

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 mmol/l
 - náhodná = kdykoliv během dne bez ohledu na poslední jídlo
 - klasické symptomy = 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**
 - 75g glukózy rozpuštěné ve vodě



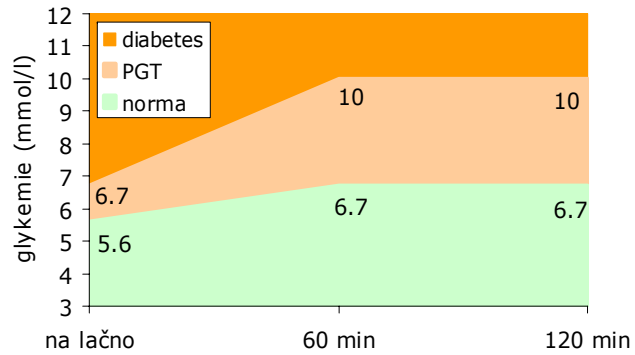
3

Interpretace glykemie

- FPG:**
 - < 5.6 mmol/l = normální glykemie
 - $5.6 - 6.7$ mmol/l = PGT (porušená glukózová tolerance)
 - ≥ 6.7 mmol/l = diabetes
- oGTT – 2h PG:**
 - < 6.7 mmol/l = normální glukózová tolerance
 - $6.7 - 11$ mmol/l = PGT
 - ≥ 11 mmol/l = diabetes

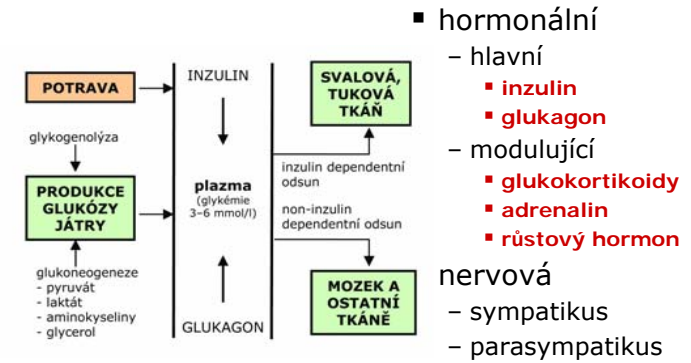
4

Orální glukózový toleranční test (oGTT)



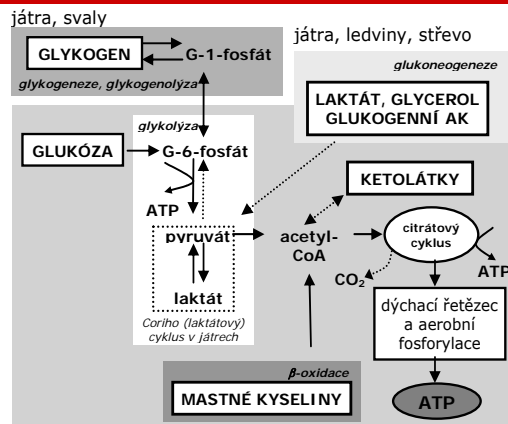
5

Regulace glykemie



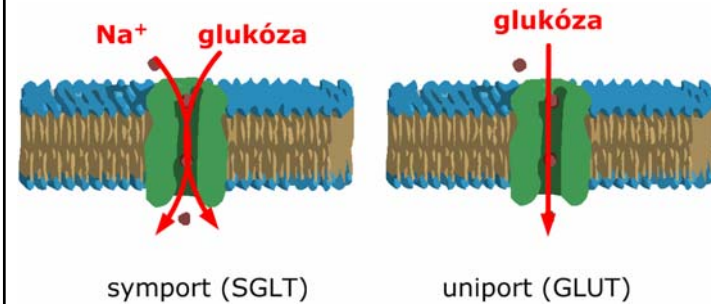
6

Vzájemné přeměny látek v intermediárním metabolismu



7

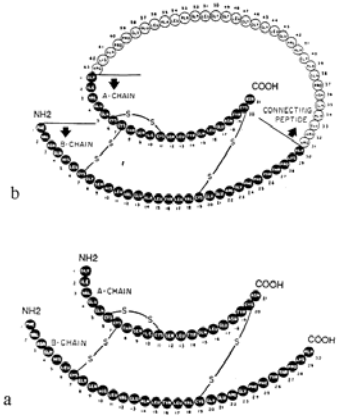
Otázka – jak se dostává glukóza do buňky ???



