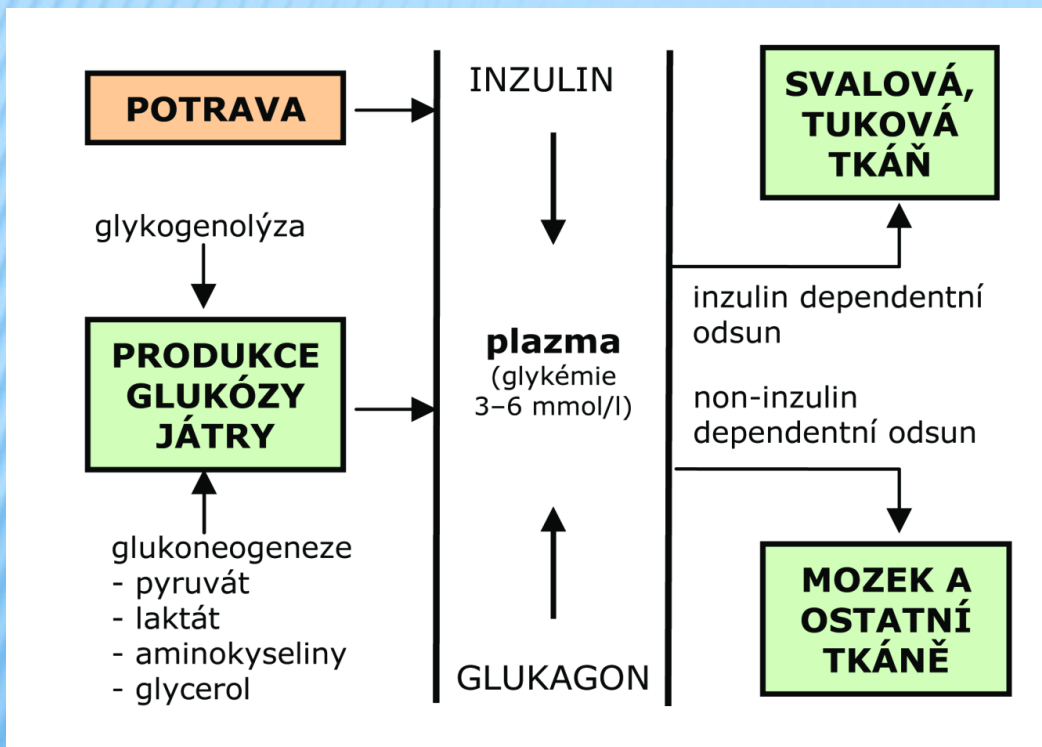


METABOLISMUS CUKRŮ. DIABETES MELLITUS

NT – 9. 3. 2017

REGULACE GLYKEMIE



× hormonální

+ hlavní

× **inzulin**

× **glukagon**

+ modulující

× **glukokortikoidy**

× **adrenalin**

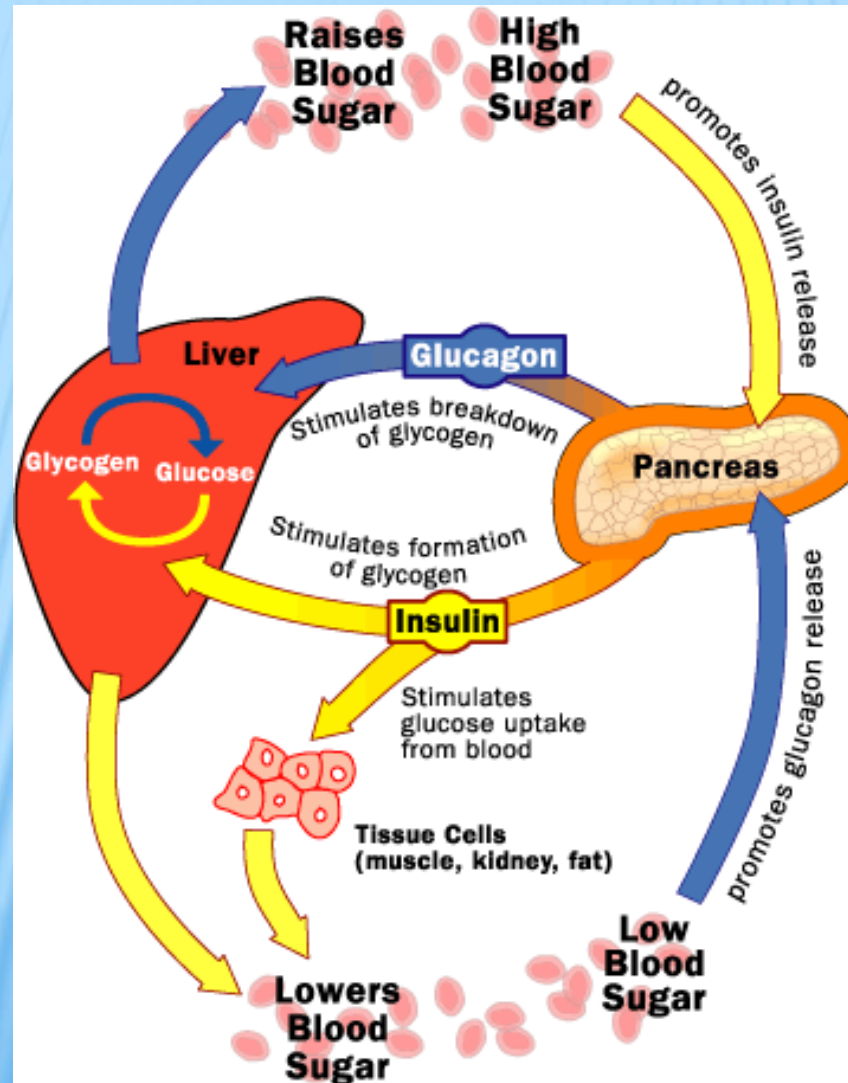
× **růstový hormon**

× nervová

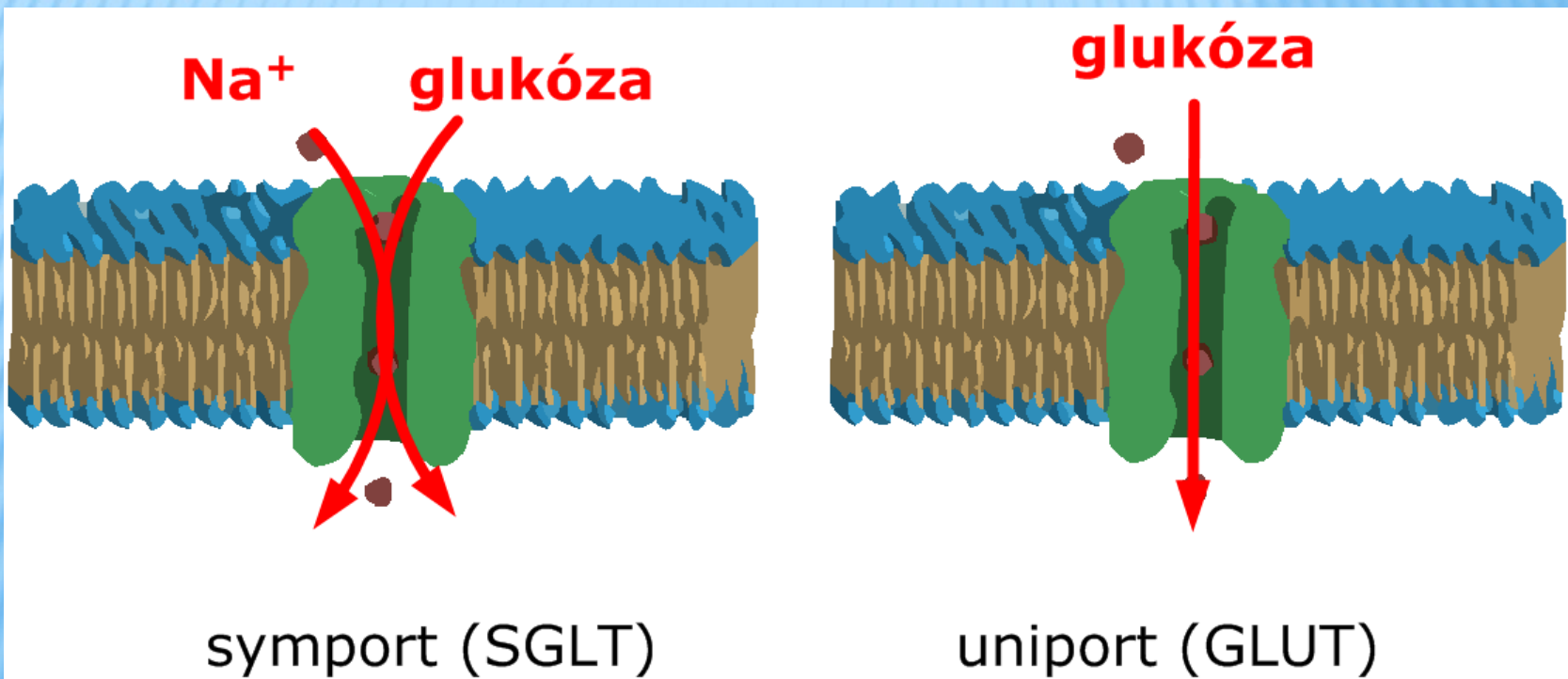
+ sympatikus

+ parasympatikus

KONTRAREGULACE INZULIN/GLUKAGON

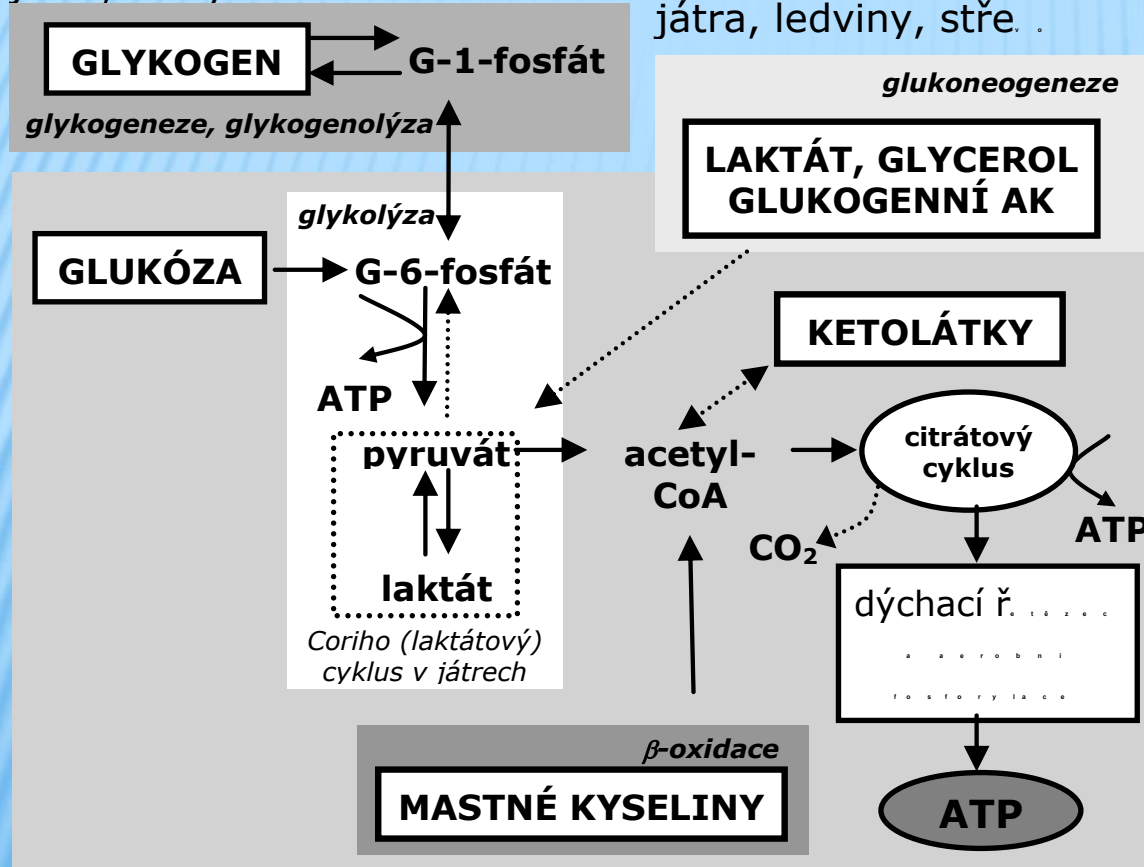


JAK SE DOSTÁVÁ GLUKÓZA DO BUŇKY ???



VZÁJEMNÉ PŘEMĚNY LÁTEK V INTERMEDIÁRNÍM METABOLIZMU

játra, svaly

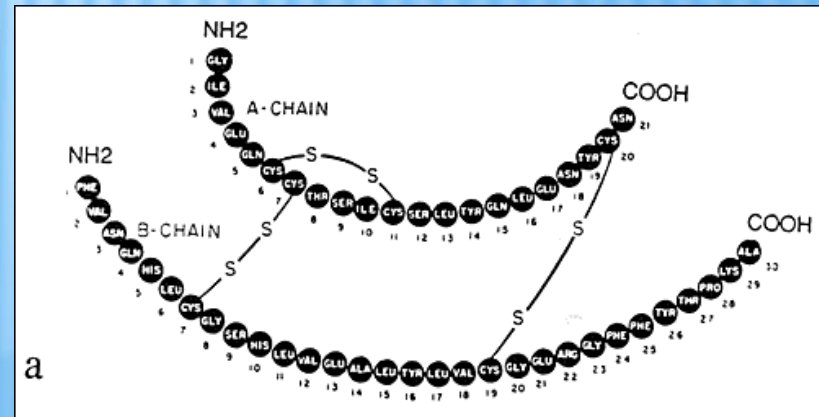
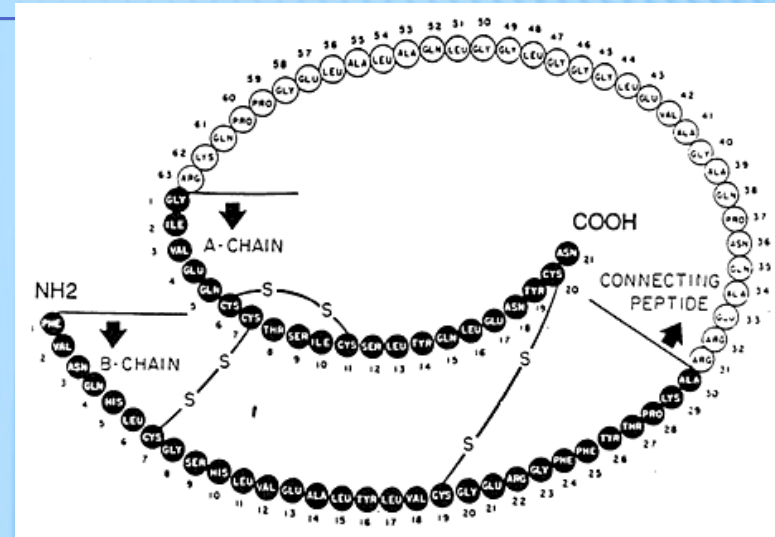


× zopakovat!!!

