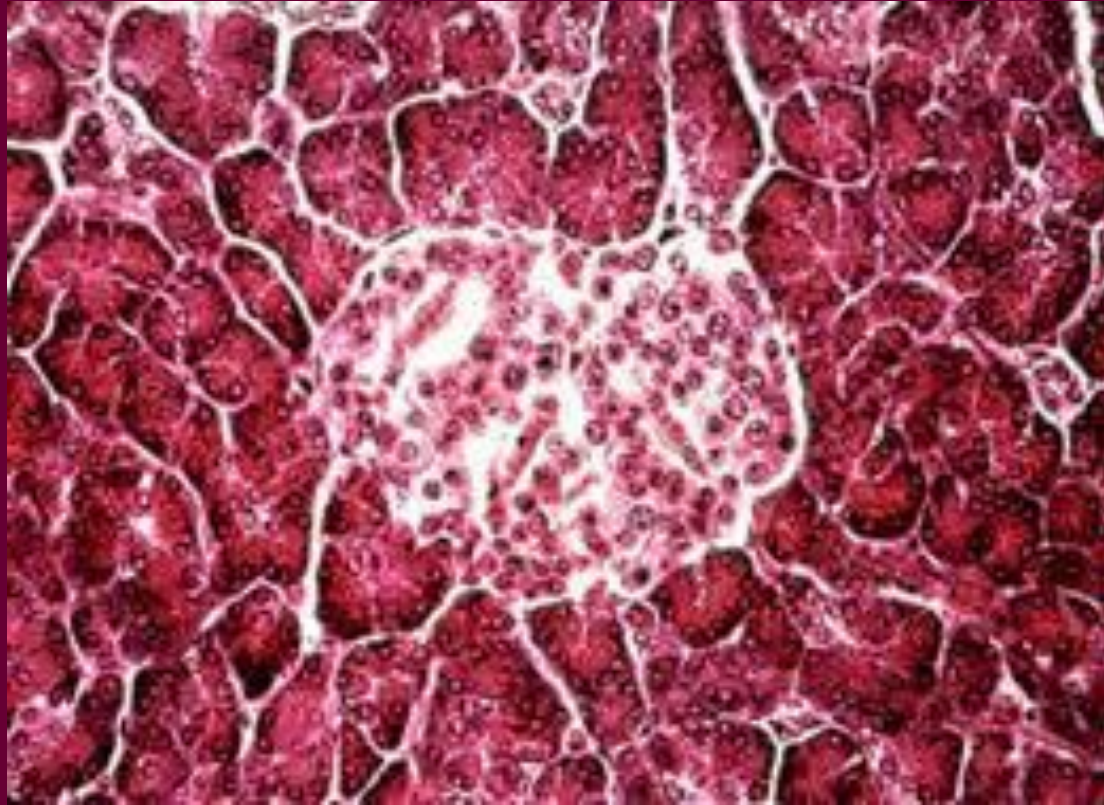


# ПОРУШЕННЯ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ



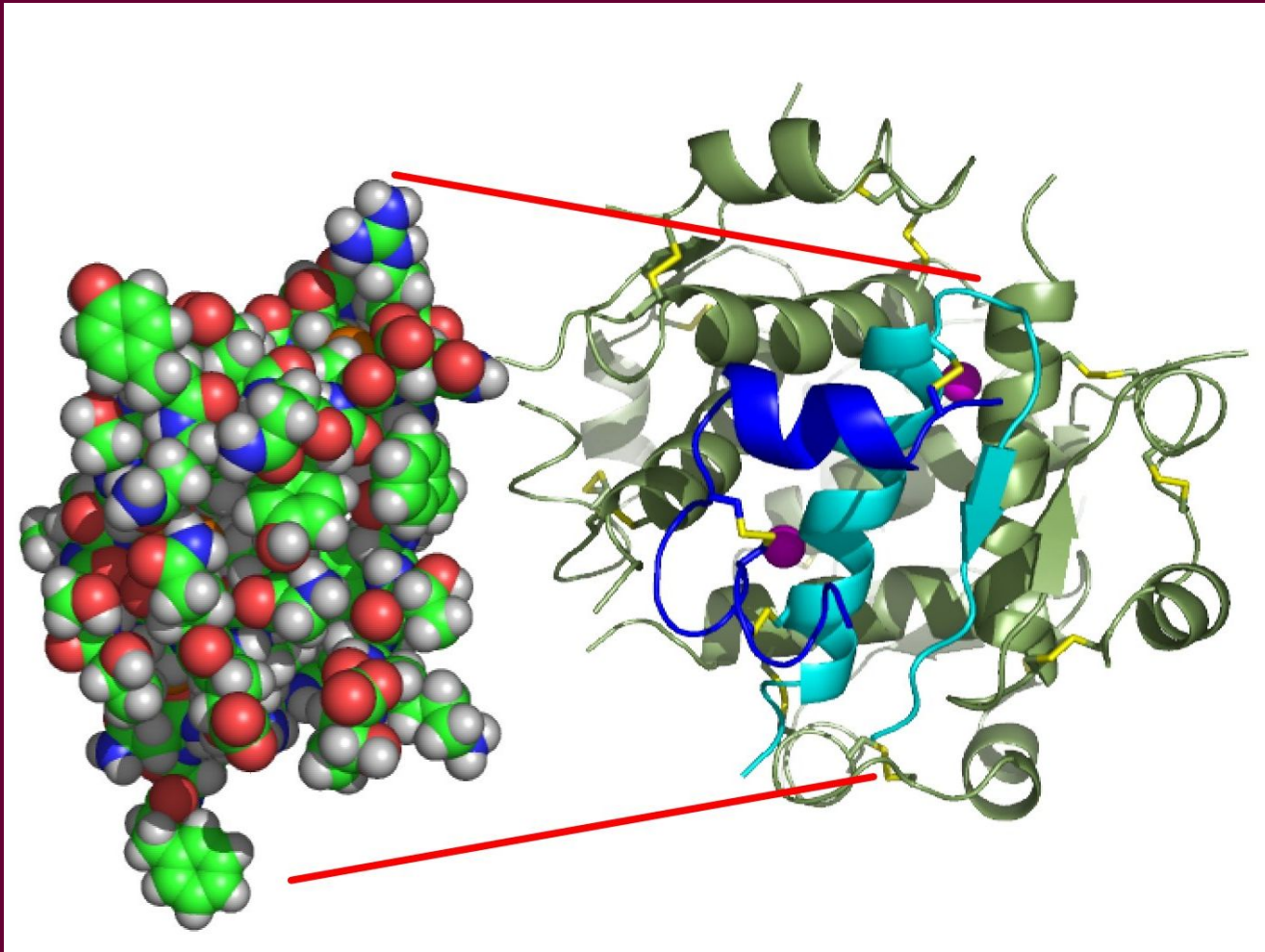
Лектор – Досенко Віктор Євгенович,  
д.м.н., професор кафедри патофізіології НМУ ім. О.О.Богомольця,  
провідний науковий співробітник відділу загальної та молекулярної  
патофізіології Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України

# ДІАБЕТ

(від грец. dia - крізь, через та  
betes - проходжу)

