

Patofyziologie endokrinního pankreatu - diabetes mellitus

Klasifikace DM
Patogeneze T1DM a T2DM
Komplikace diabetu



1

Definice DM

- DM je skupina metabolických onemocnění charakterizovaných hyperglykemií v důsledku **nedostatečného účinku inzulínu**
 - absolutní deficit
 - relativní deficit
- chronická hyperglykemie vede ke vzniku **pozdních projevů** (komplikací) DM
 - sítnice
 - ledviny
 - nervy
 - velké cévy

2

Diagnostika DM

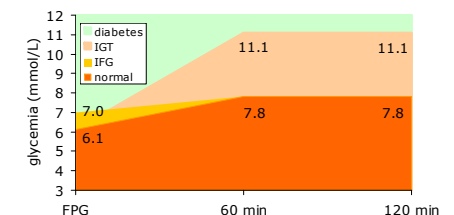
- (1) klasické **symptomy** diabetu + **náhodná glykemie** ≥ 11.1 mmol/l
 - náhodná = kdykoliv během dne bez ohledu na poslední jídlo
 - klasické symptomy = polyurie, polydipsie
- (2) **FPG** (fasting plasma glucose) ≥ 7.0 mmol/l
 - nalačno = min. 8 h od posledního jídla
- (3) **2-h PG** (postprandial glucose) ≥ 11.1 mmol/l během **oGTT**
 - 75g glukózy rozpuštěné ve vodě



3

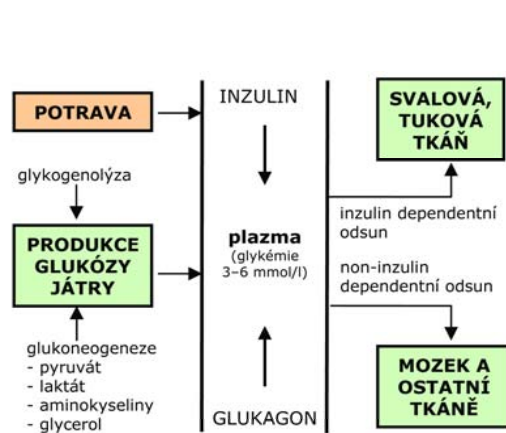
Interpretace glykemie

- FPG:
 - < 6.1 mmol/l = normální glykemie
 - $6.1 - 7.0$ mmol/l = PGT nabo IFG
 - PGT = porušená glukózová tolerance (angl. impaired glucose tolerance, IGT)
 - IFG = nebo porušená glykemie nalačno (impaired fasting glucose)
 - ≥ 7.0 mmol/l = diabetes
- orální glukózový toleranční test (oGTT) – 2h-PG: vypítí 75g glukózy během 5 min
 - < 7.8 mmol/l = norma
 - $7.8 - 11.1$ mmol/l = PGT
 - ≥ 11.1 mmol/l = diabetes



