

MONOGENNÍ VS. KOMPLEXNÍ NEMOCI

RNDR. PETRA BOŘILOVÁ LINHARTOVÁ, PH. D.



Monogenní nemoci

- **mendelistická dědičnost**
- dědičný podklad - velký faktor, tj. je přítomen prakticky u všech nemocných a jedná se prokazatelně o faktor příčinný (např. defekty v **dystrofinovém genu** u muskulárních dystrofií), k němuž se přidávají jen jako přídatné další faktory genetické i faktory zevního prostředí
- příčinou těchto nemocí bývají především tzv. **vzácné alely**
 - je determinována alelami v jednom lokusu
 - variantní alela, která vznikla mutací někdy v nedávné nebo vzdálené minulosti a je většinou relativně málo častá, nahrazuje původní „divokou“ alelu na jednom nebo obou chromozomech
 - mají charakteristický způsob přenosu v rodinách

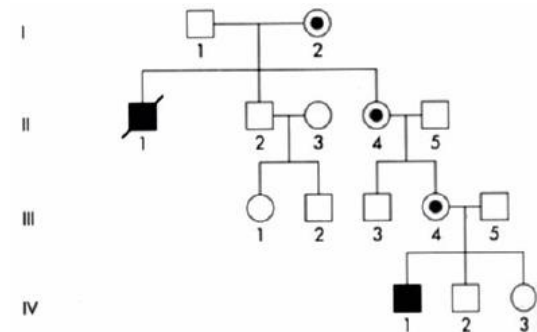
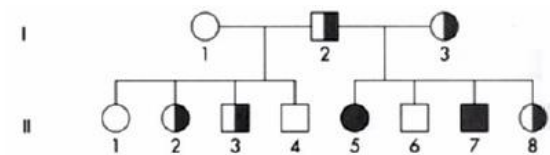
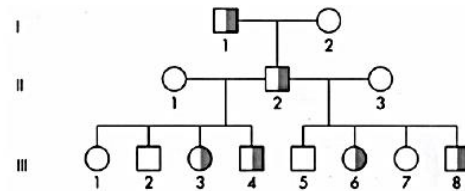
Monogenní nemoci

- choroby dětského věku
- méně než 10 % z nich se manifestuje po pubertě a pouhé 1 % se objeví po skončení reprodukčního věku
- často výrazně patologické
- v populační studii na 1 milionu živě narozených dětí byla incidence vážných monogenních chorob odhadnuta na 0,36 %, u 6-8% hospitalizovaných dětí se uvažuje o monogenních chorobách
- doposud známé shrnuje OMIM (On-line Mendelian Inheritance in Man)
 - ~ 6000 klinicky významných fenotypů

Monogenní nemoci

Základní typy dědičnosti:

	dominantní	recesivní
autozomální	autozomálně dominantní (AD)	autozomálně recesivní (AR)
X-vázaný	X-dominantní (XD)	X-recesivní (XR)



Monogenní nemoci

Typy přenosu

- autozomální - geny na obou autozomech aktivní
 - gonozomální (X-chromozom vázané)
 - muži hemizygotní
 - u žen 1 X-chromozom inaktivován!!
 - jiné
 - imprinting = aktivita určitého genu regulována v závislosti na tom, od kt. rodiče byl gen zděděn
 - mozaicizmus = přítomnost dvou (nebo více) buněčných linií s různým karyotypem, pocházejících z jedné zygoty
 - časná ztráta chromozomu z trizomické zygoty může vést i k tzv. uniparentální dizomii
- vs.
- chimerismus - oplozením vajíčka a polového tělíska, nebo 2 vajíček - hermafrodit

Monogenní nemoci

Podle projevu genotypu ve fenotypu

- recesivní - nemoc jen u mutovaného homozygota
- dominantní - nemoc stejná u heterozygota a mutovaného homozygota
- neúplně dominantní - odstupňovaná tíže nemoci u heterozygota a mutovaného homozygota
- kodominantní - jak normální tak patologická alela jsou vyjádřeny ve fenotypu



Monogenní nemoci - AD

- nemoci jsou důsledkem jak mutací přenášených mezi generacemi tak vzniklých nově
- nemoc se projevuje v každé generaci - postižený jedinec má postiženého rodiče (a prarodiče), a to matku nebo otce
- riziko pro potomka 0,50 (pokud by byli oba rodiče postižení pak 0,75, ale to je vzácné)

- familiární hypercholesterolemie (1/500),
- myotonická svalová dystrofie (1/1000)
- Huntingtonova chorea (1/3000)



Huntingtonova chorea

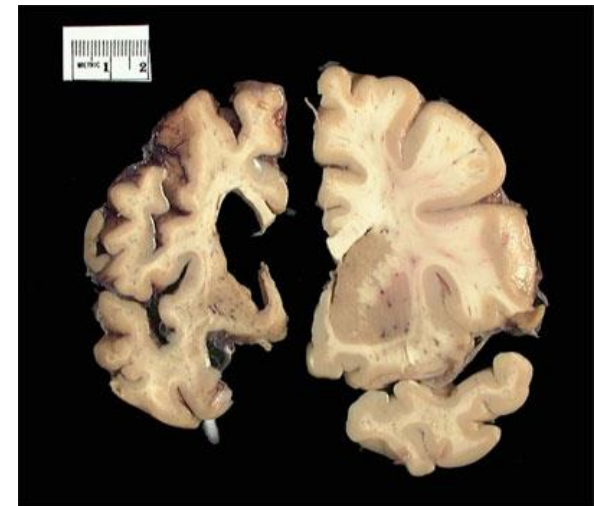
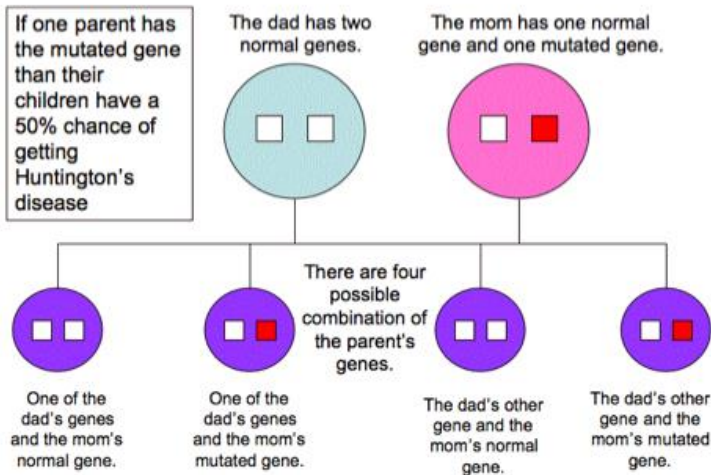


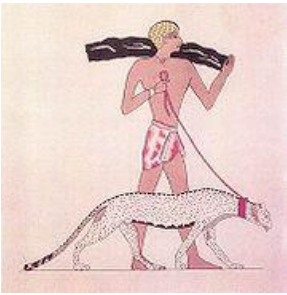
- fatální neurologické onemocnění s nástupem v dospělosti, projevující se jako demence s extrapyramidovou poruchou motoriky
- v genu pro **huntingtin** je repetitivní sekvence $(CAG)_n$, která kóduje úsek bílkoviny tvořený zbytky glutaminu (polyglutaminový úsek, polyglutamine tract)
- za normálních okolností mají lidé méně než **20 trinukleotidů CAG** a tedy i glutaminů v huntingtinu, kde tyto tvoří důležitou doménu pro interakce s jinými proteiny
- pokud se však mutací toto množství zvětší **nad 30** glutaminů, protein nepracuje správně s výsledným progresivním odumíráním neuronů v nucleus caudatus

Huntingtonova choroba

- trinukleotidová expanze

	ancestral	mutant
DNA	...TAC-GTC-...	...TAC-(GTC-GTC-GTC) ₂₀ -GTC-...
mRNA	...-AUG-CAG-...	...-AUG-(CAG-CAG-CAG) ₂₀ -CAG-...
AA	...-met-gln-...	...-met-(gln-gln-gln) ₂₀ -gln-...





Genetická uniformita

Science.1983 Jul 29;221(4609):459-62.

The cheetah is depauperate in genetic variation.

O'Brien SJ, Wildt DE, Goldman D, Merrill CR, Bush M.



- A sample of **55 South African cheetahs** (*Acinonyx jubatus jubatus*) from two geographically isolated populations in South Africa **were found to be genetically monomorphic at each of 47 allozyme (allelic isozyme) loci**. Two-dimensional gel electrophoresis of 155 abundant soluble proteins from cheetah fibroblasts also revealed a low frequency of polymorphism (average heterozygosity, 0.013). Both estimates are dramatically lower than levels of variation reported in other cats and mammals in general. The extreme monomorphism may be a consequence of a demographic contraction of the cheetah (a population bottleneck) in association with a reduced rate of increase in the recent natural history of this endangered species.

Monogenní nemoci - AR

- u heterozygotů s 1 mutovanou alelou stačí produkt k udržení normální funkce
- velmi často enzymové defekty
- postižen je mutovaný homozygot (popř. sourozenci), heterozygotní rodiče jsou přenašeči (asymptomatictí) - riziko $0,50 \times 0,50 = 0,25$
- frekvence přenašečů nemoci v populaci \ggg frekvence nemocných
- nejčastější AR nemocí u bělochů je **cystická fibróza** (f nemocných 1/2000, f přenašečů 1/22)
- konsanguinita (příbuzní rodiče) a geneticky izolované populace (např. Aškenazi židé - Tay-Sachsova choroba)

Monogenní nemoci - AR

- manifestní onemocnění u heterozygota je důsledkem:
 - haploinsuficience - pro normální funkci je potřeba >50 % aktivního genového produktu
 - dominantě negativního efektu - syntéza abnormálního proteinu, který "soutěží" s normálním a ovlivňuje fenotyp
 - zesílení funkce ("gain-of-function") - mutací je posílena přirozená vlastnost proteinu
 - ztráty heterozygotnosti (loss-of-heterozygosity, LOH) v somatické buňce - např. familiární predispozice k nádorům v důsledku mutací v supresorových genech (např. retinoblastom)

Cystická fibróza

- v zakavkazské populaci s incidencí 1: 3000 živě narozených dětí a frekvencí přenašečů 1:25
- onemocnění multiorgánové, zasahuje různé orgány, plíce, pankreas, trávicí trakt, reprodukční orgány
- více než 30 mutací, které způsobují toto onemocnění

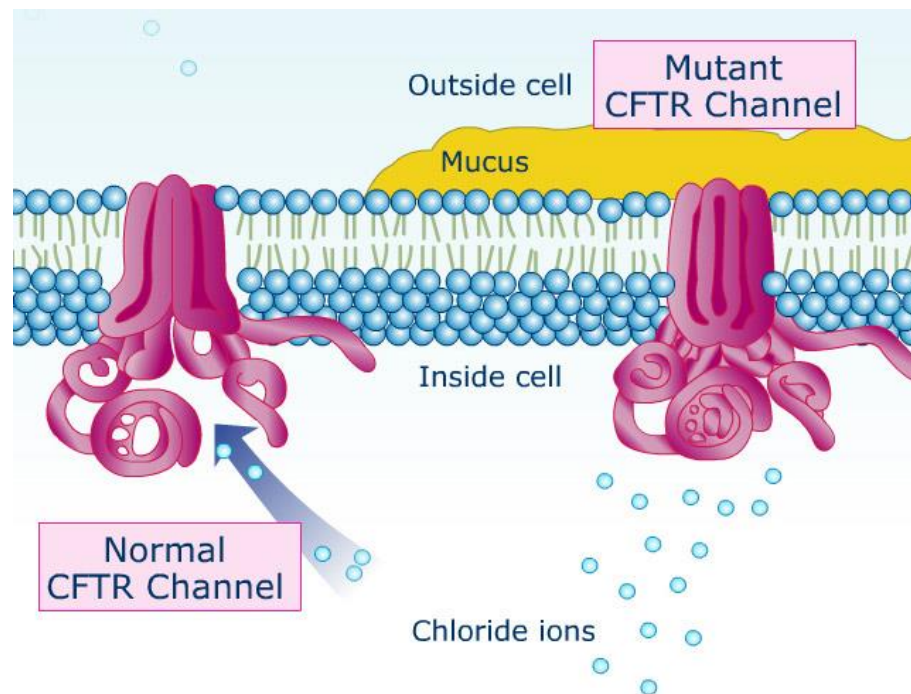
Důvody k vyšetření jsou:

- podezření na klinické onemocnění
- příbuzenský vztah rodičů
- opakované potraty
- léčená neplodnost



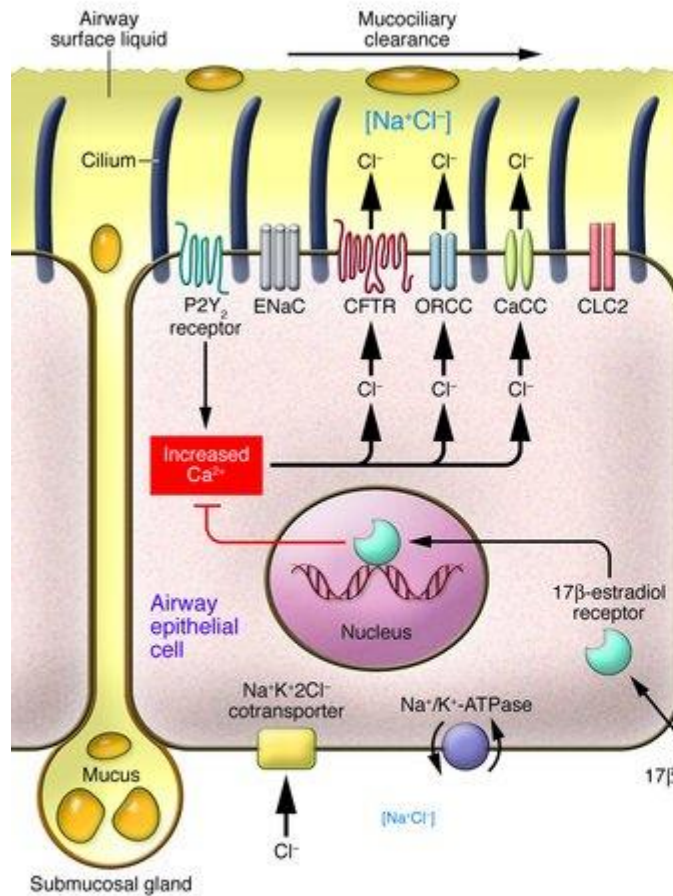
Cystická fibróza

- základní fyziologický defekt při tomto onemocnění je porucha v transportu iontů chlóru, sodíku a vody přes apikální membránu specializovaných epiteliálních buněk, který je regulován chloridovým kanálem (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Protein = CFTR)

