

Diabetes mellitus



1

Definice DM

- DM je skupina metabolických onemocnění charakterizovaných **hyperglykemií** v důsledku **nedostatečného účinku inzulínu**
 - porucha sekrece inzulínu (absolutní nebo relativní)
 - porucha citlivosti k inzulínu
- extrémně vysoká hladina glykemie může akutně ohrozit člověka na životě
 - hyperosmolarita, dehydratace, porucha pH
- chronická hyperglykemie** vede ke vzniku **pozdních projevů** (= diab. komplikací)
 - sítnice
 - ledviny
 - nervy
 - velké cévy

2

Diagnostika DM = glykemie

- (1) klasické **symptomy** diabetu + **náhodná glykemie** ≥ 11 mmol/l
 - náhodná = kdykoliv během dne bez ohledu na poslední jídlo
 - symptomy zejm. polyurie, polydipsie
- (2) **FPG** (fasting plasma glucose) ≥ 6.7 mmol/l
 - nalačno = min. 8 h od posledního jídla
- (3) **2-h PG** (postprandial glucose) ≥ 11 mmol/l během **oGTT**
 - oGTT: odběr FRG, pak vypít 75g glukózy rozpuštěné ve vodě, stanovení glykemie za 60 a 120 minut



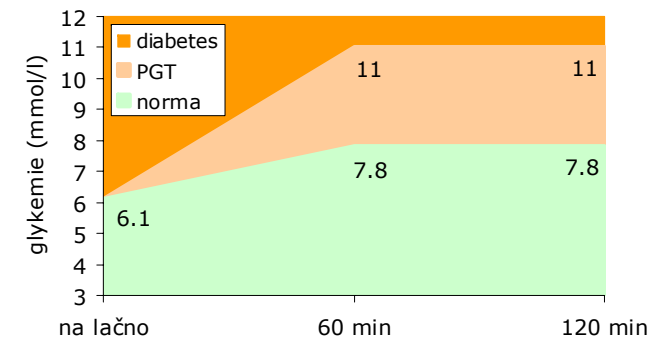
3

Interpretace glykemie

oGTT – 2h PG:

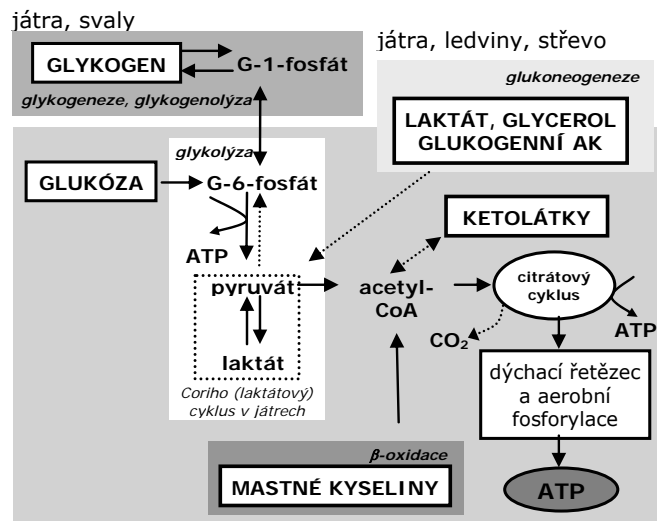
- < 7.8 mmol/l = norma
- $7.8 - 11$ mmol/l = PGT
- ≥ 11 mmol/l = diabetes

