Poruchy metabolizmu glukózy, diabetes mellitus

Vladimír Soška

FAKULTNÍ NEMOCNICE U SV. ANNY V BRNĚ

Oddělení klinické biochemie

Regulace glykémie

Děje, udržující normální hladinu glukózy

- Glykolýza
  - Štěpení glukózy
- Glukoneogeneze
  - Novotvorba glukózy
    - ★Coriho cyklus, Glukóza-alaninový cyklus
- Glykogenogeneze
  - Tvorba glykogenu - zásobní forma G
- Glykogenolýza
  - Štěpení glykogenu na G

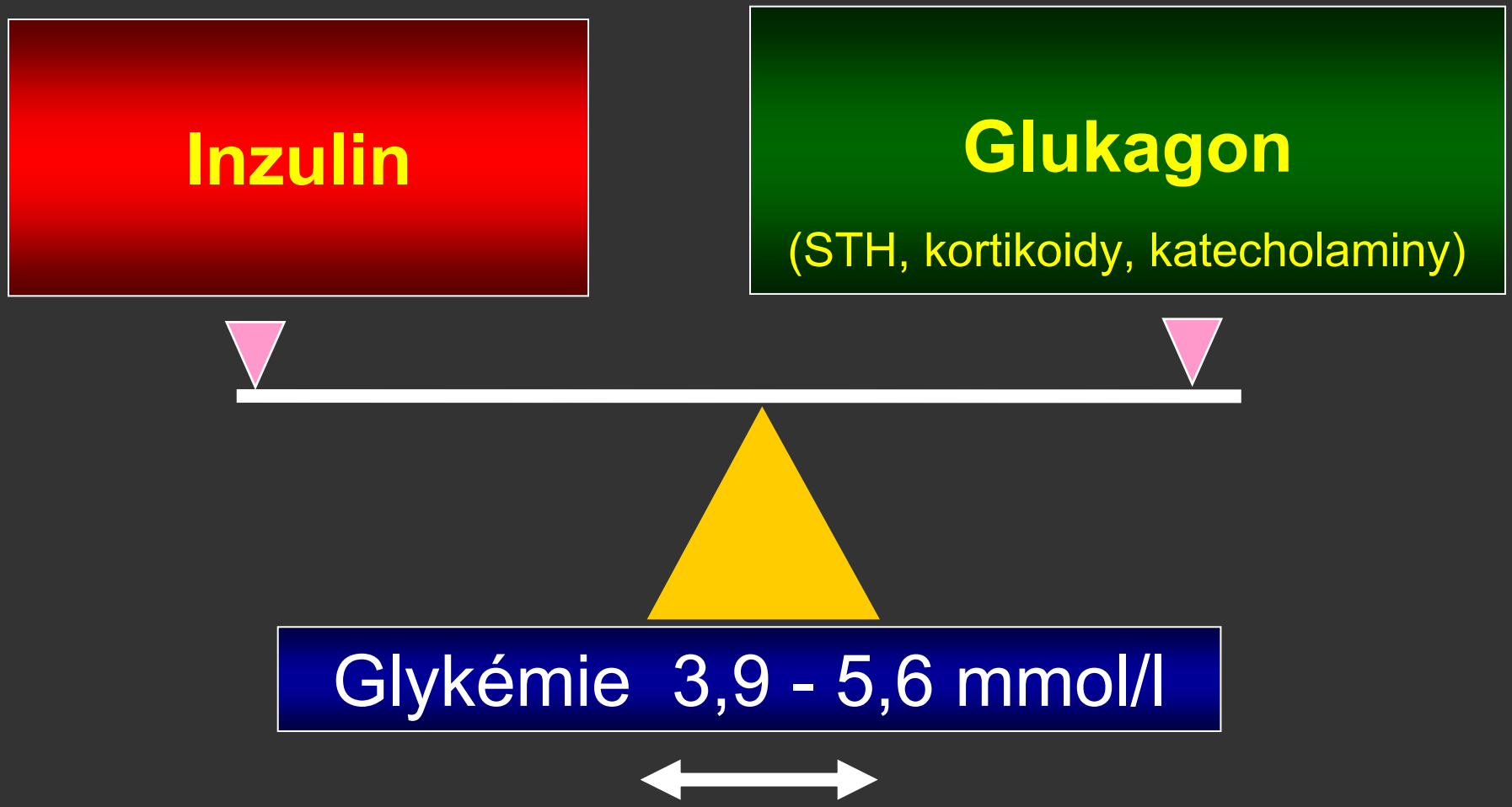
Hladina glukózy v krvi

- Glykémie
  - Fyziologická koncentrace: 3,9 - 5,6 mmol/l

- Změny v koncentraci G v krvi
  - Hyperglykémie: > 5,6 mmol/l
  - Hypoglykémie: < 3,9 mmol/l

- Udržování glykémie: pankreas
  - Inzulin
  - Glukagon
  - Další hormony
    - ★STH, glukokortikoidy, katecholaminy

Regulace glykémie



Inzulin: β-buňky pankreatu

- Jediný hormon, který ↓ hladinu G
  - ↑ vstup G do buněk
  - Vazba na receptory jaterní, svalové, tukové b.
- Játra - přeměna G na:
  - Glykogen
  - MK, Tg

- Nedostatek inzulínu - hyperglykémie
- Nadbytek inzulínu - hypoglykémie

Inzulin a lipidy

- Odbourávání krevních lipoproteinů
  - Kapilární lipáza
- Syntéza a ukládání TG v adipocytech
  - Hormon senzitivní tkáňová lipáza

- Chybění inzulínu
  - Hyperlipidémie (chylosní sérum)
  - Odbourávání tukové tkáně (Tg)
  - MK - zdroj energie, syntéza ketolátek $\rightarrow$ ketoacidóza - hyperventilace
    - ★Ketonémie, ketonúrie

Inzulin a bílkoviny

- Stimulace transportu AMK do buněk
  - Stimulace syntézy bílkovin