4

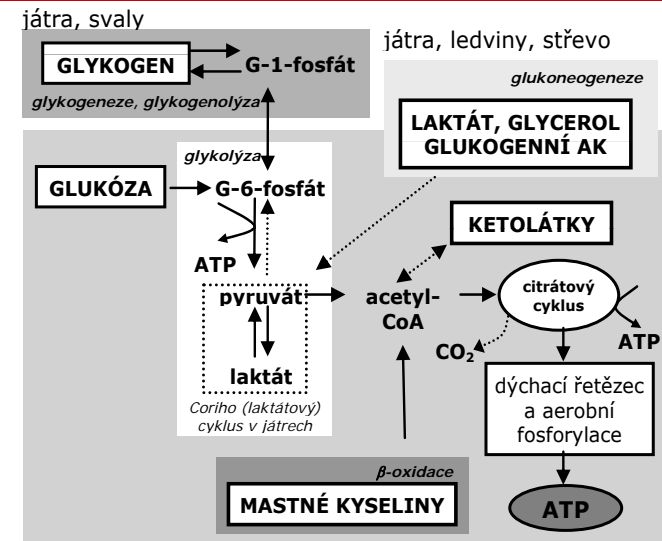
Regulace glykemie



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

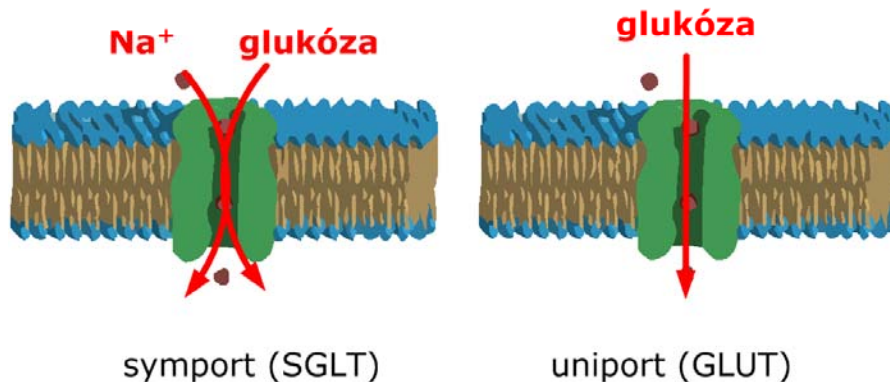
5

Vzájemné přeměny látek v intermediárním metabolismu



6

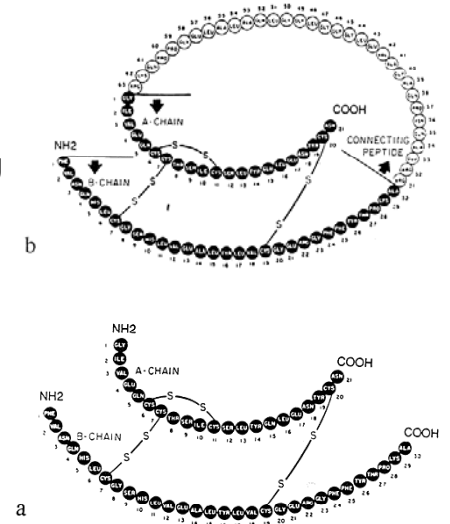
Otázka – jak se dostává glukóza do buňky ???



7

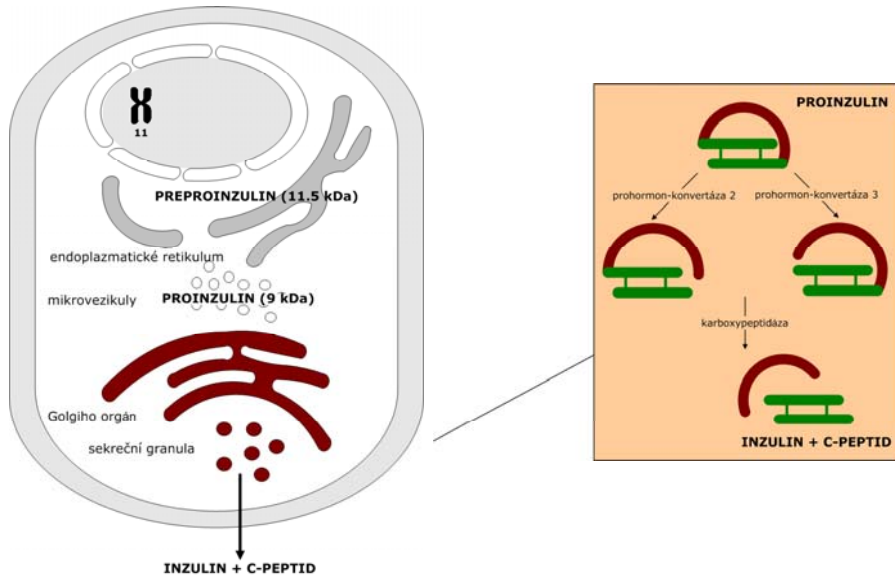
Inzulin

- exocytózou do portální krve
 - 50% odbouráno při prvním průchodu játry
- denní produkce ~20-40 U
 - 1/2 bazální sekrece
 - 1/2 stimulovaná
- bazální sekrece pulzatilní
 - 5-15 min intervaly
- stimulovaná – glukóza, AK, MK, GIT hormony
 - časná fáze (hotový inzulin)
 - pozdní fáze (syntéza de novo)