◀ PGT = porušená glukózová tolerance



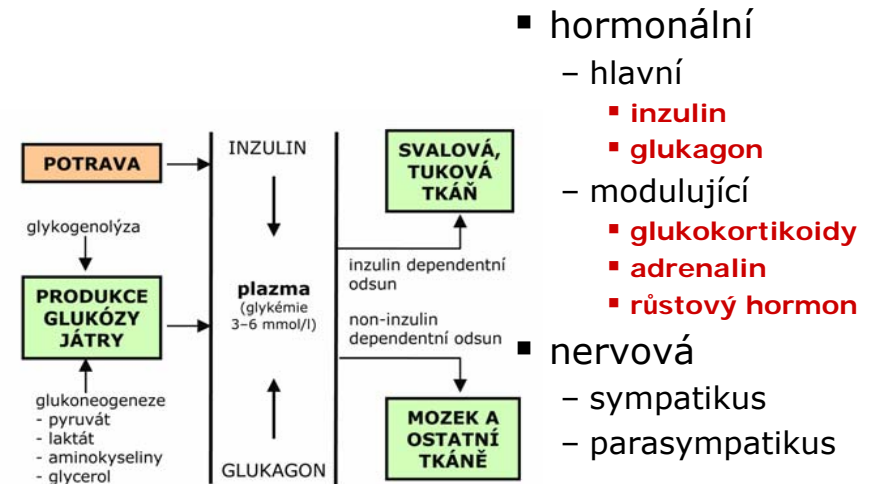
4

Vzájemné přeměny látek v intermediárním metabolismu



5

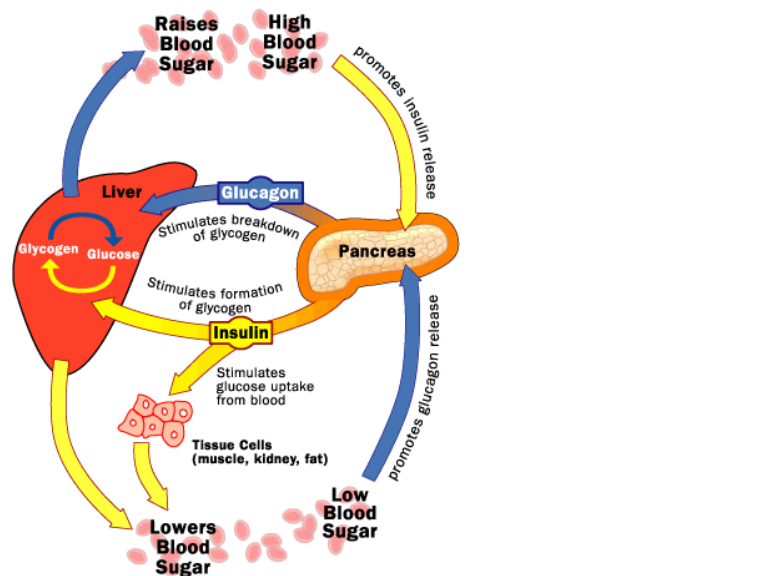
Regulace glykemie



- hormonální
 - hlavní
 - **inzulin**
 - **glukagon**
 - modulující
 - **glukokortikoidy**
 - **adrenalin**
 - **růstový hormon**
- nervová
 - sympatikus
 - parasympatikus

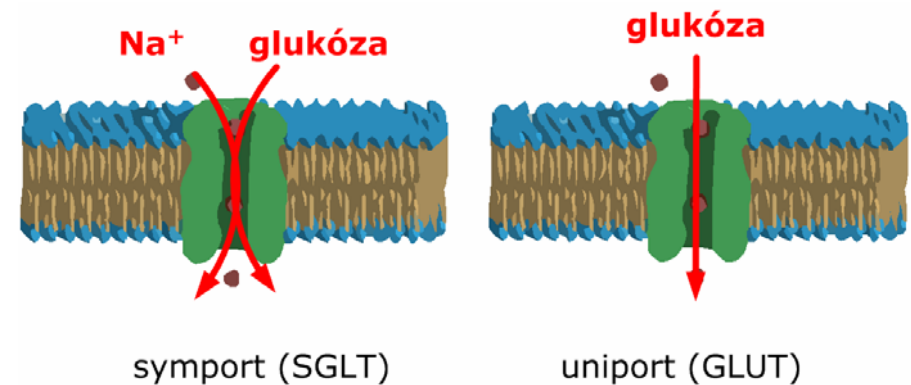
6

Kontraregulace inzulin/glukagon



7

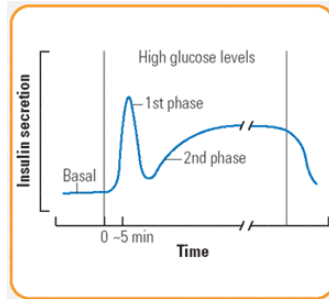
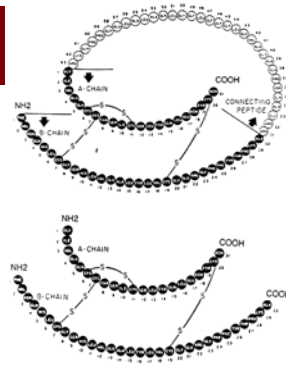
Otázka – jak se dostává glukóza do buňky ???