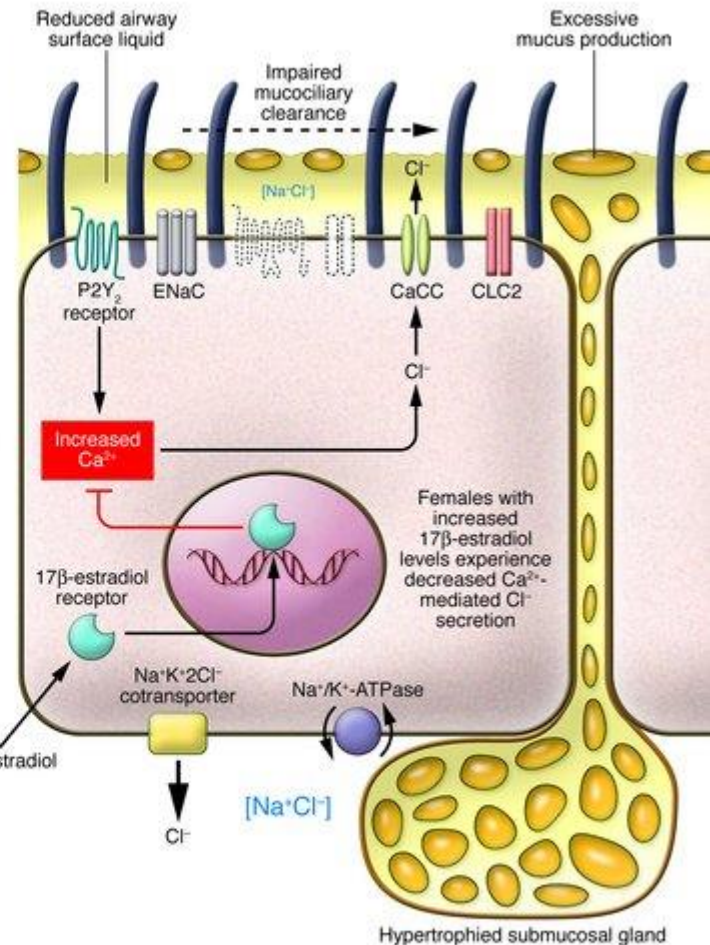


Cystická fibróza

A Normal airway (hydration)



B Cystic fibrosis airway (dehydration)



Cystická fibróza

- deleční mutací genu produkujícího protein CFTR (chloridový ABC transportér na buň. membráně) → nefunkční protein
- **delece** 3 bp v pozici 1652 až 1655 v exonu 10 (delece phe v kodonu 508)

	ancestral	mutant
DNA	-TAG- AAA -CCA-	-TAA-CCA-
mRNA	-AUC- UUU -GGU-	-AUU-GGU-
AA	-ile- phe -gly-	-ile-gly-

Metody léčby

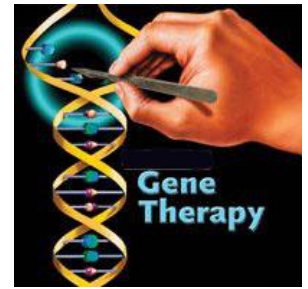
Symptomatická

- substituční terapie - dodání proteinu, který je v daném organismu defektní nebo zcela chybí (př. enzymopatie hemofilie - dodání faktoru VIII)
- karenční terapie - vyloučení nebo omezení složky potravy, která v důsledku defektu enzymu není odbourávána (př. fenylketonurie - potrava bez phe)


Kauzální

- genová terapie - náhrada mutovaného, nefunkčního genu standardními, funkčními geny

Genová terapie



- zahrnuje všechny postupy, které využívají přenosu genetického materiálu do buněk pacienta k léčebným účelům
- metodologie GT je uplatnitelná tam, kde je **známa molekulární podstata nemoci**
- vzhledem k tomu, že poznatků o patogenezi chorobných stavů na molekulární úrovni přibývá, rozšiřuje se i okruh indikací pro GT
- v nejbližších letech změní zásadním způsobem léčbu mnoha lidských nemocí




Genová terapie

Využití při léčbě

- vrozených chorob - korekce abnormality (nemoci monogenní i polygenní)
- i získaných chorob - jakákoliv manipulace s DNA, která příznivě ovlivní průběh nemoci (zhoubné nádory, léčba kardiovaskulárních a metabolických chorob, degenerativních nervových onemocnění, AIDS, v transplantační medicína)

Principy

- nahrazení nefčného genu fčným (homologní rekombinace)
- oprava nefčného genu (cílené mutace)
- přenesení nového genu (terapeutický gen)



Genová terapie

Postup při genové terapii

- vytvoření genetické informace určené pro transport do buněk
- vytipování cílových buněk
- vpravení vektoru (vektory = nosiče pro vpravení genetické informace do cílových buněk)

Vlastnosti ideálního vektoru

- průnik do velkého počtu cílových buněk
- přenos genu v transkripčně aktivním stavu
- netoxický pro cílové buňky


- plazmidy, virové částice, liposomy

Genová terapie

Virové vektory

- interakce s receptory na povrchu cílových buněk
- vybavení regulačními elementy zajišťujícími účinnou expresi transgenů
- integrace transgenů do buněčného genomu
- náročnější příprava (mimo jiné se musí se zbavit všech virových genů, aby nebyly infekční)
- malý rozměr částic
- vyšší biologická rizika (hrozí nebezpečí rekombinace a vzniku viru schopných replikace)
- nejčastěji používané virové vektory - retroviry (dělící se bb.), adenoviry (začlenění se i do nedělících se bb.), poxviry, adeno-asociované viry (AAV) a herpetické viry






Genová terapie

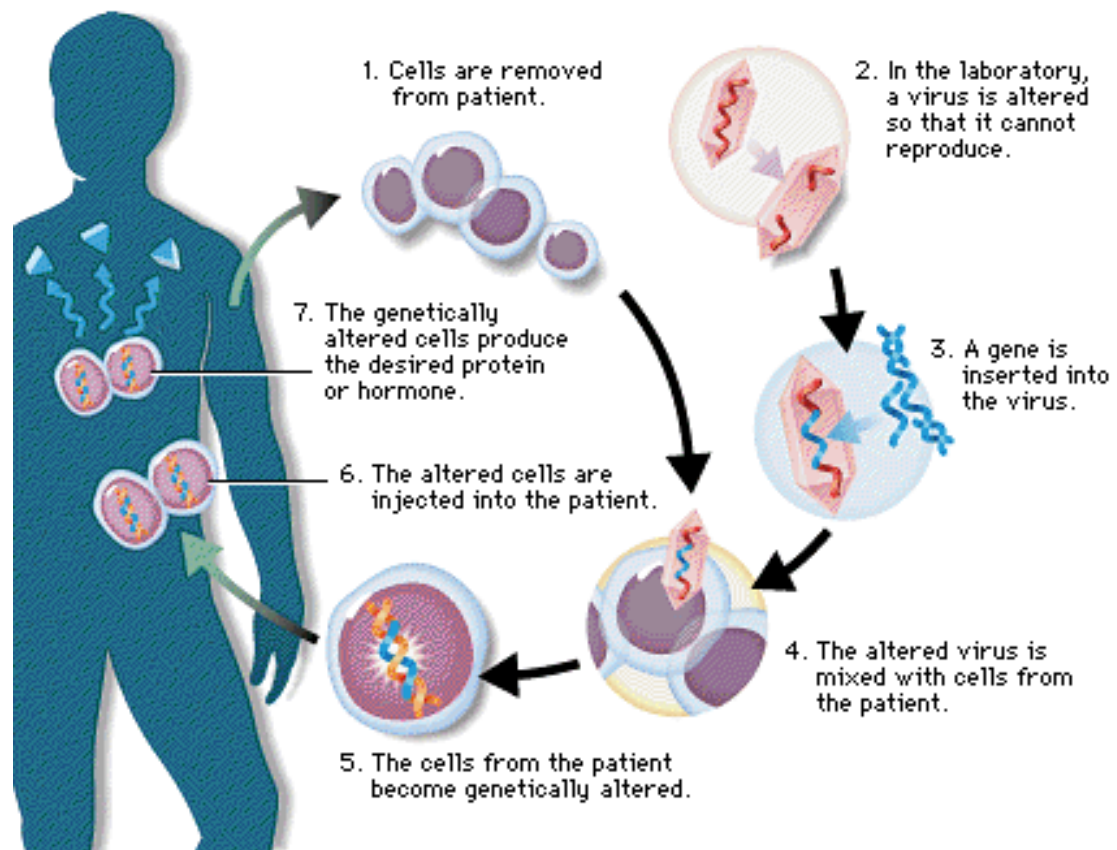
Co je třeba znát před začátkem genové terapie?

- kompletní informace o defektním genu - umístění, mechanismus patologického účinku
- znalost přesné sekvence zdravého genu
- volba vhodného vektoru, vytipování cílových buněk
- souhlas pacienta



Genová terapie

- opravu, vložení, vyřazení genu lze provádět *in vivo* a *ex vivo*
- odběr bb. z pacienta -> kultivace *in vitro* > modifikace DNA
-> selekce -> proliferace selektovaných bb. -> přenos zpět do pacienta
- geny lze do genomu začlenit v časně embryogenezi (léčba v zárodečné linii)
- gen může být začleněn pouze do somatických bb., které jsou nejvíce poškozené (v tomto případě se geneticky opravená DNA nepředává následujícím generacím potomků)



Genová terapie

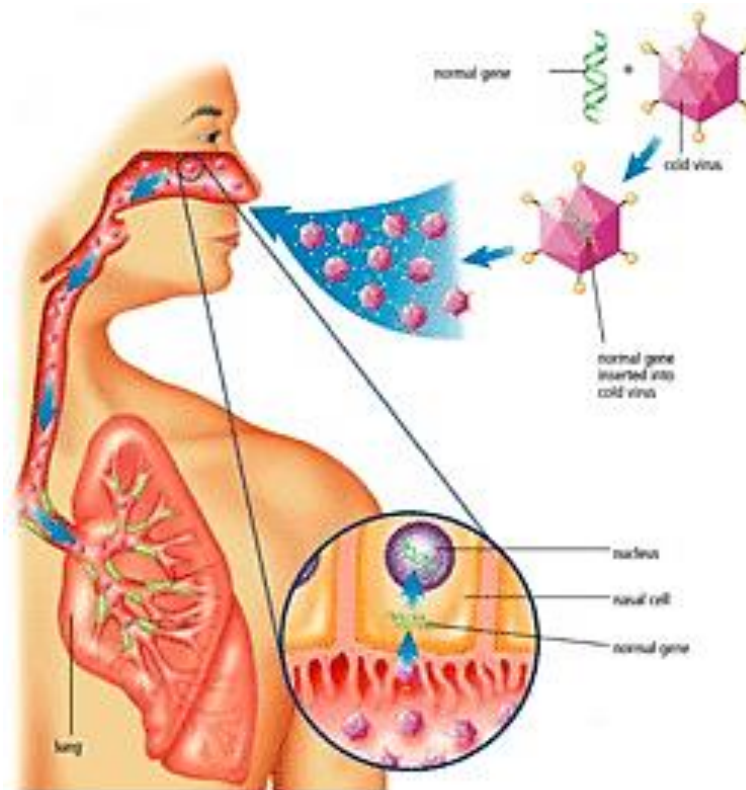
Monogenně podmíněná onemocnění teoreticky vhodná pro genovou terapii

- Parkinsonova choroba (gen pro dopamin -> do bb. subst. nigra)
- cystická fibróza (gen CFTR -> epitel v plicích, pankreatu aj.)
- fenylketonurie (gen pro phenylalanin hydroxylázu - > hepatocyty)
- hemofilie A, B (gen pro faktor VIII a IX -> hepatocyty)
- Duchennova svalová dystrofie (gen pro dystrophin -> svaly)
- α - β -talasemie (gen pro α - β -globin -> ery)
- srpkovitá anémie (gen pro β -globin -> ery)

Genová terapie

Cystická fibróza

- genová terapie i v prenatálním období



Gene therapy could deliver a working gene into a CF patient's cells.

(courtesy of BC Science 9, © McGraw-Hill Ryerson Limited, 2008.)

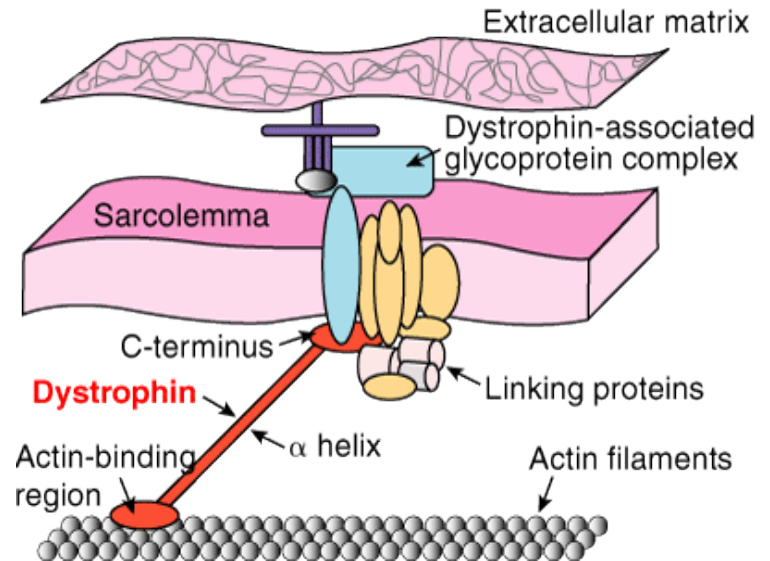
Monogenní nemoci - X-vázané

- ženy 3 genotypy, muži pouze 2
- X-vázané nemoci se manifestují u všech mužů, kteří zdědili mutaci, a pouze u homozygotních žen
- hemofilie A
- Duchenneova muskulární dystrofie
- Wiskott-Aldrichův syndrom (imunodeficience)



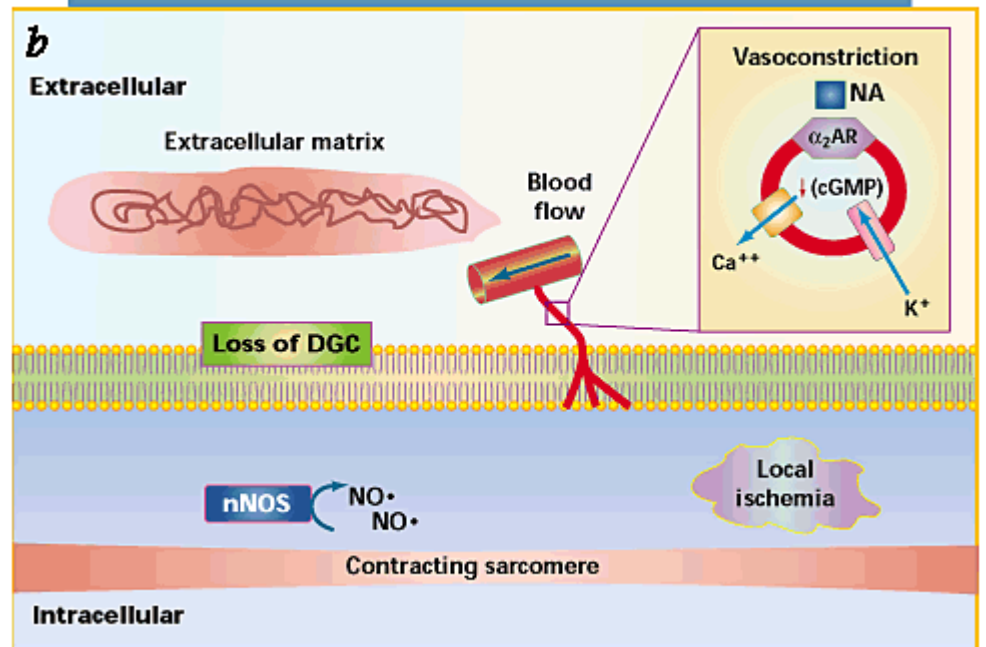
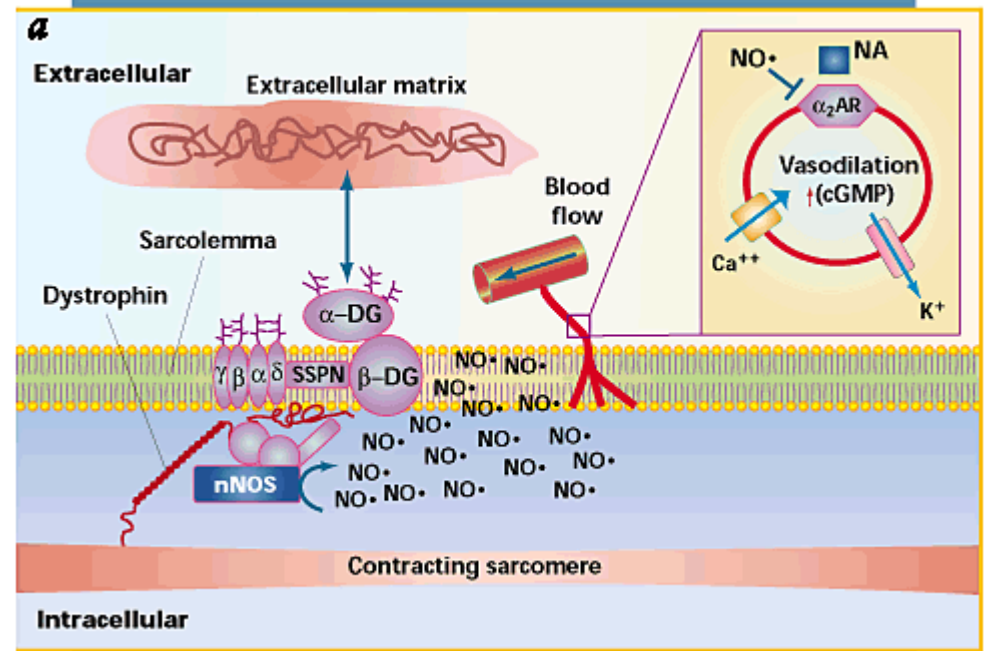
Duchennova svalová dystrofie

