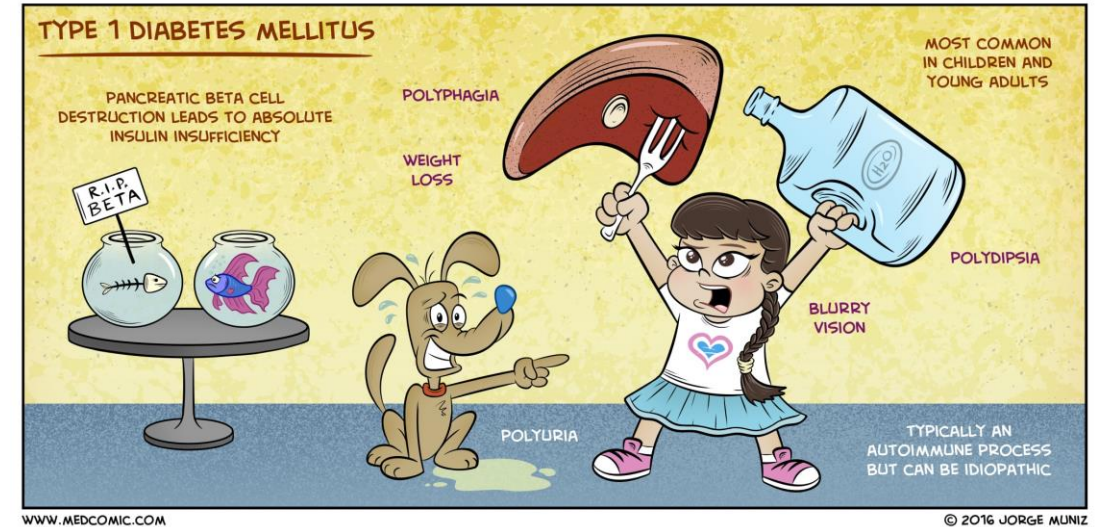


Diabetes mellitus

Definice diabetes mellitus (DM)

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



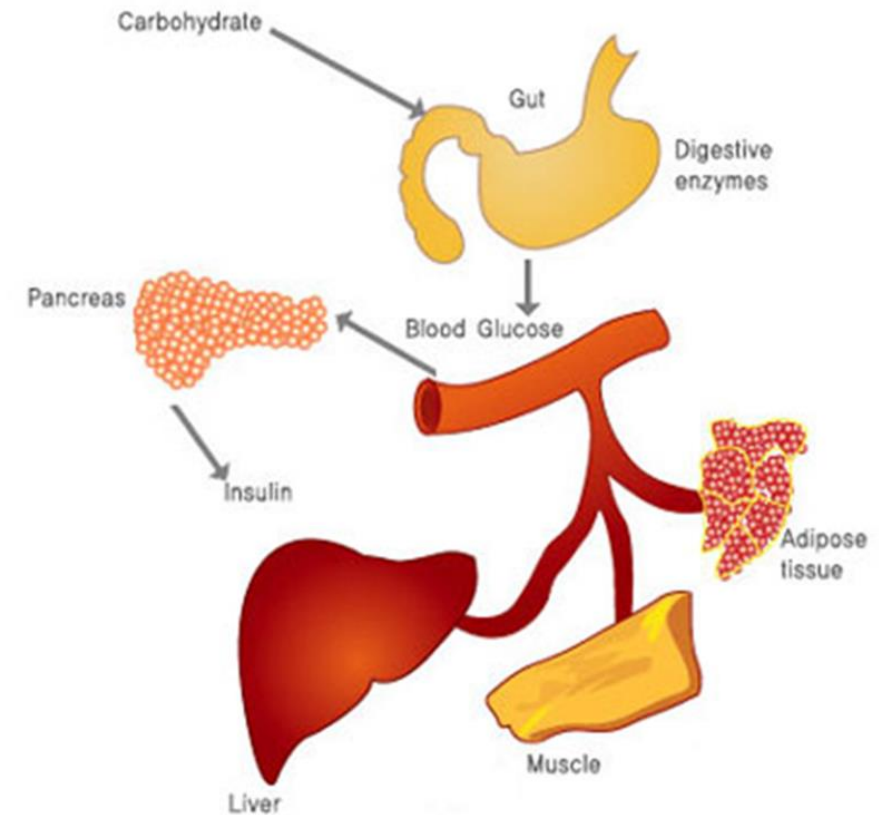
Diagnostika DM, PGT a PGN

- pro diabetes svědčí
 - (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
- porušená glukózová tolerance (PGT, angl. IGT)
 - 2-h PG 7.8 – 11.1 mmol/l během oGTT
- porušená (hraniční) glykemie nalačno (PGN, angl. IFG)
 - diabetes vyloučen při FPG < 5.6 mmol/l
 - FPG 5.6 – 7 mmol/l

