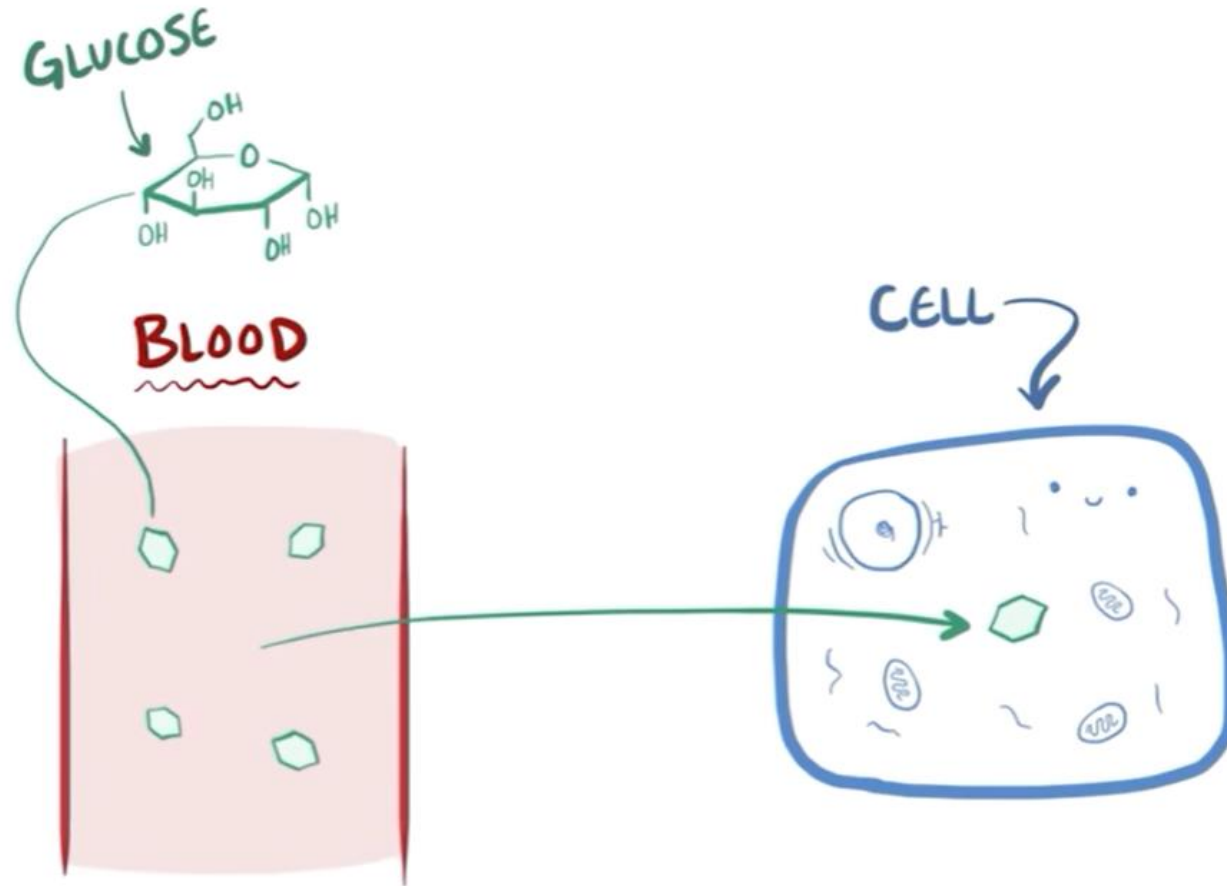
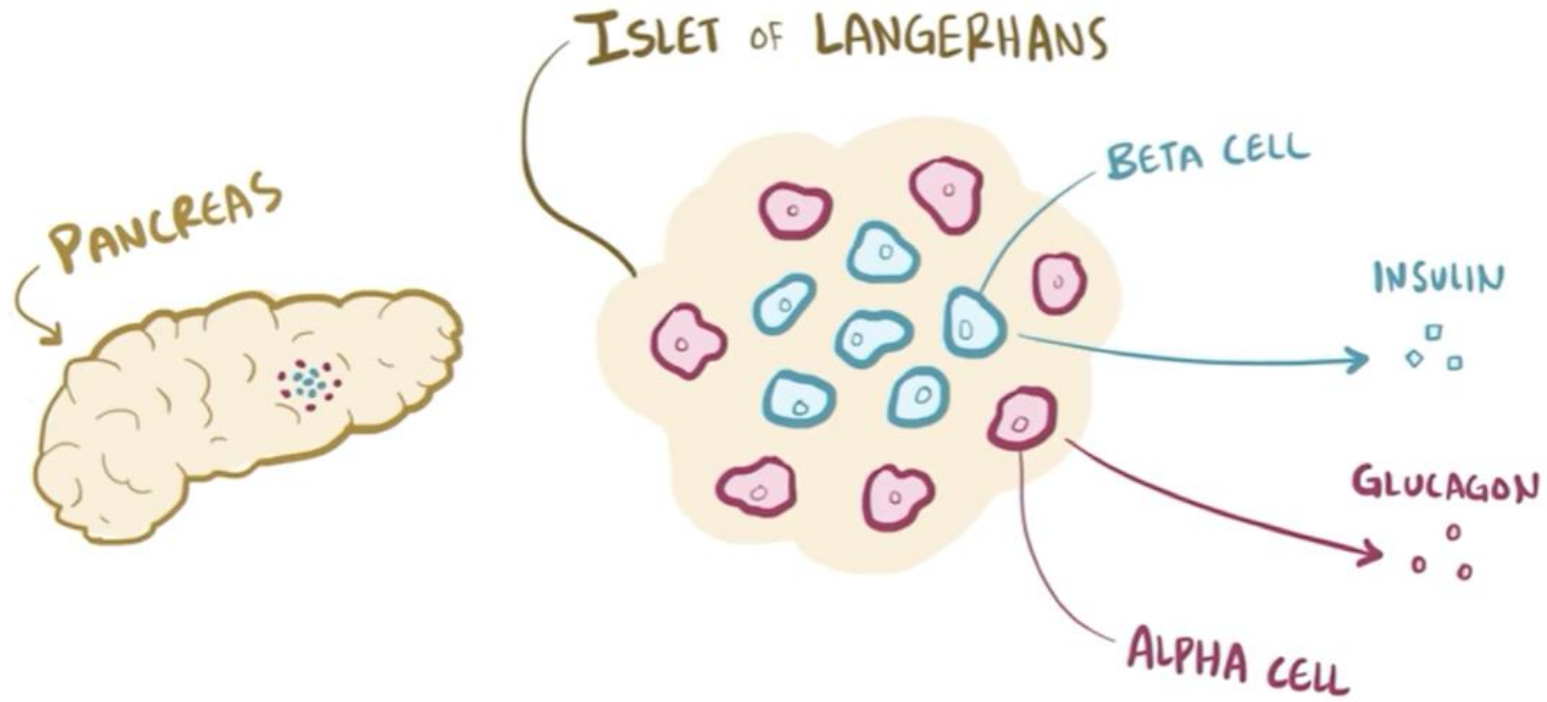
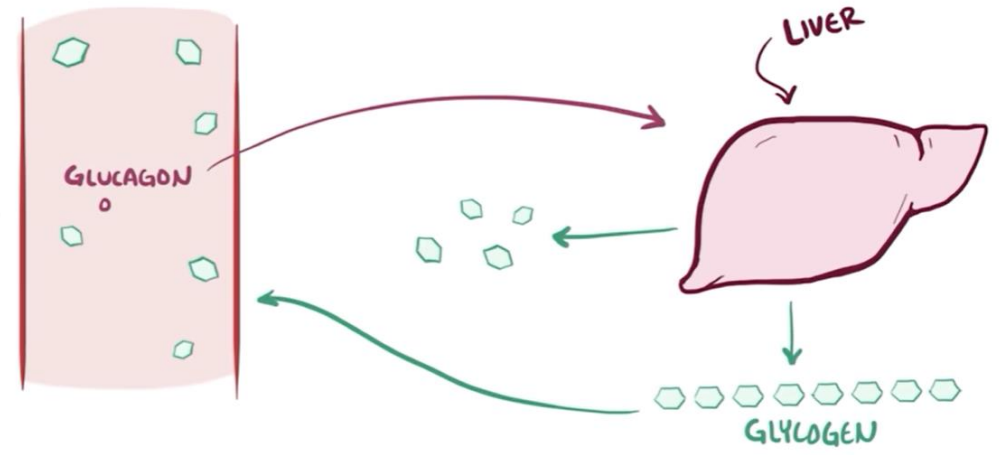
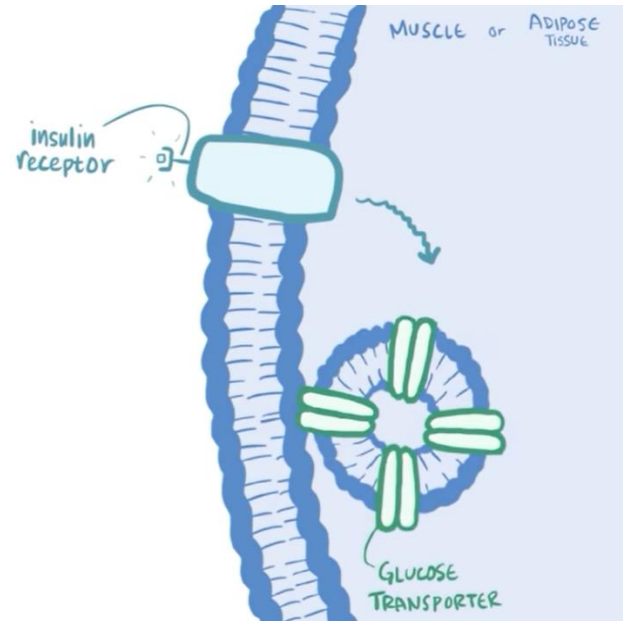
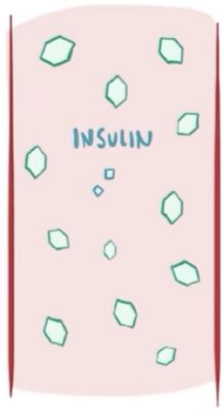