- „frameshift“ mutace = posun čtecího rámce v genu pro protein dystrofin



	ancestral	mutant
DNA	-CAC-TGT	-CAC- TTG -T..-
mRNA	-GUG-ACA-	-GUG-AAC-A..-
AA	-val-thr-	-val-asn-

Duchennova svalová dystrofie



Komplexní nemoci

- multifaktoriální, multigenní
- roli hrají kombinace určitých genů a určitých faktorů zevního prostředí
- v klinické praxi často kolísá názor na výsledky genetických studií, které se snaží odhalit genetický podklad komplexních nemocí, od neodůvodněného očekávání nad nalezenými geny velkého účinku až po velkou skepsi vzhledem k existenci genetického podkladu v populaci četných nemocí (nad 1 %), jako je v kardiologii např. esenciální hypertenze
- pokud choroba má prokazatelně **familiární výskyt**, musíme očekávat podíl **genetického podkladu** na její manifestaci
- své genetické pozadí mají i tak relativně vzdálené proximální fenotypy, jako je např. kvalita života u nemocných s chronickým kardiovaskulárním onemocněním

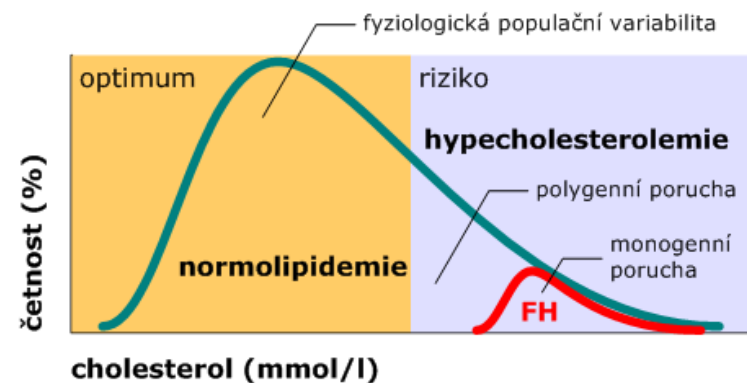
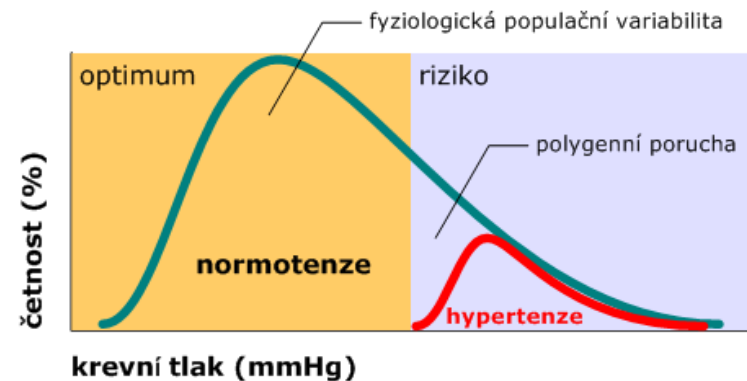
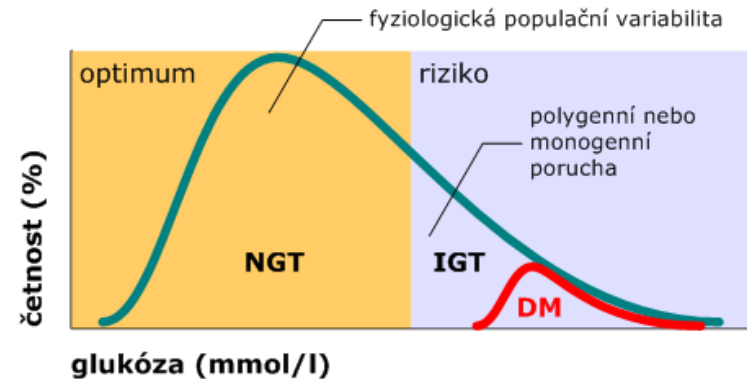
Každá choroba má nějaké genetické pozadí, jehož podíl na manifestaci dané choroby je různý.

Komplexní nemoci

- **neúplná penetrance patologického fenotypu**
 - u určité části osob, přestože zdědí nevýhodný genotyp (zde ve smyslu souboru vícero genů) se patologický fenotyp nerozvine
- **existence fenokopii**
 - patologický fenotyp může být přítomen u lidí, kteří nejsou nosiči zmíněného genotypu
- **genetickou heterogenitou (lokusovou a alelickou)**
 - klinický obraz není specifický, ale může se rozvinout v důsledku záměn v genech ležících na různých lokusech (= lokusová heterogenita), v jednotlivých genech může být přítom vícero mutací či polymorfizmů (= alelická heterogenita)
- **polygenní dědičností**
 - predispozice k rozvoji patologického fenotypu se zvyšuje pouze při simultánním výskytu určitého souboru alel
- **vysokou populační frekvencí alel zodpovědných za rozvoj patologického fenotypu**
 - každá jednotlivá predisponující alela pravděpodobně není sama o sobě výrazně patogenní
- **spolupůsobením dalších mechanismů přenosu**
 - mitochondriální dědičnost, imprinting

Komplexní choroby

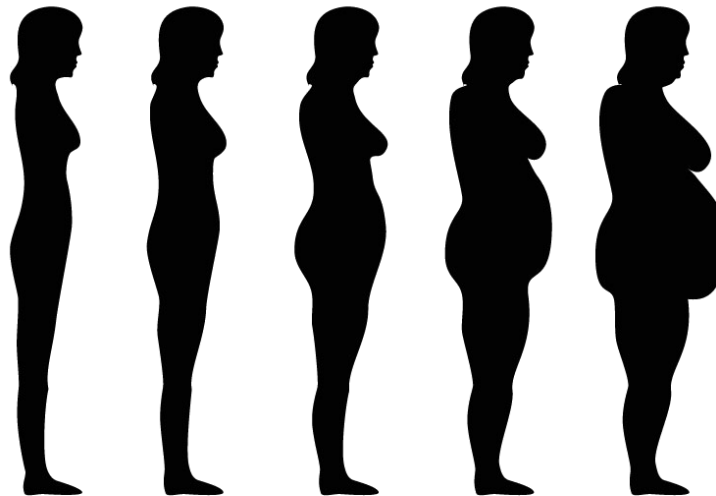
- choroby, na jejichž vzniku a progresi se podílí „komplex“ genetických, epigenetických a vnějších faktorů
- fenotyp nevykazuje klasickou mendelistickou dominantní či recesivní dědičnost jako důsledek změn v jediném lokusu (tzv. jednolokusových)
- **predisponující „geny“** zvyšují pravděpodobnost onemocnění, ale nedeterminuje jednoznačně jeho přítomnost
- je nutné spolupůsobení negenetických faktorů (**prostředí**) = dieta, fyzická aktivita, kouření, a **interakcí genů** mezi sebou
- nejčastější komplexní nemoci
- diabetes (1. i 2. typu)
- dyslipidémie
- esenciální hypertenze
- alergie



Komplexní nemoci

Obezita - Hypotéza typu „thrifty genotype“

- V současné populaci jsou selektovány alely, které favorizují přírůstek váhy a skladování tuků, aby byl zajištěn dostatek živin pro častá období nedostatku potravy.
- Při konstantně vysoké nabídce potravy a poklesu fyzické aktivity tato predispozice vede k **pandemii obezity v rozvinutých zemích.**



	JEDNOLOKUSOVÉ NEMOCI	KOMPLEXNÍ NEMOCI
Závažnost nemoci, manifestace	Narušují homeostázu zásadním způsobem a porucha se objevuje brzy v průběhu života. Závažnost je pro konkrétního nositele je značná. Z hlediska populační morbidity a mortality jsou však nevýznamné!	Rovněž zásadně narušují homeostázu, ovšem efekt nastupuje postupně a efekt kulminuje v pozdějším období života. Hlavní faktor ovlivňující morbiditu a mortalitu v populaci, zejm. v rozvinutých zemích!
Interakce s prostředím	Některé se vyvinou bez ohledu na prostředí, u jiných je nutný specifický etiologický činitel (např. u fenylketonurie přítomnost fenylalaninu v dietě) nebo několik činitelů (např. oxidační stres u hemolytické anemie při G6PD deficitu).	Manifestace je pravidelně výsledkem spolupůsobení komplexu genů interagujících s prostředím během vývoje, dospívání a zejm. stárnutí.
Variabilita fenotypu	Modifikující geny, někdy pohlaví (např. heredit. hemochromatóza) a efekt prostředí činí fenotyp do jisté míry variabilní, ale ne tak jako u komplexních onemocnění; efekt hlavního patologického genu vždy dominuje a kvalitativně jsou značně homogenní.	Fenotyp je výsledkem interakce efektů jednotlivých genů, přičemž charakter interakce může být heterogenní, aditivní či multiplikativní.
Penetrance	Obecně vysoká.	Typicky nekompletní (avšak pojem penetrance úzce souvisí s definicí fenotypu, což je u komplexních onemocnění svébytný problém).
Populační frekvence genetických variant	Obecně velmi nízká jako důsledek vysokého selekčního tlaku; výjimku z pravidla představují nemoci, které přináší určitou selekční výhodu (např. hereditární hemoglobinopatie v malarických oblastech).	Frekvence minoritních alel jsou vyšší, často se jedná o tzv. běžné polymorfizmy. Varianty genů jsou pravděpodobně evolučně starší; evoluční konzervace je součástí lidského vývoje.
Genetická architektura	Poměrně velmi velká lokusová homogenita (tj. stejný gen), ale jsou výjimky (např. retinitis pigmentosa, Ehlers-Danlosův syndrom aj.). Typicky extrémně vysoká alelická heterogenita (tj. různé mutace) jako důsledek očišťující selekce (např. ~160 mutací u hemofilie B, ~270 mutací u cystické fibrózy, ~700 u familiární hypercholesterolemie).	Je předmětem intenzivního výzkumu. Lokusová heterogenita bude zřejmě vyšší, alelická už by nemusela být, protože zodpovědné varianty nejsou předmětem tak silné selekce (běžné polymorfizmy).

Genetické studie

- Základní debata nad genetickým podkladem nemocí logicky začíná od strategie výběru tzv. **kandidátních genů**. Tato otázka je podstatně jednodušší u mendelisticky děděných nemocí, kde se změněná funkce jednoho genu snadněji identifikuje.
- **Celogenomové asociační studie** (GWAS = Genome-Wide Association Study) vyhledávají polymorfismus jednotlivých nukleotidů nebo běžné genové variace, které se typicky chovají jako ukazatelé genových oblastí s malým efektem u stoupajícího rizika nemocí.
- Dalším významným momentem je výběr statistické metodologie, která zhodnotí sílu asociace genů s chorobami. Možnosti jsou v zásadě dvě: **linkage (vazebná) analýza a asociační studie**. K detekci specifických genetických oblastí a genů, které se účastní v transmisi nemoci, je v principu možné použít obě metody.

Genetické studie

Kandidátní geny

- s intermediálním fenotypem
- s klinickou manifestací nemoci
- s klinickou závažností nemoci
- s odpovídavostí nemoci na léčbu

Linkage (vazebná) analýza

- testuje kosegregaci genového markeru a fenotypu nemoci v rodině
- marker a nemoc se v dané rodině mají vždy vyskytovat spolu



Genetické studie

Asociační studie

- vyšetřují souvisejnost markeru a nemoci na populační úrovni, tj. u nepříbuzných jedinců, obvykle srovnáním frekvencí markerů u nepříbuzných nemocných a kontrolních subjektů (studie case-control)
- statistickou sílu asociace je možno dále zvýšit obohacením o další kritéria, jako např.:
 - klinické subtypy nemoci (studie case-case)
 - závažnost nemoci
 - časný začátek nemoci
 - rizikové faktory pro nemoc včetně pohlaví
 - vhodné biologické znaky (např. plasmatické hladiny cytokinů při asociaci genetických polymorfizmů v cytokinových genech; studie genotyp-fenotyp).