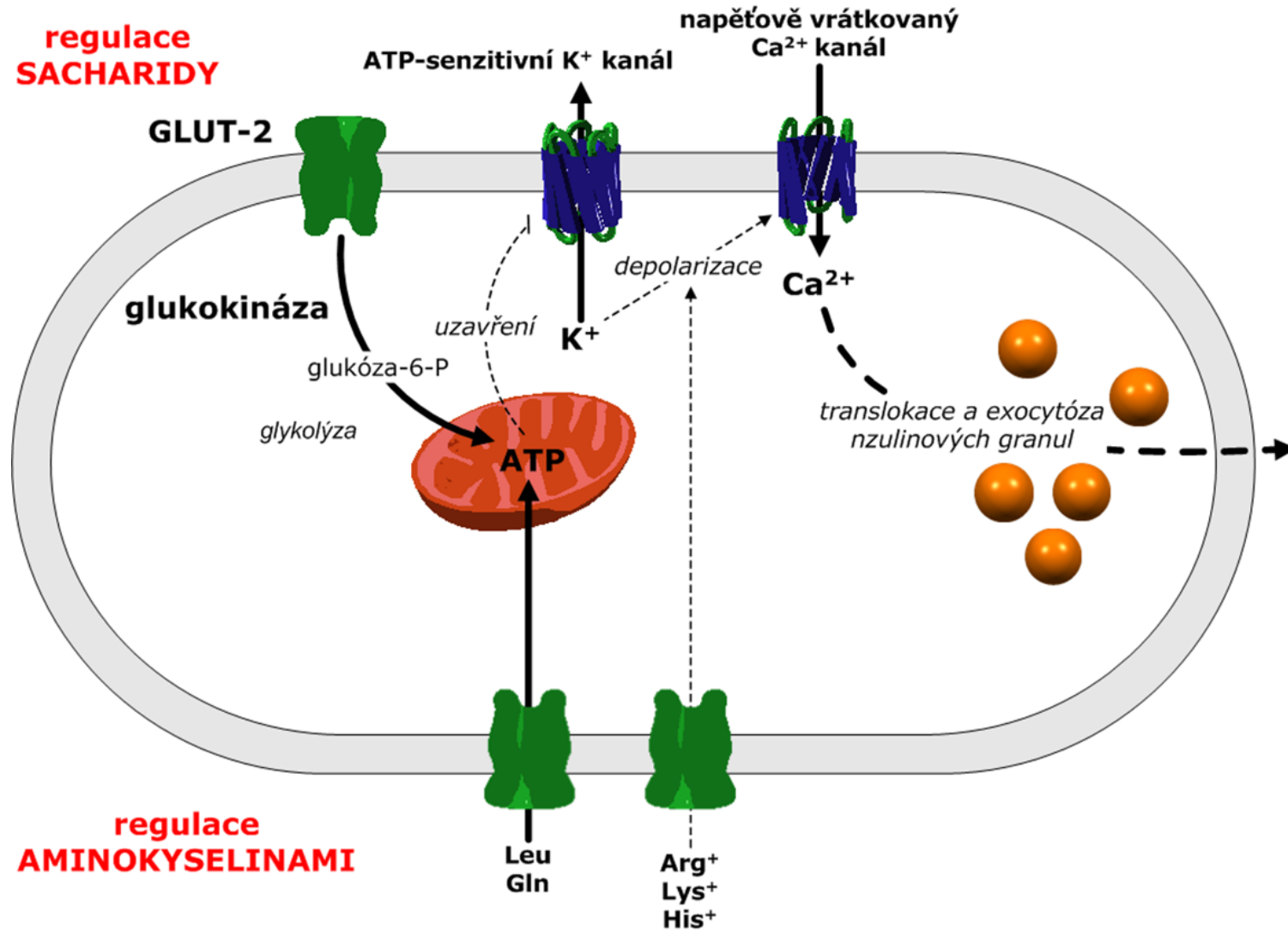


Co se děje u zdravého člověka po jídle = inzulin organizuje alokaci a utilizaci makronutrient