Diabetes mellitus







- DM je skupina metabolických onemocnění charakterizovaných hyperglykemií v důsledku nedostatečného účinku **inzulinu** (zároveň nedostatku glukózy intracelulárně!)
 - absolutní deficit
 - relativní deficit
- klinické známky diabetu (polyurie, polydypsie, hubnutí)
- extrémní hyperglykémie akutně ohrožuje život
- chronická hyperglykemie vede ke vzniku pozdních projevů (komplikací) DM
 - sítnice
 - ledviny
 - nervy
 - velké cévy

DIABETES MELLITUS

DIAGNOSIS

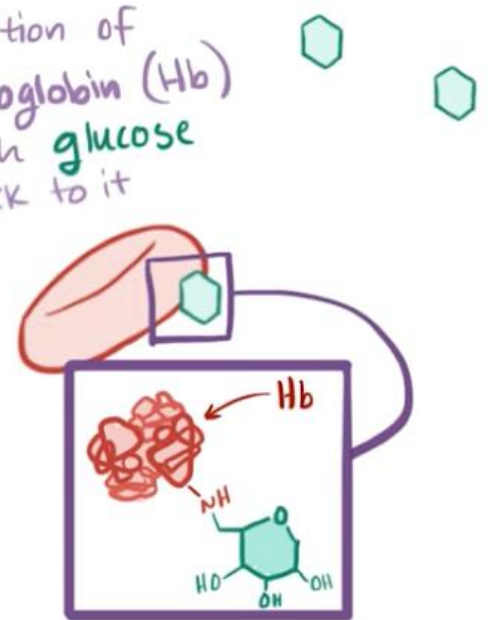
no food or drink for 8 hours

anytime

given glucose & measured at intervals

proportion of Hemoglobin (Hb) with glucose stuck to it

	FASTING GLUCOSE	NON-FASTING or RANDOM GLUCOSE	ORAL GLUCOSE TOLERANCE (2 hours)	HbA1c
Prediabetes	110-125 mg/dl		140-199 mg/dl	5.7-6.4%
Diabetes	≥126 mg/dl	≥200 mg/dl	≥200 mg/dl	≥6.5%



GLYCATED HEMOGLOBIN

- Doesn't change from day-to-day
- glucose levels for past 2-3 months

≥7 mmol/l ≥11 mmol/l ≥11 mmol/l

1 mmol/l = 18.02 mg/dl

Medscape

FPG (Fasting plasma glucose, test plazmatické glukózy nalačno):

<5.6 mmol/l = normální glykemie

5.6 - 6.9 mmol/l = IFG (impaired fasting glucose, hraniční glukóza na lačno)

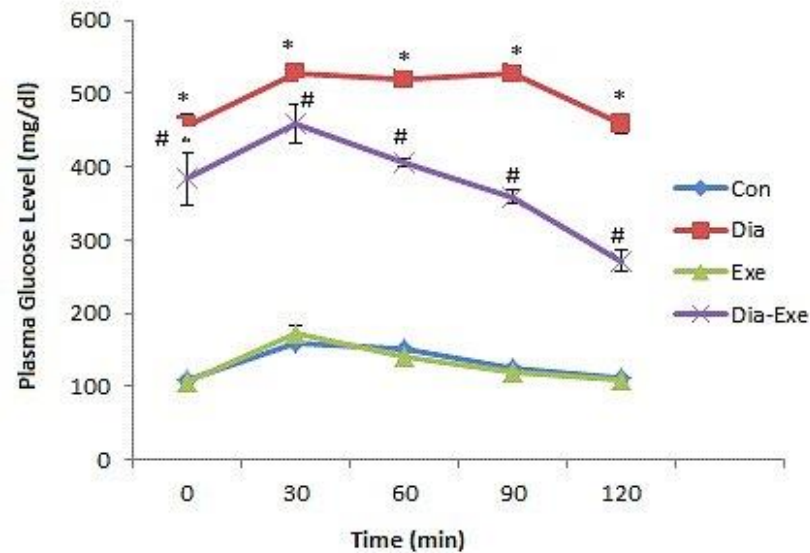
≥7.0 mmol/l = diabetes

oGTT (orální glukózový toleranční test) – 2h PG: (75g glukózy v tekutině)

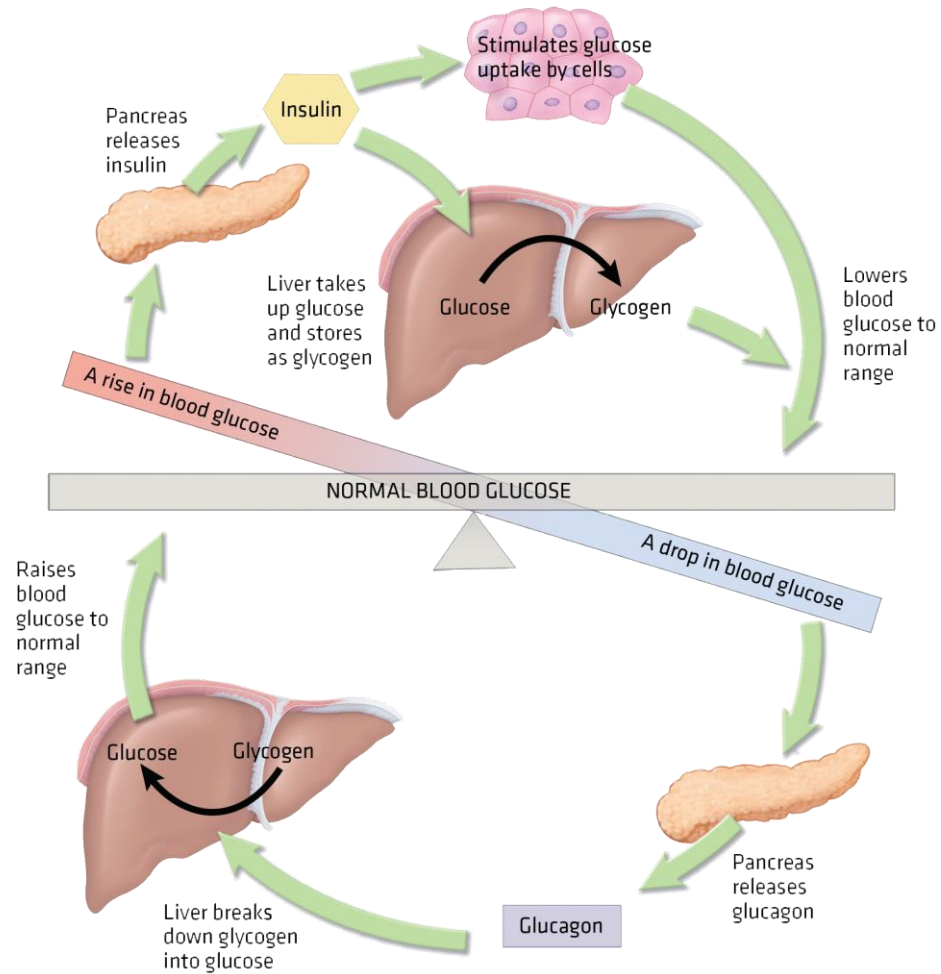
<5.6 mmol/l = normální glukózová tolerance

7.8 – 11.1 mmol/l = IGT (impaired glucose tolerance, porušená glukózová tolerance)

≥11.1 mmol/l = diabetes



Regulace glykémie



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

TRANSPORTER	APPROXIMATE		TISSUE DISTRIBUTION	CHARACTERISTICS
	K_m FOR GLUCOSE	mmol/liter		
GLUT-1	20		Widely expressed; high concentrations in brain, erythrocytes, and endothelial cells	Constitutive glucose transporter
GLUT-2	42		Kidney, small intestine epithelia, liver, pancreatic beta cells	Low-affinity glucose transporter; has a role in sensing glucose concentrations in islets
GLUT-3	10		Neurons, placenta	High-affinity glucose transporter
GLUT-4	2–10		Skeletal muscle, cardiac muscle, adipose cells	Insulin-responsive glucose transporter

