

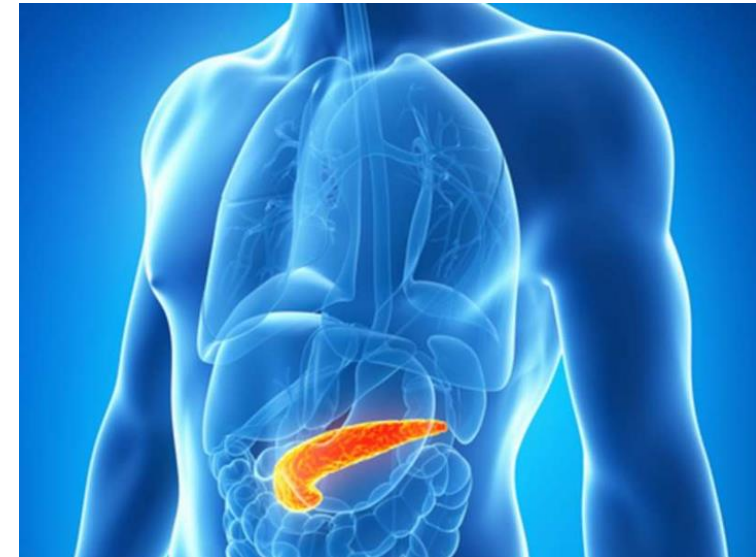
Diabetes mellitus

Regulace glukózového metabolismu
Inzulin a inz. sensitivita vs. rezistence
Klasifikace DM
PF prim. typů – T1DM a T2DM
Akutní a chronické komplikace DM

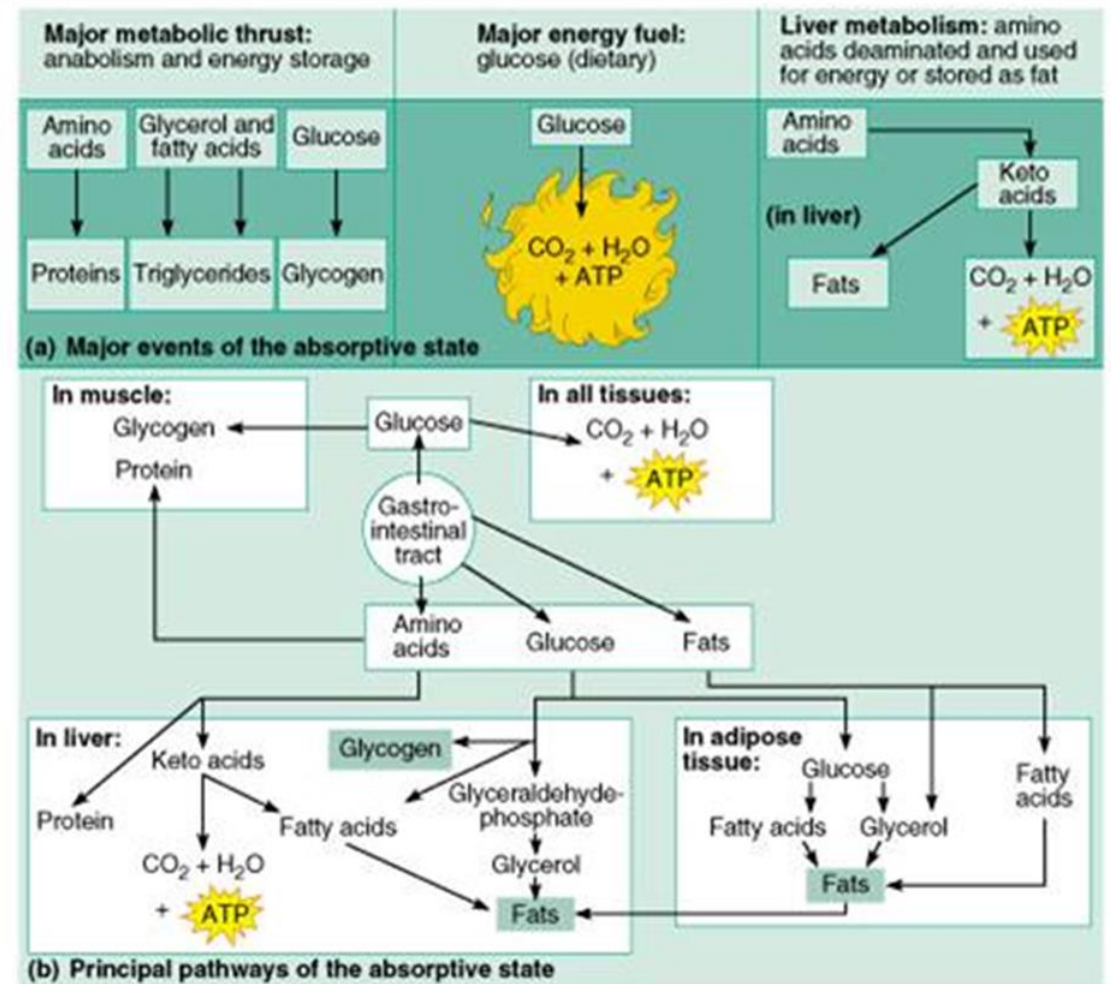
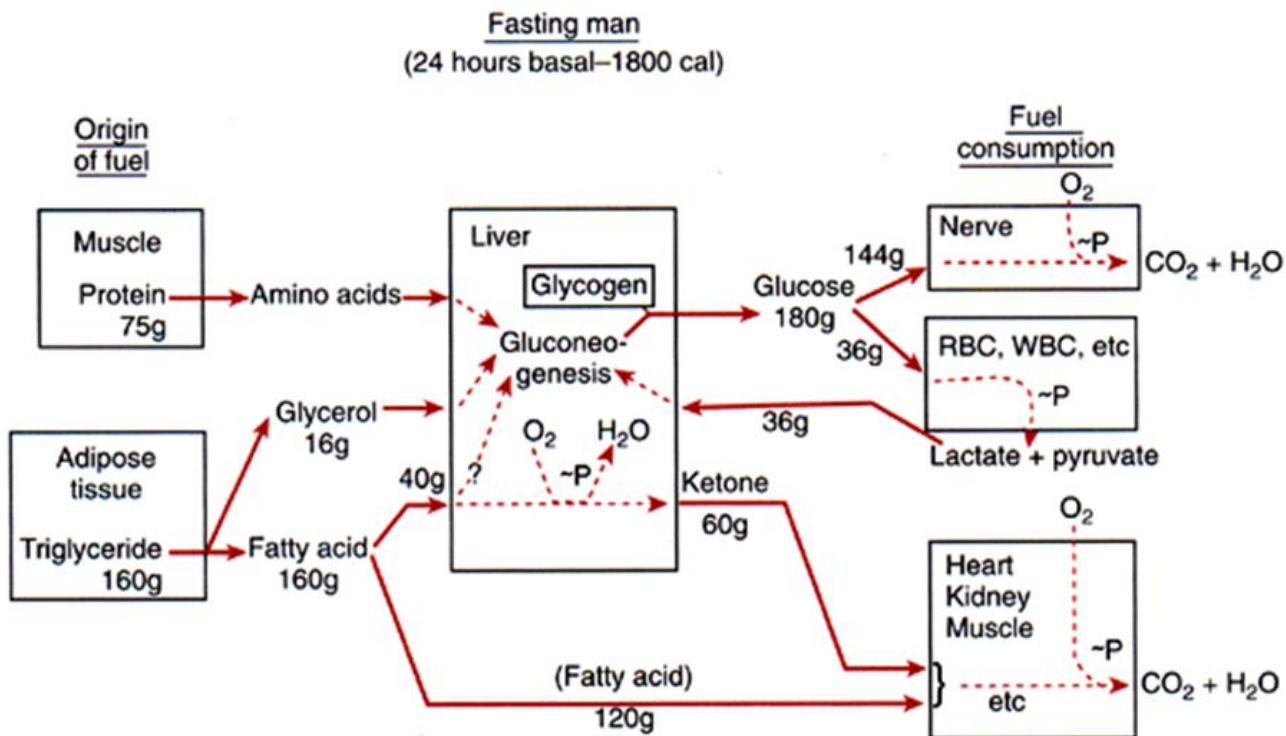


Definice DM

- DM je skupina metabolických onemocnění charakterizovaných **hyperglykemií** v důsledku **nedostatečného účinku inzulínu**
 - porucha sekrece inzulínu (absolutní nebo relativní)
 - porucha citlivosti k inzulínu
- extrémně vysoká hladina glykemie může akutně ohrozit člověka na životě
 - hyperosmolarita, dehydratace, porucha pH
- **chronická hyperglykemie** vede ke vzniku **pozdních projevů** (= diab. komplikací)
 - sítnice
 - ledviny
 - nervy
 - velké cévy

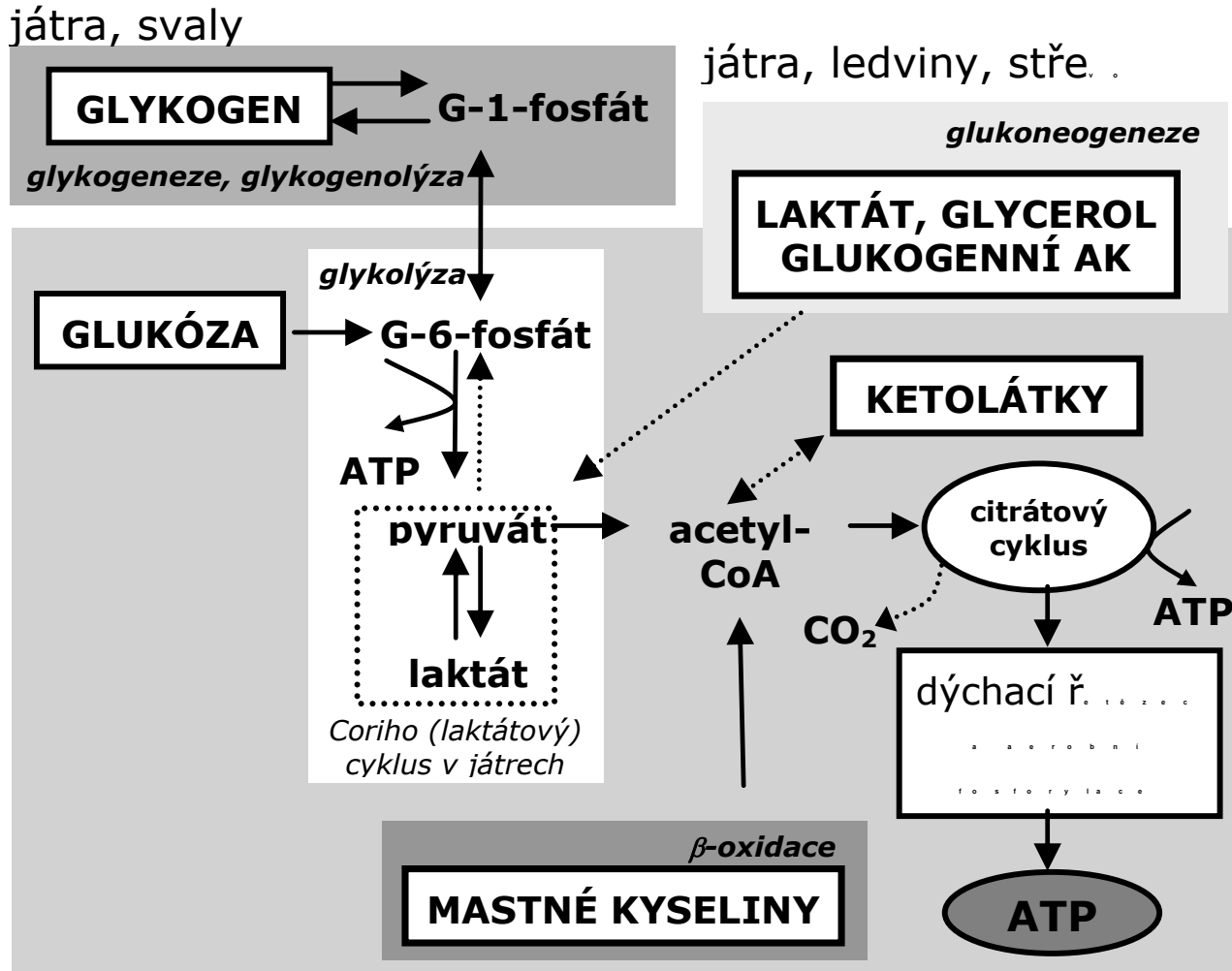


Lačnění (fasting) vs. sytost (absorptive) stav



Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

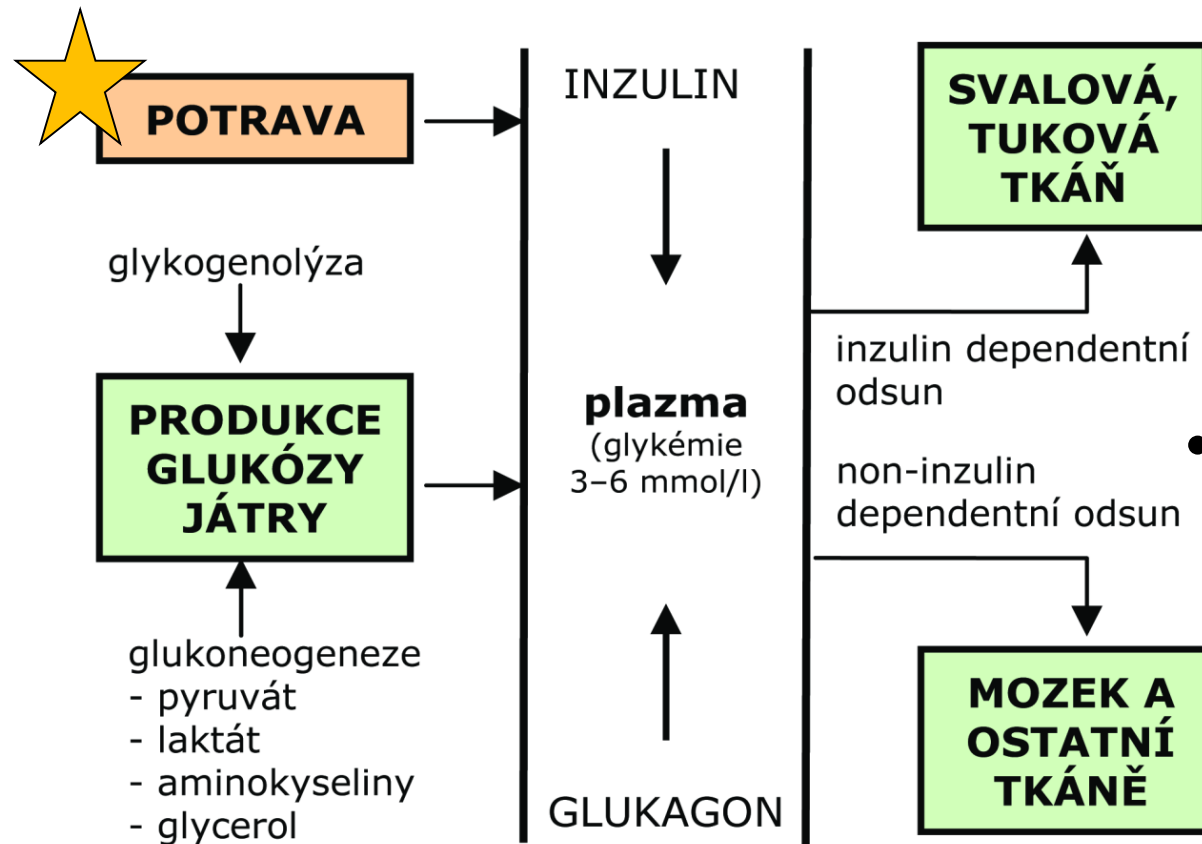
Vzájemné přeměny látek v intermediárním metabolismu



- zopakovat!!!