- játra
 - stimulace tvorby glykogenu (do cca 5% váhy jater)
 - ↑ hexokináza, fosfofruktokináza, glykogensyntáza
 - ↓ G-6-P-kináza
 - útlum glukoneogeneze
 - ↓ PEPCCK
 - tvorba tuku
 - ↑ syntéza MK (z acetyl-Co-A) a tvorba VLDL
 - proteosyntéza
 - ↑ transport AK
 - inhibice ketogeneze
- sval
 - tvorba glykogenu
 - proteosyntéza
 - ↑ transport AK
- tuková tkáň
 - Glc → glycerol
 - stimulace adipogeneze
 - ↑ aktivity LPL
 - hydrolýza VLDL a resyntéza TAG
 - ↓ hormon-senzitivní lipáza
- mozek
 - inzulin zapojen v signalizaci kontroly apetitu/sytosti

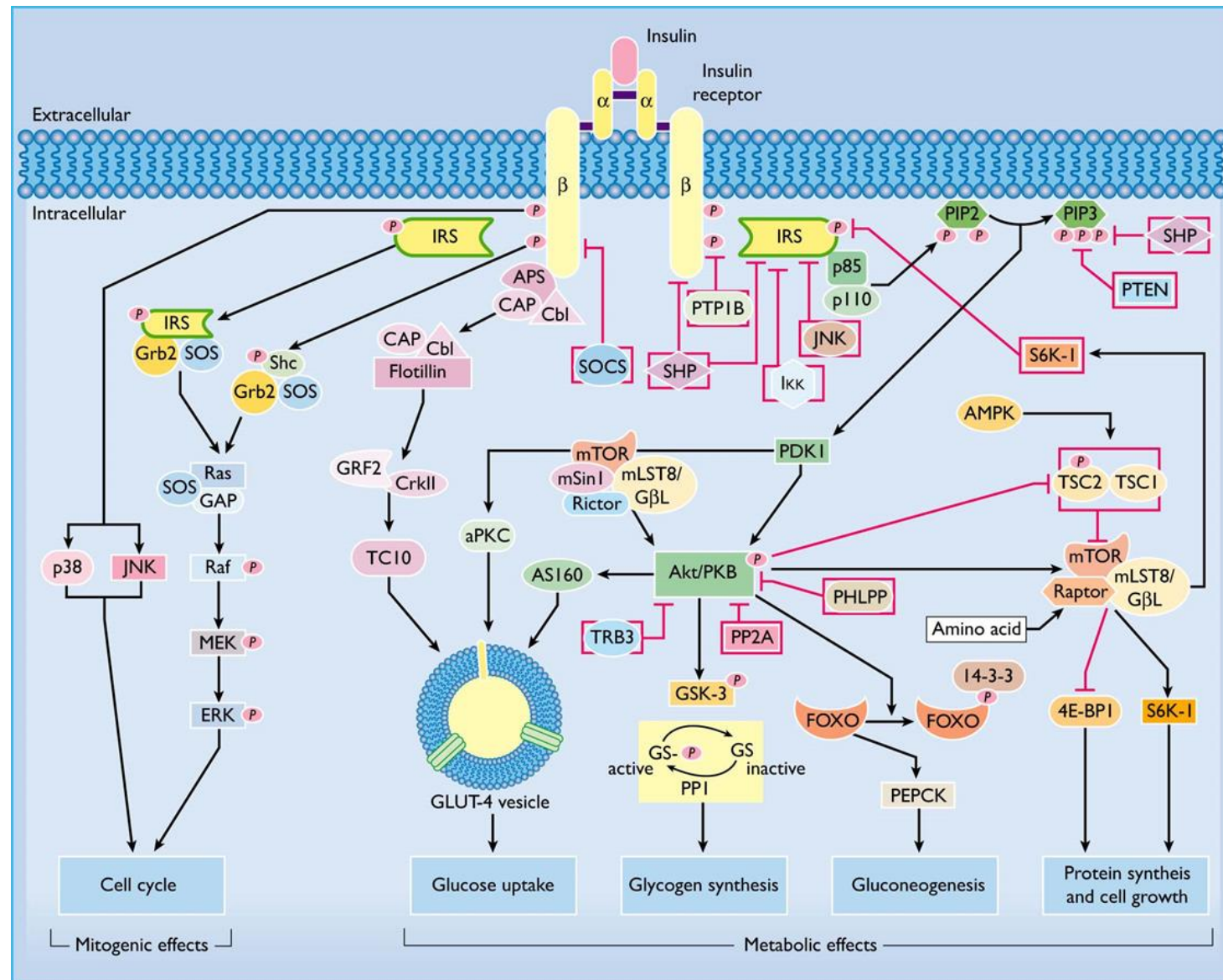


Stimulace sekrece inzulinu

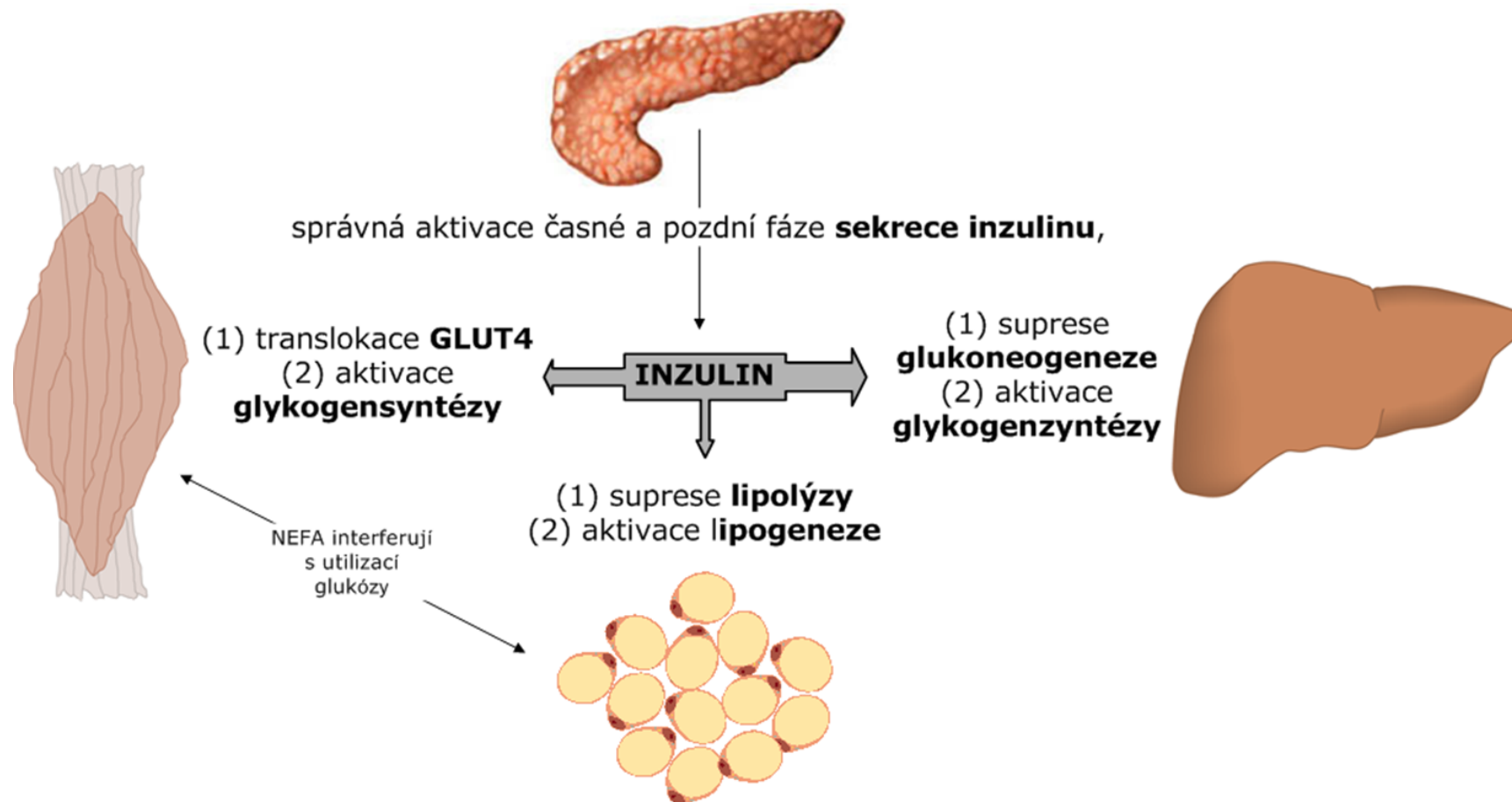


- stimulátory sekrece
 - makronutrienty
 - <<<glukóza
 - <<aminokyseliny
 - < FFA
 - variabilně a pouze v součinnosti s glukózou! CAVE inzulin funguje rovněž jako periferní mediátor sytosti, dosahování sytosti po mastných jídlech je opožděno
- GIT hormony (inkretiny)

