

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ: НОВІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ, ЛІКУВАННЯ ТА НАЙВАЖЛИВІШІ УСКЛАДНЕННЯ

Частина 1

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Ольга Корольок

На сьогодні цукровий діабет 2-го типу (Д2Т) є хворобою цивілізації.

У світі понад 828 мільйонів людей живуть з діабетом, серед яких близько 95% – з Д2Т (NCD Risk Factor Collaboration, 2022). Поширеність діабету неухильно зростає: за прогнозами, до 2050 р. лише в США 10,8% населення житиме з діабетом, хоча реальні показники, ймовірно, вищі.

За визначенням, Д2Т – це складна багатосистемна метаболічна хвороба, що характеризується високим рівнем глюкози в крові внаслідок прогресивного дефекту секреції інсуліну з різним ступенем дисфункції β-клітин та/або тканинної резистентності до інсуліну. Існує сильний зв'язок між ожирінням і Д2Т, що охоплює шляхи контролю споживання їжі та витрат енергії, які регулюються центральною нервовою системою. Слід зазначити, що Д2Т не є винятково хворобою людей старших вікових груп; останнім часом захворюваність серед осіб віком до 40 років зростає у 2-3 рази. Щоби правильно діагностувати й розпізнати Д2Т у молодих людей, потрібно виключити інші типи діабету: цукровий діабет 1-го типу (Д1Т), латентний автоімунний діабет дорослих (LADA) та діабет зрілого віку молодих людей (MODY). Правильна діагностика важлива з огляду на прогноз, можливі ускладнення та вибір терапії. Критерії діагнозу Д2Т у невагітних дорослих за настановами Американської діабетичної асоціації підсумовує таблиця 1.

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ Д2Т

Етіологія Д2Т багатofакторна з поєднанням генетичної схильності та впливу зовнішніх чинників. Основними патогенетичними механізмами є дефект вироблення інсуліну й інсулінорезистентність (ІР) у периферичних тканинах. Дисфункція β-клітин підшлункової залози спричиняє зниження секреції інсуліну, що унеможливорює підтримання фізіологічних рівнів глюкози. Натомість ІР зумовлює вироблення глюкози в печінці та зменшує її поглинання в м'язах, печінці й жировій тканині, порушуючи зворотний зв'язок між дією інсуліну та його секрецією, що призводить до гіперглікемії.

■ Дисфункція β-клітин

Традиційно дисфункцію β-клітин пояснюють втратою їхньої маси через виснаження в стані тривалого підвищення метаболізму глюкози та секреції інсуліну, а також апоптозом β-клітин унаслідок глюкотоксичності та ліпотоксичності. Проте дисфункція β-клітин може бути результатом складніших механізмів і взаємодій (рис. 1).

Одним із запропонованих механізмів є дедиференціація β-клітин, тобто втрата визначальних транскрипційних факторів. Втрата ідентичності β-клітини може бути наслідком глюкотоксичності. Зокрема, β-клітини мишей у тваринних моделях Д2Т та людей з Д2Т втрачали транскрипційні фактори Pdx1 і MafA, пов'язані зі зрілими β-клітинами. Інактивація MafA асоціювалася з порушенням стимульованої глюкозою секреції інсуліну β-клітинами.

Іншим механізмом є трансдиференціація β-клітин, тобто перетворення одного термінально диференційованого типу клітин на інший. Дослідження на тваринних моделях Д2Т виявило полігормональні клітини в тканині підшлункової залози мишей, що може свідчити про трансдиференціацію. Інше дослідження показало, що делеція транскрипційного фактора Nkx2.2 у β-клітинах мишей

ТАБЛИЦЯ 1. Діагностичні критерії цукрового діабету 2-го типу

Гемоглобін A1c (HbA1c) $\geq 6,5\%$
або
Рівень глюкози в плазмі натще ≥ 126 мг/дл
або
Рівень глюкози в плазмі через 2 години після навантаження глюкозою (75 г сухої глюкози, розчиненої у воді) в оральному тесті на толерантність до глюкози ≥ 200 мг/дл
або
Випадкова концентрація глюкози в плазмі крові ≥ 200 мг/дл із класичними симптомами гіперглікемії або гіперглікемічної кризи

У цьому огляді розглядаються нові механізми, що відіграють роль у патогенезі Д2Т, а також доступні методи лікування за новими настановами з акцентом на можливі ускладнення.