- intermediární metabolismus, citrátový cyklus, ox. fosforylace
- glukoneogeneze není prostým obrácením reakcí glykolýzy
- min. glykolýza je nezbytná pro metabolismus MK (a AK)
- cyklus glukózy a MK (Randlův) ve svalu
- lipolýza
- ketogeneze

Regulace glykemie

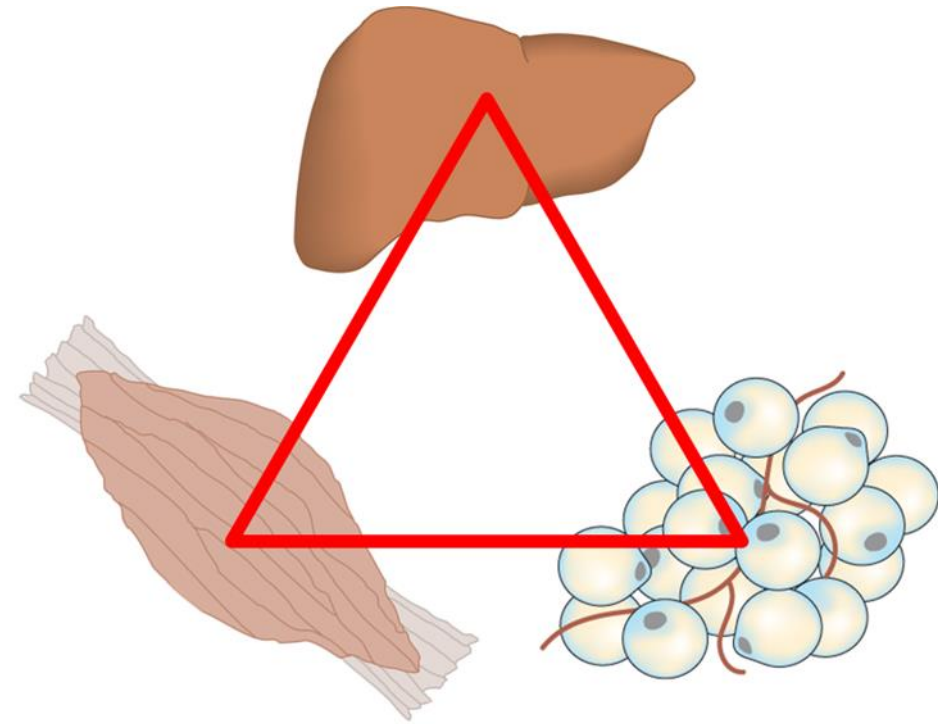


- hormonální
 - hlavní
 - **inzulin**
 - **glukagon**
 - modulující
 - **glukokortikoidy**
 - **adrenalin**
 - **růstový hormon**
- nervová
 - sympatikus
 - parasympatikus



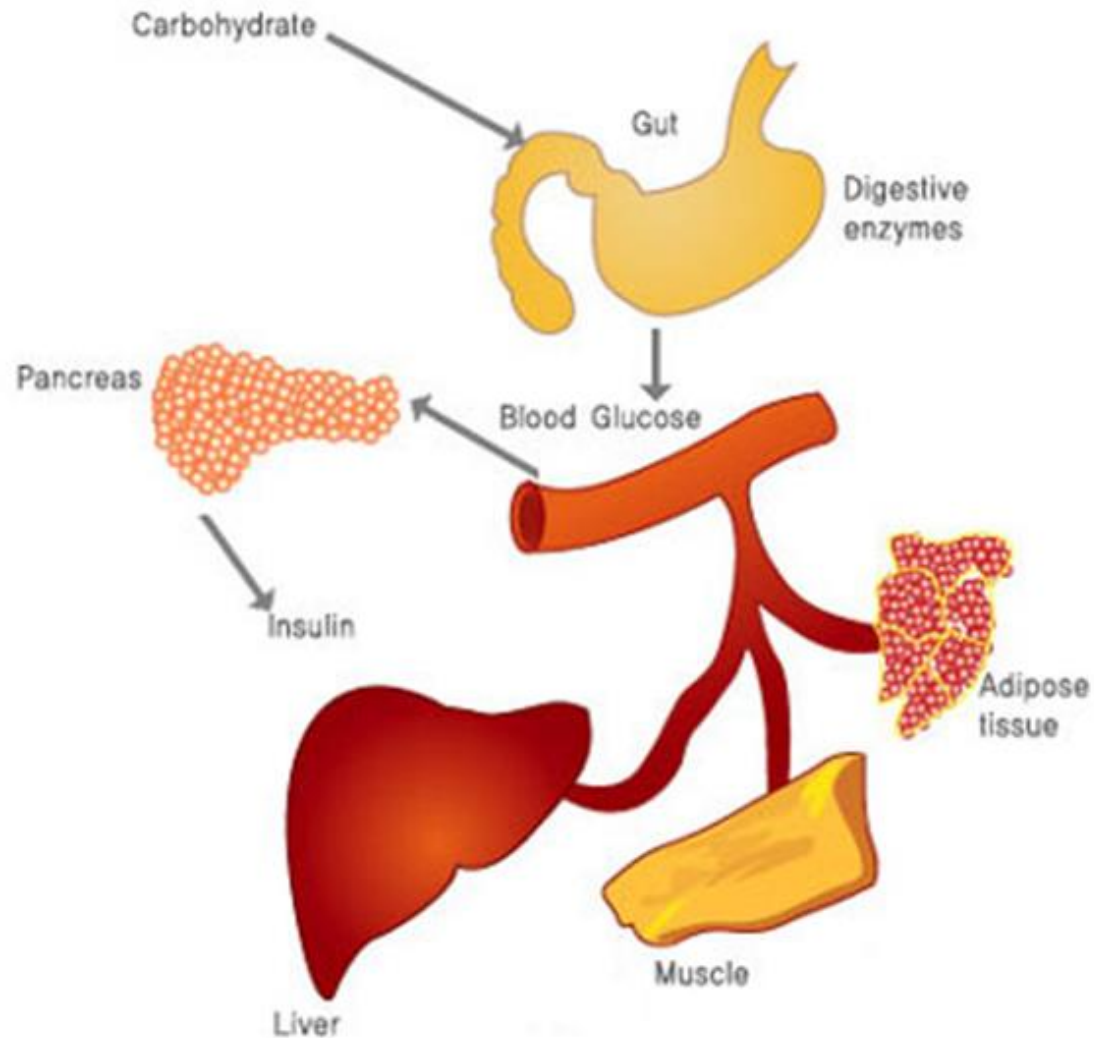
Co se děje u zdravého člověka po jídle = inzulin

diabetický “triumvirát”



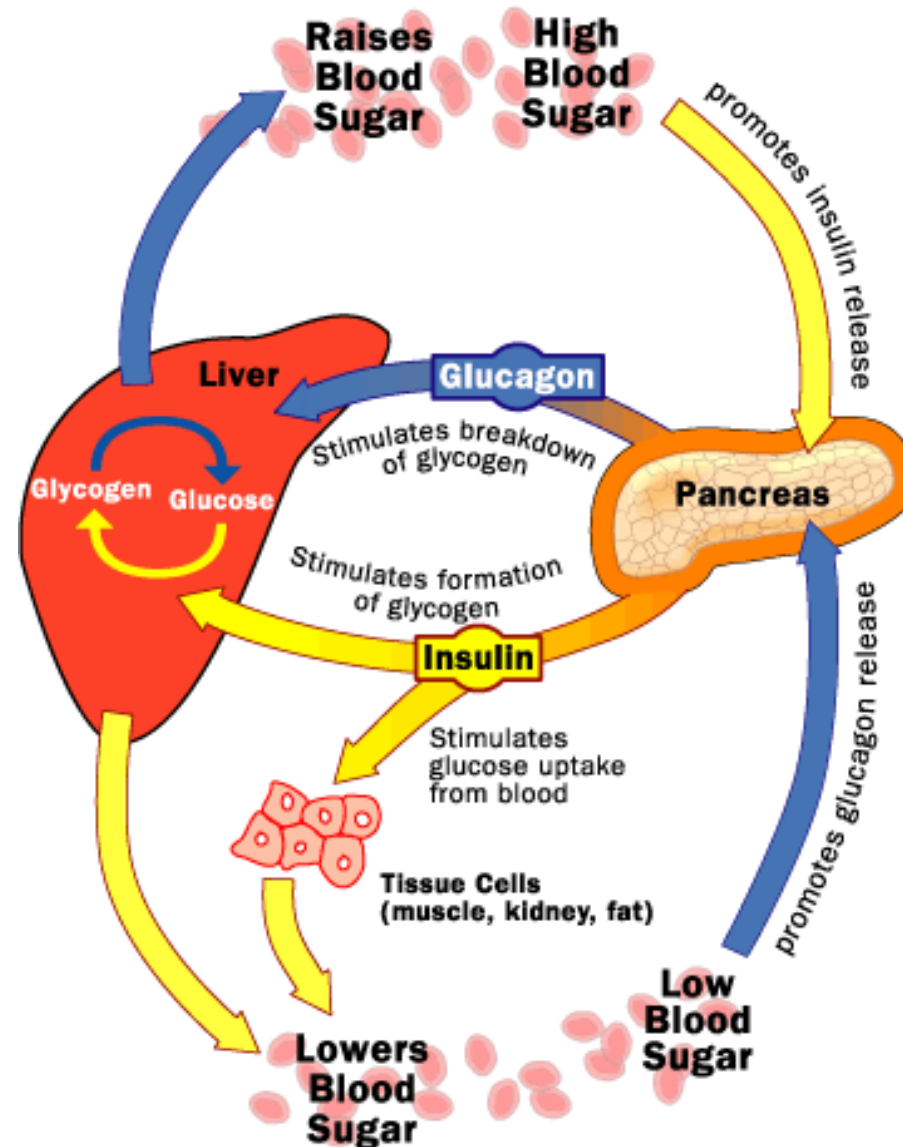


Co se děje u zdravého člověka po jídle = inzulin



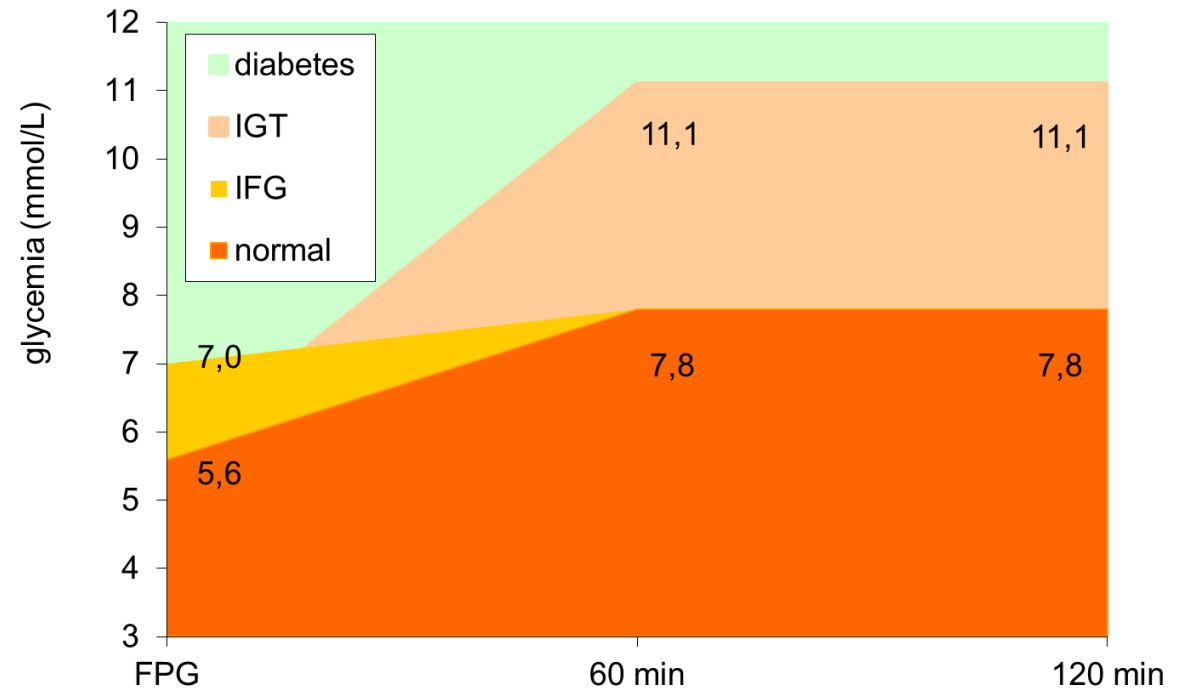
- **játra**
 - stimulace tvorby glykogenu (do cca 5% váhy jater)
 - ↑ hexokináza, fosfofruktokináza, glykogensyntáza
 - ↓ G-6-P-kináza
 - útlum glukoneogeneze
 - ↓ PECK
 - tvorba tuku
 - ↑ syntéza MK (z acetyl-Co-A) a tvorba VLDL
 - proteosyntéza
 - ↑ transport AK
 - inhibice ketogeneze
- **sval**
 -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

Kontraregulace inzulin/glukagon

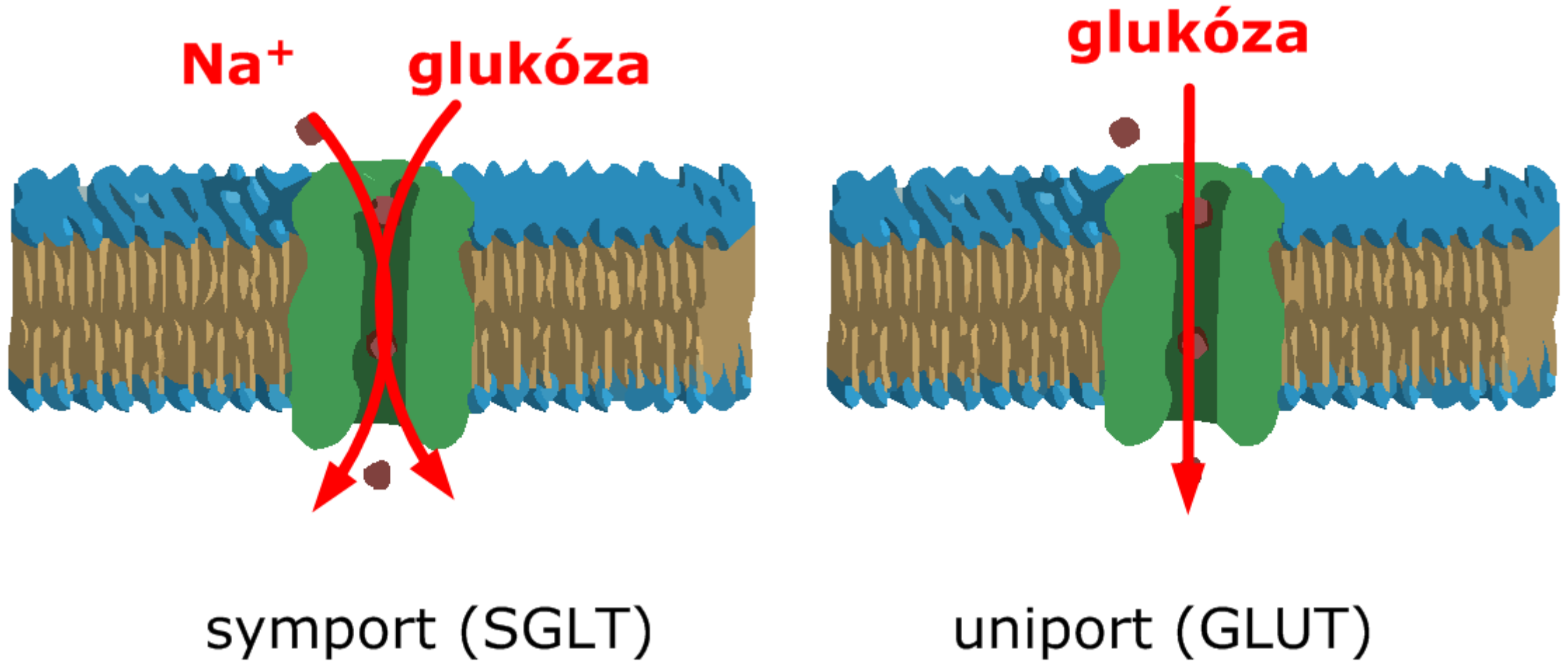


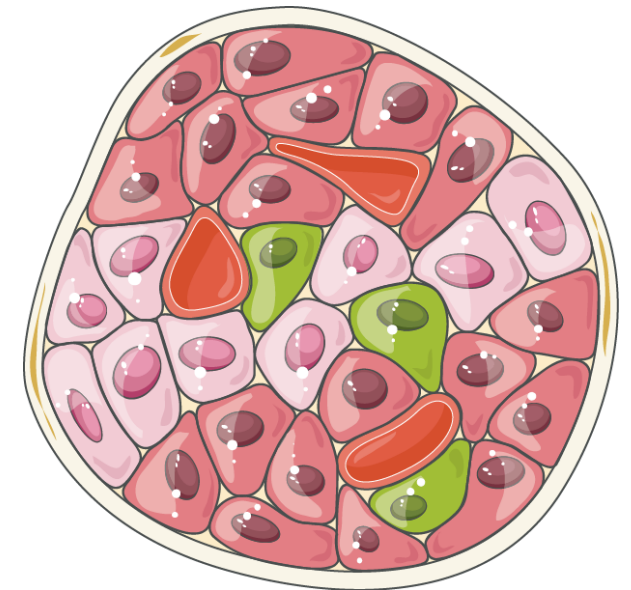
Diagnostika DM, PGT a HGN

- pro diabetes svědčí
 - (1) klasické **symptomy** diabetu + **náhodná glykemie** ≥ 11.1 mmol/l (vše žilní plazma)
 - náhodná glykemie = kdykoliv během dne bez ohledu na poslední jídlo
 - symptomy zejm. polyurie a polydipsie
 - (2) **FPG** (fasting plasma glucose) ≥ 7.0 mmol/l
 - nalačno = min. 8 h od posledního jídla
 - (3) 2-h PPG (postprandial glucose) ≥ 11.1 mmol/l během **oGTT**
 - oGTT: odběr FPG, pak vypití 75g glukózy rozpuštěné ve vodě, stanovení glykemie za 60 a 120 minut
- porušená glukózová tolerance (PGT, angl. IGT)
 - vyloučení < 7.8 mmol/l
 - 2-h PPG ≥ 7.8 - < 11.1 mmol/l během oGTT
- porušená (hraniční) glykemie nalačno (HGN, angl. IFG)
 - diabetes vyloučen při FPG ≤ 5.6 mmol/l
 - FPG ≥ 5.6 – < 7 mmol/l



Q1: Jak se dostává glukóza do buňky ???