insulin-dependentní tkáň = **svalstvo, tuková tkáň**

Inzulínový receptor a GLUT4

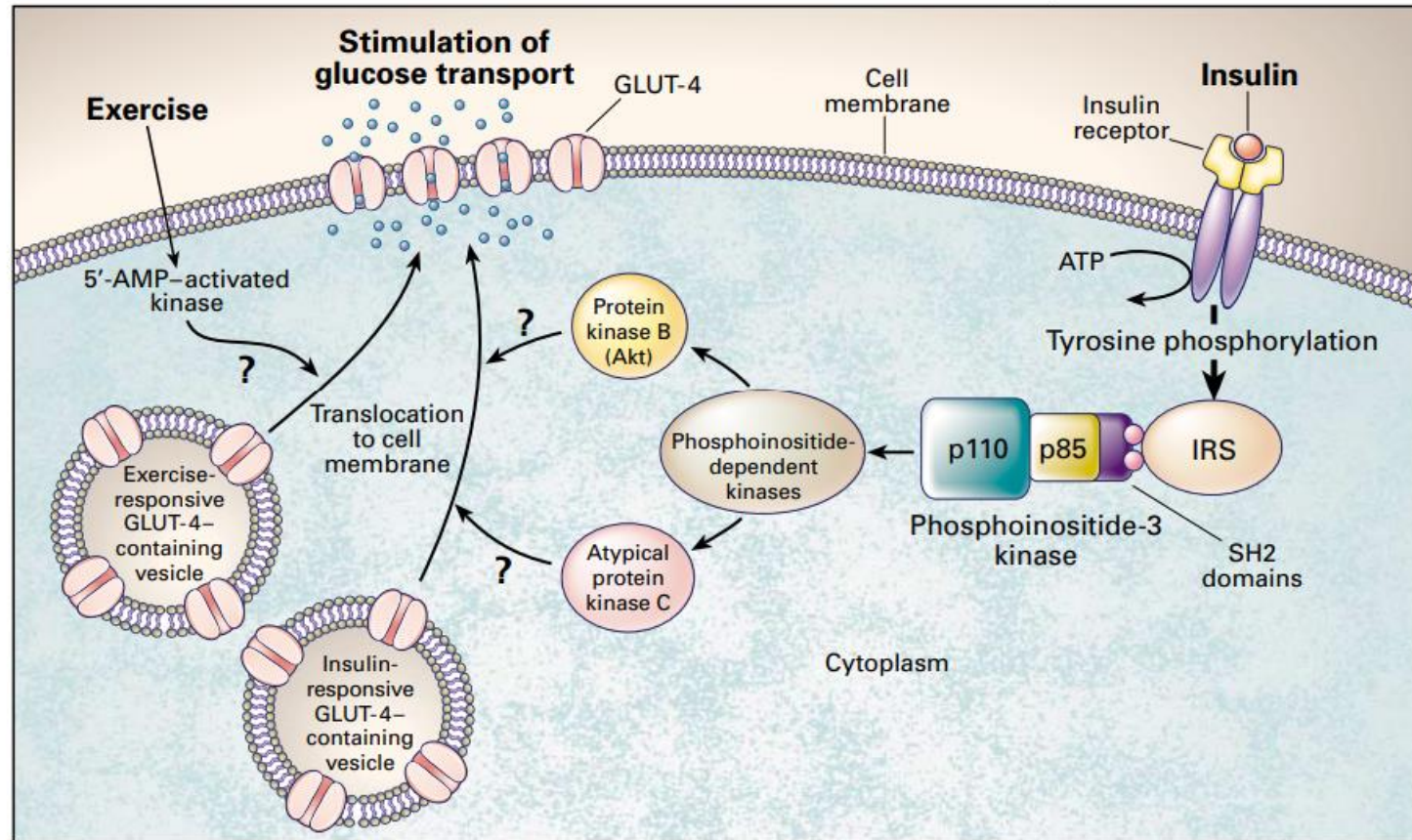
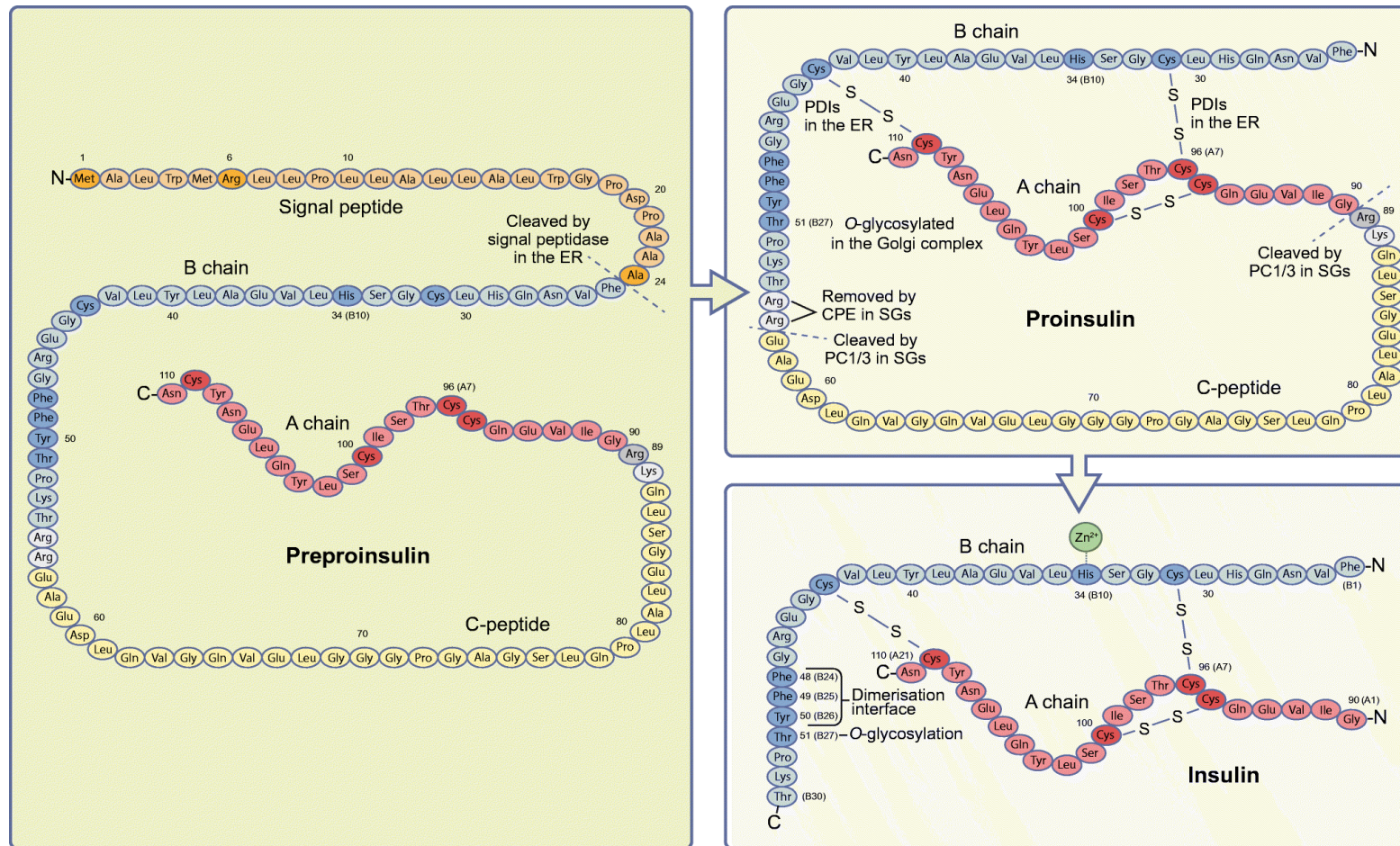


Figure 2. Insulin Signaling Pathways That Regulate Glucose Metabolism in Muscle Cells and Adipocytes.

GLUT-4 is stored in intracellular vesicles. Insulin binds to its receptor in the plasma membrane, resulting in phosphorylation of the receptor and insulin-receptor substrates such as the IRS molecules. These substrates form complexes with docking proteins such as phosphoinositide-3 kinase at its 85-kd subunit (p85) by means of SH2 (Scr homology region 2) domains. Then p85 is constitutively bound to the catalytic subunit (p110). Activation of phosphoinositide-3 kinase is a major pathway in the mediation of insulin-stimulated glucose transport and metabolism. It activates phosphoinositide-dependent kinases that participate in the activation of protein kinase B (also known as Akt) and atypical forms of protein kinase C (PKC). Exercise stimulates glucose transport by pathways that are independent of phosphoinositide-3 kinase and that may involve 5'-AMP-activated kinase.

