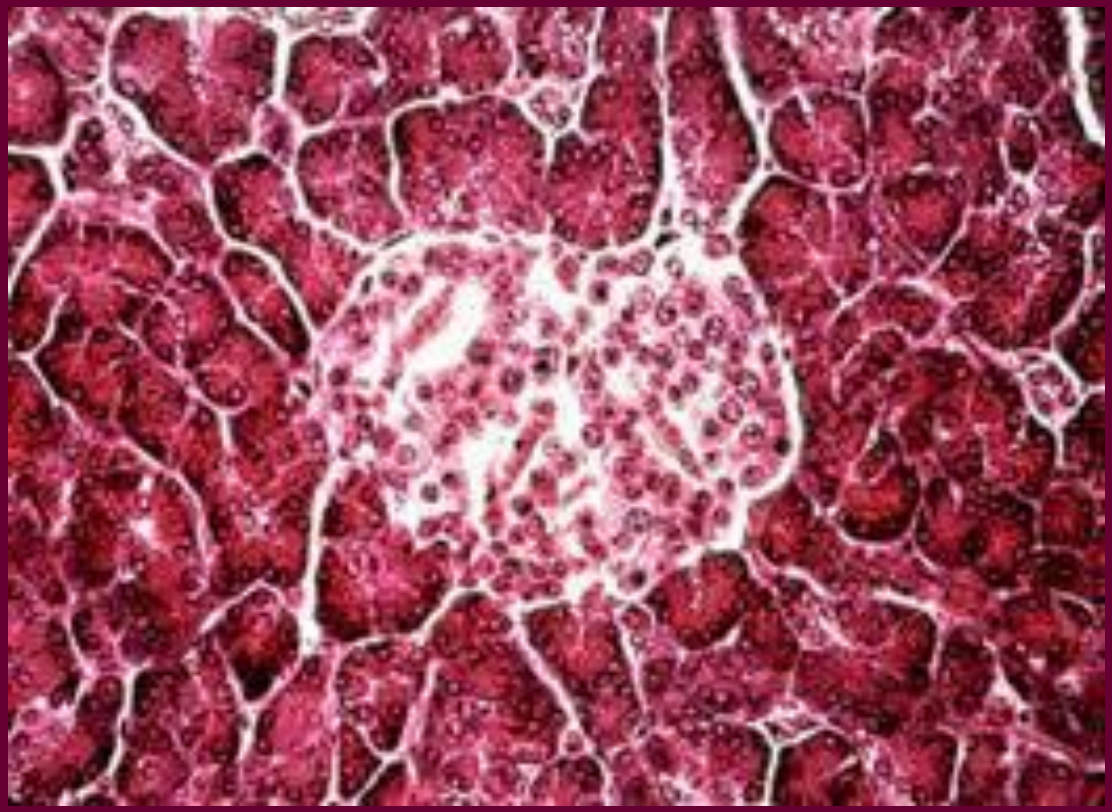


Йозеф фон Меринг

Оскар Мінковський

Видалення підшлункової залози у здорового собаки спричинює виділення з сечею цукру

Євген Опи



«Цукровий діабет обумовлений руйнуванням острівців підшлункової залози, і виникає тільки коли ці тільця частково або повністю зруйновані»

Николау Паулеску

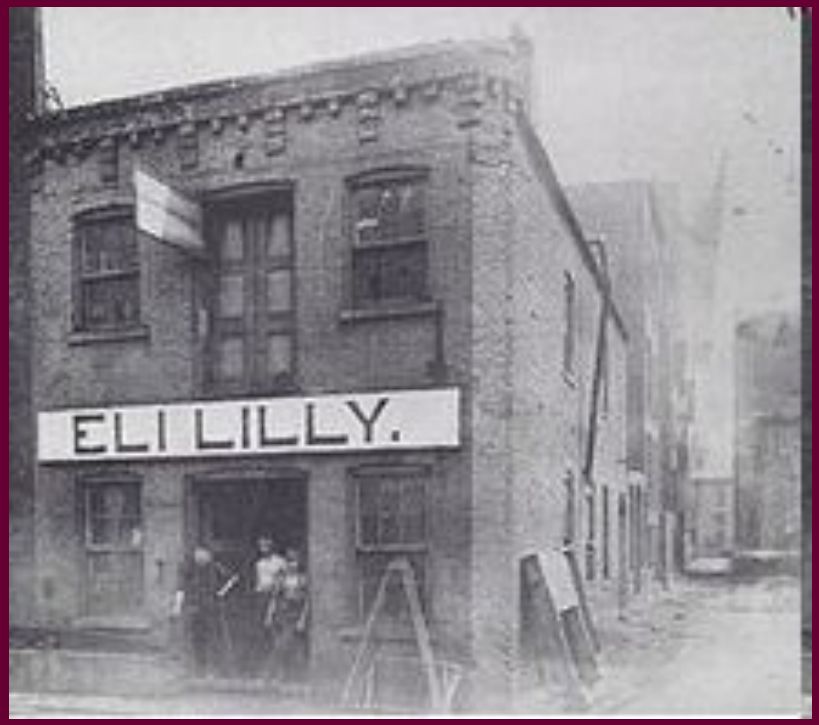
Фредерік Бантінг

Чарльз Бест

Паулеску у 1921 році вперше виділив з підшлункової залози гормон, який назвав ПАНКРЕАТИНОМ

Бантінг та Бест у 1921-22 роках виділяют АЙСЛЕТИН (ІНСУЛІН) та вводять його дитині із цукровим діабетом