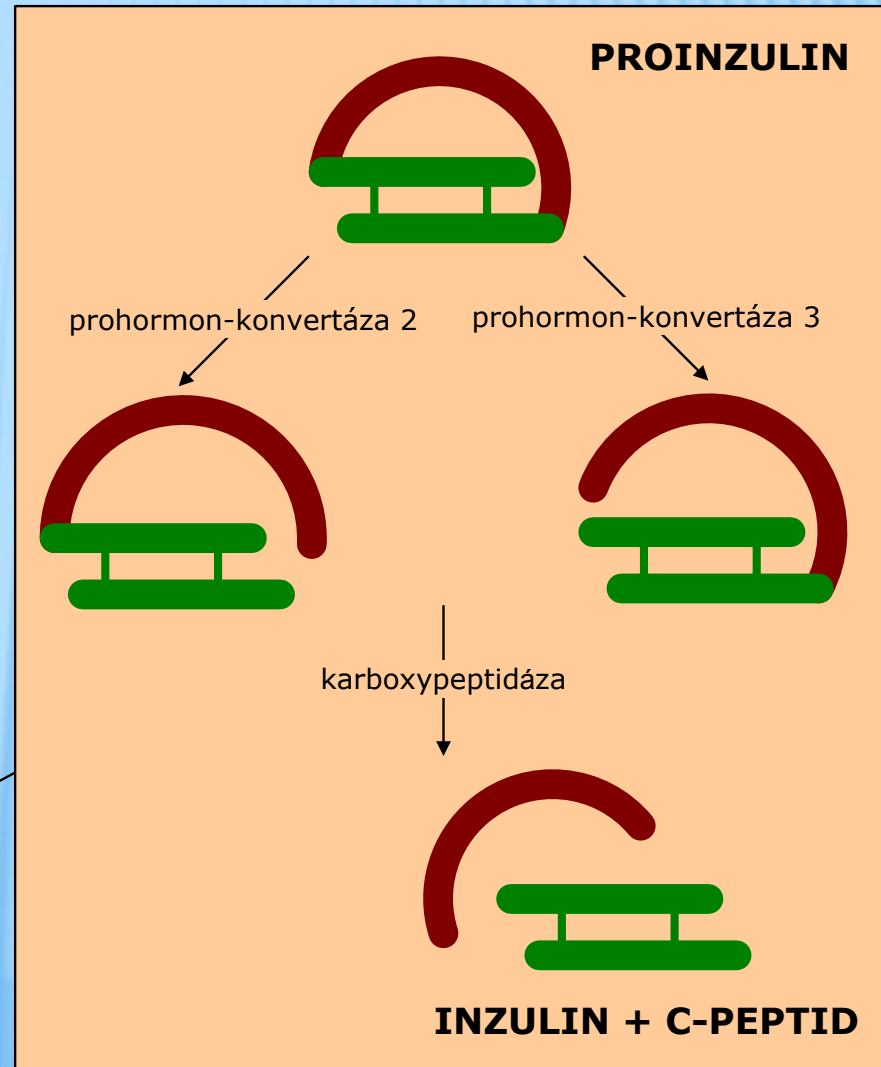
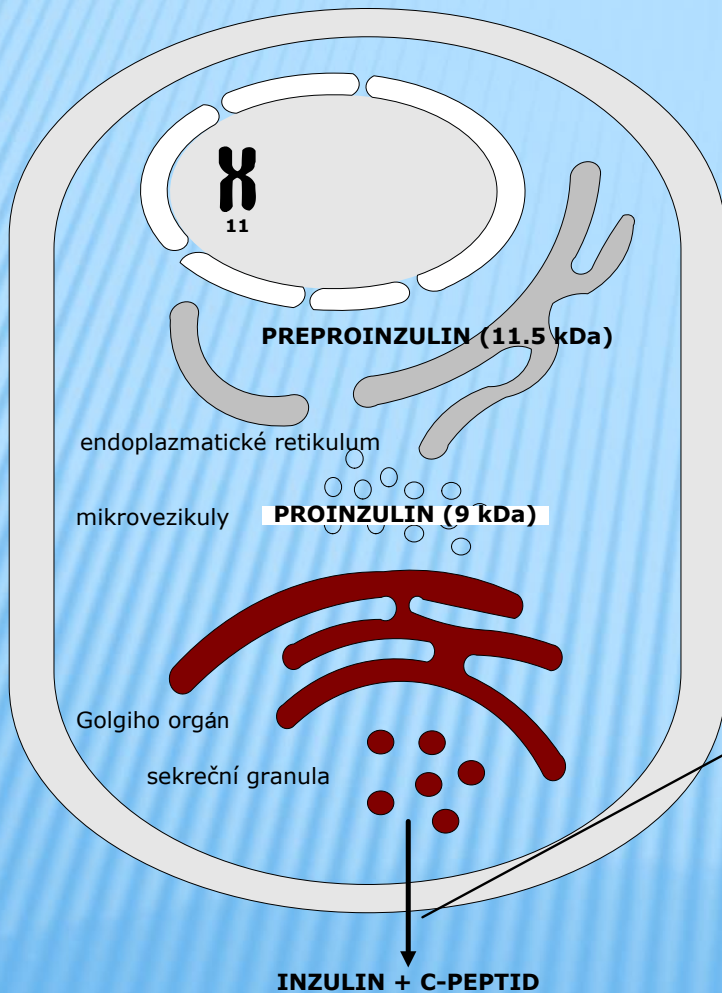
- + intermediární metabolismus, citrátový cyklus, ox. fosforylace
- + glukoneogeneze není prostým obrácením reakcí glykolýzy
- + min. glykolýza je nezbytná pro metabolismus MK (a AK)
- + cyklus glukózy a MK (Randlův) ve svalu
- + lipolýza
- + ketogeneze

INZULIN

- × exocytózou z B-bb LO do portální krve
 - + 50% inzulínu (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 inzulín v sekrečních granulech)
 - * pozdní fáze (packing & syntéza de novo)
 - × nutná pro normální odsun Glc do inzulín-dependentních tkání
- × stimulace sekrece
 - + <<<glukóza
 - + <<aminokyseliny
 - + <GIT hormony (inkretiny)
 - +/-FFA
 - × variabilně a pouze v součinnosti s Glc! inzulín funguje rovněž jako periferní mediátor sytosti, dosahování sytosti po mastných jídlech je opožděno

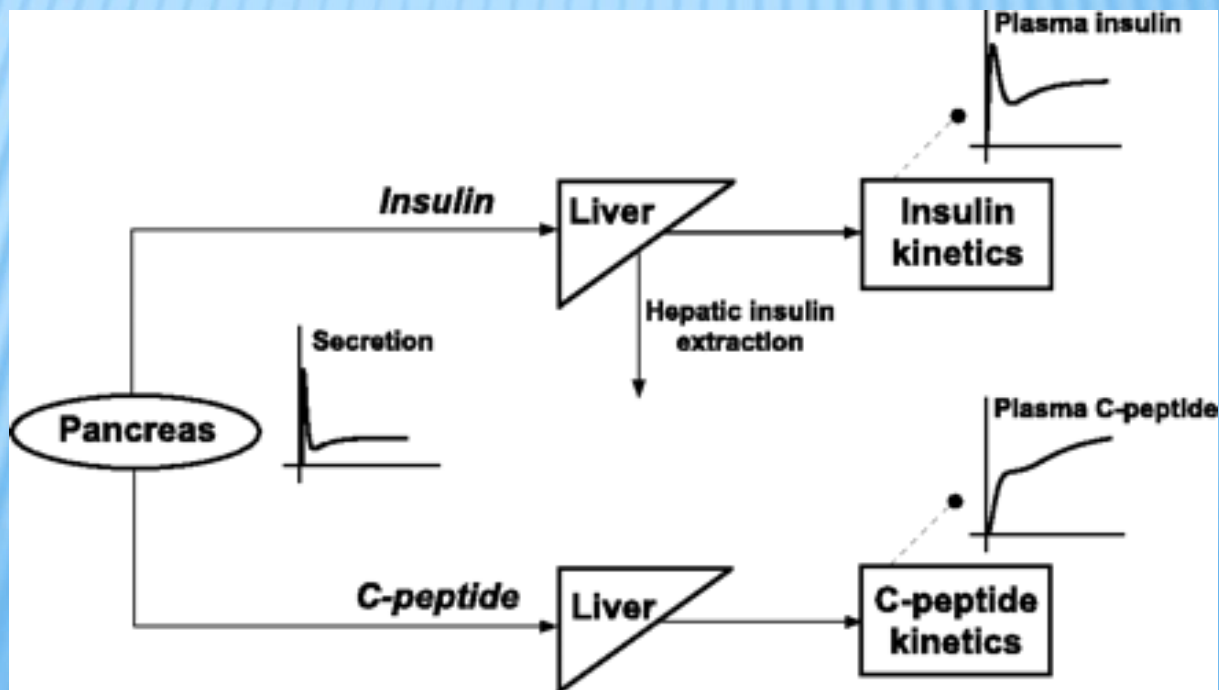
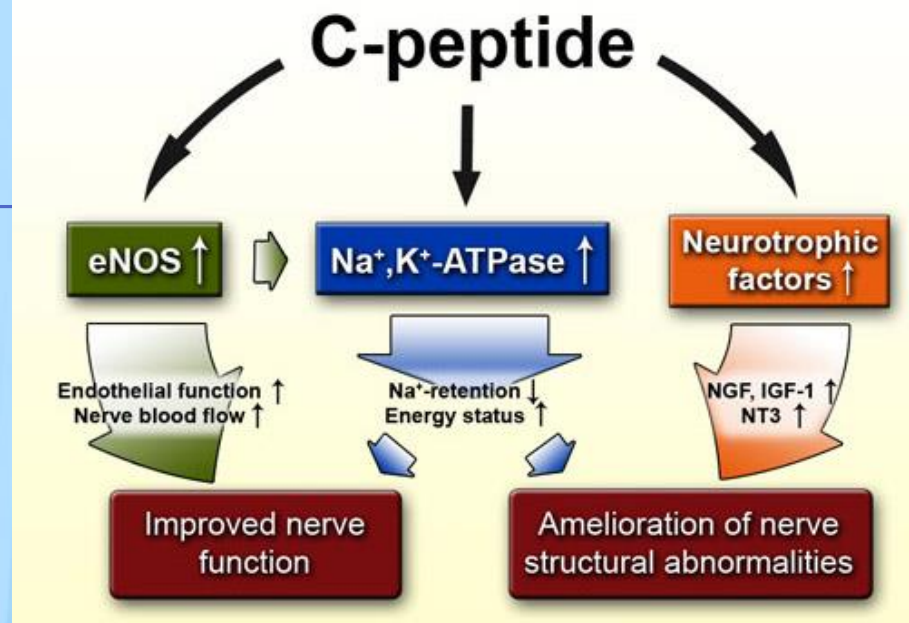


SYNTÉZA INZULINU

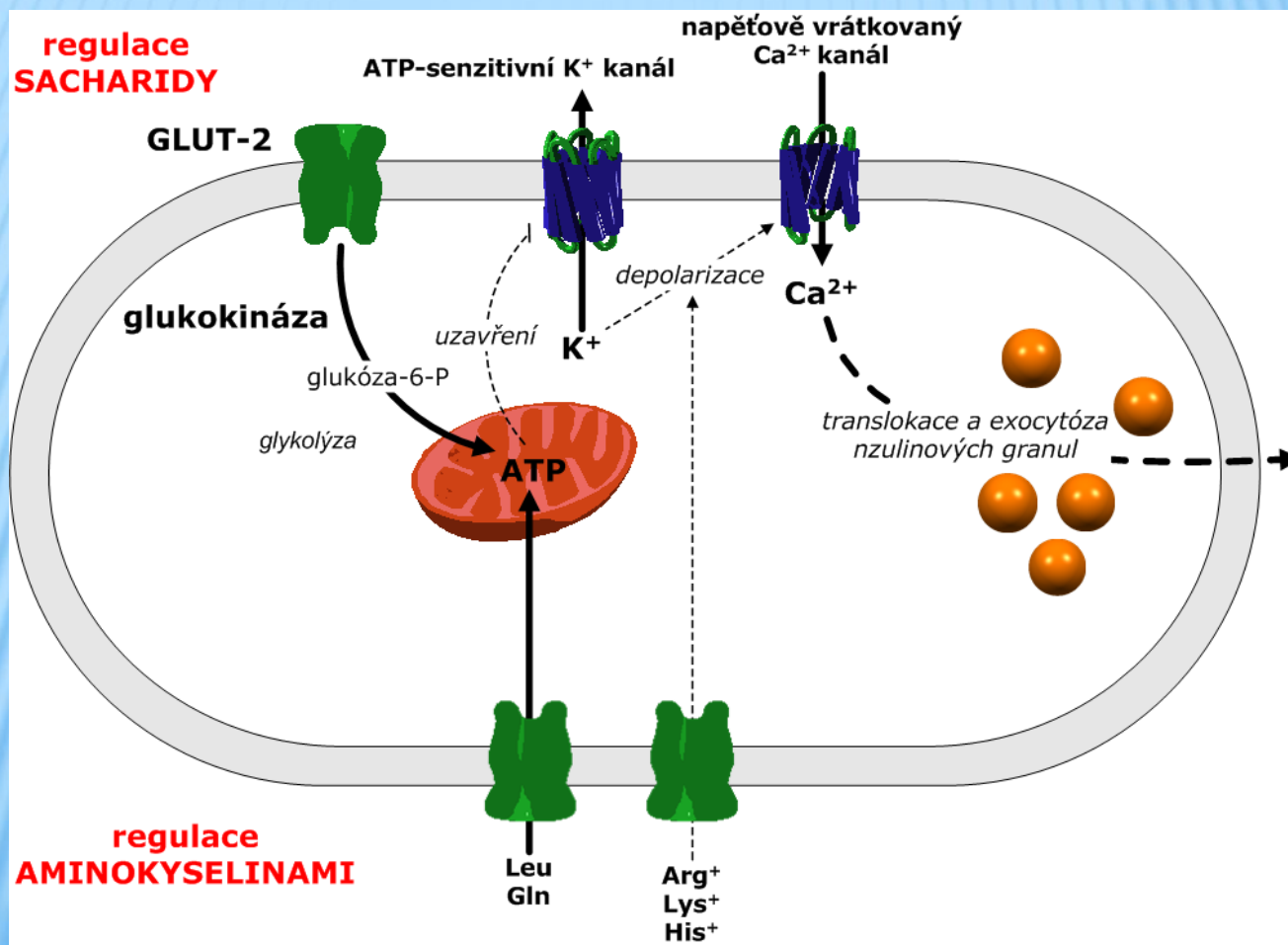


C PEPTID

- aktivita
 - určité příznivé efekty na cévní stěnu (oxid dusnatý)
- zejm. diagnostické využití
 - Odpovídá množství insulínu**
 - na rozdíl od insulínu C-peptid není degradován z portální krve játry
 - systémová koncentrace reflektuje endogenní produkci insulínu

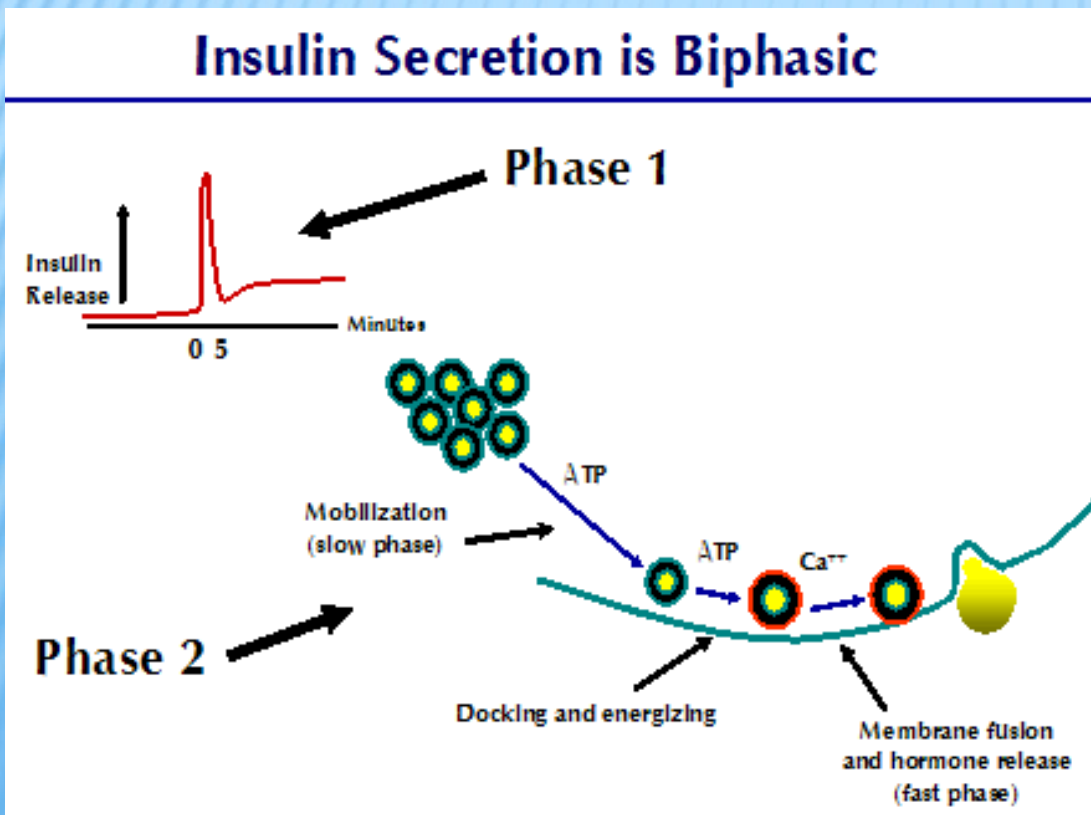
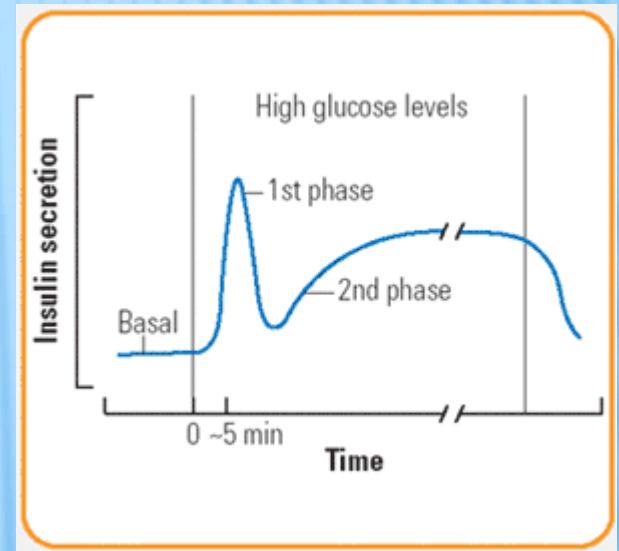


VZTAH GLYKEMIE - SEKRECE INZULINU



STIMULACE EXKRECE INZULINU

- × bifázičnost sekrece inzulínu není zřejmě in vivo tak jednoznačná, záleží hlavně na rychlosti a absolutní velikosti vzestupu glykemie
 - + 1. fáze – Glc/ K_{ATP} -dependentní
 - + 2. fáze – ostatní sekretagoga



Z HLEDISKA PŮSOBENÍ INZULINU ROZEZNÁVÁME TKÁNĚ:

