

Diabetes mellitus

Praktické cvičení – experimentální DM u laboratorního zvířete



Definice DM

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

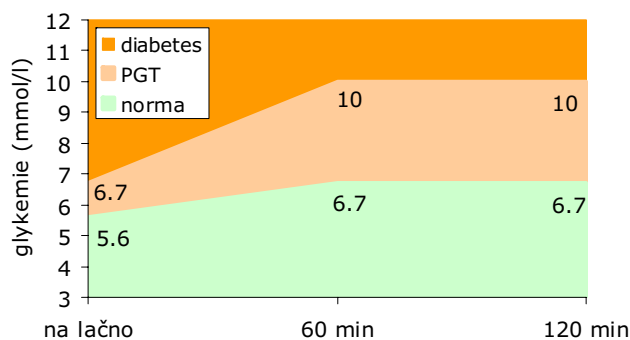
Diagnostika DM

- (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

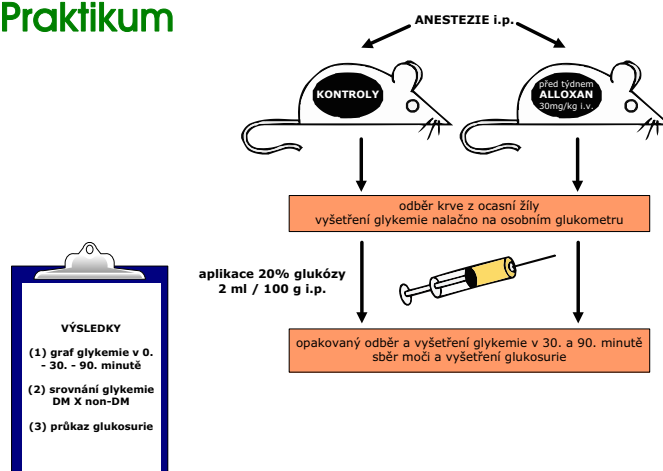
Interpretace glykemie

- 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

Orální glukózový toleranční test



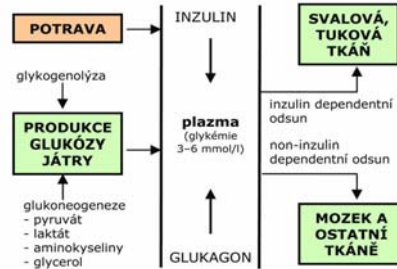
Praktikum



Patofyziologie diabetu mellitus

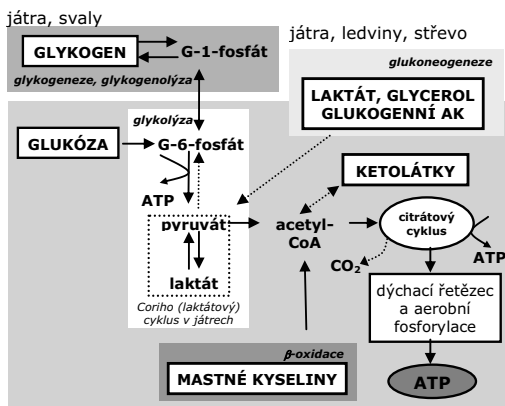


Regulace glykemie



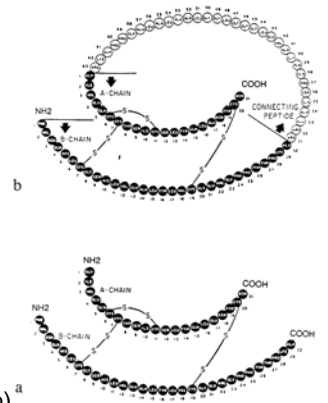
- hormonální
 - hlavní
 - inzulín
 - glukagon
 - modulující
 - glukokortikoidy
 - adrenalin
 - růstový hormon
- nervová
 - sympatikus
 - parasympatikus