Елі Ліллі



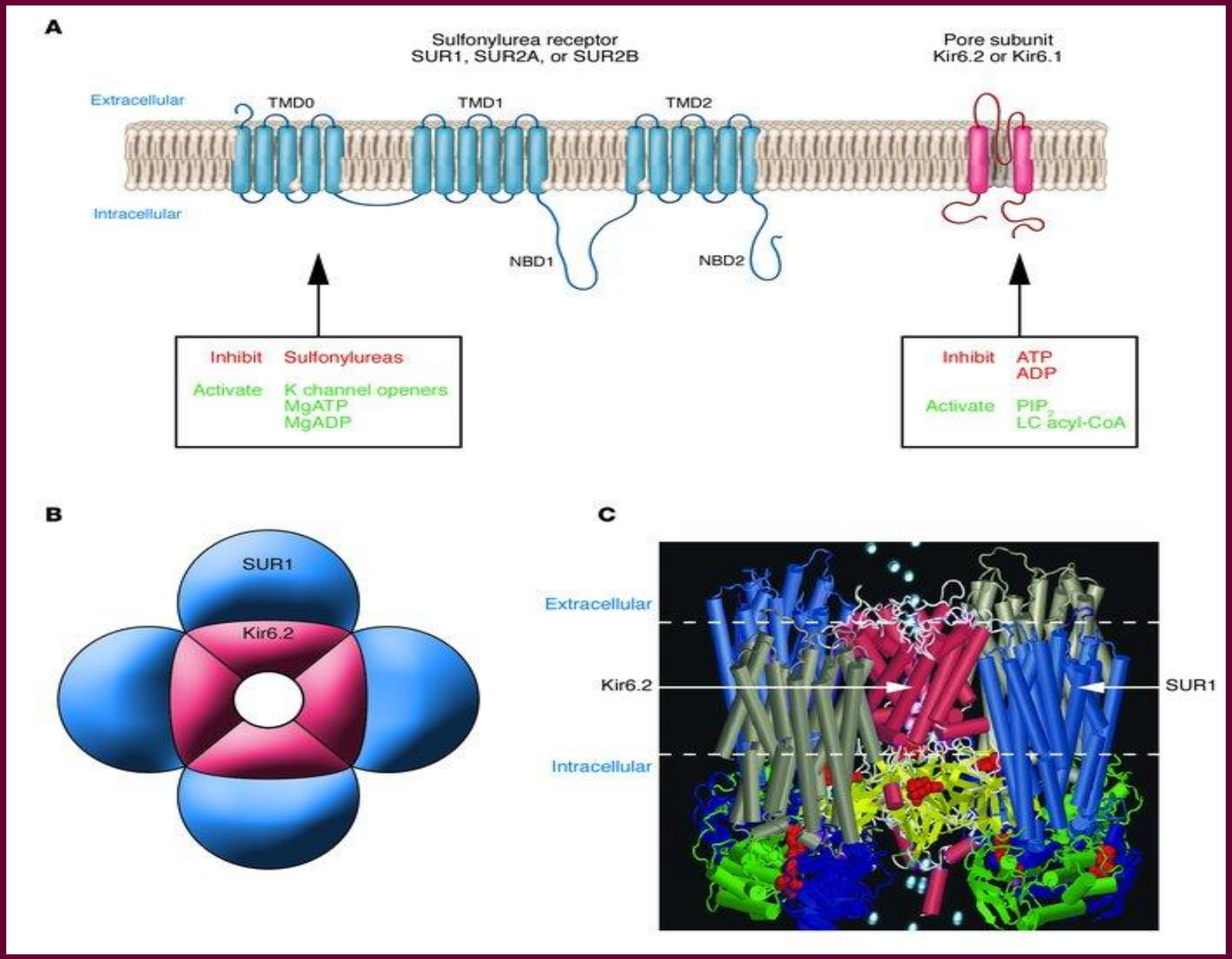
Промислове виробництво інсуліну

Елі Ліллі

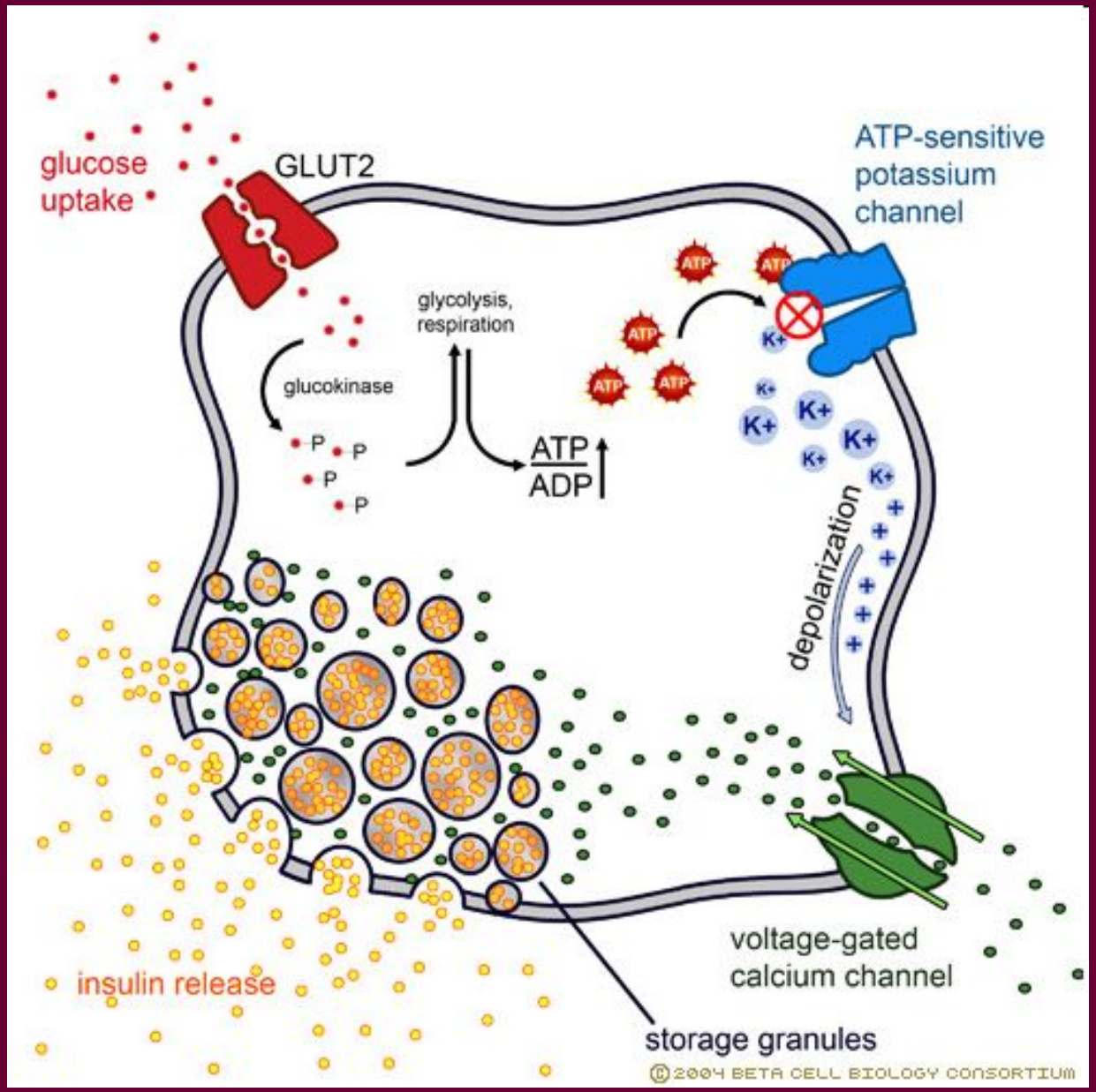
Lilly

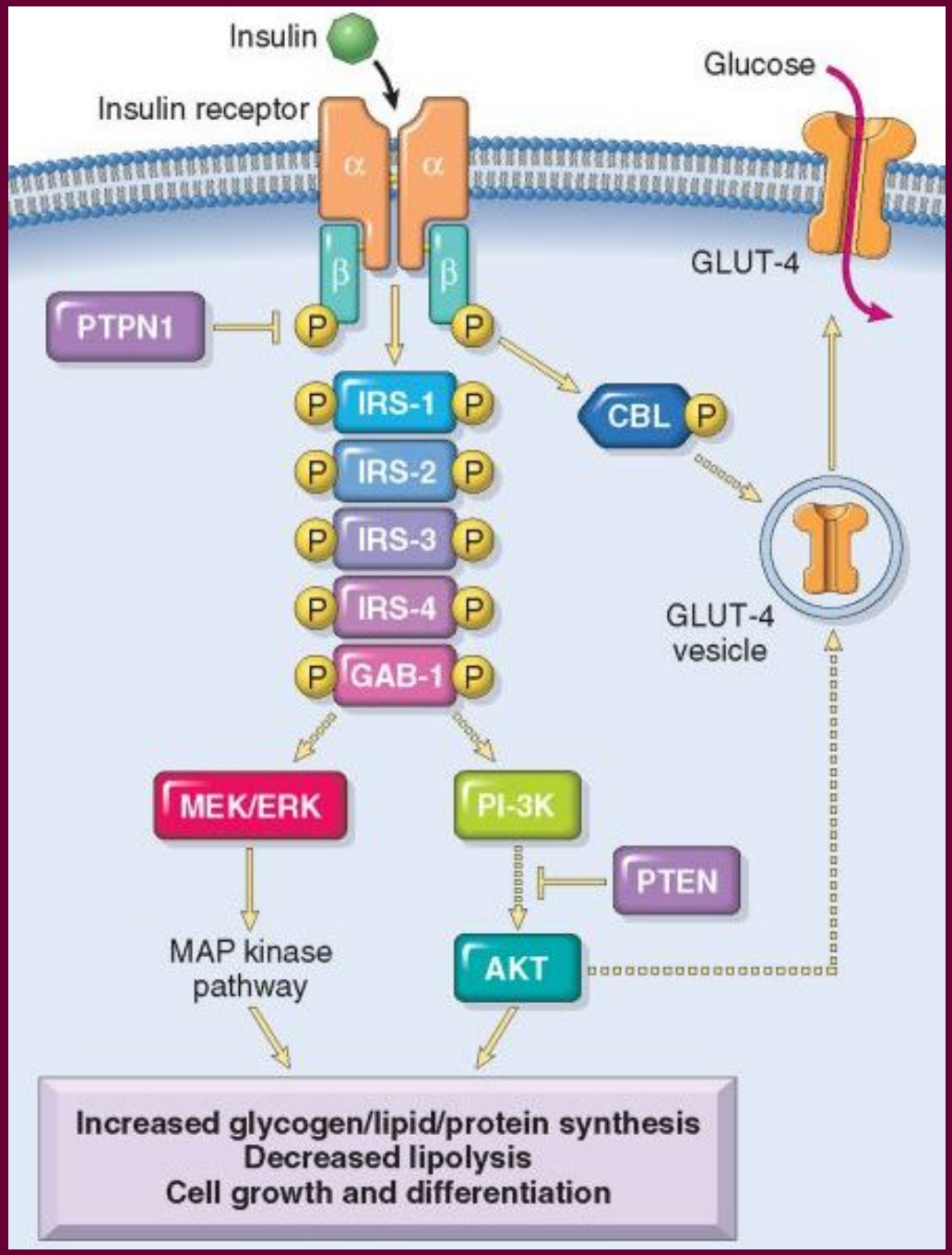
Промислове виробництво інсуліну

АТФ-ЧУТЛИВІ КАЛІЄВІ КАНАЛИ (K_{ATP}- КАНАЛИ)



АТФ-ЧУТЛИВІ КАЛІЄВІ КАНАЛИ – КЛЮЧОВИЙ ЕЛЕМЕНТ РЕГУЛЯЦІЇ СЕКРЕЦІЇ ІНСУЛІНУ





РЕЦЕПЦІЯ ІНСУЛІНУ та внутрішньоклітинні механізми реалізації ефектів інсуліну

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

ПЕРВИННИЙ

Інсуліно-залежний (I тип)

Інсуліно-незалежний (II тип)

Інші види

(гестаційний, неонатальний, MODY та ін.)