× **inzulin-non-senzitivní** × **inzulin-senzitivní**

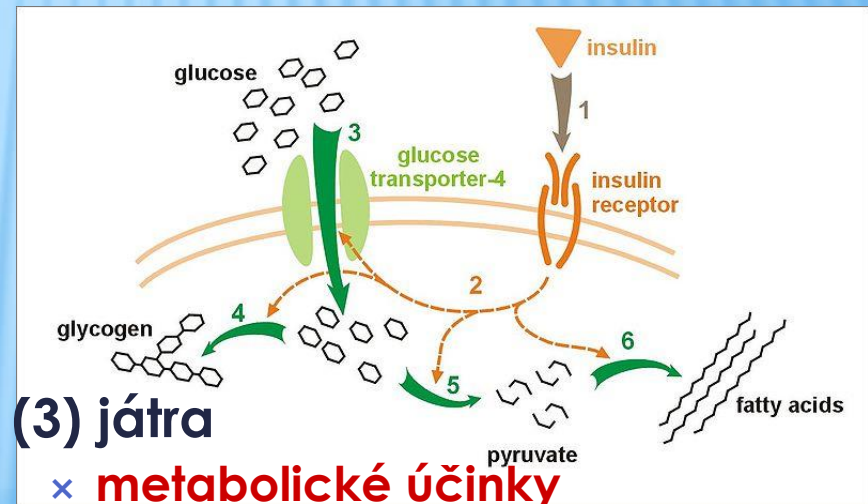
+ **všechny tkáně** (vč. svalů, tuku a jater)

- × 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

+ **(1) svaly a (2) tuk. tkáň**

- × v obou integrace **GLUT4** do cytoplazmatické membrány
- × facilitovaná difúze glukózy a následná tvorba zásob

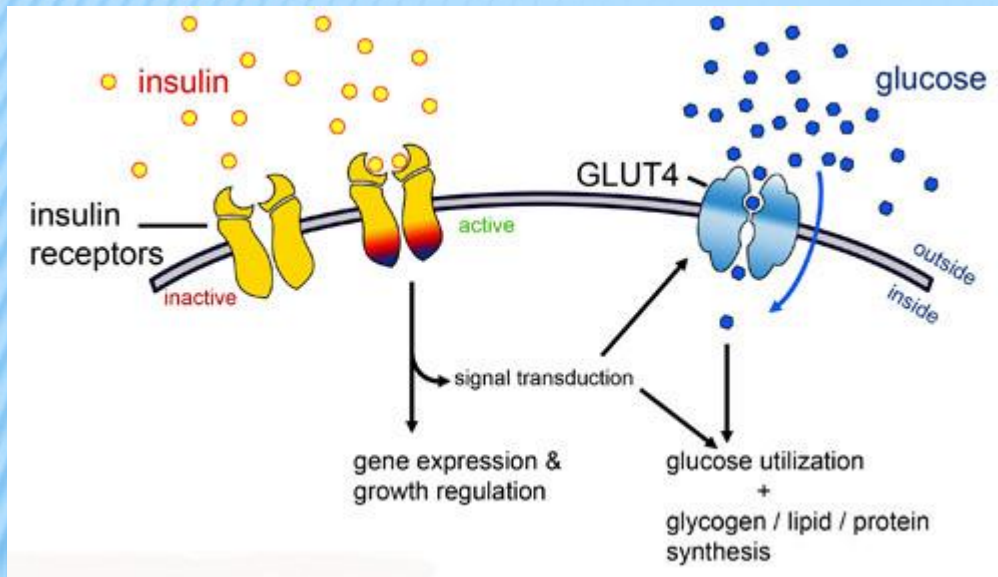


+ **(3) játra**

× **metabolické účinky**

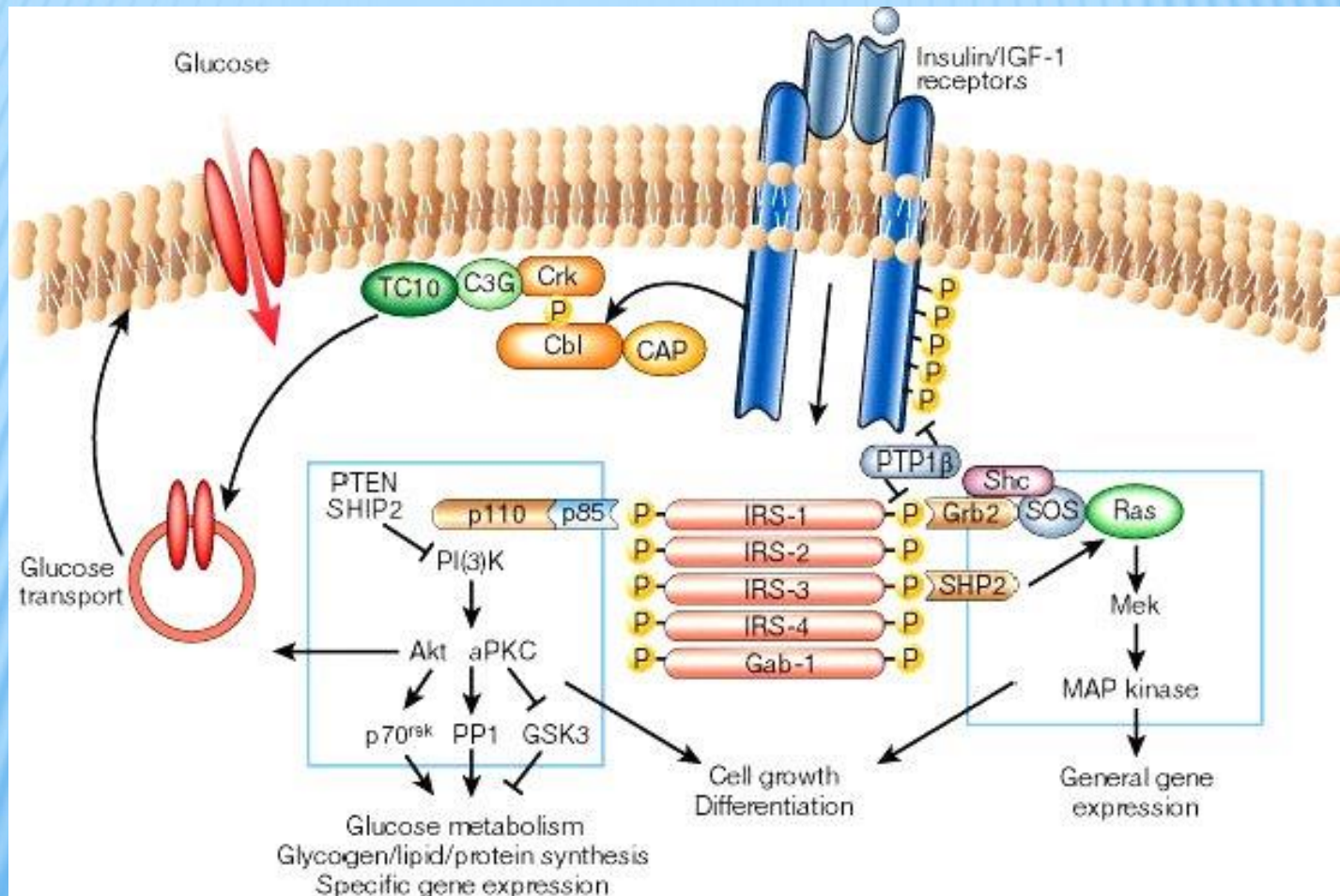
- * stimulace glykogensyntézy
- * inhibice glukoneogeneze

INZULINOVÝ RECEPTOR

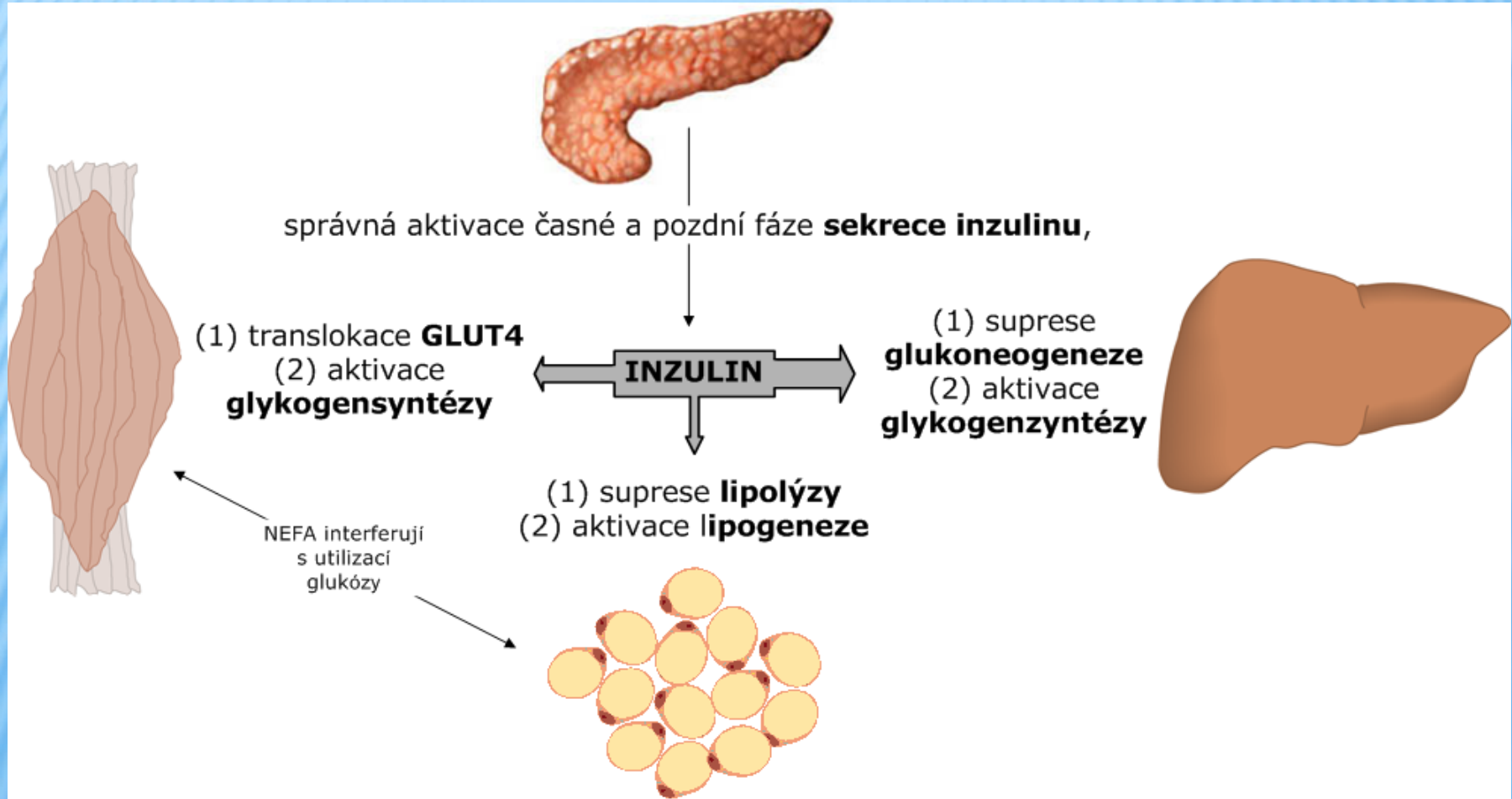


- × inzulínový receptor je Tyr-kináza
- + signální transdukce spočívá v sérii fosforylací intracelulárních proteinů, aktivaci dalších kináz a konečně fosforylací (tj. aktivaci či inhibici) přísl. enzymů
- + hlavní efekty v i-dependentních tkáních
- + (1) ↑ **“uptake” glukózy** = translokace GLUT4
- + (2) metabolický: IRS → PI-3-K → PDK → PKB (=Akt)
 - × → GSK (glykogen-syntáza-kináza) → ↑ **glykogensyntéza**
 - × → cAMP → **inhibice lipolýzy**
 - × ↓ **glukoneogeneze**
- + (3) ↑ gen. exprese (mitogenní)
 - × MAPK → transkripční faktory

INZULINOVÝ RECEPTOR - DETAIL

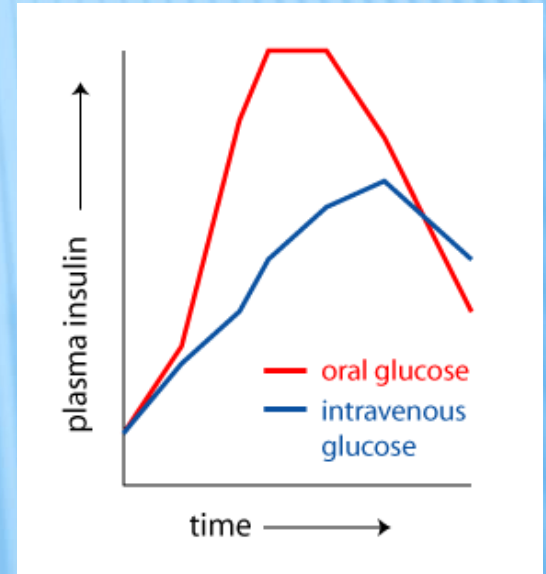


SOUHRN HLAVNÍCH METABOLICKÝCH EFEKTŮ INZULINU



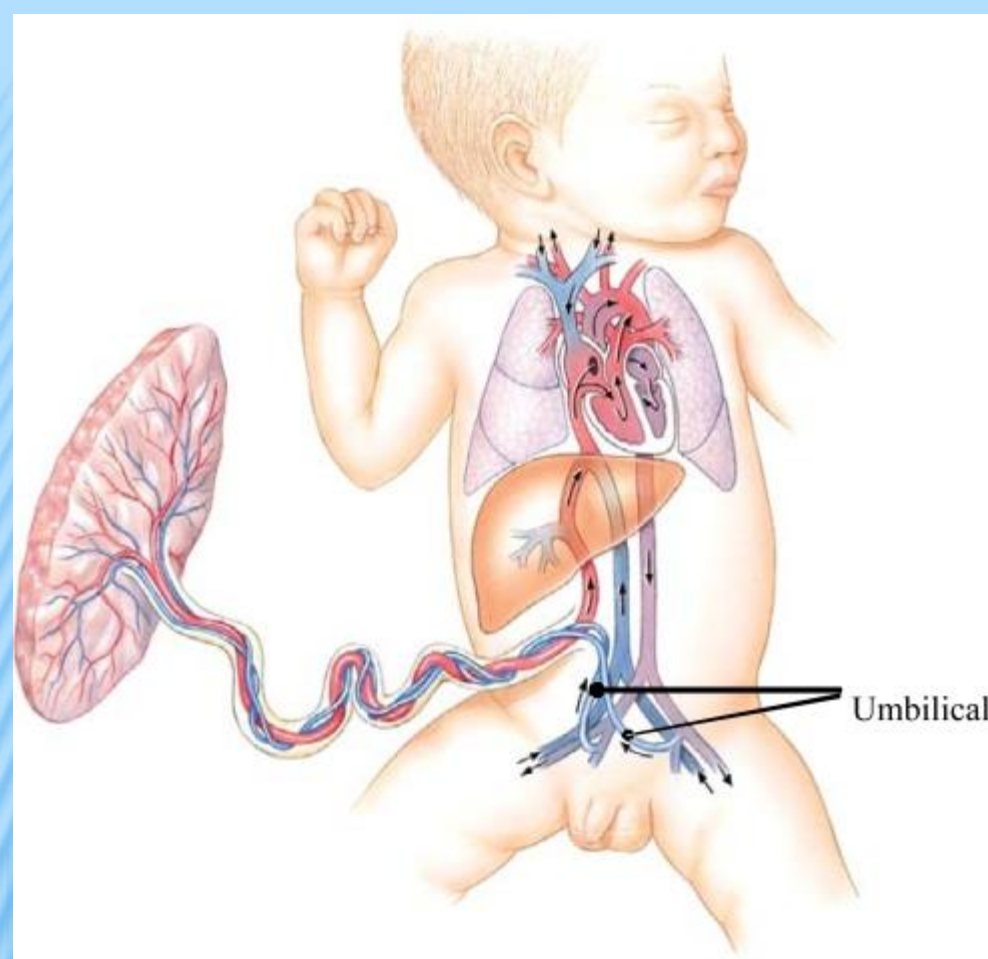
INKRETINY – ENTEROINZULÁRNÍ OSA

- × hormon GIT zvyšující sekreci inzulínu ještě před vzestupem glykémie, zvláště pokud strava obsahuje mnoho cukrů (= **inkretinový efekt**)
- × “dopředný” regulační mechanismus – anticipace vzestupu glukózy
- × 2 hlavní inkretinové hormony produkované endokr. bb. tenk. střeva
 - + **GIP** („glucose-dependent insulinotropic peptide“ či „gastric inhibitory peptide“)
 - + **GLP-1** (glucagon-like peptide-1)

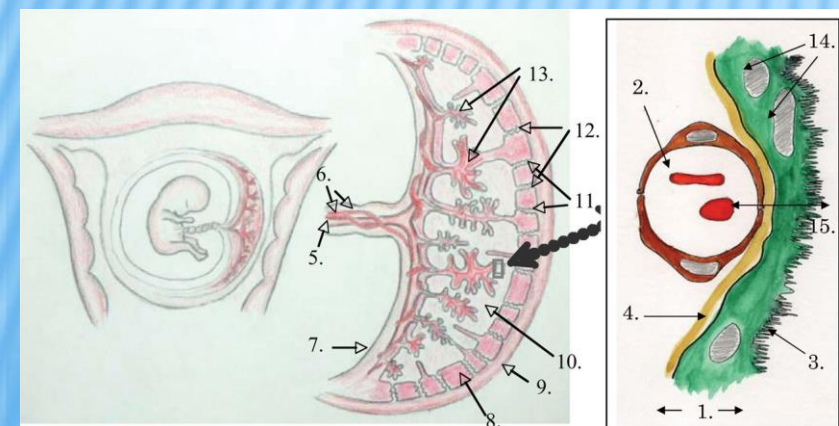


FETOPLACENTÁRNÍ JEDNOTKA

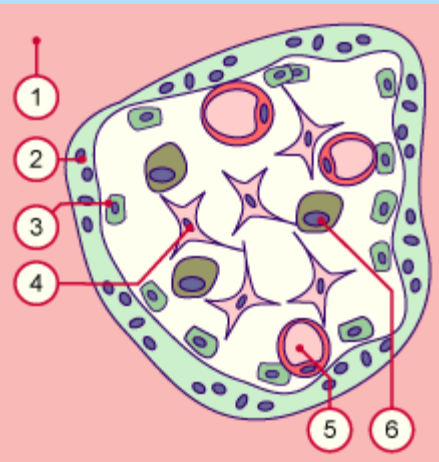
- × Fetoplacentární jednotka se skládá **z placenty, nadledvin plodu a jater plodu**. Jedná se o interaktivní endokrinní entitu.
- × V této jednotce jsou nadledviny fétu primárním zdrojem dehydroepiandrosteronu. Ten je dále metabolizován fetálními játry a placentou na široké spektrum estrogenů.
- × Existuje několik nemocí, které mohou postihnout fetální i mateřské nadledviny během těhotenství. Nejčastěji se jedná o deficit **steroid 21-hydroxylázy**, což vede k abnormalitám v sexuálním vývoji a může vést až k ohrožení života novorozence.
- × Těhotenství je poznamenáno změnami v několika endokrinních systémech, zejména systému renin-angiotenzin-aldosteron a systému hypothalamus-hypofýza-nadledvina.
- × Maternální abnormality jsou asociovány s markantním rizikem maternální morbidity a mortality. Naštěstí jsou raritní.