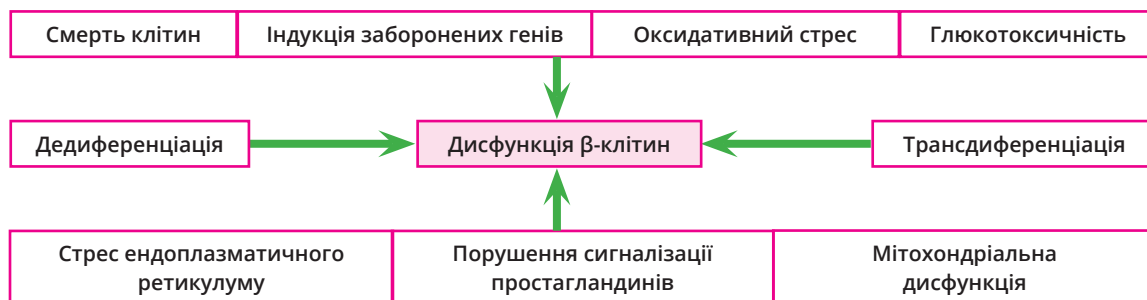


Рис. 1. Основні механізми, що спричиняють дисфункцію β-клітин

призвела до індукованої експресії ендокринних ознак, не пов'язаних з β-клітинами, а також утворення перепрограмованих і бігормональних клітин з виникненням діабетичного фенотипу. Втрата транскрипційного фактора Pdx1 призводила до набування β-клітинами фізіологічних ознак α-клітин. Інше дослідження показало, що β-клітини можуть трансдиференціюватися в α-клітини, які виробляють глюкагон. У дослідженні, в якому вивчали острівці підшлункової залози від донорів органів з діабетом і без діабету, було виявлено, що β-клітини в людей з Д2Т дедиференціюються та перетворюються на α- й δ-подібні клітини. Встановлено, що втрата ідентичності β-клітин та їх перетворення на α-клітини можуть відбуватися *in vivo*; це пов'язано з амілоїдозом острівців і поширеністю діабету. Хоча потрібні додаткові дослідження за участю людей, ідентифікація механізмів, які запускають втрату ідентичності β-клітин, може запропонувати нові стратегії запобігання й уповільнення прогресування Д2Т.

Крім того, дисфункція β-клітин може бути наслідком індукції заборонених генів, які регулюються в стані метаболічного стресу (зокрема Д2Т), коли порушується регуляція правильних маркерів β-клітин. До них належать гени, які репресовані в клітинах підшлункової залози, але демонструють експресію в клітинах багатьох інших тканин. До заборонених генів відносять ген, що кодує репресорний елемент-1 фактора заглушення транскрипції (REST); репресія цього гена потрібна для фізіологічної секреції інсуліну. Надмірна експресія REST асоціювалася з нижчою функціональною масою β-клітин і діабетом. Зокрема, надмірна експресія REST активувала експресію тирозин-регульованої кінази 1A з подвійною специфічністю (DYRK1A), тобто кінази, яка бере участь у репресії проліферації β-клітин, що порушує компенсацію β-клітин у разі Д2Т. Для глибшого розуміння експресії заборонених генів у β-клітинах потрібні подальші дослідження. Імовірно, в цьому процесі задіяні такі механізми, як модифікація гістонів, метилювання ДНК та мікроРНК.

Хронічна гіперглікемія може призвести до глюкотоксичності, яка спричиняє виникнення та прогресування Д2Т. З дисфункцією β-клітин пов'язують підвищені рівні НАДФ і активних форм кисню (АФК), які присутні при хронічній гіперглікемії. Певні впли-

ви глюкотоксичності на клітини можуть бути оборотними в механізмі перезавантаження β-клітин. Наприклад, після баріатричної хірургії в людей з Д2Т спостерігалися відновлення нормальної секреції інсуліну, стимульованої глюкозою, та нормалізація рівня глікемії.

Іншою причиною дисфункції β-клітин, притаманної для Д2Т, є мітохондріальна дисфункція. В осіб з Д2Т мітохондрії менші, фрагментовані та набряклі. Мітохондрії є джерелом АФК, до яких особливо чутливі β-клітини через низькі рівні антиоксидантних ферментів і високе споживання кисню. Невеликі кількості АФК корисні для стимуляції експресії інсуліну й індукованої глюкозою секреції інсуліну. Проте в більших кількостях АФК спричиняють дисфункцію та загибель β-клітин. Дослідження на лінії β-клітин показало, що хронічний вплив високих рівнів глюкози та пальмітату, які використовувалися для імітації глюколіпотоксичності, асоціювався зі значним зниженням секреції інсуліну та підвищенням рівнем АФК, які вважали причинами порушення експресії й активності MafA в стані оксидативного стресу.