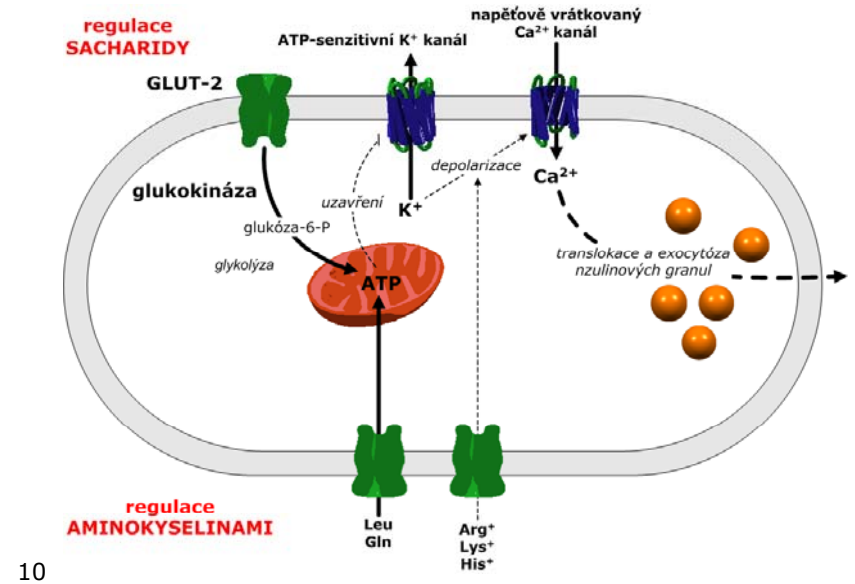


8

Syntéza inzulínu

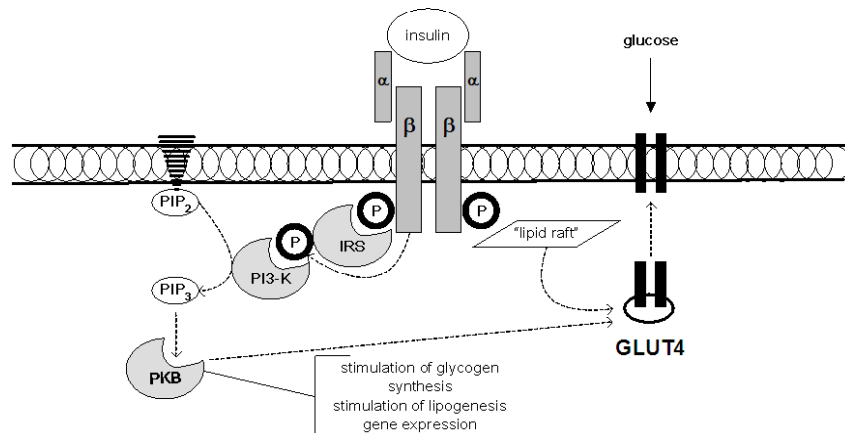


Vztah glykémie - sekrece inzulínu



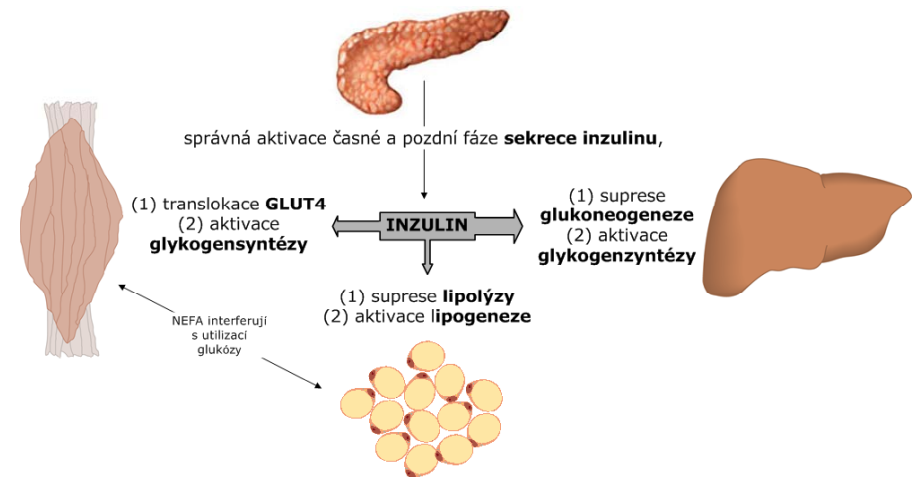
10

Inzulinový receptor



11

Metabolický efekt inzulínu



12

Z hlediska působení inzulínu rozeznáváme tkáně:

- **inzulindependentní**
 - **svalová a tuková tkáň**
 - integrace GLUT4 do cytoplazmatické membrány
 - facilitovaná difuze glukózy a následná tvorba zásob
 - **játra**
 - stimulace glykogenolýzy
 - inhibice glukoneogeneze
- **non-inzulin dependentní**
 - **všechny tkáně** (vč. svalů, tuku a jater)
 - transport glukózy závisí
 - ☛ na koncentračním spádu
 - ☛ hustotě transportérů (GLUT1, 2, 3, 5, ...)
 - ☛ intenzitě glykolýzy

13

Patofyziologie DM

- DM je heterogenní syndrom charakterizovaný **hyperglykemií** způsobenou funkční **deficiencí účinku inzulínu**, a to buď v důsledku jeho úplného chybění nebo periferní rezistence k působení inzulínu
- prevalence DM
 - celkové populaci cca 5%
 - nad 65 let je to již 20%

14

Příčiny inzulínové

- **absolutní**
 - destrukce β buněk Langerhansových ostrůvků
- **relativní**
 - abnormální inzulín
 - abnormální molekula inzulínu (mutace)
 - defektní přeměna preproinzulínu na inzulín
 - cirkulující protilátky proti inzulínu nebo receptoru
 - inzulínová rezistence v cílové tkáni
 - receptorový defekt
 - **post-receptorová porucha**

15