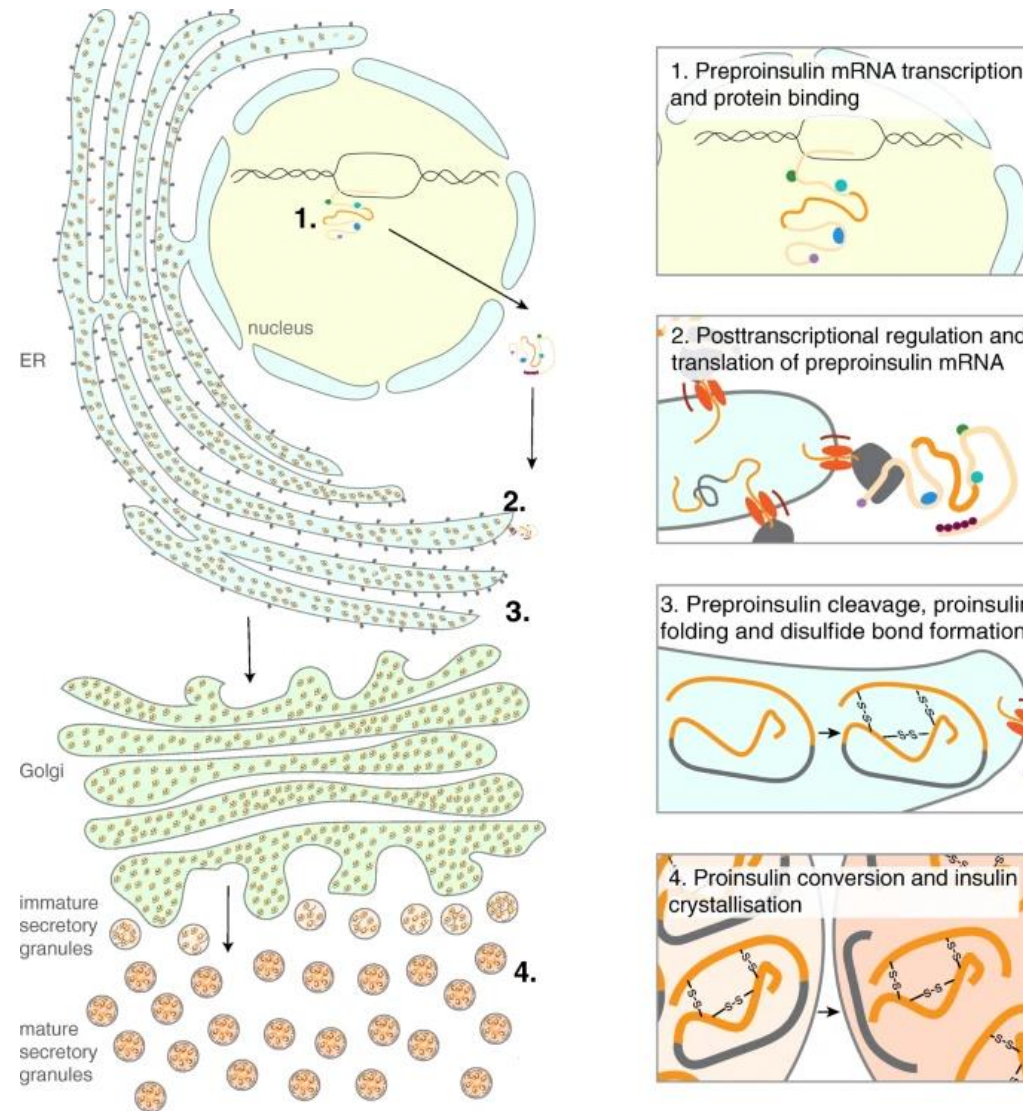
Syntéza inzulínu I

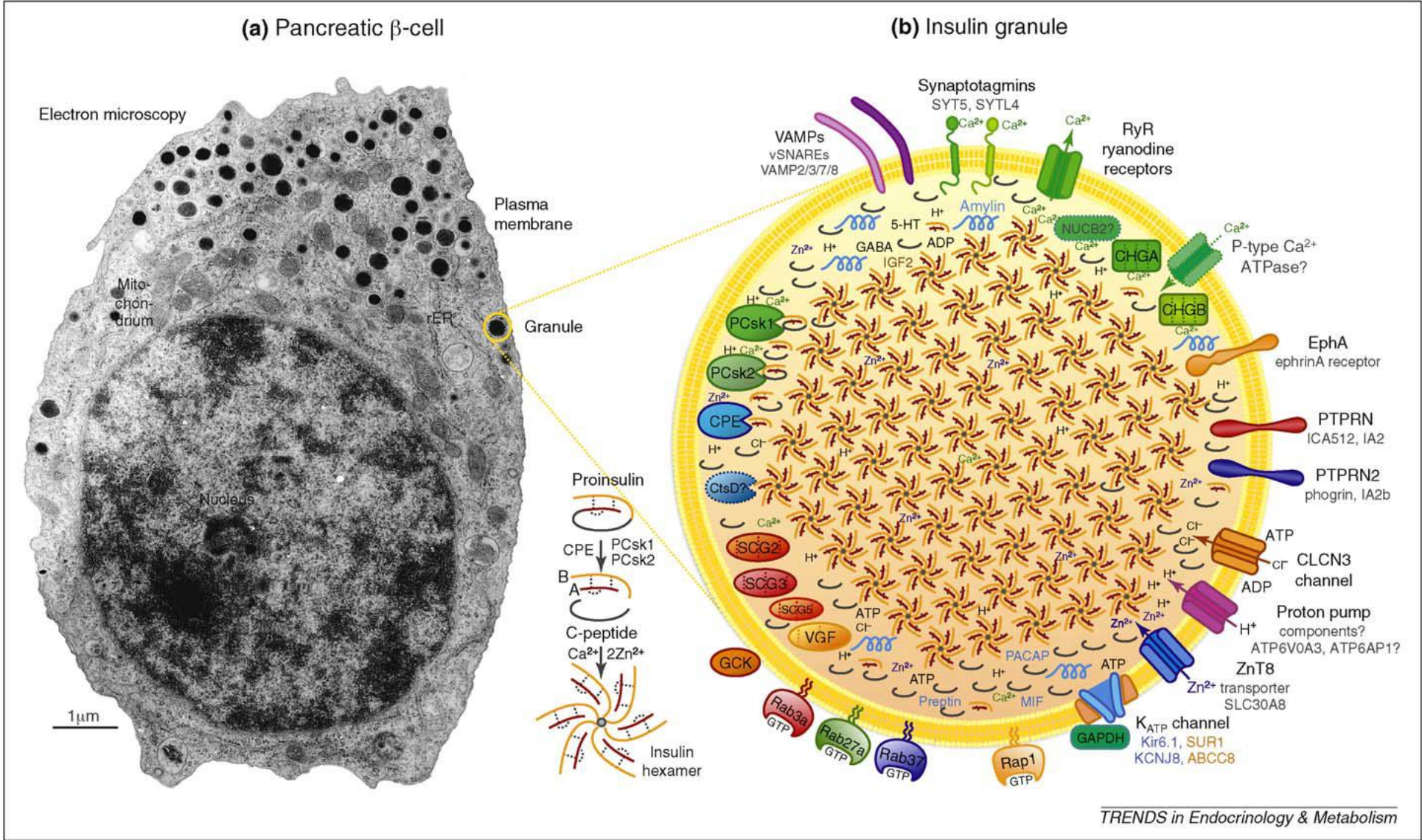
preproinsulin => proinsulin => insulin



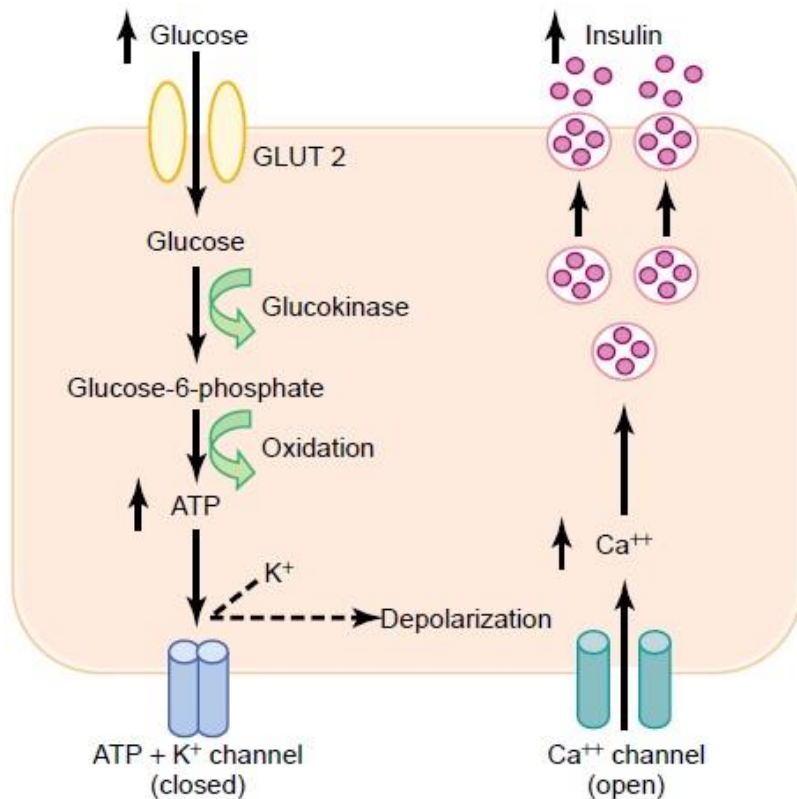
Syntéza inzulínu II

- ovlivněna především **glukózou** na úrovni exprese mRNA a její stabilizace a zvýšenou rychlostí translace
- volné mastné kyseliny, aminokyseliny, hormony (melatonin, estrogen, leptin, růstový hormon...)





Regulace sekrece inzulínu z beta buněk pankreatu



glukóza je metabolizována na ATP (rate-limiting enzym reakce je **glukokináza**)
ATP inhibuje K⁺ kanál, hromadění K⁺ v buňce => depolarizace membrány =>
otevření Ca²⁺⁺ kanálů a flux Ca²⁺⁺ iontů

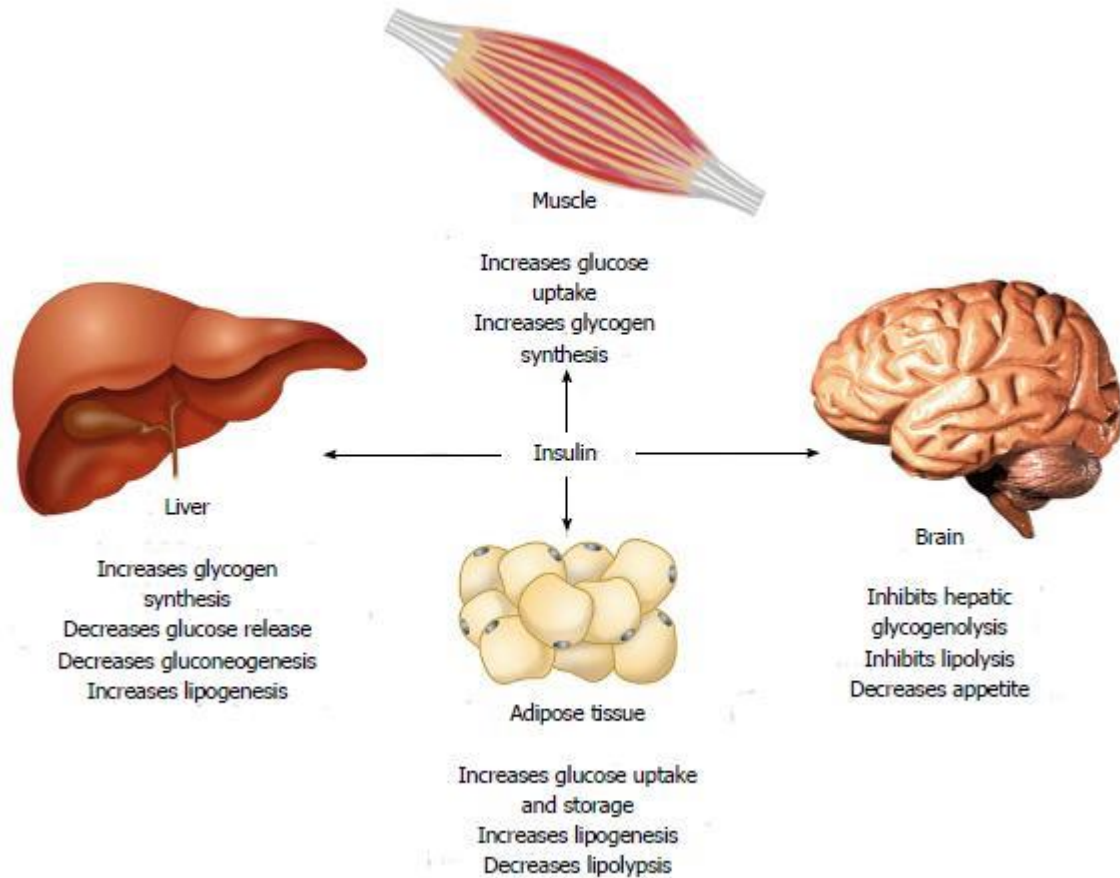
Ca²⁺⁺ stimulují splynutí vezikulů obsahujících insulin s membránou a uvolnění do oběhu

(není to „on/off“ regulace, ale gradient)
bazální sekrece vs. stimulovaná sekrece

insulin putuje do portálního oběhu a prvním průchodem játry je 40 až 80% vychytáno
poločas rozpadu inzulínu ~4 minuty

Souhrn metabolických efektů inzulínu

zvýšení utilizace a uložení glukózy => tvorba glykogenu, snížení pálení alternativních zdrojů a tvorby glukózy 😊