- Nedostatek inzulínu
  - Odbourávání bílkovin (svalová tkáň)
  - AMK
    - ★Glukoplastické $\rightarrow$ hyperglykémie
    - ★Ketoplastické $\rightarrow$ ketoacidóza

Inzulin a voda, ionty

- Hyperglykémie = osmotická diuréza
  - Polyurie, hypovolémie, hypotenze, hyperosmolarita
- Kalium:
  - Inzulin stimuluje transport K do buněk
  - Nedostatek inzulínu = hyperkalémie, ztráty K močí
- Natrium
  - Ztráty při osmotické diuréze

Glukagon: α-buňky pankreatu

- ↑ hladinu G
  - Štěpí jaterní glykogen
- Nedostatek glukagonu
  - Hypoglykémie
- Nadbytek glukagonu
  - Hyperglykémie

Poruchy regulace glykémie

Hyperglykémie - příčiny

- Po jídle - fyziologická
- Diabetes mellitus
- Hraniční poruchy glukózové homeostázy
  - Porušená glukózová tolerance
  - Porušená lačná glykémie

Hyperglykémie u DM

- Asymptomatická
  - 5,7 – 10 mmol/l
- Symptomatická
  - > 11 mmol/l
    - ★Glykosurie, polyurie

- Komplikace dlouhodobé
  - Následky zvýšené intenzity glykace
    - ★Angiopatie, neuropatie, retinopatie, nefropatie

Hypoglykémie - příčiny

- Léky
  - Insulin, PAD, otrava alkoholem
- Inzulinom
- Nedostatek antagonistů insulinu
  - Glukagon, Kortizol
- Nedostatek prekurzorů glukózy
  - Kachexie, glykogenózy
- Vrozené poruchy metabolizmu
  - Galaktosémie, fruktosúrie

Hypoglykémie - symptomy

- < 3.0 mmol/l
  - Pocení, třes, pocit hladu
    - ★Hormonální a vegetativní kontraregulace
- < 2.2 mmol/l
  - Porucha kognitivních funkcí
  - Porucha vědomí