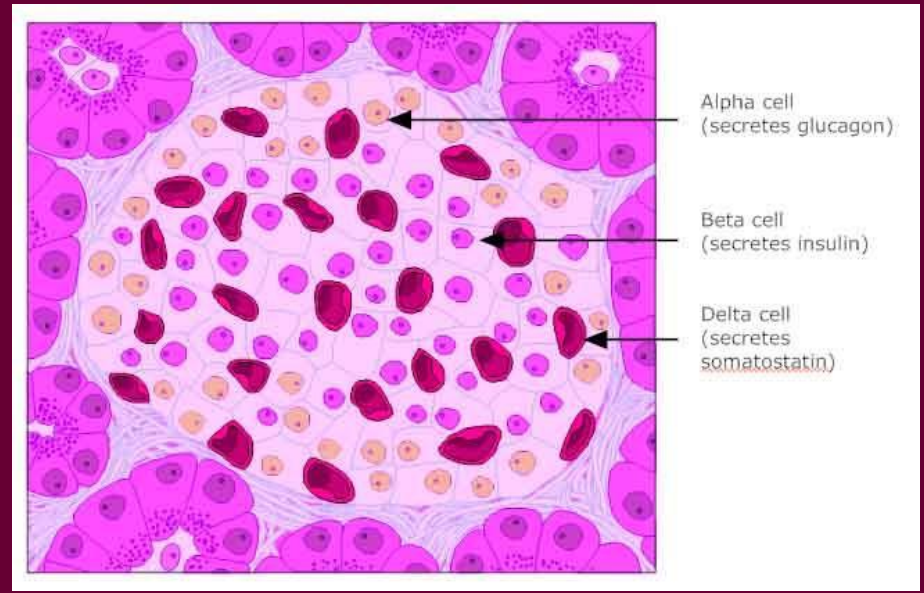
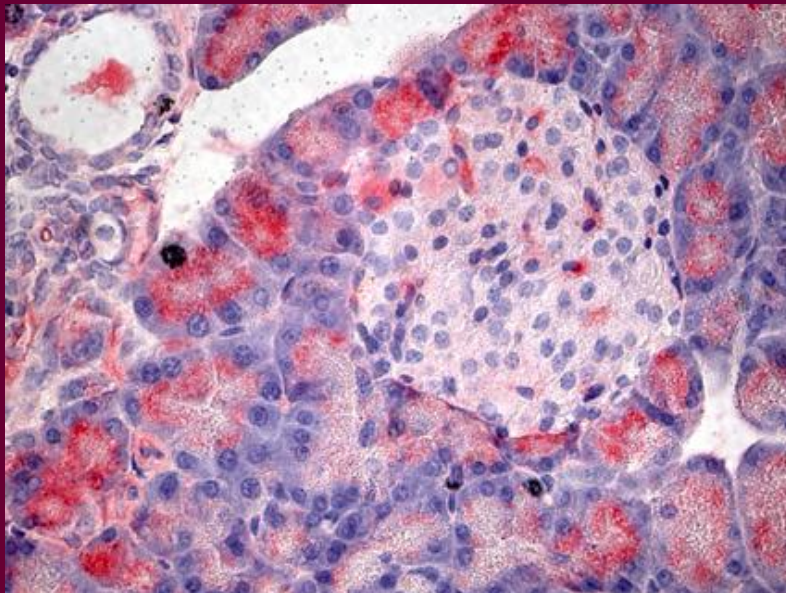
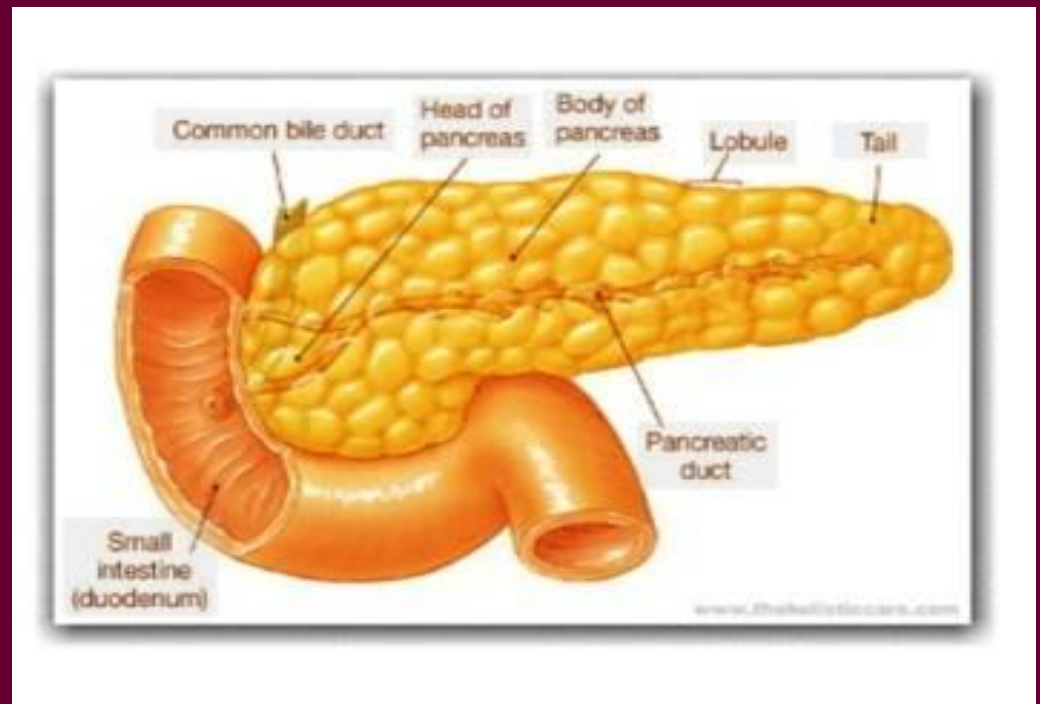


**Цукровий діабет – стан хронічної гіперглікемії,  
що виникає внаслідок абсолютного або  
відносного дефіциту інсуліну**





Пауль Лангерганс





**Йозеф фон Меринг**

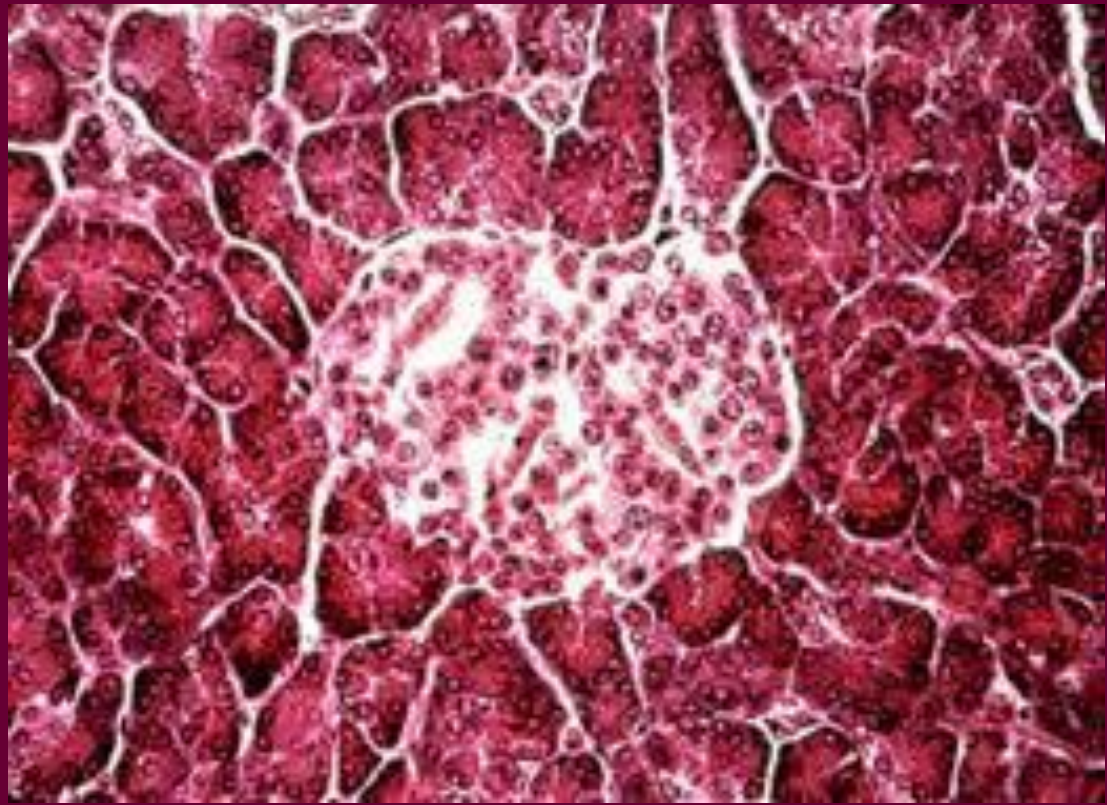


**Оскар Мінковський**

**Видалення підшлункової залози у здорового собаки  
спричинює виділення з сечею цукру**



**Євген Опи**



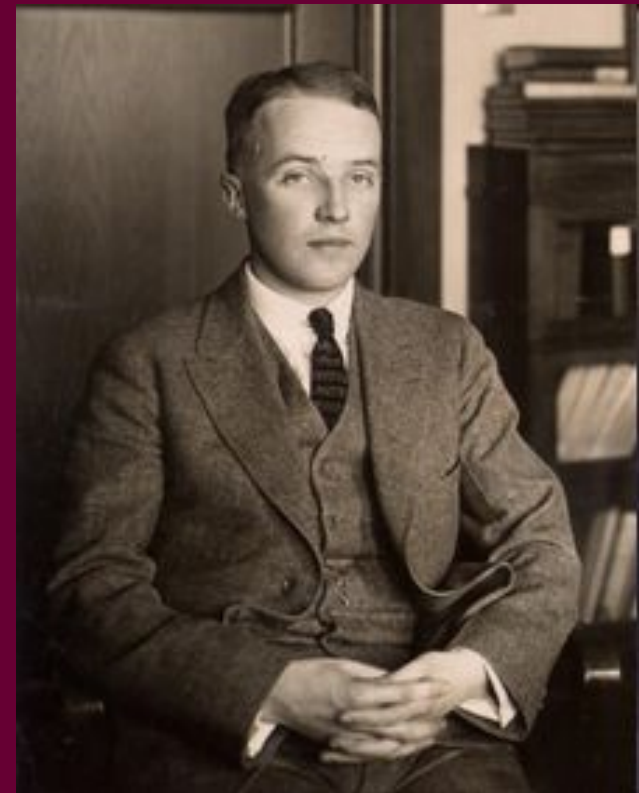
**«Цукровий діабет обумовлений руйнуванням ostrivciv підшлункової залози, і виникає тільки коли ці тільця частково або повністю зруйновані»**