8

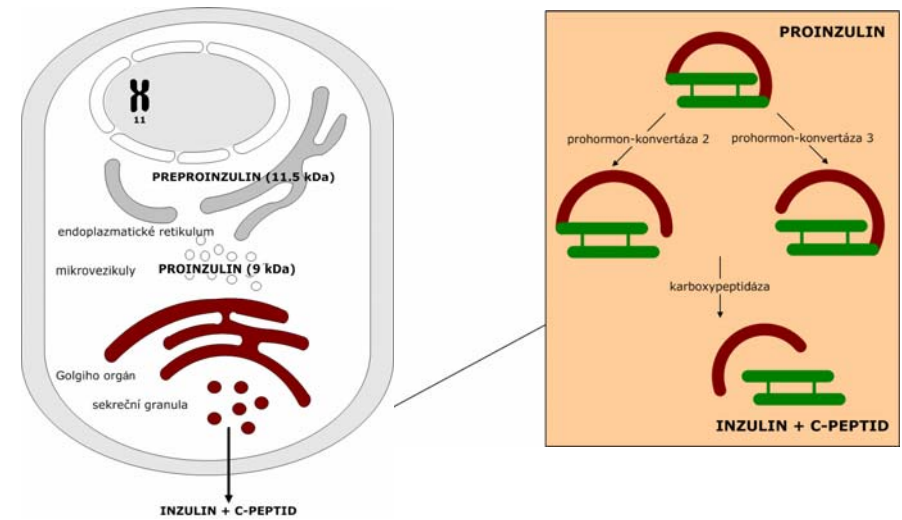
Insulin

- exocytózou z B-bb LO do portální krve
 - 50% odbouráno při prvním průchodu játry
- denní produkce u zdravého člověka ~20-40 U
 - 1/2 bazální sekrece = pulzatilní
 - 5-15 min intervaly
 - 1/2 stimulovaná = bifazická
 - časná fáze (hotový inzulín)
 - pozdní fáze (syntéza de novo)
- stimulace sekrece
 - <<<glukóza
 - <<aminokyseliny
 - <GIT hormony
 - >>MK
 - minimálně! Protože inzulín funguje rovněž jako periferní mediátor sytosti, dosahování sytosti po mastných jídlech je opožděno



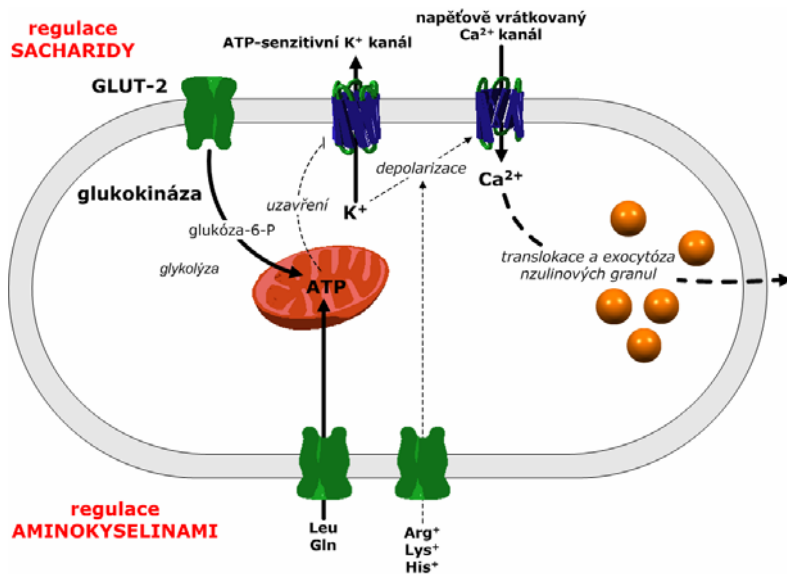
9

Syntéza inzulínu



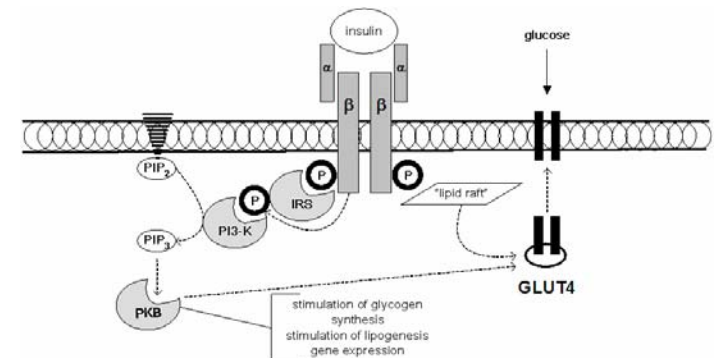
10

Vztah glykémie - sekrece inzulínu



11

Inzulínový receptor



- inzulínový receptor je Tyr-kináza
 - signální transdukce spočívá v sérii fosforylací intracelulárních proteinů, aktivaci dalších kináz a konečně fosforylací přisl. enzymů
- hlavní efekty
 - (1) "uptake" glukózy
 - translokace GLUT4
 - (2) metabolický: IRS → PI-3-K → PDK → PKB (=Akt)
 - → GSK (glykogen-syntáza-kináza) → glykogensyntéza
 - → cAMP fosfodiesteráza → inhibice lipolýzy
 -
 - (3) ↑ gen. exprese (mitogenní)
 - MAPK → transkripční faktory