Diabetes mellitus

Definice DM

- Diabetes mellitus = přítomnost glykémie na lačno ve venózní plasmě ≥ 7 mmol/l

- Frekvence v populaci: cca 5 %
  - 93 % = DM 2. typu

Klasifikace DM

- Diabetes mellitus 1. typu
  - DM 1,5. typu ?
- Diabetes mellitus 2. typu
- Těhotenský (gestační) diabetes mellitus
- Pankreatogenní DM
- DM při jiných definovaných onemocněních
  - (Ostatní specifické typy diabetu)

DM 1. typu

- IDDM, **I**nzulin **D**ependentní **DM** (asi 7 % DM)
  - DM závislý na inzulínu, juvenilní DM

- Příčina
  - Defekt tvorby inzulínu (pošk. β-buněk pankreatu)
    - ★Většinou autoimunitní proces (protilátky)
      - ➔Do 40 let věku, prepubertálně, dále kolem 25 let
    - ★Rychle se rozvíjející, sklon ke ketoacidóze
    - ★Nutnost léčby inzulínem

DM 1,5. typu

- LADA (Latent Autoimmune Diabetes of Adult)
  - Většinou po 40 roku věku
  - „DM 1,5. typu“
  - Pomalu se rozvíjející
  - Zpočátku PAD, později inzulin
  - Protilátky anti-GAD (dekarboxyláza kyseliny glutamové)

DM 2. typu

- a) DM 2. typu s obezitou (9)
- b) DM 2. typu bez obezity (1)
  - Většinou = LADA „ve vývoji“
  - Méně často jen intraabdominální tuk bez obezity
- Obezita = typický příznak DM 2. typu
- Příčina
  - Rezistence na inzulin ve tkáních
    - ★Porucha sekrece inzulínu
      - ➔Normální, zvýšená, snížená sekrece inzulínu
- Léčba: nefarmakologická, PAD, (inzulin?)

Těhotenský (gestační) DM

- DM který se manifestuje v těhotenství
- Vývoj:
  - a) Po porodu vymizí
    - ★Riziko manifestace DM 2 typu ve vyšším věku
  - b) Po porodu pokračuje = DM 2 typu

- Glykosurie v těhotenství
  - GF se zvyšuje o 50-100 %

Těhotenský (gestační) DM

- Rizika gestačního DM - pro matku a pro plod
- Pro plod
  - Opakované hypoglykémie matky
    - ★Diabetická embryopatie
  - Dlouhodobá hyperglykémie
    - ★V krvi plodu je vyšší G, než v krvi matky
    - ★Velká porodní hmotnost
    - ★Nezralost plodu
    - ★Riziko porodního poranění
      - ➔Krvácení do mozku, asfyxie
    - ★Riziko poporodní hypoglykémie (nadprodukce i.)

Pankreatogenní DM

- Příčina = absence funkčního pankreatu
  - Odstranění pankreatu chirurgicky
  - Destrukce chronickou pankreatitidou

- Charakteristika
  - Velmi labilní DM (chybí i glukagon)
  - Potřeba léčby inzulínem
  - Astenický habitus
    - ★Chybí zevní sekrece pankreatu

DM při jiných definovaných onemocněních

- Cushingův syndrom
- Akromegalie
- Feochromocytom
- Glukagonom

Akutní komplikace DM

- Hypoglykemické koma
- Hyperglykemické koma

Hypoglykemické koma

- Příčina
  - Předávkování inzulínu
  - Předávkování PAD
  - Správné dávkování, ale vynechání jídla
  - Správné dávkování, ale nadměrná fyzická aktivita
- Příznaky
  - Sekrece adrenalinu
    - ★Pocení, třes
  - Nedostatek glukózy v CNS
    - ★Porucha vědomí, koma

Hyperglykemické koma

- Příčina
  - Absolutní/relativní nedostatek inzulínu
  - Často při interkurentním onemocnění, operace, ...
- Příznaky
  - Hyperglykémie - glykosurie - polyurie - ztráty vody a Na, K - dehydratace - hyperosmolarita - hypotenze - hypoperfuze - laktátová acidóza
  - Zdroj energie = MK - oxidace MK - ketoacidóza