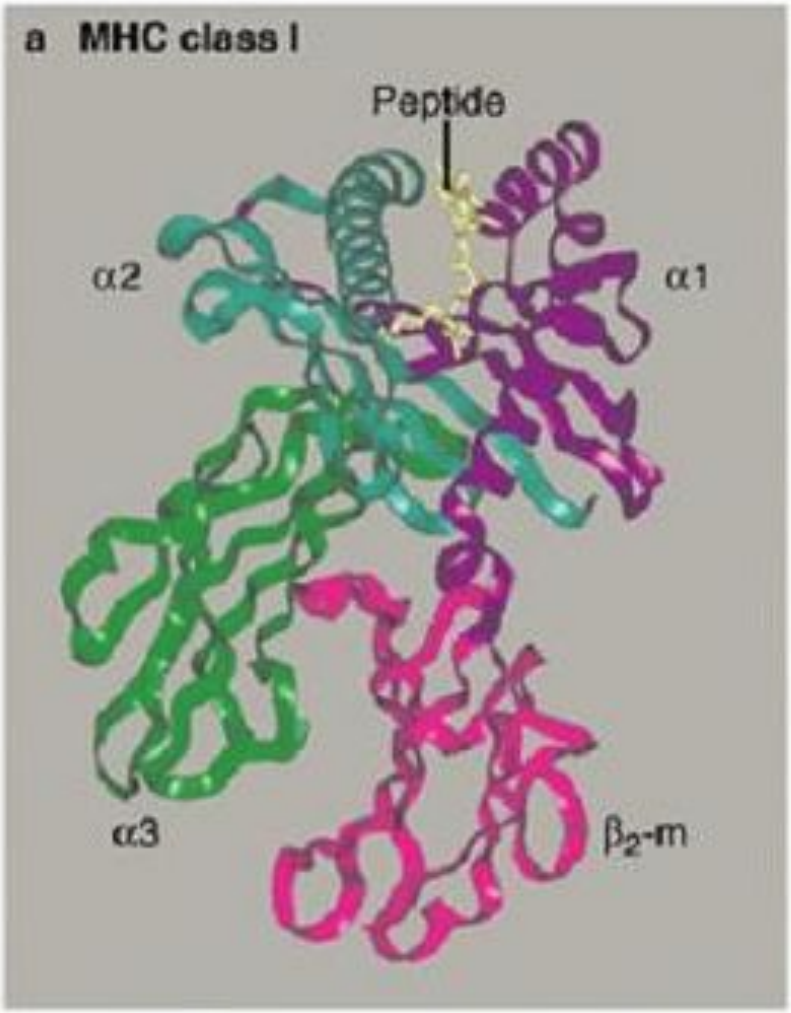
ВТОРИННИЙ

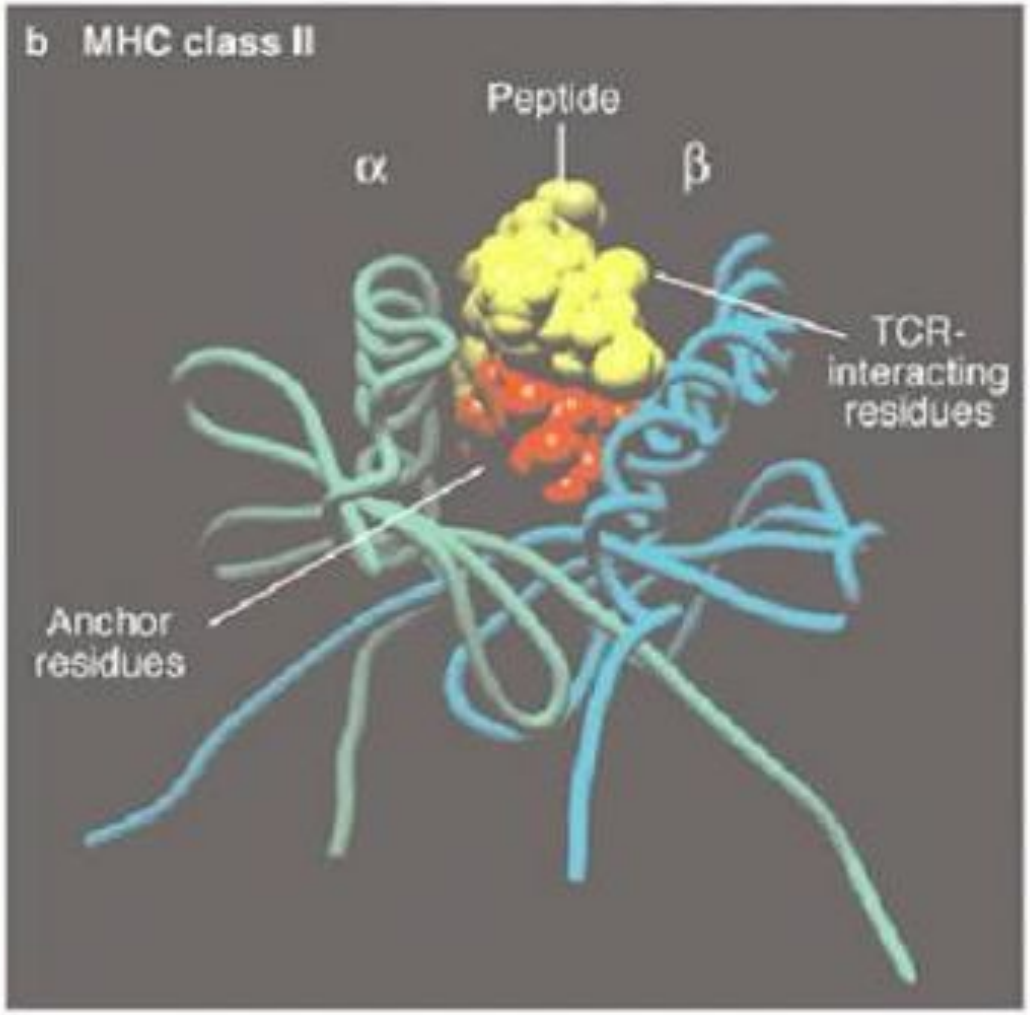
Виникає внаслідок панкреатиту, інших ендокринних захворювань (акромегалія, хвороба Іценко-Кушінга, тиротоксикозу), при гормонопродукуючих пухлинах (феохромацитома, глюкагонома)

Інсулінозалежний (I тип)	Інсулінонезалежний (II тип)
Епідеміологія	
Стабільний рівень захворюваності, що не перевищує 30 випадків на 100 тис. населення, 5-10% від загальної кількості хворих на діабет	Хвороба цивілізації, захворюваність постійно збільшується, перевищує 2-3% популяції, 90-95% хворих на діабет
Етіологія	
Спадкова схильність, пов`язана із генами МНС + інфікування β-цитотропними вірусами (коксакі, вірус паротиту, цитомегаловірус, гепатиту В та ін.)	Хронічне переїдання, аліментарне ожиріння + спадкова схильність, не пов`язана із генами МНС
Патогенез	
Аутоімунне ураження β-клітин підшлункової залози, алергічна реакція IV типу (клітинного)	Формування інсулінорезистентності, втрата інсулінової рецепції

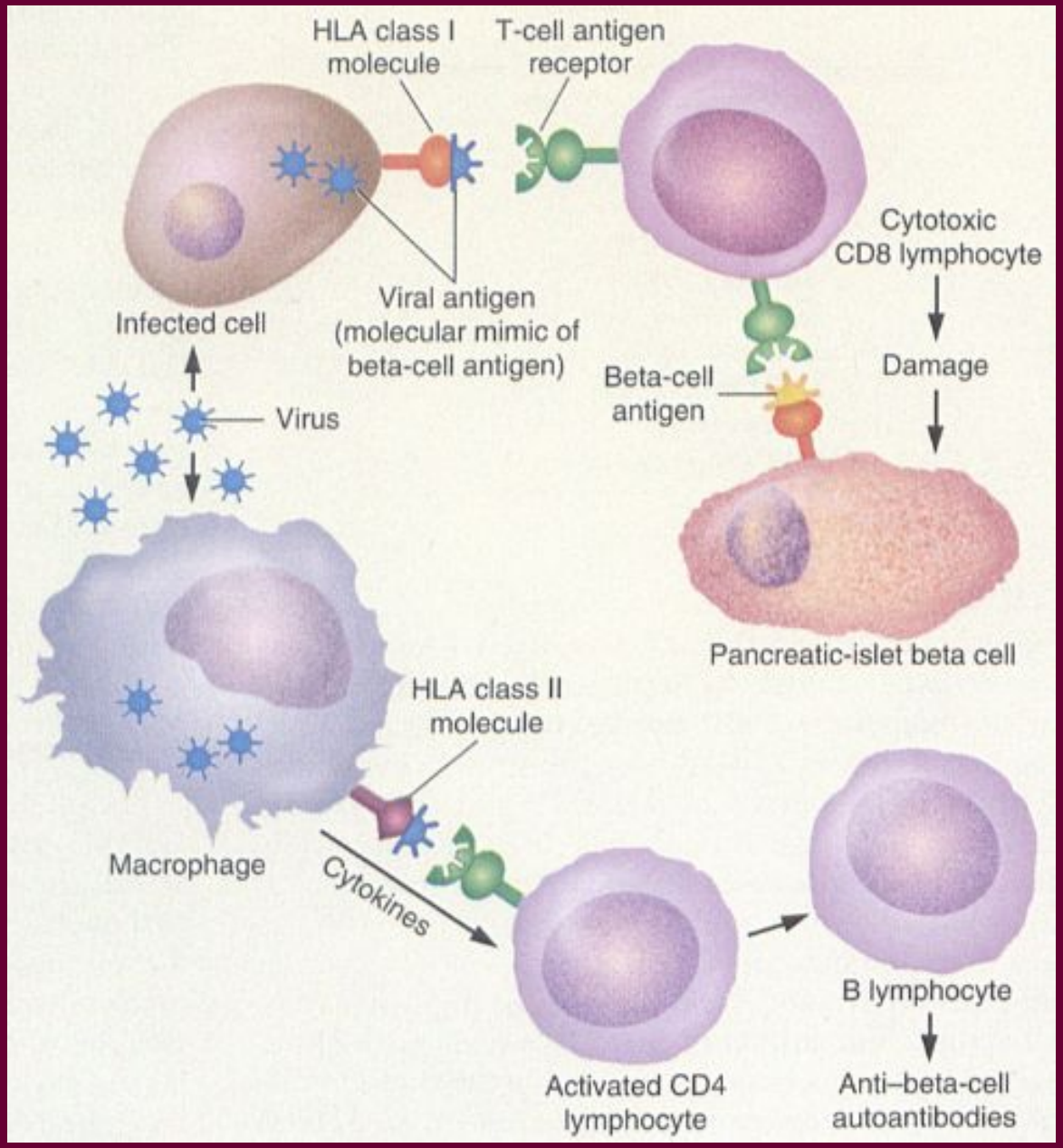
Інсулінозалежний (I тип)	Інсулінонезалежний (II тип)
Дефіцит інсуліну	
Абсолютний, захворювання виникає при знищенні 80-85% β-клітин підшлункової залози	Відносний, β-клітини підшлункової залози продукують підвищену кількість інсуліну
Дебют захворювання	
В дитячому та юнацькому віці	У людей похилого віку, після 50 років
Клінічні ознаки	
Діабет “худих”, виснажені діти, що постійно хочуть їсти та пити	Діабет “грубих”, особи із надмірною вагою тіла
Метаболічні порушення	
Дуже виражені, кетоацидоз, кома	Виражені помірно, немає кетоацидозу, коматозні стани нехарактерні
Принципи лікування	
Замісна терапія інсуліном	Дієта, подолання інсулінорезистентності