**Николау Паулеску**



**Фредерік Бантінг**



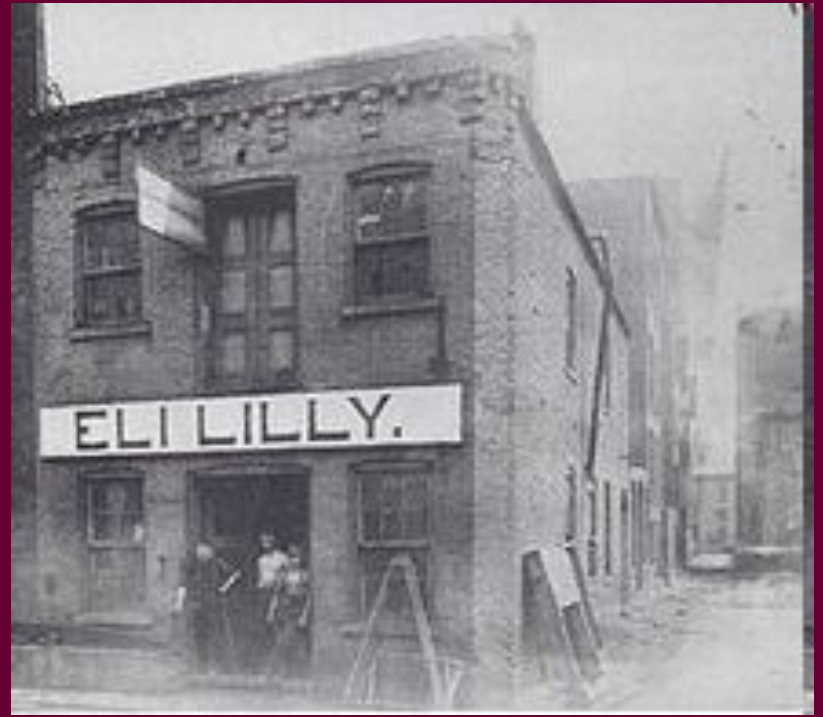
**Чарльз Бест**

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

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



**Елі Ліллі**



**Промислове виробництво інсуліну**







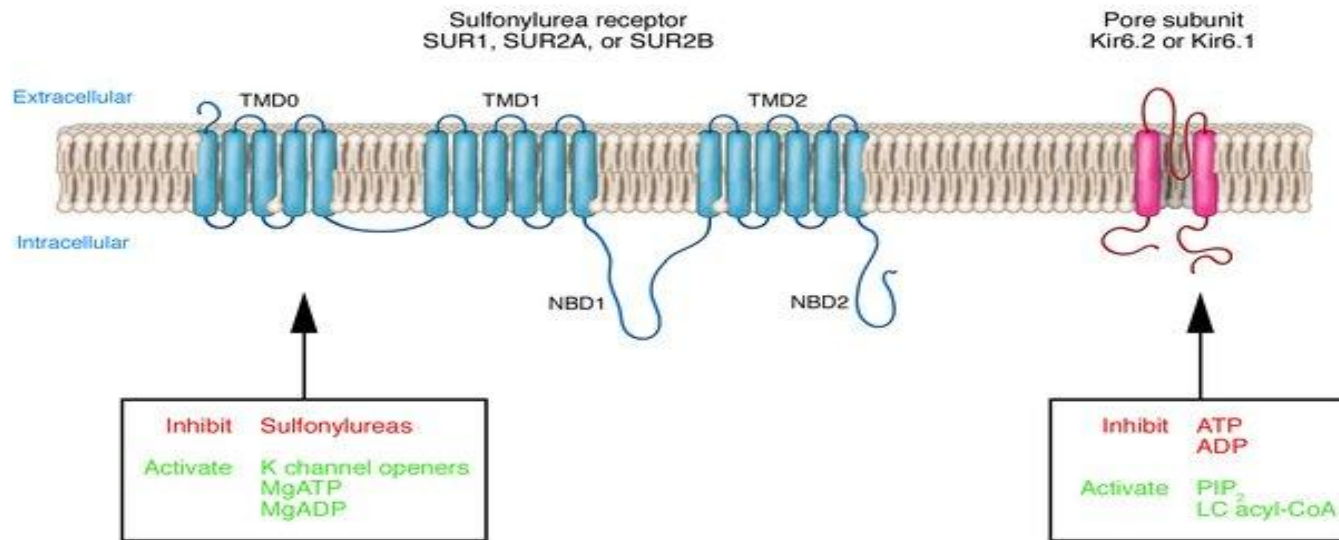
**Елі Ліллі**



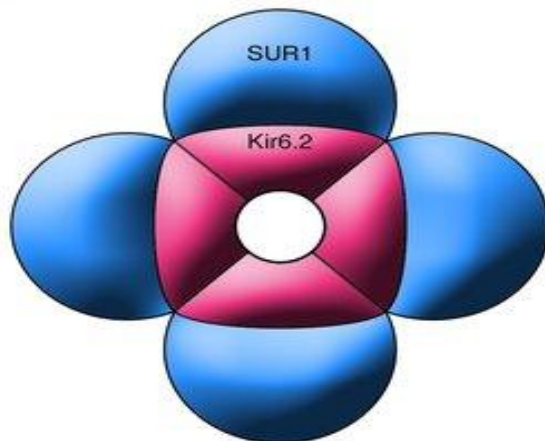
**Промислове виробництво інсуліну**

# АТФ-ЧУТЛИВІ КАЛІЄВІ КАНАЛИ (K<sub>ATP</sub>-КАНАЛИ)

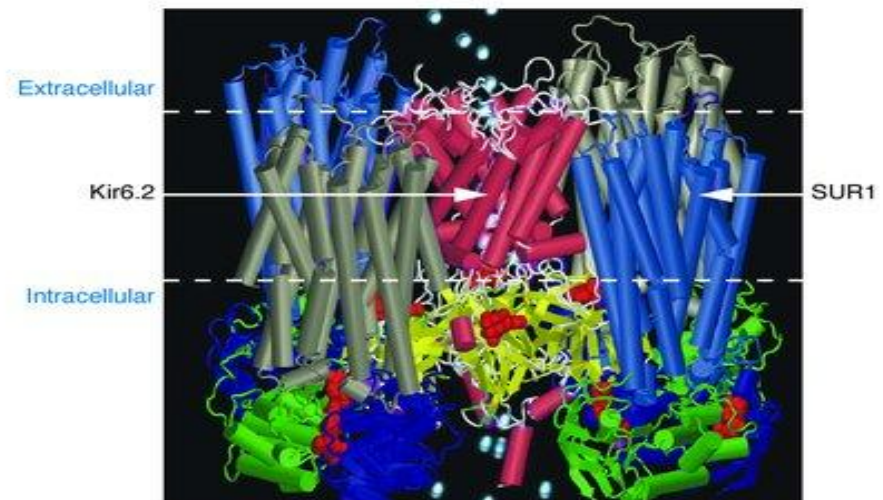