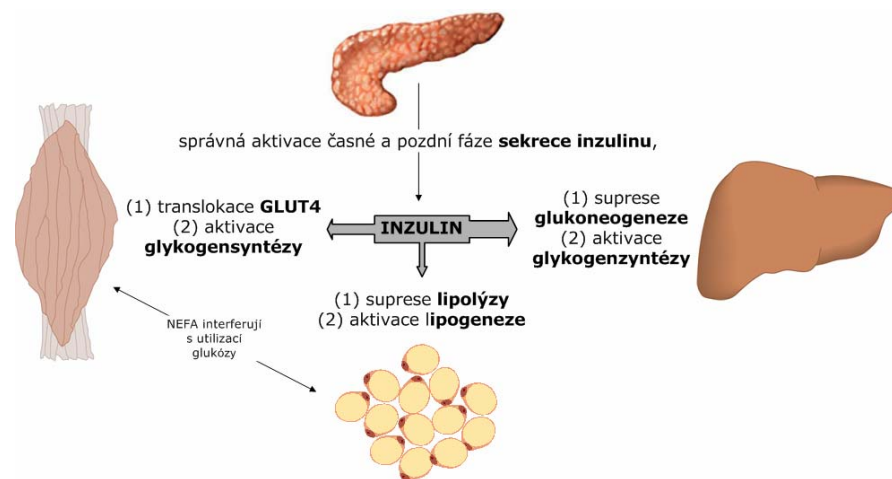
12

Z hlediska působení inzulínu rozeznáváme tkáně:

- **inzulisenzitivní**
 - (1) svaly
 - (2) tuková tkáň
 - v obou integrace **GLUT4** do cytoplazmatické membrány
 - facilitovaná difuze glukózy a následná tvorba zásob
 - (3) játra
 - **metabolické účinky**
 - ☛ stimulace glykogenolýzy
 - ☛ inhibice glukoneogeneze
- **inzulin-insenzitivní**
 - **všechny tkáně** (vč. svalů, tuku a jater)
 - vychytávání glukózy je realizováno facilitovanou difuzí pomocí **GLUT1, 2, 3, 5, ...** permanentně lokalizovaných v membráně
 - transport glukózy tak závisí na
 - ☛ koncentračním spádu
 - ☛ typu a hustotě transportérů
 - ☛ intenzitě glykolýzy

13

Souhrn hlavních metabolických efektů inzulínu



14

Patofyziologie DM

- DM je heterogenní syndrom charakterizovaný **hyperglykemií** způsobenou funkční **deficiencí účinku inzulínu**, a to buď v důsledku
 - jeho úplného chybění = absolutní deficit
 - destrukce β buněk Langerhansových ostrůvků
 - relativního deficitu periferní citlivosti působení inzulínu a/nebo sekrece inzulínu
 - abnormální molekula inzulínu (mutace v inzulínovém genu)
 - defektní přeměna preproinzulínu na inzulín
 - cirkulující protilátky proti inzulínu nebo receptoru
 - inzulínová rezistence v cílové tkáni
 - ☛ receptorový defekt
 - ☛ **post-receptorová porucha** – absolutně nejčastější
- prevalence DM
 - v celkové populaci cca 5%
 - nad 65 let je to již >20%
 - roste celosvětově

15

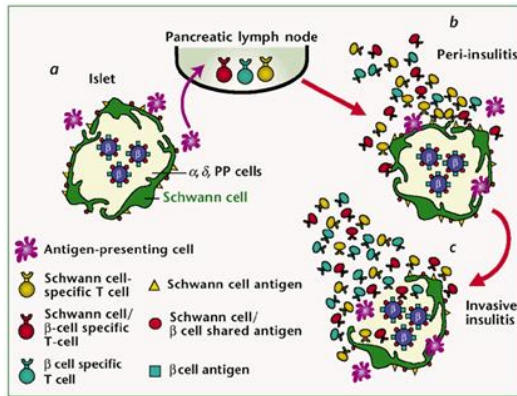
Klasifikace DM

1. Diabetes mellitus 1. typu (T1DM) ~90%
2. Diabetes mellitus 2. typu (T2DM) ~5%
3. Jiné specifické typy:
 - a. genetické defekty B-bb
 - monogenní DM typu MODY (1 - 6)
 - mutace mitochondriální DNA
 - b. genetické defekty způsobující inzulínovou rezistenci
 - inzulínová rezistence typu A, leprechaunismus, Rabson-Mendenhalův syndrom, lipofatrofický DM
 - c. nemoci exokrinního pankreatu
 - pankreatitida, tumor pankreatu, cystická fibróza, hemochromatóza
 - d. endokrinopatie
 - Cushingův syndrom, akromegalie, feochromocytom, hypertyreóza aj.
 - e. iatrogenní DM
 - f. Jiné genetické syndromy asociované s DM
 - Downův, Klinefelterův, Turnerův syndrom, ...
4. Gestační diabetes mellitus

16

T1DM (dříve IDDM)