Klinická genetika

- zabývá se diagnostikou, léčením a prevencí genetických nemocí
- genetické poradenství
- vrozené vady - poruchy utváření orgánů, které vznikly v období nitroděložního života, i poruchy funkční (např. duševní opoždění) a poruchy na úrovni biochemické a molekulární (např. vrozené vady metabolismu)

Skupina	Příčina	Zastoupení
Primárně (geneticky)	chromozomální aberace	10 %
	monogenní dědičnost	20 %
Sekundárně (prostředí)	léky, infekce, záření	5 %
	porodní poranění	12 %
	infekce po narození	7 %
Neznámé (multifaktoriální)	geny + prostředí	46 %

Klinická genetika

Prenatální diagnostika

- zahrnuje vyšetřovací postupy směřující k vyhledávání statisticky významné odchylky ve struktuře nebo funkci, která přesahuje hranice fenotypové variability
- umožňuje v závažných případech ukončení gravidity, u dalších je možno v předstihu plánovat optimální perinatální péči

Rizikové faktory:

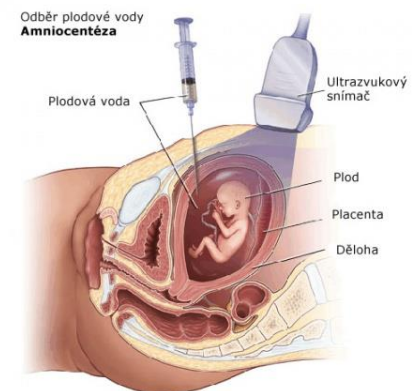
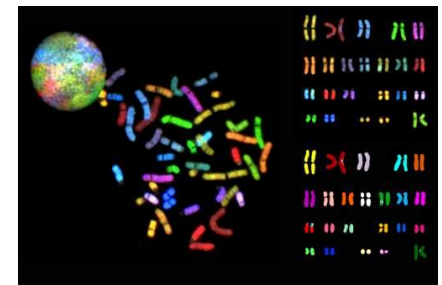
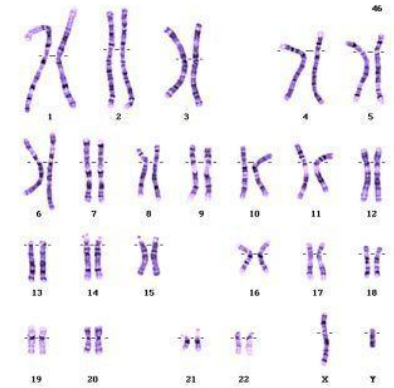
- věk matky v době porodu je vyšší jak 35 let nebo součet věku rodičů nad 70 let
- pozitivní biochemický screening z krve matky
- ultrazvukový nález, který zvyšuje riziko přítomnosti chromozomální aberace (nahromadění tekutiny v podkoží, nepřítomnost nosní kůstky, srdeční vada plodu aj.)
- přítomnost chromozomální aberace v rodině



Klinická genetika

Vyšetření karyotypu plodu

- invazivní metody - amniocentéza, biopsie choriových klků, kordocentéza
- **cytogenetické vyšetření** - karyotypizace
- **FISH** - fluoresceční hybridizace *in situ*
 - vazba denaturované sDNA se specifickou sondou
- **AmnioPCR** - genetické vyšetření plodu
 - porovnání DNA markerů matky i plodu → stanovení počtu jednotlivých chromozomů u plodu
 - výsledek je následně potvrzen klasickým cytogenetickým vyšetřením
 - k dispozici je v současné době vyšetření 21. chromozomu - amnioPCR, nebo sada vyšetřující chromozomy 13, 18, 21, X a Y - tzv. multiamnioPCR.



Klinická genetika

Stanovení pohlaví plodu

- volné fetální DNA kolující v krvi matky
- neinvazivní s přesností ~98 %
- od 10. týdne těhotenství
- DNA plodu z venózní krve matky
- z klinického hlediska je určení pohlaví plodu důležité v případě rizika nějaké genetické choroby vázané na určité pohlaví (např. hemofilie)



Preimplantační diagnostika

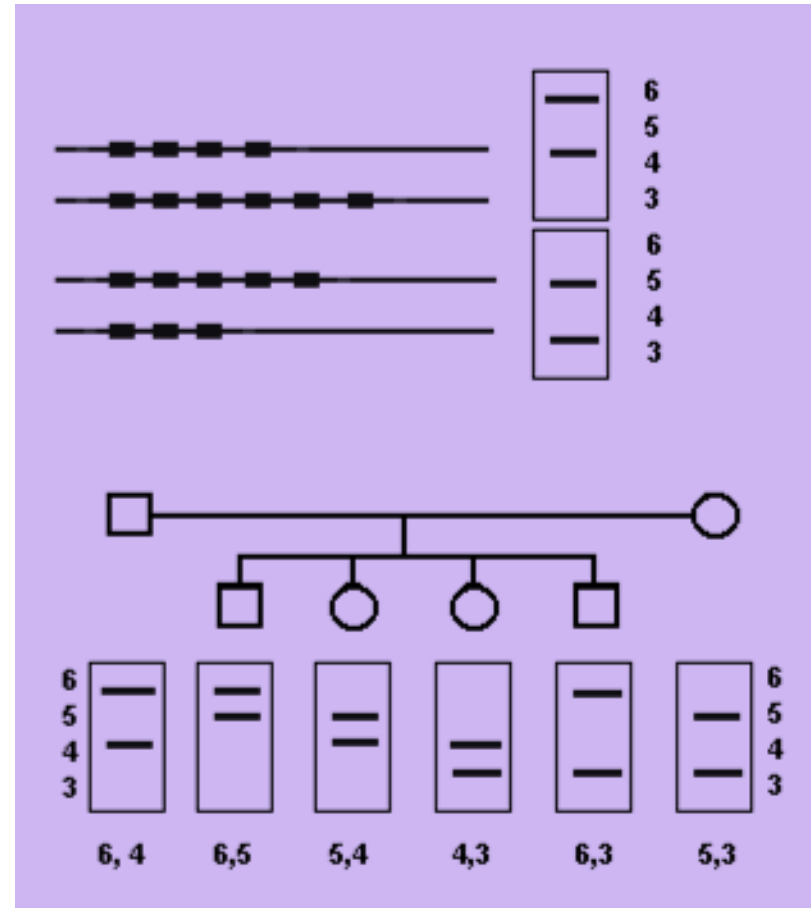
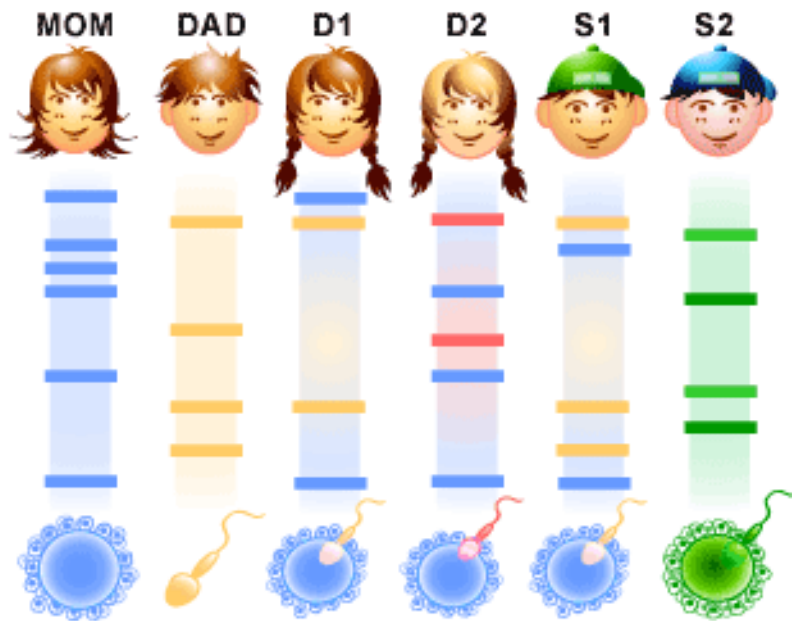
- metodu časně prenatální diagnostiky, která je vázána na techniky umělého oplodnění, za účelem minimalizace chyby genetického vyšetření je třeba k oplozování vajíček použít metody intracytoplazmatické injekce spermie
- buňky pro genetické vyšetření jsou odebírány z embrya nejčastěji ve stadiu 8 buněk nebo blastocysty

Postnatální diagnostika

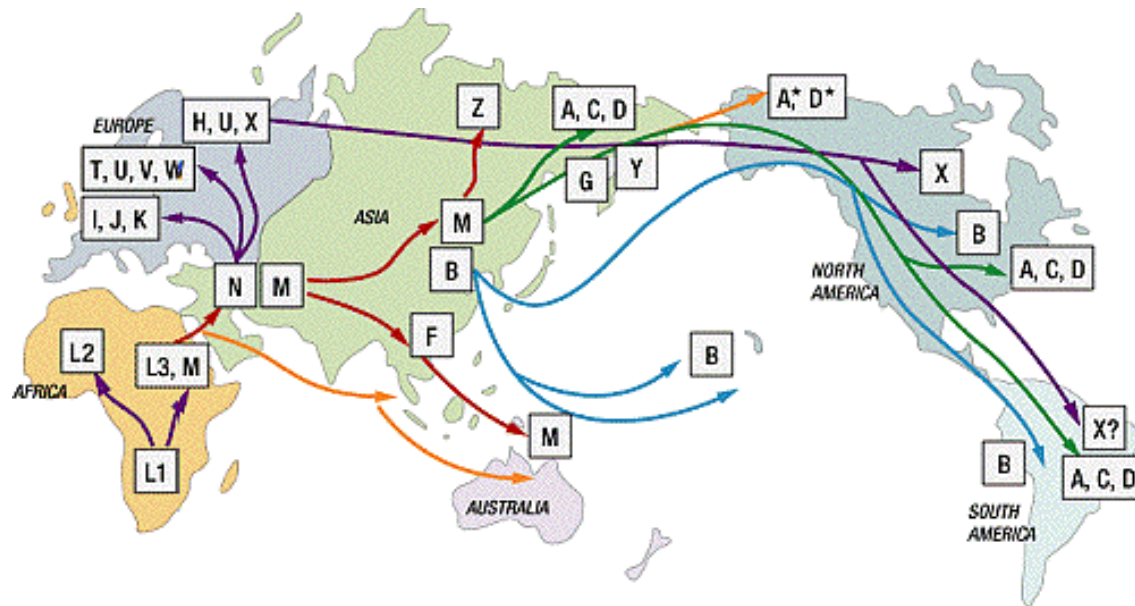
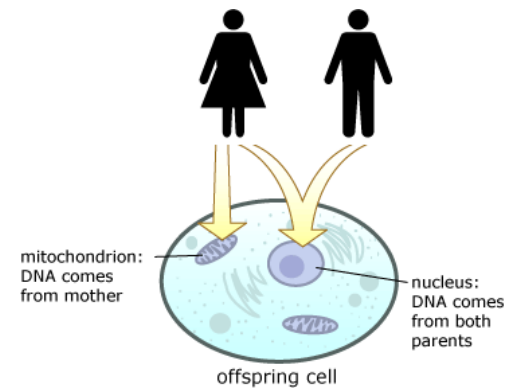
- např. trombofilie, celiakie, cystická fibróza...



DNA fingerprinting



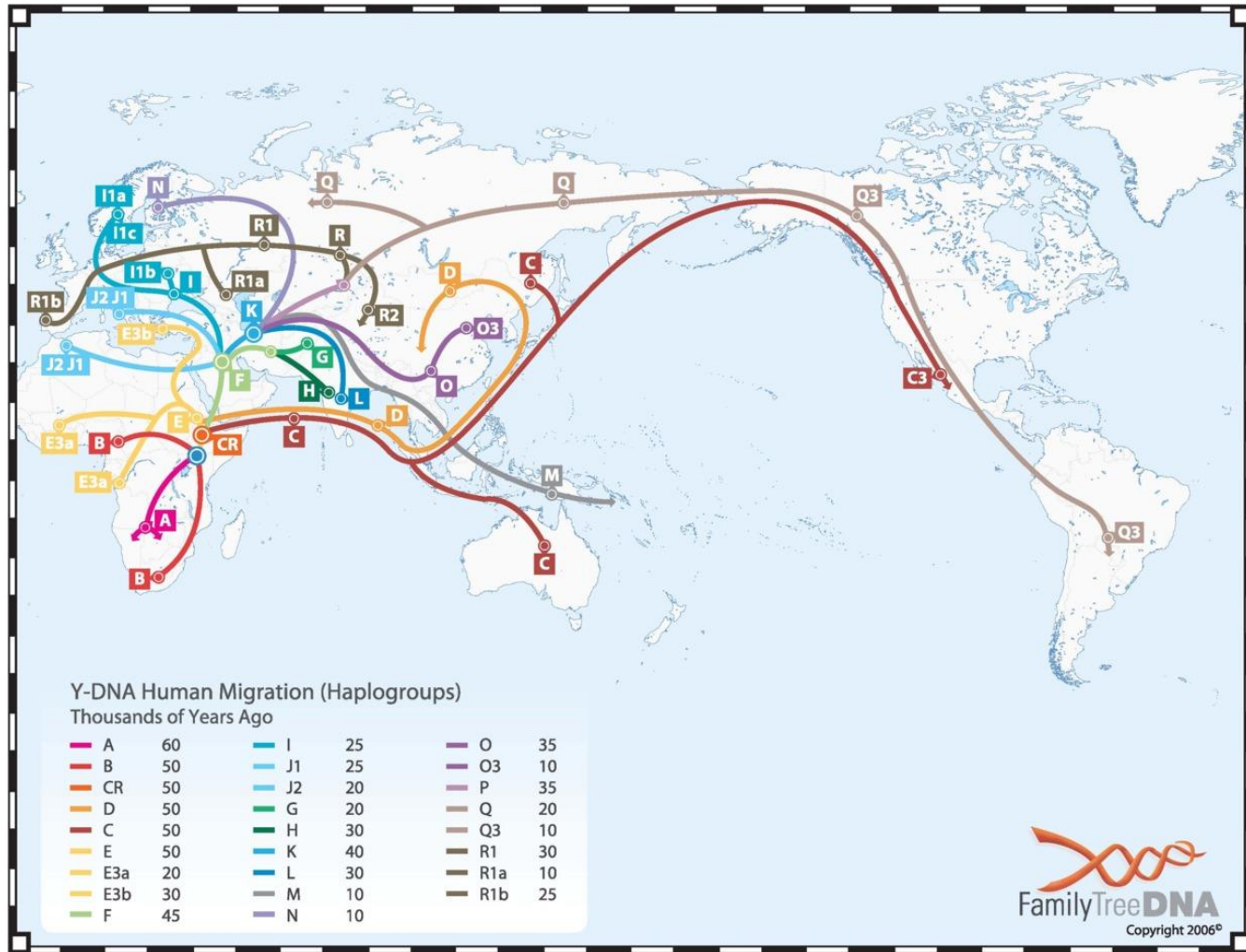
Lidský genom



EXPANSION TIMES (years ago)	
Africa	120,000 - 150,000
Out of Africa	55,000 - 75,000
Asia	40,000 - 70,000
Australia/PNG	40,000 - 60,000
Europe	35,000 - 50,000
Americas	15,000 - 35,000
Na-Dene/Esk/Aleuts	8,000 - 10,000



Lidský genom

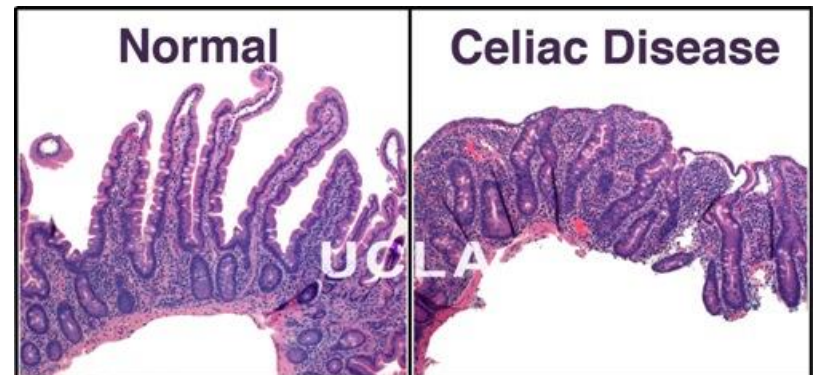
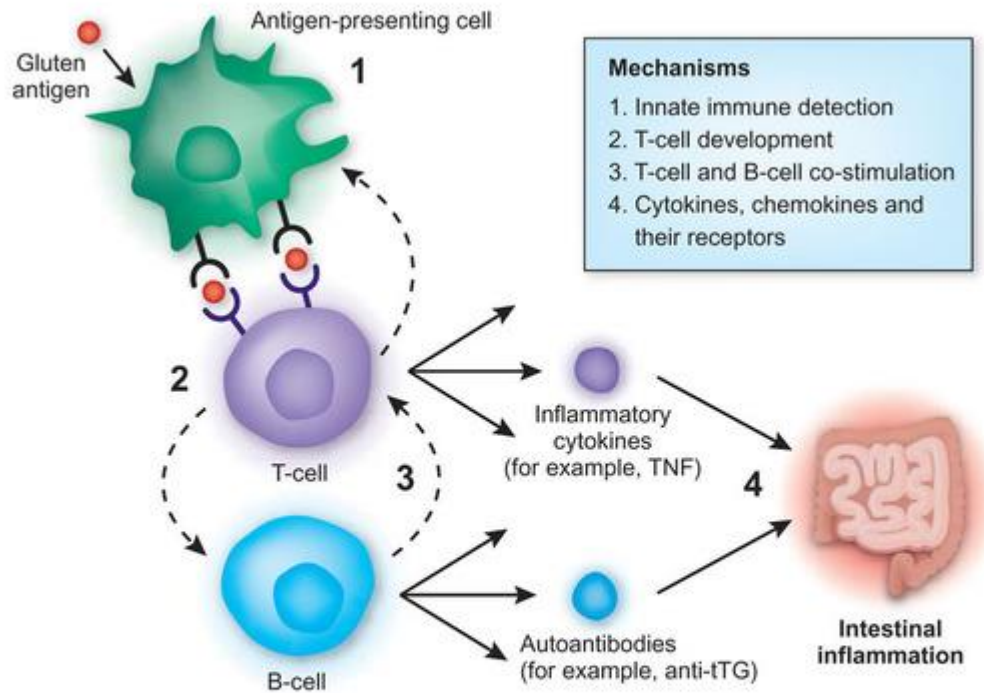


