

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 glykémie 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, PGT a PGN

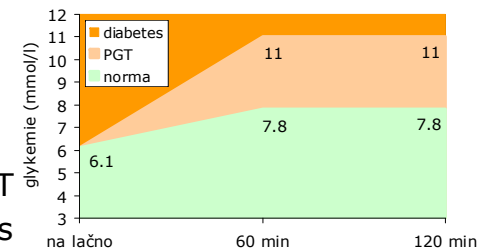
- diabetes
 - (1) klasické **symptomy** diabetu + **náhodná glykemie** ≥ 11.1 mmol/l
 - náhodná = kdykoliv během dne bez ohledu na poslední jídlo
 - symptomy zejm. polyurie a polydipsie
 - (2) **FPG** (fasting plasma glucose) ≥ 7.0 mmol/l
 - nalačno = min. 8 h od posledního jídla
 - (3) **2-h PPG** (postprandial glucose) ≥ 11.1 mmol/l během oGTT
 - oGTT: odběr FPG, pak vypítí 75g glukózy rozpuštěné ve vodě, stanovení glykemie za 60 a 120 minut
- porušená glukózová tolerance (PGT, IGT)
 - FPG < 6.1 mmol/l
 - 2-h PPG 7.8 - 11.1 mmol/l během oGTT
- porušená glykemie nalačno (PGN, IFG)
 - FPG 6.1 - 7 mmol/l
 - 2-h PPG < 7.8 mmol/l během oGTT



3

Interpretace glykemie

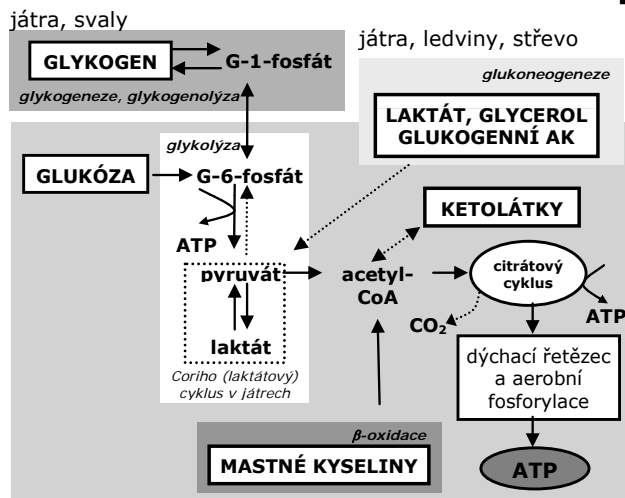
- FPG:
 - < 6.1 mmol/l = normální glykemie
 - 6.1 - 6.9 mmol/l = IFG (impaired fasting glucose)
 - ≥ 7 mmol/l = diabetes
- oGTT – 2h PG:
 - < 7.8 mmol/l = norma
 - 7.8 - 11 mmol/l = PGT
 - ≥ 11 mmol/l = diabetes



◀ PGT = porušená glukózová tolerance

4

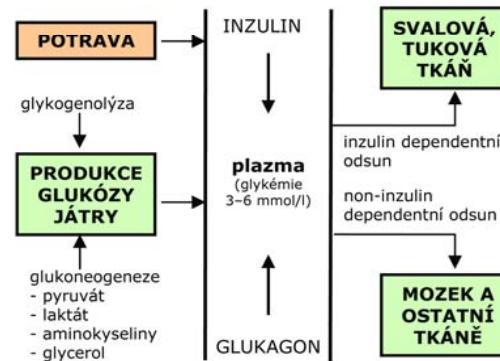
Vzájemné přeměny látek v intermediárním metabolismu



- zopakovat!!!
- intermediární metabolismus, citrátový cyklus, ox. fosforylace
- glukoneogeneze není prostým obrácením reakcí glykolýzy
- min. glykolýza je nezbytná pro metabolismus MK (a AK)
- cyklus glukózy a MK (Randlův) ve svalu
- lipolýza
- ketogeneze