1, Syncytiotrophoblast; 2, fetal capillary with erythrocytes; 3, MVM; 4, BM; 5, umbilical vein; 6, umbilical arteries; 7, chorion plate; 8, decidua; 9, myometrium; 10, intervillous space with maternal blood; 11, veins; 12, spiral arteries; 13, villus tree; 14, syncytiotrophoblast cell nuclei; 15, diffusion distance between maternal and fetal blood. The insert to the right is a magnification of the placental barrier.



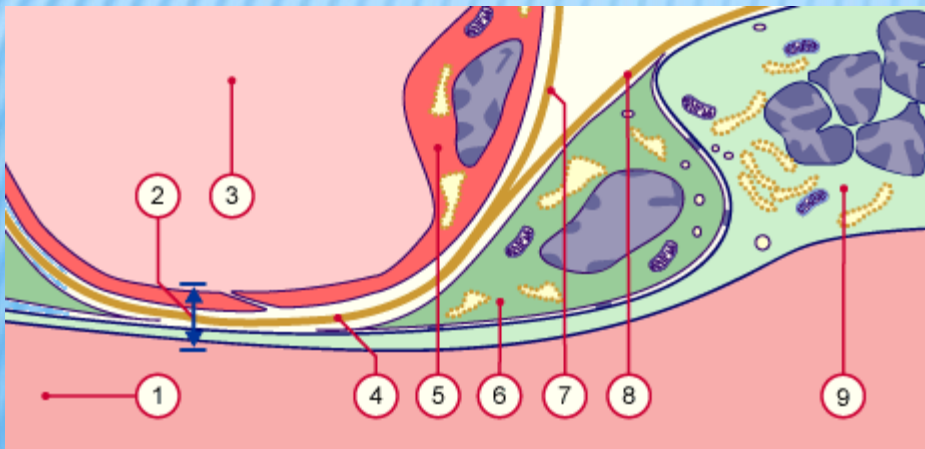
Placental Barrier



- 1 Intervillous space
- 2 Syncytiotrophoblast
- 3 Cytotrophoblast
- 4 Villus mesenchyma
- 5 Fetal capillaries
- 6 Hofbauer macrophages

First trimester: the villus has an intact syncytio- and cytotrophoblast layer. In the villus interior there are mesenchymal cells with macrophages and fetal capillaries.

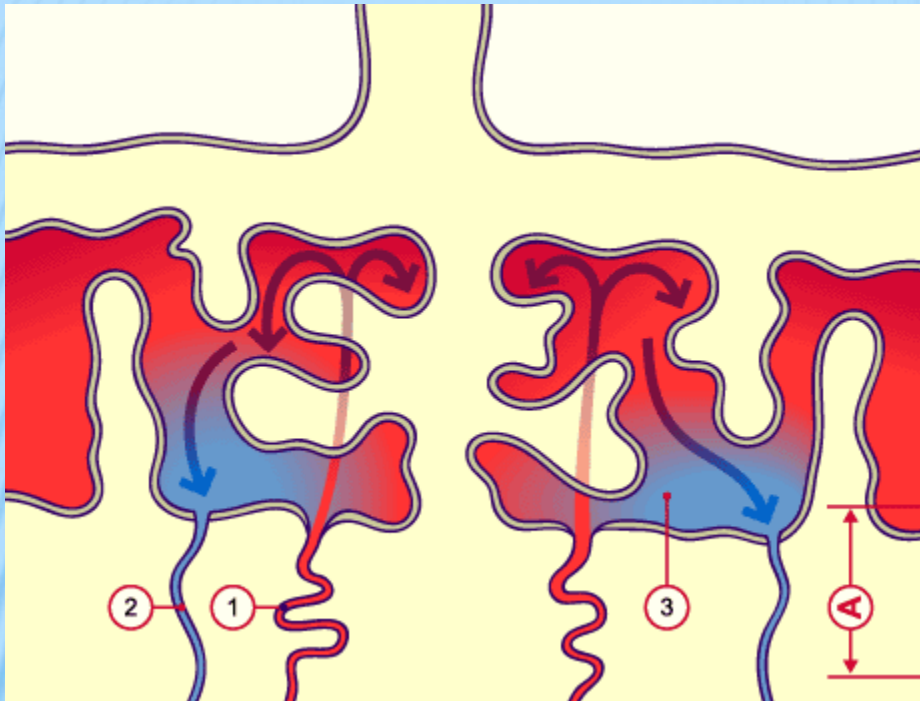
In **the middle third** of the pregnancy the capillaries migrate to the villus surface. The cytotrophoblast layer disappears slowly and the syncytiotropho-blast layer becomes thinner.



- 1 Intervillous space (with maternal blood)
- 2 Placental barrier of a terminal villus
- 3 Fetal capillaries
- 4 Merged basal membranes of the fetal capillary and of the syncytiotrophoblast
- 5 Endothelial cells
- 6 Rare cytotrophoblast cells
- 7 Basal membrane of the capillaries
- 8 Basal membrane of the trophoblast portion
- 9 Syncytiotrophoblast with proliferation knots (nuclei rich region)

During the 6th month the nuclei of the syncytiotrophoblast group together in the so-called proliferation knots. The other zones of the syncytiotrophoblast lack nuclei and are adjacent to the capillaries (exchange zones).

Maternal circulation system



Maternal blood arrives at the intervillous space via arteries that open directly into the intervillous space. At the placental level, it thus finds itself temporarily outside the vessel network.

- 1 Spiral arteries
- 2 Uterine veins
- 3 Intervillous spaces
- A Basal plate

FETÁLNÍ PROGRAMOVÁNÍ

- × Nepříznivé vlivy během fetálního života mohou změnit strukturu a funkci jistých buněk, orgánových systémů a homeostatických cest, což způsobí „programování“ daného jedince na zvýšené riziko nemocí v dospělosti, zejména kardiovaskulárních nemocí a diabetu.
- × Významná je zejména malnutrice matky a redukce uteroplacentárního průtoku.
- × U IUGR („intrauterine growth restriction“) se zvyšuje odpor placentární vaskulatury, což zatěžuje srdce plodu. Zde zřejmě vzniká vazba mezi alterovanou placentární strukturou a fetálním programováním pro kardiovaskulární riziko.

„FETAL PROGRAMMING“

- × Snížená aktivita placentární 11 β -HSD-2 (11 β -hydroxysteroid dehydrogenáza , typ 2) může zvýšit expozici plodu mateřskému kortizolu, což programuje fétus pro zvýšené riziko hypertenze a metabolického syndromu. T
- × Placenta zřejmě funguje jako nutriční senzor a reguluje transport nutrientů dítěti dle možností matky. Musíme počítat také s možností ovlivnit expresi placentárních genů prostřednictvím změny jejich metylačních vzorců s následnou změnou působení oxidačního stresu na placentu, což dále ovlivní její funkci.

STRES SYSTÉM A ŽENSKÝ REPRODUKČNÍ SYSTÉM

- × Alce obou systému jsou obousměrně propojeny.
- × ACTH inhibuje sekreci gonadotropin hormone-releasing hormone (GnRH) z nucleus arcuatus v hypotalamu.
- × Glucokortikoidy inhibují sekreci GnRH sekreci a navozují rezistenci na pohlavní hormony ve tkáních, které jsou na ně fyziologicky citlivé.
- × Estrogen-responzivní elementy (jejich poloviny: „half“) byly prokázány v promotoru genu pro CRH. Estrogeny přímo regulují expresi CRH.
- × Další reciproké vztahy jsou mezi osou HPA a reaktivitou imunitního systému. Dysregulovaná odpověď HPA na stresory může u žen podpořit rozvoj autoimunitního fenoménu, jehož výskyt je u žen častější.
- × Epiteliální buňky lidského endometria produkují během menstruačního cyklu CRH, zatímco stroma potřebuje podstoupit decidualizaci, aby bylo schopno produkovat CRH. CRH-R1 alfa je přítomen na epiteliálních i stromálních buňkách; lidské myometrium obsahuje pouze receptory typu CRH-R1.

Developmental Vitamin D Deficiency

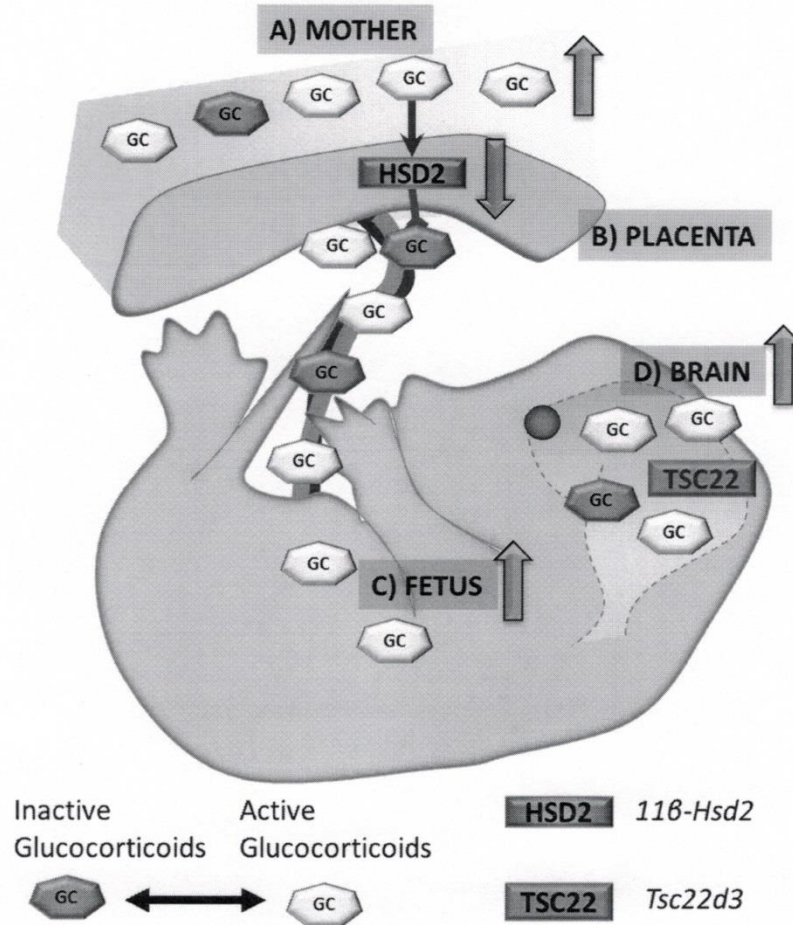


Figure 2. Proposed effects of developmental vitamin D deficiency on glucocorticoid metabolism and levels in the mother and fetus. A) In gestational vitamin D deficiency, maternal circulating active glucocorticoids (GCs) and GC release in response to stress is elevated, likely increasing placental GC exposure and transport. B) In the placenta, 11β -HSD2 (a key enzyme that inactivates GCs), is decreased by vitamin D deficiency, which decreases the conversion of active GCs to inactive forms. C) In the fetus, the combination of increased maternal GC levels and decreased GC inactivation due to vitamin D deficiency leads to increased fetal GC exposure. D) Ultimately, vitamin D deficient fetuses exhibit a likely increase in GC exposure in the brain, as indicated by increases in the GC-responsive gene *Tsc22d3*.

[Yates N](#), [Crew RC](#),
[Wyrwoll C](#).

**Vitamin D deficiency
and impaired placental
function: potential
regulation by
glucocorticoids**

[Reproduction](#). 2017 Jan
30. pii: REP-16-0647. doi:
10.1530/REP-16-0647.

[Epub ahead of print]
?

GESTAČNÍ DIABETES MELLITUS (GDM)

- × **Gestační diabetes mellitus (GDM)** je syndrom vycházející z metabolického kompromisu mezi matkou a dítětem.
- × Dochází k poškození endotelu, redukovanému metabolismu **adenozinu** jako vazodilatátoru a k **fetální hyperinzulinémii**. Tento fenotyp vede k endoteliální dysfunkci fetoplacentární jednotky.
- × Fetální endoteliální dysfunkce tak zahrnuje funkční linku mezi adenozinem a inzulinem v podmínkách GDM.

GESTAČNÍ DIABETES MELLITUS

- × GDM je syndrom charakterizovaný **intolerancí glukózy**, což vede k **maternální hyperglykémii**, která se objevila až v těhotenství.
- × GDM je asociován s abnormálním vývojem plodu a perinatálními komplikacemi, jako je **makrosomie a novorozenecká hypoglykémie**.
- × Tyto alterace jsou dány změnou nabídky D-glukózy fétu v důsledku patologického stavu placenty (zvýšený transplacentární transport D-glukózy) nebo endokrinní dysfunkce (porucha signalizace inzulínu).

GESTAČNÍ DIABETES MELLITUS (GDM) A OBEZITA V TĚHOTENSTVÍ (OP)

- × Jsou oba patologické stavy spojené s placentární vaskulární dysfunkcí a s metabolickými změnami fetoplacentárního endotelu v mikrocirkulaci i v makrocirkulaci.
- × GDM a OP zřejmě uvádějí placentární endotel do “alterovaného metabolického stavu”, což vede ke změnám ve fetálním programování. Tento fenomén je asociován s rozvojem chronických onemocnění, jako jsou kardiovaskulární nemoci, obezita, diabetes mellitus (včetně gestačního) and metabolický syndrom.

DYSLIPIDÉMIE BĚHEM GDM

- × **Maternální dyslipidémie** přímo ovlivňuje vývoj a růst fétu.
- × Dyslipidémie jako častý fenotyp u GDM je zde definována jako **zvýšení hladiny triglyceridů, celkového cholesterolu, zvýšení hladiny LDL a snížené hladiny HDL (=proaterogenní profil)**.
- × To podmiňuje vysoké kardiovaskulárních nemocí a metabolického syndromu v dospělosti.

HYPERTRIGLYCERIDÉMIE V TĚHOTENSTVÍ

- × Progresivní na gestaci závislý nárůst triglyceridů (100-200%) v krvi matky pozorujeme fyziologicky. Smysl je v akumulaci zásob tuku v časném a středním těhotenství, které mají být k dispozici v pozdním těhotenství.
- × Podpora produkce VLDL v játrech a snížené odstraňování VLDL z krve v důsledku hormonálních změn, včetně inzulínové rezistence a zvýšených estrogenů.
- × Vztah k makrosomii fétu u GDM matky.

HYPERCHOLESTEROLÉMIE V TĚHOTENSTVÍ

- × **Maternální cholesterol roste během těhotenství o 40%–50%.** Rozlišujeme **maternální fyziologickou hypercholesterolémii** v těhotenství (MPH), která je považována za adaptivní reakci matky k zajištění stoupajících nároků rostoucího plodu. U části žen ale dochází k maladaptivní regulaci a rozvíjí se **maternální supraphysiologická hypercholesterolémie v těhotenství (MSPH)**.
- × Fétus tvoří vlastní cholesterol, další část dodává matka transplacentárně. Existuje korelace mezi mateřskou a fetální hladinou cholesterolu v prvním a druhém trimestru těhotenství.

ENDOTELIÁLNÍ DYSFUNKCE U OBEZITY V TĚHOTENSTVÍ

- × Hyperleptinémie
- × Inzulinová rezistence

POSTNATÁLNÍ VÝVOJ U POTOMSTVA V DŮSLEDKU OBEZITY V TĚHOTENSTVÍ (OP) MATKY

- × Vyšší hmotnost matky před těhotenstvím je asociována s vyšší adipozitou u potomků a zvýšenými rizikovými faktory kardiovaskulárních onemocnění u potomků.
- × OP zvyšuje riziko metabolického syndromu u dětí. OP je už u novorozenců asociována s redukcí inzulínové senzitivity a zvýšenými prozánětlivými markery v krvi.

MECHANISMY NEPŘÍZNIVÉHO POSTNATÁLNÍHO VÝVOJE

- × Během normálního těhotenství mateřský insulin nepřestupuje placentu, zatímco mateřská D-glukóza je fétu aktivně transferována. Vyvíjející se fetální pankreas zvyšuje v odpovědi na mateřskou D-glukózu syntézu a uvolňování vlastního inzulinu, který funguje jako fetální růstový hormon.
- × Mateřská „overnutrice“ vede k hyperlykémii, což vede ke zvýšené produkci fetálního insulinu podobně jako u GDM. Tato sekundární fetální hyperinsulinémie je považována za intrauterinní programování obezity a diabetu.