Signalizační kaskáda inzulinu



Metabolický efekt inzulínu



Klasifikace DM

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

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

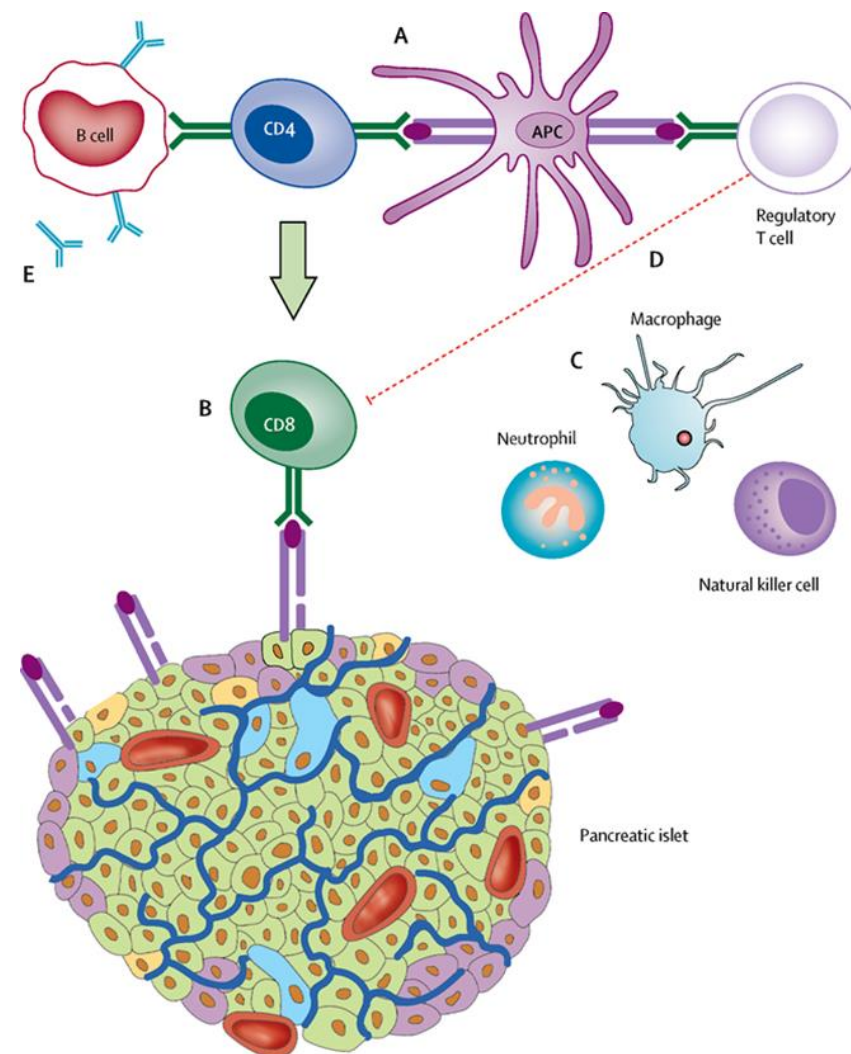
3. Jiné specifické typy:

- 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-Mendenhalův 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, ...