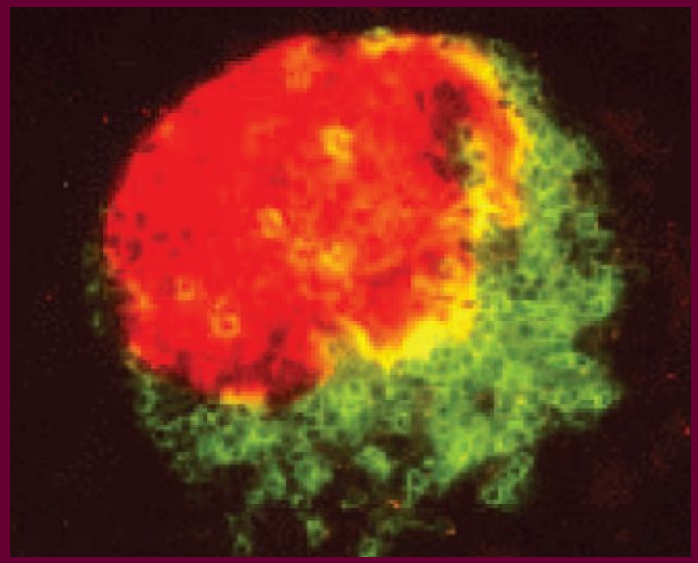
Головний комплекс гістосумісності – major histocompatibility complex (MHC, HLA)





Механізми аутоімунної деструкції β-клітин





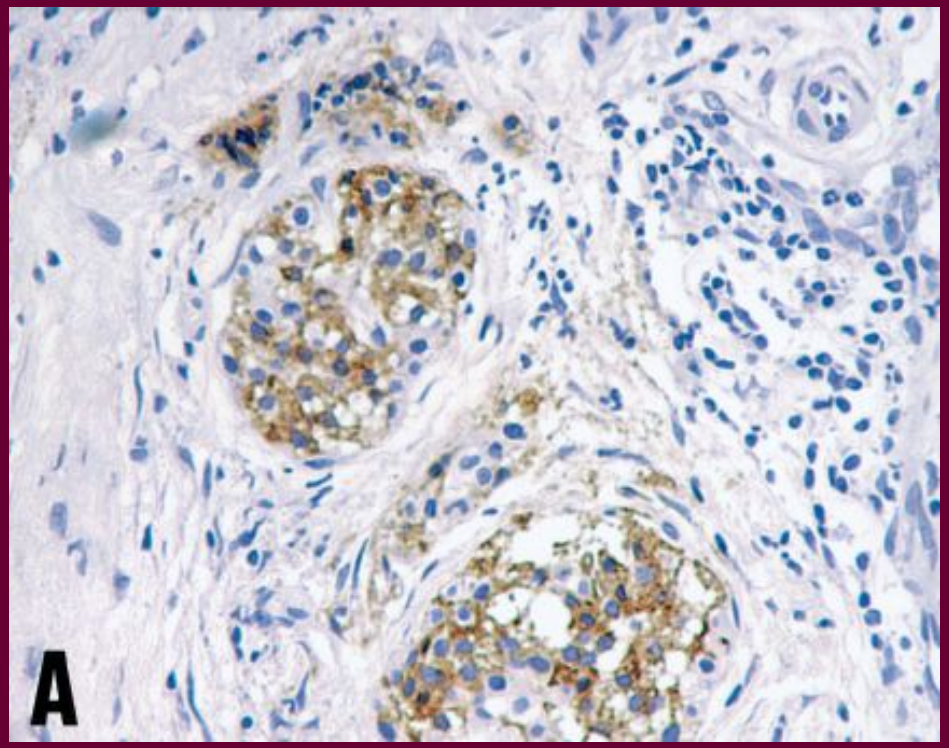
АУТОАНТИГЕНИ β-КЛІТИН

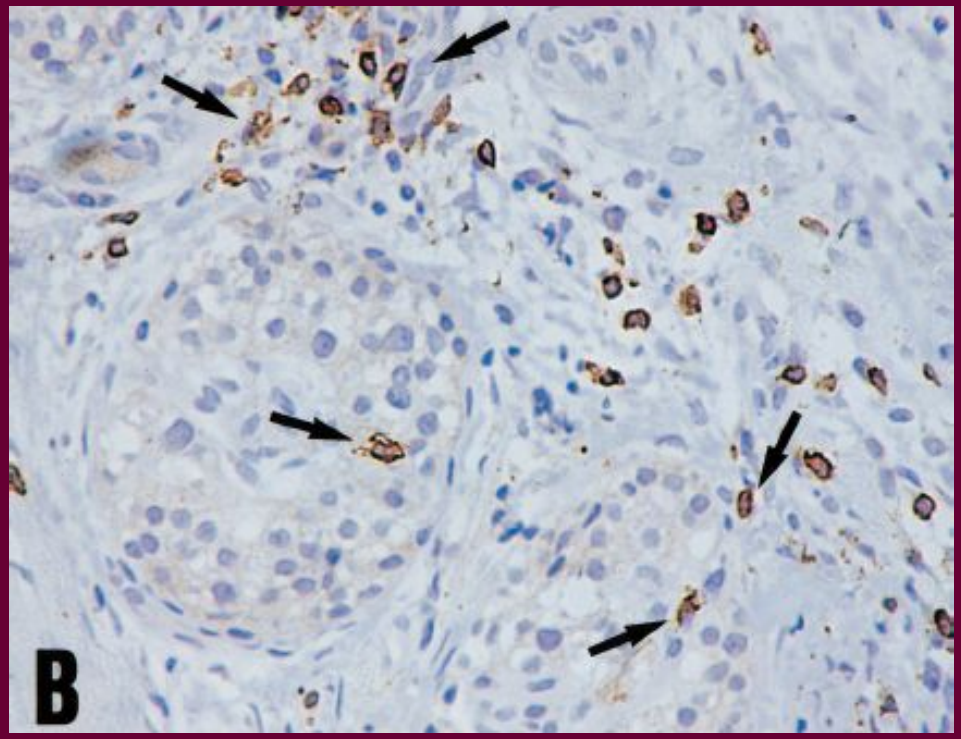
- ТРИГЕРНІ антигени (в нормі експресуються на поверхні бета-клітин в комплексі з MHC I класу) – B: 9-23 (фрагмент молекули інсуліну), 38kD білок інсулін-секреторних гранул, GLUT2, тирозинова фосфатаза IA-2, фосфоліпаза D, 5-гідрокситриптамін-1F рецептор та ін.