Sval

zvýšení syntézy glykogenu

Tuk

snížená lipolýza

Játra

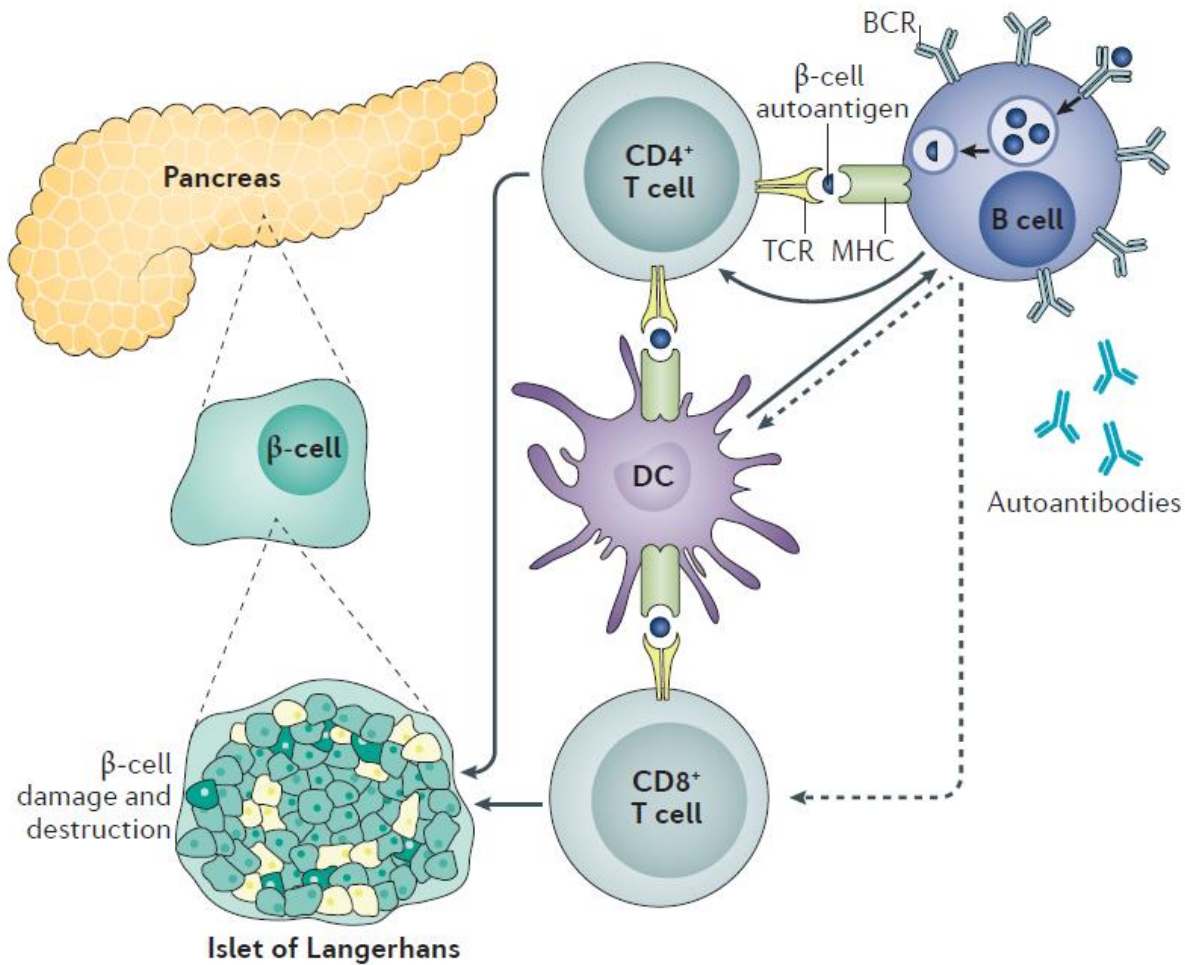
zvýšení syntézy glykogenu

Mozek

inhibice lipolýzy, inhibice jaterní glykogenolýzy, snížení chuti k jídlu

Diabetes mellitus	Obvyklá zkratka
I. Diabetes mellitus 1. typu	DM1, včetně klinického průběhu LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults)
A. imunitně podmíněný	pozitivní autoprotilátky
B. idiopatický	negativní autoprotilátky
II. Diabetes mellitus 2. typu	DM2
III. Ostatní specifické typy diabetu	monogenní diabetes – MODY; při chronickém onemocnění pankreatu; při imunosupresi, endokrinopatiích a další
IV. Gestační diabetes mellitus	GDM
Prediabetes	
Zvýšená glykémie nalačno	IFG (Impaired Fasting Glucose)
Porušená glukózová tolerance	IGT (Impaired Glucose Tolerance)
Kombinace obou poruch	IFG (Impaired Fasting Glucose) + IGT (Impaired Glucose Tolerance)

Diabetes Mellitus 1. typu



chronické **autoimunitní** onemocnění
zničení β buněk imunitním systémem
⇒ neprodukuje se inzulín

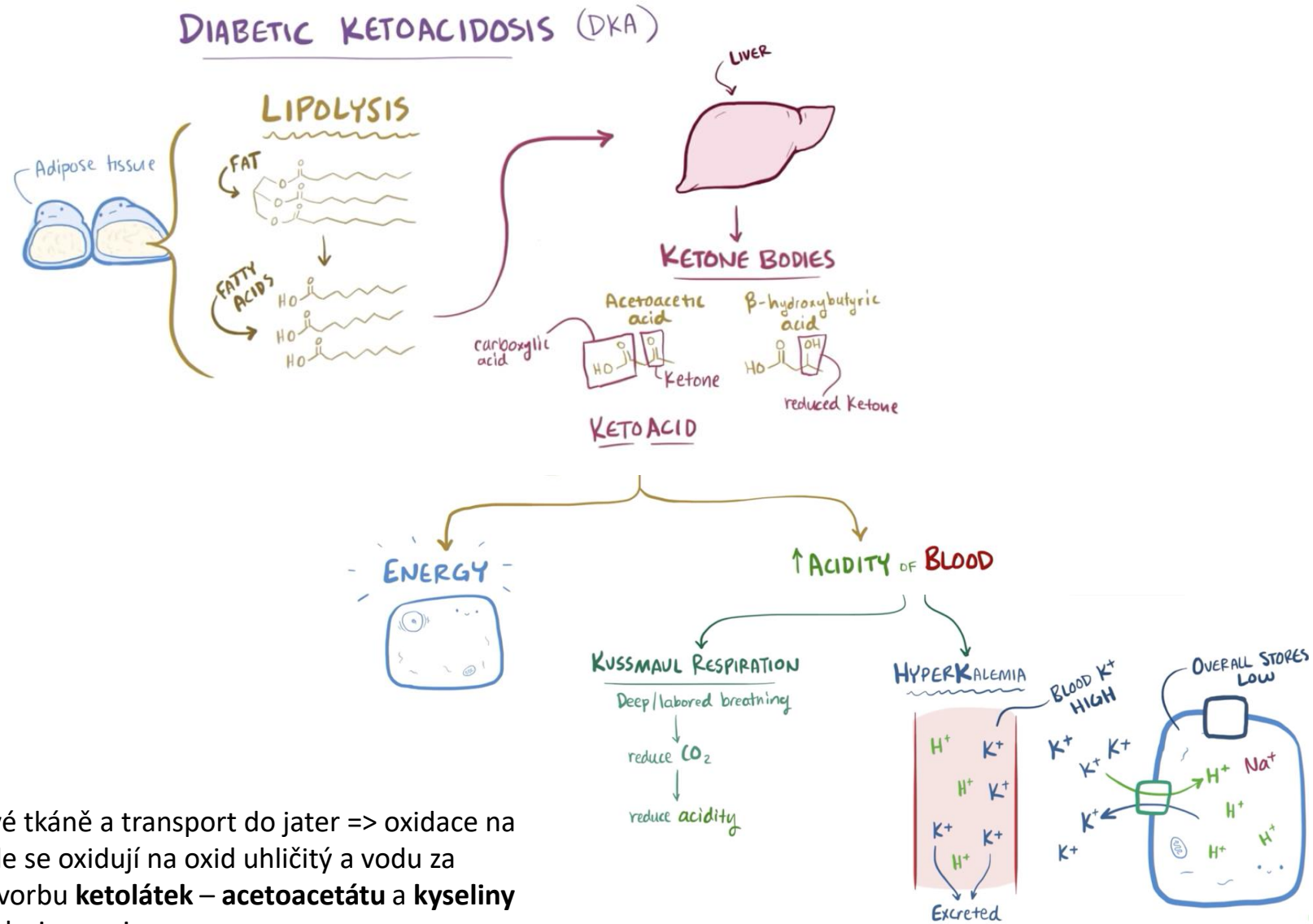
10% všech DM
nejčastější forma vyskytující se u dětí
celoživotní dodávání inzulínu

genetická složka
haplotypy HLA-DR3-DQ2 a HLA-DR4-DQ8 na
chromosomu 6 (konkordance u monozygotních dvojčat ~30%)