5

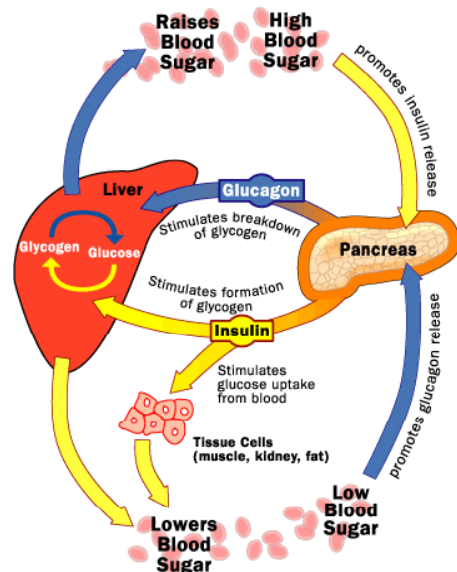
Regulace glykemie



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

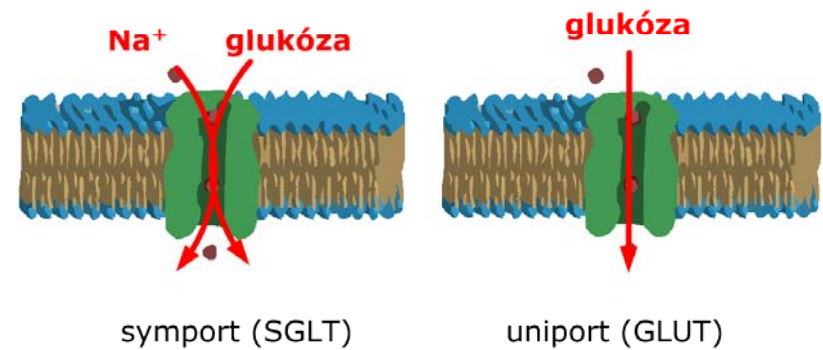
6

Kontraregulace inzulin/glukagon



7

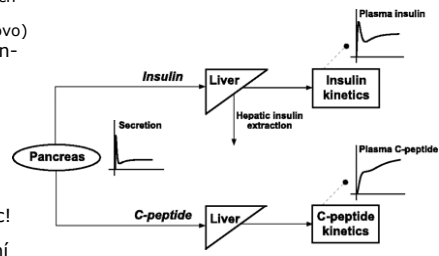
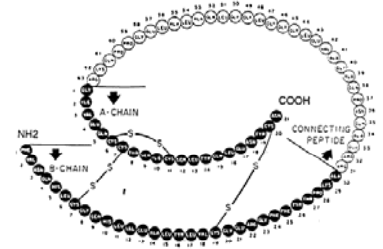
Otázka – jak se dostává glukóza do buňky ???