MECHANISMY NEPŘÍZNIVÉHO POSTNATÁLNÍHO VÝVOJE

- × V programování obezity se účastní také leptin.
- × Jeho hladiny jsou zvýšeny u matek s OP a GDM; redukovány jsou u dětí s intrauterinní restrikcí růstu.
- × Hladiny leptinu v umbilikální krvi jsou považovány za marker novorozenecké adipozity.

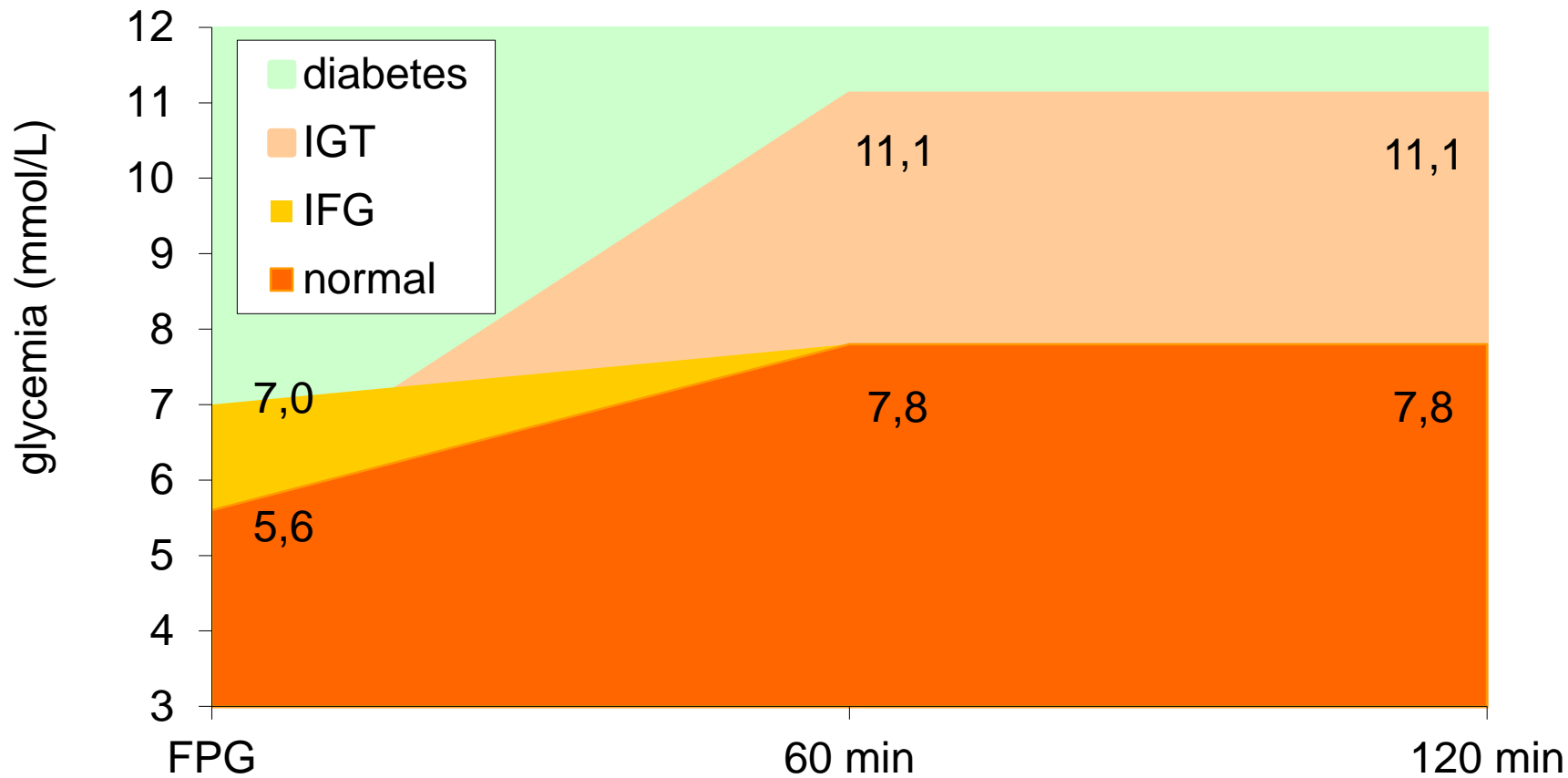
DEFINICE DIABETES MELLITUS (DM)

- × DM je skupina metabolických onemocnění charakterizovaných **hyperglykémii** 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 (= makroangiopatie)
 - + malé cévy (=mikroangiopatie)

DIAGNOSTIKA DM, PGT A HGN

- pro diabetes svědčí
 - (1) klasické **symptomy** diabetu + **náhodná glykemie** $\geq 11,1$ mmol/l (vše žilní plazma)
 - náhodná = kdykoliv během dne bez ohledu na poslední jídlo
 - symptomy zejm. **polyurie a polydipsie**
 - (2) **FPG** (fasting plasma glucose) $\geq 7,0$ mmol/l
 - nalačno = min. 8 h od posledního jídla
 - (3) **2-h PPG** (postprandial glucose) $\geq 11,1$ 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, angl. IGT)
 - vyloučení $< 7,8$ mmol/l
 - 2-h PPG $\geq 7,8$ - $< 11,1$ mmol/l během oGTT
- **porušená (hraniční) glykemie nalačno** (HGN, angl. IFG)
 - FPG $\geq 5,6$ – < 7 mmol
 - při FPG $\leq 5,6$ mmol/l diabetes vyloučen

INTERPRETACE GLYKEMIE



PATOFYZIOLOGIE DM

- DM je heterogenní syndrom charakterizovaný **hyperglykemií** způsobenou **funkčním nedostatkem účinku inzulínu**, a to buď v důsledku
 - jeho úplného chybění = **absolutního deficitu**
 - **destrukce β buněk Langerhansových ostrůvků**
 - **relativního nedostatku**
 - abnormální molekula inzulínu (mutace v inzulínovém genu)
 - defektní přeměna preproinzulínu na inzulín
 - cirkulující protilátky proti inzulínu nebo receptoru
 - **inzulinová rezistence v cílové tkáni + sekundární selhání β buněk Langerhansových ostrůvků**
 - receptorový defekt (mutace v genu)
 - **post-receptorová porucha**
- prevalence DM
 - v celkové populaci cca 5%
 - nad 65 let je to již >20%
 - roste celosvětově

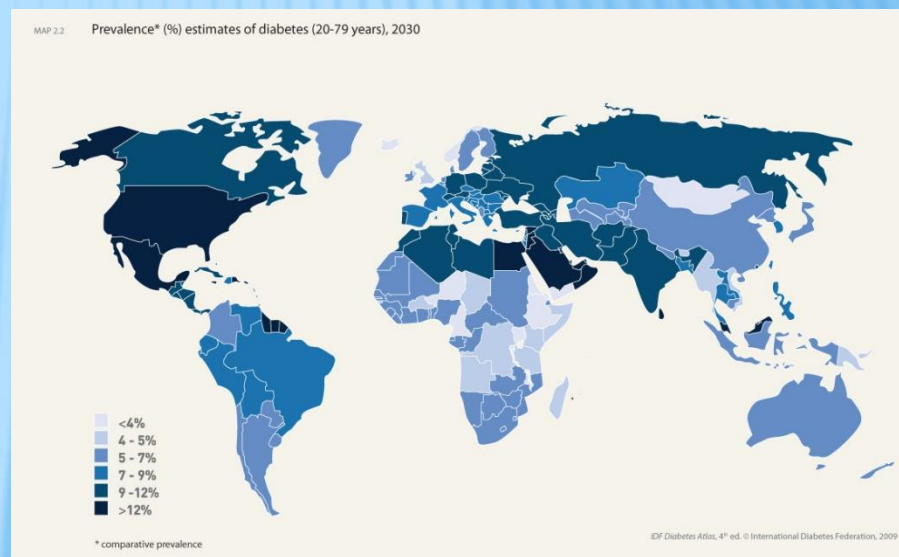
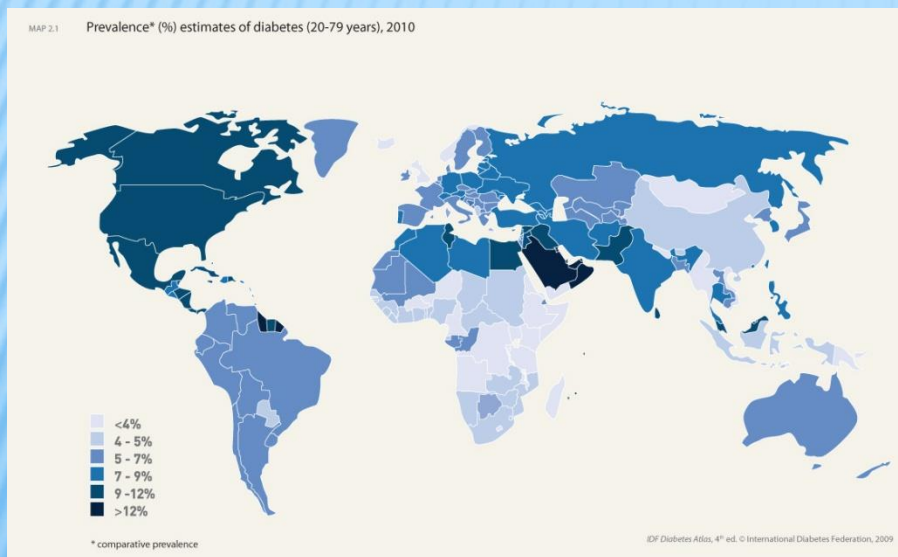
PREVALENCE (%) DIABETU (POPULACE 20-79 LET)

2010 – 4.3 BIL. (ZE 7 BIL.) LIDÍ
285 MIL. DIABETIKŮ
0.75 MIL. DIABETIKŮ V ČR

2030 – 5.6 BIL. (Z 8.5 BIL.) LIDÍ
438 MIL. DIABETIKŮ

1.2 MIL. DIABETIKŮ V ČR
VÍC

30% VÍC
54% VÍC
60%



KLASIFIKACE DM

1. Diabetes mellitus 1. typu (T1DM) ~5%

2. Diabetes mellitus 2. typu (T2DM) ~90%

3. Jiné specifické typy:

a. genetické defekty B-bb

- monogenní DM typu MODY (1 - 6)
- mutace mitochondriální DNA

b. genetické defekty způsobující inzulinovou rezistenci

- inzulinová 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

T1DM (DŘÍVE IDDM)

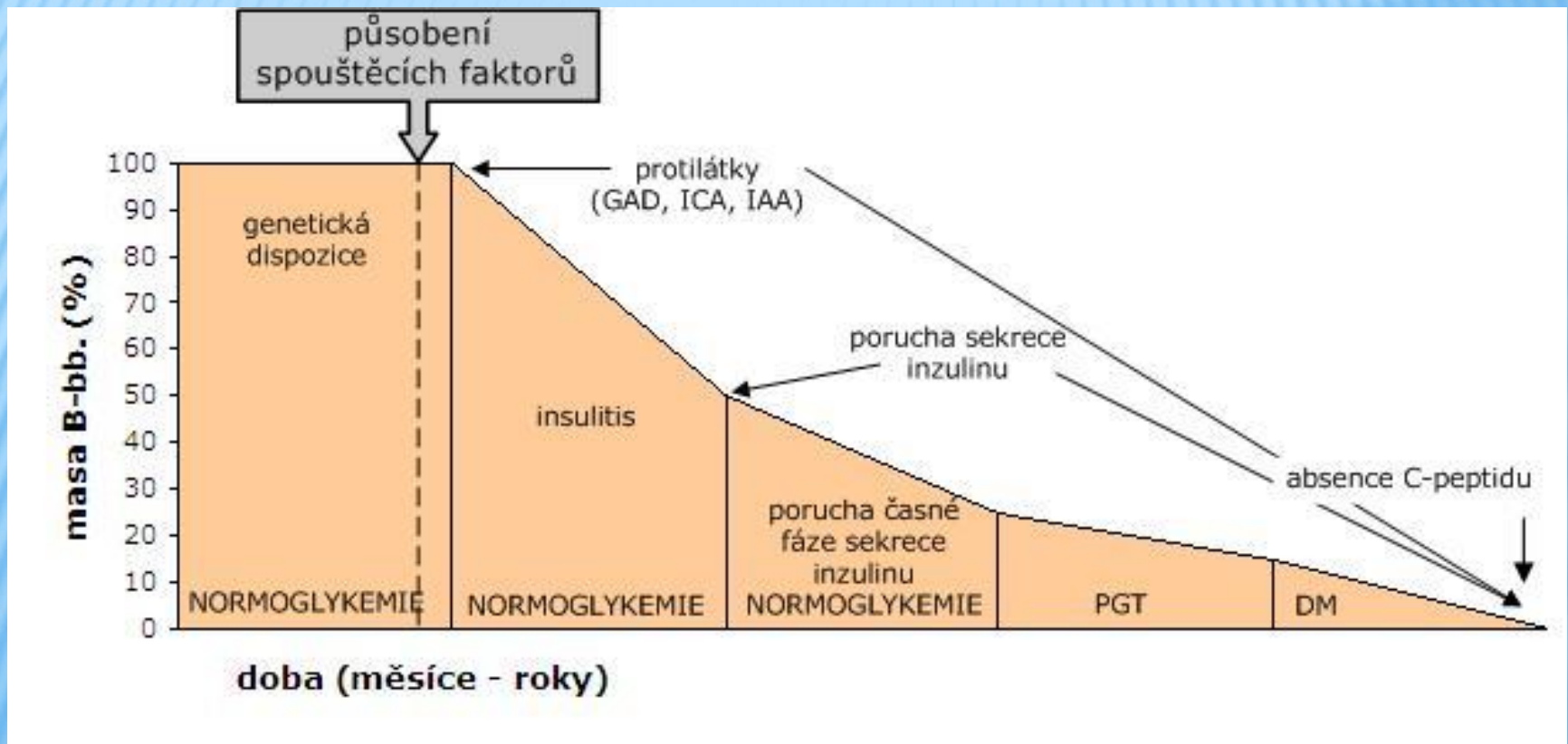
- × selektivní **autoimunitní destrukce** β -bb LO u **geneticky disponovaných** jedinců
 - + chrom. 6 – HLA II. třídy
 - × DR3-DQ2 a DR4-DQ8
 - + chrom. 11 - gen pro inzulin
 - × délkový polymorfismus
 - + v obou případech je důsledkem nedostatečná delece autoreaktivních T-lymfocytů v thymu a tedy **nedostatečné navození imunologické tolerance**
- × **cytotoxická autoimunita** (Th1) zprostředkovaná T-lymfocyty
 - + časná 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)

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
 - × časná expozice cizorodým proteinům, zejm. proteiny kravského mléka (bovinní inzulín)
 - ↓ 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**



DYNAMIKA T1DM



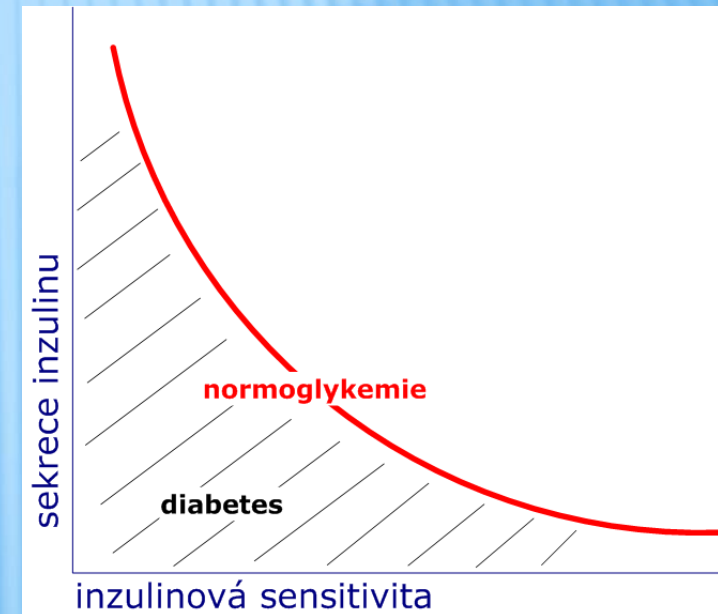
INZULINOVÁ REZISTENCE ... T2DM

- citlivost k inzulinu

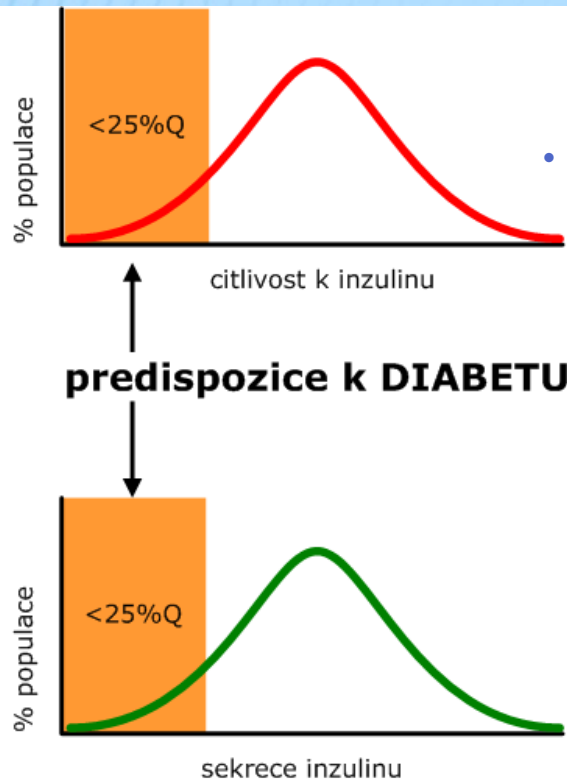
- = jaký efekt na glykémii vyvolá určitá dávka inzulinu
- spojitá veličina s interindividuální variabilitou
- mění se u celé řady stavů = **inzulinová rezistence**
 - fyziologicky v těhotenství
 - patologicky např. při obezitě, zánětu aj.