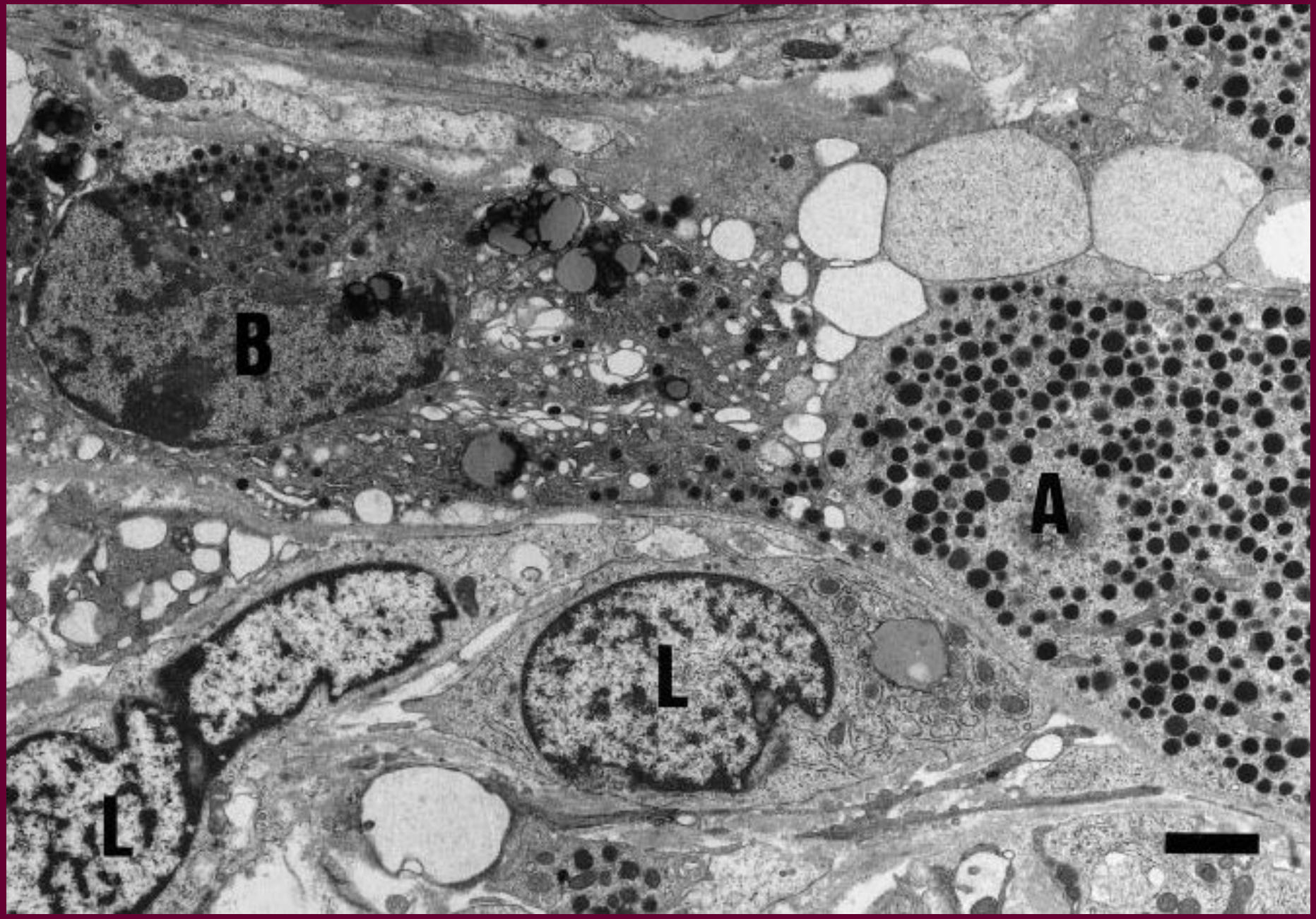
- Антигени ПРОГРЕСУВАННЯ (експресуються в комплексі з MHC II на бета-клітинах) – карбоксипептидаза-H, липаза, залежна від солей жовчних кислот (bile salt-dependent lipase)

- Антигени ДЕСТРУКЦІЇ (утворюються при руйнуванні бета-клітин та експресуються в складі MHC II класу антигенпрезентуючими клітинами) – glutamic acid decarboxylase (GAD), білки цитоскелету, білки теплового шоку (HSP), інші внутрішньоклітинні білки