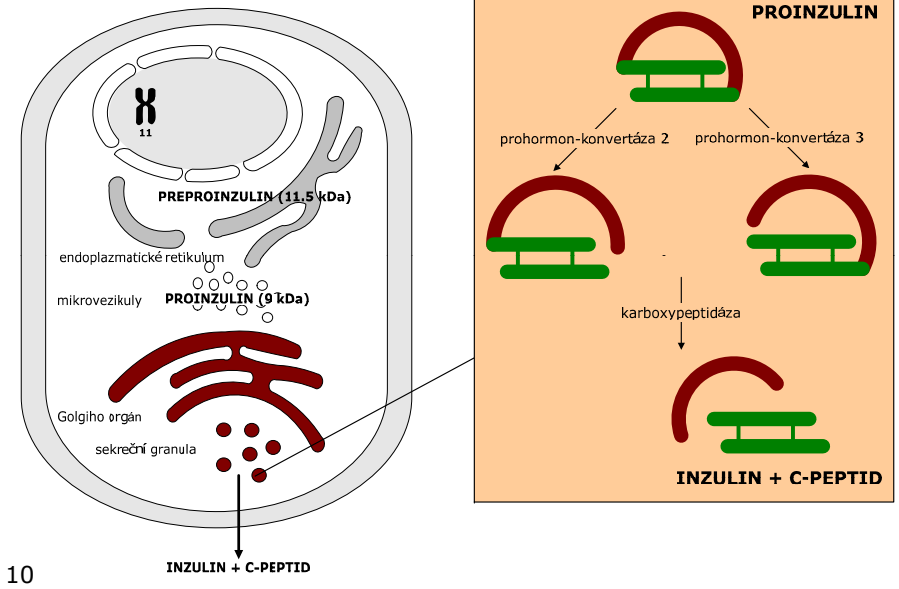
8

Insulin

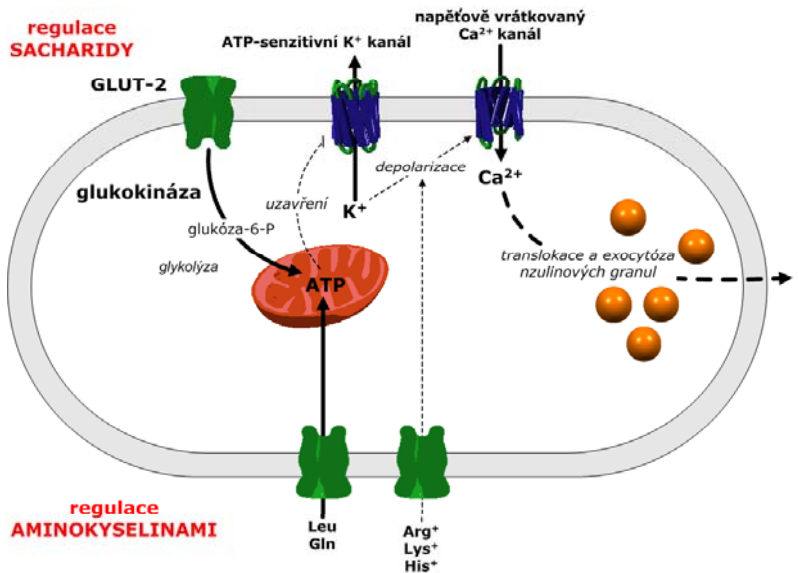
- exocytózou z B-bb LO do portální krve
 - 50% inzulinu (ale ne C-peptidu!!) odbouráno při prvním průchodu játry
- celková denní produkce u zdravého člověka ~20-40 U
 - ~1/2 tvoří **bazální** (postabsorptivní) sekrece = pulzatilní (5-15 min)
 - zásadní pro "vyladění" rychlosti produkce glukózy v játrech (glukoneogeneze) podle okamžité glykemie
 - při poruše hyperglykemie nalačno
 - ~1/2 **stimulovaná** (postprandiální) = bifazická
 - časná fáze (hotový inzulin v sekrečních granulech)
 - pozdní fáze (packing & syntéza de novo)
 - nutná pro norální odsun Glc do inzulin-dependentních tkání
- stimulace sekrece
 - <<<glukóza
 - <<aminokyseliny
 - <GIT hormony (inkretiny)
 - FFA
 - variabilně a pouze v součinnosti s Glc! CAVE inzulin funguje rovněž jako periferní mediátor sytosti, dosažení sytosti po mastných jídlech je opožděno



Syntéza inzulinu

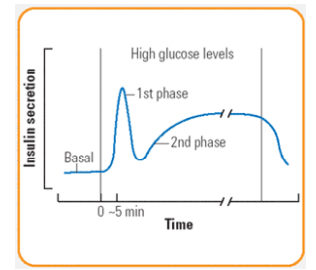


Vztah glykemie - sekrece inzulinu

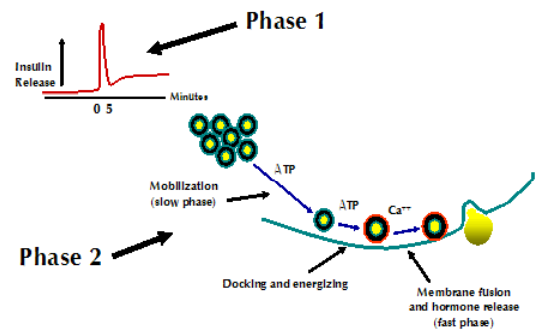


Stimulovaná sekrece inzulinu

- bifazičnost sekrece inzulinu není zřejmě in vivo tak jednoznačná, záleží hlavně na rychlosti a absolutní velikosti vzestupu glykemie
 - 1. fáze - Glc/K_{ATP}-dependntní
 - 2. fáze - ostatní sekretagoga