- **pokud by bylo možné rostoucí inzulinovou rezistencí nekonečně kompenzovat rostoucí sekrecí inzulinu, nikdy by nedošlo k vzestupu glykémie**

- ale kapacita kompenzatorně zvyšovat sekreci inzulinu β -buňkami je zjevně omezená



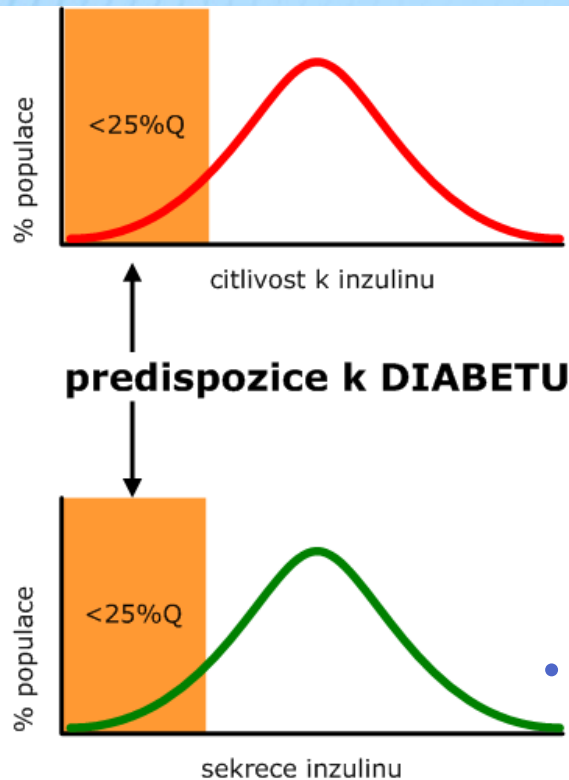
T2DM (DŘÍVE NIDDM)



- základní patofyziologickým faktorem T2DM je nerovnováha mezi sekrecí a účinkem inzulinu
 - **při manifestním T2DM je současně přítomná inzulinová rezistence a porucha sekrece inzulinu**
- co je první - “slepice” nebo “vejce”
????
- inz. rezistence
 - vrozená složka – soubor “nevýhodných” genetických variant zejm. v genech kódujících součásti signální kaskády inz. receptoru (tzv. “střádavý genotyp”)
 - získaná složka
 - kompetice glukózy a NEFA!!! (dieta)
 - efekt adipokinů 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 inzulinu (~80% redukce)
 - získaná složka
 - – gluko- a lipotoxicita pro B-bb.

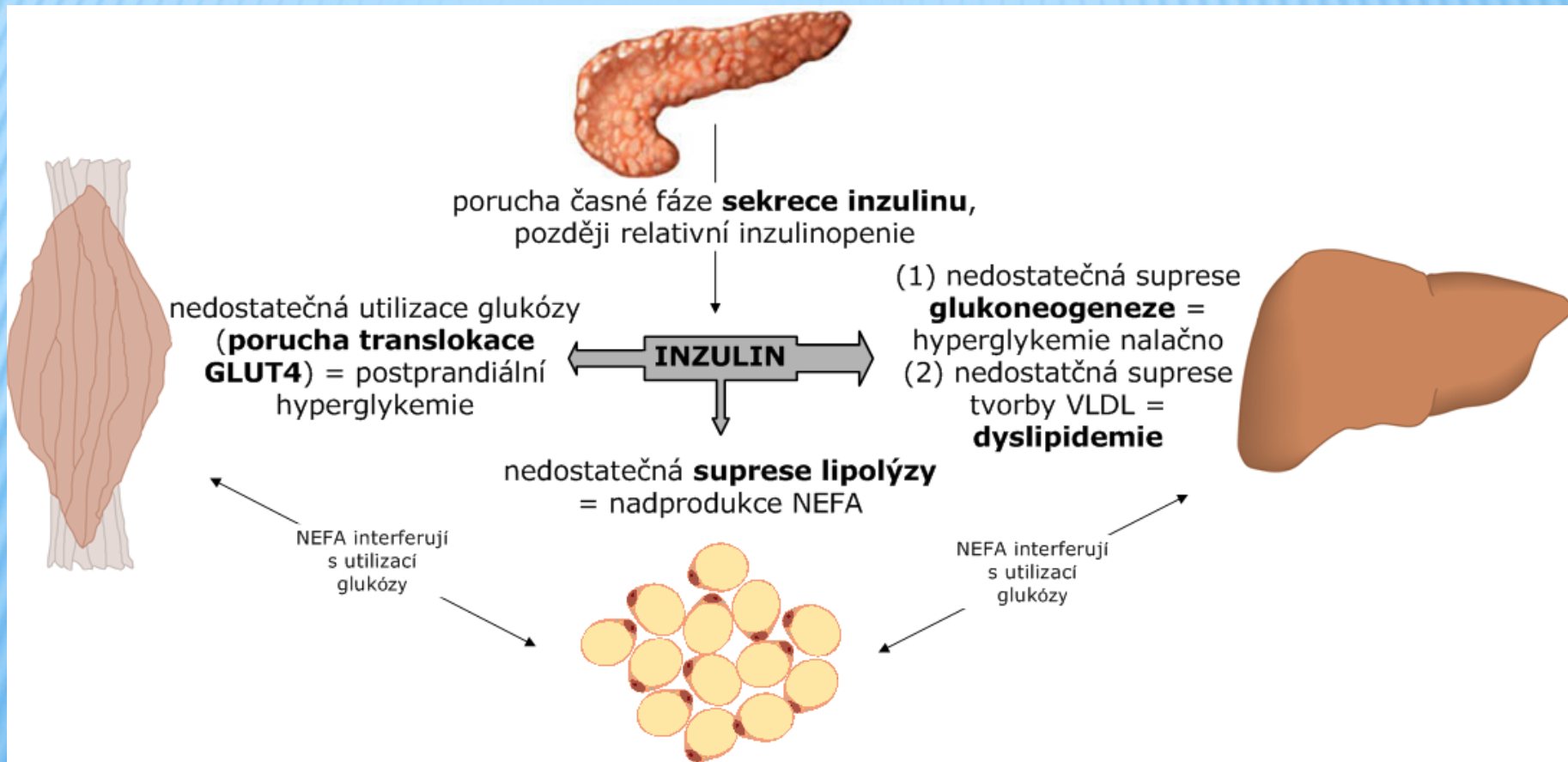
T2DM (DŘÍVE NIDDM)

komplexní nemoc se vším
všudy

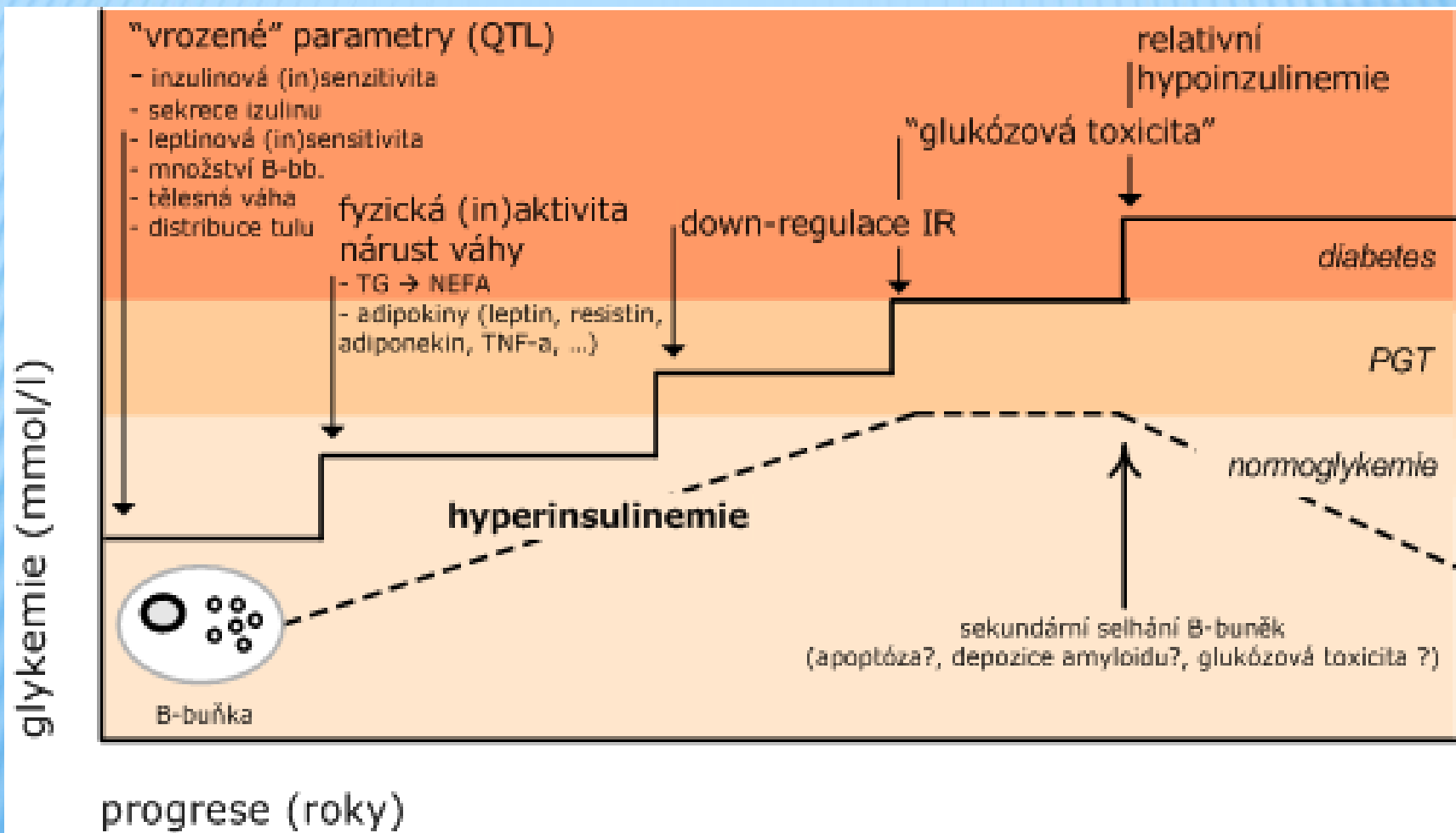


- genetická dispozice
 - familiární agregace, neúplná penetrance, fenokopie, genetická heterogenita (lokusová i alelická), polygenní dědičnost
- významný efekt faktorů zevního prostředí!!!
- manifestace ve stř. a vyšším věku
- **90% jedinců obézních – metabolický syndrom**

PATOGENEZE T2DM

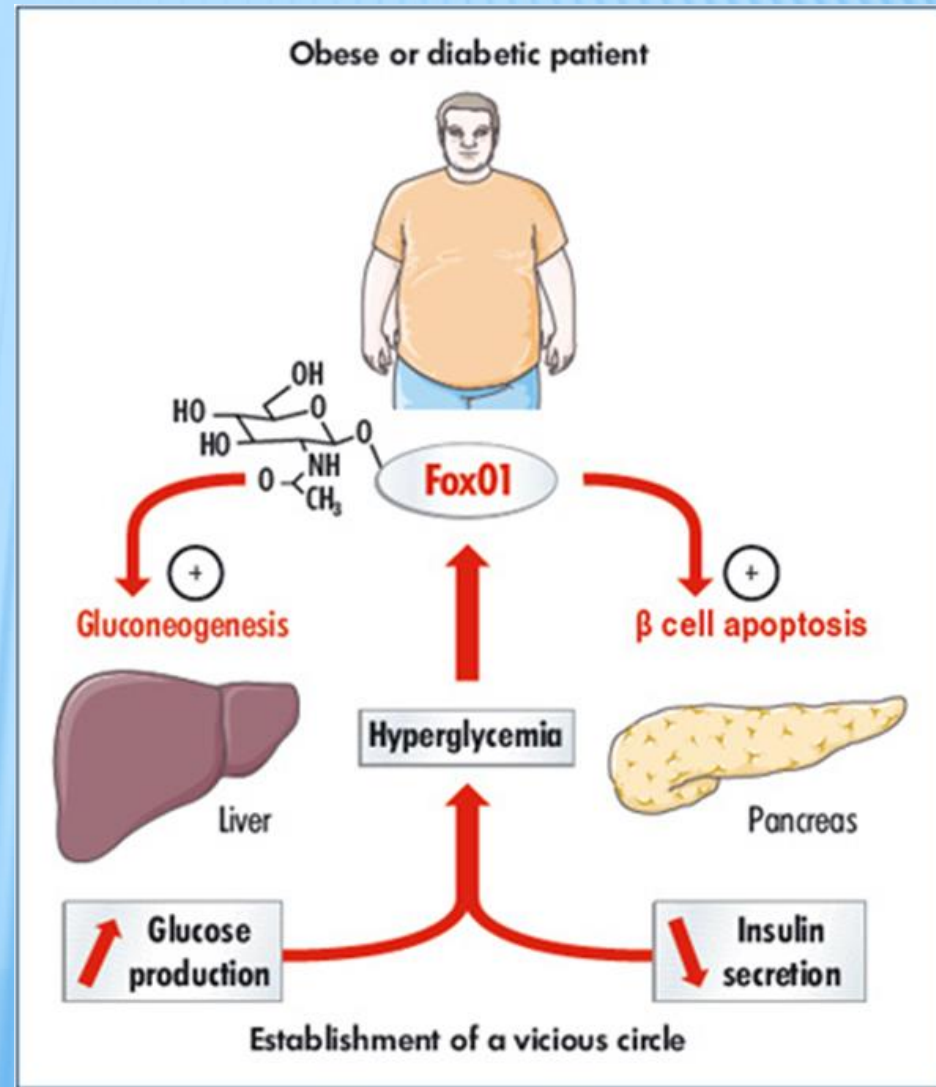


DYNAMIKA T2DM



SEKUNDÁRNÍ SELHÁNÍ β BUNĚK

- × hyperglykemie indukuje
 - + oxidativní stres
 - + stres endoplasmatického retikula
- × vysoká koncentrace volných mastných kyselin (NEFA) způsobuje lipotoxicitu
 - + krátkodobě NEFA stimulují sekreci inzulínu
 - + dlouhodobá expozice NEFA, zejm. nasyceným (palmitát), vede k supresi sekrece inzulínu a zániku B-buněk
 - × \uparrow ceramid \rightarrow apoptóza



DALŠÍ TYPY DM

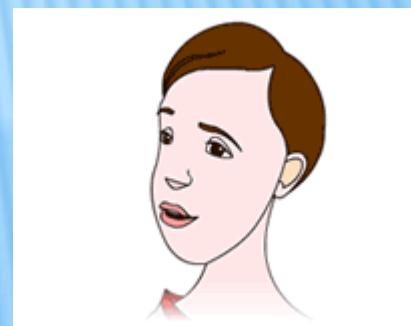
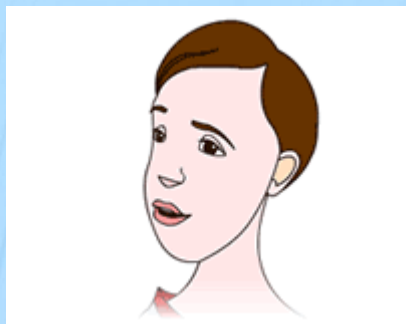
- × **LADA** (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) = **slow-onset T1DM**
 - + diagnóza > 30 let věku, zpravidla mylně jako T2DM
 - + zpočátku dobře kontrolovatelný dietou a PAD, nevede k diabetické ketoacidóze
 - + postupně však závislost na inzulinu (měsíce – 1 rok)
 - + pozitivní protilátky (autoimunita), nízký C-peptid
 - + negativní rodinná anamnéza T2DM

DALŠÍ TYPY DM

- × **MODY** (Maturity-onset diabetes of the youngs) – cca 5% T2DM
 - + skupina **monogenních** diabetů s familiárním výskytem a dobře definovaným mendelistickým způsobem dědičnosti (zpravidla AD), časnou manifestací (dětství, adolescenci 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" (vážně 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	závaž
	...	<i>HNF4A</i>	hepatocyte nuclear factor-4 α	pankreas	vysoká	časté
	...	<i>GCK</i>	glukokináza	pancreas/játra	mírná	vzácně
	...	<i>TCF1 (HNF1A)</i>	hepatocyte nuclear factor-1 α	pancreas/ledviny	vysoká	časté
	...	<i>IPF1</i>	insulin promoter factor-1	pancreas	vysoká	?
5	17q	<i>TCF2 (HNF4B)</i>	hepatocyte nuclear factor-1 β	pancreas/ledviny	vysoká	renální
6	2q32	<i>NEUROD1</i>	NEUROD1	pankreas	vysoká	?