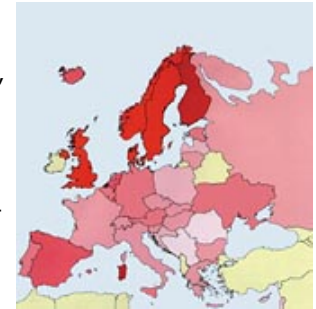
- selektivní **autoimunitní destrukce** β -bb LO u **geneticky disponovaných** jedinců
 - chrom. 6 – HLA II. třídy
 - DR3-DQ2 a DR4-DQ8
 - chrom. 11 - gen pro inzulin
 - délkový polymorfismus
 - v obou případech je důsledkem nedostatečná destrukce autoreaktivních T-lymfocytů v thymu a tedy **nedostatečné navození imunologické tolerance**
- **cytotoxická autoimunita** (Th1) zprostředkovaná T-lymfocyty
 - časně stadium – zánět (insulitis), poté kompletní destrukce β -bb.
 - tvoří se také **protilátky** proti β buňkám (ICA, IAA, GAD) – jsou ale pouze markerem insulitidy (mají diagnostický význam)
 - častá asociace T1DM s jinými autoimunitami (celiakie, tyreopatie, Addisonův syndrom)



17

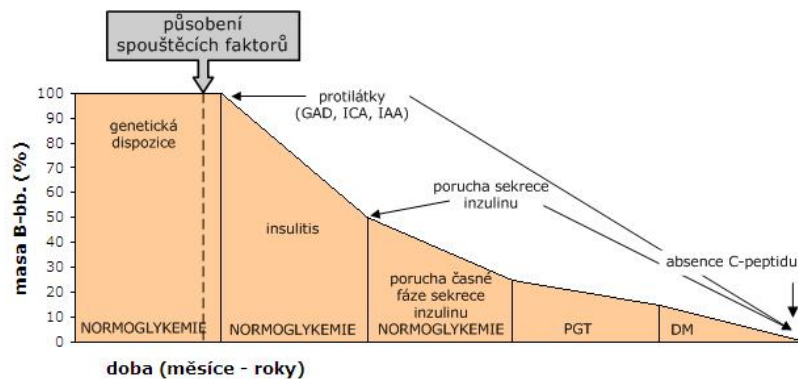
T1DM

- **spouštěcí faktory** autoimunity
 - virová infekce
 - nejč. zarděnky, spalničky, coxsackie B, CMV, EBV, enteroviry, retroviry
 - mechanismus není jasný
 - cytolytické (☉ sekvestrace antigenů)
 - vytvoření neoantigenů
 - molekulární mimikry nebo superantigeny
 - zevní faktory – epidemiologická evidence – nárůst meziroční incidence 3% příliš pro genet. změny
 - časně expozice cizorodým proteinům, zejm. proteiny kravského mléka
 - funguje také experimentálně u BB kryš
 - ↓ vitamin D – důvod pro **severojižní gradient?**
 - toxiny (dieta, voda, bakterie)
 - gluten???
- dynamika
 - manifestace obvykle **v dětství**
 - v naprosté většině případů autoimunita dokončena, absolutní **závislost na exogenním inzulinu**



18

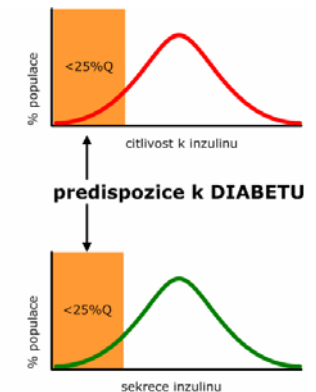
Dynamika T1DM



19

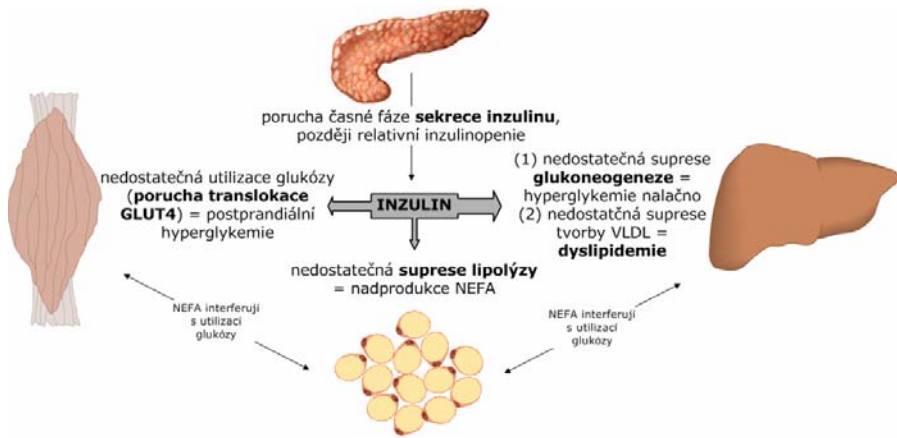
T2DM (dříve NIDDM)