Klasifikace DM

1. Diabetes mellitus 1. typu (T1DM)
2. Diabetes mellitus 2. typu (T2DM)
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-Mendenhallův syndrom, lipoatrofický 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

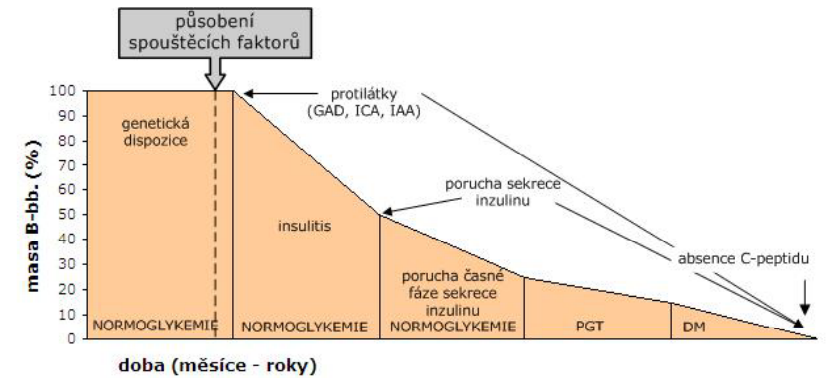
T1DM (dříve IDDM)

- 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 (VNTR)
 - v obou případech je důsledkem nedostatečná delece autoreaktivních T-lymfocytů v thymu a navození imunologické tolerance
- **cytotoxická autoimunita** (Th1) zprostředkovaná T-lymfocyty
 - časné stadium – zánět (insulitís), poté kompletní destrukce β -bb.
 - tvoří se i **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)
- **spouštěcí faktory** autoimunity – časová a geografická variabilita!!!
 - virová infekce (nejč. zarděnky, spalničky, coxsackie B, CMV, EBV, enteroviry, retroviry)
 - mechanismus není jasný
 - cytolytické (s sekvestrací antigenů)
 - vytvoření neoantigenů
 - molekulární mimikry nebo superantigeny
 - zevní faktory – epidemiologická evidence – nárůst meziroční incidence 3% příliš pro genet. změny
 - proteiny kravského mléka (také experimentálně u BB krys)
 - vitamin D – důvod pro **severojižní gradient**?
 - toxiny (dieta, voda, bakterie)
 - gluten???
- dynamika
 - manifestace obvykle **v dětství** (ale vždy do 30 let), ve většině případů autoimunita dokončena, absolutní **závislost na exogenním inzulinu**