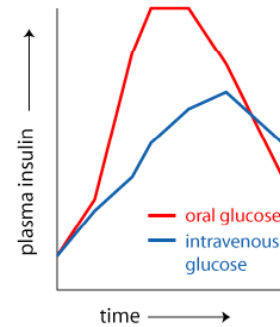


Insulin Secretion is Biphasic



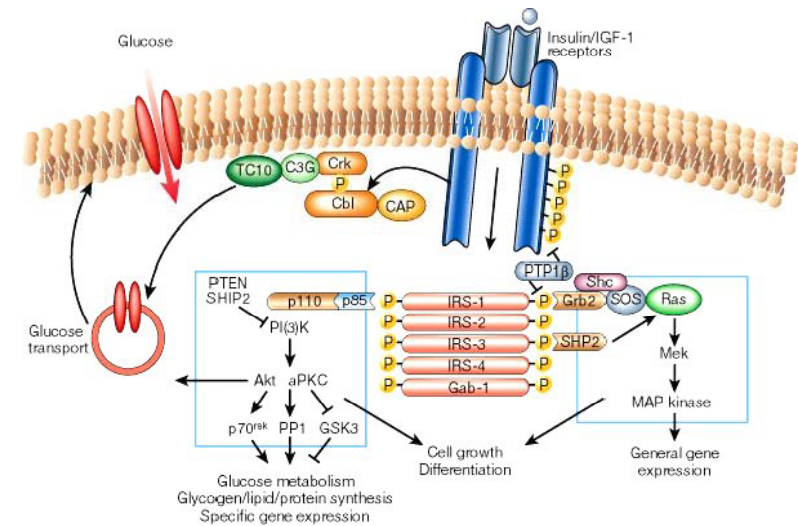
Inkretiny – enteroinzulární osa

- hormon GIT zvyšující sekreci inzulínu
 - sekrece inzulínu po orální Glc >> po i.v. Glc
 - při hypoglykemii – pokud je pacient ještě při vědomí – podat Glc per os
- “dopředný” regulační mechanismus – anticipace vzestupu Glc
- 2 hl. inkretinové hormony produkované endokr. bb. tenk. střeva
 - GIP (glucose-dependent insulintropic peptide či gastric inhibitory peptide)
 - GLP-1 (glucagon-like peptide-1)
- léčba inkretinovými analogy u T2DM (opožděný efekt Glc stimulace na sekreci Inz)
 - GLP-1 analog - exenatid (GLP-receptor agonista)
 - DPP-4 inhibitory (dipeptyl peptidáza 4 - proteolytická degradace inkretinů) - gliptiny
- zlepšení Glc-stimulované sekrece inzulínu po jídle
- suprese postprandiálního uvolnění glukagonu
- zpomalení vyprazdňování žaludku
- protektce β-bb. před apoptózou



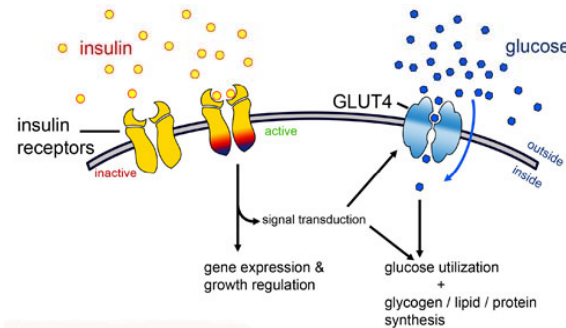
13

Inzulínový receptor



14

Efekt inzulínu v i-dependentních tkáních



- inzulínový receptor je Tyr-kináza
 - signální transdukce spočívá v sérii fosforylací intracelulárních proteinů, aktivaci dalších kináz a konečně fosforylací přísl. 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

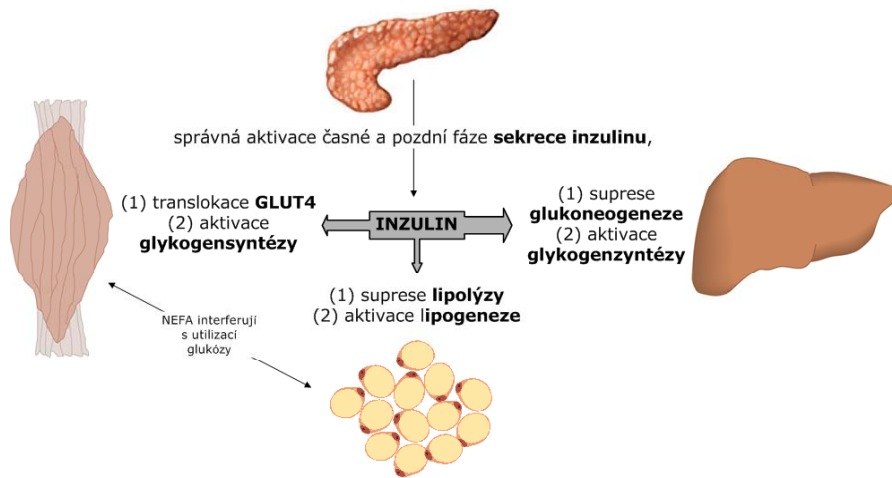
15

Z hlediska působení inzulínu rozeznáváme tkáně:

- inzulisenzivní**
 - (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 difúzí pomocí GLUT1, 2, 3, 5, ... permanentně lokalizovaných v membráně
 - transport glukózy tak závisí na
 - koncentračním spádu
 - typu a hustotě transportérů
 - intenzitě glykolýzy