- základní patofyziologickým faktorem je **nerovnováha** mezi sekrecí a účinkem inzulinu
 - při manifestním T2DM je **současně přítomná inzulinová rezistence a porucha sekrece inzulinu**
- co bylo první - "slepice" nebo "vejce" ???
 - inz. rezistence
 - vrozená složka – soubor "nevýhodných" genetických variant zejm. v genech kódujících součásti signální kaskády inz. receptorů (tzv. "strádavý genotyp")
 - získaná složka
 - » kompetice glukózy a NEFA!!!
 - » efekt adipokínů z tukové tkáně
 - » ↓ mobilizace GLUT4 při fyzické inaktivitě
 - » down-regulace inz. receptorů
 - inz. sekrece
 - vrozená složka
 - » menší množství B-bb. (~20-40%)
 - » porucha první fáze sekrece inzulinu (~80% redukce)
 - získaná složka – glukózová toxicita pro B-bb.
- komplexní nemoc se vším všudy
 - genetická dispozice
 - familiární agregace, neúplná penetrance, fenokopie, genetická heterogenita (lokusová i alelická), polygenní dědičnost
 - významný efekt faktorů zevního prostředí!!!
- manifestace ve střed. a vyšším věku
- 90% jedinců obezních – **metabolický syndrom**



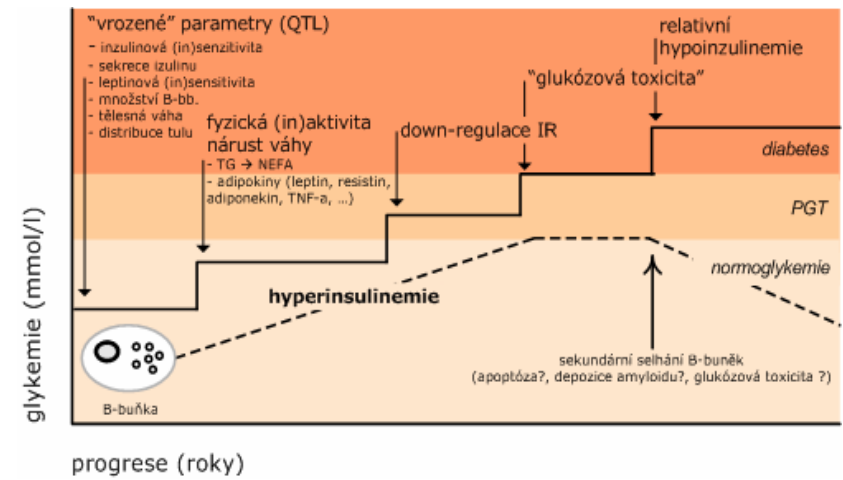
20

Patogeneze T2DM



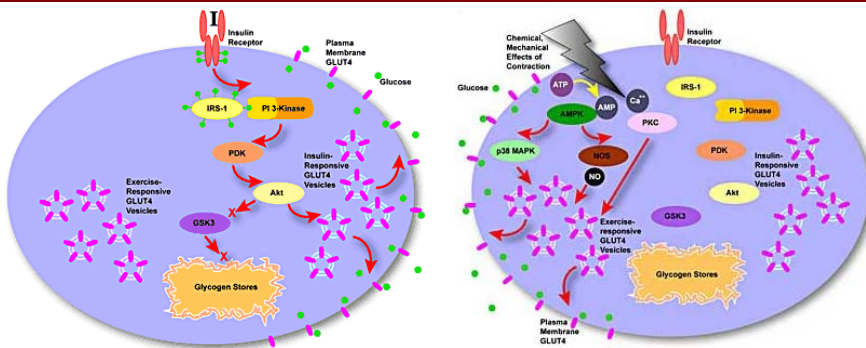
21

Dynamika T2DM



22

Inzulín- a sport-dependentní translokace GLUT4



- 2 intracelulární "pooly" GLUT4
 - inzulín-dependentní
 - Ca²⁺ / NO / AMPK?-dependentní
 - tento mechanismus zodpovídá za zlepšení inzulínové senzitivity u fyzicky aktivních jedinců

23

Další typy DM

- LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) = slow-onset T1DM**
 - diagnóza > 30 let věku, zpravidla mylně jako T2DM
 - zpočátku dobře kontrolovatelný dietou a PAD, nevede k diabetické ketoacidóze
 - postupně však závislost na inzulínu (měsíce – 1 rok)
 - pozitivní protilátky (autoimunita), nízký C-peptid
 - negativní rodinná anamnéza T2DM
- MODY (Maturity-onset diabetes of the young) – cca 5% T2DM**
 - skupina monogenních diabetů s familiárním výskytom a dobře definovaným mendelickým způsobem dědičnosti (zpravidla AD), časnou manifestací (dětství, adolescence či časná dospělost) a bez vztahu k obezitě
 - cca 6 typů (MODY1-6)
 - patofyziologie: geneticky podmíněná dysfunkce β-buněk ale dlouhodobě měřitelný C-peptid bez známek autoimunity
 - dvě podskupiny
 - MODY v důsledku mutací v **glukokináze** (MODY2)
 - glukokináza = "glukózový senzor" (váže uvolňování a produkce inzulínu)
 - lehčí forma bez výrazného rizika pozdních komplikací
 - MODY v důsledku mutací v **transkripčních faktorech** (ostatních 5 typů)
 - těžké defekty β-buněk progresivně vedoucí k diabetu se závažnými pozdními následky
 - postížená glukózou stimulovaná tvorba a uvolnění inzulínu a proliferace a diferenciace β-buněk