Prediabetes (předstupně diabetu)

- Porušená glukózová tolerance: oGTT
  - Za 2 hod. po zátěži glykémie 7,8 - 11,0 mmol/l

- Porušená lačná glykémie (porušená glykémie nalačno, IFG)
  - Lačná glykémie v žilní plasmě 5,7 - 6,9 mmol/l

Diagnostika diabetes mellitus

Diagnostika DM

- Glykémie - jediné stanovení
- Glykémie - 2 stanovení
- Orální glukózový toleranční test

Diagnostika DM

- Glykémie - jediné stanovení
  - Glykémie na lačno > 7,0 mmol/l
  - **NEBO**
  - Glykémie po jídle > 11,0 mmol/l
  - **A NAVÍC**
  - Typické klinické symptomy
    - ★Polyurie, polydipsie, váhový úbytek
- Glykémie - 2 stanovení
  - Totéž, ale bez klinických symptomů
- oGTT

Diagnostika DM

- Pacient má glykémii nalačno
  - poprvé 8,0 mmol/l
  - opakovaně 7,8 mmol/l
- Měřeno glukometrem

- Má pacient diabetes mellitus ?

Diagnostika poruch G metabolismu

stanovení G v žilní plasmě !

certifikovanou metodou v laboratoři

Glukometry: chyba cca 15 %

Laboratoře: < 5 %

Biologická variabilita: cca 5 %

oGTT: Indikace a kontraindikace

- Indikace oGTT
  - Lačná glykémie 5,6 - 7,0 mmol/l

- Kontraindikace
  - Lačná glykémie > 7 mmol/l
  - Akutní onemocnění
  - Do 6 týdnů po operaci
  - Horečka
  - Průjmy
  - Menstruace

Příprava na oGTT

- 3 dny strava bohatá na sacharidy
  - Nebo „bez omezení sacharidů“
- Vyloučení nadměrné tělesné námahy
- 24 hod vynechat alkoholické nápoje vč. piva
- Kuřáci: 10-14 hod nekouřit
- Lačnění 10-14 hod. před zahájením oGTT
  - Ne žíznit !
    - ★Neslazené nealkohol. nápoje, voda