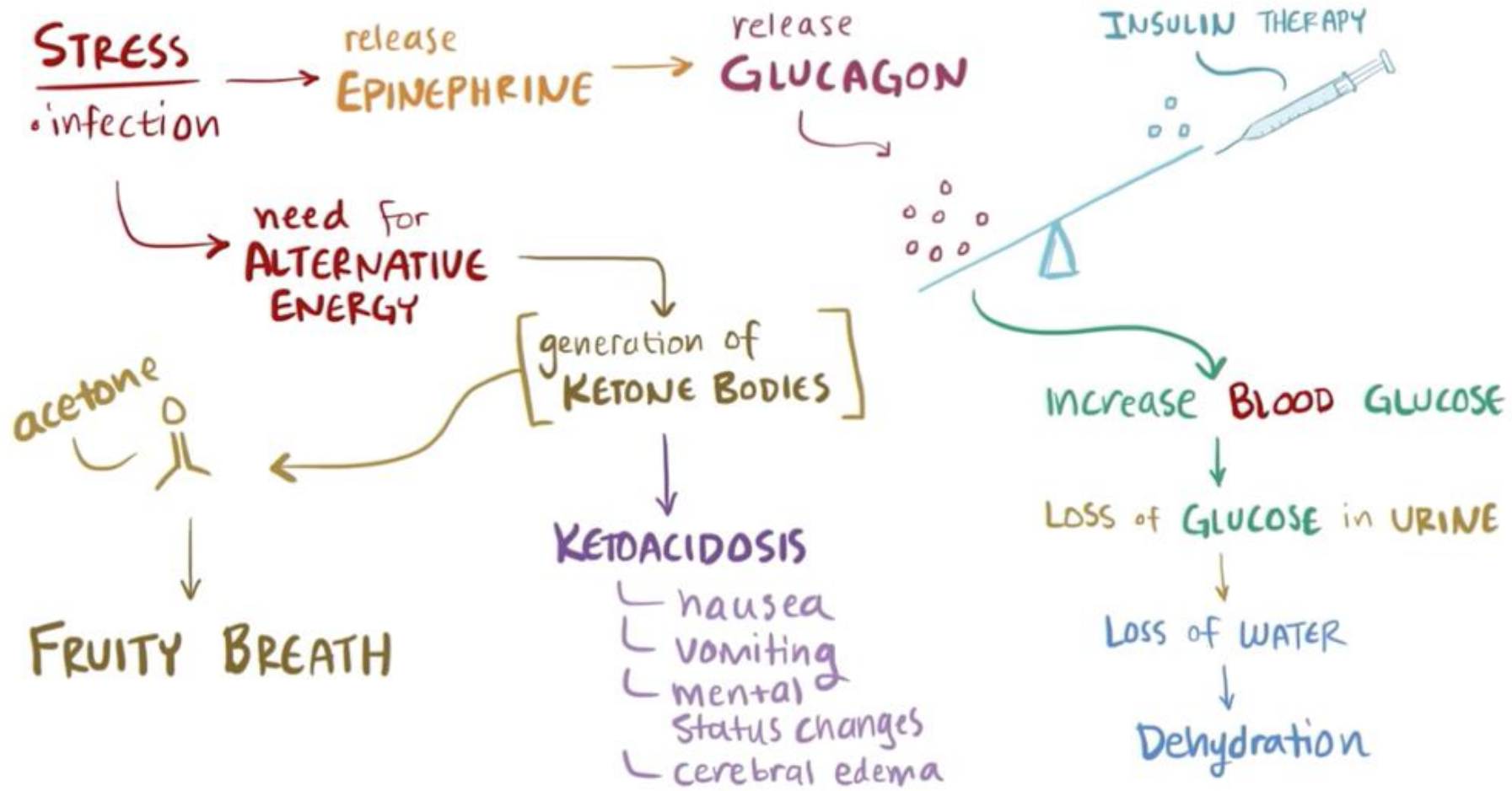
environmentální složka
virové infekce, gestační infekce, nutriční faktory?

Diabetes Mellitus 1. typu

diabetická ketoacidóza

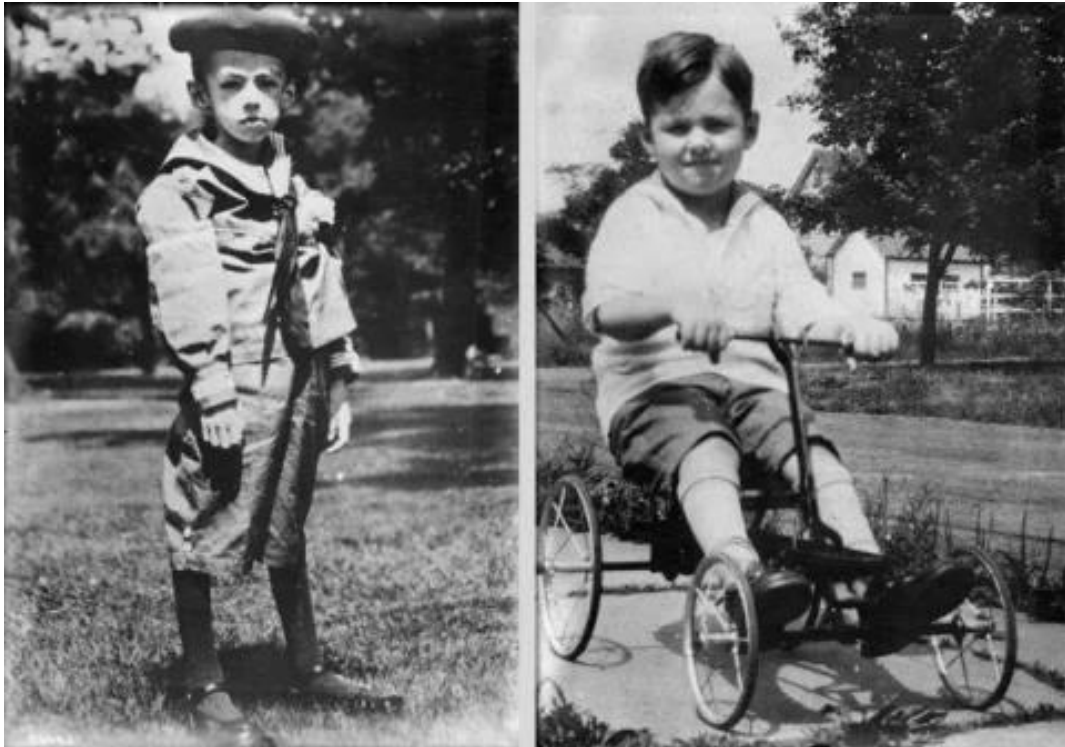


mobilizace mastných kyselin z tukové tkáně a transport do jater => oxidace na acetyl-CoA (do citrátového cyklu, kde se oxidují na oxid uhličitý a vodu za uvolnění energie), nebo slouží pro tvorbu **ketolátok** – **acetoacetátu** a **kyseliny β -hydroxymáselné** => alternativní zdroj energie



Objev inzulínu

Frederick Banting a Charles Best, 1921



DEAR DR. BANTING,
I WISH
YOU COULD COME TO
SEE ME. I AM A FAT
BOY NOW AND I FEEL
FINE. I CAN CLIMB A TREE.
MARGARET WOULD
LIKE TO SEE YOU.
LOTS OF LOVE FROM
TEDDY RYDER

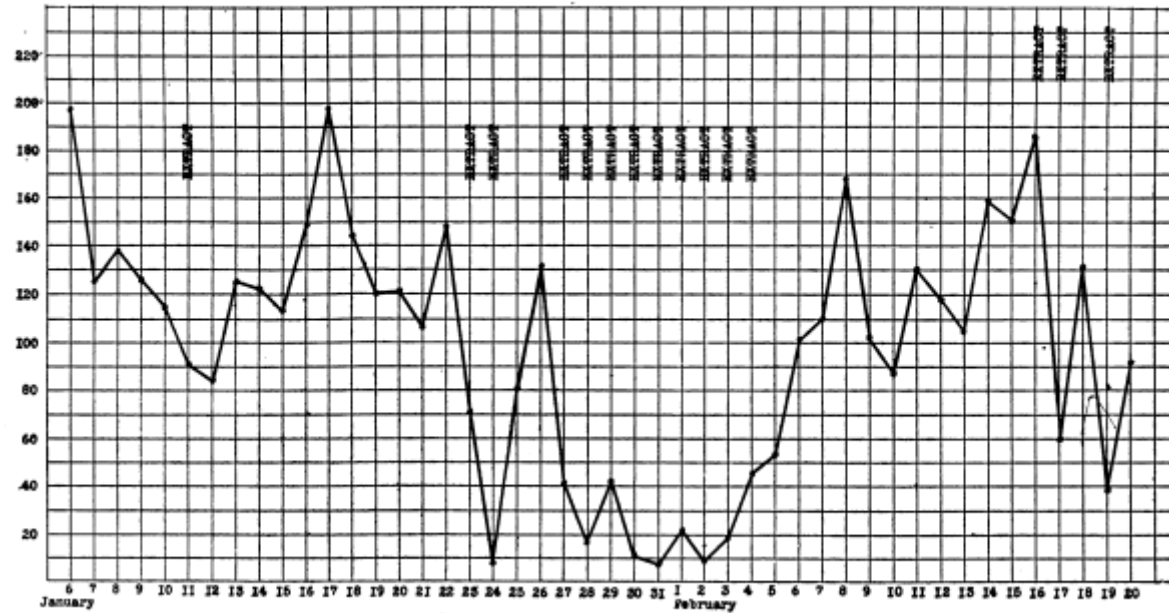
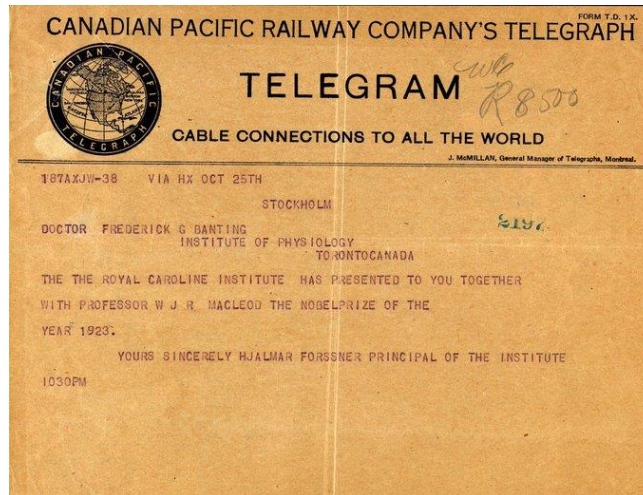