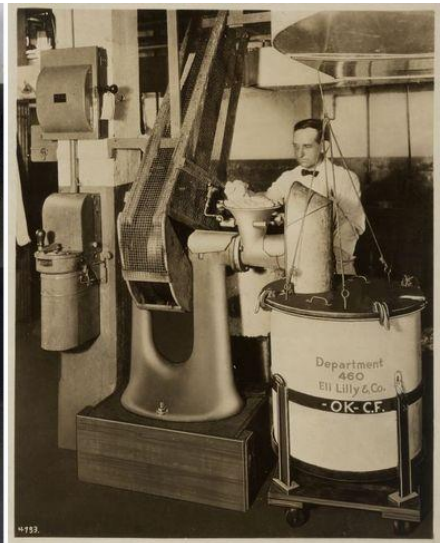




INZULIN, INZULINOVÁ SENZITIVITA VS. REZISTENCE

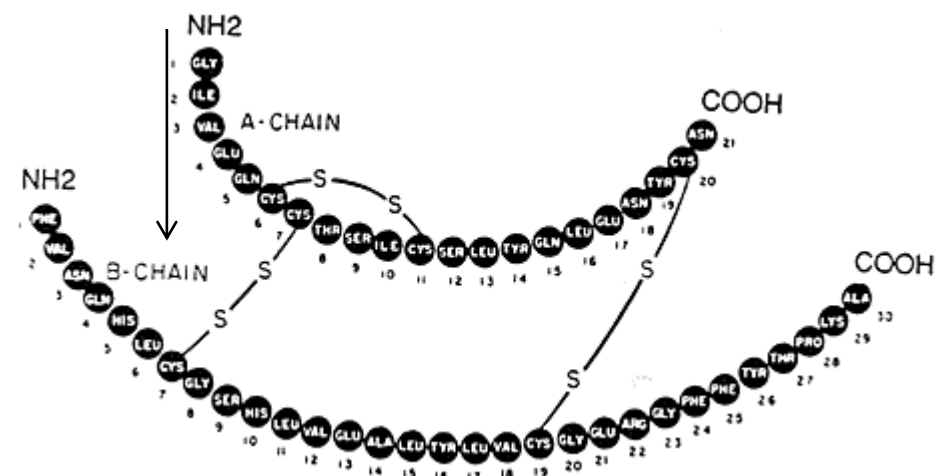
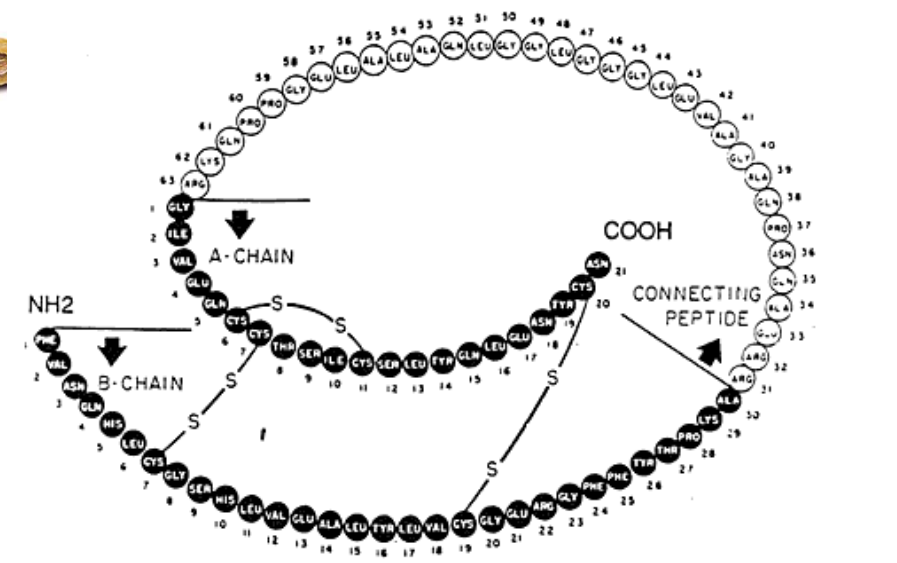
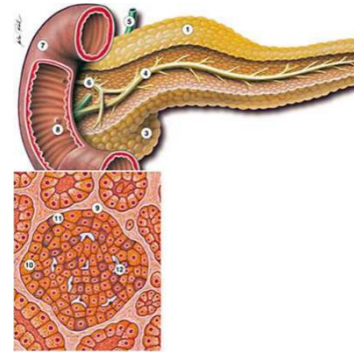
Inzulin – světový den diabetu

- 14/11 (od 1991)
- birthday of the man who co-discovered insulin, Frederick Banting
- Banting discovered insulin in 1922 alongside Charles Best under the directorship of John McLeod and with assistance of James Collip
- The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1923 was awarded jointly to Frederick Grant Banting and John James Rickard Macleod "for the discovery of insulin"

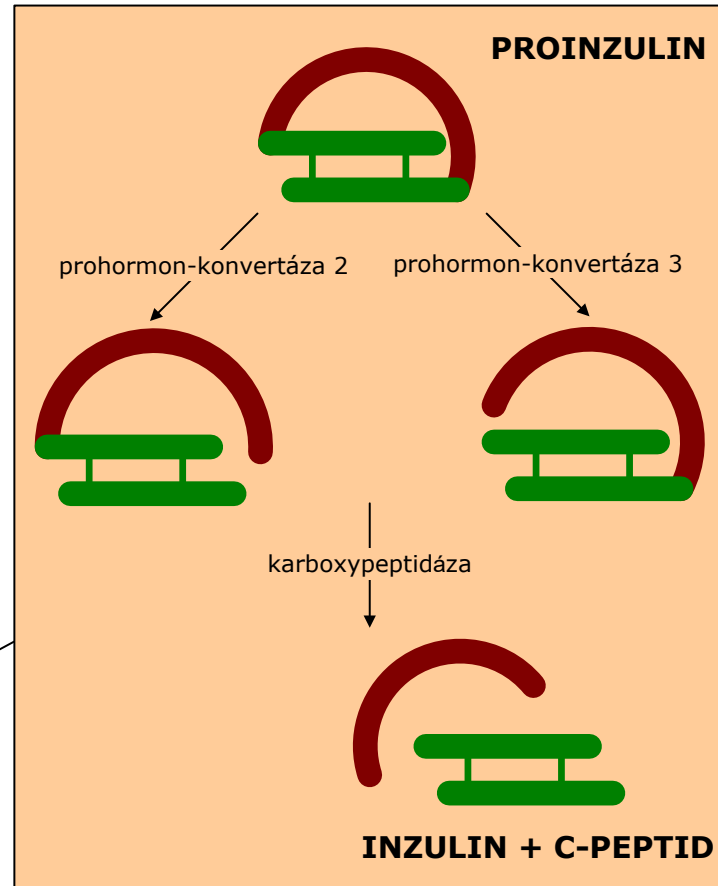
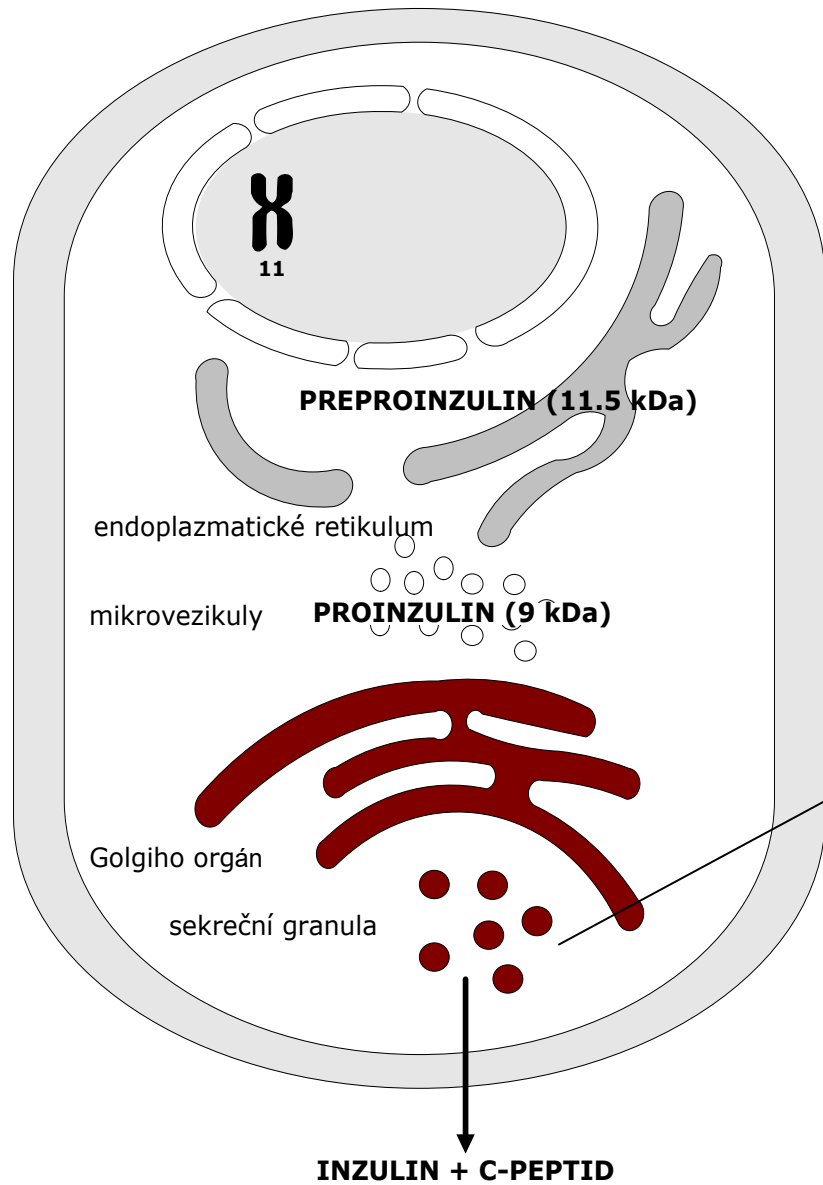


Inzulin

- exocytózou z B-bb LO do portální krve
 - 50% inzulínu (ale ne C-peptidu!!) odbouráno při prvním průchodu játry
- celková denní produkce u zdravého člověka ~20-40 U
 - ~1/2 tvoří **bazální** (postabsorptivní) sekrece = pulzatilní (5-15 min)
 - zásadní pro “vyladění” rychlosti produkce glukózy v játrech (glukoneogeneze) podle okamžité glykemie
 - ~1/2 **stimulovaná** (postprandiální) = bifazická
 - časná fáze (hotový inzulín v sekrečních granulech)
 - pozdní fáze (packing & syntéza de novo)
 - nutná pro normální odsun Glc do inzulín-dependentních tkání

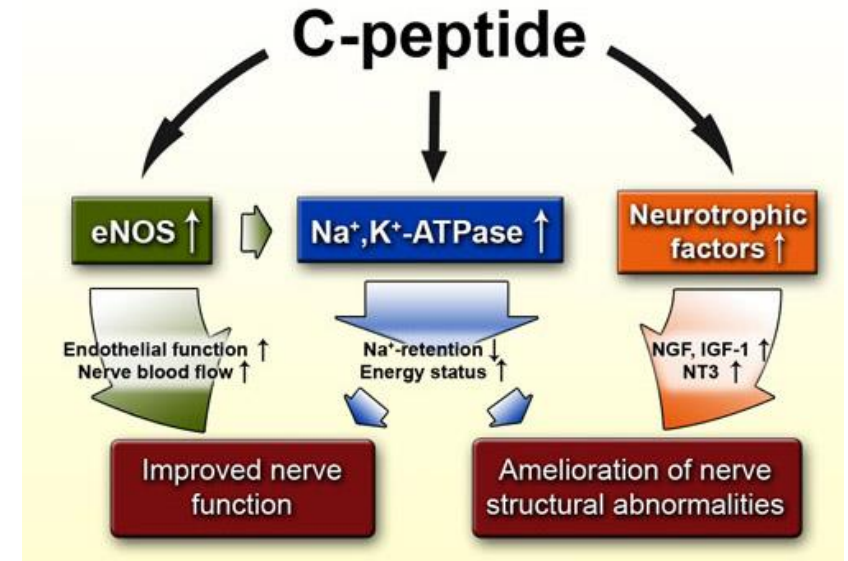
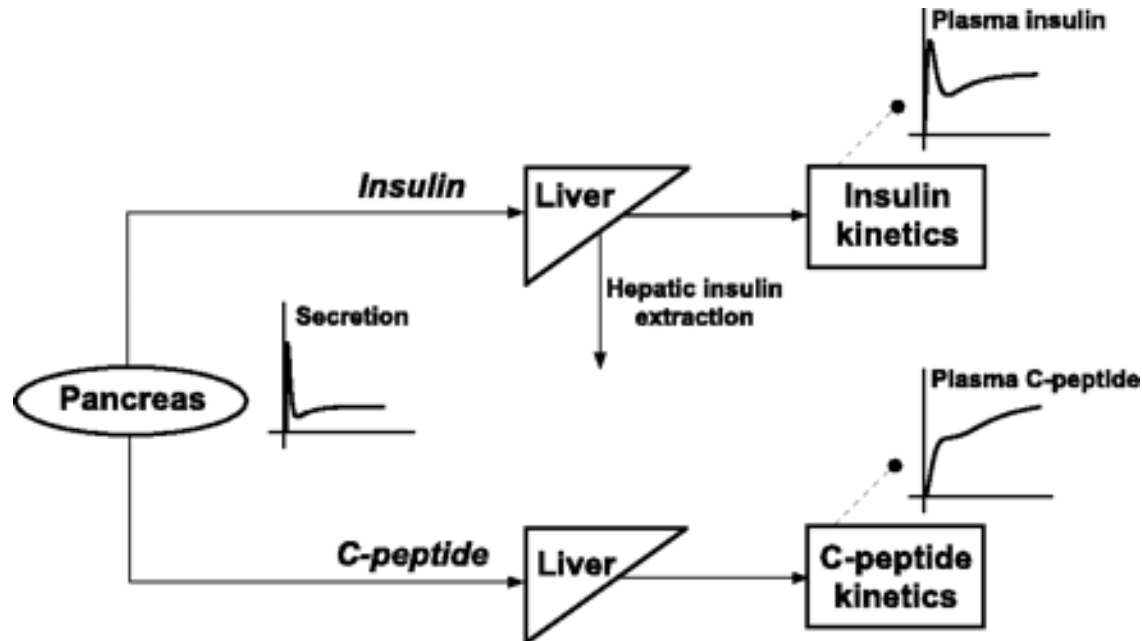


Syntéza inzulínu

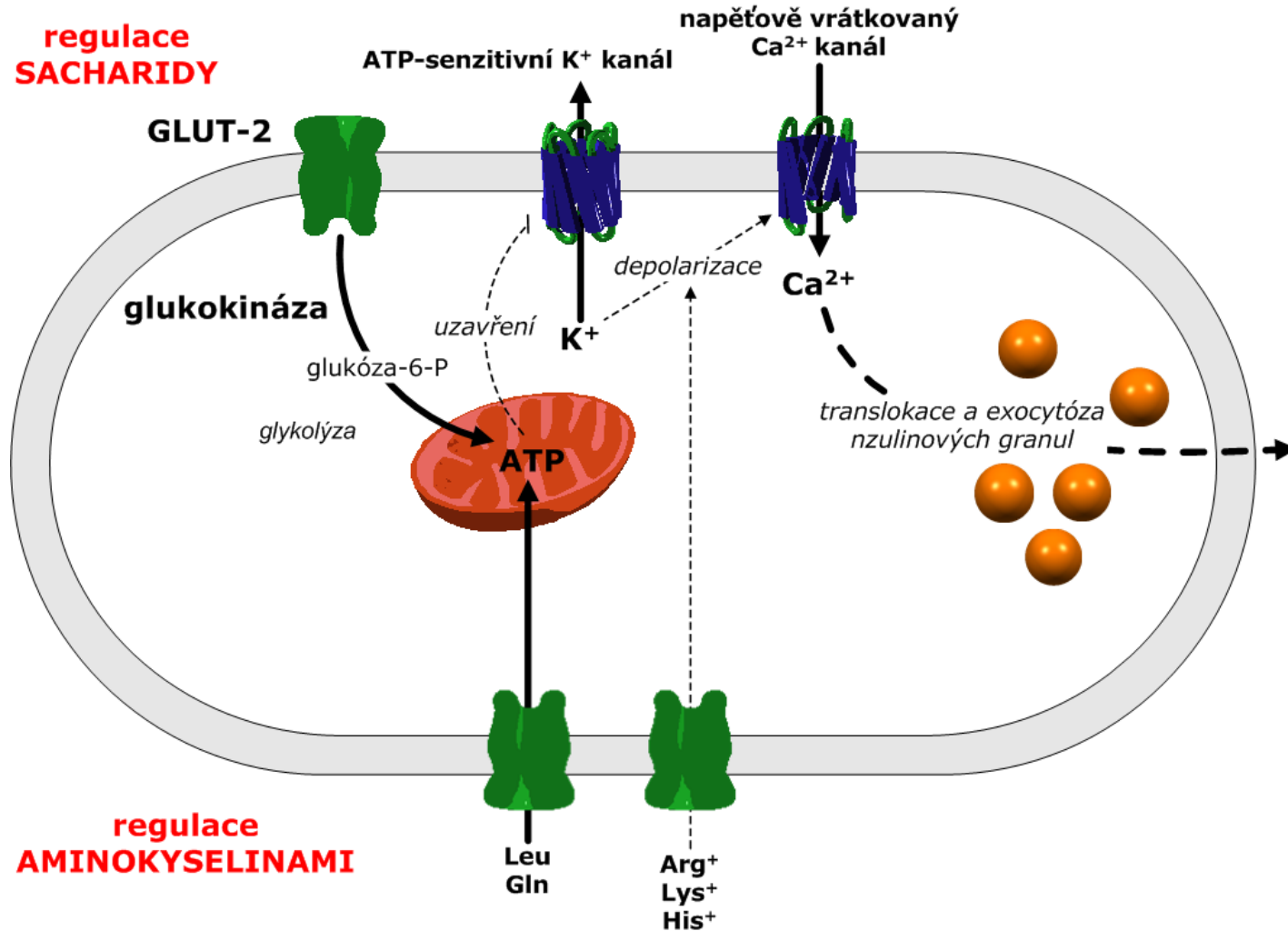


C-peptid

- aktivita
 - určité benefiční vaskulární efekty (oxid dusnatý)
- zejm. diagnostické využití
 - ekvimolární insulínu
 - na rozdíl od insulínu C-peptid není degradován z portální krve játry
 - systémová koncentrace reflektuje endogenní produkci insulínu