У пацієнтів з переддіабетом і Д2Т виявлено підвищений рівень тіоредоксин-взаємодіючого білка (TXNIP), пов'язаного з оксидативним стресом і глюкотоксичністю. Встановлено, що TXNIP зумовлює апоптоз β-клітин, тоді як його делеція сприяє виробленню інсуліну та передачі сигналів глюкагоноподібного пептиду-1. Отже, TXNIP може бути новою терапевтичною мішенню для лікування Д2Т.

Стан гіперглікемії та надмірне утворення інсуліну здатні спричинити стрес ендоплазматичного ретикулуму (ЕР), що призводить до розгорнутої білкової відповіді в β-клітинах – компенсаторної реакції, яка пригнічує вироблення білків, зумовлюючи повторне згортання або деградацію неправильно згорнутих білків. Тривала та неконтрольована розгорнута білкова відповідь підвищує регуляцію апоптичного білка CHOP, що посилює загибель клітин. Установлено, що накопичення неправильно згорнутого проінсуліну посилює стрес ЕР, призводить до розгорнутої білкової відповіді, зниження синтезу інсуліну, гіперглікемії та діабету. Підвищене накопичення амілоїдного поліпептиду острівців у β-клітинах також призводить до стресу ЕР і виникнення Д2Т.

Притаманні D2T системне запалення та гіперглікемія можуть змінювати сигналізацію простагландинів. У разі D2T посилюється сигналізація простагландину E2, який зв'язується з кількома різними рецепторами, зокрема з EP2. Підвищена експресія EP2 при D2T вказує, що активність цього рецептора порушує компенсаторні механізми β-клітин. Ба більше, блокада EP2 призводить до посилення проліферації та виживання β-клітин, що пропонує EP2 як нову терапевтичну ціль у разі D2T.

■ Інсулінорезистентність

За визначенням, IP – це зниження метаболічної відповіді клітин-мішеней на інсулін або зниження ефекту інсуліну на системному рівні, тобто зменшення його глюкозознижувальної дії. Існує декілька причин IP: зниження секреції інсуліну; наявність антагоністів інсуліну в плазмі крові; зниження відповіді інсуліну в тканинах-мішенях. Дію інсуліну регулюють різні гормони: фактори росту й інсуліноподібний фактор росту-1 у стані ситості; глюкагон, глюкостероїди та катехоламіни в стані натще. Надмірне вироблення вказаних гормонів може спричиняти IP. Особливо важливим є баланс між інсуліном і глюкагоном, що визначає відносний ступінь фосфорилування ферментів у низхідних регуляторних сигнальних шляхах.

Одним з найважливіших позапанкреатичних факторів виникнення D2T вважається IP скелетних м'язів. У фізіологічному стані інсулін сприяє виробленню глікогену в скелетних м'язах шляхом поглинання глюкози з плазми крові. Важливим фактором у цьому процесі є транспортер глюкози 4-го типу (GLUT4), який переміщується з внутрішньоклітинних компартментів після зв'язування інсуліну з інсуліновим рецептором у клітинах м'язів, що дає змогу поглинати глюкозу (рис. 2).

Отже, будь-які мутації, що зменшують експресію інсулінових рецепторів або GLUT4, а також усі дефекти відповідних сигнальних шляхів можуть призвести до зниження надходження глюкози в м'язи, а відповідно, до гіперглікемії. Крім того, до порушення впливу інсуліну на м'язову тканину можуть призвести мутації тирозинкінази інсулінових рецепторів, яка забезпечує передачу опосередкованих інсуліном сигналів, а також будь-яких ключових білків подальших сигнальних шляхів, як-от субстрат-1 інсулінового рецептора (IRS-1), субстрат-2 інсулінового рецептора (IRS-2), фосфатидил-3-кіназа (PI3K).