CHART I.—Effect of extract on glycosuria



Diabetes Mellitus 2. typu

tkáň **nereagují** na inzulín

komplexní chronické onemocnění

inzulinová rezistence

obezita (VAT)

chronický zánět

deregulace funkce β buněk, postupné

vyčerpání, ale inzulín stále detekovatelný v cirkulaci

úprava životního stylu

redukce váhy o ~5% snižuje riziko T2DM o 29–58%

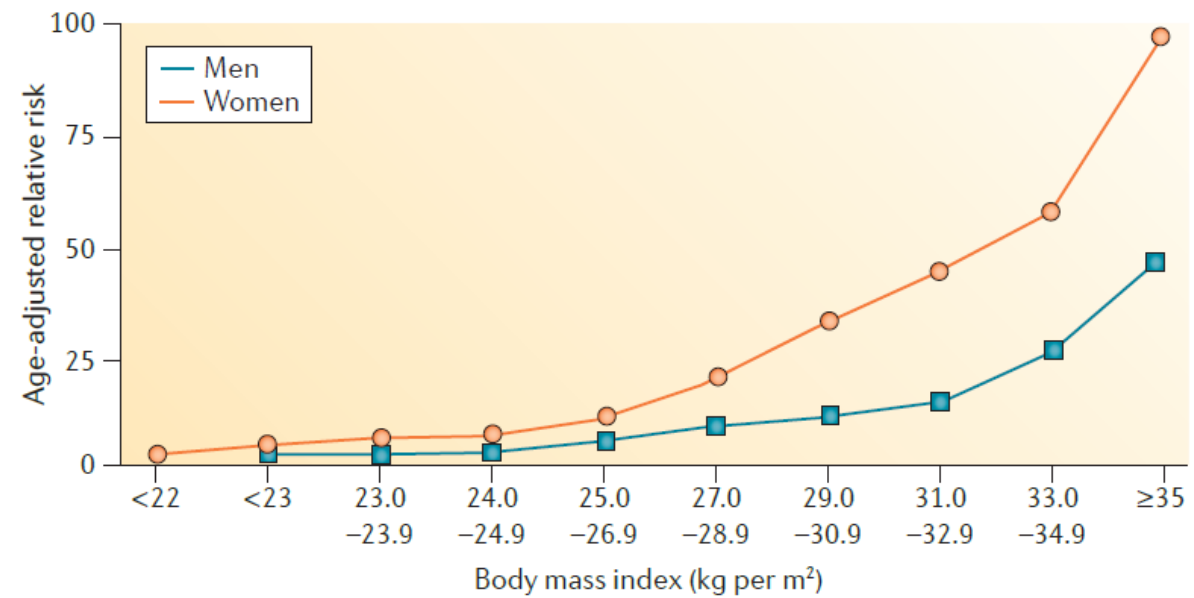


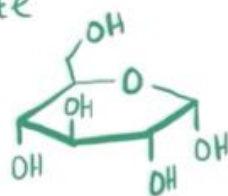
Figure 2 | **Association between BMI and T2DM.** Data obtained from REFS 321,322. BMI, body mass index; T2DM, type 2 diabetes mellitus.

HYPEROSMOLAR HYPERGLYCEMIC STATE (HHS)

↳ ↑ plasma osmolarity from dehydration
& ↑ concentration

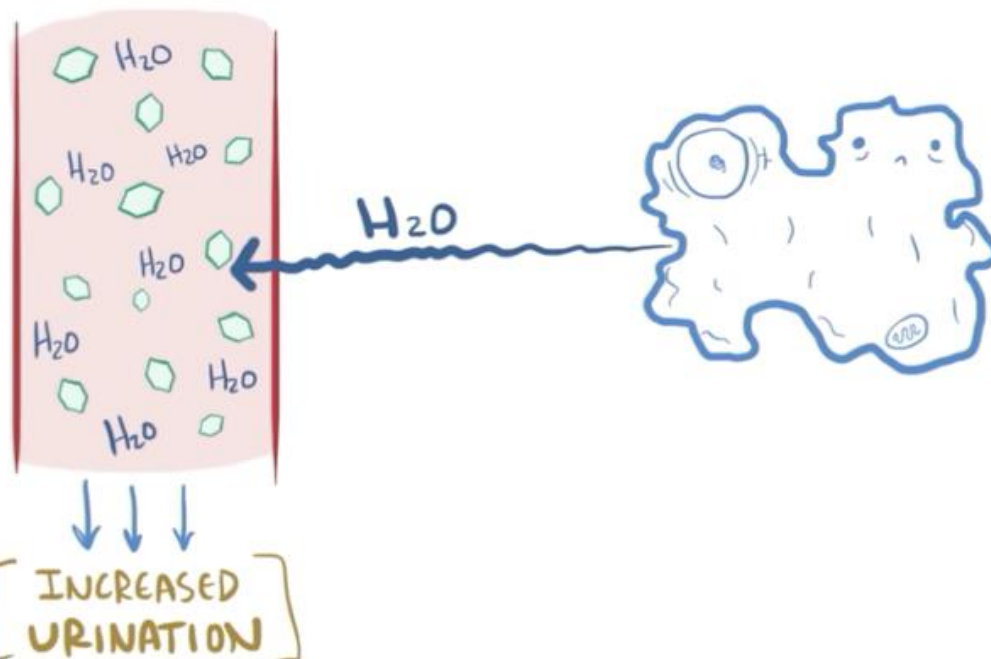
GLUCOSE

- polar molecule
- acts as solute



TOTAL BODY DEHYDRATION

*Mental status changes



léčba HHS (rehydratace, inzulinová léčba, substituce iontů)

=> kardiovaskulární komplikace, akutní selhání ledvin, trombotické příhody a infekční komplikace.

Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY)

- skupina **monogenních** autozomálně **dominantních** typů DM
- manifestace v dětství, adolescenci či časně dospělosti
- geneticky podmíněná **dysfunkce β -buněk**
 - MODY v důsledku mutací v **glukokináze** (MODY2)
 - 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

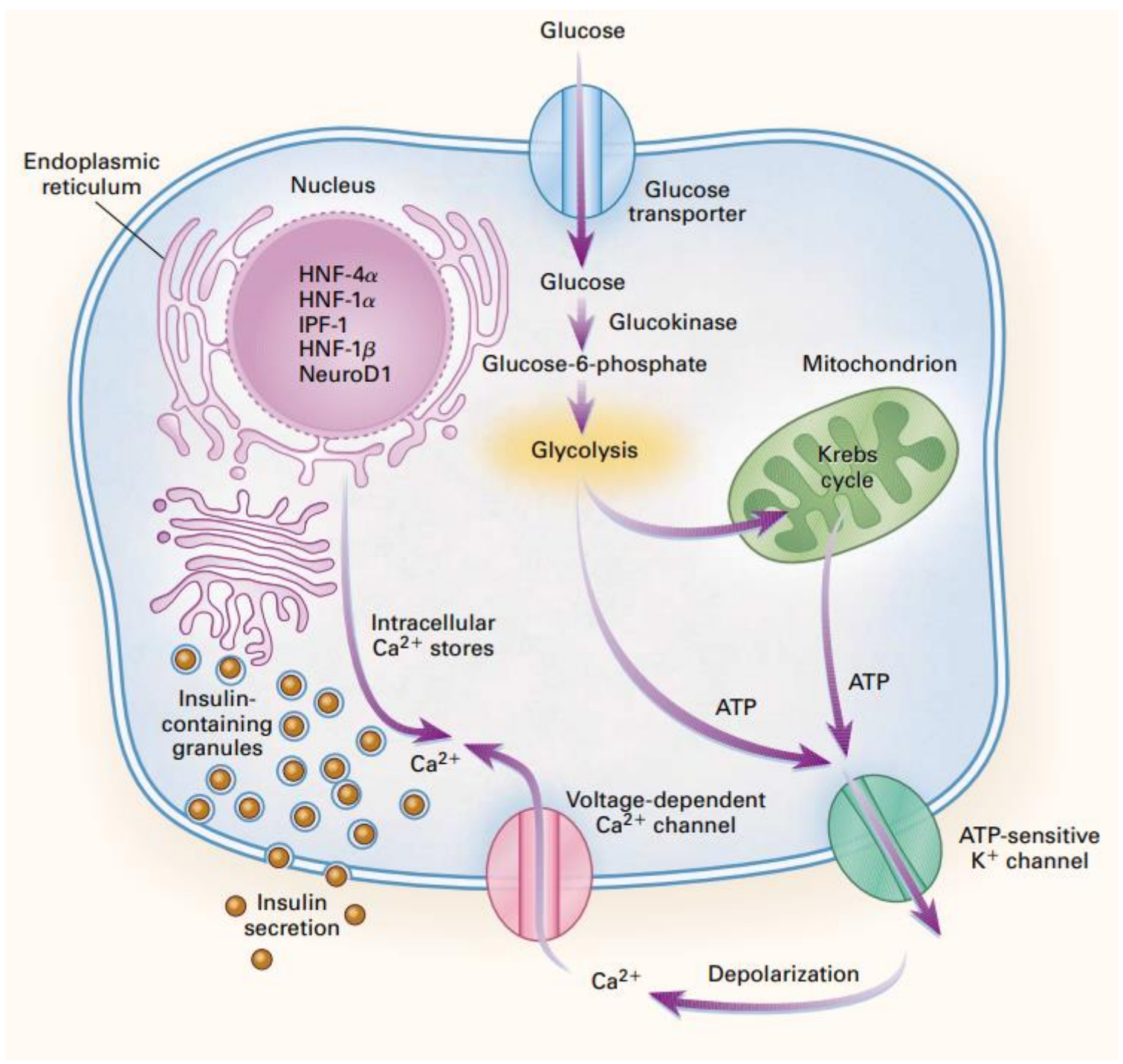


TABLE 2. DISTINGUISHING CLINICAL CHARACTERISTICS OF MODY AND TYPE 2 DIABETES.*

CHARACTERISTIC	MODY	TYPE 2 DIABETES
Mode of inheritance	Monogenic, autosomal dominant	Polygenic (gene–gene and gene–environment interactions)
Age at onset	Childhood, adolescence, or young adulthood (usually <25 yr)	Adulthood (usually 40–60 yr), occasionally adolescence (if person is obese)
Pedigree	Usually multigenerational	Rarely multigenerational
Penetrance	80–95%	Variable (possibly 10–40%)
Body habitus	Nonobese	Usually obese
Metabolic syndrome (diabetes, insulin resistance, hypertension, hypertriglyceridemia)	Absent	Usually present

*MODY denotes maturity-onset diabetes of the young. Adapted from Fajans et al.¹⁵

Gestační DM

V časně fázi těhotenství inzulinová senzitivita vzrůstá => ukládání glukózy do tukové tkáně => zásoba energie na další fáze těhotenství.