16

Souhrn hlavních metabolických efektů inzulínu



17

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

18

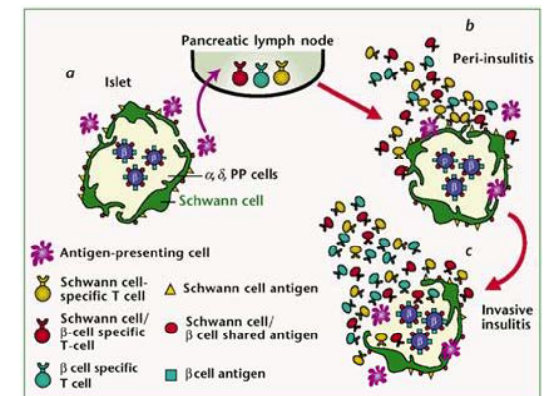
Klasifikace DM

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

19 **4. Gestační diabetes mellitus**

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 inzulín
 - dělkový polymorfismus
 - v obou případech je důsledkem nedostatečná delecí autoreaktivních T-lymfocytů v thymu a tedy **nedostatečné navození imunologické tolerance**
- cytotoxická autoimunita** (Th1) zprostředkovaná T-lymfocyty
 - časná stadium – zánět (insulitida), poté kompletní destrukce β -bb.
 - tvoří se také **proti** β buňkám (ICA, IAA, GAD) – jsou ale pouze markerem insulitidy (mají diagnostický význam)
 - častá asociace T1DM s jinými autoimunitami (celiakie, tyreopatie, Addisonův syndrom)



20

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
 - časné expozice cizorodým proteinům, zejm. proteiny kravského mléka
 - funguje také experimentálně u BB krysy
 - ↓ vitamin D – důvod pro **severojižní gradient?**
 - toxiny (dieta, voda, bakterie)
 - gluten???

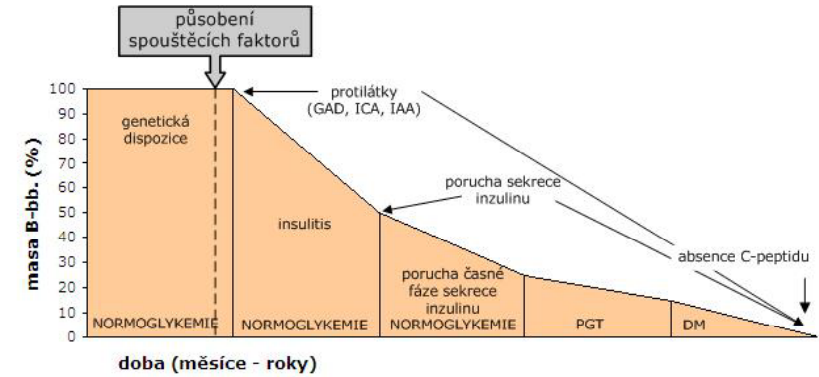


dynamika

- manifestace obvykle **v dětství**
- v naprosté většině případů autoimunita dokončena, absolutní **závislost na exogenním inzulínu**

21

Dynamika T1DM



22

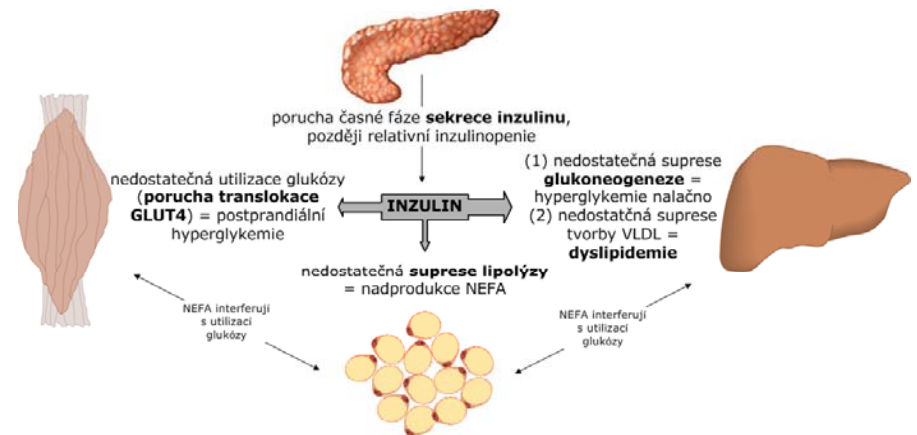
T2DM (dříve NIDDM)

- citlivost k inzulínu je spojitá veličina s interindividuální variabilitou, dá se testovat:
 - hyperinzulinemický euglykemický clamp
 - počítané indexy (na zákl. vztahu glykémie a inzulínemie nalačno nebo při oGTT) – např. HOMA, QUICKI, ...
- základní patofyziologickým faktorem je nerovnováha mezi sekrecí a účinkem inzulínu
 - **při manifestním T2DM je současně přítomná inzulínová rezistence a porucha sekrece inzulínu**
- co je první – "slepice" nebo "vejce" ????
 - inz. rezistence
 - vrozená složka – soubor "nevýhodných" genetických variant zejm. v genech kódujících součásti signální kaskády inz. receptorů (tzv. "střádavý genotyp")
 - získaná složka
 - kompetice glukózy a NEFA!!! (dieta)
 - efekt adipokínů z tukové tkáně (obezita)
 - ↓ mobilizace GLUT4 při fyzické inaktivitě
 - down-regulace inz. receptorů
 - inz. sekrece
 - vrozená složka
 - menší množství B-bb. (~20-40%)
 - porucha první fáze sekrece inzulínu (~80% redukce)
 - získaná složka
 - – glukó- a lipotoxicita pro B-bb.
- komplexní nemoc se vším všudy
 - genetická dispozice
 - familiární agregace, neúplná penetrance, fenokopie, genetická heterogenita (lokusová i alelická), polygenitní dědičnost
 - významný efekt faktorů zevního prostředí!!!
- manifestace ve stř. a vyšším věku
- 90% jedinců obézních – metabolický syndrom