17

Dynamika T1DM



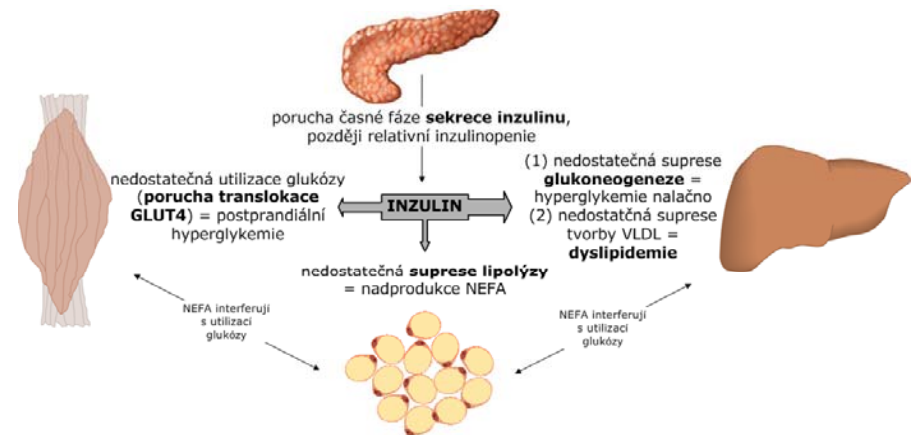
18

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 – kompetice glukózy a TAG (NEFA)!!!
 - inz. sekrece – redukce B-bb. o 20-40% ale 80% redukce uvolňování inzulinu!!!
- komplexní choroba se vším všudy
 - genetická dispozice
 - familiární agregace, neúplná penetrance, fenokopie, genetická heterogenita (lokusová i alelická), polygenní dědičnost
 - významný efekt faktorů zevního prostředí
- manifestace ve stř. a vyšším věku
- 90% jedinců obézních – metabolický syndrom

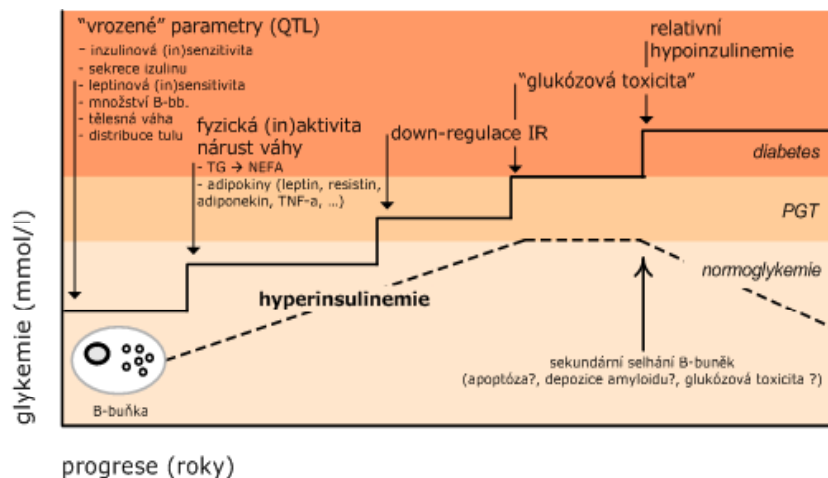
19

Patogeneze T2DM



20

Dynamika T2DM



21

Další typy DM

- **LADA** (Latent Autoimmune Diabetes of 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)
 - positive 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" (vázne 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
 - postižena glukózou stimulovaná tvorba a uvolnění inzulínu a proliferace a diferenciací β-buněk