**A**



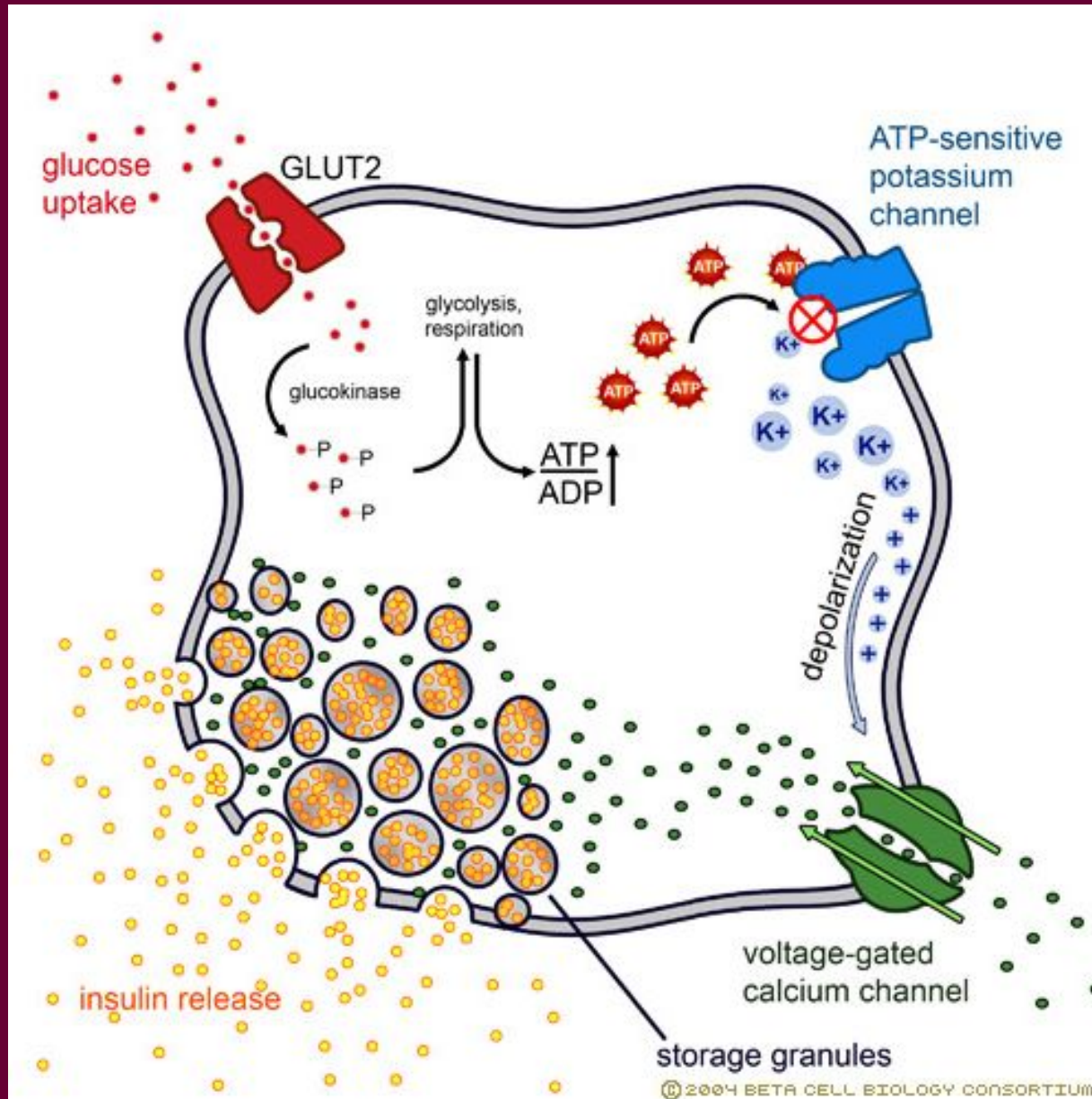
**B**



**C**



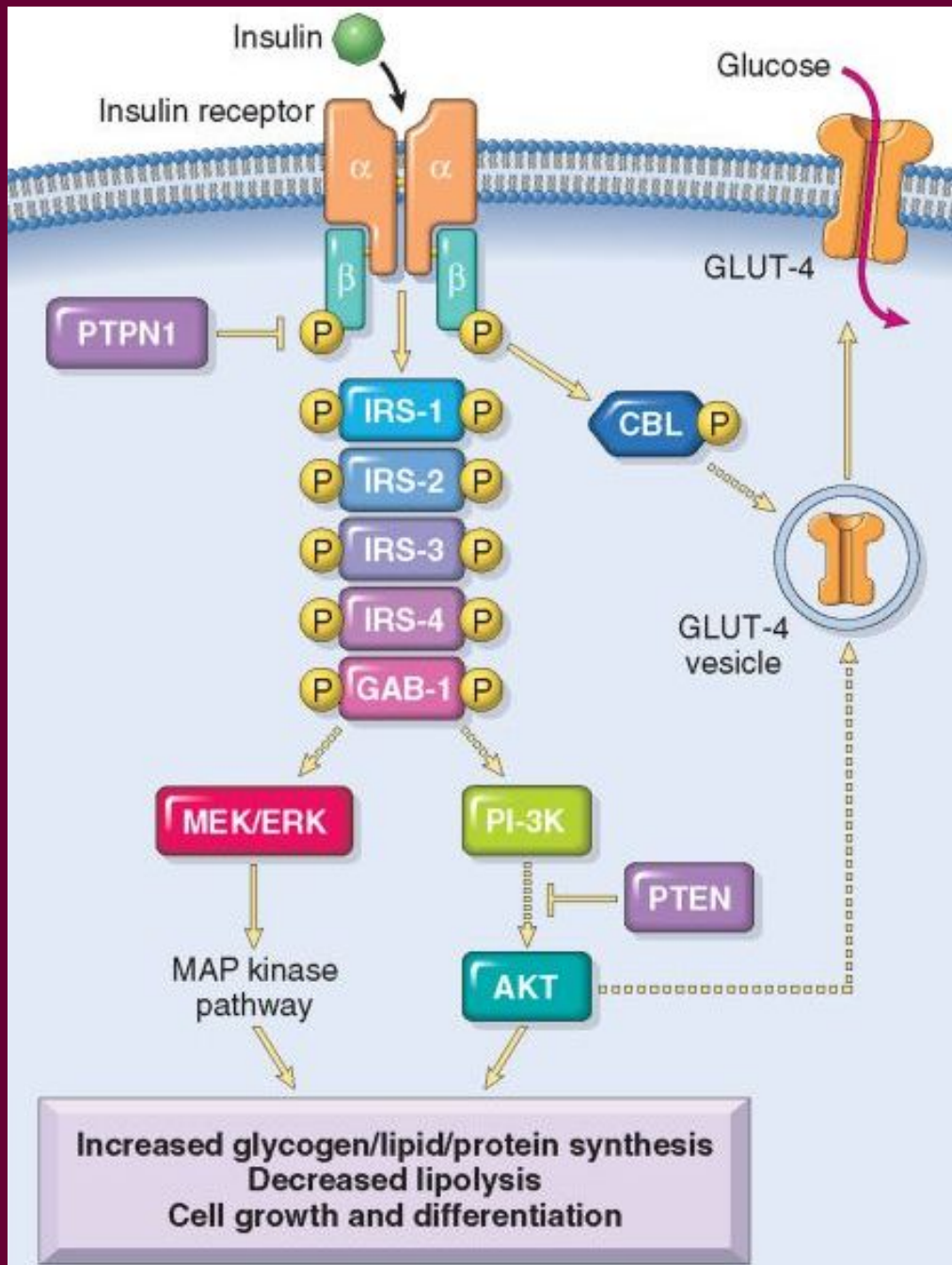
# АТФ-ЧУТЛИВІ КАЛІЄВІ КАНАЛИ – КЛЮЧОВИЙ ЕЛЕМЕНТ РЕГУЛЯЦІЇ СЕКРЕЦІЇ ІНСУЛІНУ



# 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  $\beta$ -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  $\beta$ -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%  $\beta$ -клітин підшлункової залози