Klinická genetik

Celiakie

- celoživotní autoimunitní onemocnění způsobené nesnášenlivostí lepku (glutenu)
- lepek mění povrch sliznice tenkého střeva, mizí zde mikrovilky a klky, povrch tenkého střeva snižuje, s tím se zmenšuje jeho schopnost trávení a vstřebávání živin
- příznaky: průjem, plynatost, křeče, pokles hmotnosti nebo únava, anémie z nedostatku železa, zvracení, snížená chuť k jídlu, osteoporóza, zvýšená kazivost zubů, bolesti kloubů, deprese
- od dětství, nebo později - po zátěži (nemoc, těhotenství)
- bezlepková dieta

Celiakie



Celiakie

Diagnostika

- stanovení **autoprotilátek k tkáňové transglutamináze** v krevním séru
- při pozitivním výsledku je indikována biopsie sliznice dvanáctníku u nemocného, který konzumuje stravu s obsahem lepku

Cílený screening

- pro osoby s rizikovými chorobami
- s podezřelými nebo nespecifickými symptomy
- s autoimunními chorobami asociovanými s celiakií (T1DM...)
- u příbuzných jedinců s celiakií



Celiakie

- **AD s neúplnou penetrancí**
- Genetické vyšetření predispozičních HLA alel II. třídy kódujících
 - heterodimer DQ2 (DQA1*0501/DQB1*0201 nebo DQA1*02:01/DQB1*02:02)
 - a heterodimer DQ8 (DQA1*0301/DQB1*0302)
- **Heterodimer HLA-DQ2 se vyskytuje asi u 95 % pacientů s celiakií (jen ve 20 % u kontrolních osob)**
- Riziko pro jednotlivce spojené s přítomností heterodimeru HLA-DQ2 je 50× zvýšeno oproti průměrnému riziku v populaci.
- Menšina pacientů, kteří jsou HLA-DQ2 negativní, bývají pozitivní na HLA-DQ8, často ještě ve spojení s alelou HLA-DRB1*04.
- Genetické vyšetření má vysokou negativní prediktivní hodnotu, **nepřítomnost predispozičních alel DQ2/DQ8 téměř s jistotou (99%) vylučuje diagnózu celiakie.**
- Oproti sérologickému vyšetření protilátek vykazuje **menší výskyt falešně negativních výsledků**, zejména u dětí mladších 2 let a u pacientů na bezlepkové dietě.

PORUCHY METABOLIZMU

MOLEKULÁRNÍ PODSTATA
PATOFYZIOLOGICKÝCH PROCESŮ



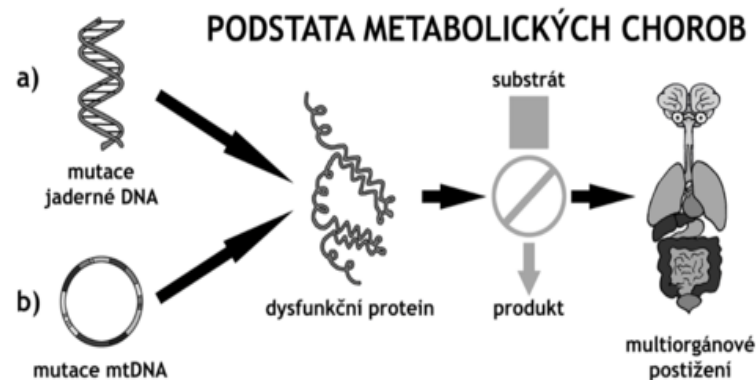
RNDR. PETRA BOŘILOVÁ LINHARTOVÁ, PH.D.

Poruchy metabolismu

- Bílkoviny
 - Sacharidy
 - Tuky
 - Makronutrienty
 - Vitamíny a stopové prvky
-
- Poruchy výživy
 - Poruchy příjmu potravy

Poruchy MTB

- porucha rovnováhy mezi tvorbou, vstřebáváním, ukládáním a vylučováním určitých látek v organismu a zvýší se produkce odpadních metabolitů
- přes 700 popsaných chorob
- **etiologie** - nejčastěji **nedostatek některého enzymu, dysfunkcí transportního proteinu** či **poruchou jiného proteinu** souvisejícího s některou MTB dráhou
- **dědičnost** - AR, GR, GD, mt
- **klinika** - nespecifická vs. specifická (př. zápach zpocených nohou u pacientů s izovalerovou acidurií)



Patogeneze DPM

- DPM jsou choroby vznikající na molekulární úrovni
- Příčinou DPM je změna genetické informace (genu, DNA) → chybný přepis do mRNA → chybná syntéza proteinu → protein o změněné struktuře
- 1 gen kóduje syntézu 1 molekuly proteinu

Klasifikace DPM

1. Podle rychlosti nástupu klinických příznaků
2. Podle jednotlivých metabolických systémů
3. Podle subcelulární lokalizace změněného proteinu
4. Podle analytické metodiky používané pro průkaz DPM

1. Podle rychlosti nástupu klinických příznaků - onemocnění:

- Akutní metabolická
- S intermitentním průběhem
- Chronicky progredující

Akutní metabolická onemocnění

- **Začátek:** obvykle v časném novorozeneckém či raném kojenecké období
- **Projevy:** respirační selhání, sepse, křeče, poruchy vědomí, protrahovaná žloutenka, rozvíjející se RDS či DIC atd.
- **Příklady:** poruchy metabolismu AMK, galaktózy, ureageneze, organických kyselin, βoxidace mastných kyselin

Metabolická onemocnění s chronickým průběhem

- **Charakteristika:** střídání bezpříznakových období s atakami, které se typicky objevují po zátěži např. změna výživy (bílkovinná zátěž), horečnaté období (zvýšená energetická potřeba organismu v průběhu katabolismu)...
- **Příklady:** pozdní formy deficitu OTC (ornitintraskarbamyláza), některé poruchy β oxidace MK

Chronicky progredující metabolická onemocnění

- **Charakteristika:** zpočátku normální psychomotorický vývoj se po určitém období zastavuje případně dochází k jeho regresi
- **Příklady:** strádavá onemocnění (mukopolysacharidózy, neurodegenerativní onemocnění...)

2. Podle jednotlivých metabolických systémů - poruchy metabolismu

- aminokyselin
- sacharidů
- lipidů
- purinů a pyrimidinů
- vysokomolekulárních látek
- barviv atd.

3. Podle subcelulární lokalizace změněného proteinu - DPM:

- cytosolové
- mitochondriální
- lysozomální
- peroxisomální
- Golgiho aparátu
- iontových kanálů atd.

Klinika DPM

- Projevy DPM - v kterémkoliv věku od narození až do dospělosti
- Manifestace - pestrá, od mírných chronicky probíhajících forem až po akutní život ohrožující stavy
- Závažnost se odvíjí od stupně postižení změněného proteinu (např. aktivita enzymu 0-20%)

Laboratorní nespecifické nálezy

- Acidóza (např. laktátová při deficitu PDH)
- Alkalóza (např. deficit OTC)
- Hypoglykémie
- Hyperamonémie
- Hypoketóza (s hypoglykémií u poruch β oxidace)
- Hyperketóza (u některých org. Acidurií)
- Hypourikémie/hyperurikémie (porucha met.purinů)
- Hypocholesterolémie/hypercholesterolémie
(deficit 7-dehydrocholesterolu tzv. Smith-Lemli-Opitzův sy)

Laboratorní diagnostika DPM

1. Na úrovni metabolitů
2. Na úrovni enzymů
3. Na molekulární úrovni

1. Diagnostika na úrovni metabolitů

- **Charakteristika:** prokazujeme změněnou koncentraci nějakého metabolitu (substrát, produkt, abnormní metabolit). Nejstarší, nejjednodušší, nejrozšířenější.
- **Užití:** všude tam, kde defektním proteinem je enzym či transportní protein → v místě metabolického bloku dochází k hromadění substrátu a nedostatku produktu, případně k tvorbě jiných metabolitů v důsledku aktivace alternativních metabolických drah
- **Materiál:** sérum či plazma, moč, likvor, plná krev v podobě suché krevní skvrny na filtračním papírku

1. Diagnostika na úrovni metabolitů

- **Vyšetřované metabolity:** AMK, sacharidy, oligosacharidy, glykosaminoglykany, puriny, pyrimidiny, lipidy, steroidy atd.

- **Používané laboratorní techniky:**

chromatografie - papírová

- tenkovrstvá

- kapalinová (iontoměničová, vysokoúčinná

HPLC)

- plynová (s hmotnostní spektrometrií GC/MS)

elektromigrační techniky

- elektroforéza

- kapilární elektroforéza

tandemová hmotnostní spektrometrie MS/MS

2. Diagnostika na úrovni enzymů

- **Charakteristika:** prokazujeme sníženou aktivitu postiženého enzymu. Vyšetření je náročnější (ekonomicky nákladnější, často větší zátěž pro pacienta - odběr materiálu).
- **Užití:** v prenatální diagnostice, pro potvrzení příslušné DPM, obvykle mu předchází vyšetření na úrovni metabolitů
- **Materiál:** leukocyty, erytrocyty a trombocyty izolované z periferní krve, sérum nebo plazma, kultura kožních fibroblastů, tkáň ze svalové či jaterní biopsie

3. Diagnostika na molekulární úrovni

- **Charakteristika:** diagnostika na úrovni DNA prokazuje přímo defektní gen. Ekonomicky nejnákladnější, indikovat uvážlivě
- **Užití:** k definitivnímu potvrzení diagnózy tam, kde tak nelze jednoznačně učinit na základě vyšetření metabolitů či enzymů, dále v genetickém poradenství
- **Materiál:** leukocyty z periferní krve, buňky z plodové vody získané amniocentézou, buňky choriových klků získané biopsií placenty

Léčba DPM

1. Na úrovni metabolitu
 2. Na úrovni enzymu
 3. Na buněčné úrovni
- **Jediná kauzální léčba - na buněčné úrovni.**
 - Léčba symptomatická a podpůrná - zmírňuje projevy, neodstraňuje příčinu.

1. Léčba na úrovni metabolitu

- a) **Omezení příjmu či vzniku toxických metabolitů** (např. dieta u PKU, galaktosémie, prevence katabolismu u aminoacidopatií, org.acidurií)
- b) **Odstranění toxických metabolitů** (peritoneální dialýza, hemodialýza, výměnná transfúze) a využití alternativních metabolických drah (např. podávání benzoátu u hyperamonémií)
- c) **Podávání metabolických inhibitorů** (např. allopurinol při hyperurikémii)
- d) **Náhrada deficitních produktů** (např. argininu u poruch močovinového cyklu, tyrosinu u PKU)

2. Léčba na úrovni enzymu

- a) **Aktivace enzymu** dodávkou koenzymů ve farmakologických dávkách (např. pyridoxinu u deficitu cystathionin β -synázy)
- b) **Dodávka deficitního enzymu** přímo - enzymoterapie (např. u Gaucherovy či Fabryho choroby, některých typů mukopolysachyridóz či glykogenóz)

3. Léčba na buněčné úrovni

- **Genová terapie** s virovými či nevirovými vektory (zatím u žádné DPM není užívána rutinně, má svá úskalí)
- Zvláštní postavení v léčbě pak zaujímá **transplantace orgánů a tkání** (např. jater u tyrosinémie, ledvin u cystinózy, kostní dřeně u adrenaleukodystrofie)

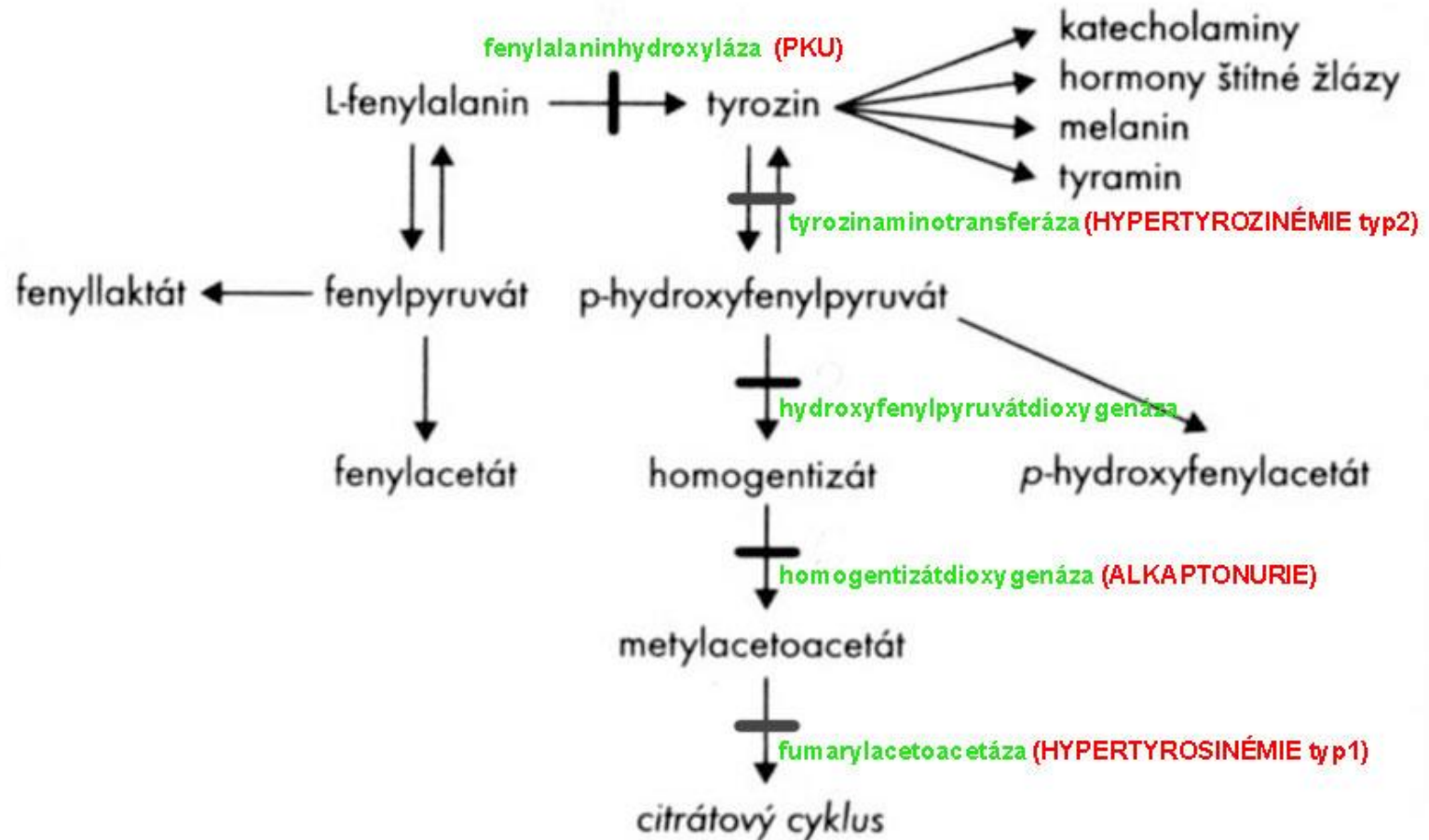
Příklady nejznámějších DPM

- Poruchy metabolismu AMK
- Organické acidurie
- Poruchy metabolismu sacharidů
- Poruchy metabolismu lipoproteinů
- Poruchy metabolismu purinů a pyrimidinů
- Poruchy metabolismu vysokomol. látek