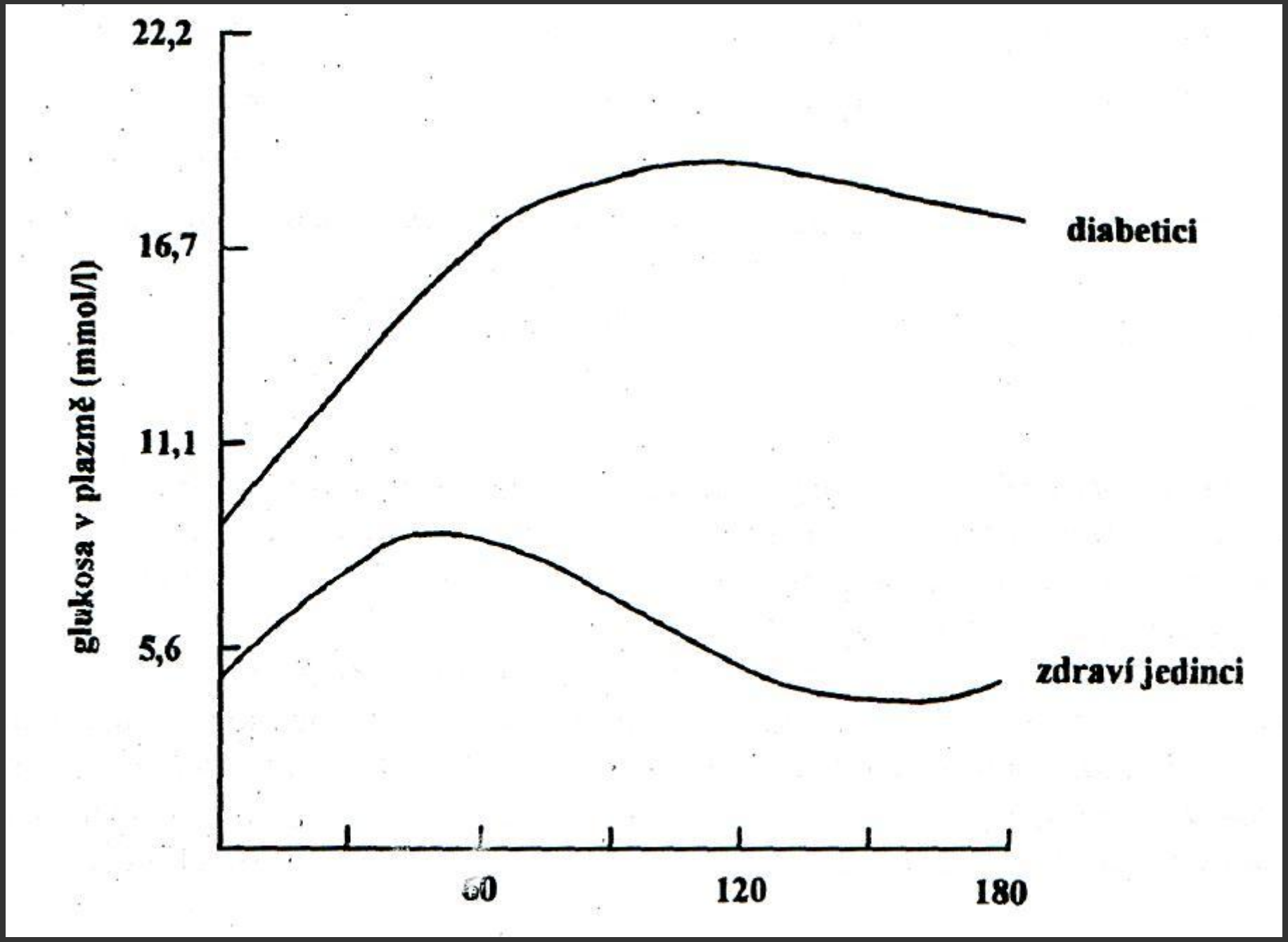
Provedení - oGTT

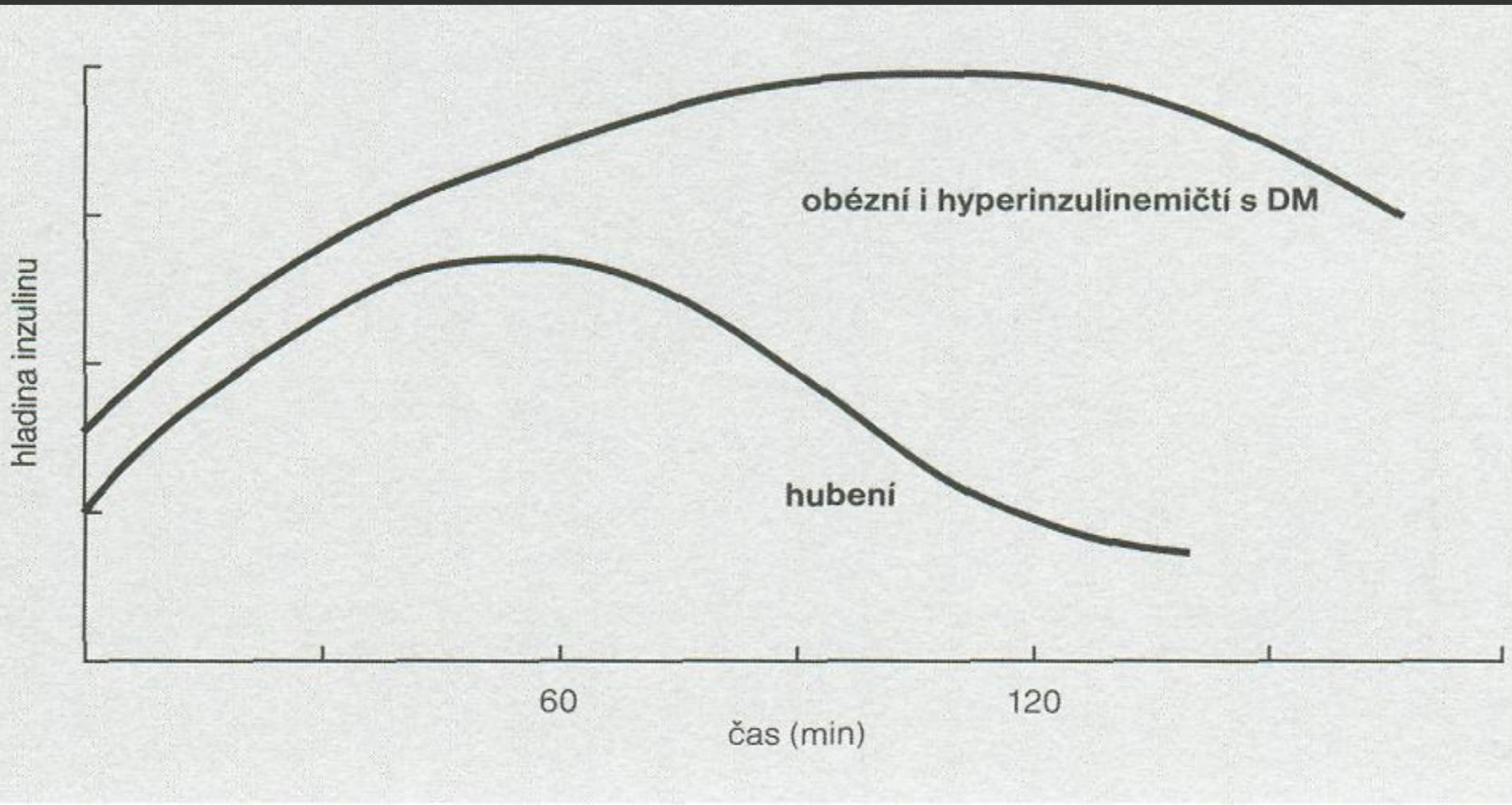
- Odběr krve (glykémie) ze žíly na lačno
- Podání testačního nápoje
  - 75 gr. glukózy p. os
    - ★300 ml nápoje, 5-10 min.
- 2 hodiny dodržovat tělesný klid
  - V sedě
- 2 hodiny nejíst, nekouřit
- Odběr krve (glykémie) ze žíly po 2 hodinách

Vyhodnocení - oGTT

- Rozhodující je glykémie za 2 hodiny
  - < 7.8 mmol/l - DM vyloučen
  - 7.8 - 11.0 mmol/l - Porušená glukózová tolerance
  - > 11.0 mmol/l - DM potvrzen

- Glukóza v moči se při oGTT neprovádí !
  - Nemá pro diagnostiku žádný význam


22,2
16,7
11,1
5,6
glukosa v plazmě (mmol/l)
diabetici
zdraví jedinci
120
180



Sekrece inzulinu při oGTT

oGTT - těhotné ženy

- Gestační DM
  - 24. - 28. týden těhotenství
- Příprava stejná
- Dávka glukózy stejná !
  - Sulivanův test opuštěn !
- Horší snášenlivost

oGTT - těhotné ženy

- Vyhodnocení: DM =
  - Lačná glykémie > 5.5 mmol/l
  - Za 2 hodiny > 7.7 mmol/l

Další názory na oGTT

- Částečný ústup od oGTT
- Není nutný k diagnostice DM
  - Na úvaze oš. lékaře
  - Glykémie na lačno 5,7 - 7,0 = porušená glykémie nalačno = předstupeň DM (stejně jako PGT)

- ADA - neprovádět

Laboratorní testy při DM

- Testy krátkodobé kompenzace
- Testy dlouhodobé kompenzace
- Testy na sekreci inzulínu
- Testy na protilátky u DM 1 typu
- Testy na dlouhodobé komplikace DM