Відносний,  $\beta$ -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

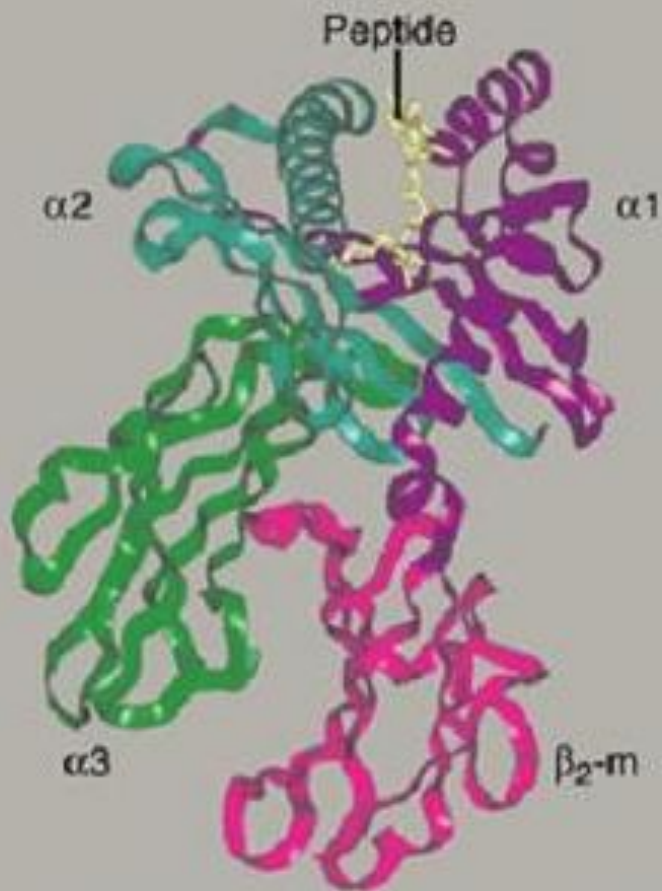
## **Принципи лікування**

Замісна терапія інсуліном

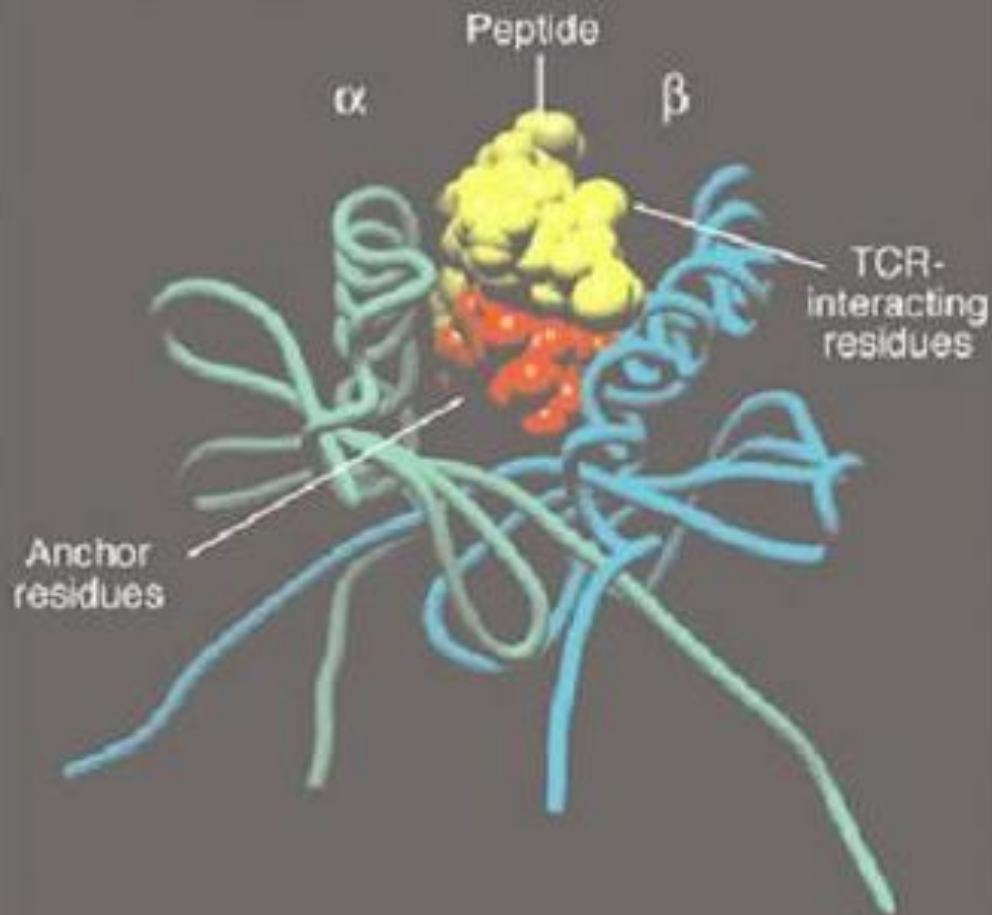
Дієта, подолання інсулінорезистентності

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

a MHC class I

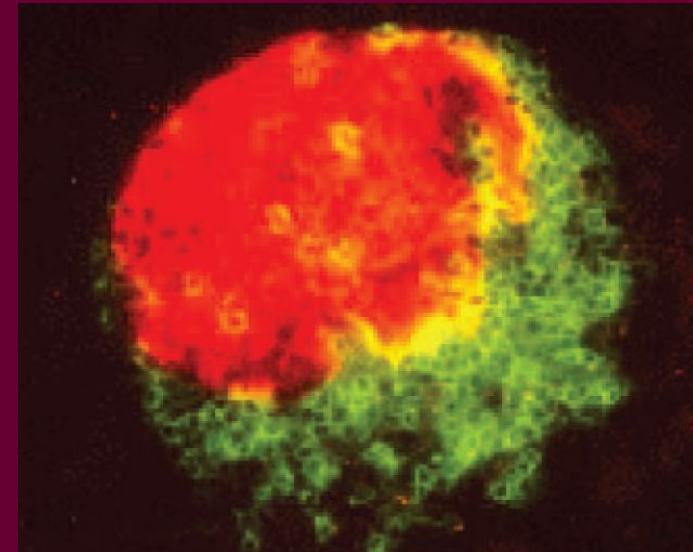
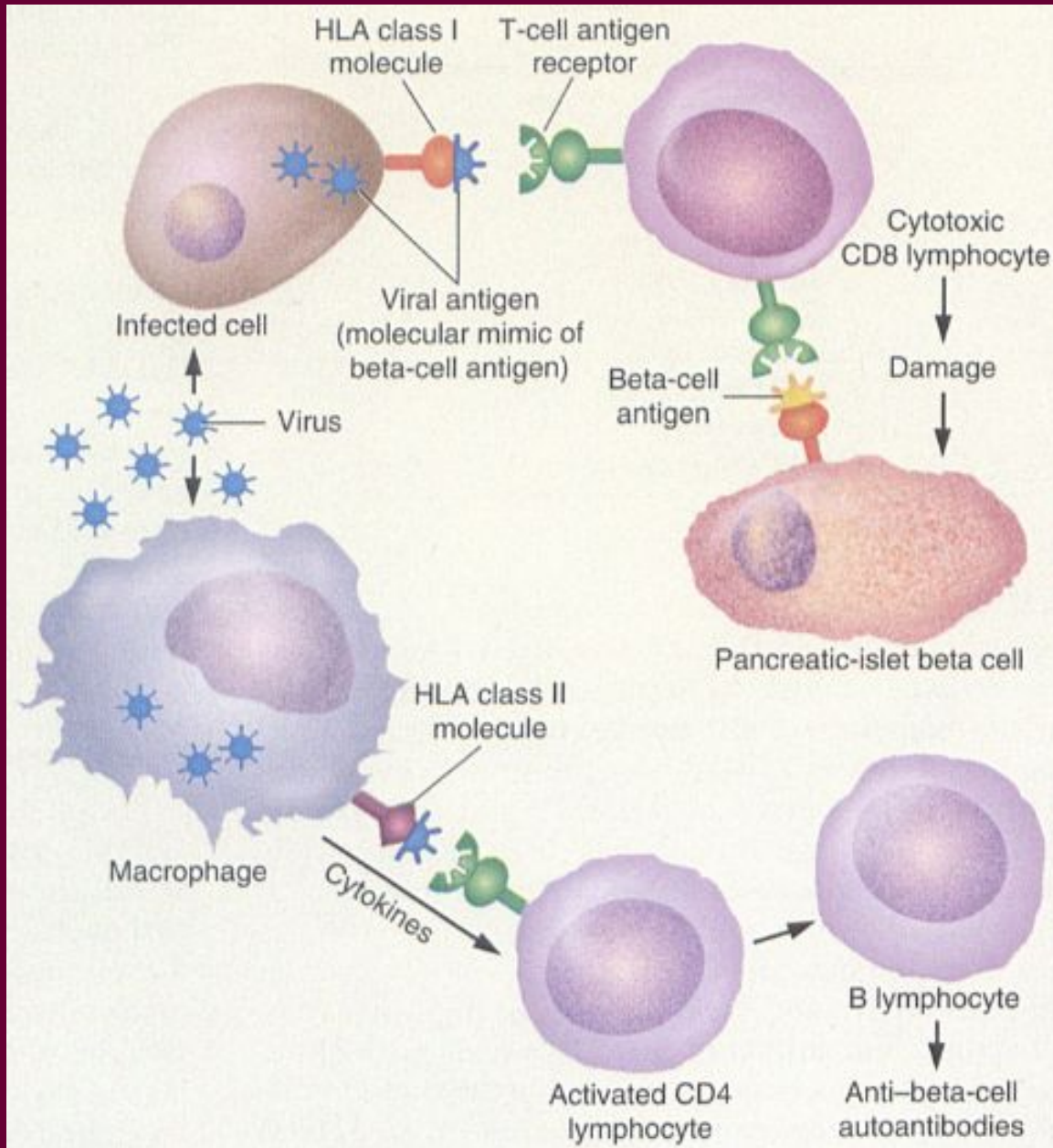


b MHC class II





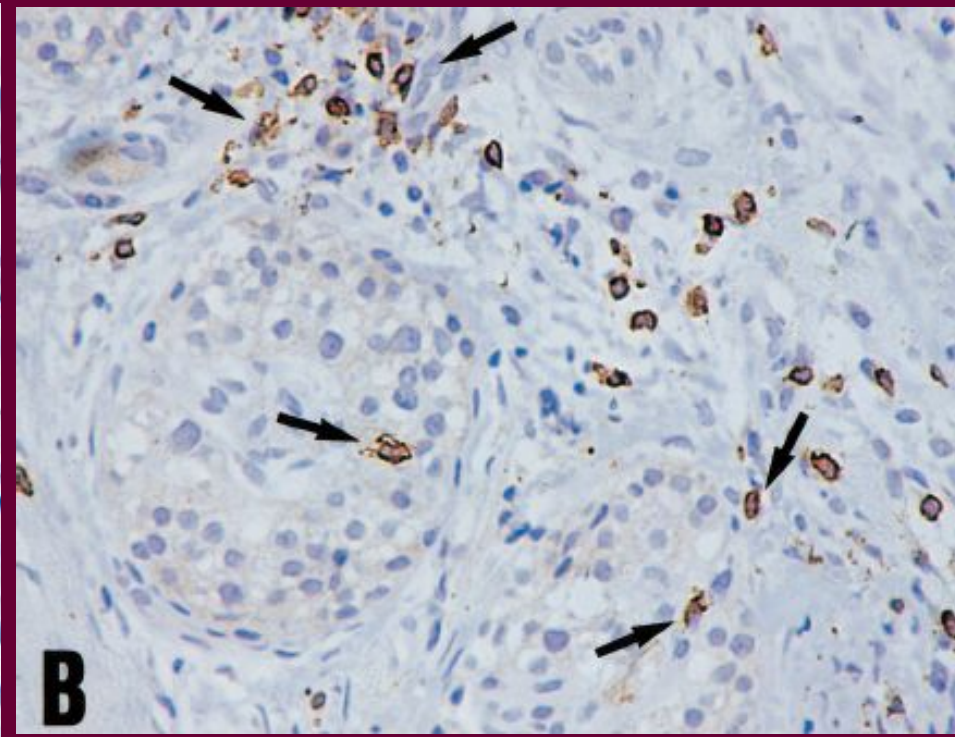
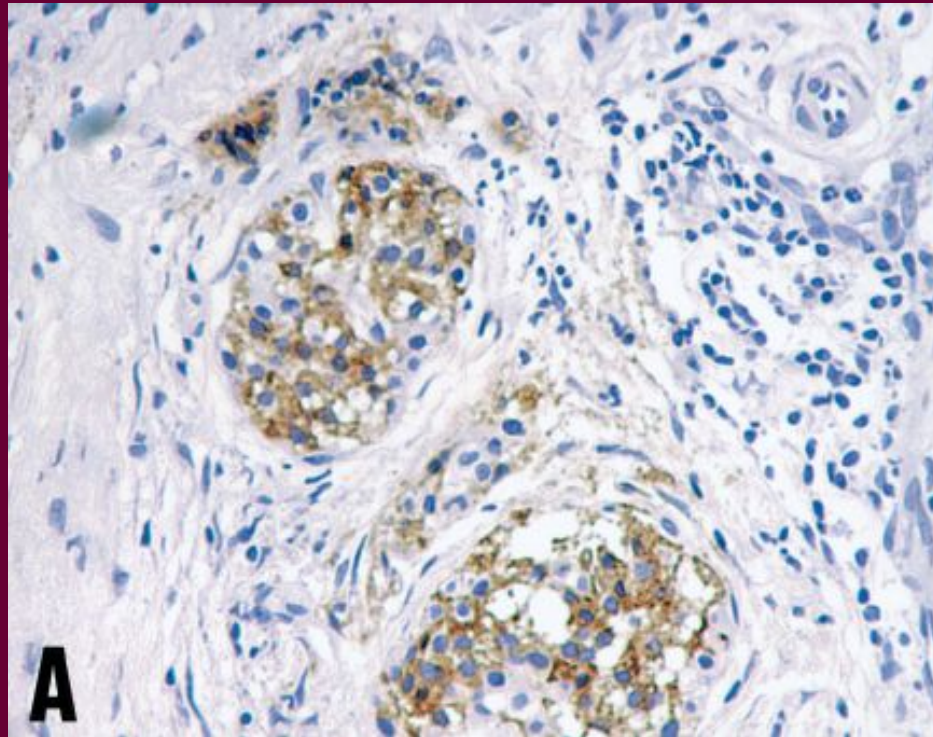
# Механізми аутоімунної деструкції $\beta$ -клітин