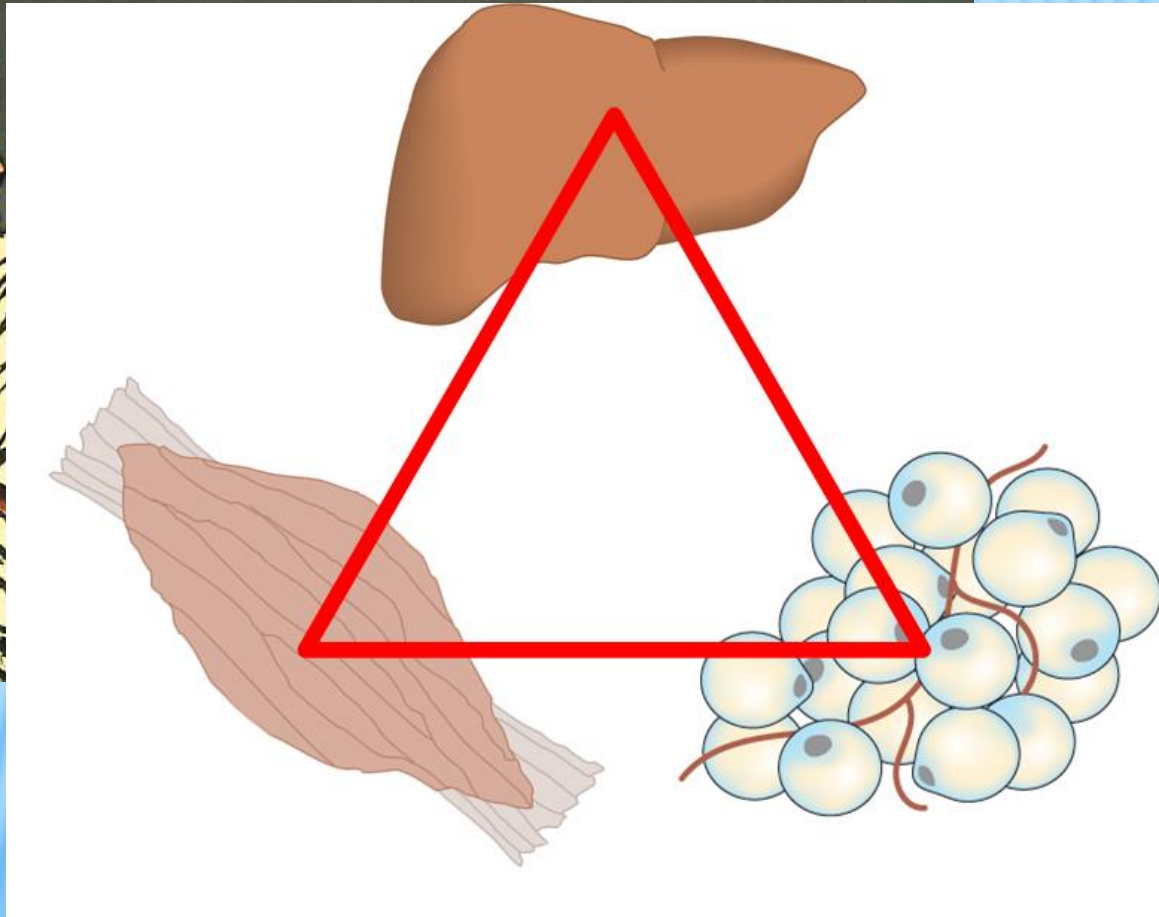
SHRNUTÍ - ZÁKLADNÍ CHARAKTERISTIKY T1DM, T2DM A MODY



	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 inzulinu	ano	ne	ne
Spojení s obezitou	ne	ano	ne

DIABETICKÝ "TRIUMVIRÁT" ???

???



JAKÝ EFEKT MÁ ROSTOUCÍ HLADINA GLUKÓZY V PLAZMĚ ???

OSMOLARITA = 2 Na⁺ + urea + glukóza

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

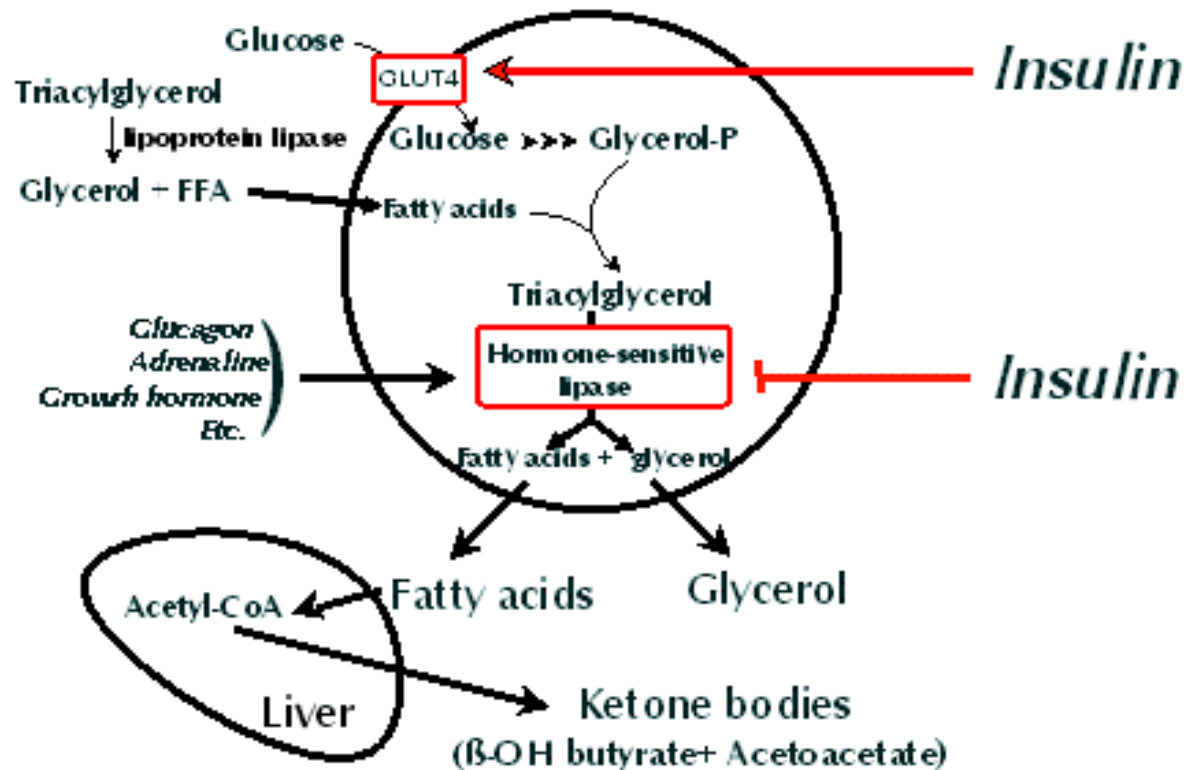
$$> \mathbf{300} = 2 \times 140 + 2.5 + \mathbf{35}$$

KLINICKÝ OBRAZ MANIFESTNÍHO DM

- × důsledkem vzestupu **osmolarity** krve, **osmotické diurézy** a **dehydratace**
 - + klasické příznaky
 - × polyurie (nokturie)
 - × žízeň (polydypsie)
 - × ztráta kožního turgoru, oschlé sliznice
 - × únavnost a malátnost
 - × přechodné poruchy zrakové ostrosti
 - × poruchy až ztráta vědomí (hyperosmolární koma)
 - × extrémní **hyperglykemie** (>40 mmol/l, osmolalita >350 mosmol/l)
 - + **diabetická ketoacidóza**
 - × hyperketonemie, metabolická acidóza a hyperglykemie až ketoacidotické koma (=ztráta vědomí, dech páchnoucí po acetonu, hyperventilace)
 - + **hyperosmolární neketoacidotická hyperglykemie**
 - × hyperglykemie, dehydratace a prerenální uremie bez výrazné ketoacidózy
 - + **laktátová acidóza**
 - × terapii biguanidy (typ perorálních antidiabetik)
 - × přidruženými hypoxickými stavy (šepse, šok, srdeční selhání)

DIABETICKÁ KETOACIDÓZA

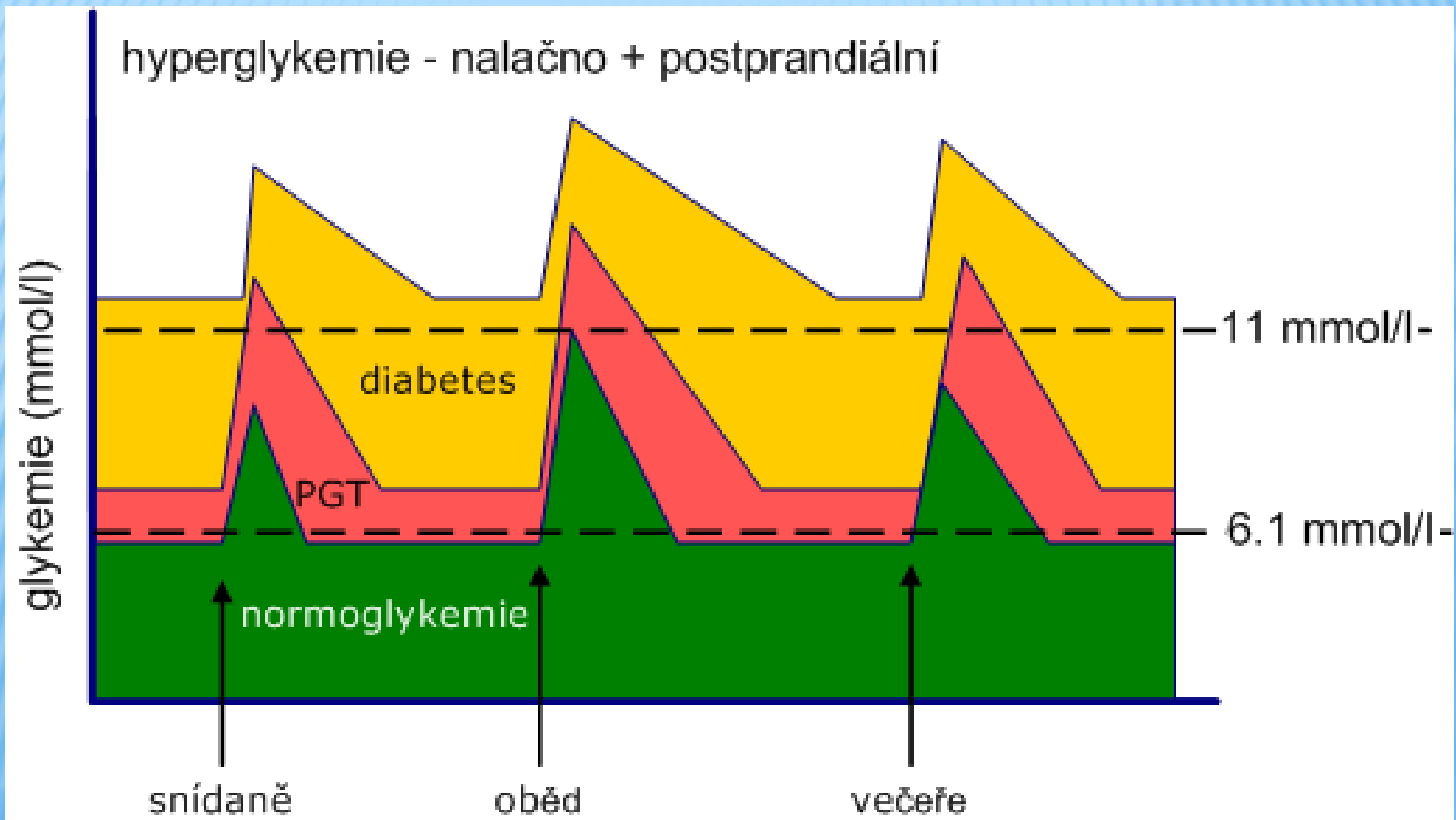
Insulin action in adipocytes and ketogenesis in liver



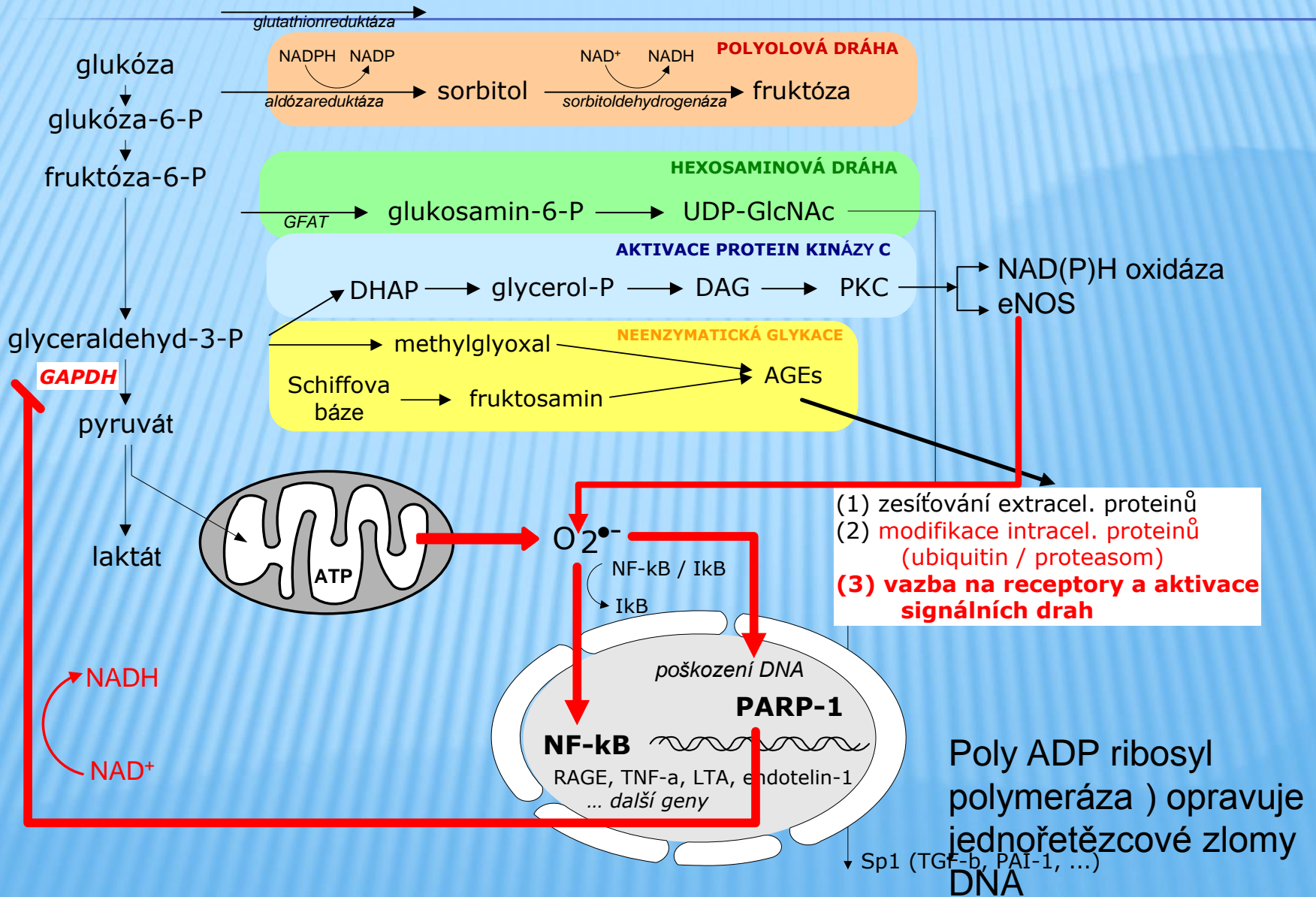
POZDNÍ PROJEVY (KOMPLIKACE) DM

- × 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

CHRONICKÁ HYPERGLYKEMIE



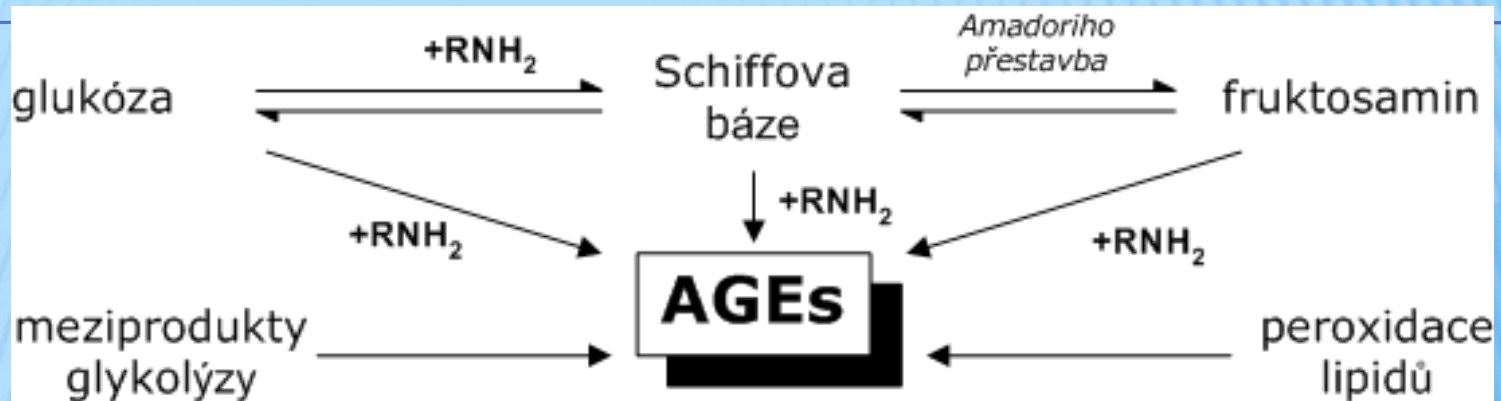
PATOGENEZE KOMPLIKACÍ



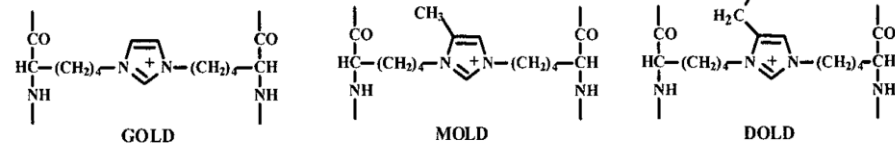
- (1) zesíťování extracel. proteinů
- (2) modifikace intracel. proteinů (ubiquitin / proteasom)
- (3) vazba na receptory a aktivace signálních drah