8

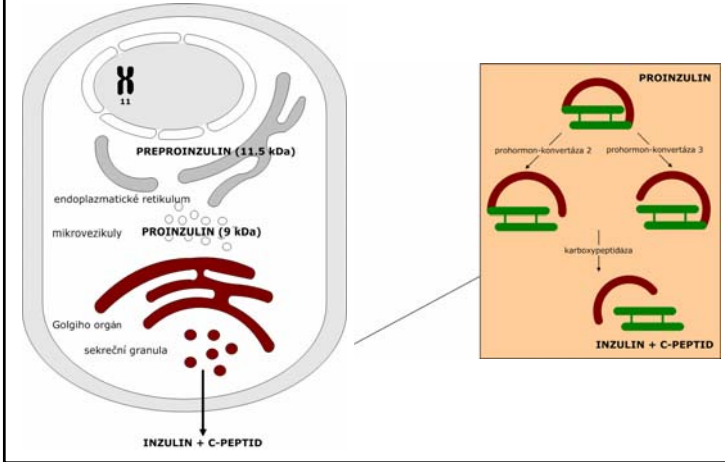
Inzulin

- 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)

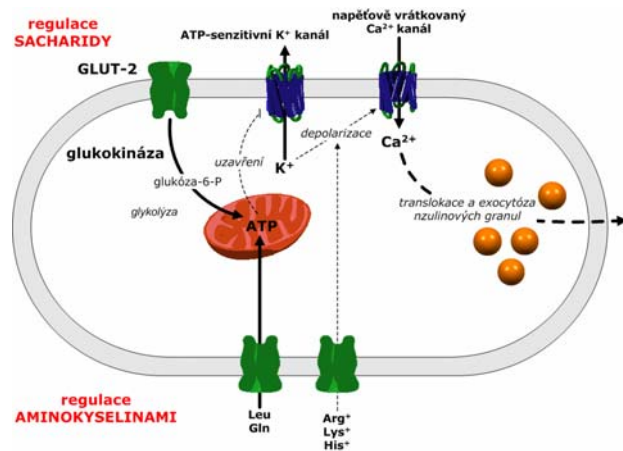


9

Syntéza inzulinu

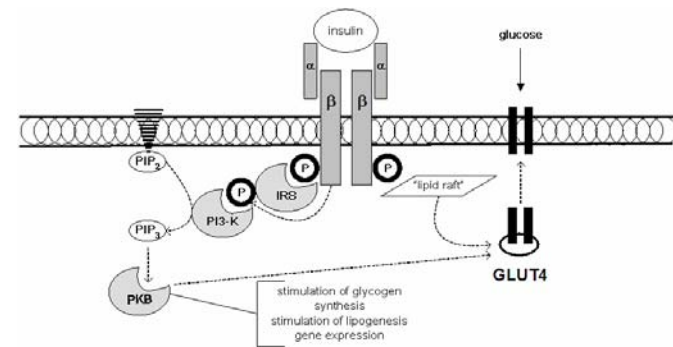


Vztah glykemie - sekrece inzulinu



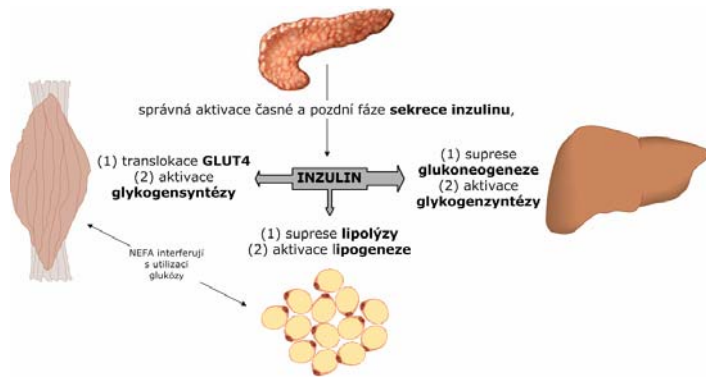
11

Inzulinový receptor



12

Metabolický efekt inzulínu



13

Z hlediska působení inzulínu

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

14

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%

15

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**

16

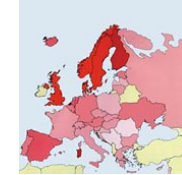
Klasifikace DM

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-Mendenhalův syndrom, lipotrofní 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