Vzájemné přeměny látek v intermediárním metabolismu

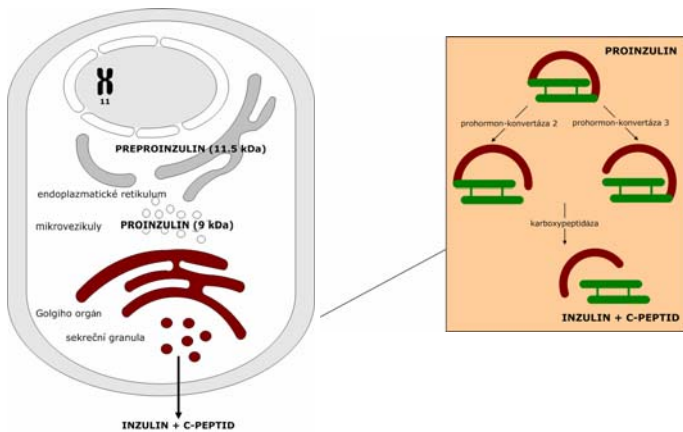


Inzulín

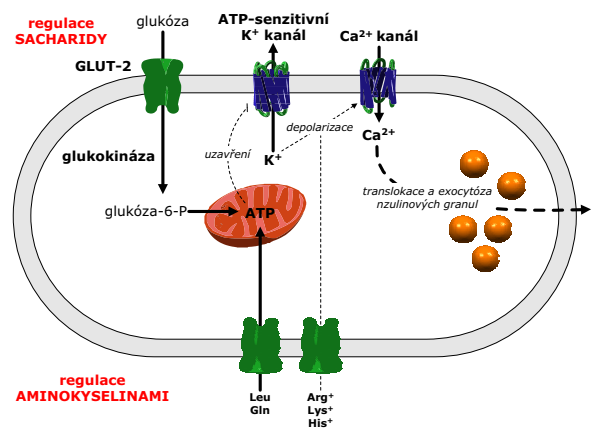
- exocytózou do portální krve
 - 50% odbouráno při prvním průchodu játry
- denní produkce ~20-40 U
 - 1/2 bazální sekrece
 - 1/2 stimulovaná
- bazální sekrece pulzativní
 - 5-15 min intervaly
- stimulovaná – glukóza, AK, MK, GIT hormony
 - časná fáze (hotový inzulín)
 - pozdní fáze (syntéza *de novo*)



Syntéza inzulínu

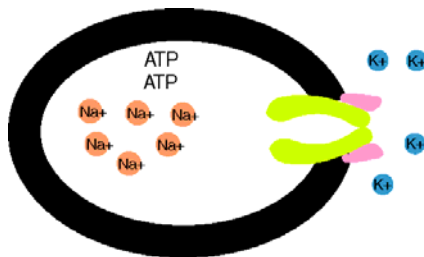


Vztah glykemie - sekrece inzulínu

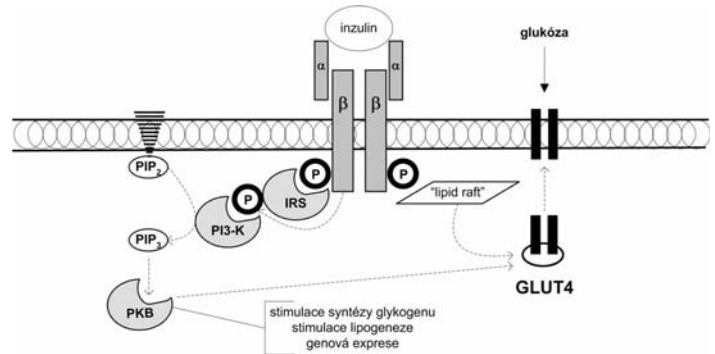


Oboustranný vztah inzulin ↔ K⁺

- vzestup intracelulárního K⁺ reguluje sekreci inzulinu
 - ATP-senzitivní K⁺ kanály (viz předešlý obrázek)
- inzulin snižuje extracelulární K⁺ stimulací Na⁺/K⁺ ATP-ázy



Inzulinový receptor



Z hlediska působení inzulinu 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-inzulindependentní**
 - všechny tkáně (vč. svalů, tuku a jater)
 - transport glukózy závisí
 - na koncentračním spádu
 - hustotě transportérů (GLUT1, 2, 3, 5, ...)
 - intenzitě glykolýzy

