Diabetes mellitus

- úplavice cukrová - heterogenní onemocnění

⇘ působení inzulínu

~ nedostatečná sekrece
~ chybějící odpověď buněk periferních tkání

Metabolismus glukosy

- ze střeva jako Glc ⇨ játra ⇨
  50 % ⇨ glykogen
  45 % ⇨ prochází do krve
  5 % ⇨ oxidace v pentosovém cyklu ⇨ NADPH
  při nadbytku syntéza TAG
- ostatní cukry konvertovány na Glc v játrech
- glukoneogeneze – hl. játra (90%), ledviny (10 %)
  ⇦ AA, glycerol, laktát, pyruvát
- výstup z jater cca 200-300 g glc

⇨ rovno je dána produkcí a clearancí v periférií ch ⇨
4.5 – 5.2 mmol/l

Insulin (5733 kDa)

- ve formě proinsulinu uložen v β-granulích
- koncentrace ovlivněna aktuální sekrecí ne přímo syntézou
- hl. impuls – glc, aa, MK, GI hormony
- poločas života 5 – 10 min.

Glc transportéry

- usnadněná difúze zprostředkovaná glc. přenašeči – 5 typů ⇦ různé tkáně různé kombinace
- GLUT 1 a 3 – na povrchu buňky (na inzulínu nezávislé)
  Ery pouze GLUT 1
  v CNS GLUT 3 – nízká K_m pro glukosu
- GLUT 4 – v cytoplasmě
  insulín ⇨ membrána (⇗ 6 – 10x)
  inducibilní

Extrahepatální využití glukosy

- jediný zdroj energie pro erythrocyty (anaerobní glykolýza) ⇨ laktosa
- prominentní zdroj energie pro CNS (aerobní glykolýza) ⇨ CO_2
- zdroj glycerol-P pro TAG v tukové tkáni
- zdroj energie pro svaly (aerobní glykolýza, syntéza svalového glykogenu – omezená kapacita)

Insulin

Metabolismus sacharidů:

1. zvýšený vstup do buněk periferních tkání
2. stimulace dalšího využití glc
   - stimulace glykogeneze , inhibice glykogenolýzy
   - aktivace glykolýzy
3. snížení výstupu glc z jater
   - inhibice klíčových enzymů glukoneogeneze
   - snižování zdroje hlavních substrátů glukoneogeneze (podporuje využití AA v periferních tkáních)

Insulin

Metabolismus tuků:

1. podporuje tvorbu zásob nadbytečného paliva ve formě TAG (játra i tuková tkáň)

   játra - stimulace syntézy FA, tvorba VLDL a jejich exkrece do plasmy

   tuková tkáň - stimulace LPL, stimulace syntézy FA a syntézy TAG

2. inhibice lipolýzy (inhibice hormon-senzitivní lipasy v játrech a tukové tkáni)

Metabolismus proteinů:

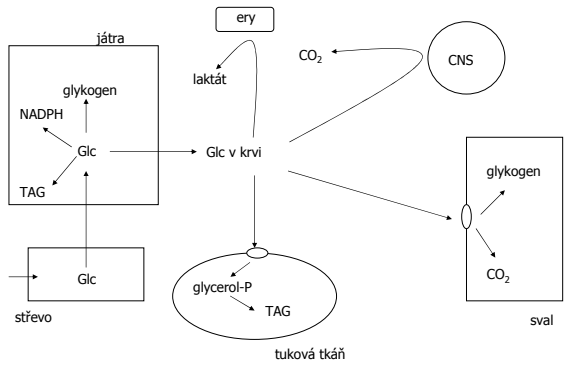
anabolický efekt (viditelný především v játrech a svalech – významný, ve svalech je 40 % tělesných bílkovin)

1. aktivace aktivního transportu AA do svalů – více AA je k dispozici k výstavbě proteinů
2. aktivace proteosyntézy
3. silně inhibuje proteolýzu (stejný účinek v játrech , navíc ad bod 3) metabolismu sacharidů ⇨snižování zdrojů glukoneogeneze

Společné principy působení insulinu:

- syntéza zásobních látek
- podporuje využití glc v periferních tkáních pro produkci energie
- inhibice glukoneogeneze v játrech

Sacharidy v resorpční fázi (insulin)



Glukagon (29 AA)

- víceméně opoziční efekt k insulinu (vyjma AA)

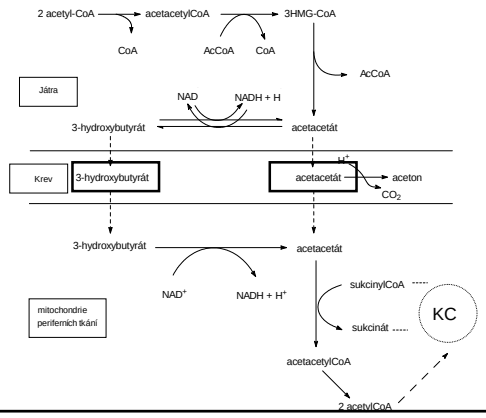
1. stimulace glykogenolýzy a glukoneogeneze
2. stimulace lipolýzy a ketogeneze v játrech
3. potenciální proteolýza (podporuje transport AA do jater pro glukoneogenezi)

- důležitý poměr I/G
  - po jídle až 30
  - ráno po nočním hladovění 2
  - po hladovění 1-2 dny < 0.5