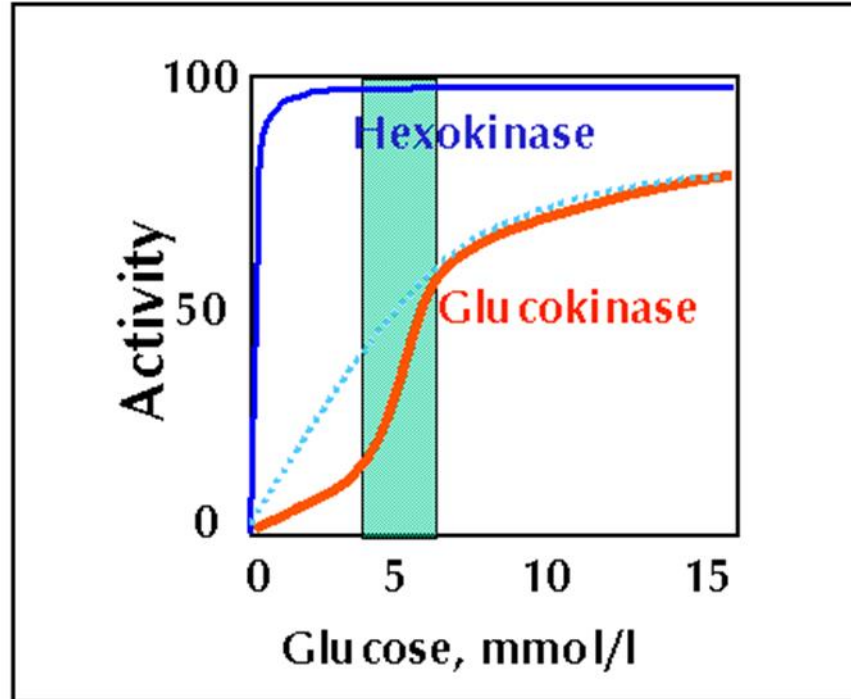
Stimulace sekrece inzulínu



- stimulátory sekrece

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

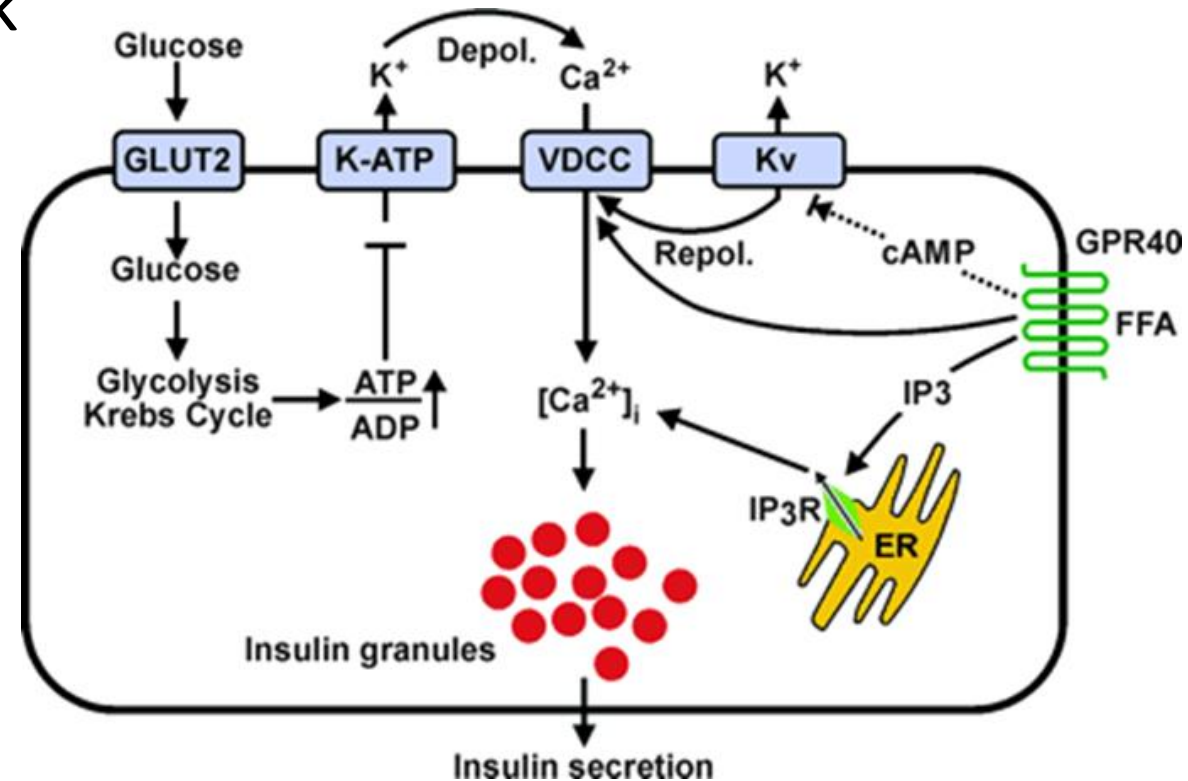
Hexokináza vs. glukokináza



- **hexokináza** (ubikvitárně kromě jater a b-buněk pankreatu)
 - activity increases with increased glucose but activity is inhibited by increased G6P
 - levels of enzyme are constitutive
 - only generates ATP when energy is required
- **glukokináza** (hepatocyty a b-buňky)
 - is not normally active because its K_m is lower than normal blood glucose levels
 - eating food increases glu in blood, activates glucokinase which converts glu to glycogen and fatty acids
 - activity increases with increased glucose but is not inhibited by increased glu6PO4
 - the levels of the protein are regulated by insulin
 - rate of reaction is driven by substrate-glucose not by demand for product-G6P
 - allows all glu available to be converted to G6P and then if excess present, it is converted to glycogen and from there to triglycerides and fatty acids

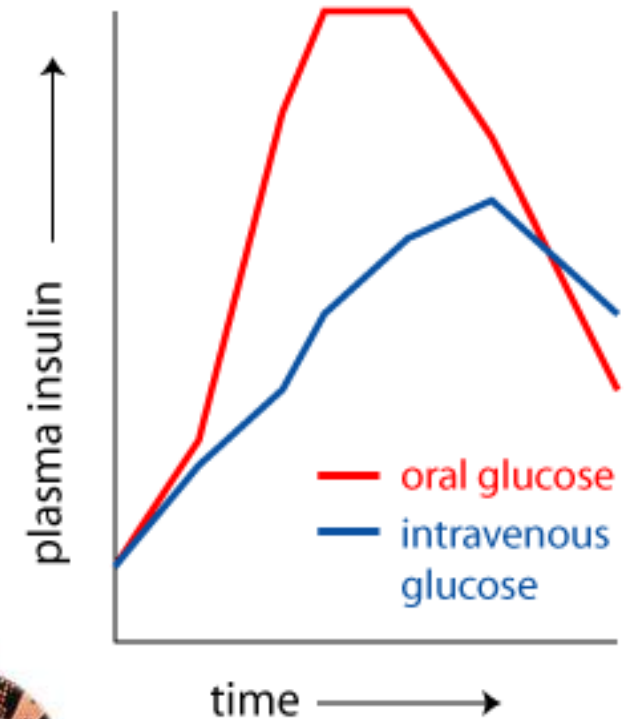
NEFA a inzulínová sekrece

- NEFA vstupují do buněk (vč. B-bb.)
 - přímo difuzí přes membránu (MK s krátkým řetězcem) → oxidace → ATP ... sekrece inzulínu
 - prostřednictvím receptoru (GPR40) → rovněž potenciace sekrece (viz obrázek)
- ale dlouhodobá expozice NEFA, zejm. nasyceným (palmitát), vede k supresi sekrece inzulínu a zániku B-buněk



Inkretiny – enteroinzulární osa

- hormon GIT zvyšující sekreci inzulínu ještě před vzestupem glykémie (= **inkretinový efekt**)
 - sekrece inzulínu po orální Glc >> po i.v. Glc
 - při hypoglykémii – pokud je pacient ještě při vědomí – podat Glc per os
- “dopředný” regulační mechanismus – anticipace vzestupu Glc
- 2 hl. inkretinové hormony produkované endokr. bb. tenk. střeva
 - GIP (glucose-dependent insulinotropic peptide či gastric inhibitory peptide)
 - **GLP-1 (glucagon-like peptide-1)**
- léčba inkretinovými analogy u T2DM (kvůli opožděnému efektu Glc na stimulaci sekrece Inz)
 - GLP-1 analog - exenatid (GLP-receptor agonista)
 - DPP-4 inhibitory (dipeptyl peptidáza 4 - proteolytická degrada inkretinů) - gliptiny
- zlepšení Glc-stimulované sekrece inzulínu po jídle
- suprese postprandiálního uvolnění glukagonu
- zpomalení vyprazdňování žaludku
- protekce β -bb. před apoptózou

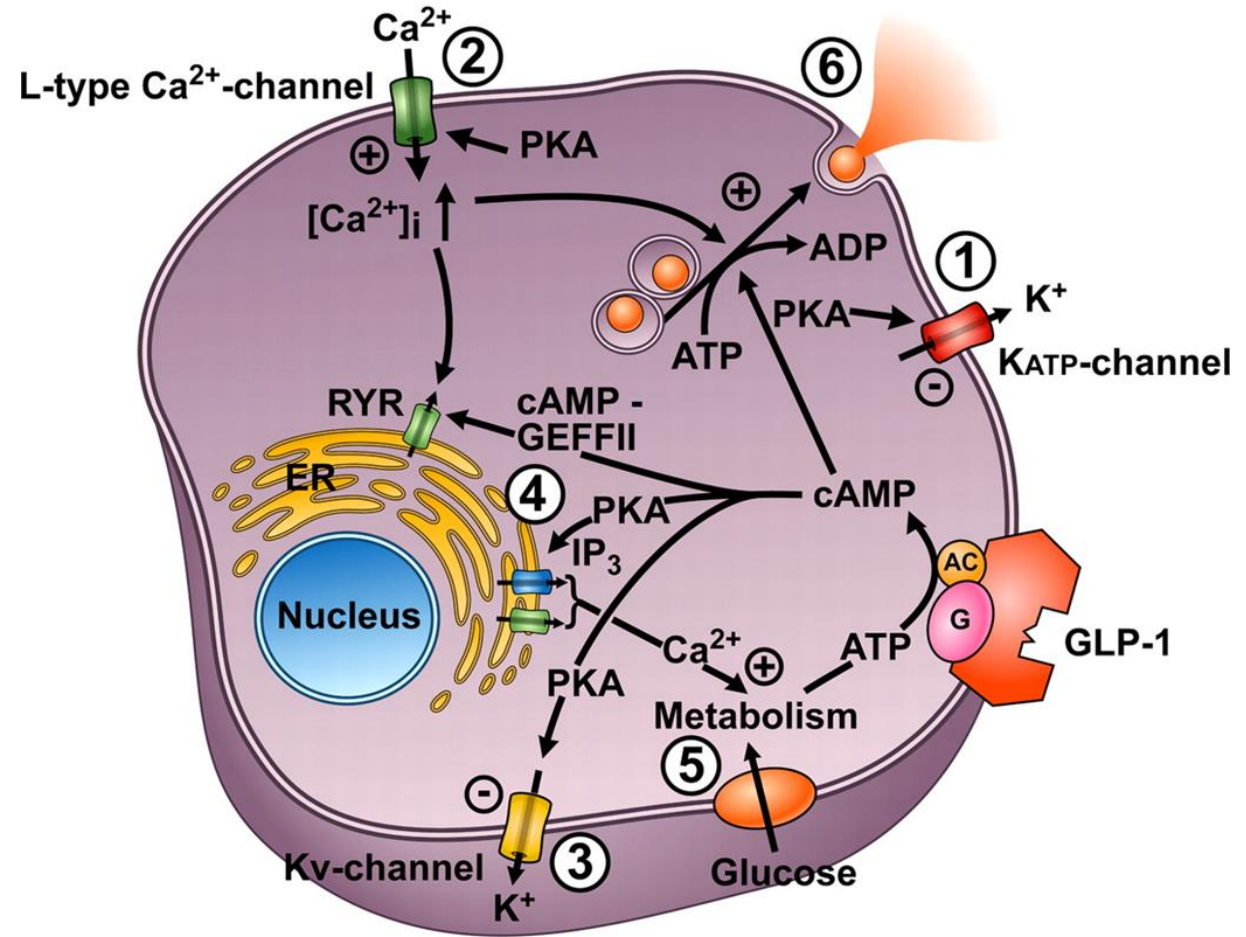
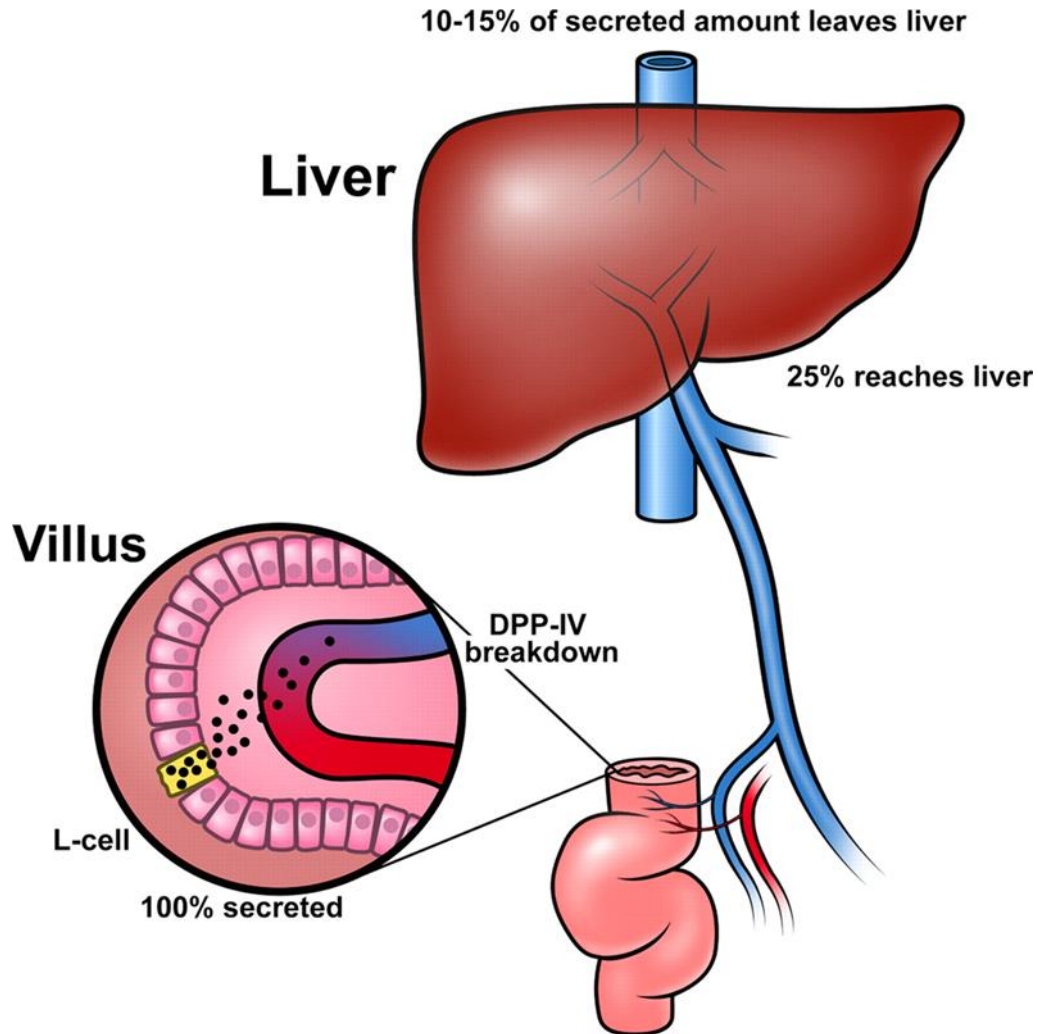


Heloderma suspectum

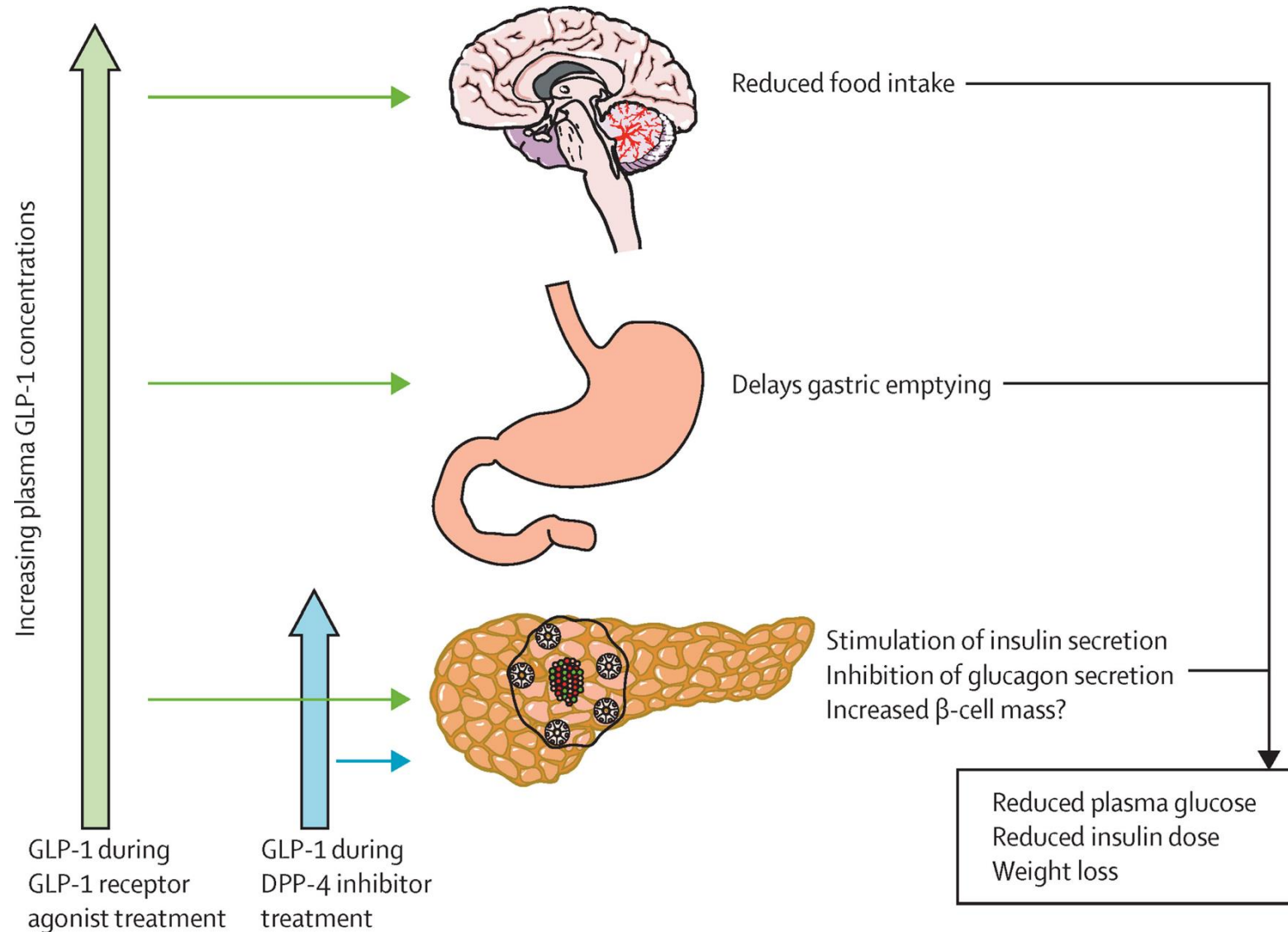
Korovec jedovatý (Gila monster)