AMK

	incidence	postižený enzym
hyperfenylalaninemie	1:6500 (ČR), 1:13 000 (svět)	fenylalaninhydroxyláza (98 %), tetrahydrobiopterin (2 %)
tyrozinemie I	1:100 000 (svět)	fumarylacetoacetáthydroxyláza
tyrozinemie II	vzácná	tyrozinaminotransferáza
tyrozinemie III	vzácná	4-hydroxyfenylpyruvát dioxygenáza
alkaptonurie	1:100 000 - 1:1 000 000 (svět), 1:19 000 (Slovensko)	homogentisát-1,2-dioxygenáza
homocystinurie	1-9:1 000 000 (svět)	cystationin β-syntáza
cystinurie	1:7000 (USA)	defekt renálního transportu některých aminokyselin
nemoc javorového sirupu	1:185 000	dehydrogenáza větvených alfa-ketokyselin
izovalerová acidemie	1:230 000 (svět)	isovaleryl-CoA dehydrogenáza
glutarová acidurie	1:40 000 (běloši)	glutaryl-CoA dehydrogenáza
methylmalonová acidurie	vzácná	methylmalonyl-CoA mutáza
propionová acidemie	vzácná	propionyl-CoA karboxyláza
poruchy cyklu močoviny	1:30 000 (svět)	

Aromatické AMK - schéma přeměny



Hyperfenylalaninémie/ fenylketonurie

- **Charakteristika:** nedostatečná přeměna Phe na Tyr
- **Příčina:**
 - 1) Deficit fenylalaninhydroxylázy
 - 2) Porucha metabolismu koenzymu tetrahydrobiopterinu
- **Výskyt:** asi 1:10 000, patří mezi nejčastější DPM
- Existuje novorozenecký screening- u nás od r. 1975 celoplošně - Guthrieho test

Odběr krve na novorozenecký screening



Klinika, diagnostika a terapie PKU

- **Klinika:** u neléčených PMR, epilepsie, ekzém, nízké IQ. Postižené děti - světlé vlasy, modré oči, bledá pokožka, typický je zápach moči po myšíně.
- **Diagnóza:** potvrzena kvantitativním stanovením Phe ze séra, lze potvrdit vyšetřením na molekulární úrovni
- **Terapie:** dietní - omezení příjmu Phe (vynechání přirozených bílkovin, náhrada směsmi esenciálních AMK bez Phe). Terapie celoživotní, do 15 let přísná, stejně tak u žen v prekoncepčním období a v těhotenství

Hypertyrosinémie

- **Charakteristika:** heterogenní skupina dědičných onemocnění, u kterých vážně přeměna tyrosinu
- **Příčina:** deficit fumarylacetoacetázy (typ I) nebo tyrosinaminotransferázy (typ II)
- **Klinika u typu I:**
 - a) akutní forma-u kojenců- zvracení, poruchy růstu, žloutenka, hypoglykémie, koagulopatie, sepse, vitamin D rezistentní rachitis
 - b) chronická forma-děti školního věku- zvětšení jater, poruchy růstu, tubulární dysfunkce, Ca jater

Hypertyrosinémie

- **Diagnostika:** vysoká hladina Tyr v krvi, vysoký AFP, v moči tyrosylurie, průkaz metabolitu sukcinylacetonu. Je možná diagnostika na molekulární úrovni
- **Terapie:** dieta s omezením Phe a Tyr málo úspěšná, podává se preparát NTBC, který inhibicí fenylnpyruvát-dioxygenázy zabraňuje tvorbě toxických produktů. Transplantace jater indikována.

Alkaptonurie

- **Charakteristika:** nedostat.přeměna Phe a Tyr
- **Příčina:** deficit homogentisát dioxygenázy v ledvinách a játrech → hromadí se kyselina homogentisová a její polymer ochrnotický pigment, zejména v pojivových tkáních (ochronóza)
- **Výskyt:** relativně vzácná, na Slovensku častá, asi 1:19 000, nejvyšší incidence na světě
- **Diagnostika:** průkaz kys.homogentisové v moči, klinika, diagnostika na molekulární úrovni je možná

Alkaptonurie

- **Klinika:** závisí na věku pacienta, od narození tmavá barva moče, později projevy ukládání ochronotického pigmentu do sklér, chrupavek ušních a kloubních, zelenomodré zbarvení podpaží, ušního mazu. Nejzávažnější je artropatie.
- **Terapie:** není známá, jen omezení přísunu bílkovin, šetření kloubního aparátu

AMK s rozvětveným uhlíkatým řetězcem

Leucinóza=nemoc javorového sirupu=MSUD

- **Příčina:** deficit dekarboxylázového systému větvených AMK (valin, leucin, izoleucin)→hromadění jejich oxokyselin v organismu
- **Klinika:** krátce po narození metabolická acidóza, letargie, křeče, kóma. Typický zápach moče po javorovém sirupu, karamelu, Maggi koření
- **Diagnostika:** vysoká hladina Leu, Val, Isoleu v séru i moči, kde rovněž přítomen alloisoleucin
- **Terapie:** symptomatická úprava vnitřního prostředí, chronicky omezení přísunu bílkovin s adekvátní náhradou AMK bez Leu, Val, Isoleu

Poruchy AMK močovinového cyklu

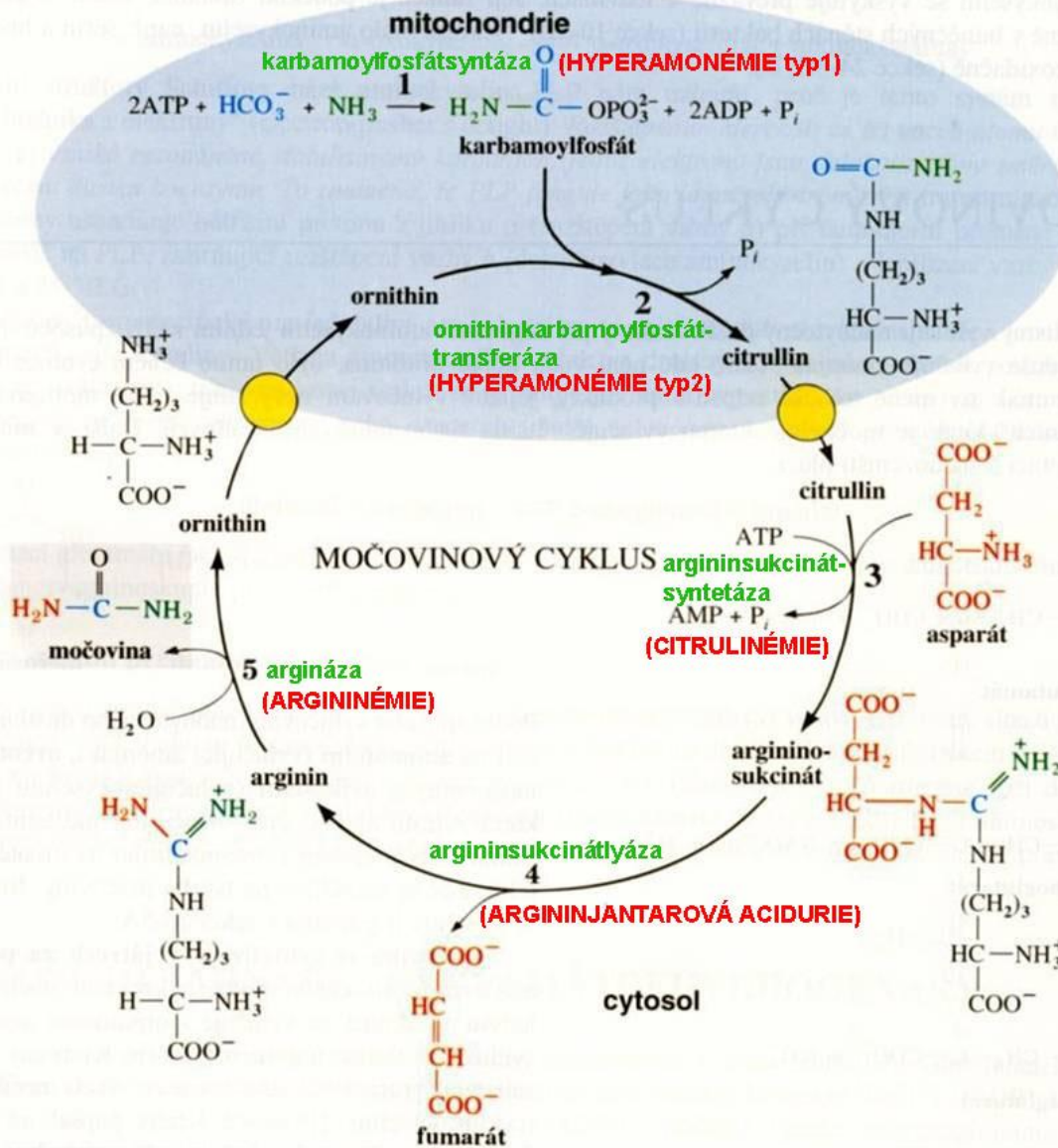
Charakteristika: skupina několika DPM,
společným

projevem je zvýšená hladina amoniaku v důsledku jeho sníženého odbourávání či zvýšené produkce

→ ireparabilní poškození mozku

- Hyperamonémie typ I
- Hyperamonémie typ 2
- Citrulinémie
- Argininjantarová acidurie
- Hyperornitinémie
- Hyperamonémie z deficitu resyntézy NH_3

AMK močovinového cyklu



Hyperamonémie typ I

- **Příčina:** deficit karbamoylfosfátsyntetázy
- **Klinika.** Akutní příznaky intoxikace amoniakem, zvracení, porucha vědomí, příznaky se objevují krátce po narození, zhoršení po začátku kojení(přísun bílkovin)
- **Terapie:** intenzivní, úprava vnitřního prostředí, omezení přísunu bílkovin, dialýza k odstranění amoniaku, detoxikace podáním benzoanu sodného
- **Dědičnost:** AR

Hyperamonémie typ II

- **Příčina:** deficit ornitinkarbamoylfosfátsyntetázy (OTC)
- **Klinika:** obdobně jako u typu I (akutní průběh jen u chlapců, dívky jsou heterozygotky - mohou mít neurol. příznaky)
- **Dědičnost:** GR
- **Diagnostika:** hyperamonémie, v moči vysoká koncentrace kyseliny orotové, v likvoru vysoký glutamin

Citrulinémie

- **Příčina:** deficit argininsukcinátsyntetázy
- **Diagnostika:** zvýšený amoniak, v séru i moči zvýšený citrulin
- **Klinika:** závisí na stupni postižení, průběh akutní až chronický, projevuje se odmítáním stravy, poruchy svalového tonu, křeče, koma
- **Dědičnost:** AR
- **Terapie:** identická jako v předchozích případech, omezení bílkovin

Organické acidurie

- **Charakteristika:** skupina těžkých DPM s obvykle akutním průběhem, provázené metabolickou acidózou
- **Patogeneze:** porucha metabolismu AMK, mastných kyselin či sacharidů v důsledku snížené aktivity některého z enzymů event.kofaktoru enzymu, v důsledku chybné funkce respiračního řetězce či elektrotransportních systémů→akumulace organických kyselin v organismu
- **Klinika:** neurologické příznaky (poruchy vědomí, křeče, změny svalového tonu), poruchy vnitřního prostředí(metabolic.acidóza, hypoglykémie)

Dikarboxylová acidurie

- **Příčina:** deficit enzymu acyl-CoA dehydrogenáz o středně dlouhých řetězcích, který se účastní β oxidace mastných kyselin \rightarrow nedostatečná tvorba ketolátek v játrech jako alternativního zdroje energie pro mozek, kosterní a srdeční sval při nedostatku glukosy
- **Klinika:** spavost, letargie, křeče, bezvědomí, zvětšená játra, obvykle v atakách při vyčerpání zásob glukosy (hladovění, infekce, horečka)
- **Laboratorní diagnostika:** hypoglykémie pod 2,5 mmol/l bez ketózy!, vysoké hladiny dikarboxylových kyselin v krvi i moči

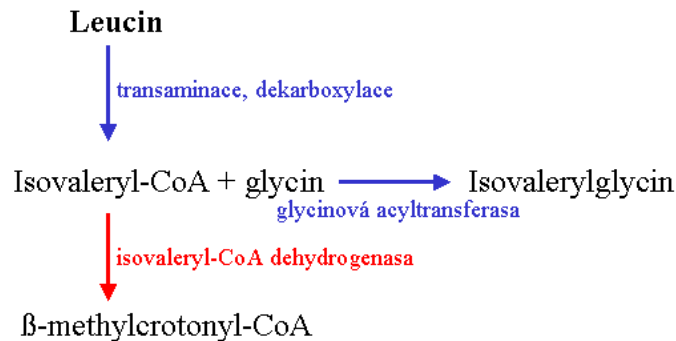
Methylmalonová acidurie (ketotická hyperglycinémie)

- **Příčina:** deficit některého z enzymů methylmalonyl-CoA-mutázy, methylmalonyl-CoA-racemázy, deficit v syntéze deoxyadenosylkobalaminu nebo methylkobalaminu
- **Klinika:** závisí od tíže enzymatického deficitu akutní u novorozenců či mírnější u starších dětí, zvracení, PMR, poruchy vědomí, ketonurie s těžkou acidózou, kóma, anémie
- **Diagnostika:** v séru i moči methylmalonát, 3-hydroxybutyrát, 3-hydroxypropionát, zvýšený glycin

Izovaleťová acidurie



- vylučování karboxylových kyselin v moči
- neschopností organismu zpracovávat leu díky deficitu isovaleryl-CoA dehydrogenázy



- **projev** - metabolická ketoacidóza \rightarrow zápach zpocených nohou u pacientů, dehydratace, neprospívání...
- **léčba** - prevence katabolických stavů, supl. gly a karnitin, dieta
- **diagnostika** - prenatální - analýzou isovalerylglycinu v amniové tekutině a/nebo enzymatickou analýzou v choriových klcích