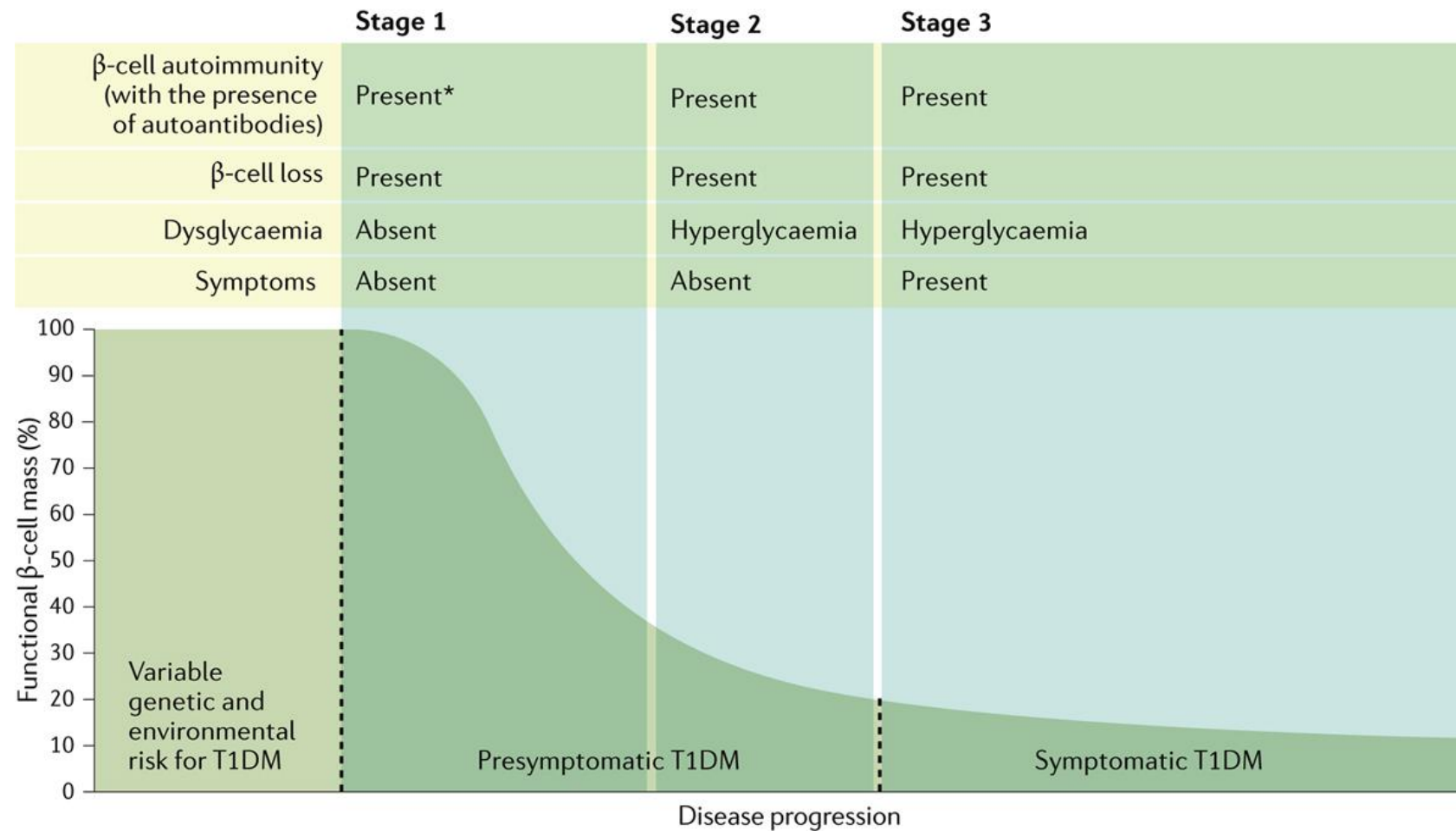
4. Gestační diabetes mellitus

Diabetes mellitus 1. typu (T1DM)

- multifaktoriální polygenní onemocnění
- autoimunitní destrukce β buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu u geneticky predisponovaných jedinců
 - chromozom 6 – HLA II
 - DR3-DQ2 a DR4-DQ8
 - chromozom 11 – gen pro inzulin
 - GWAS – dalších více než 50 variant
- patogeneze
 - **(A)**: APC prezentují peptidy β buněk
 - interakce s CD4+ T lymfocyty v pankreatických lymfatických uzlinách
 - aktivace autoreaktivních CD8+ T lymfocytů
 - **(B)**: CD8+ T ničí β buňky
 - **(C)**: uvolnění prozánětlivých mediátorů a ROS buňkami imunitního systému
 - **(D)**: proces amplifikován defektem regulačních T lymfocytů
 - **(E)**: stimulace B lymfocytů k tvorbě protilátek proti β buňkám