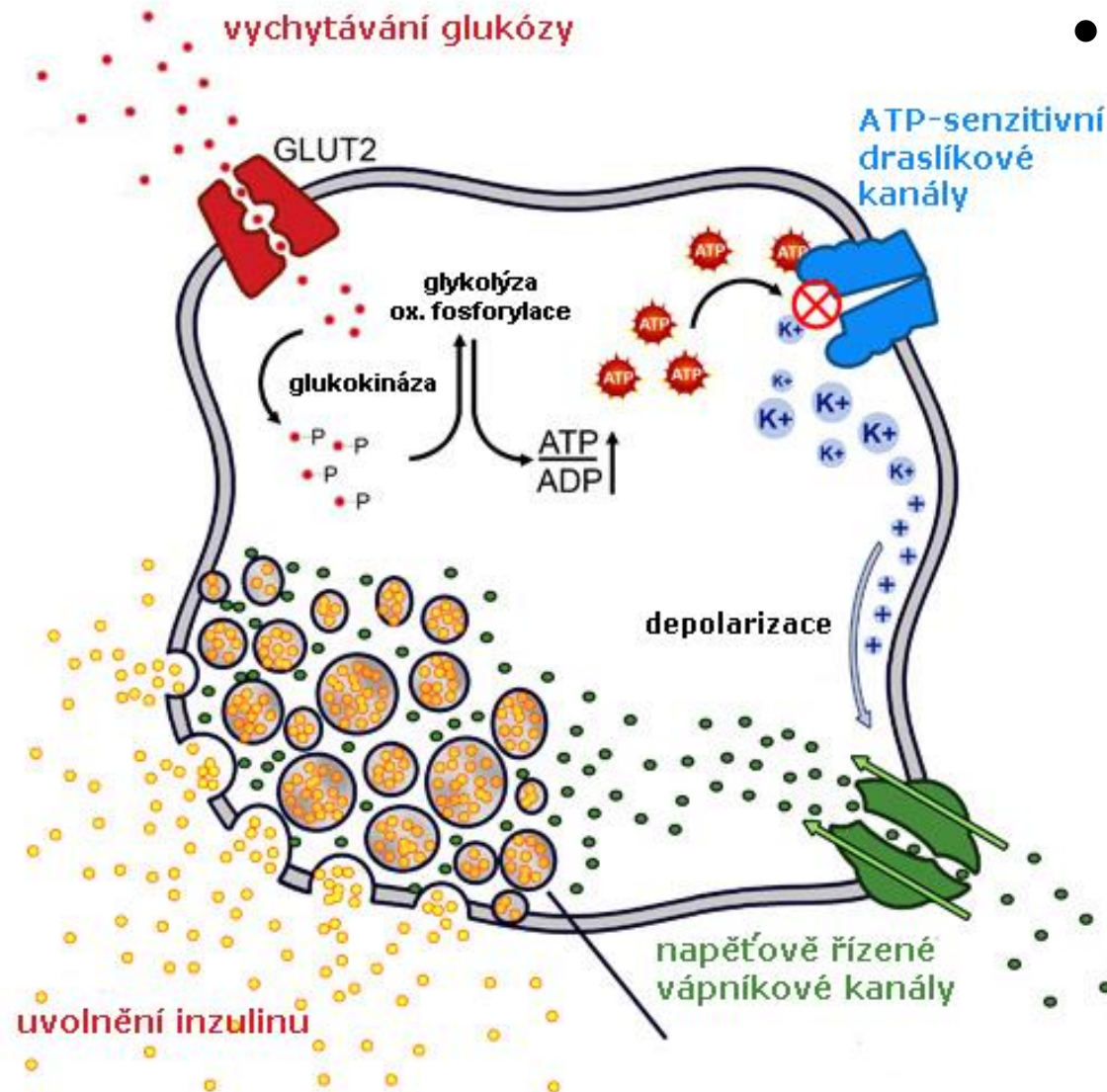
Efekt GLP-1 – anticipace potřeby vzestupu inzulinu



Inkretiny mají i systémové efekty



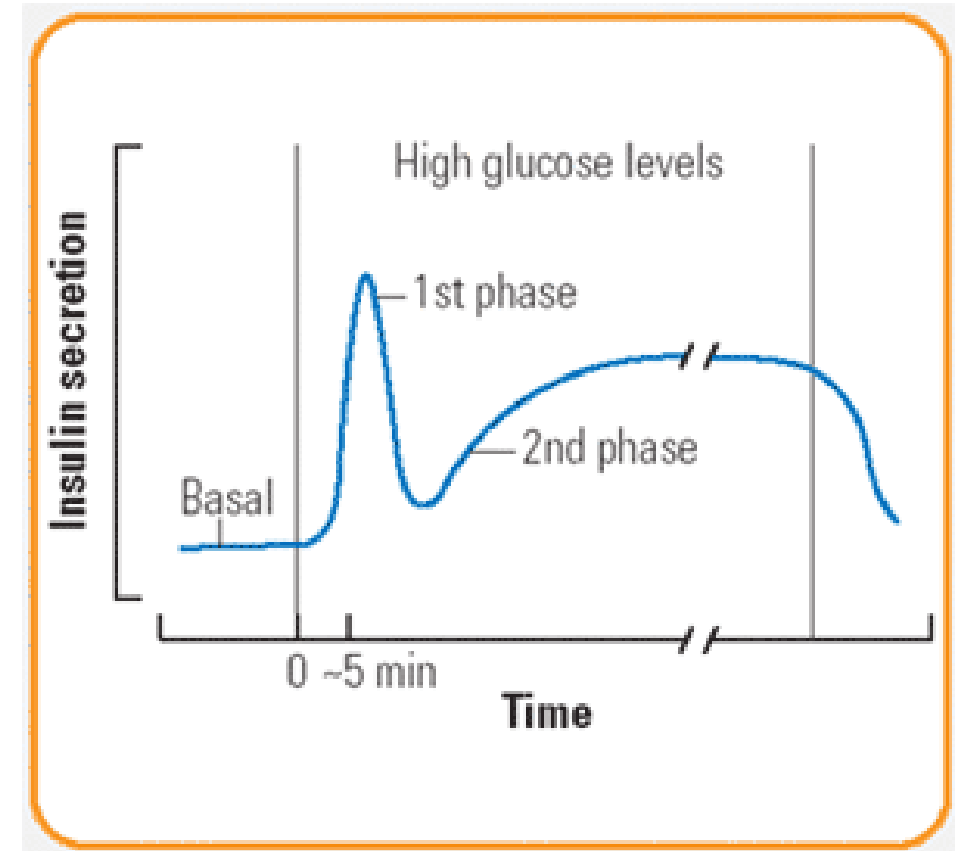
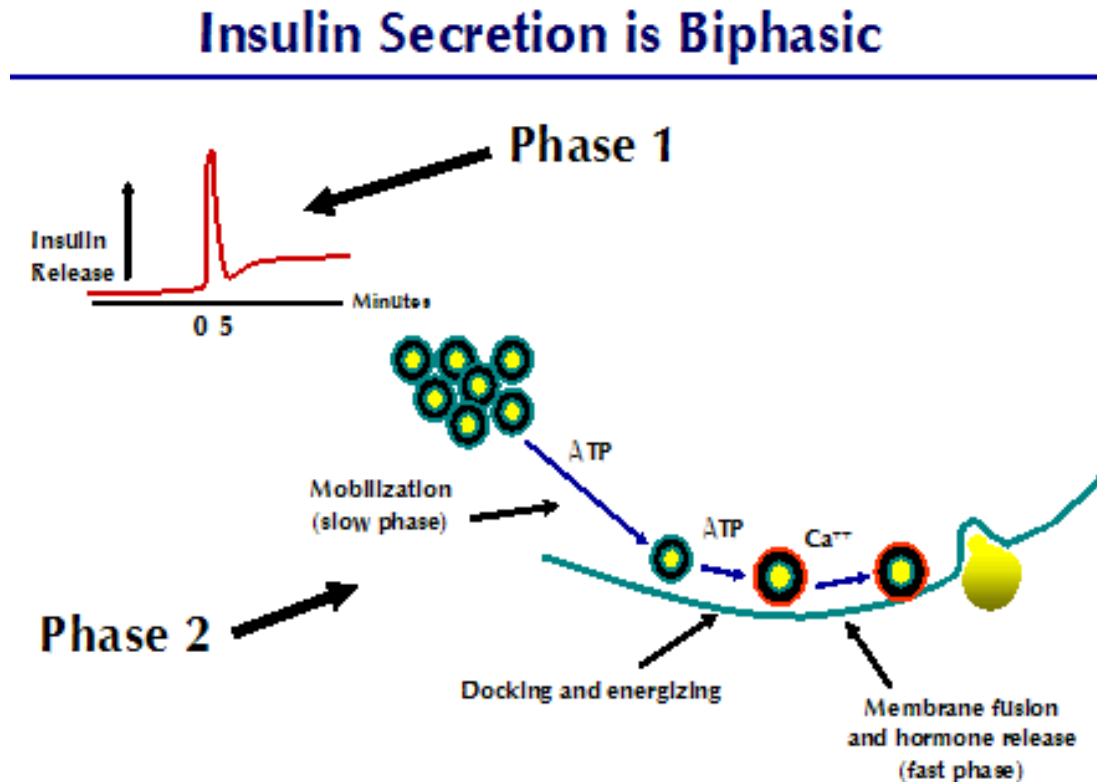
Shrnutí – „glukostat“



- B-bb. LO
 - GLUT1 (u hlodavců GLUT2
 - GLUT2 propouští při jakkoliv malém konc. gradientu na rozdíl od GLUT1
 - glukokináza
 - allostericky neinhibovatelná na rozdíl od hexokinázy
 - ATP-dependentní K⁺ kanál
 - napětově řízený Ca²⁺ kanál

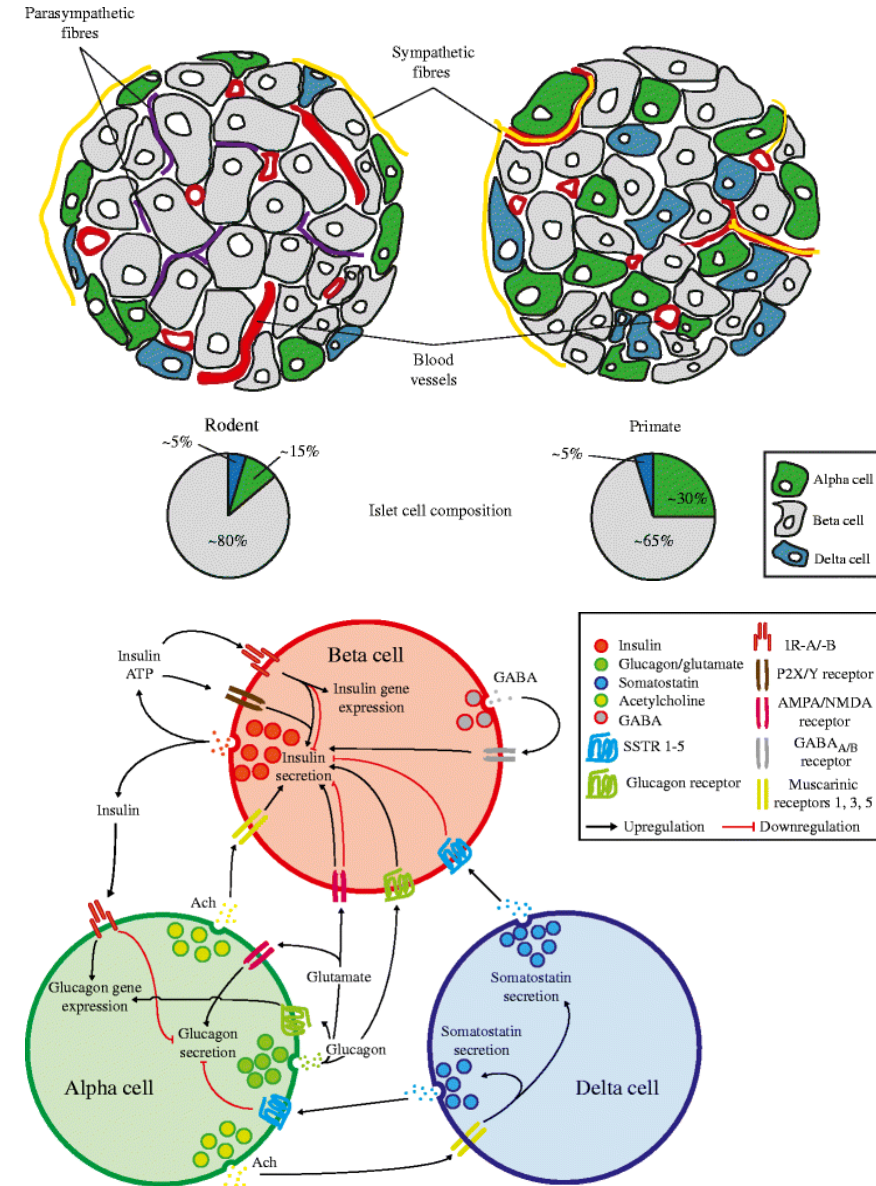
Stimulovaná sekrece inzulínu

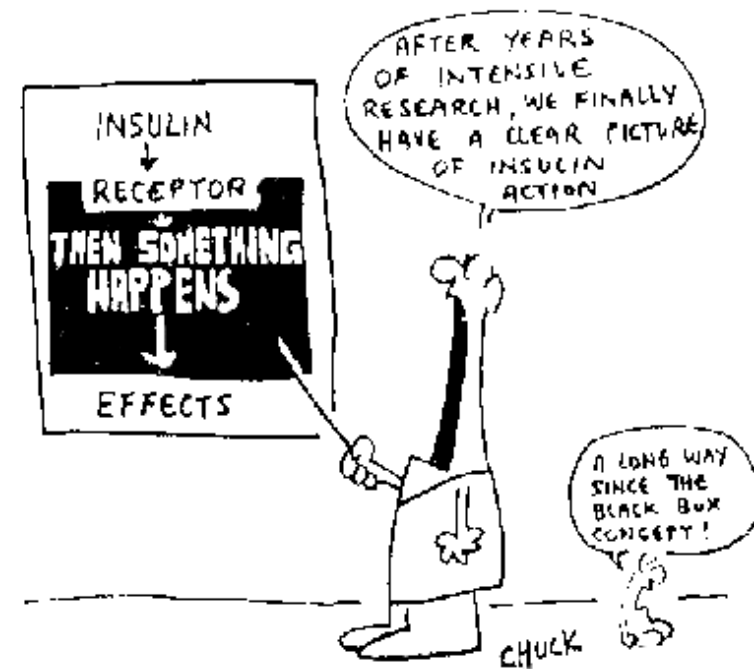
- bifazičnost sekrece inzulínu není zřejmě in vivo tak jednoznačná, záleží hlavně na rychlosti a absolutní velikosti vzestupu glykemie
 - 1. fáze – Glc/ K_{ATP} -dependentní
 - 2. fáze – ostatní sekretagoga