Певну роль у споживанні глюкози відіграють зовнішні фактори. Зокрема, при ожирінні підвищені

інфільтрація імунних клітин і секреція прозапальних молекул можуть призвести до запалення скелетних м'язів, що, своєю чергою, порушує метаболізм міоцитів, спричиняючи IP через паракринні ефекти. І навпаки, фізична активність збільшує кровотік у м'язах, що призводить до посилення поглинання глюкози та зниження IP.

Порушення реакції жирової тканини на інсулін зумовлює пригнічення ліполізу, порушення поглинання глюкози та посилене вивільнення вільних жирних кислот (ВЖК) у плазму крові навіть за високих рівнів інсуліну. Наслідками накопичення ВЖК у печінці є порушення сигналізації інсуліну, посилення глюконеогенезу в печінці та порушення стимульованої глюкозою відповіді інсуліну, що призводить до D2T. Порушення активації протеїнкінази B (Akt) сприяє ліполітичним ферментам, які ще більше погіршують гіперглікемію. Збільшення маси жирової тканини при ожирінні асоціюється з патологічною васкуляризацією, гіпоксією, фіброзом і запаленням. Ожиріння та дієти з високим вмістом жирів зумовлюють активацію насиченої ВЖК-стимульованої адениннуклеотидної транслокази-2 – внутрішньомітохондріального білка, який спричиняє гіпоксію адипоцитів і активацію індукованого гіпоксією фактора транскрипції-1α, що призводить до дисфункції жирової тканини та запалення. Гіпертрофовані адипоцити відповідальні за підвищені рівні прозапальних цитокінів, що зумовлює хронічне системне запалення низького ступеня, відоме як метаболічне запалення. Стан метаболічного запалення вважається важливим фактором патогенезу IP і D2T.

У печінці інсулін бере участь у регуляції утворення й утилізації глюкози, а також впливає на метаболізм ліпідів через різні шляхи, що регулюють численні метаболічні процеси: синтез глікогену, глюконеогенез, гліколіз і синтез ліпідів. Регуляція печінкового утворення глюкози досягається завдяки комбінованій дії глюкагону й інсуліну: глюкагон сприяє синтезу глюкози, інсулін пригнічує його за умови гіперглікемії. Крім того, інсулін забезпечує активацію білка фактора транскрипції FOXO1, що пригнічує ключові ферменти глюконеогенезу. Отже, інсулін сприяє зберіганню глюкози у вигляді глікогену та пригнічує синтез і вихід глюкози. Проте в стані IP рівень циркулювального інсуліну недостатній для здійснення його ефектів у клітинах печінки. Печінкова IP зменшує утворення глікогену, не пригнічує вироблення глюкози, сприяє ліпогенезу та синтезу прозапальних білків. Надмірний синтез прозапальних цитокінів у стані оксидативного стресу призводить до системного запального стану,

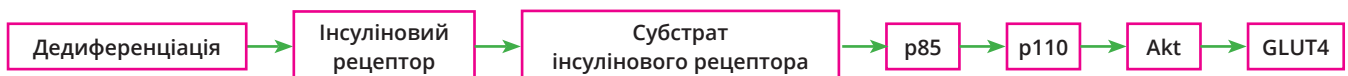


Рис. 2. Трансдукція сигналу інсуліну в нормальному глюкозотолерантному стані

який відповідає за індуковане печінкою порушення відповіді на інсулін.

■ Роль кишкової мікробіоти

Є докази участі кишкової мікробіоти в патофізіології багатьох хронічних захворювань, включно з Д2Т. Після узагальнення 42 досліджень у людей щодо мікробних зв'язків з Д2Т виявлено, що роди *Ruminococcus*, *Fusobacterium* і *Blautia* позитивно асоціюються з Д2Т, тоді як роди *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Akkermansia* та *Roseburia* – негативно. Існує декілька молекулярних механізмів сприяння Д2Т під впливом кишкової мікробіоти.

Зокрема, *Fusobacterium nucleatum* і *Ruminococcus gnavus* асоціюються з Д2Т, посилюючи синтез запальних цитокінів, які відіграють певну роль у виникненні діабету й інших захворювань, зокрема колоректального раку та запальних захворювань кишківника. Проте можливий і позитивний вплив кишкової мікробіоти на Д2Т. Наприклад, *Lactobacillus gasseri* BNR17 збільшує експресію GLUT4 у м'язах.