Stadia T1DM



Nature Reviews | Disease Primers

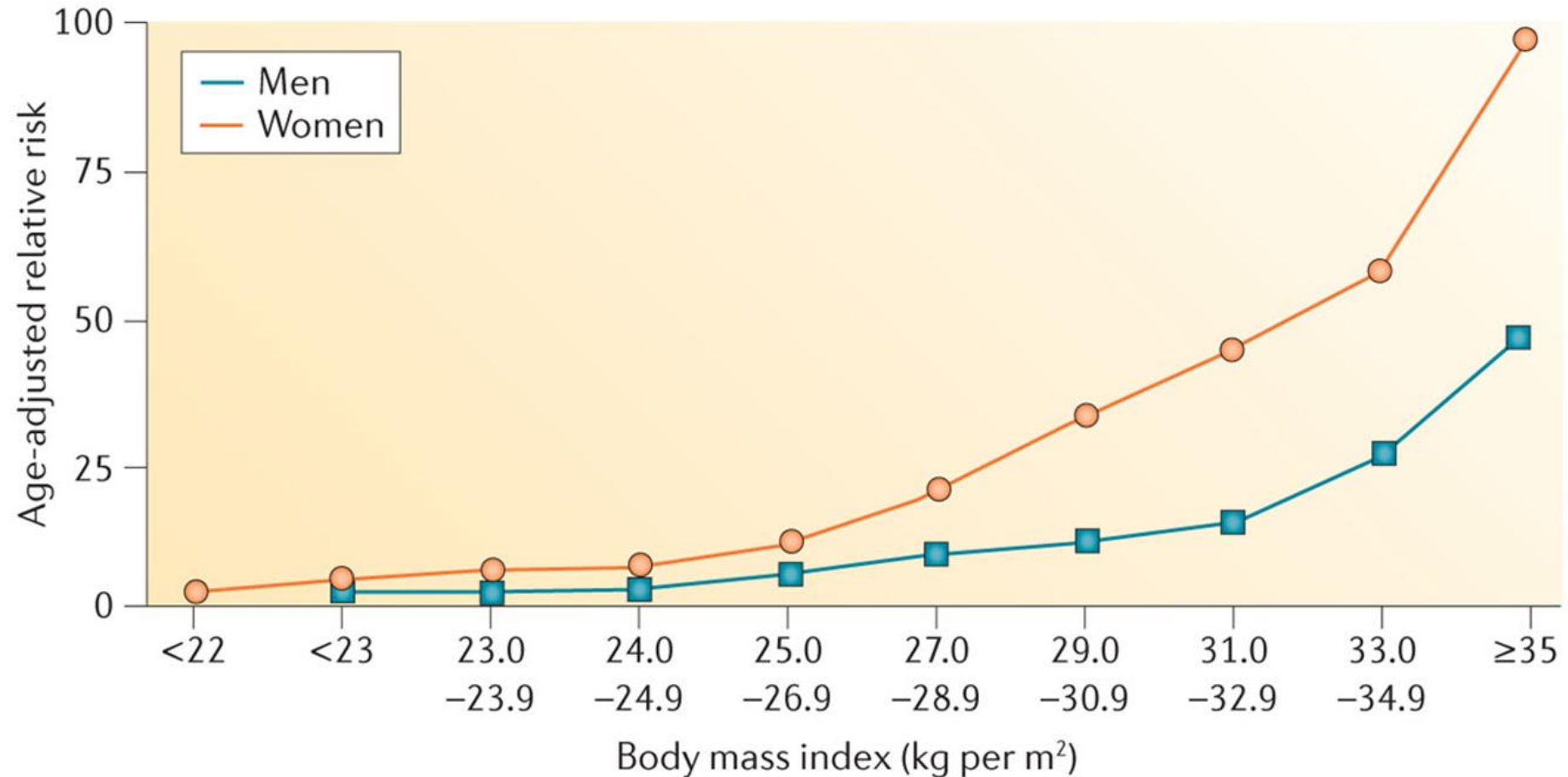
Diabetes mellitus 2. typu (T2DM)

- dříve NIDDM
- základní patofyziologickým faktorem je nerovnováha mezi sekrecí a účinkem inzulínu
 - při manifestním T2DM je současně přítomná **inzulinová 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
- dysregulace metabolismu sacharidů, lipidů a proteinů
- heterogenní onemocnění
 - řada patofyziologických abnormalit
 - různá náchylnost ke komplikacím
 - rozdílná odpověď na léčbu