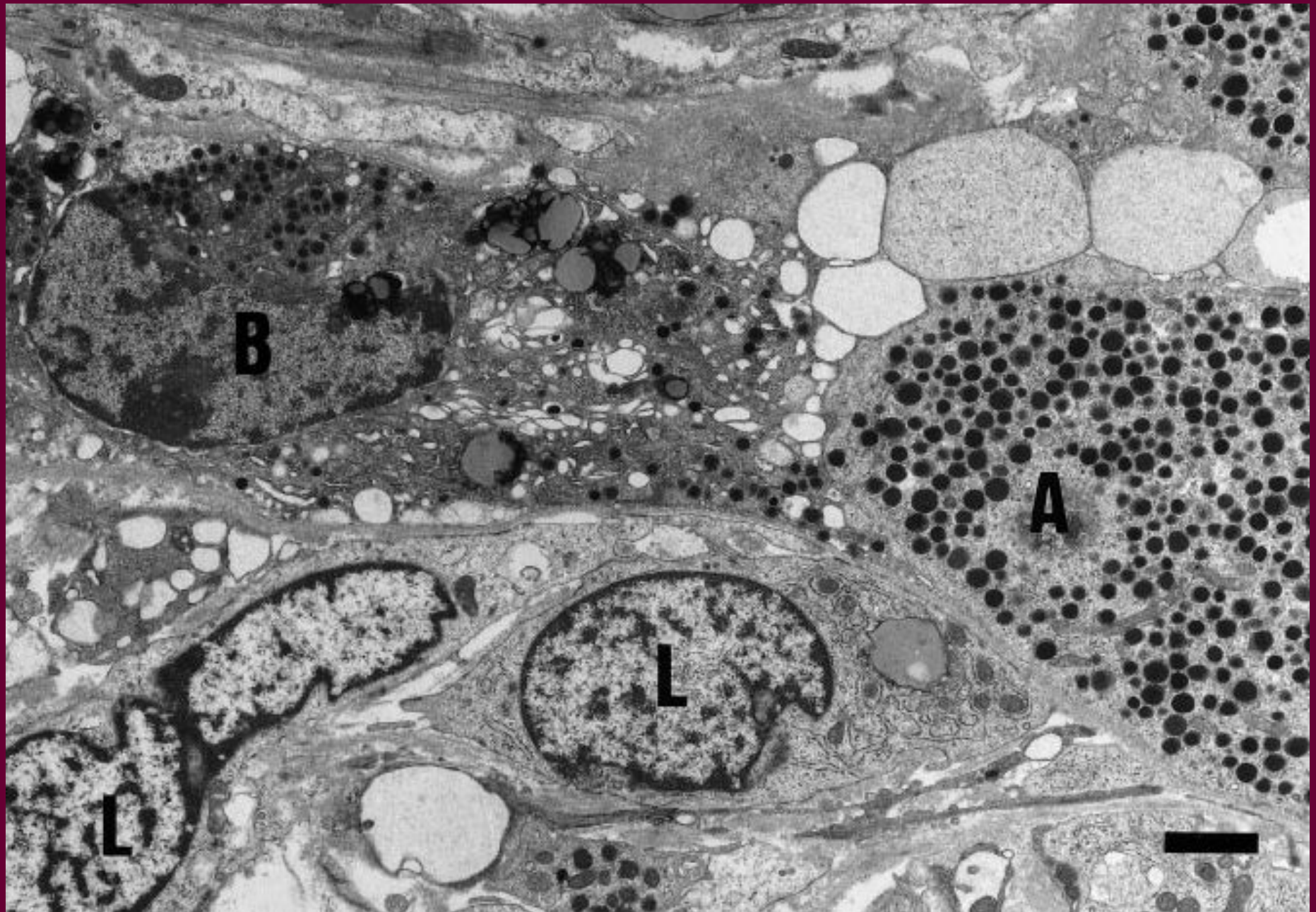


# АУТОАНТИГЕНИ $\beta$ -КЛІТИН

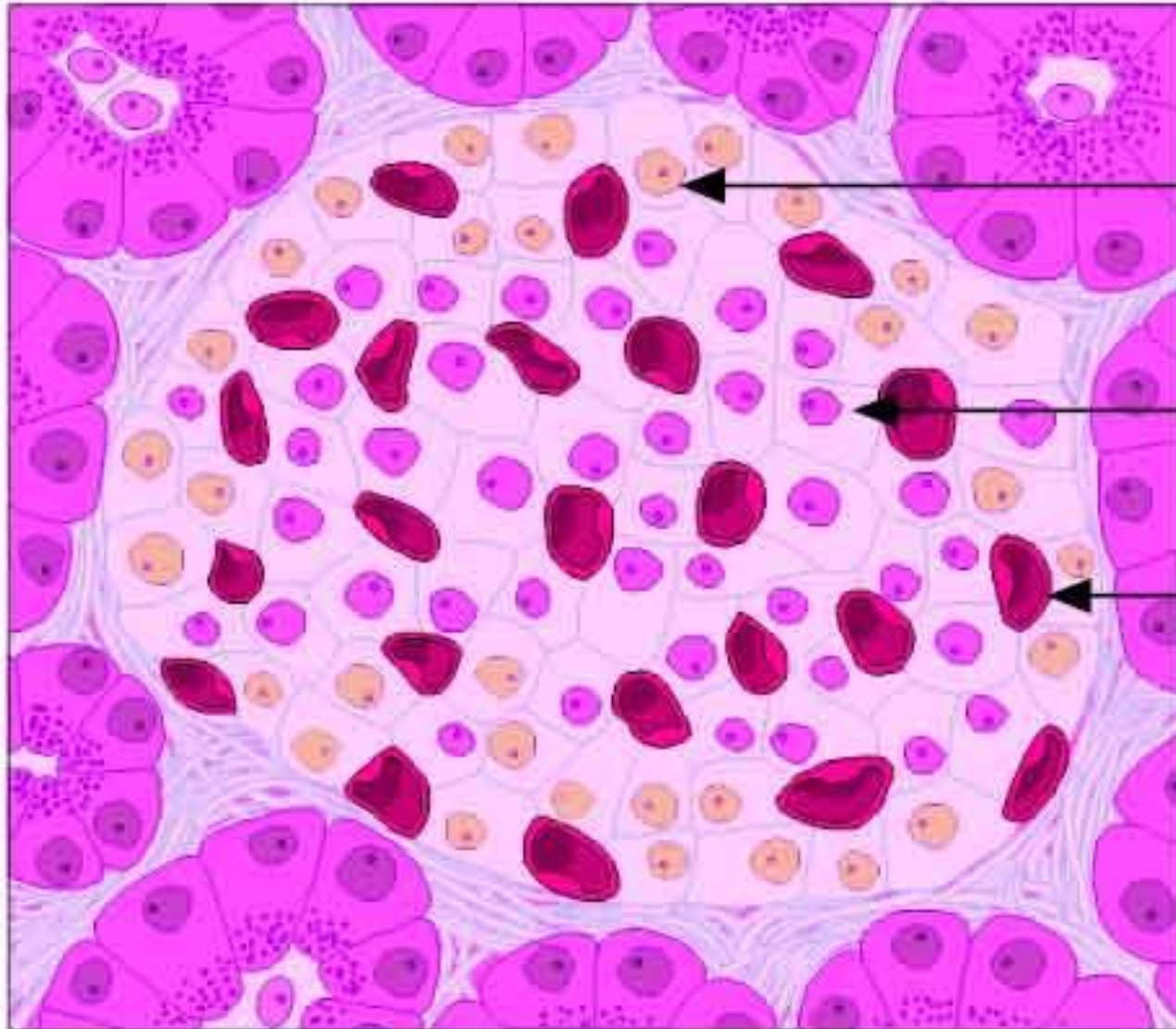
- ТРИГЕРНІ антигени (в нормі експресуються на поверхні бета-клітин в комплексі з МНС I класу) – В: 9-23 (фрагмент молекули інсуліну), 38kD білок інсулін-секреторних гранул, GLUT2, тирозинова фосфатаза IA-2, фосфоліпаза D, 5-гідрокситриптамін-1F рецептор та ін.
- Антигени ПРОГРЕСУВАННЯ (експресуються в комплексі з МНС II на бета-клітинах) – карбоксипептидаза-N, ліпаза, залежна від солей жовчних кислот (bile salt-dependent lipase)
- Антигени ДЕСТРУКЦІЇ (утворюються при руйнуванні бета-клітин та експресуються в складі МНС II класу антигенпрезентуючими клітинами) – glutamic acid decarboxylase (GAD), білки цитоскелету, білки теплового шоку (HSP), інші внутрішньоклітинні білки