Окрім того, кишкова мікробіота може впливати на виникнення Д2Т через мікробні метаболіти, зокрема коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК) – ацетат, пропіонат, бутират. Установлено, що КЛЖК покращують метаболізм глюкози шляхом активації кишкового глюконеогенезу та є інсулін-сенситайзерами. До того ж КЛЖК покращують системне запалення шляхом пригнічення прозапальних цитокінів, сприяння протизапальним цитокінам і зменшення інфільтрації жирової тканини імунними клітинами. Розгалужені КЛЖК (ізомасляна, ізовалеріанова та метилмасляна кислоти) є мікробними метаболітами, що утворюються шляхом ферментації амінокислот з розгалуженим ланцюгом. Високі рівні розгалужених КЛЖК у крові асоціювалися з покращенням гомеостазу глюкози та нижчою поширеністю дисглікемії.

Інші мікробні метаболіти (жовчні кислоти, похідні індолу) позитивно корелюють з покращенням метаболізму глюкози та нижчим ризиком виникнення Д2Т. Натомість триметиламін, амінокислоти з розгалуженим ланцюгом, імідазолпропіонат можуть відігравати певну роль у патогенезі Д2Т. Отже, кишкова мікробіота є важливим чинником у регуляції метаболізму глюкози та виникнення діабету, але для належного використання цих знань потрібні подальші дослідження.

■ Роль жирової маси

Надмірне споживання калорій і позитивний енергетичний баланс посилюють накопичен-

ня ліпідів, зумовлюють ожиріння й асоційовані супутні хвороби. Довготривале накопичення жиру в білій жировій тканині спричиняє дисфункцію через нездатність підшкірної жирової тканини належним чином розширюватися внаслідок гіперплазії, що підвищує кардіометаболічний ризик і ризик захворювань, асоційованих з ожирінням, зокрема Д2Т. Розподіл жирової маси є важливим фактором загального метаболічного здоров'я, котре в дослідженнях визначається як підвищена маса жиру на сідницях, стегнах і ногах у поєднанні з високою чутливістю до інсуліну та високою секрецією інсуліну. З іншого боку, збільшення вісцеральної жирової маси та підшкірного жиру в черевній ділянці, високий уміст жиру в печінці пов'язують з вищим кардіометаболічним ризиком. Збільшення вісцеральної жирової маси асоціюється з порушенням секреції адипокінів, запаленням, підвищеними рівнями ВЖК у крові й ектопічним відкладенням ліпідів у підшлунковій залозі, печінці та м'язах, що посилює ризик Д2Т. Підшкірна жирова тканина черевної ділянки розділена фасцією Скарпа на поверхневий і глибокий шари. Поверхневий шар сприятливо впливає на метаболічний профіль; натомість глибокий шар є сильним незалежним фактором ризику ІР через високу експресію прозапальних, ліпогенних, ліполітичних генів і високий уміст насичених жирних кислот. Є докази, що глибока підшкірна жирова тканина значно збільшується за збільшення загальної маси тіла, тобто в пацієнтів з ожирінням.

У пацієнтів з нормальною масою тіла вирішальне значення має розподіл жирової маси. Результати досліджень свідчать про існування в загальній популяції фенотипу, подібного до ліподистрофії. Пацієнти з нормальною масою тіла, проте з порушеннями метаболізму мають вищу масу вісцерального жиру та вміст жиру в печінці, але нижчий уміст підшкірного жиру в ногах. Пацієнтам з нормальною масою тіла та фенотипом, подібним до ліподистрофії, притаманні ІР і порушення секреції інсуліну.

Ожиріння часто оцінюється за допомогою індексу маси тіла (ІМТ), який є наближеним показником маси жиру. Є докази, що на кореляцію між ІМТ та загальною масою жиру суттєво впливає зріст: позитивний зв'язок між ІМТ та загальною масою жиру в тілі посилюється зі збільшенням зросту. Дані досліджень щодо цього неоднозначні. Є дані, що вищий зріст у дорослому віці асоціюється з нижчим ризиком Д2Т; інше дослідження доводить, що ІМТ краще відображає масу жиру та кардіометаболічний ризик у людей вищого зросту порівняно з людьми нижчого зросту.

Література

Młynarska E., Czarnik W., Dzieża N., Jędraszak W., Majchrowicz G., et al. Type 2 diabetes mellitus: new pathogenetic mechanisms, treatment and the most important complications. *Int. J. Mol. Sci.* 2025 Jan 27; 26 (3): 1094. doi: 10.3390/ijms26031094.