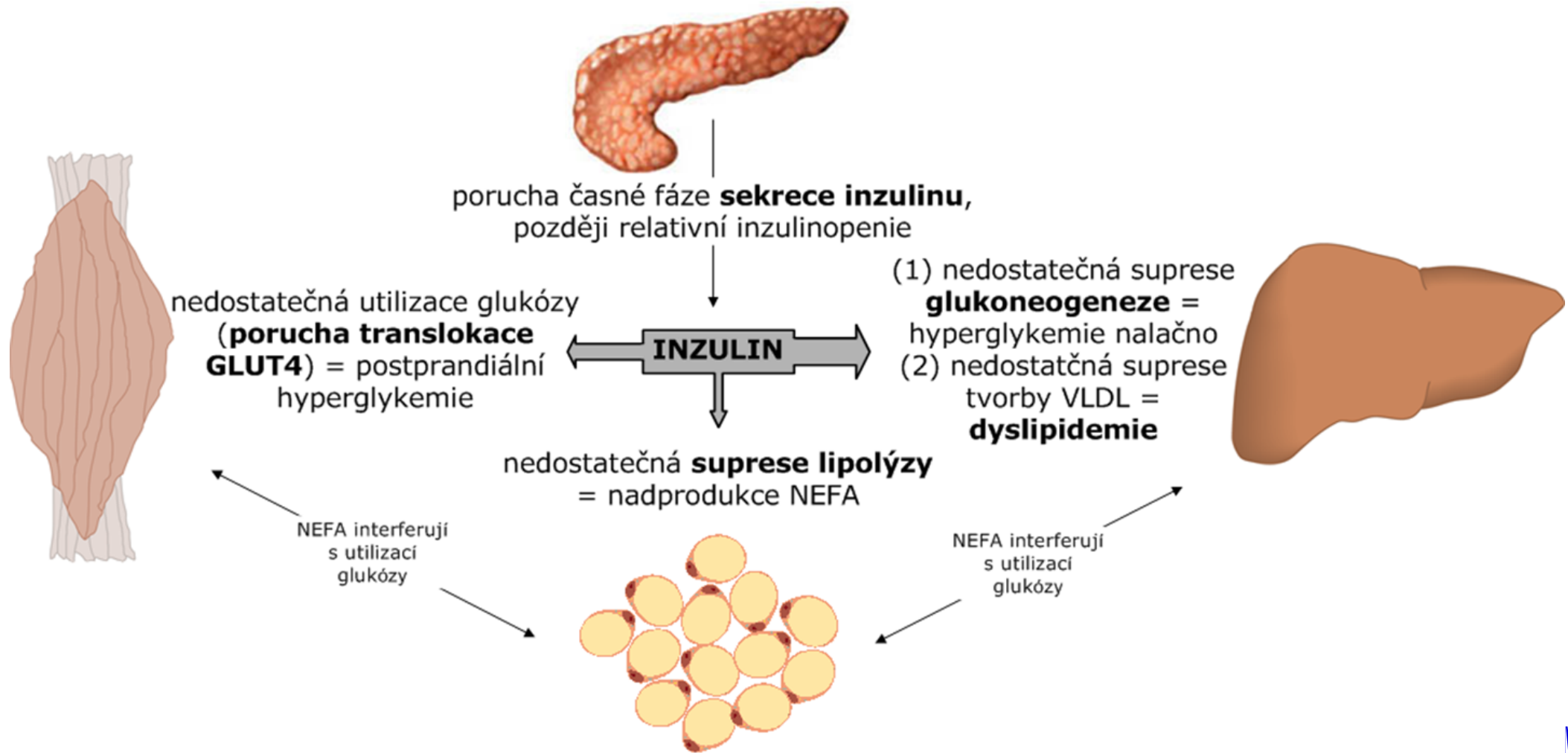
Epidemiologie T2DM

- prevalence
 - 2013 – 382 mil. dospělých
 - 2035 – očekává se 592 mil.
 - v ČR
 - vyšší predispozice u asijské populace
 - ↑ % tukové tkáně
 - větší abdominální obezita
 - méně svalové hmoty
 - lehce vyšší u mužů
- biomarkery
 - CRP, IL-6, TNF, BCAA
 - adiponektin
 - metabolity střevní mikroflóry
- rizikové faktory
 - obezita
 - fyzická aktivita
 - složení potravy
 - protektivní efekt
 - celozrné potr., zelenina, ořišky, káva, umírněná konzumace alkoholu
 - méně rafinovaných obilovin, červeného masa, slazených nápojů
 - spánek
 - kouření
 - genetika
 - polygenní onemocnění
 - GWAS – přes 100 variant
 - TCF7L2, SLC30A8, FTO, CDKAL1, CDKN2A
 - většinou intronové
 - malý efekt
 - zvýšení rizika o 10-20 %










Asociace mezi BMI a T2DM



Patogeneze T2DM



Shrnutí T1 vs. T2DM

WHAT'S THE DIFFERENCE?	
Type 1 diabetes	Type 2 diabetes
 <p>The body cannot produce the insulin it needs</p>	 <p>The body produces too little insulin and/or is unable to respond to it¹</p>
 <p>Incidence is growing steadily</p>	 <p>The symptoms often appear suddenly¹</p>
 <p>Usually diagnosed in children or young adults¹</p>	 <p>Must take insulin daily¹</p>
	 <p>Incidence is rising at an epidemic rate¹</p>
	<p>Healthy diet, regular physical activity, maintaining a normal body weight and avoiding tobacco use can prevent or delay the onset of type 2 diabetes²</p>
	<p>Risk factors include¹:</p> <ul style="list-style-type: none">• advancing age• obesity• poor diet• family history of type 2 diabetes• physical inactivity• ethnicity
	 <p>The symptoms often appear gradually</p>
	<p>Often managed by exercise and a healthy diet or oral medication¹</p>  <p>If the condition progresses, it can be treated with insulin¹</p>