# Результати аутоімунної агресії





# Концепція “острівець як мініорган”

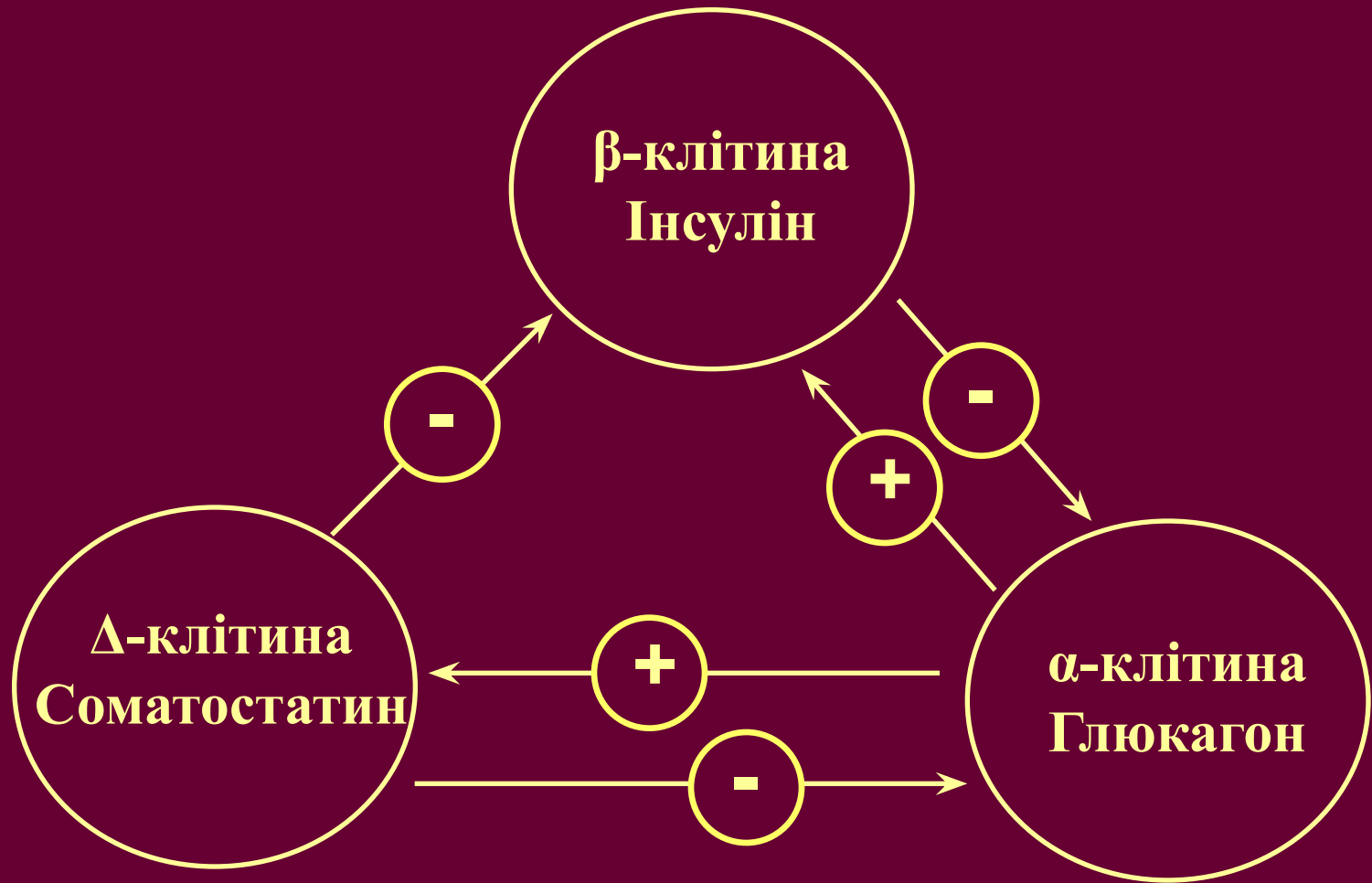


Alpha cell  
(secretes glucagon)

Beta cell  
(secretes insulin)

Delta cell  
(secretes somatostatin)

# Концепція “острівець як мініорган”



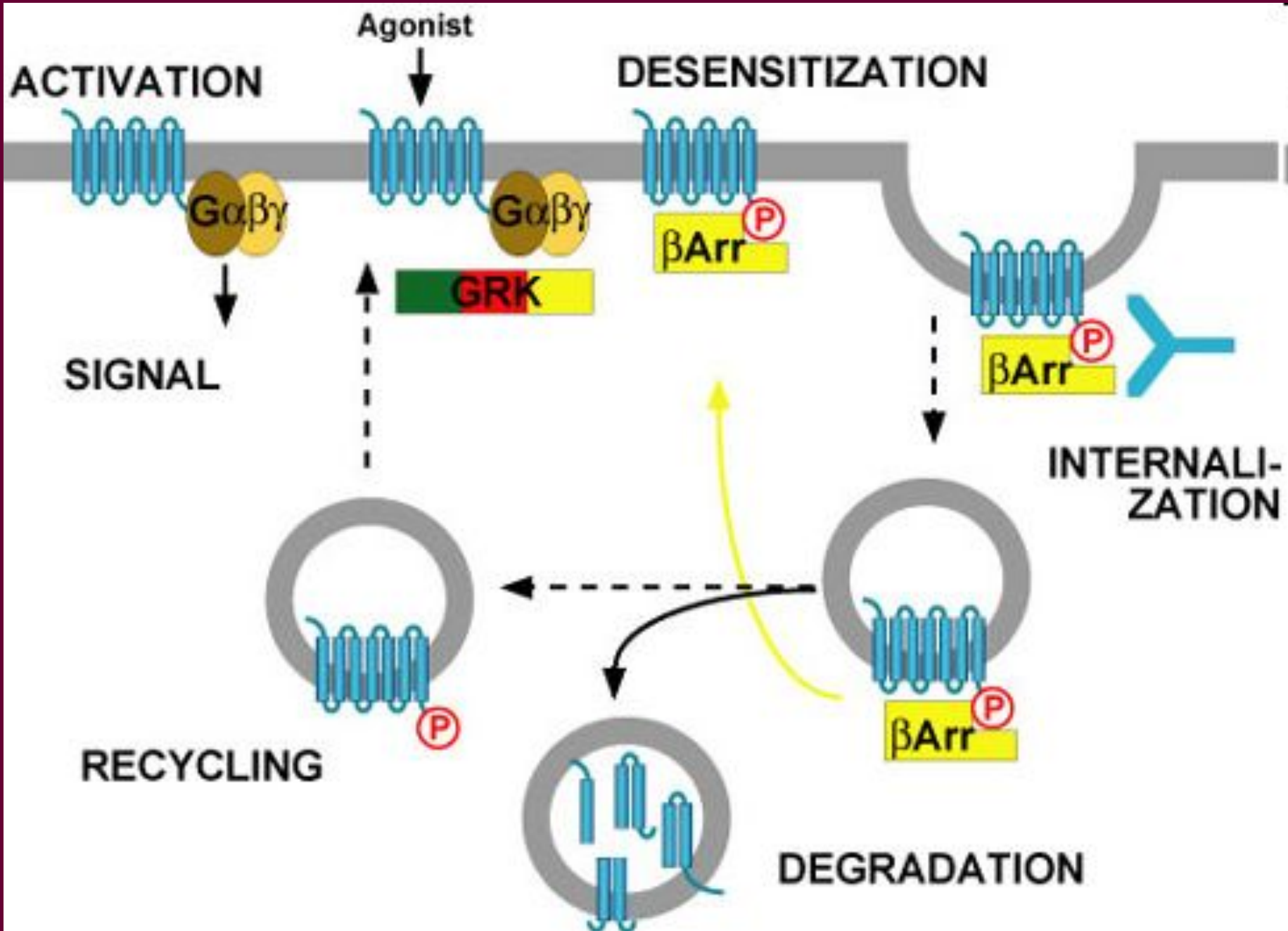
# ПАТОГЕНЕЗ ІНСУЛІНОНЕЗАЛЕЖНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

## Механізми інсулінорезистентності

- Інтерналізація рецепторів інсуліну
- Зменшення кількості інсулінових рецепторів
- Фософрילювання 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