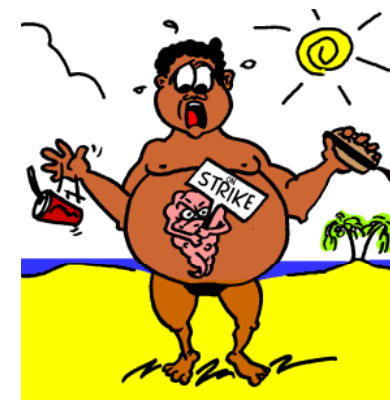
MODY	lokus	gen	produkt	prim. defekt	závažnost	komplikace
1	20q	<i>HNF4A</i>	hepatocyte nuclear factor-4α	pankreas	vyšoká	časté
2	7p	<i>GCK</i>	glukokináza	pankreas/játra	mírná	vzácné
3	12q	<i>TCF1 (HNF1A)</i>	hepatocyte nuclear factor-1α	pankreas/ledviny	vyšoká	časté
4	13q	<i>IPF1</i>	insulin promoter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

23



24

Akutní a pozdní komplikace diabetu



25

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

OSMOLARITA = 2 Na⁺ + urea + glukóza

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

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

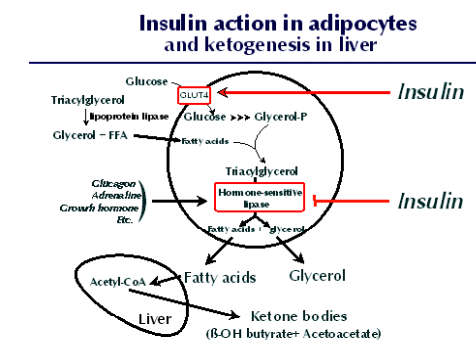
26

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 parodontóza
- 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)

27

Diabetická ketoacidóza



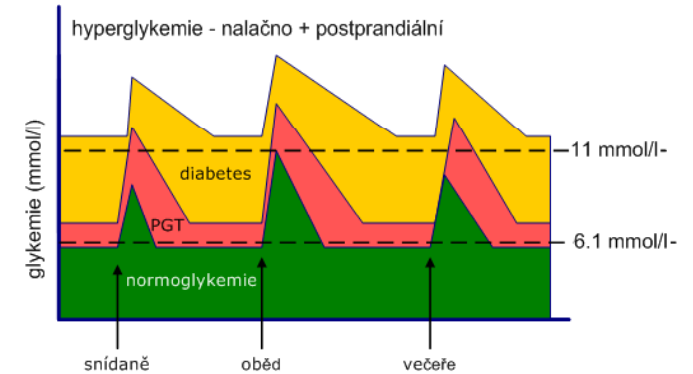
28

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
- komplikace zvyšují
 - **morbidity**
 - porucha zraku až oslepnutí, renální selhání, ulcerace, amputace končetin, kardiovaskulární příhody
 - ... **mortalitu** diabetiků
 - a zhoršují **kvalitu života**
 - prevalence
 - retinopatie ~30%/20 letch, (5% oslepně)
 - nefropatie ~35%/20 letch
 - neuropatie ~50%/20 letch