Langerhansovy ostrůvky - architektura

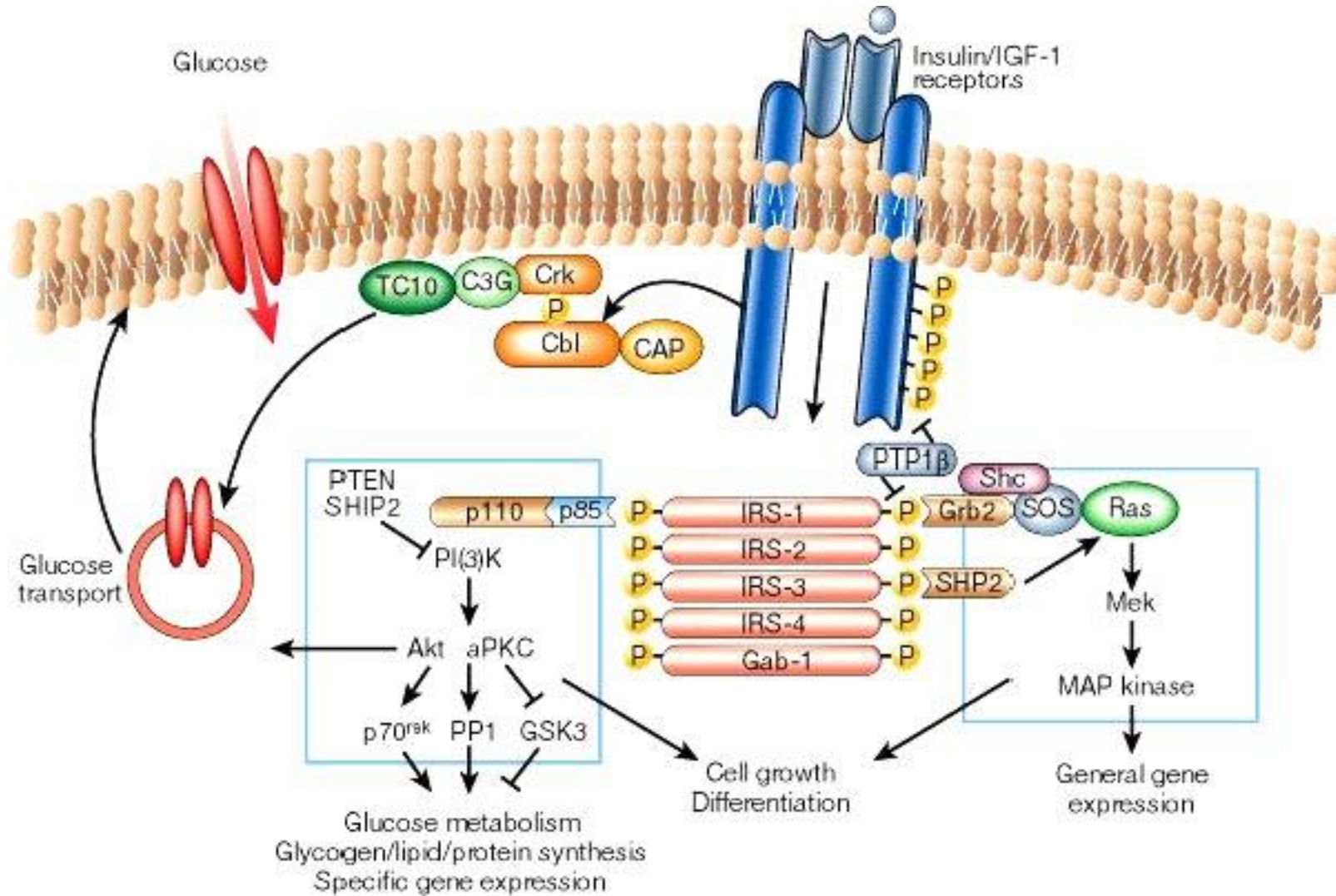
- The pancreatic islet blood flow is 5–10 times higher than that of the exocrine pancreas, and can be selectively enhanced whenever the need for insulin secretion is increased
- B-A-D flow hypothesis



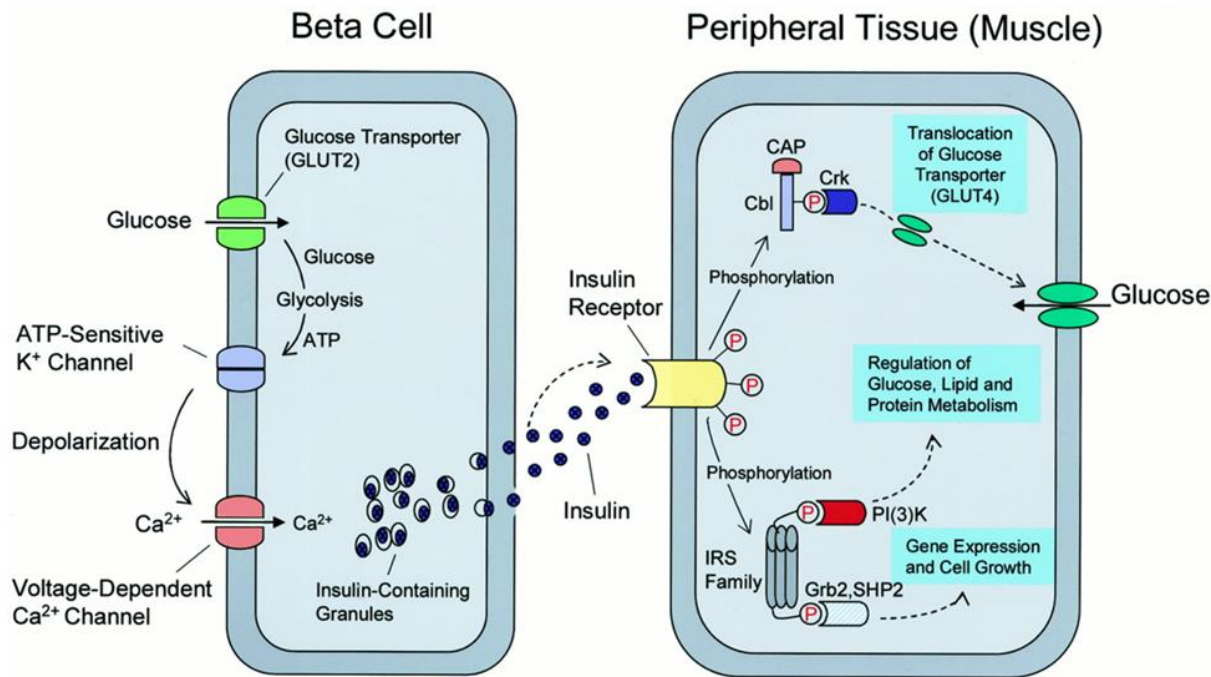


INZULINOVÝ RECEPTOR, PRINCIP SIGNALIZACE

Inzulinový receptor - detail



Inzulínový receptor - simple

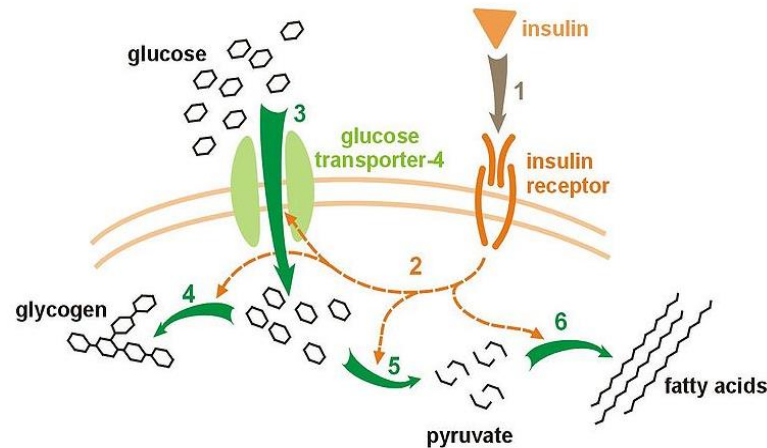


- inzulínový receptor je **Tyr-kináza**
 - signální transdukce spočívá v sérii fosforylací intracelulárních proteinů, aktivaci dalších kináz a konečně fosforylací (tj. aktivaci či inhibici) přísl. enzymů
- hlavní efekty v i-dependentních tkáních
 - (1) ↑ “uptake” glukózy
 - = **translokace GLUT4** ve svalových a tukových buňkách
 - (2) metabolický: IRS → PI-3-K → PDK → PKB (=Akt)
 - → GSK (glykogen-syntáza-kináza) → ↑ **glykogensyntéza**
 - → cAMP fosfodiesteráza → **inhibice lipolýzy**
 - ↓ **glukoneogeneze**
 - (3) ↑ gen. exprese (mitogenní)
 - MAPK → transkripční faktory

Z hlediska působení inzulínu rozeznáváme tkáně:

• inzulín-senzitivní

- (1) sval (kosterní a myokard) + (2) tuková tkáň
 - integrace **GLUT4** do cytopl. membrány
 - facil. difuze glc a násl. tvorba zásob



• (3) játra

- nepotřebují GLUT4 – glukózy je i tak přebytek
- **metabolické účinky**
 - stimulace glykogenolýzy
 - inhibice glukoneogeneze

• inzulín-insenzitivní

- úplně všechny tkáně (vč. svalů, tuku a jater)
 - vychytávání glukózy je realizováno facilitovanou difuzí pomocí **GLUT1, 2, 3, 5, ...** permanentně lokalizovaných v membráně
- transport glukózy tak závisí na
 - koncentračním spádu
 - typu a hustotě transportérů
 - intenzitě glykolýzy



KLASIFIKACE DM, T1DM A T2DM

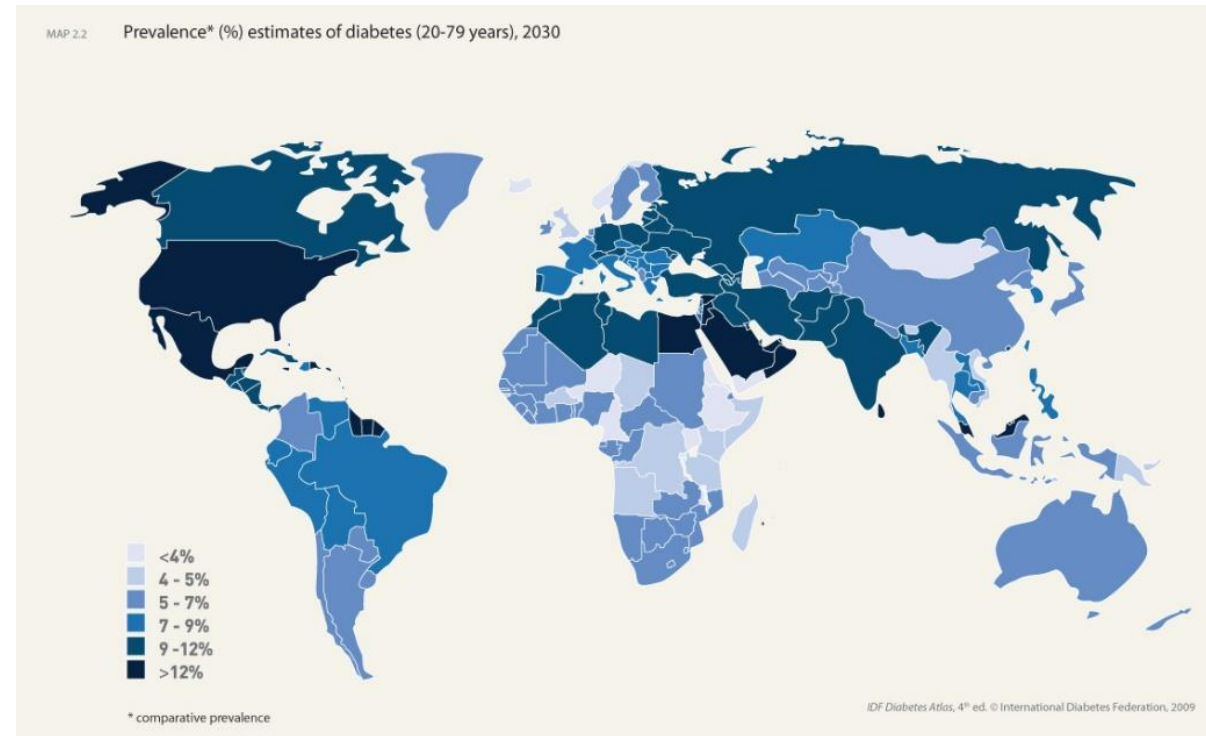
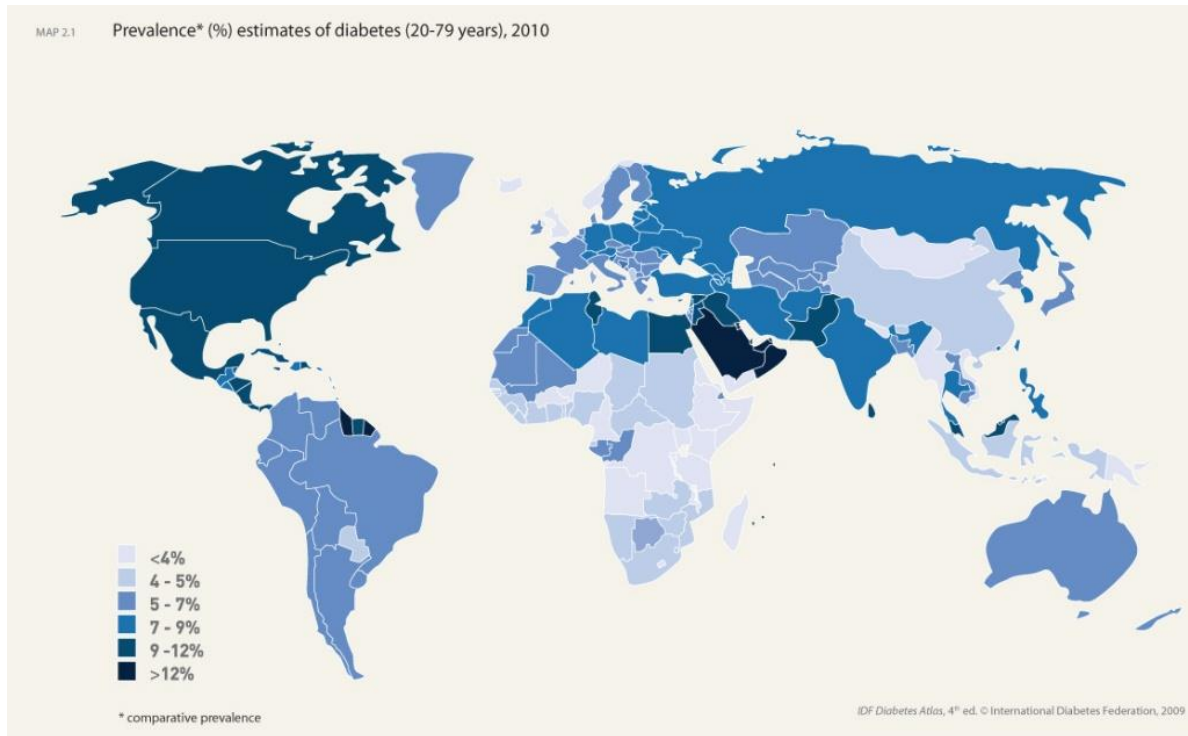
Patofyziologie DM

- DM je heterogenní syndrom charakterizovaný **hyperglykemií** způsobenou funkční **deficiencí účinku inzulínu**, a to buď v důsledku
 - jeho úplného chybění = absolutního deficitu
 - **destrukce β buněk Langerhansových ostrůvků**
 - relativního deficitu
 - pre-receptorová porucha
 - receptorová porucha
 - **post-receptorová porucha, tj. inzulínová rezistence v cílové tkáni + sekundární selhání β buněk Langerhansových ostrůvků**
- prevalence DM
 - v celkové populaci cca 5%
 - nad 65 let je to již >20%
 - roste celosvětově

Prevalence (%) diabetu (populace 20-79 let)

2010 – 4.3 bil. (ze 7 bil.) lidí
285 mil. diabetiků
0.75 mil. diabetiků v ČR

2030 – 5.6 bil. (z 8.5 bil.) lidí **30% víc**
438 mil. diabetiků **54% víc**
1.2 mil. diabetiků v ČR **60% víc**



[IDF Diabetes Atlas, 4th ed. ©International Diabetes Federation, 2009]

Klasifikace DM

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

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

3. Jiné specifické typy:

- a. genetické defekty B-bb
 - monogenní DM typu MODY (1 - 6)
 - mutace mitochondriální DNA
- b. genetické defekty způsobující inzulinovou rezistenci
 - inzulinová rezistence typu A, leprechaunismus, Rabson-Mendenhallův syndrom, lipoatrofický DM
- c. nemoci exokrinního pankreatu
 - pankreatitida, tumor pankreatu, cystická fibróza, hemochromatóza
- d. endokrinopatie
 - Cushingův syndrom, akromegalie, feochromocytom, hypertyreóza aj.
- e. iatrogenní DM
- f. jiné genetické syndromy asociované s DM
 - Downův, Klinefelterův, Turnerův syndrom, ...