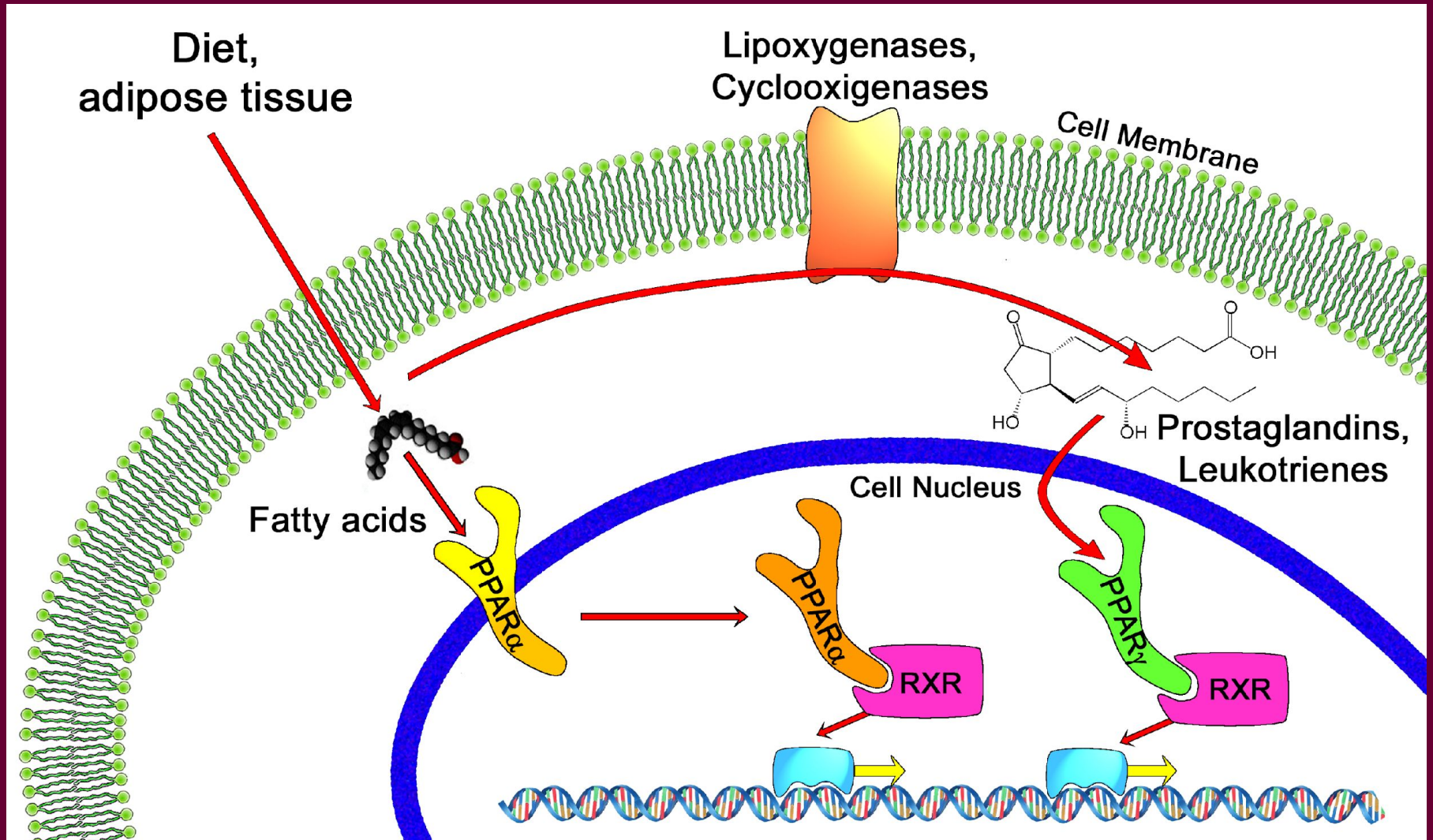




# Механізми впливу ожиріння на виникнення цукрового діабету II типу

- Надлишок неетерифікованих жирних кислот → акумуляція в клітині діацилгліцеролу та керамідів → активація серин-треонінових протеїнкіназ → гіперфосфорилування 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  $\gamma$  (PPAR  $\gamma$ ))

# 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

Апо-  
ліпопротеїни

Transcription  
factor 7-like-2

Ліпопротеїд-  
ліпаза

Ангіотензиноген

eNOS

АПФ

Рецептор  
ox-LDL

Рецептор  
ангіотензину II

Параоксоназа

Адипонектин

Toll-рецептор

**ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ II  
ТИПУ ЯК ПОЛІГЕННЕ  
ЗАХВОРЮВАННЯ**

CD14

Лептиновий  
рецептор

СЕРТ

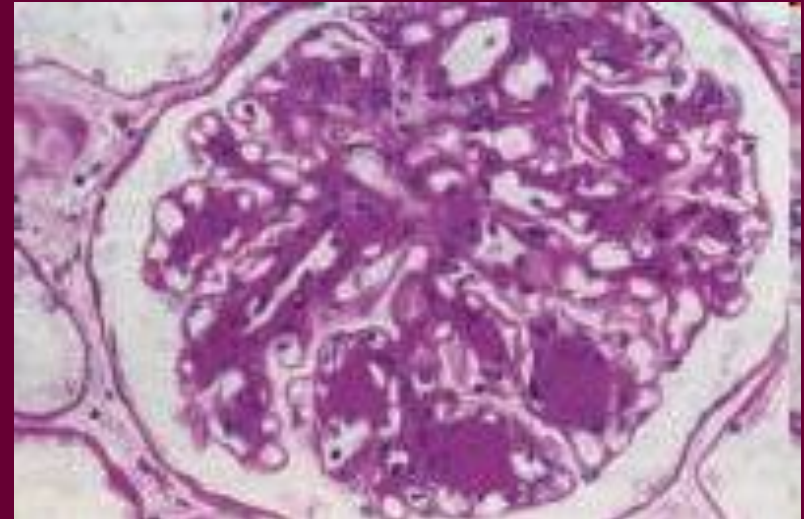
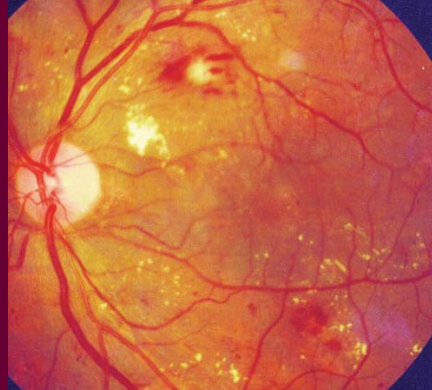
PPAR- $\alpha$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$

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**

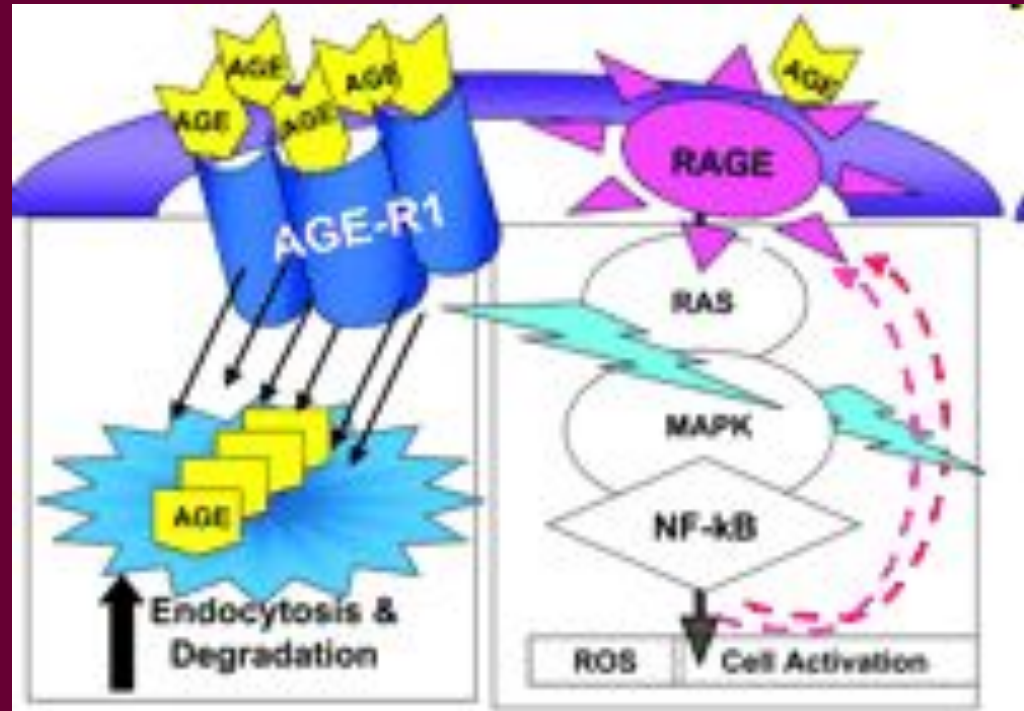
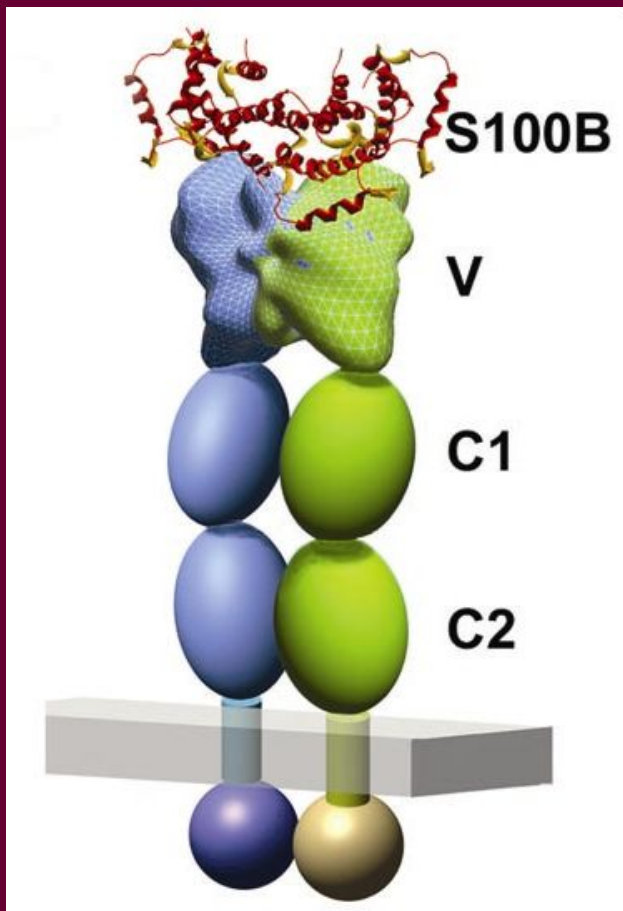
**Кришталін → катаракта**

**Колаген → порушення загоєння ран**

**Мієлін → полінейропатія**

**Ліпопротеїди та їх рецептори → порушення ліпідного обміну**

# 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