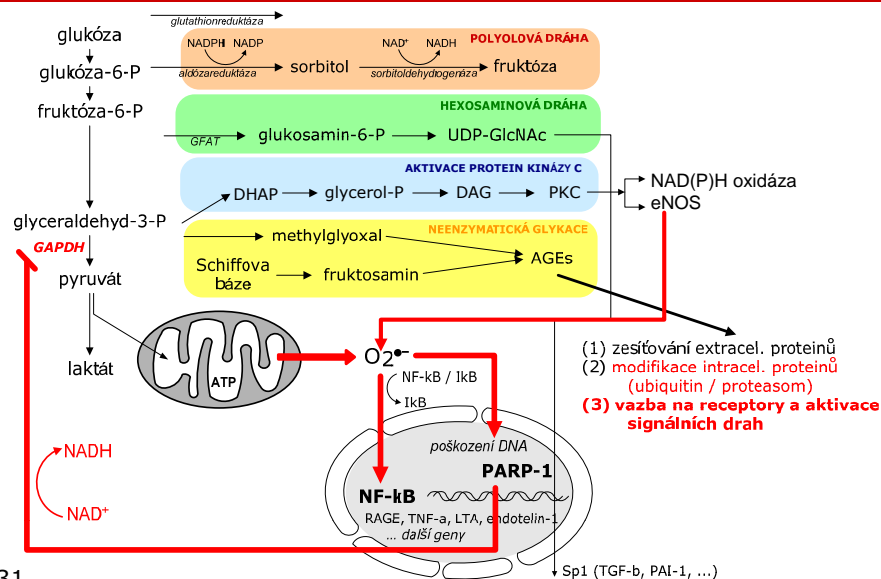
29

Chronická hyperglykemie



30

Patogeneze komplikací



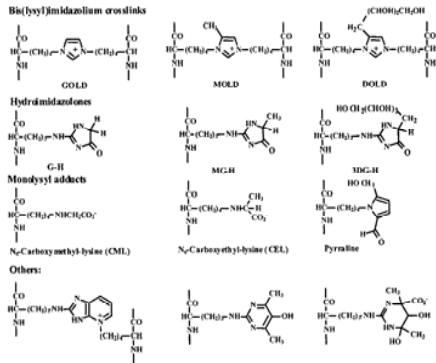
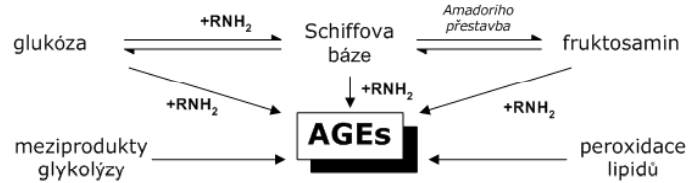
31

Patogeneze komplikací - shrnutí

- v patogenezi diabetických komplikací hrají klíčovou roli:
 - neregulovaný příjem glukózy buňkami některých tkání (např. endotel) a následná nadprodukce ROS v dýchacím řetězci mitochondrií
 - relativní inhibice glykolýzy na úrovni GAPDH s následnou metabolizací glukózy alternativními drahami
 - produkty a meziprodukty těchto srah mohou být toxické, měnit expresi genů, popř. spotřebovávat kofaktory nutné pro jiné reakce
 - nadprodukce AGEs a jejich vazba na receptory (RAGE) amplifikuje poškození vyvolané hyperglykemií
 - společným důsledkem zvýšeného oxidačního stresu je aktivace transkripčního faktoru NF_κB a transkripce prozánětlivých genů
 - hyperglykemie = chronický zánět

32

Pokročilé produkty glykace (AGEs)



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

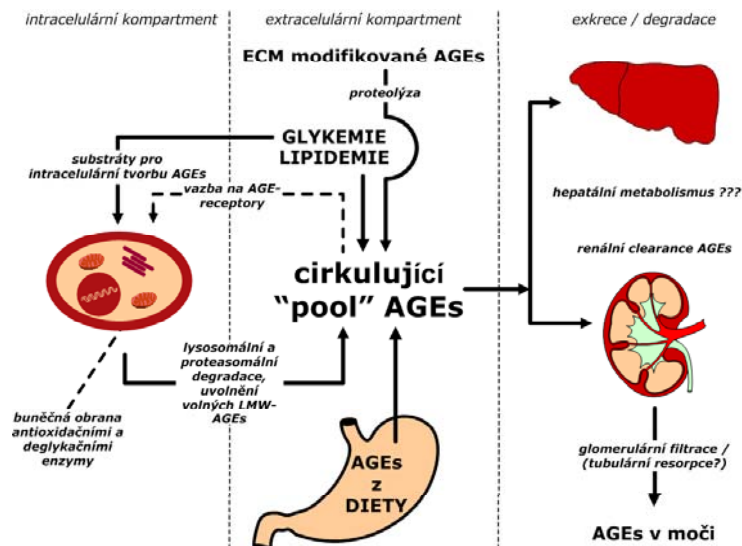
33

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)

Kinetika AGEs v organismu



35