Poruchy metabolismu sacharidů

Galaktosémie

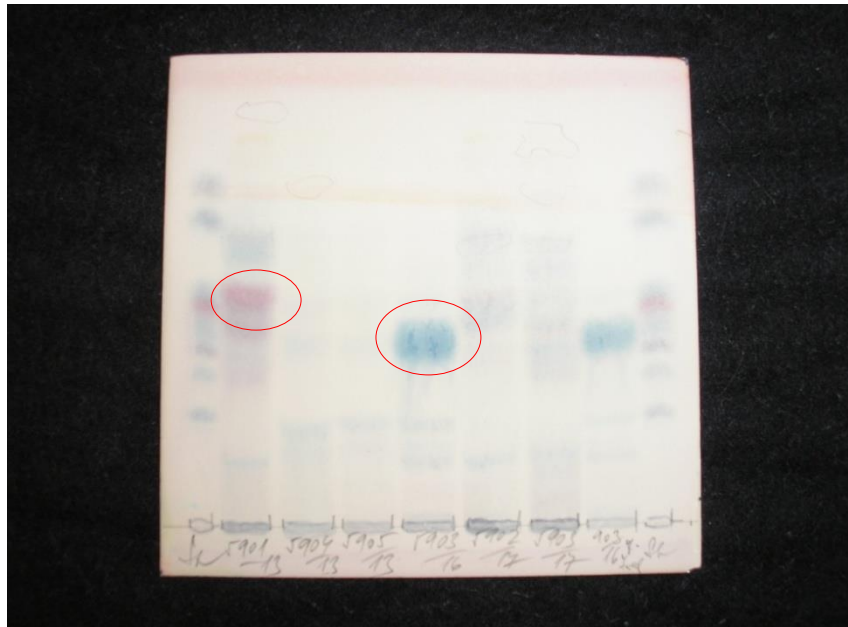
- Laktóza → galaktóza + glukóza
- **Typy galaktosémie:**
 1. Z deficitu galaktóza-1-fosfát uridytransferázy
 2. Z deficitu galaktokinázy
 3. Z deficitu galaktózo-4-epimerázy
- **Klinika:** rozmanitá, od benigního průběhu u deficitu epimerázy, přes kataraktu u deficitu galaktokinázy až po život ohrožující formu u deficitu transferázy (tzv. klasická galaktosémie). Přetrvávající žloutenka po narození, zvracení, hypoglykémie...
- **Diagnóza:** TLC, potvrzení cíleným enzymatickým vyšetřením v erytrocytech, DNA analýza možná
- **Terapie:** bezlaktózová a bezgalaktózová dieta (bez mléka)
- **Dědičnost:** AR

Poruchy metabolismu fruktózy

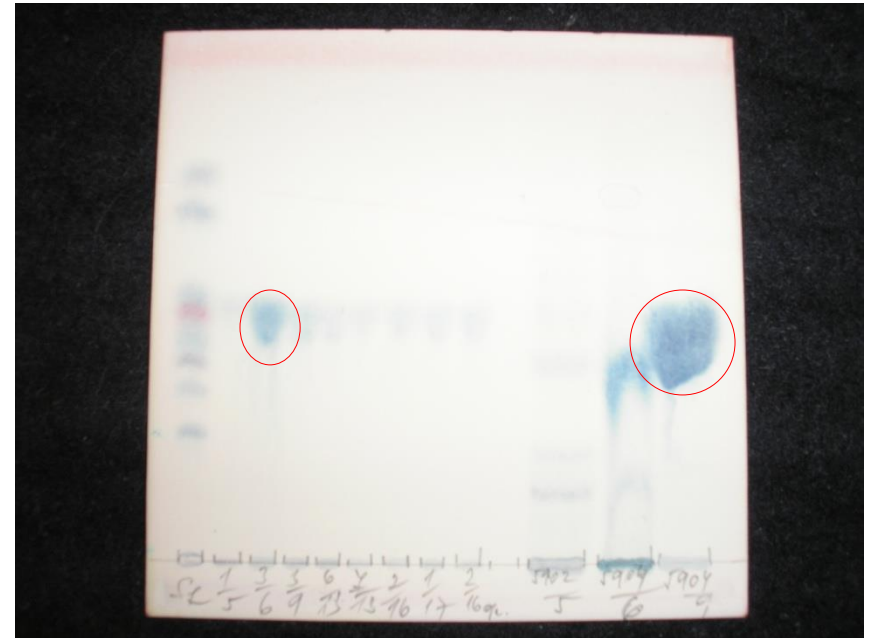
- **Typy:**
 1. Hereditární intolerance fruktózy z deficitu aldolázy - závažné onemocnění GIT, hypoglykémie, odpor k ovoci, anorexie, zástava růstu
 2. Esenciální fruktosurie - benigní odchylka, není hypoglykémie
 3. Intolerance fruktózy z deficitu fruktóza-1,6-difosfatázy - hypoglykémie, laktátová acidóza
- **Diagnostika:** fruktosurie - pozitivní redukční!!! zkouška na cukry (ne na glukózu!), albuminurie, hyperaminoacidurie
- **Terapie:** vyloučení fruktózy ze stravy
- **Dědičnost:** AR

Vyšetření sacharidů metodou TLC

Pozitivní nález fruktózy a galaktózy v moči



Pozitivní nález galaktózy v séru i moči



Glykogenózy

- **Charakteristika:** skupina asi 10 DPM, jimž je společný deficit některého enzymu, který se uplatňuje při syntéze či odbourávání glykogenu
- **Typy:**
 - GSD 1a- Gierke - jaterní
 - GSD 2 - Pompe-generalizovaná
 - GSD 3 - Cori-jaterní
 - GSD 4 - Anderson-generalizovaná
 - GSD 5 - McArdle-svalová
 - GSD 6 - Hers atd.-jaterní
- **Diagnostika:** vyšetření defektního enzymu po svalové či jaterní biopsii, případně zátěžové testy

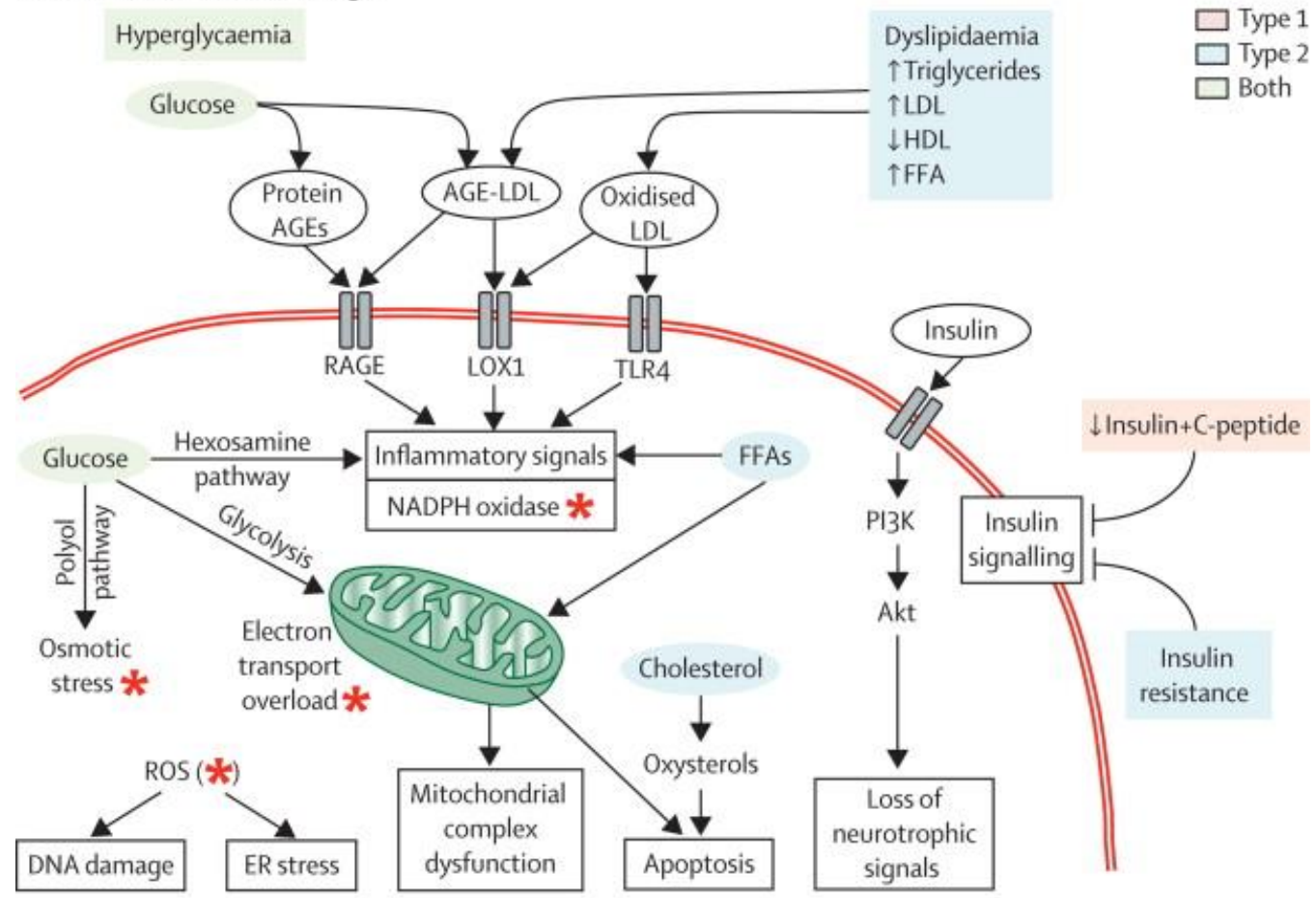
Glykogenózy

- **Klinika:** **jaterní** - hepatomegalie, hypoglykémie, hyperlaktacidémie, dyslipidémie. **Svalové**-svalová slabost, zvýšená únavnost, bolesti svalů, nejsou hypoglykémie, není hyperlaktacidémie, je vyšší CK, ALT, AST, **s postižením myokardu** - hypertrofická kardiomyopatie
- **Terapie:** většinou jen symptomatická
- **Dědičnost:** AR, jen typ IX vázaná na X-chromozom

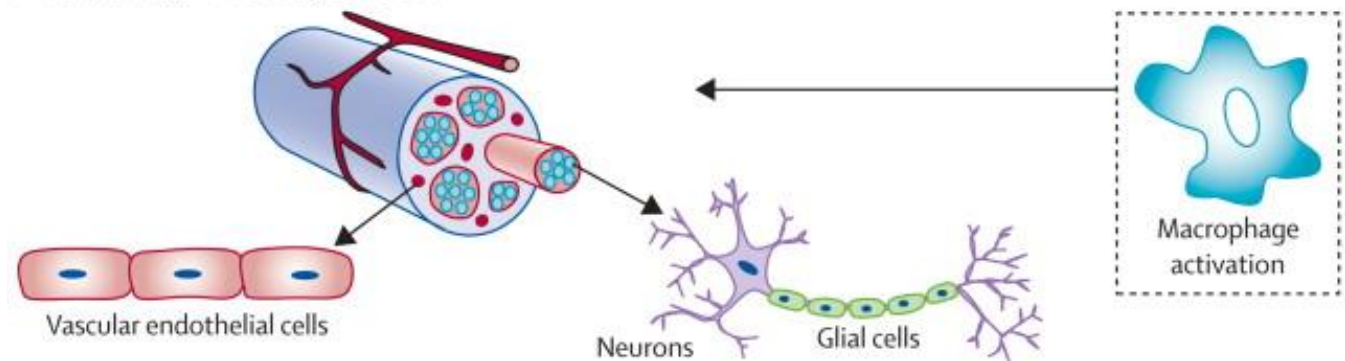
Diabetes mellitus

- absolutní nebo relativní nedostatek inzulínu
- zvýšená koncentrace glukózy v krvi (hladina glykémie)
- T1DM, T2DM, gestační DM, LADA, MODY
- Sekundární komplikace DM - neuropatie, retinopatie, nefropatie, vaskulární poruchy (poruchy mikro a makrocirkulace - diabetická noha), parodontitida

A Mechanisms of cell damage

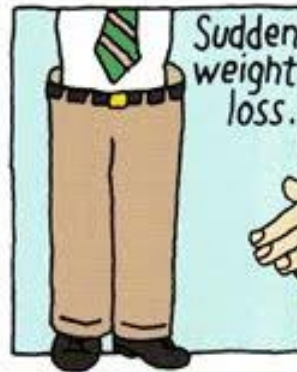


B Cell damage → nerve dysfunction



DIABETES

KNOW THE SYMPTOMS



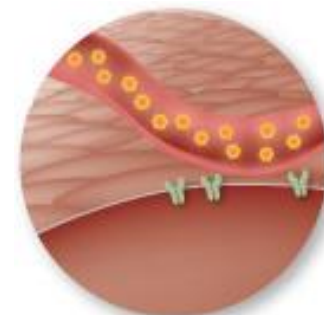
T1DM (IDDM)

- polygenní autoimunitní choroba, **absolutní nedostatek inzulínu, juvenilní (v 15 letech)**
- genetická predispozice kombinovaná s: virová infekce, toxiny, stres (několik let, 5-10 % nepoznaných diabetiků)
- B-lymf označí svými protilátkami β -buňky slinivky břišní jako cizorodou část těla (= autoantigen), čímž je nastartována imunitní reakce. T-lymf, makrofágy a cytokiny takto označené buňky bezhlavě ničí.
- **insulitis** (lymfocytová infiltrace ostrůvkových buněk, zánět). Insulitida snižuje počet funkčních β -buněk v pankreatických buňkách - poruchy syntézy a sekrece inzulínu.