Poly ADP ribosyl polymeráza) opravuje jednořetězcové zlomy DNA

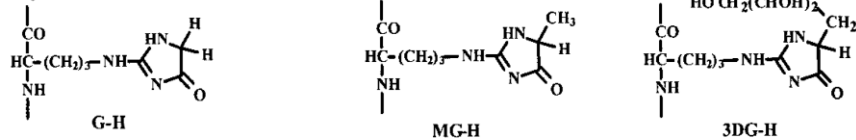
POKROČILÉ PRODUKTY GLYKACE (AGES)



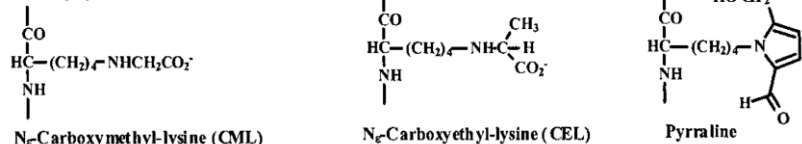
Bis(lysyl)imidazolium crosslinks



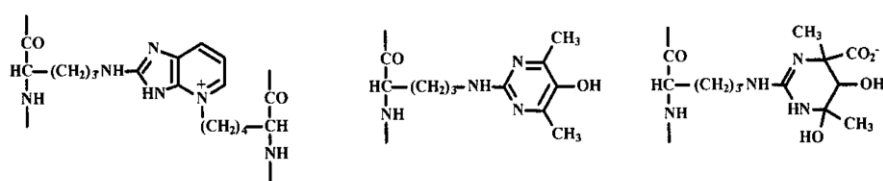
Hydroimidazolones



Monodisyl adducts

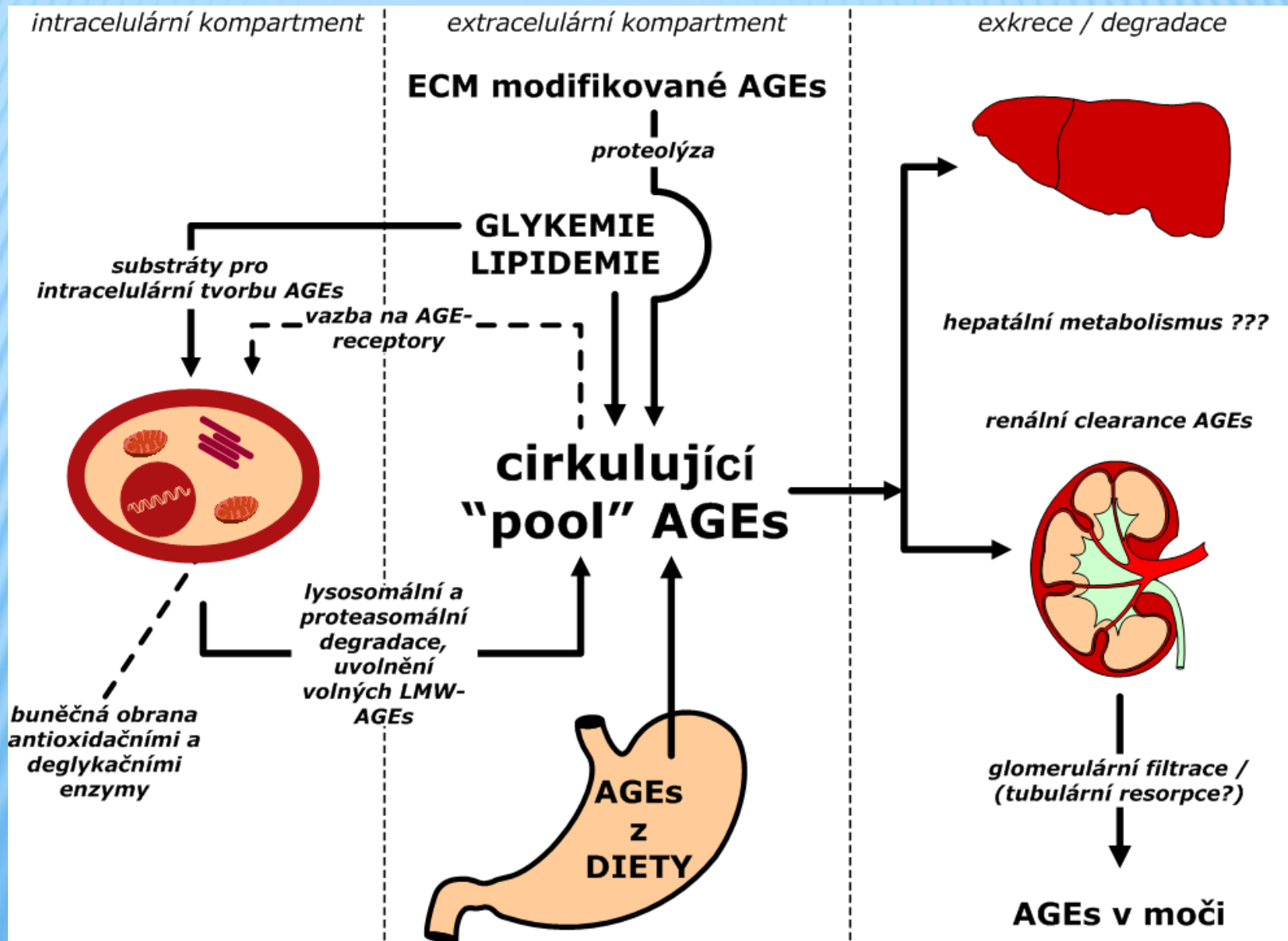


Others:



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

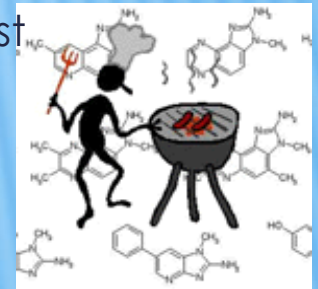
KINETIKA AGES V ORGANIZMU



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)

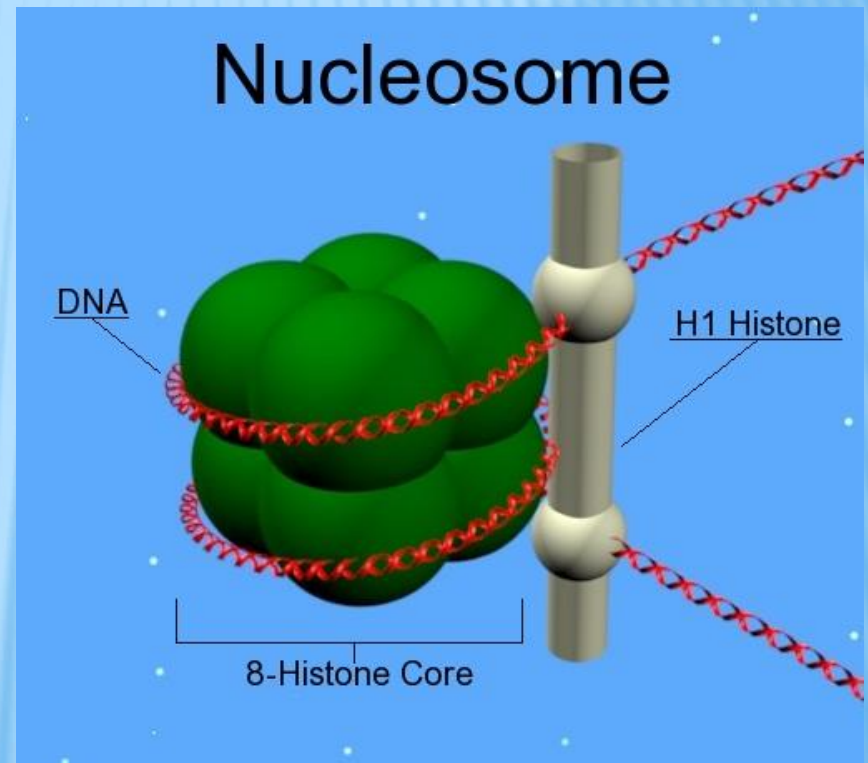


AKRYLAMIDY

- ✘ Tvorba akrylamidu v potravinách je výsledkem reakce známé jako Maillardova reakce, což je chemická reakce mezi aminokyselinou (stavebním kamenem bílkovin) a sacharidem jako je glukosa, fruktosa nebo laktosa.
- ✘ Vysoká teplota je nutná pro zahájení reakcí, které vyvolávají celou kaskádu chemických změn, jejichž výsledkem je „hnědnutí“ potravin a tvorba různých chuťových a vonných složek. Souhrn těchto reakcí zajišťuje charakteristický vzhled a chuť tepelně upravených potravin. Jedním z nejznámějších příkladů Maillardovy reakce je zahřívání plátek bílého chleba při přípravě hnědé topinky.

TYPY EPIGENETICKÝCH PROCESŮ

- × **Modifikace histonů**
- × Nukleosom je základní jednotka chromatinu skládající se z 146 bp DNA obtočené kolem oktameru proteinů, který se skládá ze dvou podjednotek všech 4 histonů : H2A, H2B, H3 a H4.
- × 2 typy modifikací: acetylace a metylace

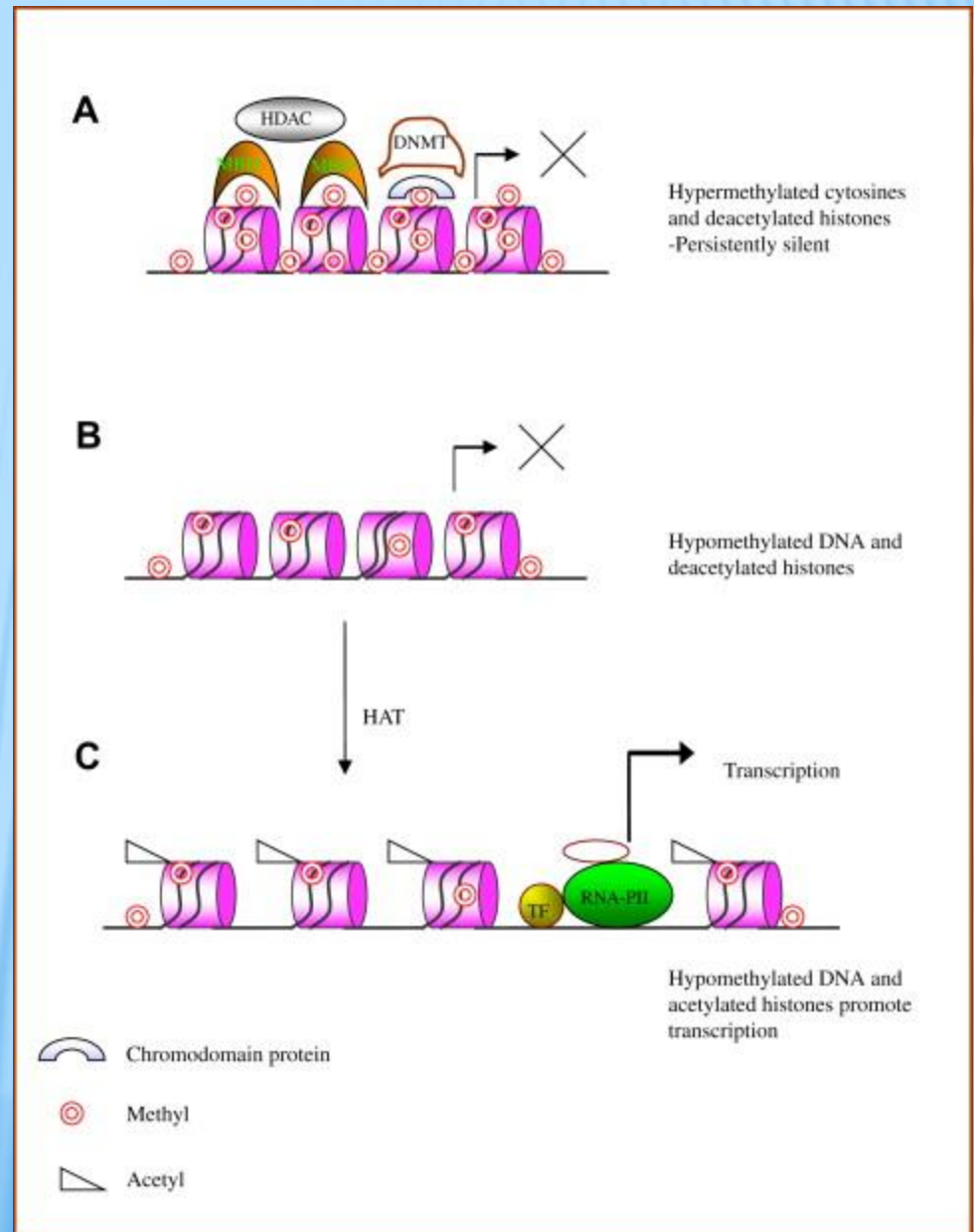


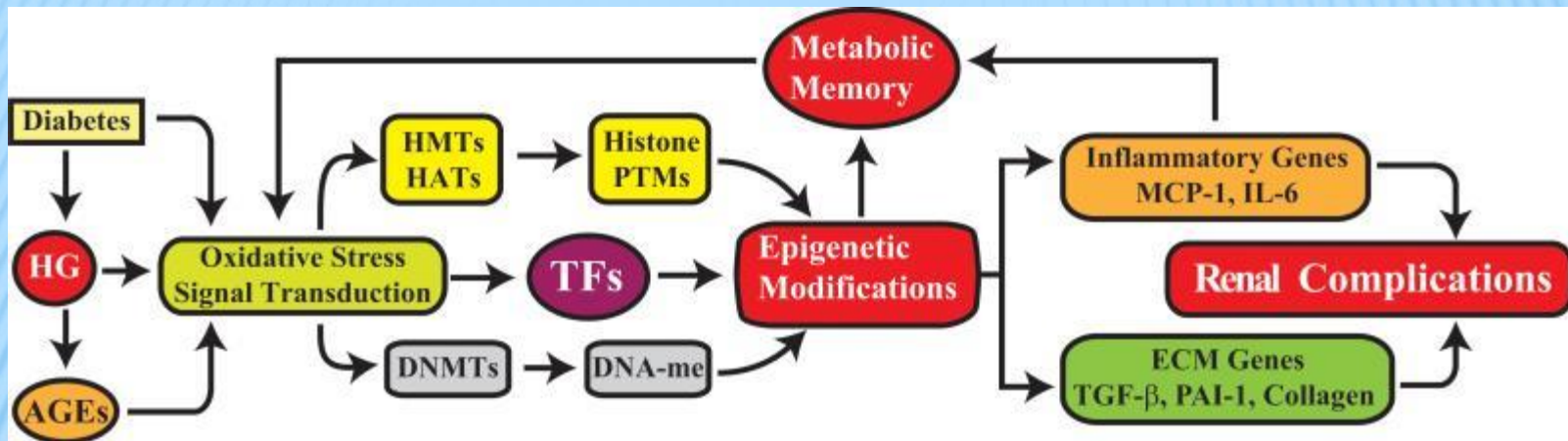
Role DNA metylace a histonové modifikace v regulaci genů.

A. Metylace cytosinu v CpG párech povolává proteiny obsahující methyl-CpG-binding domain (MBD), jako jsou MeCP2. Pokud se MBD naváže, vytváří komplex s histon deacetylázami (HDAC) nebo přímo blokuje vazbu transkripčních faktorů

B. MBD se nemohou vázat na hypometylovanou DNA.

C. Acetylace pozitivně nabitých lysinových amino skupin v histonech histonovými acetyltransferázami (HAT) neutralizuje náboj a uvolňuje vazbu negativně nabitých fosfátů v DNA. Takto "relaxovaná" DNA podporuje vazbu a aktivní transkripci.





Metabolická paměť a epigenetické mechanismy u komplikací diabetu

DM, hyperglykémie a AGEs aktivují mnohé cesty signální transdukce včetně těch, které ovlivňují oxidativní stres, který reguluje transkripční faktory (TFs) a epigenetické faktory, jako jsou Histon metyl transferázy (HMTs), Histon acetyl transferázy (HATs) a DNA methyl transferázy (DNMTs). Ty jsou schopny modulovat posttranslační modifikace histonů (Histone PTMs) a metylaci DNA (DNA-me) v promotorech prozánětlivých genů a genů extracelulární matrix (ECM) (geny jako MCP-1, IL-6, TGF-beta, PAI-1 a kolagen), což vede ke změnám jejich exprese. Perzistence těchto epigenetických značek v oblasti cílových genů může být potom hlavním mechanismem pro metabolickou paměť, která je patrně zodpovědná za rozvoj diabetických komplikací i ve chvíli, kdy glykémie je pod kontrolou. Clin Exp Pharmacol Physiol. Jul 2011; 38(7): 401–409.

DĚKUJI VÁM ZA POZORNOST