4. Gestační diabetes mellitus

T1DM (dříve IDDM)

- selektivní **autoimunitní destrukce β -bb LO** u **geneticky disponovaných** jedinců spouštěná faktory prostředí
 - chrom. 6 – HLA II. třídy
 - DR3-DQ2 a DR4-DQ8
 - chrom. 11 - gen pro inzulin
 - délkový polymorfismus
 - v obou případech je důsledkem nedostatečná delec **autoreaktivních T-lymfocytů** v thymu a tedy nedostatečné navození imunologické tolerance
- cytotoxická autoimunita (Th1) zprostředkovaná T-lymfocyty
 - časné stadium – zánět (insulitis), poté kompletní destrukce β -bb.
 - tvoří se také **protilátky** proti β buňkám (ICA, IAA, GAD)
 - jsou ale pouze markerem insulitidy (mají pouze diagnostický význam)
 - častá asociace T1DM s jinými autoimunitami
 - celiakie
 - tyreopatie
 - Addisonův syndrom

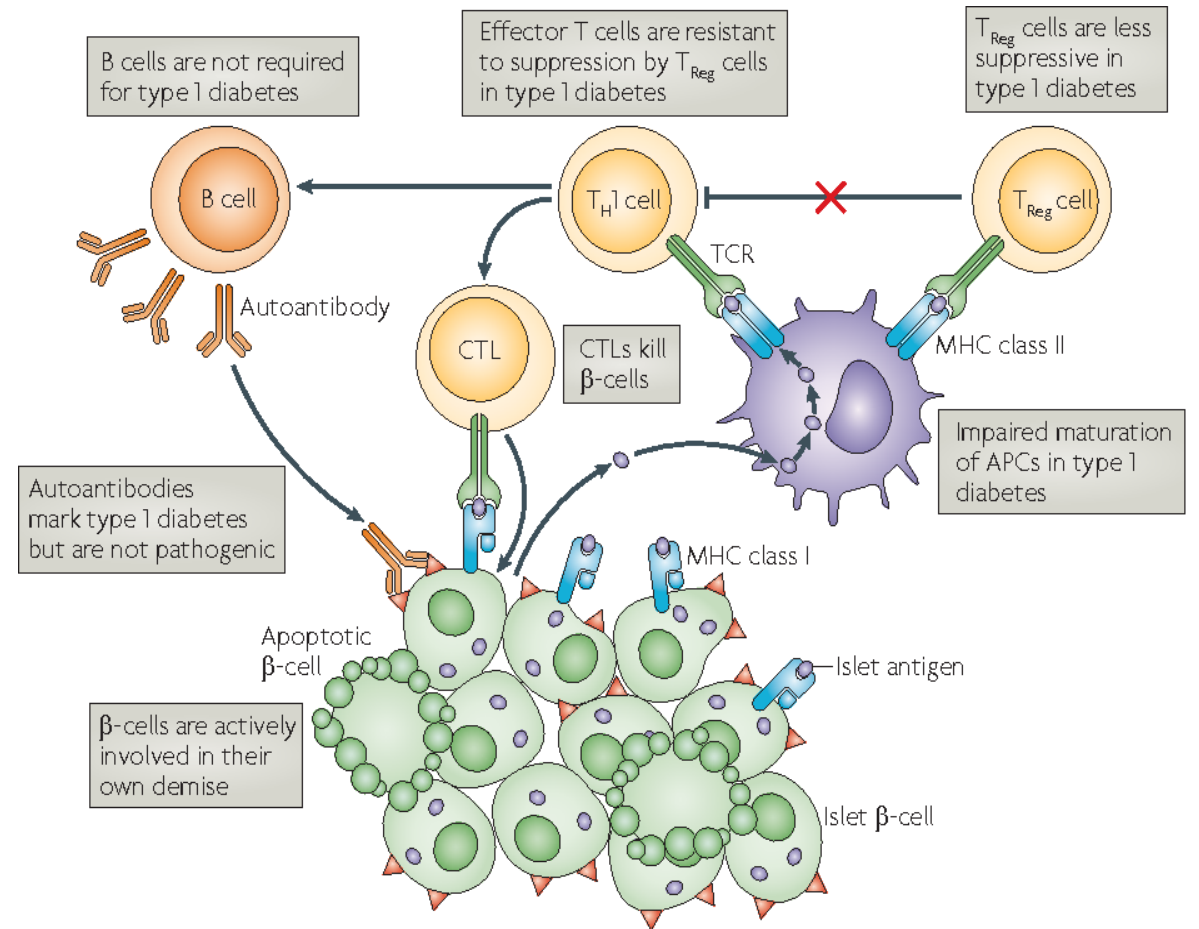


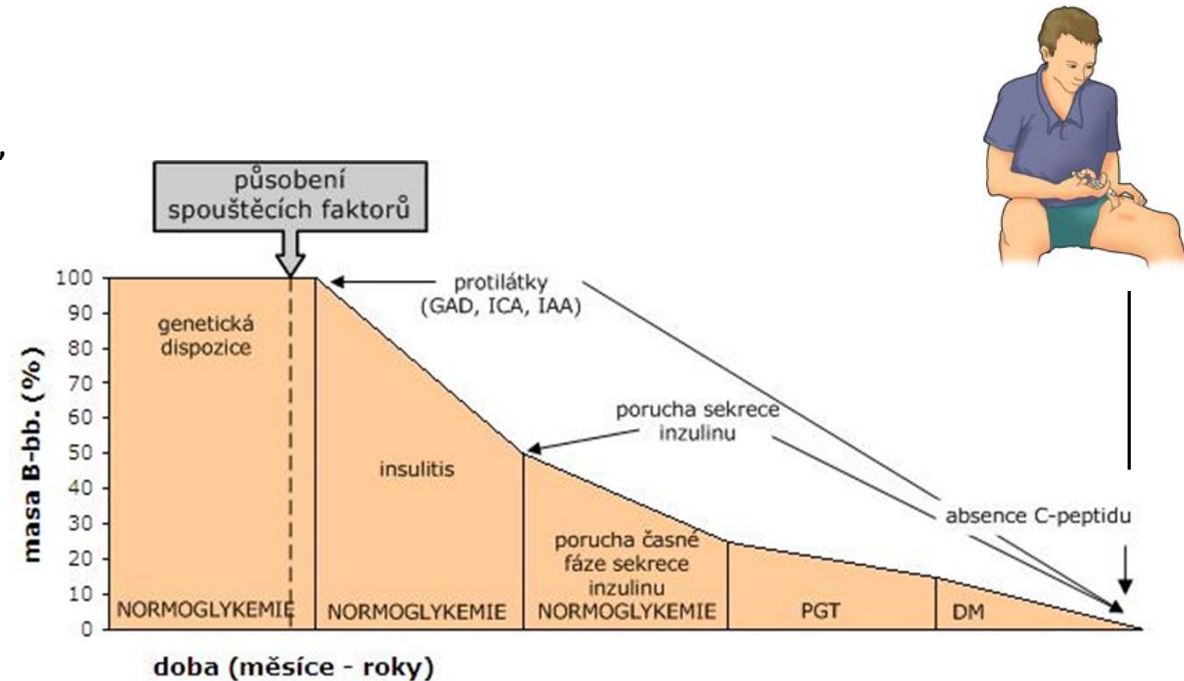
Figure 1 | The main immune components involved in the multi-step process that leads

T1DM

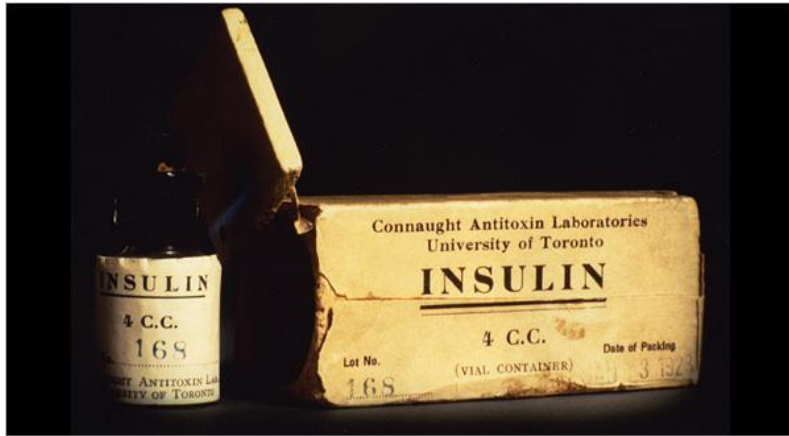
- **spouštěcí faktory** autoimunity
 - určitě zevní faktory – epidemiologická evidence - nárůst meziroční incidence o 3% příliš pro zásadní genet. změny neschválný
 - virová infekce
 - nejč. zarděnky, spalničky, coxsackie B, CMV, EBV, enteroviry, retroviry
 - mechanismus není jasný
 - cytolytické (⊗ sekvestrace antigenů)
 - vytvoření neoantigenů
 - molekulární mimikry nebo superantigeny
 - dieta - časná expozice cizorodým proteinům, zejm. proteiny kravského mléka (bovinní inzulín)
 - funguje také experimentálně u BB krysy
 - geografické - ↓ vitamin D (vysvětlení **severojižního gradientu**?)
 - toxiny (dieta, voda, bakterie)
 - gluten???



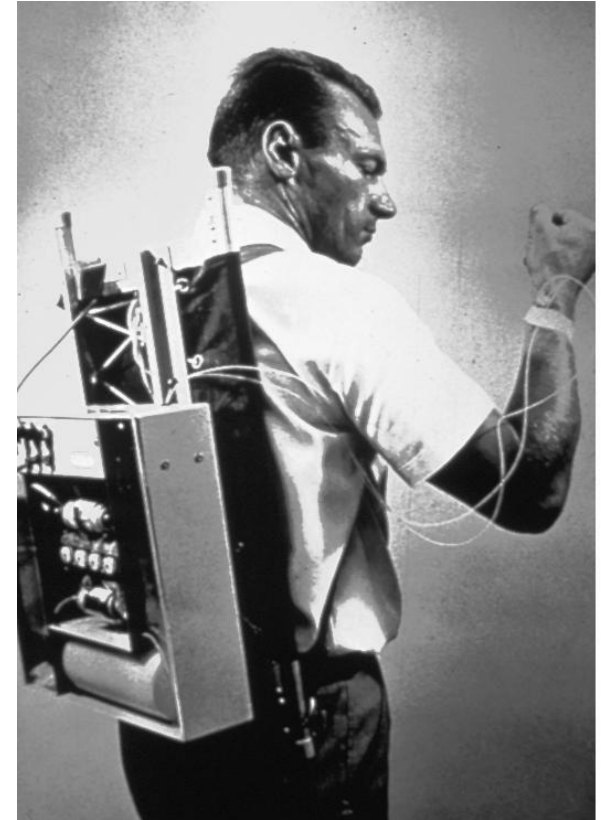
- dynamika
 - manifestace obvykle **v dětství**
 - v naprosté většině případů autoimunita dokončena, absolutní **závislost na exogenním inzulínu**



Léčba inzulinem

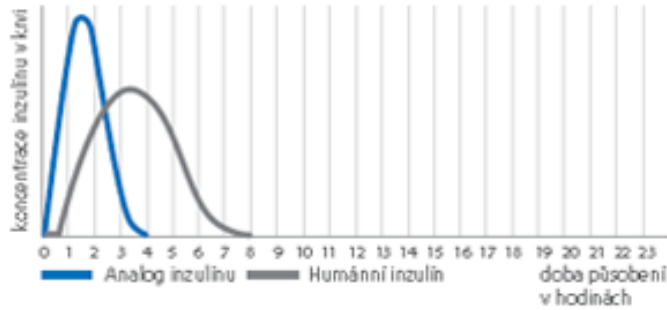


2 tuny prasečích slinivek \Rightarrow cca 100g inzulinu

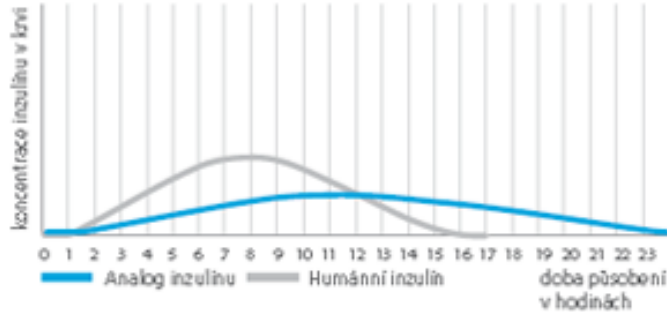


Léčba inzuliny (analoga)

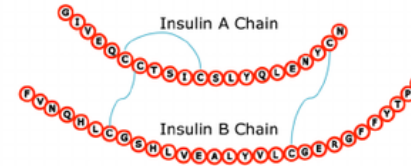
Rychle působící (bolusové) inzuliny
PROFIL ÚČINKU



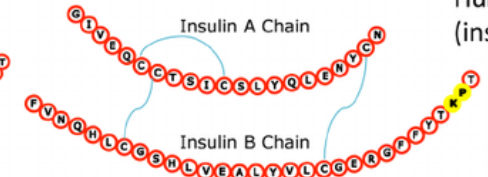
Déle působící (bazální) inzuliny
PROFIL ÚČINKU



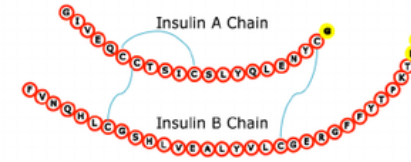
Human Insulin
MW 5808



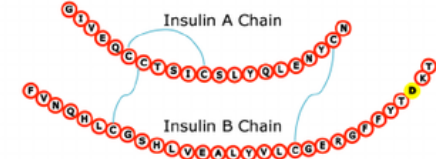
Humalog
(insulin lispro)



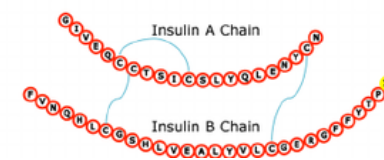
Insulin glargine
(Lantus®)
Avg MW 6063



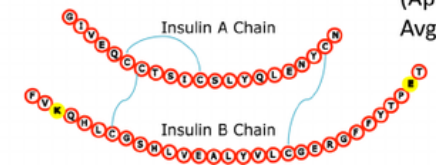
Insulin aspart
(Novolog®)
Avg MW 5826



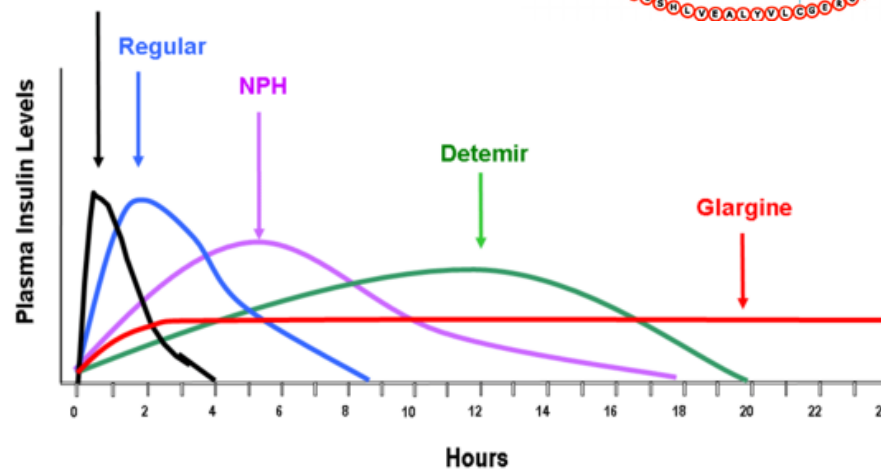
Insulin detemir
(Levemir®)
Avg MW 5917



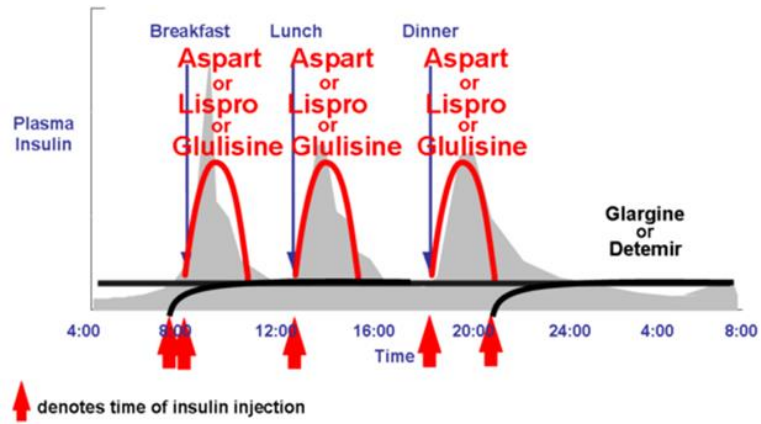
Insulin glulisine
(Apidra®)
Avg MW 5823



Aspart, lispro, glulisine



Léčba inzuliny (analoga)



T2DM resp. inzulínová senzitivita vs. rezistence

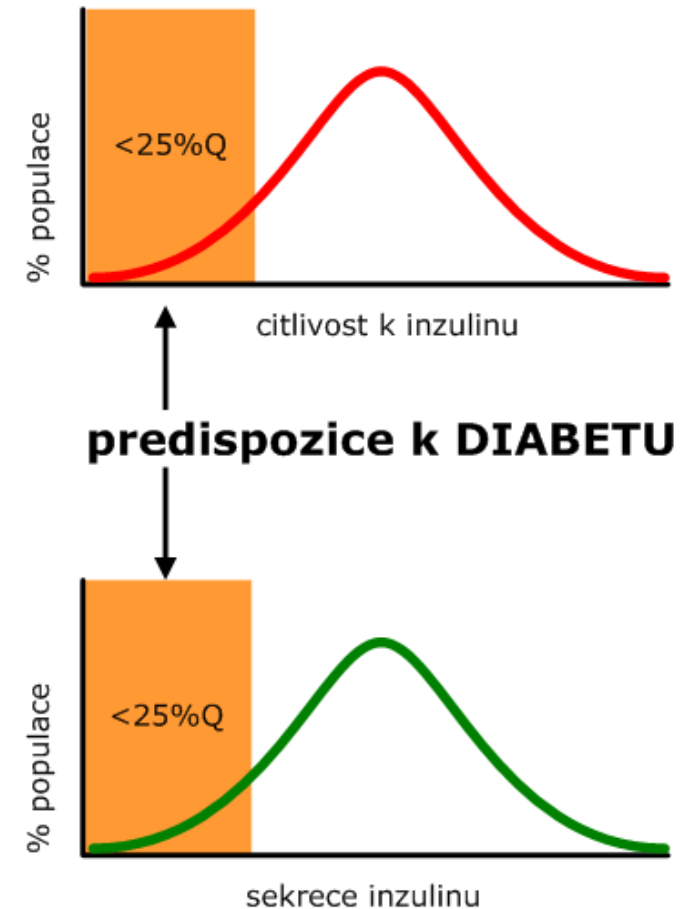
- **inzulinová senzitivita** = jaký efekt na glykémii vyvolá určitá dávka inzulínu
- spojitá veličina s interindividuální variabilitou
- dá se testovat:
 - hyperinzulinemický euglykemický clamp
 - počítané indexy (na zákl. vztahu glykémie a inzulíemie nalačno nebo při oGTT) – např. HOMA, QUICKI, ...
- inz. citlivost se mění u celé řady stavů = **inzulinová rezistence**
 - IR = dané množství inzulínu vyvolá nižší než očekávanou odpověď cílových tkání
 - příčiny
 - fyziologicky v těhotenství a při zánětu
 - vrozené?
 - (pre-, post- a receptorové)
 - získané
 - stárnutí
 - nedostatek nebo absence fyzické aktivity
 - dieta bohatá na tuky a jednoduché sacharidy
 - vyšší hladina volných mastných kyselin (lipotoxicita)
 - obezita některé endokrinopatie (viz dříve adipokiny a zánět)
 - u diabetiků nebo prediabetiků hyperglykémie (glukotoxicita pro β buňky)
- pokud by bylo možné rostoucí inzulínovou rezistenci nekonečně kompenzovat rostoucí sekrecí inzulínu, nikdy by nedošlo k vzestupu glykémie
 - ale kapacita kompenzatorně zvyšovat sekreci inzulínu b-buňkami je zjevně omezená
 - **genetické studie u T2DM** ukazují, že ne inz. rezistence ale kapacita a funkce b-buněk je geneticky determinována!