Patofyziologie - diabetes mellitus

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

Příčiny inzulinové deficiencie

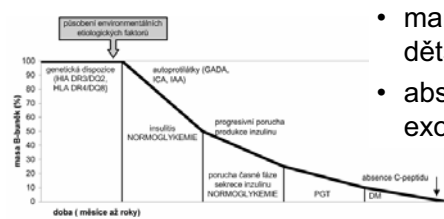
- absolutní**
 - destrukce β buněk Langerhansových ostrůvků
- relativní**
 - abnormální inzulin
 - abnormální molekula inzulinu (mutace)
 - defektní přeměna preproinzulinu na inzulin
 - cirkulující protilátky proti inzulinu nebo receptoru
 - inzulinová rezistence v cílové tkáni
 - receptorový defekt
 - **postreceptorová porucha**

Klasifikace DM

I. DIABETES MELLITUS
Diabetes mellitus typu 1 (T1DM)
Diabetes mellitus typu 2 (T2DM)
Gestační diabetes mellitus
Další specifické typy
- genetické defekty funkce β buněk (zejm. MODY)
- geneticky založené abnormality inzulinového receptoru
- choroby exokrinního pankreatu
- endokrinopatie
- iatrogenní
- některé další genetické syndromy
II. PORUŠENÁ GLUKÓZOVÁ TOLERANCE (PGT)
- s obezitou
- bez obezity
- spojená s jinými syndromy a stavy

DM 1. typu (dříve IDDM)

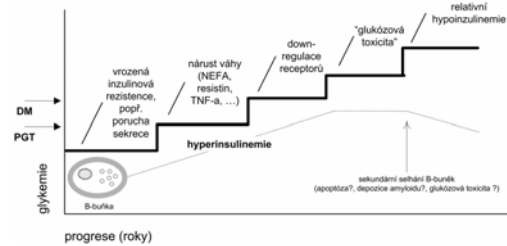
- selektivní **destrukce** β -bb LO (a **disponovaných** jedinců)
 - chrom. 6 - HLA (DR3-DQ2 a DR4-
 - chrom. 11 - gen pro inzulin (VNTR)
- **autoimunita**
 - provokace infekcí (viry)
 - zprostředkovaná T-lymfocyty, ale tvoří se i protilátky proti β buňkám (ICA, GAD)



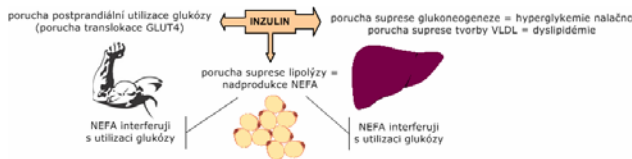
- manifestace obvykle v dětství
- absolutní závislost na exogenním inzulinu

DM 2. typu (dříve NIDDM)

- nerovnováha mezi sekrecí a účinkem inzulinu
- genetická predispozice – **polygenní**
 - inzulinová rezistence
 - porucha sekrece
- při manifestním T2DM **současně přítomná inzulinová rezistence i porucha sekrece inzulinu**
 - v důsledku faktorů zevního prostředí
 - typicky ve středním věku
- 90% jedinců obézních – metabolický syndrom



Inzulinová rezistence



- stav, kdy fyziologické množství inzulinu nevyvolá adekvátní odpověď
- vede ke kompenzatornímu **hyperinzulinismu**
- ten dále zhoršuje situaci **down-regulací** inzulinových receptorů

Maturity-onset diabetes of the young (MODY1-6)

- skupina **monogenních** autozomálně dominantních typů DM
- manifestace v dětství, adolescenci či časně dospělosti
 - familiární výskyt diabetu s mendelistickým přenosem
- 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 inzulinu)
 - 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 inzulinu a proliferace a diferenciaci β -buněk

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 inzulinu	ano	ne	ne
Spojení s obezitou	ne	ano	ne

Klinický obraz manifestního DM

- důsledkem vzestupu **osmolality 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**
 - terapií biguanidy (typ perorálních antidiabetik)
 - přidruženými hypoxickými stavy (sepsa, šok, srdeční selhání)

Pozdní projevy (komplikace) DM

- 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

Patogeneze komplikací