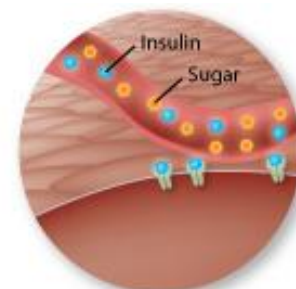
T2DM (NIDDM)

- multifaktoriální choroba - dědičné predispozice a faktory vnějšího prostředí (obezita, stres...)
- kombinace inzulínové rezistence a **relativního nedostatku inzulínu** (abnormální inzulínové receptory, protilátky proti inzulínu)
- rezistence na působení inzulínu: snížený počet plazmatických membránových receptorů na cílových buňkách, postrecepční blokáda nitrobuněčného metabolismu glukózy (snížený počet receptorů, snížená afinita; snížená aktivita komplexu; abnormální převod signálu nebo abnormální fosforylační reakce pro nadměrnou tvorbu TNF- α).
- postupná ztráta schopnosti β -buněk reagovat na glukózu, rezistencí na inzulín, dysregulace produkce glukózy v játrech

	T1DM	T2DM
Věk	obvykle pod 30	obvykle nad 30
Častost (% všech diabetiků)	10-20 %	80-90 %
Vznik symptomů	akutní nebo subakutní	pomalý
Obezita	není obvyklá	velmi častá
Vyvolávající faktory	změněná imunitní reakce po virové infekci	obezita, těhotenství, stres
Obsah pankreatického insulinu	nepřítomen nebo stopy	nízký, normální, vysoký
Glukagon v plasmě	vysoký, ale potlačitelný insulinem	vysoký, ale rezistentní na insulin
Protilátky proti pankreatickým ostrůvkům	přítomny u 85 % případů	méně než u 5 %
Primární rezistence na insulin	minimální	obvykle výrazná
Odpověď na léčení insulinem	+++	+ až -
Odpověď na dietní léčbu samotnou	nepatrná	vždy přítomna, ale různého stupně
Odpověď na léčbu perorálními antidiabetiky	nepřítomná	přítomná
Obvyklé akutní komplikace	ketoacidóza	hyperosmolární kóma
Sdružení s HLA	ano	ne



Type I Diabetes
No insulin signal



Type II Diabetes
No response

Dědičné poruchy metabolismu lipoproteinů

- **Charakteristika:** vznik v důsledku zvýšené syntézy nebo sníženého odbourávání lipoproteinových částic
- **Typy:** dříve klasifikace dle Fredricksona, dnes členění na
 1. Familiární hypercholesterolémie
 2. Familiární defekt apolipoproteinu 100B
 3. Polygenní hypercholesterolémie
 4. Familiární smíšená hyperlipidémie
 5. Familiární hypertriacyglycerolémie
- **Incidence:** vysoká (1:400)
- **Dědičnost:** převážně AD, proto tak časté

Familiární hypercholesterolémie

- **Charakteristika:** v důsledku deficitního LDL receptoru izolované zvýšení celkového cholesterolu bez zvýšení TGL. Hodnoty TCh 7-10mmol/l u heterozygotů, u homozygotů přes 20 mmol/l.
- **Klinika:** velmi časně aterosklerotické změny, šlachové a kožní xantomy, arcus lipoides corneae, ICHS, IM v mládí u homozygotů, u heterozygotů do 50 let.
- **Diagnostika:** klinika, biochemické vyšetření tukového spektra, molekulárně genetické vyšetření
- **Terapie:** nízkocholesterolová dieta, statiny

Poruchy metabolismu purinů a pyrimidinů

- **Charakteristika:** heterogenní skupina onemocnění popsaná teprve v nedávné době, příčinou deficit některého z enzymů purinového či pyrimidinového metabolismu
- **Klinika:** různorodá, projevy neurologické, imuno hematologické, metabolické, průběh akutní, intermitentní až chronický, závažnost benigní až život ohrožující
- **Diagnostika:** hladina kyseliny močové v krvi a moči, hematologické vyš. (megaloblastová anémie), vyšetření purinových a pyrimidinových metabolitů v krvi a moči metodou HPLC, stanovení aktivity dotčených enzymů v erytrocytech či leukocytech, u některých možné molekulárně genetické vyšetření

Poruchy metabolismu purinů a pyrimidinů- pokračování

- **Typy:** příklady

1. **Leschův-Nyhanův sy**-deficit hypoxantinguanin-fosforibosyltransferázy-dnavý syndrom, urolitiáza
 2. **Deficit adenosindeaminázy**-sy těžkého kombinovaného imunodeficitu
 3. **Deficit xantinoxidázy**-xantinurie, moč. kameny
 4. **Orotové acidurie**-PMR, těžká hypochromní anémie
- **Léčba:** symptomatická, podávání allopurinolu snižuje následky vysoké hladiny kyseliny močové (dnavý syndrom), dieta s nízkým obsahem purinů (masové vývary, vnitřnosti, černý čaj, Maggi koření...)

Poruchy metabolismu vysokomolekulárních látek

- **Charakteristika:** nesourodá skupina chorob vzniklých v důsledku deficitu některého z lysozomálních enzymů, resp. jejich aktivátorů či inhibitorů s následným hromaděním typických metabolitů → strádání → strádavé choroby = tesaurismózy
- **Typy:**
 1. Mukopolysacharidózy
 2. Oligosacharidózy
 3. Gangliosidózy atd.

Mukopolysacharidózy

- **Klinika:** po relativně dlouhém bezpříznakovém období se objevuje kraniofaciální dysmorfie, PMR, hepatosplenomegalie, kardiomyopatie, poruchy růstu, poruchy chování atd.
- **Charakteristika:** dochází ke střádání glykosaminoglykanů=mukopolysacharidů (chondroitinsulfát, heparansulfát, dermatansulfát, keratansulfát).
- **Diagnostika:** zvýšené vylučování GAG v moči, elektroforétou vyšetříme spektrum GAG, definitivní dg. založena na průkazu enzymového deficitu v leukocytech či fibroblastech, u některých typů možná molekulárně genetická diagnostika

Další DPM

- **DPM mitochondriálního metabolismu**
(mitochondrie dodávají buňkám energii činností cca 50 enzymů - nejdůležitější pyruvátdehydrogenázový komplex, enzymy respiračního řetězce a cyklu trikarboxylových kyselin)-deficit → nedostatečný energetický metabolismus
- **DPM peroxisomu** (např. Zellwegerův syndrom - deficit oxidace velmi dlouhých MK=VLCFA)
- **DPM mědi, zinku, železa** (např. Wilsonova choroba - hepatolentikulární degenerace - v krvi nízká hladina Cu a ceruloplasminu, vylučování Cu močí vysoké, ukládání mědi v játrech a pak prakticky všude v org.)

Vitamíny rozpustné v tucích

Název	DDD	Zdroj	Význam	Projevy nedostatku
Vitamin A (retinol, axeroftol)	1,8 až 2 mg	mléčný tuk, žloutek, játra, rybí tuk i maso, zdrojem provitaminů (karotenů) je barevná zelenina (mrkev)	zajišťuje vidění - tvoří oční purpur, podílí se na tvorbě bílkovin v kůži a ve sliznicích	šeroslepost až slepota, rohovatění kůže a sliznice, ucpávání vývodů žláz, postižení skloviny a zuboviny
Vitamin D (vitamin anti-rachitický)	0,15 mg	rybí tuk, v malém množství vzniká v kůži po ozáření UV paprsky, banány	podílí se na řízení metabolismu Ca a P v těle	organismus ztrácí Ca a P, a snaží se jej nahradit z kostí - za vývoje vzniká křivice, v dospělosti měknutí kostí, ovlivňuje plod matky
Vitamin E (tokoferol)	5 - 30 mg)	obilné klíčky	podporuje činnost pohlavních žláz a správný průběh těhotenství	některé gestační poruchy
Vitamin K (vitamin antihemor-rhagický)	1 mg	listová zelenina, kvasnice, v tlustém střevě je tvořen činností mikroorganismů (Bakterium coli)	oxidoreductasa, významný pro tvorbu protisrážlivé látky protrombinu	krvácení do tkání a tělesných dutin, krvácení mozku může být příčinou smrti

Vitamíny rozpustné ve vodě

Název	DDD	Zdroj	Význam	Projevy nedostatku
Vitamin B ₁ (thiamin, aneurin)	1,5 mg	obiloviny (zejm. klíčky), játra, vepřové maso	zasahuje především do metabolismu cukrů, zejména v centrálním nervstvu a ve svalech, podporuje činnost trávicího ústrojí	zvýšená únava, sklon ke křečím svalstva, srdeční a trávicí poruchy, dispozice k zánětům nervů až onemocnění beri-beri
Vitamin B ₂ (riboflavin, laktoflavin)	1,8 mg	mléka, maso, kvasnice	jako účinná složka žlutého dýchacího fermentu je v každé buňce, kde se účastní oxidací živin	zardělost a palčivost jazyka, zduření rtů, bolavé ústní koutky, poruchy sliznice hrtanu a hltanu
Vitamin B ₅ (kyselina pantotenová)	7 - 10 mg	játra, kvasnice, hrách, maso, ryby, mléko, vejce	má účast v oxireduktasách a umožňuje syntézu bílkovin, jako koenzym A má centrální postavení v metabolismu	různé degenerace, u člověka pálení chodidel
Vitamin B ₆ (pyridoxin)	2 mg	kvasnice, obilné klíčky, maso, mléko, luštěniny	podporuje účinek vitaminů B ₂ a B ₁	pomalé hojení zánětů, zhoršená regenerace sliznic
Kyselina nikotinová (vitamin PP, niacin)	15 - 20 mg	játra, ledviny, maso, kvasnice, houby	klíčová pro syntézu ribonukleových kyselin a bílkovin	záněty kůže, celková sešlost, poškození mozku
Kyselina listová (folová)	0,5 - 1 mg	listová zelenina, játra	zasahuje do metabolismu aminokyselin, je nutná pro tvorbu červených krvinek	chudokrevnost
Vitamin B ₁₂ (kobalami)	1 mg	játra, maso, činnost bakterií	nutný pro udržení normální krevtvorby	perniciosní anémie
Vitamin C (kyselina askorbová)	50 - 70 mg	syrové ovoce a zelenina	katalyzuje oxidaci živin, udržuje dobrý stav vaziva a chrupavek, podporuje tvorbu protilátek	únava, snížená odolnost proti nakažlivým nemocem, krvácení, vypadávání zubů, při avitaminose smrtelné onemocnění - kurděje
Biotin (vitamin H)	0,15 - 0,3 mg	kvasnice, játra, ledviny, k úhradě přispívá biosyntéza ve střevě	je ve všech živočišných buňkách, podporuje jejich růst a dělení	záněty kůže, atrofie papil jazyka, únavnost, deprese, svalové bolesti, nechutenství

GMO produkující vitamíny

GM rostliny s „přidanou hodnotou“

"Zlatá rýže" (zrna rýže žlutou barvu)

rýže obsahující beta-karoten -výchozí látka pro tvorbu vitamínu A
1999 - švýcarští a němečtí vědci

Výhody : Levná a výnosná tvorba plodiny, která napomáhá lidskému zdraví.

Betakaroten - působí antioxidačně, chrání tělní buňky, sliznice a kůži, ochrana před UV zářením.,

obrana proti nádorům, infekčním chorobám, dně a překyselení organismu,

nezbytný pro správnou funkci zraku.

Nová zlatá rýže - původní zlatá rýže -1,6 mikrogramu provitaminu A/1 gram rýže

nyní - 37 mikrogramů provitaminu.

Arabidopsis thaliana - zvýšení obsahu vitamínu C o 100 %.

"Chemické továrny"

GM mikroorganismy produkující vitamíny B2 a B12, E , A, C

Výhody: rychlý růst, nenáročná kultivace, " environmentally friendly" (minimum energie a odpadu, větší výtěžky)

Makronutrienty

Prvek	Funkce	Uložení v těle	Doporučená denní dávka	Zdroje
Draslík (K)	osmotický tlak (nitrobuněčný)	150 g - 90% v nitrobuněčné tekutině	900 - 3500 mg	rostlinné potraviny
Fosfor (P)	výstavba kostí, součást buněčných struktur, výměna energií, prostup membránami	500 - 800 g - 80% v kostře	800 mg	mléčné, moučné a masné výrobky, vejce
Hořčík (Mg)	výstavba kostí, aktivace enzymů	20 - 30 g - 50% v kostře	300 - 400 mg	luštěniny, drůbeží maso, ryby, zelenina
Chlor (Cl)	osmotický tlak (mimobuněčný), tvorba kyseliny v žaludku	80 - 100 g - 90% v mimobuněčné tekutině	9 g	solené potraviny a pokrm
Sodík (Na)	osmotický tlak (mimobuněčný), aktivace enzymů	100g - 60% v mimobuněčné tekutině	5 - 15 g soli	solené potraviny a pokrm
Vápník (Ca)	nervosvalová dráždivost, výstavba kostí, srážení krve, stahy svalů	1000 - 1500 g - 90% v kostře	800 - 1200 mg	mléčné výrobky, mák, moučné výrobky, zelenina

Mikronutrienty

Prvek	Funkce	Uložení v těle	Doporučená denní dávka	Zdroje
Fluor (F)	brždění enzymů, ochrana před zubním kazem	2 - 3 mg (96% v kostře)	max. 3 mg	maso, vejce, ovoce, zelenina
ChróM (Cr)	aktivace enzymů, faktor tolerance glukózy	6 - 12 mg (kůže, svaly a jiné orgány)	0,025 mg	maso, výrobky z celozrné mouky, med
Jód (I)	tvorba hormonů štítné žlázy	10 - 15 mg (99% ve štítné žláze)	0,15 mg	mořské ryby, vejce, mléko
Kobalt (K)	stavební kámen vitamínu B12, aktivace enzymů	1 - 2 mg (ledviny a jiné orgány)	0,001 mg	luštěniny, kořenová zelenina, ořechy
Křemík (Si)	posiluje mineralizaci, pomáhá při stavbě kostí	cca 2 g (slinivka, nadledvinky, hypofýza, plíce, svaly, krev)	20 - 30 mg	otruby, ovesné vločky, černý chléb, přeslička rolní, truskavec
Lithium (Li)	antisklerotikum, aktivuje kostní dřeň, chrání srdce, snižuje krevní tlak, brzdí vznik cukrovky	<i>zjistím a doplním</i>	?	minerální vody, nadzemní části rostlin (hl. růžovitých)
Mangan (Mn)	aktivace enzymů	10 - 40 mg (kostra, játra, hypofýza, mléčné žlázy aj.)	2,5 - 7 mg	obiloviny, špenát, listová zelenina, játra, ledviny
Měď (Cu)	stavební látka enzymů, křetvorba, tvorba elastinu	80 - 100 mg (45% ve svalstvu, 20%v játrech, 20% v kostře)	1,2 - 3 mg	luštěniny, játra, ořechy
Molybden (Mo)	stavební látka enzymů, aktivace enzymů	8 - 10 mg (játra, ledviny a jiné orgány)	0,15 - 0,5 mg	luštěniny, obiloviny, játra, ledviny, listová zelenina
Nikl (Ni)	aktivace enzymů, srážení krve, brždění enzymů	10 mg (krev, kosti a jiné orgány)	0,1 - 0,5 mg	luštěniny, sýry, ryby, obiloviny
Selen (Se)	synergista tokoferolu a aminokyselin obsahujících síru	10 - 15 mg (ledviny, štítná žláza a jiné orgány)	0,01 - 0,08 mg	maso, obiloviny, ryby
Síra (S)	váže se na aminokyseliny, enzymy a některé vitaminy (vitamin B ₄ a biotin), účastní se metabolických procesů	<i>zjistím a doplním</i>	200 mg	sýry a obiloviny
Vanad (V)	brždění syntézy cholesterolu, mineralizace kostí a zubů	10 - 43 mg (ledviny, játra, slezina a jiné orgány)	0,02 mg a více	rostlinné oleje s vysokým obsahem nenasycených mastných kyselin
Zinek (Zn)	aktivuje vitamin A, pomáhá formovat kosti, působí při vývoji mužských pohlavních žláz	2,2 g - 2,3 g (svaly, játra, ledviny, mužské pohlavní žlázy)	15 mg	otruby, klíčky, semena dýní, luštěniny
Železo (Fe)	stavební látka enzymů, hemoglobinu a myoglobinu	4 - 5 g (26% v hemoglobinu a myoglobinu, 16% ve ferritinu a hemosiderinu)	10 - 20 mg	maso, výrobky s krví, játra, špenát, celozrnný chléb

Poruchy příjmu potravy

- hladovění/hyponutricie
- **Malnutricie - kwashiorkor a marasmus**
- kachexie
- psychická onemocnění
 - mentální anorexie
 - bulimie (přejídání a následné vyvracení potravy)
 - záchvatová přejídání (přejídání způsobené stresem)
- obezita

energetická rezerva (tuk) u štíhlého člověka
(tj.tuk pod 20% na cca 2-3 měsíce)

biochemická charakteristika hladovění:

- glukagon + (pokles sekrece inzulínu)
- vyčerpání zásob jaterního glykogenu za 12-14h
- vzestup koncentrace adrenalinu, glukagonu, glukokortikoidů
- zvýšená glukoneogeneze
- zvýšená lipolýza se zvýšenou ketogenezí (metabolická acidóza)
- bílkoviny se relativně šetří, pokud je normální fyzická aktivita