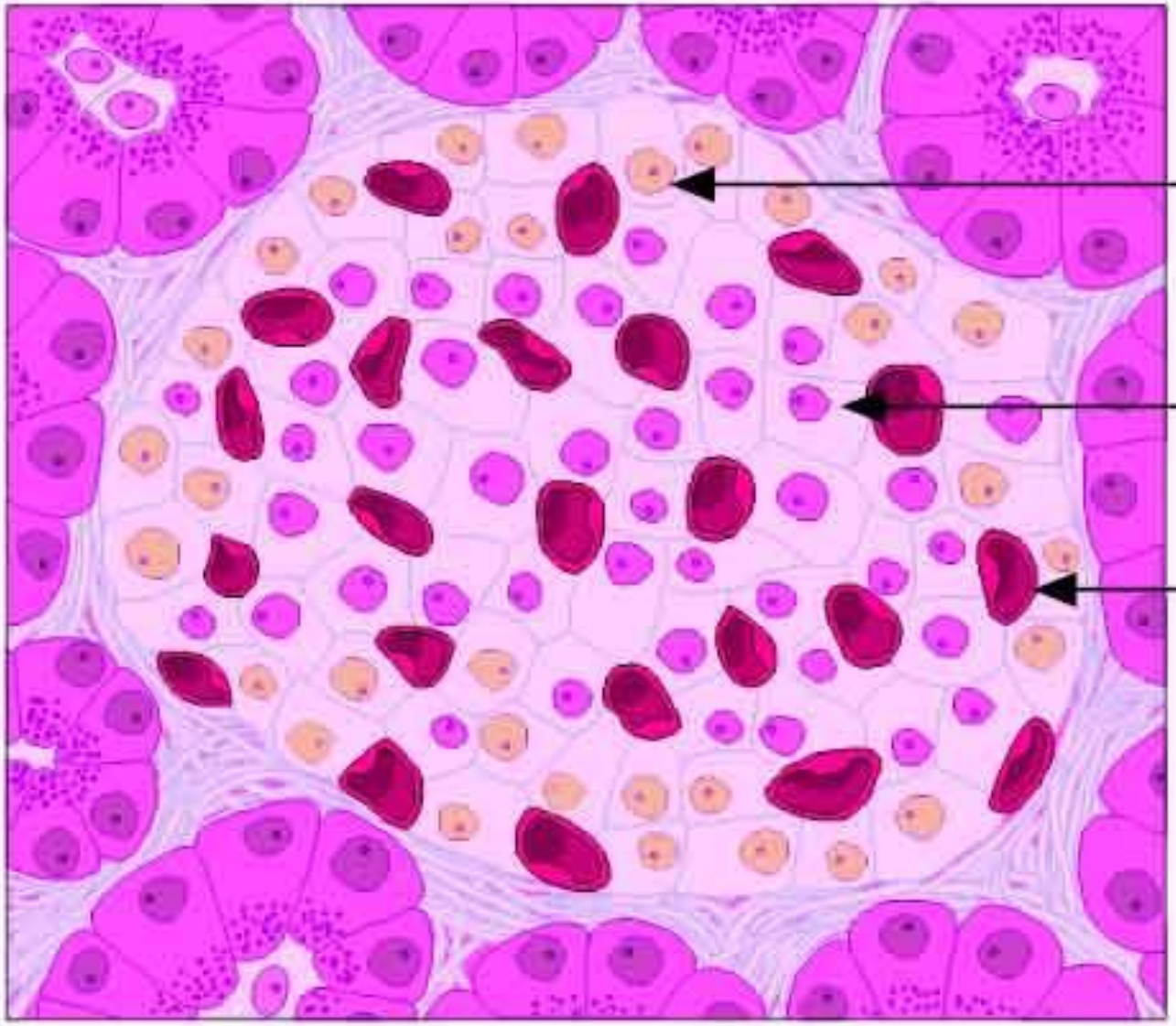
Результати аутоімунної агресії



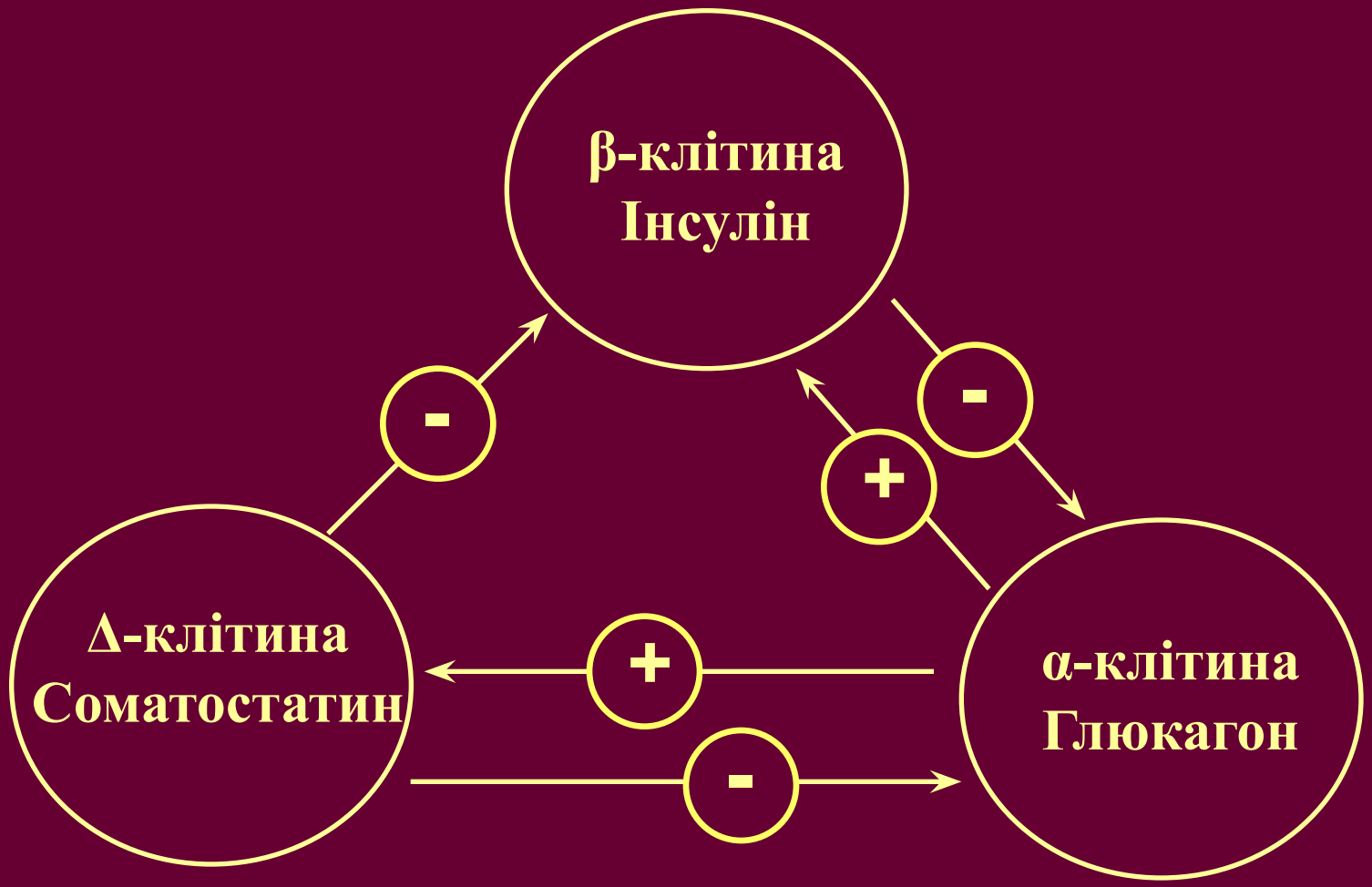



B
A
L
L

Концепція “острівець як мініорган”



Концепція “острівець як мініорган”



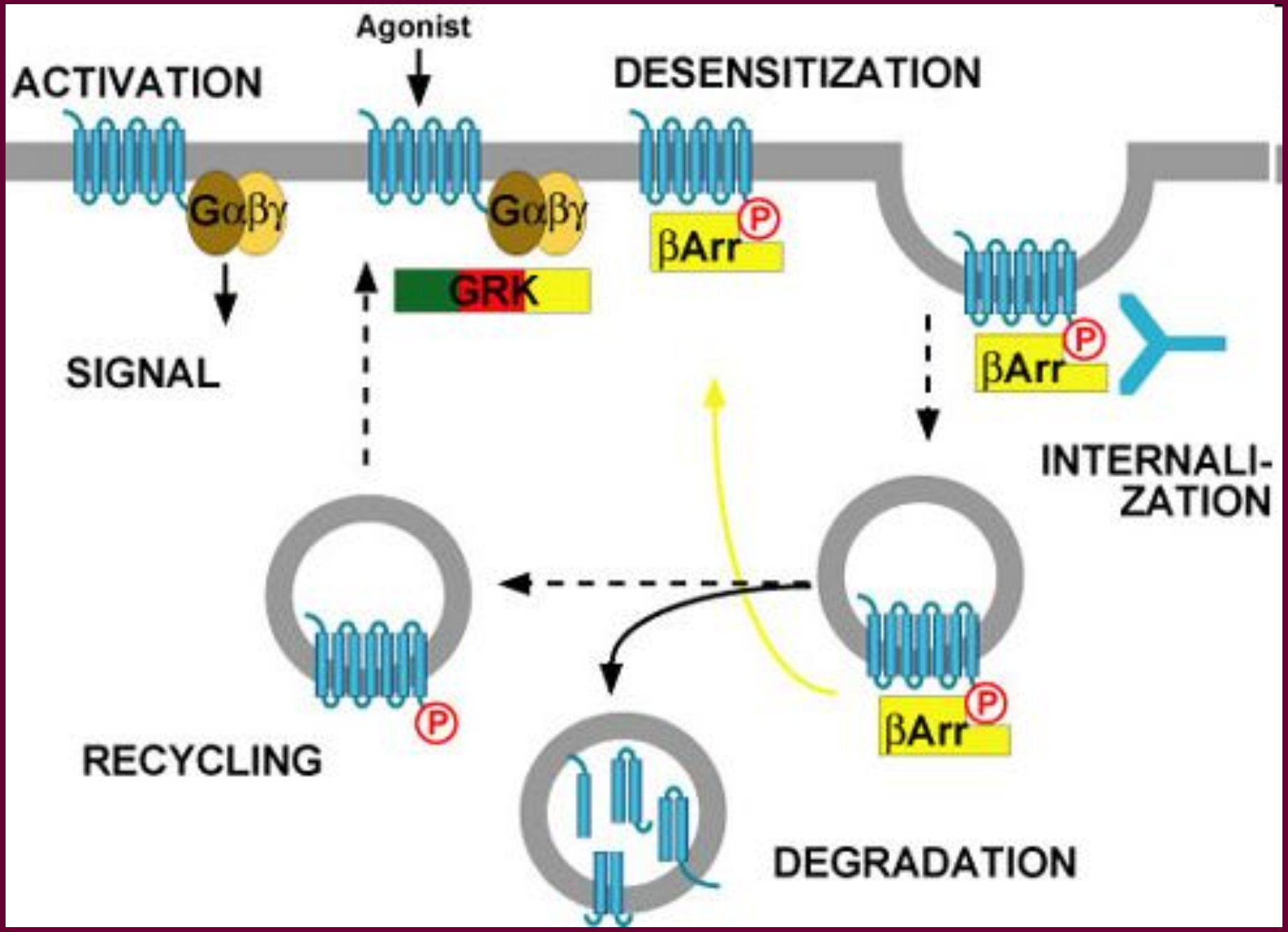
ПАТОГЕНЕЗ ІНСУЛІНОНЕЗАЛЕЖНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Механізми інсулінорезистентності

- Інтерналізація рецепторів інсуліну
- Зменшення кількості інсулінових рецепторів
- Фософрилювання бета-субодиниці рецептора або його субстратів
- Зменшення чутливості рецепторів до інсуліну

ІНШІ МЕХАНІЗМИ інсулінорезистентності

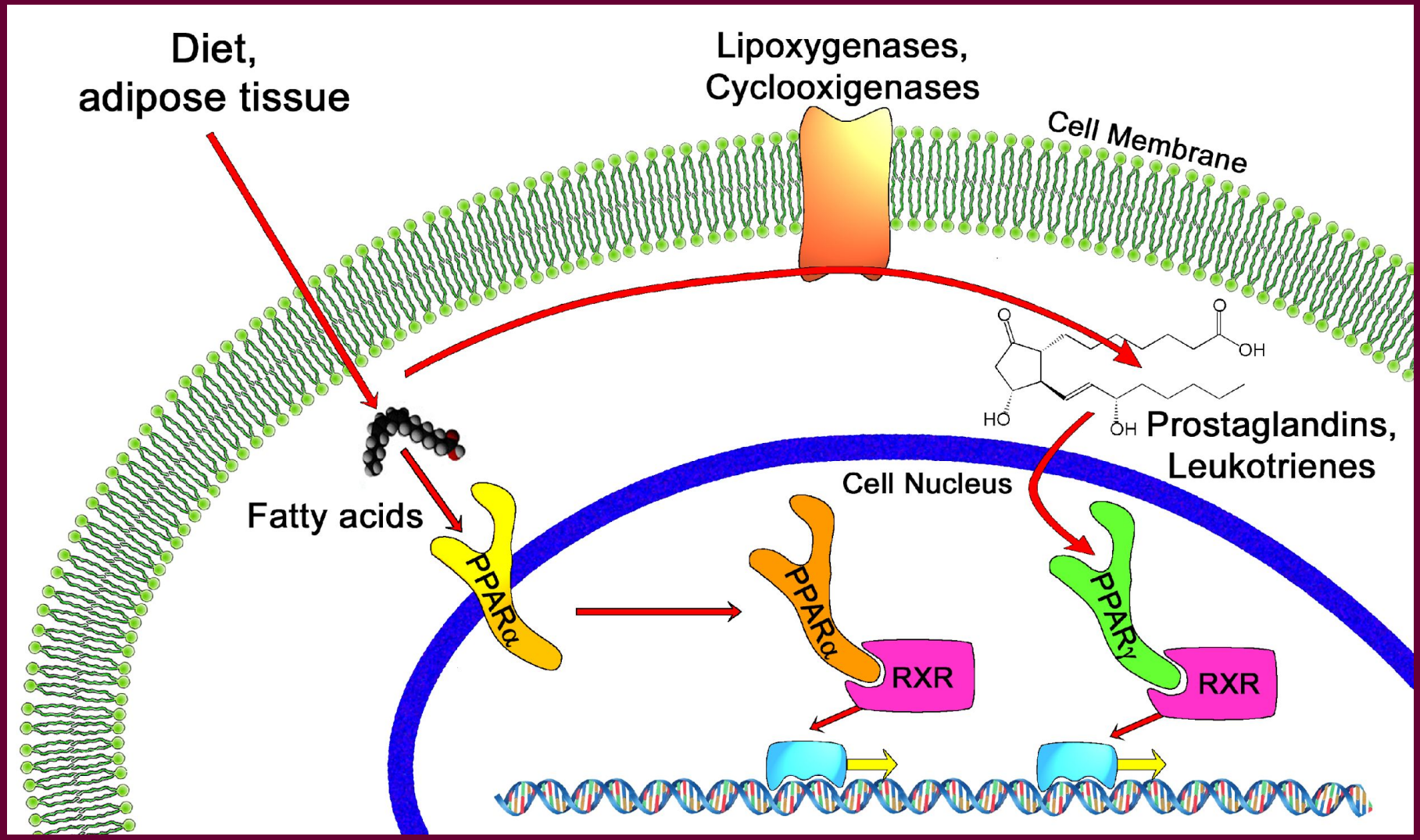
- Утворення антитіл до інсуліну або його рецепторів
- Надмірна продукція контрінсулярних гормонів