MODY	lokus	gen	produkt	prim. defekt	závažnost	komplikace
1	20q	HNF4A	hepatocyte nuclear factor-4α	pankreas	vysoká	časté
2	7p	GCK	glukokináza	pankreas/játra	mírná	vzácné
3	12q	TCF1 (HNF1A)	hepatocyte nuclear factor-1α	pankreas/ledviny	vysoká	časté
4	13q	IPF1	insulin promoter factor-1	pankreas	vysoká	?
5	17q	TCF2 (HNF4B)	hepatocyte nuclear factor-1β	pankreas/ledviny	vysoká	renální
6	2q32	NEUROD1	NEUROD1	pankreas	vysoká	?

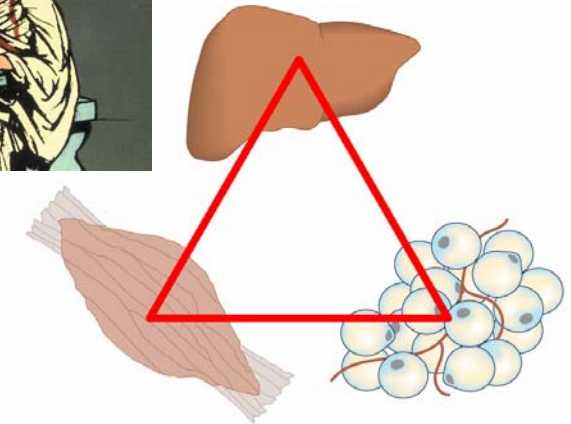
Shrnutí - základní charakteristiky T1DM, T2DM a MODY



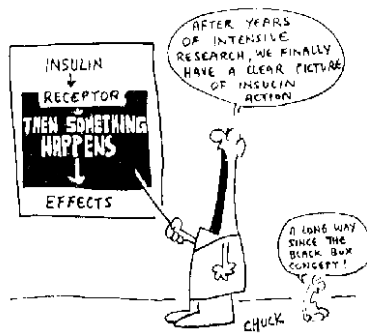
	T1DM	T2DM	MODY
Nástup	mládí (výjimečně v dospělosti LADA)	dospělost	mládí
Gen. predispozice	ano (oligogenní)	ano (polygenní)	ano (monogenní)
Klinická manifestace	často akutní	pozvolná či náhodné zjištění	pozvolná
Autoimunitní proces	ano	ne	ne
Inzulinová rezistence	ne	ano	ne
Závislost na inzulínu	ano	ne	ne
Spojení s obezitou	ne	ano	ne

25

Diabetický "triumvirát" ???



26



27

Akutní a pozdní komplikace diabetu



28

Otázka – jaký efekt má rostoucí hladina glukózy v plazmě ???

OSMOLARITA = 2 Na⁺ + urea + glukóza

275 - 295 = 2 x 140 + 2.5 + 5

> 300 = 2 x 140 + 2.5 + 35

29

Klinický obraz manifestního DM

- důsledkem vzestupu **osmolarity** krve, **osmotické diurézy** a **dehydratace**
 - klasické příznaky
 - polyurie (nokturie)
 - žízeň
 - polydipsie
 - únavnost a malátnost
 - přechodné poruchy zrakové ostrosti
 - poruchy až ztráta vědomí
 - dech páchnoucí po acetonu
 - další příznaky
 - časté infekce močového ústrojí a kůže
 - zvýšená kazivost chrupu a paradentóza
- extrémní **hyperglykemie** (>40 mmol/l, osmolalita >350 mosmol/l)
 - **diabetická ketoacidóza**
 - hyperketonemie, metabolická acidóza a hyperglykemie
 - **hyperosmolární neketoacidotická hyperglykemie**
 - hyperglykemie, dehydratace a prerenální uremie bez výrazné ketoacidózy
 - **laktátová acidóza**
 - terapii biguanidy (typ perorálních antidiabetik)
 - přidruženými hypoxickými stavy (sepsa, šok, srdeční selhání)