17

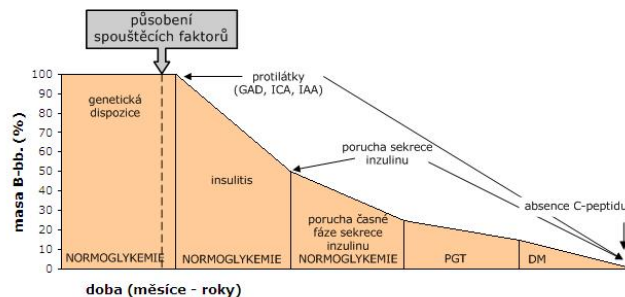
T1DM (dříve IDDM)

- 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 (VNTR)
 - v obou případech je důsledkem nedostatečná destrukce autoreaktivních T-lymfocytů v thymu a navození imunologické tolerance
- **cytotoxická autoimunita** (Th1) zprostředkovaná T-lymfocyty
 - časně stadium – zánět (insulitida), 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** – spidemiologická evidence – nárůst meziroční incidence 3% příliš pro genet. změny
 - proteiny kravského mléka (také experimentálně u BB krys)
 - vitamin D – důvod pro **severojižní gradient**?
 - toxiny (dřeva, voda, bakterie)
 - gluten???
- **dynamika**
 - manifestace obvykle **v dětství** (ale vždy do 30 let), ve většině případů autoimunita dokončena, absolutní **závislost na exogenním inzulínu**



18

Dynamika T1DM



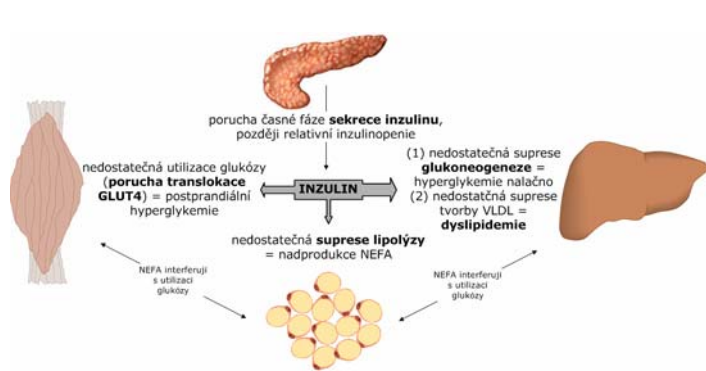
19

T2DM (dříve NIDDM)

- základní patofyziologickým faktorem je nerovnováha mezi sekrecí a účinkem inzulínu
 - při manifestním T2DM je **současně přítomná inzulínová rezistence a porucha sekrece inzulínu**
 - 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 inzulínu!!!
- 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 středním a vyšším věku
- 90% jedinců obézních – metabolický syndrom

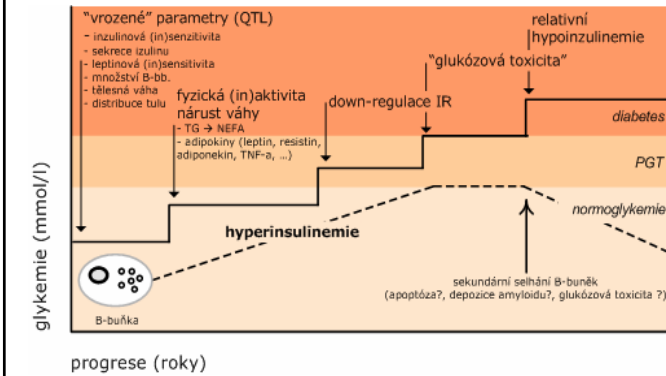
20

Patogeneze T2DM



21

Dynamika T2DM



22

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)
 - 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 době 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
 - postižená glukózou stimulovaná tvorba a uvolnění inzulínu a proliferace a diferenciací β-buněk