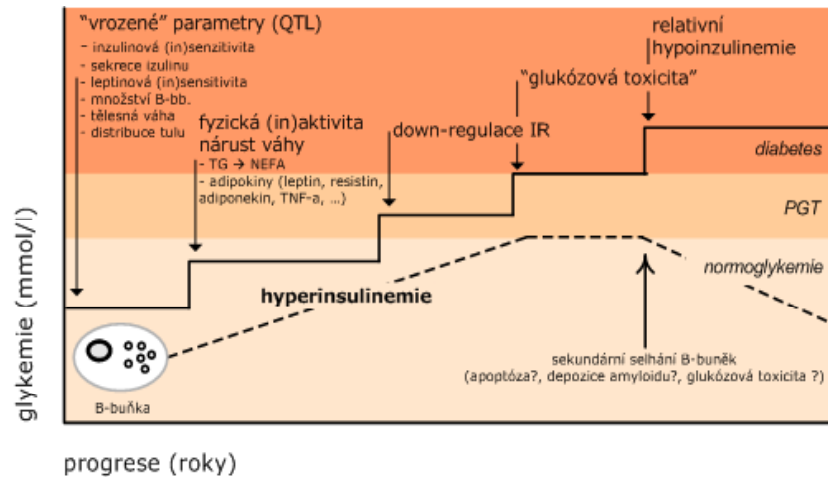
23

Patogeneze T2DM



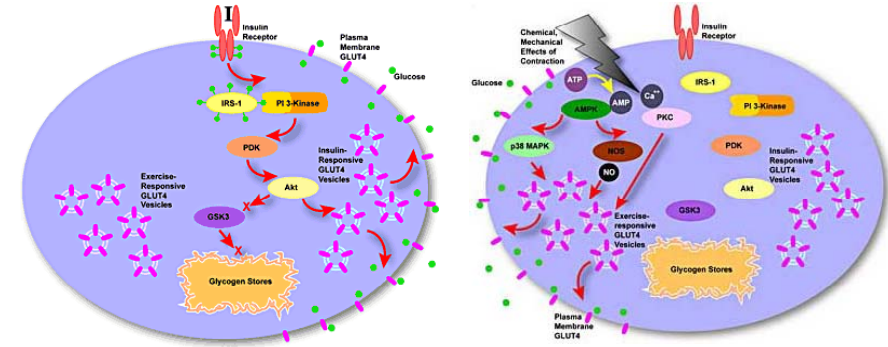
24

Dynamika T2DM



25

Inzulín- a "sport"-dependentní translokace GLUT4



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

26

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, vede 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 výskytem a dobře definovaným mendelistským 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
 - postižená glukózou stimulovaná tvorba a uvolnění inzulínu a proliferace a diferenciace β-buněk

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

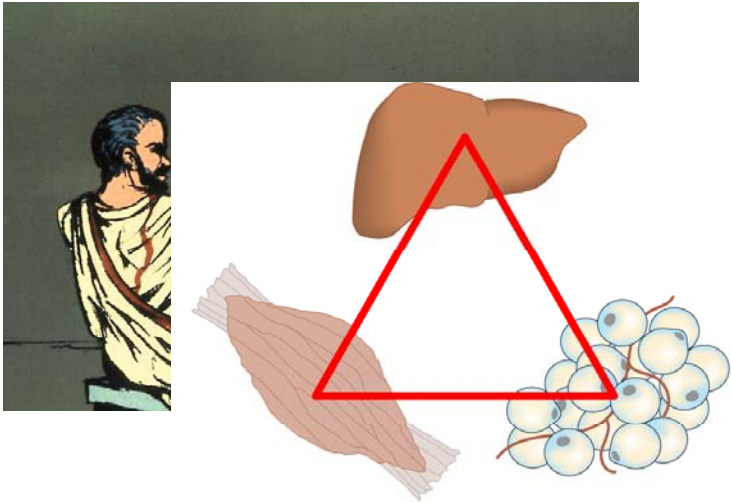
Shrnutí - základní charakteristiky T1DM, T2DM a MODY