Agonist
ACTIVATION
DESENSITIZATION
GαβγGαβγ
βArr
P
GRK
SIGNAL
βArr
P
INTERNALI-
ZATION
P
βArr
P
RECYCLING
DEGRADATION

Механізми впливу ожиріння на виникнення цукрового діабету II типу

- Надлишок неетерифікованих жирних кислот → акумуляція в клітині діацилгліцеролу та церамідів → активація серин-треонінових протеїнкіназ → гіперфосфорилювання інсулінового рецептору та його субстратів
- Зменшення продукції або рецепції адипокінів (лептину та адипонектину) → зменшення чутливості до інсуліну за рахунок зменшення активності АМФ-активовані протеїнкінази
- Продукція прозапальних цитокінів жировими клітинами → зменшення чутливості до інсуліну
- Зменшення активності ядерних рецепторів (Peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ)

Peroxisome Proliferator-Activated Receptor



Алельний поліморфізм – феномен, що визначає генетичну гетерогенність популяції та генетичну індивідуальність кожної людини

~ 17 млн. поліморфізмів

Кожний ген може бути представлений у більш ніж 555 варіантах

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ II ТИПУ ЯК ПОЛІГЕННЕ ЗАХВОРЮВАННЯ

Апо-ліпопротеїни

Transcription factor 7–like-2

Ліпопротеїд-ліпаза

Ангіотензиноген

eNOS

АПФ

Рецептор ox-LDL

Рецептор ангіотензину II

Параоксоназа

Адипонектин

Toll-рецептор

CD14

Лептиновий рецептор

CEPT

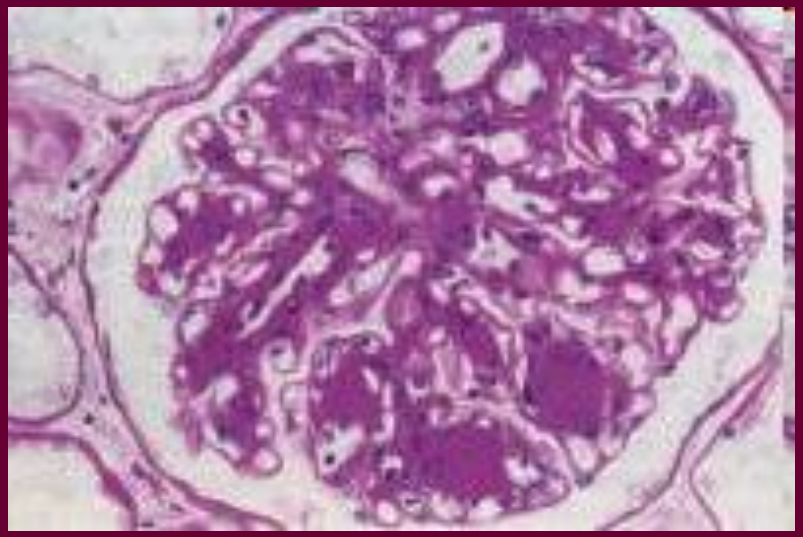
PPAR-α, γ, δ

Фактор V

Фактор VII

Фактор XIII

ОСНОВНІ УСКЛАДНЕННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ:
ангіопатія (ішемічна хвороба серця, ретинопатія, діабетична стопа), нейропатія, нефропатія



ГЛІКОЛІЗУВАННЯ БІЛКІВ ЯК ОСНОВНИЙ МЕХАНІЗМ РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Білки ендотеліальних клітин → порушення проникності

Фактори зсідання крові → порушення зсідання крові

Імуноглобуліни, Т-клітинні рецептори → порушення імунітету

Гемоглобін → анемія

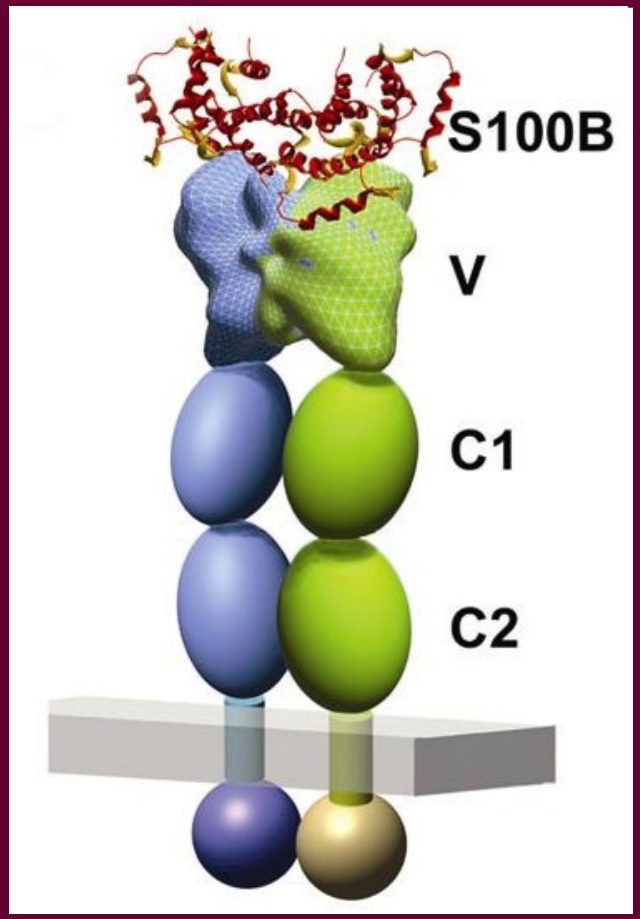
Білки базальної мембрани нирок → нефропатія