Testy pro krátkodobou kompenzaci DM

- Glykémie lačná
  - Lékař
  - Pacient - „self monitoring“
- Glykémie postprandiální (2 hod.)
  - Po jídle
- Glykemický profil (lačné i postprandiální glyk.)
  - 7-9 glykémií/24 hod
  - Důležité pro nastavení léčby (PAD, inzulíny)
- Kontinuální měření glykémie
  - JIP

Testy pro krátkodobou kompenzaci DM

- Glykosurie
  - Denní ztráty glukózy močí
  - Překročení 10 mmol/l po dobu 15 min.
  - Nelze použít k odhadu glykémie
    - ★Práh 2,8-19,0 mmol/l, špatný sběr moče, ...
  - Self monitoring

- Ketonúrie
  - Self monitoring

Laboratorní testy – dlouhodobá kompenzace DM

Glykace bílkovin

- Vazba glukózy na aminoskupinu bílkovin
  - Neeznymový děj
  - Rychlost je dána koncentrací glukózy a bílkovin
    - ★Koncentrace bílkovin stabilní
    - ★Rychlost dána koncentrací glukózy
- 2 fáze reakce
  - Reverzibilní (Schiffova báze, aldimin)
  - Ireverzibilní (Amadoriho produkt, ketoamin)
- „Pozdní produkty glykace
  - Poškození cévní stěny

Glykovaný hemoglobin (HbA_1c)

- Hb = bílkovina v erytrocytech
  - 3 deriváty
    - ★HbA_1a, HbA_1b, HbA_1c = stabilní frakce
- Životnost erytrocytů: 6-8 týdnů
  - Průměrná glykémie za 6-8 týdnů
  - Nejčastěji 1x za 2 měsíce
- Metody
  - Chromatografie, afinitní chromatografie, monoklonální protilátka

Glykovaný hemoglobin (HbA_1c)

- Hodnocení (mmol/mol)
  - < 42 fysiologická hodnota
  - 43 - 53 dobrá kompenzace
  - > 53 neuspokojivá kompenzace

- Změna jednotek - r. 2012
  - mmol HbA1c / mol směsi HbA0 a HbA1c)