MODY	lokus	gen	produkt	prim. defekt	závažnost	komplikace
1	20q	HNF4A	hepatocyte nuclear factor-4α	pankreas	vyšoká	časté
2	7p	GCK	glukokináza	pankreas/játra	mírná	vzácně
3	12q	TCF1 (HNF1A)	hepatocyte nuclear factor-1α	pankreas/ledviny	vyšoká	časté
4	13q	IPF1	insulin promoter factor-1	pankreas	vyšoká	?
5	17q	TCF2 (HNF4B)	hepatocyte nuclear factor-1β	pankreas/ledviny	vyšoká	renální
6	2q32	NEUROD1	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 náhodně zjištění	pozvolná
Autoimunitní proces	ano	ne	ne
Inzulínová rezistence	ne	ano	ne
Závislost na inzulínu	ano	ne	ne
Spojení s obezitou	ne	ano	ne

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 (sepsy, šok, srdeční selhání)

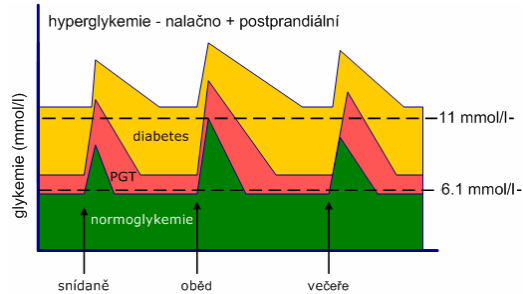
27

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 letech, (5% oslepné)
 - nefropatie ~35%/20 letech
 - neuropatie ~50%/20 letech

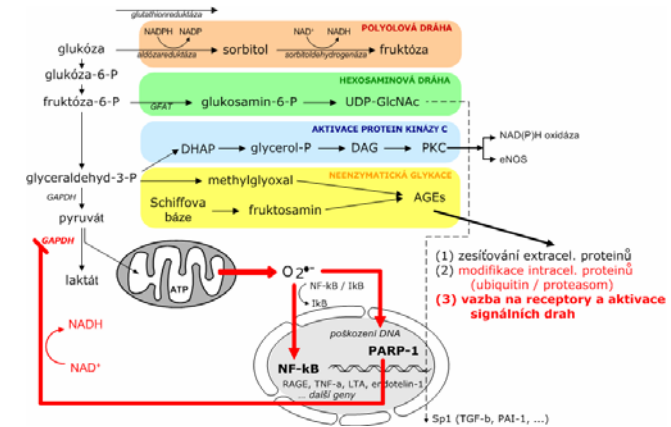
28

Chronická hyperglykemie



29

Patogeneze komplikací



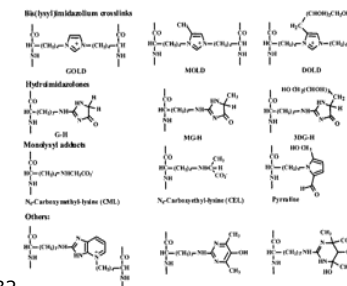
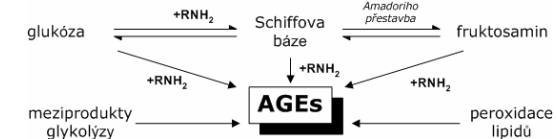
30

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

31

Pokročilé produkty glykace (AGEs)



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

32

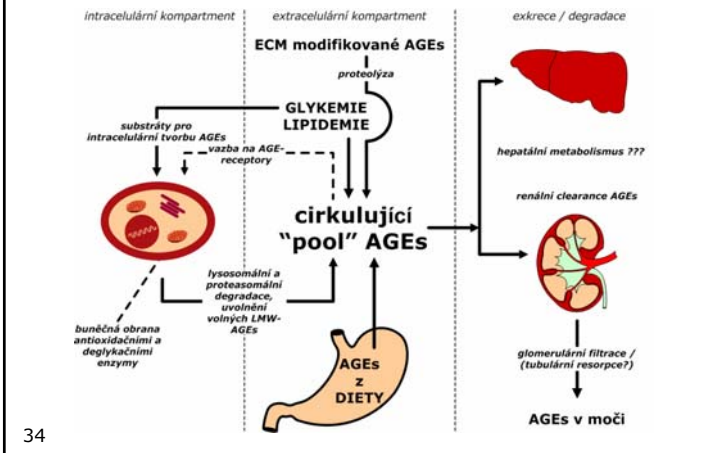
Maillardova reakce – AGEs v dietě



- 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



34



35