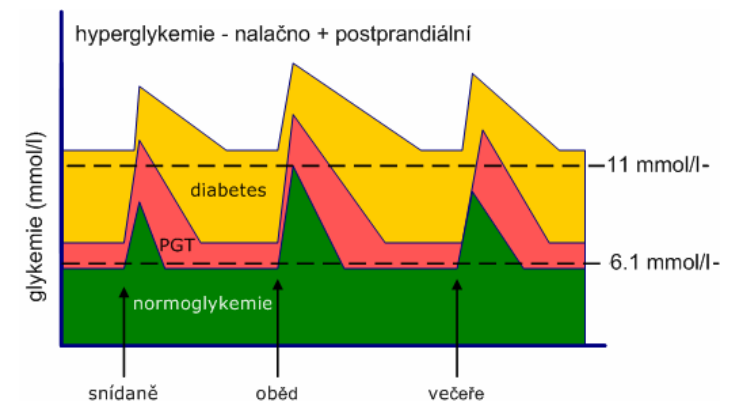
30

Pozdní projevy (komplikace)

- mikrovaskulární – specifické
 - diabetická retinopatie
 - diabetická nefropatie
 - diabetická neuropatie
 - senzorická, motorická, autonomní
- makrovaskulární – nespecifické
 - akcelerace nemoci velkých tepen
 - ICHS, ICHDK, COM
- kombinované
 - diabetická noha
- další
 - parodontitida, katarakta, glaukom, makulární edém

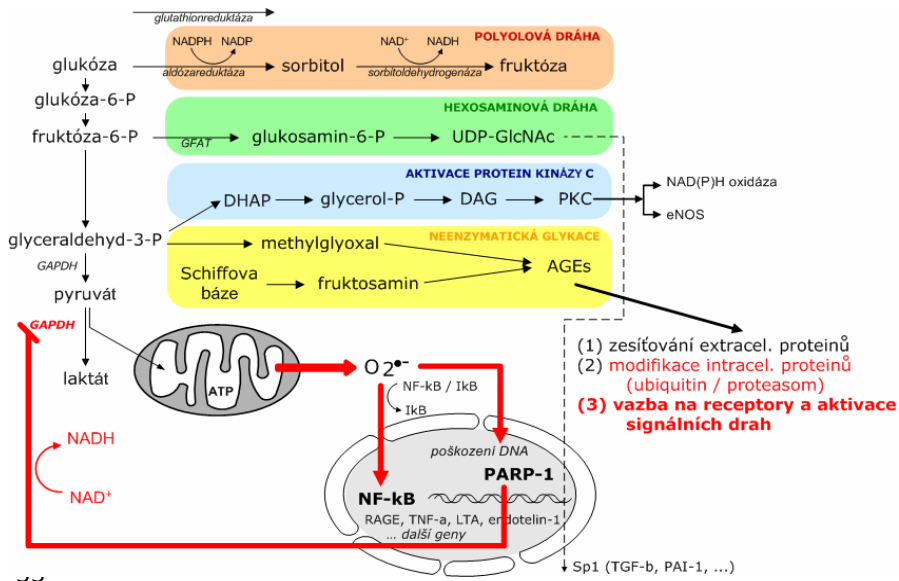
31

Chronická hyperglykemie

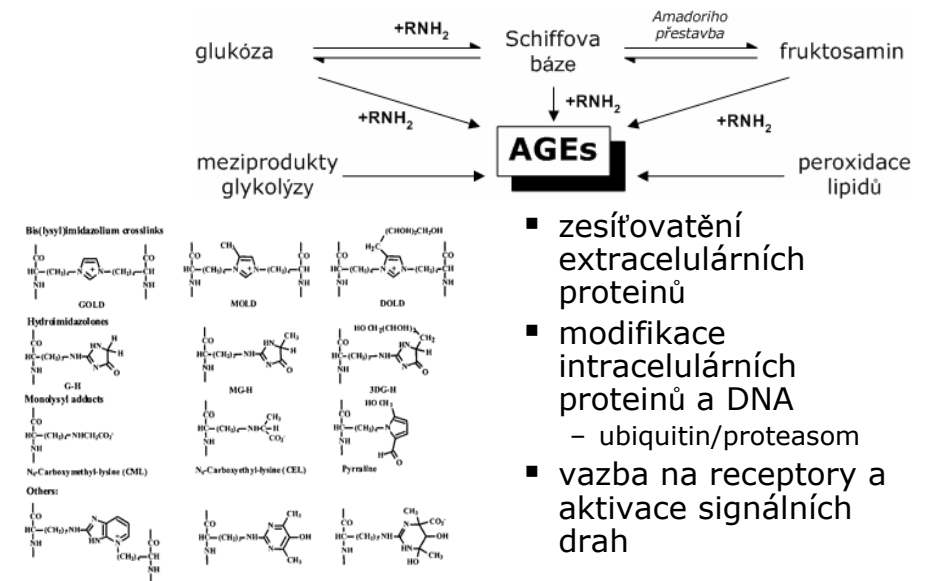


32

Patogeneze komplikací



Pokročilé produkty glykace (AGEs)



- zesíťování extracelulárních proteinů
- modifikace intracelulárních proteinů a DNA
 - ubiquitin/proteasom
- vazba na receptory a aktivace signálních drah

Kinetika AGEs v organismu