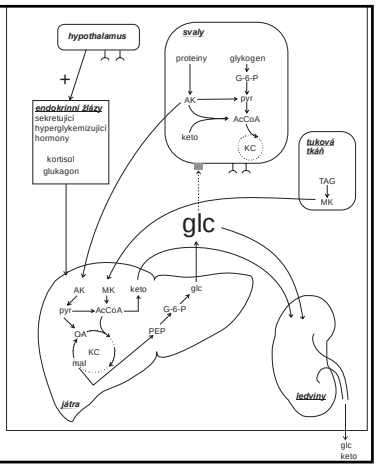
Faktory ovlivňující sekreci insulinu a glukagonu

INSULIN		**GLUKAGON**	
stimulace	**inhibice**	**stimulace**	**inhibice**
↑ glc	**adrenalin**	**↓ glc**	**mastné kyseliny**
aminokyseliny	**noradrenalin**	**aminokyseliny**	**somatostatin**
mastné kyseliny	**somatostatin**	**adrenalin**	**insulin**
GI hormony		**noradrenalin**	
glukagon			

KETOGENEZE



Metabolismus Glc se zřetelem k DM



Metabolický obrat živin za hladovění

- Glukoneogeneze v játrech postupně klesá
- Substráty pro glukoneogenezi se nemění (laktát, AK, glycerol)
- Podíl Ery na spotřebě Glc zůstává stejný (36 g/d), což při dlouhodobém hladovění může činit až 45 % z produkce Glc
- Rozsah lipolýzy v tukové tkáni zůstává zhruba stejný
- Produkce ketolátek také je zhruba stejná (acidóza)
- Svaly přestávají využívat ketolátky
- Mozek se postupně adaptuje na ketolátky

Zdroje glukosy v pěti fázích hladovění

Charakteristika	I	II	III	IV	V
Časový interval[a]	0-4 hod	4-16 hod	16-30 hod	2-24 dnů	nad 24 dnů
Původ Glc v krvi	potrava	glykogen[c] glukoneogeneze	glukoneogeneze glykogen[c]	glukoneogeneze	glukoneogeneze
Využití Glc	všechny tkáně[b]	všechny tkáně[b] omezeně sval	všechny tkáně[b] málo sval	CNS, Ery, ledviny málo svaly	Ery, ledviny omezeně CNS
Energie pro CNS	Glc	Glc	Glc	Glc, ketolátky	ketolátky, Glc

[a] Čas 0 = čas hlavního jídla (např. oběd).

[b] Kromě jater.

[c] Výhradně jaterní glykogen.

Diabetes mellitus

- IDDM
- NIDDM
- těhotenský (gestační) diabetes
- ostatní (endokrinní, zánětlivé, podávání leků, …

diabetické komplikace

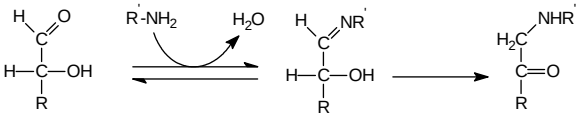
krátkodobé

- Hyperglykemie (glykosurie, díky osmotickému efektu zvýšená exkrece vody – polyurie, dehydratace)
- Ketoacidosa +ketonurie, berou sebou ionty Na a K, což vede k narušené rovnováze elektrolytů

dlouhodobé

- dlouhodobé ⇐ GLYKACE PROTEINŮ
- diabetická retinopatie, nefropatie, neuropatie, angiopatie
- ⇒ k nejčastějším a nejzávažnějším komplikacím patří diabetická noha (15 % diabetiků)

glykace proteinů - fruktosaminy

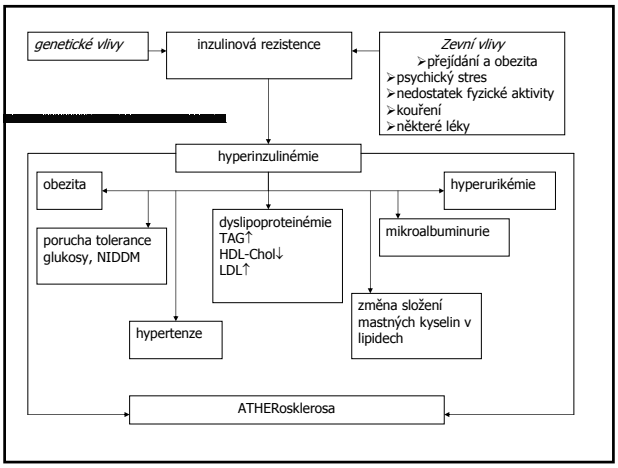


KETIMIN

- cévní endotel, myelinové obaly nervových vláken, glomerulární membrána, retiny, …
- Hb – diagnostika

⇨ AGEs

mikroalbuminurie (30 – 130 mg/ml)


genetické vlivy
inzulinová rezistence
Zevní vlivy
přejídání a obezita
psychický stres
nedostatek fyzické aktivity
kouření
některé léky
hyperinzulinémie
obezita
hyperurikémie
porucha tolerance glukosy, NIDDM
dyslipoproteinémie
TAG↑
HDL-Chol↓
LDL↑
mikroalbuminurie
změna složení mastných kyselin v lipidech
hypertenze
ATHERosklerosa