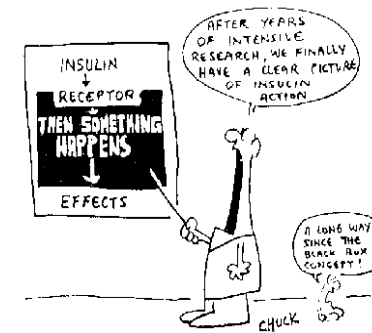
	T1DM	T2DM	MODY
Nástup	mládí (výjimečně v dospělosti LADA)	dospělost	mládí
Gen. predispozice	ano (oligogenní)	ano (polygenní)	ano (monogenní)
Klinická manifestace	často akutní	pozvolná či náhodné zjištění	pozvolná
Autoimunitní proces	ano	ne	ne
Inzulínová rezistence	ne	ano	ne
Závislost na inzulínu	ano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

28

Diabetický "triumvirát" ???



29



30

Akutní a pozdní komplikace diabetu



31

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

OSMOLARITA = 2 Na^+ + urea + glukóza

$$275 - 295 = 2 \times 140 + 2.5 + 5$$

$$> 300 = 2 \times 140 + 2.5 + 35$$

32

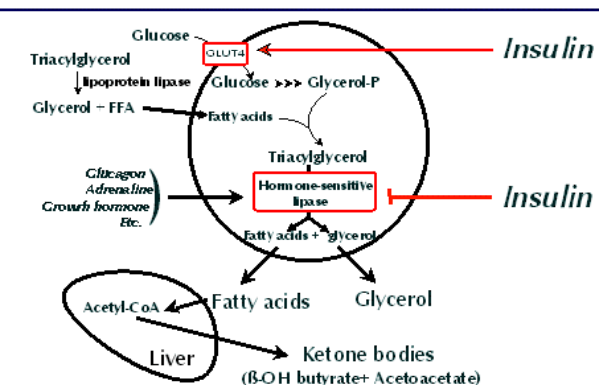
Klinický obraz manifestního DM

- 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)