Testy pro posouzení sekrece inzulínu

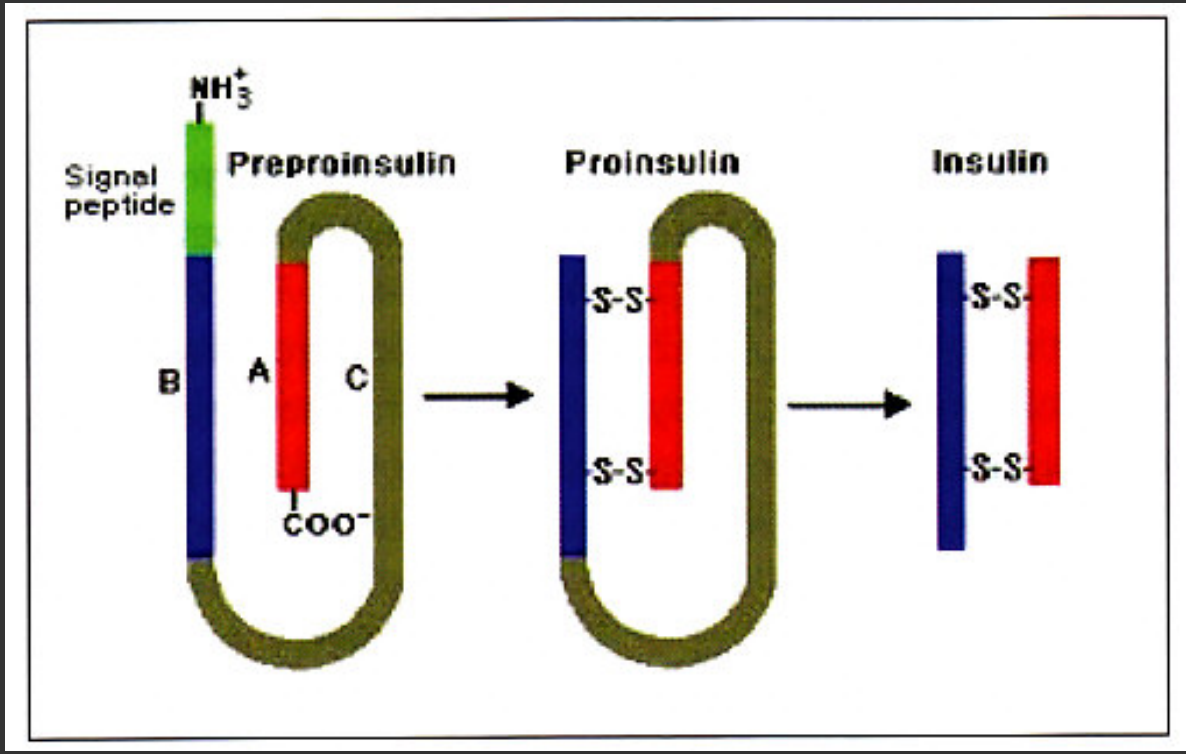
- Inzulin
- C-peptid

Stanovení inzulínu

- Jednorázové stanovení – nemá význam
  - Nestabilní
  - Nelze rozlišit endogenní a exogenní
  - Protilátky proti inzulínu
  - Vychytáván rychle játry (50-60 %)
- Stanovení po zátěži G (např. při oGTT)
  - DM 1 typu: nedostatečná sekrece
  - DM 2 typu: hypersekrece s opožděnou reakcí pankreatu

C-peptid

- C-peptid (connecting peptide)
  - β-buňky pankreatu - proinzulín
  - Není vychytáván v játrech
  - Není obsažen v inzulínu aplikovaném při DM



C-peptid

- Ukazatel endogenní sekrece inzulínu
  - Není v exogenně podaném inzulínu
  - 1,1 - 4,4 μg/l
- Fysiologické účinky
  - Prevence cévních komplikací ?

Testy na protilátky - Dg. DM 1. typu

- DM 1 typu - autoprotilátky
  - Zpřesnění diagnostiky DM

- Protilátky proti langerhansovým ostrůvkům
  - Měsíce až roky před manifestaci DM
    - ★DM až při zničení 80 - 90 % β-buněk
- Protilátky proti inzulínu
  - U osob léčených zvířecími inzulíny
- Protilátky proti glutamátdekarboxyláze
  - Anti-GAD, u DM typu LADA

Testy pro diagnostiku pozdních komplikací DM

- Pozdní komplikace DM

- 1. Makroangiopatie = ateroskleróza
  - Lipidy (apolipoproteiny)

- 2. Mikroangiopatie
  - Nefropatie, neuropatie, retinopatie

  - Vyšetření mikroalbuminúrie

Mikroalbuminúrie

- = nízké koncentrace albuminu v moči
  - Fysiologicky: < 30 mg/l
  - Diagnostické močové proužky: > 150 mg/l
  - MAU: 30-300 mg/l
- Časný indikátor diabetické nefropatie
- Nejméně 1x ročně, lépe á 6 měsíců

Mikroalbuminúrie

- Fysiologicky
  - Albumin filtrován a resorbován
    - ★Resorpční kapacita je již fysiologicky saturována
- DM
  - Poškození krevních kapilár (glykace)
  - Zvýšená permeabilita pro albumin
  - Známka hrozícího postižení ledvin
    - ★Diabetická nefropatie
    - ★Ale i neuropatie a retinopatie

Hodnocení mikroalbuminurie (MAU)

	Normální exkrece	MAU	Proteinurie
sběr moče*	< 30 mg/den	30 - 299 mg/den	≥ 300 mg/den
náhodný vzorek ** (ACR)	< 2,5 (M) < 3,5 (Ž) mg/mmol kreat.	2,5 - 22,8 3,5 - 22,8 mg/mmol kreat.	> 22,8 mg/mmol kreat.

** druhá ranní moč. ACR = Albumin/Creatinin Ratio

* sběr moče 4 hod, nebo přes noc