Vlivem **placentárních hormonů** (estrogen, progesteron, leptin, kortizol, placentální laktogen, placentální růstový hormon) **nárůst inzulinové rezistence => mírně zvýšená hladina glukózy v krvi, zdroj energie pro plod (normální stav!)**

Inzulinová rezistence kompenzována adaptačními změnami β -buněk pankreatu, u kterých dochází k hypertrofii a hyperplazii a zvýšení glukózou stimulované inzulinové sekrece

Deregulace kompenzačních mechanismů => GDM

Tab. 1. Diagnostická kritéria GDM

I. trimestr	II. trimestr	
Glykemie nalačno	Glykemie nalačno	oGTT
≥ 5,1 mmol/l opakovaně	≥ 5,1 mmol/l opakovaně	≥ 10,0 mmol/l v 60. min
		≥ 8,5 mmol/l ve 120. min

Tab. 2. Komplikace GDM

Matka	Dítě
předporodní deprese	makrosomie
předčasný porod	porod císařským řezem
preeklampsie	dystokie ramének
porod císařským řezem	poporodní hypoglykemie
rozvoj DM 2. typu	porod mrtvého plodu
rozvoj kardiovaskulárních onemocnění	dysfunkce beta-buněk pankreatu, inzulinová rezistence
	rozvoj DM 2. typu, kardiovaskulárních onemocnění

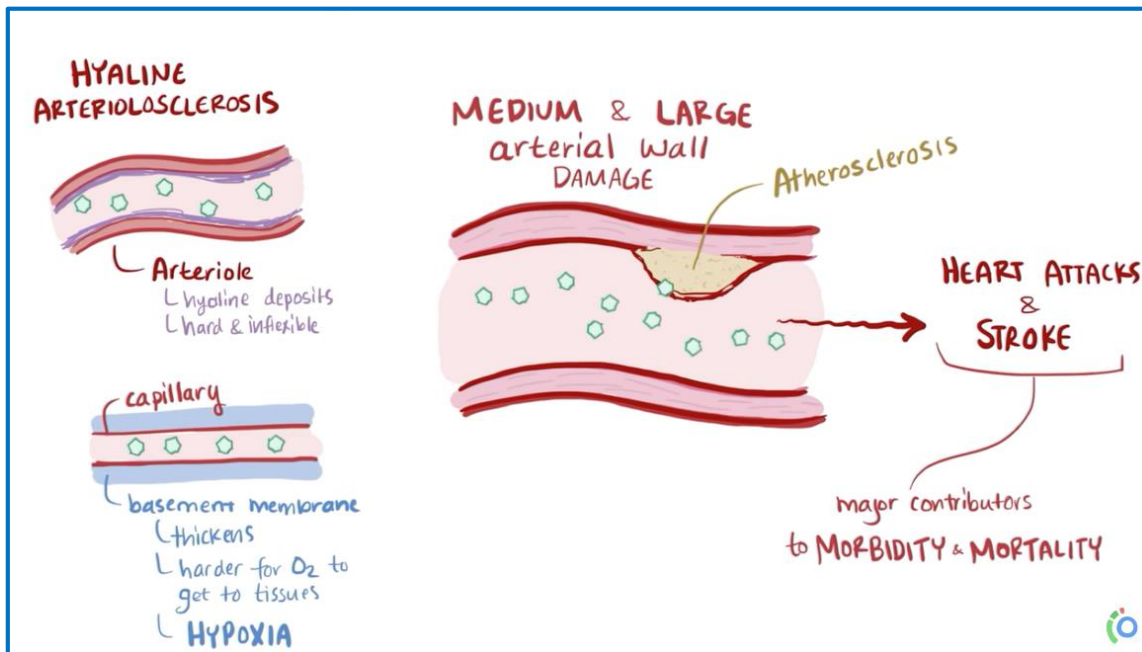
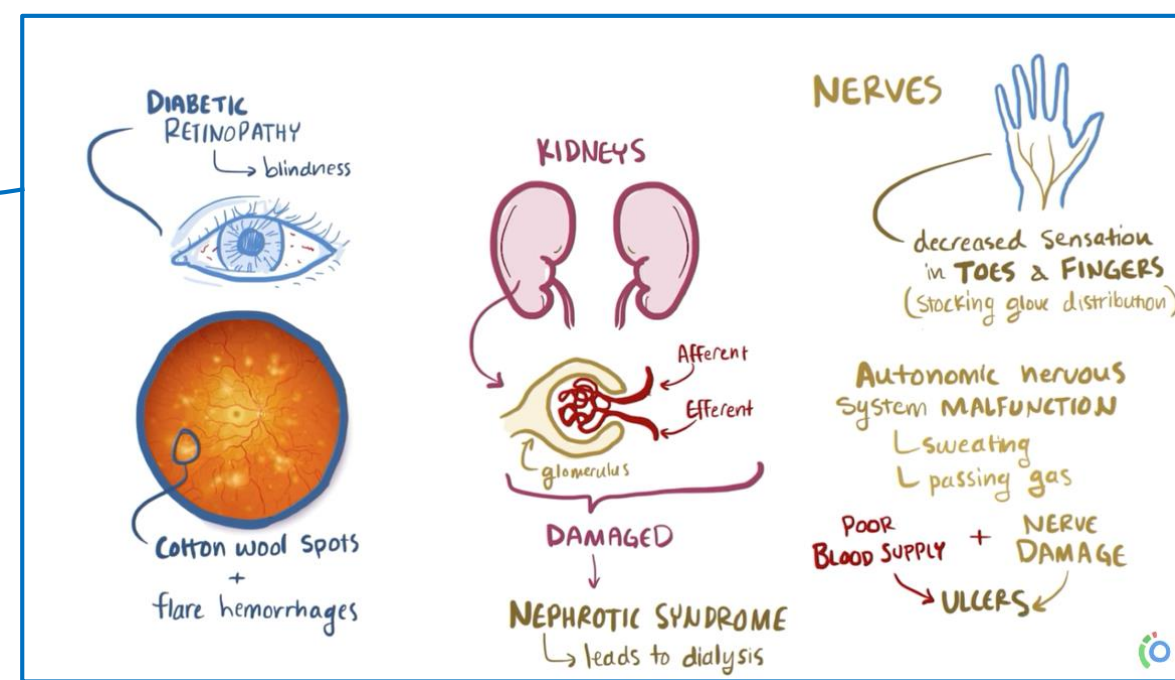
Chronické komplikace DM

1. MIKROVASKULÁRNÍ

- Diabetické onemocnění ledvin (diabetická nefropatie)
- Diabetická neuropatie (DN)
- Diabetická retinopatie (DR)

2. MAKROVASKULÁRNÍ (ICHS, CMP, ICHDK)

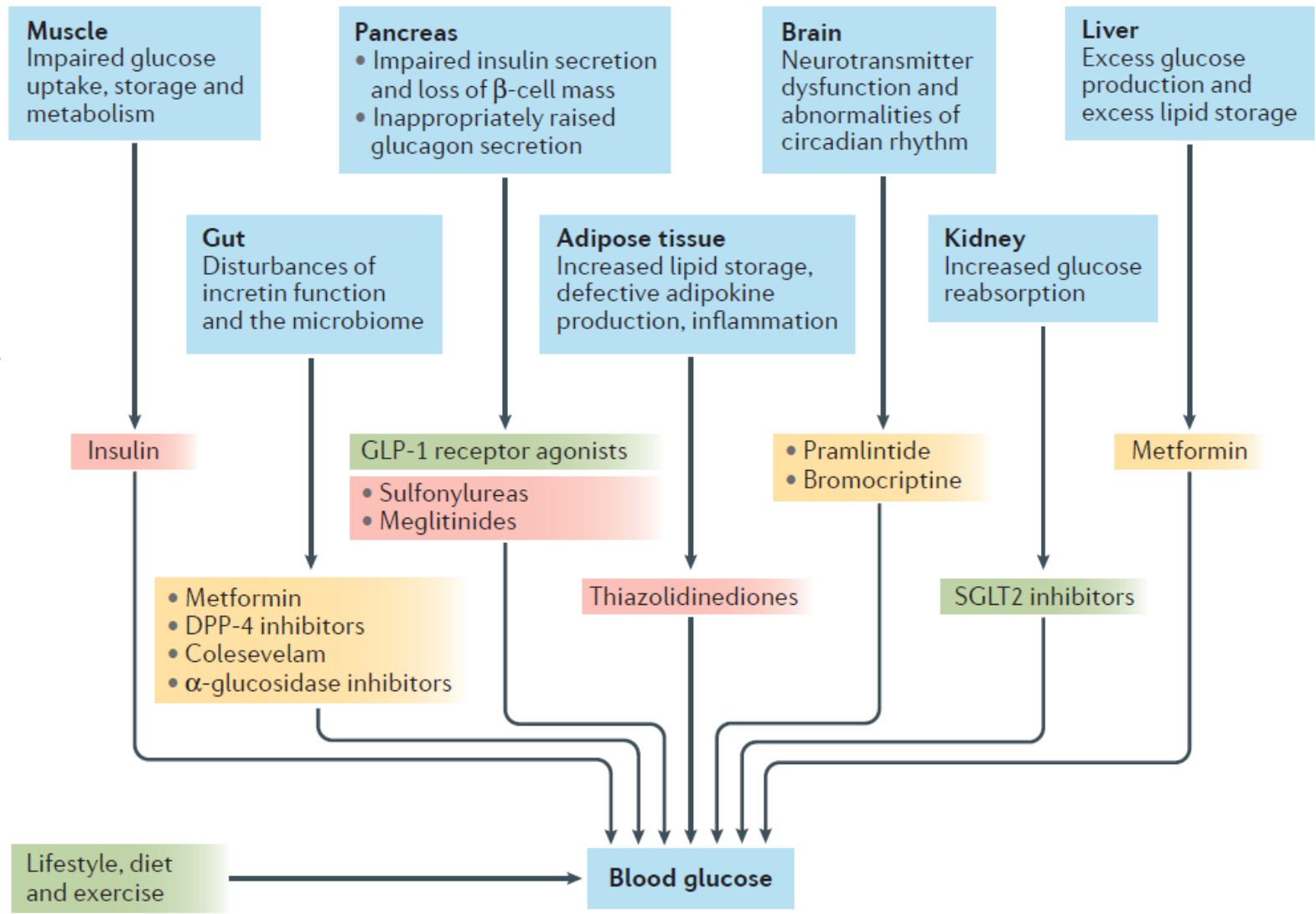
- Ischemická choroba srdeční (ICHS)
- Cévní mozková příhoda (CMP)
- Ischemická choroba dolních končetin (ICHDK)



Produkty pokročilé glykace (advanced glycation endproducts, AGEs)

- Změny struktury a funkce proteinů (zesíťování kolagenu, HbA1c)
 - Porucha buněčných funkcí, ztráta pružnosti cév
- AGE-RAGE signalizace (oxidační stres, prozánětlivé cytokiny)

Factors that contribute to defective blood glucose control in T2DM



Tissue-specific effects in T2DM

 Weight gain	 Weight neutral	 Weight loss
---	--	---