33

Diabetická ketoacidóza

Insulin action in adipocytes and ketogenesis in liver



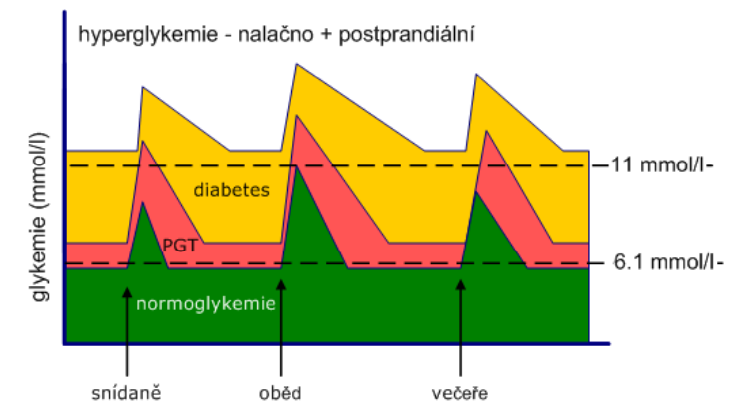
34

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

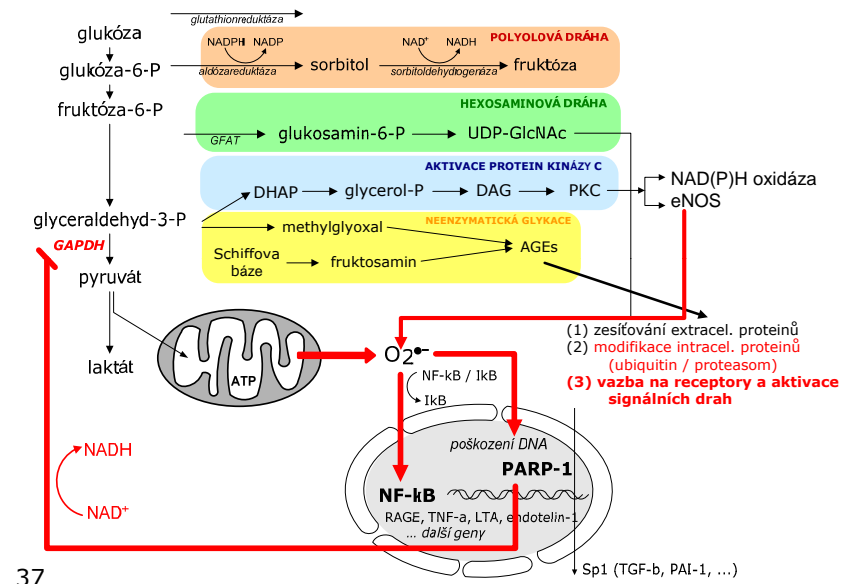
35

Chronická hyperglykemie



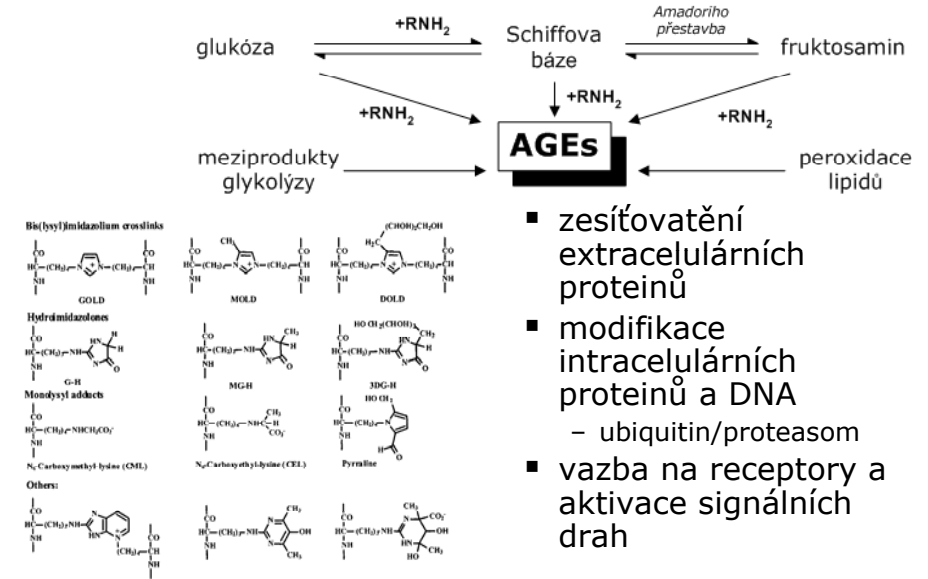
36

Patogeneze komplikací



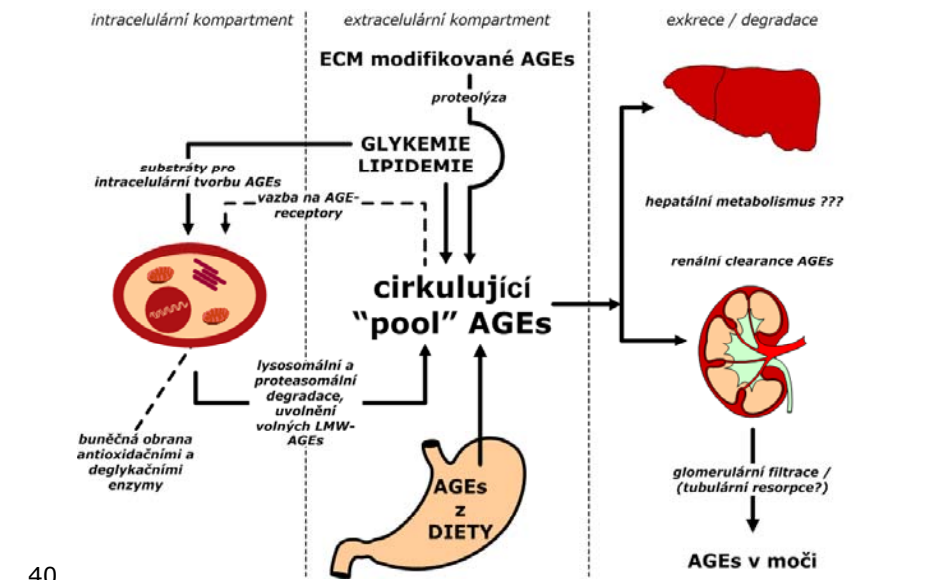
37

Pokročilé produkty glykace (AGEs)



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

Kinetika AGEs v organizmu



40

Maillardova reakce – AGEs v



- AGEs jsou podobné produktům Maillardovy reakce (MRP) vznikajícím při tepelné úpravě potravin
 - cukr + bílkovina
- Louis Camille Maillard (1878 - 1936)
 - popsal reakce probíhající při tepelné úpravě potravy ("browning"), která vede k tvorbě MRP (=AGEs)
 - ovlivňují chuťové vlastnosti, vzhled, vůni, životnost
 - biologické vlastnosti MRP
 - pozitivní - melanoidiny, polyfenoly
 - negativní - akrolein (karcinogen)