Кришталін → катаракта

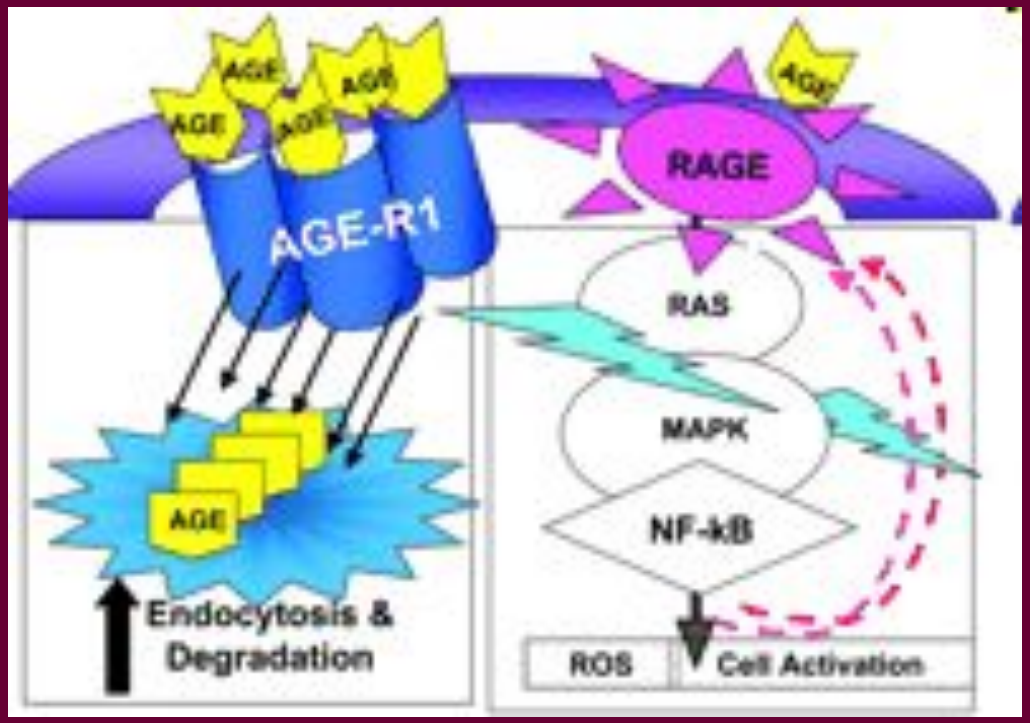
Колаген → порушення загоєння ран

Мієлін → полінейропатія

Ліпопротеїди та їх рецептори → порушення ліпідного обмну

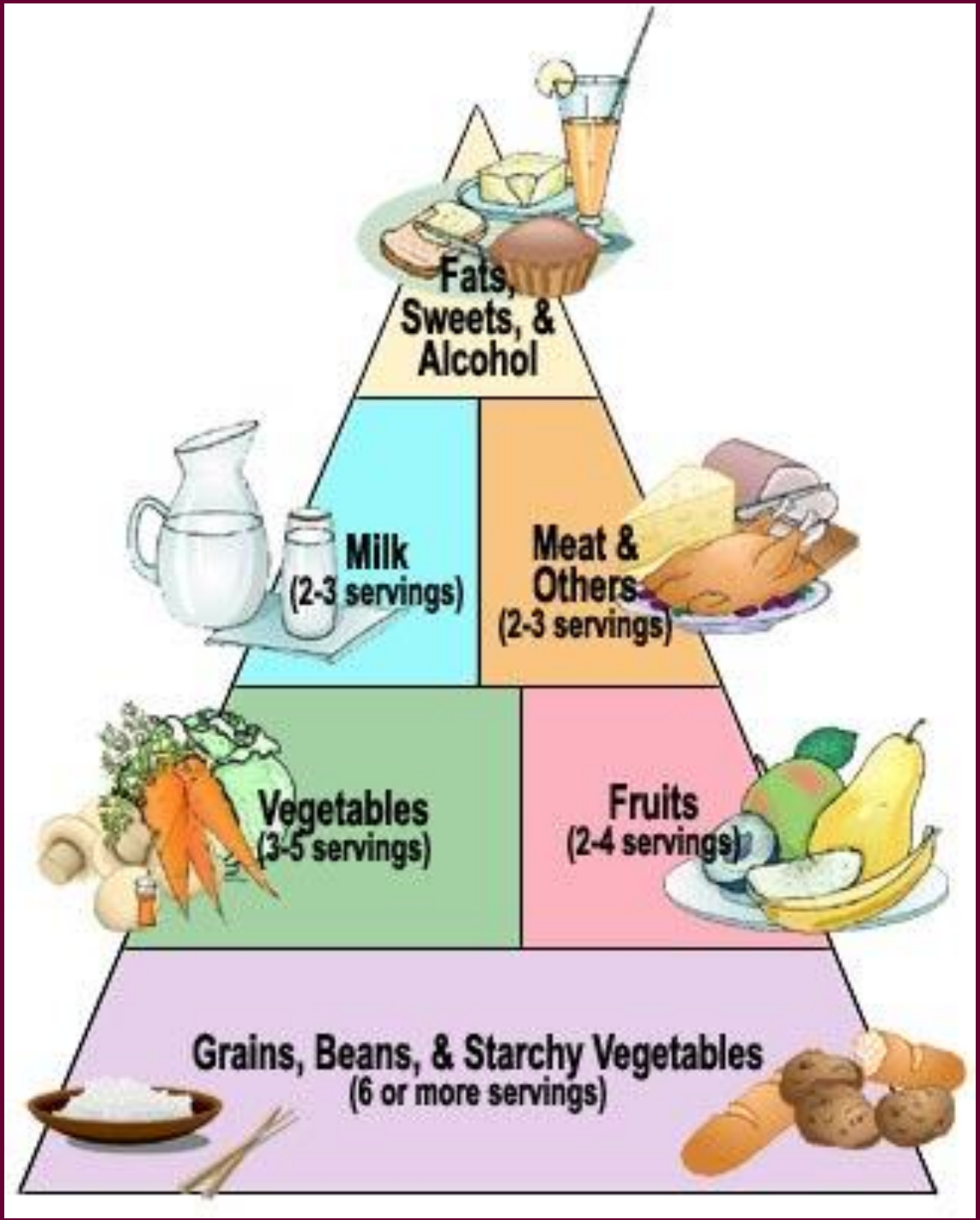
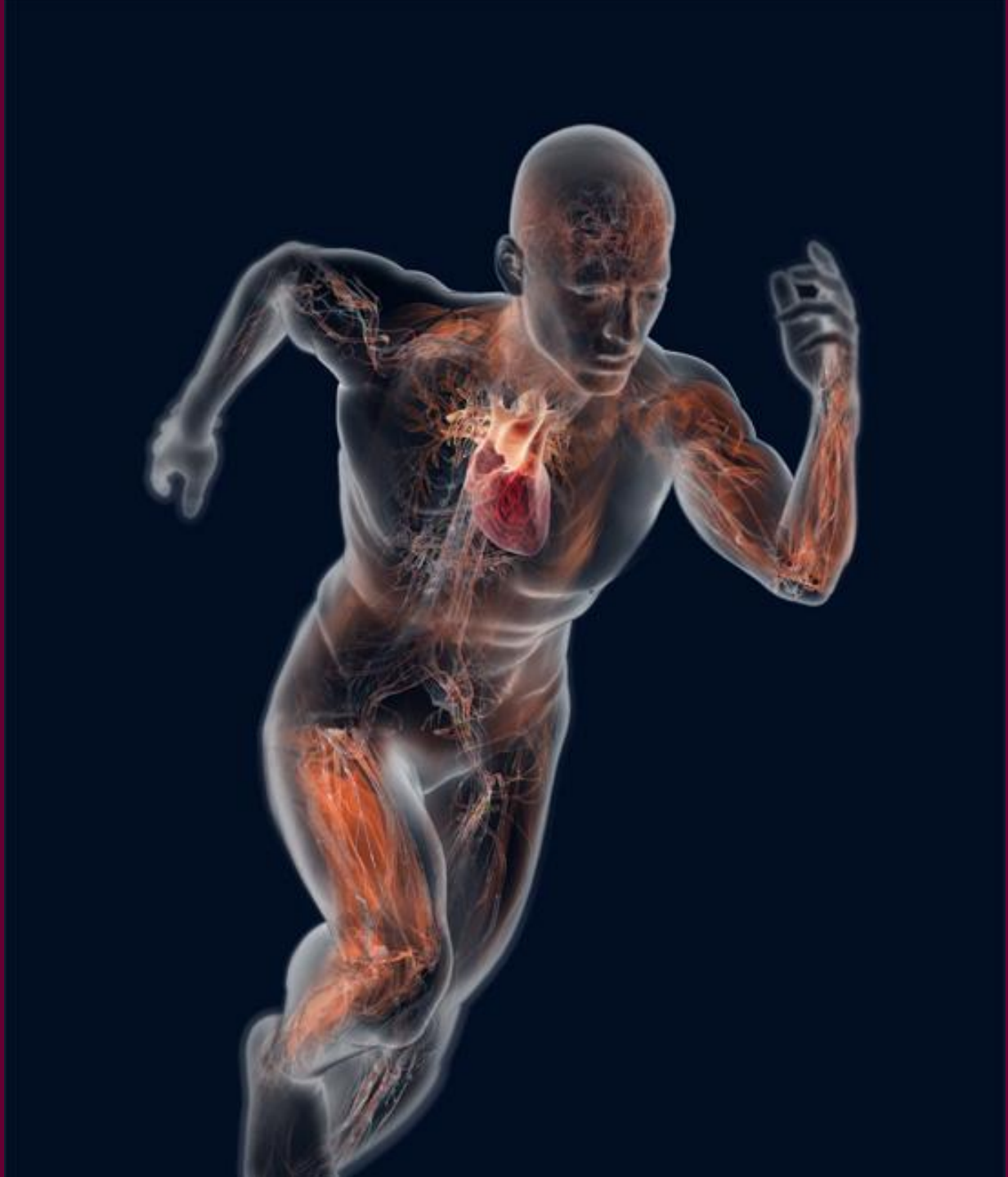


РЕЦЕПТОРИ ПРОДУКТІВ ГЛИБОКОГО ГЛІКОЛІЗУВАННЯ



ОСНОВНІ НАСЛІДКИ АКТИВАЦІЇ РЕЦЕПТОРІВ ПРОДУКТІВ ГЛИБОКОГО ГЛІКОЛІЗУВАННЯ:

- продукція прозапальних цитокінів в макрофагах
- генерація вільних радикалів кисню та азоту в ендотелії
- прокоагулянтна активність ендотелію та лейкоцитів
- проліферація гладеньком`язових клітин, синтез сполучноклітинного матриксу


Fats, Sweets, & Alcohol
Milk (2-3 servings)
Meat & Others (2-3 servings)
Vegetables (3-5 servings)
Fruits (2-4 servings)
Grains, Beans, & Starchy Vegetables (6 or more servings)