Prereceptorové	Receptorové	Postreceptorové
mutace genu pro inzulín)	snížené množství receptorů	různé defekty v transdukci signálu
protilátky proti inzulínu (vrozené, získané)	snížená vazba inzulínu na receptor	mutace GLUT4
akcelerovaná degradace inzulínu	receptor blokuující protilátky	
	mutace genů pro inzulínový receptor	

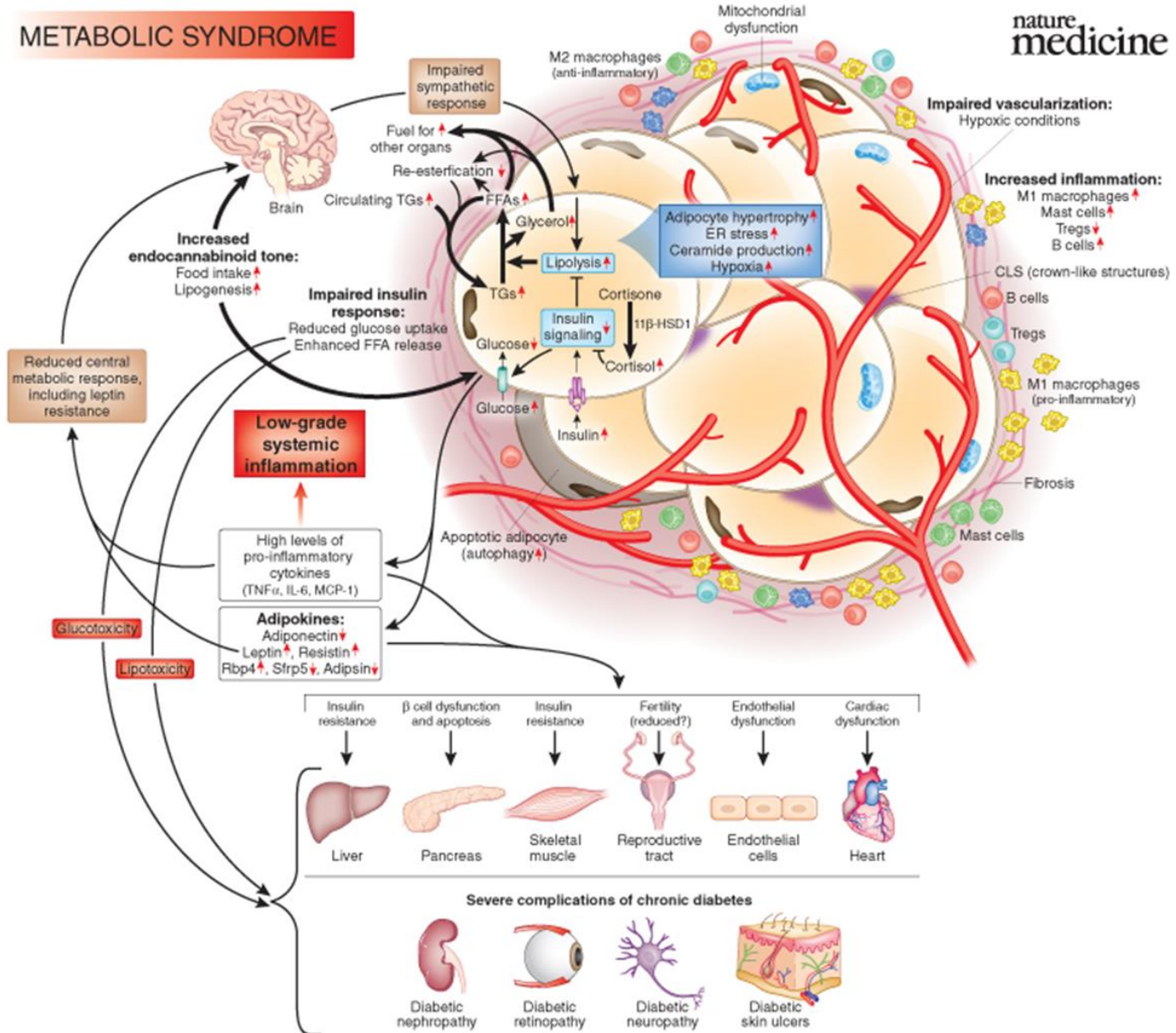
T2DM (dříve NIDDM)

- základní patofyziologickým faktorem T2DM je nerovnováha mezi sekrecí a účinkem inzulínu
 - **při manifestním T2DM je současně přítomná inzulinová rezistence a porucha sekrece inzulínu**
- co je první - “slepice” nebo “vejce” ????
 - inz. rezistence
 - vrozená složka – soubor “nevýhodných” gen. variant (tzv. “strádavý genotyp”) – asi NE
 - získaná složka
 - kompetice glukózy a NEFA!!! (dieta)
 - efekt adipokinů z tukové tkáně (obezita)
 - ↓ mobilizace GLUT4 při fyzické inaktivitě
 - inz. sekrece
 - vrozená složka
 - menší množství B-bb. (~20-40%)
 - porucha první fáze sekrece inzulínu (~80% redukce)
 - získaná složka
 - gluko- a lipotoxicita pro B-bb.
- komplexní nemoc se vším všudy
 - genetická dispozice
 - familiární agregace, neúplná penetrance, polygenní dědičnost, ...
 - významný efekt faktorů zevního prostředí!!!
- manifestace ve stř. a vyšším věku
- **cca 2/3 jedinců jsou obézní – metabolický syndrom**

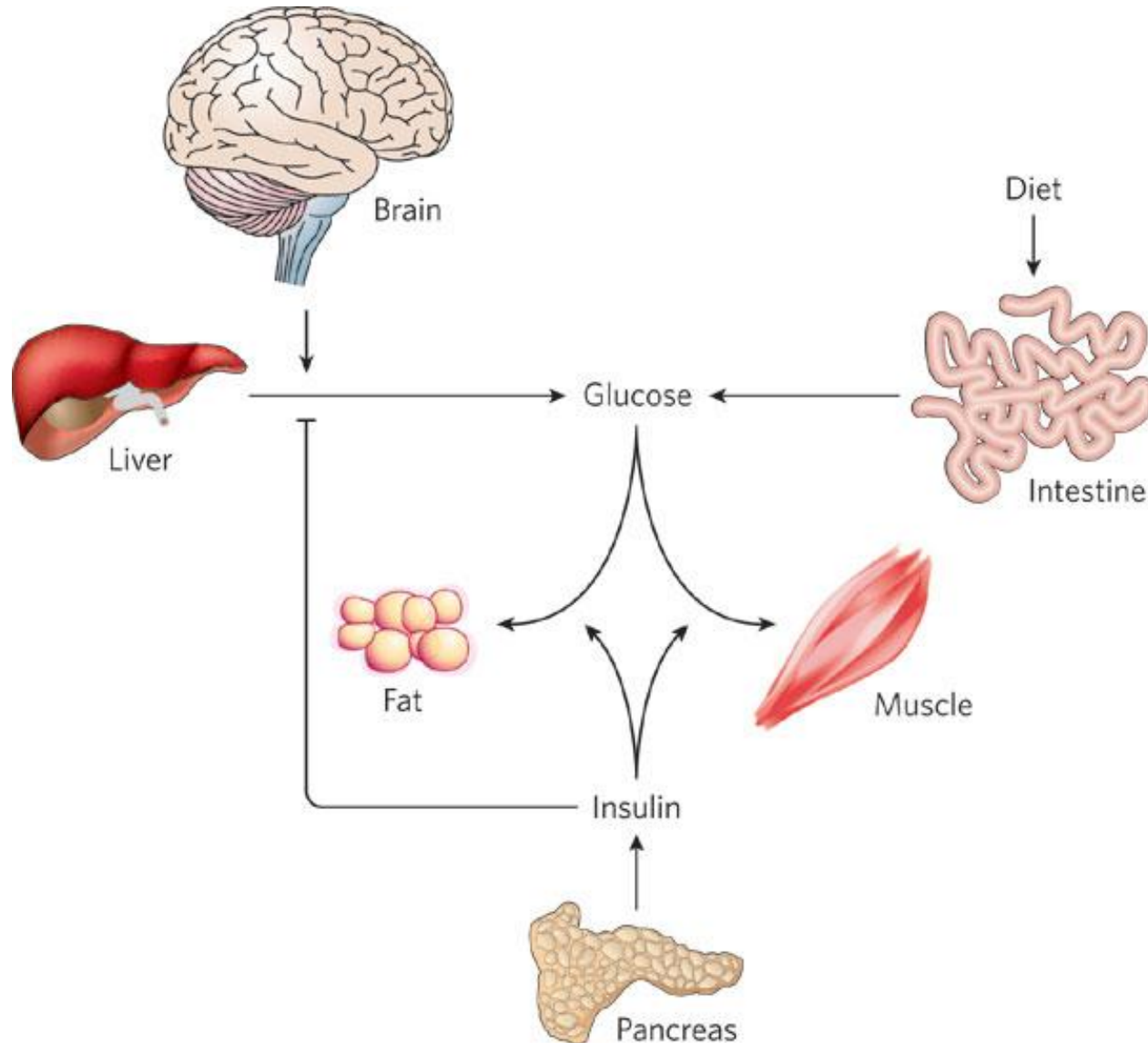


Metabolický syndrom

- MS: soubor klinických, biochemických a hormonálních abnormalit, které vznikají v souvislosti s **poruchou účinku inzulínu**
 - synonyma: syndrom inzulínové rezistence, Reavenův syndrom, metabolický syndrom X, dysmetabolický syndrom, „smrtící kvartet“ aj.
- základní součásti syndromu:
 - **centrální obezita**
 - diabetes 2. typu (nebo porušená glukózová tolerance nebo „jen“ hyperinzulinemie)
 - esenciální hypertenze
 - dyslipidemie (\uparrow TG, \uparrow LDL, \downarrow HDL)
 - u konkrétního člověka nemusí být vždy přítomny všechny poruchy
- význam: **potencuje rozvoji aterosklerózy**
 - každá z hlavních komponent – diabetes, obezita, hypertenze, dyslipidemie – zvyšuje riziko kardiovaskulárního onemocnění sama o sobě, při jejich současném výskytu je riziko ale mnohem vyšší, než by odpovídalo pouhému aditivnímu efektu
- etiopatogeneze:
 - jistý stupeň inzulínové rezistence je přítomen zpravidla dlouho před tím, než se objeví klinicky manifestní onemocnění (genetická dispozice)
 - v dalším průběhu je rezistence sekundárně zhoršována zejm. nárůstem tělesné hmotnosti
 - **bludný kruh** prohlubující se inzulínové rezistence následně zhoršuje regulaci metabolismu sacharidů, lipidů a regulaci krevního tlaku

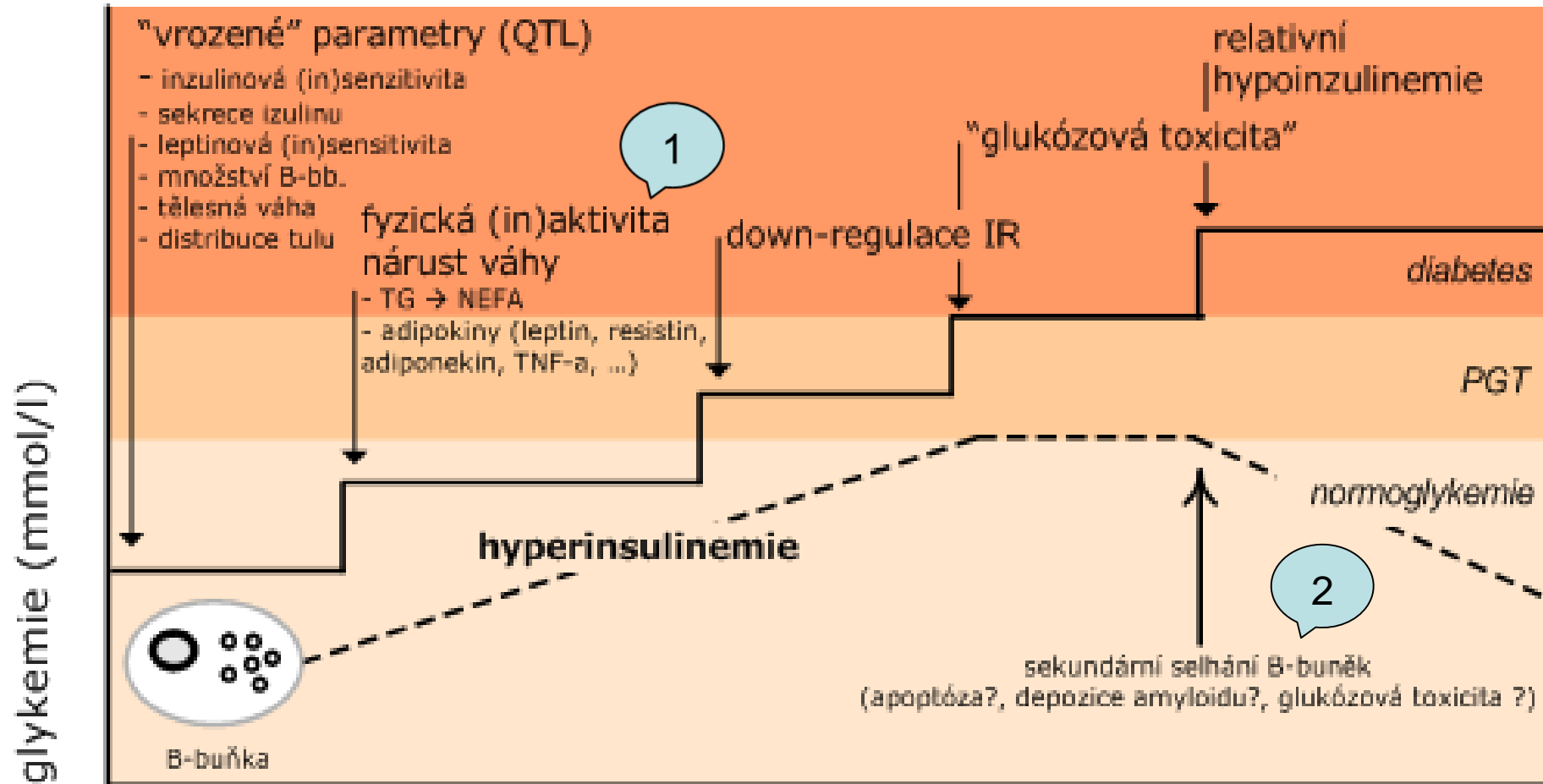


Tuková tkáň vs. glukoregulace



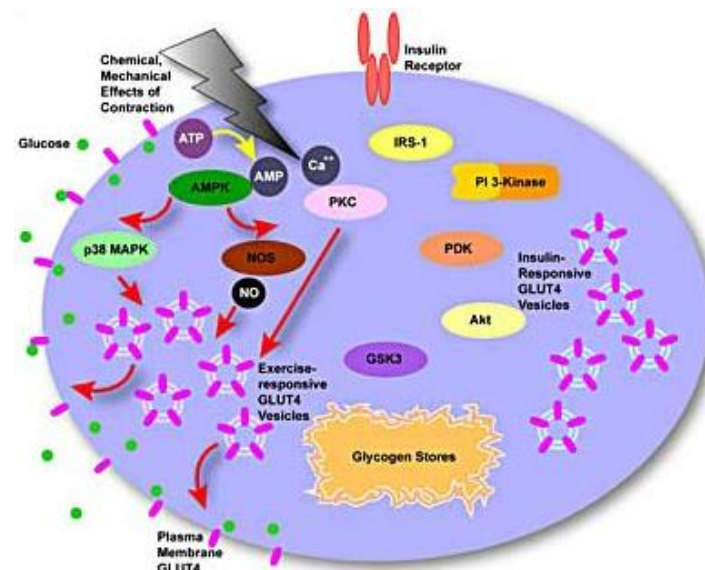
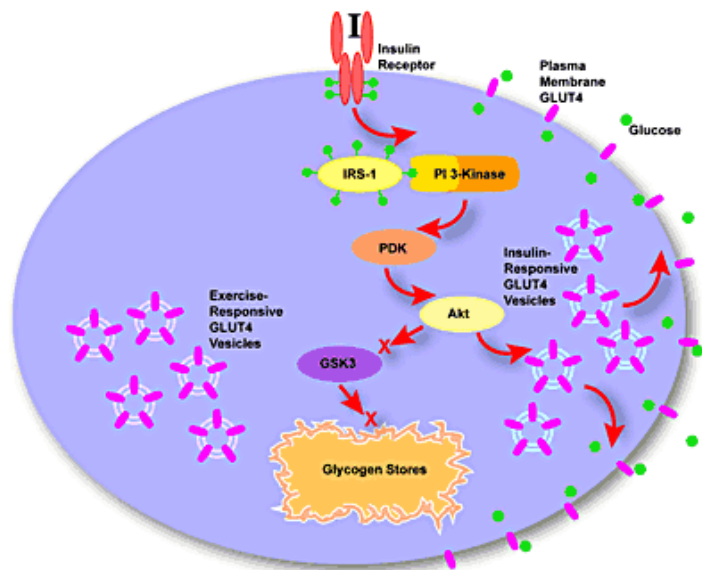
- výrazně se ovlivňují - důkazy:
 - po zhubnutí dojde zpravidla ke zlepšení nebo úpravě glukoregulace
 - rovněž po omentektomii ale ne po liposukci
 - experimentálně lze infuzí NEFA akutně navodit inz. rezistenci
 - agonisté PPAR γ (TZD) mají příznivý efekt na glukózový metabolismus
 - adipokiny - zvířata s mutací v leptin. pathway genu mají inz. rezistenci (Ob⁻/Ob, Db⁻/Db) a diabetes (Db⁻/Db)

Dynamika T2DM



progrese (roky)

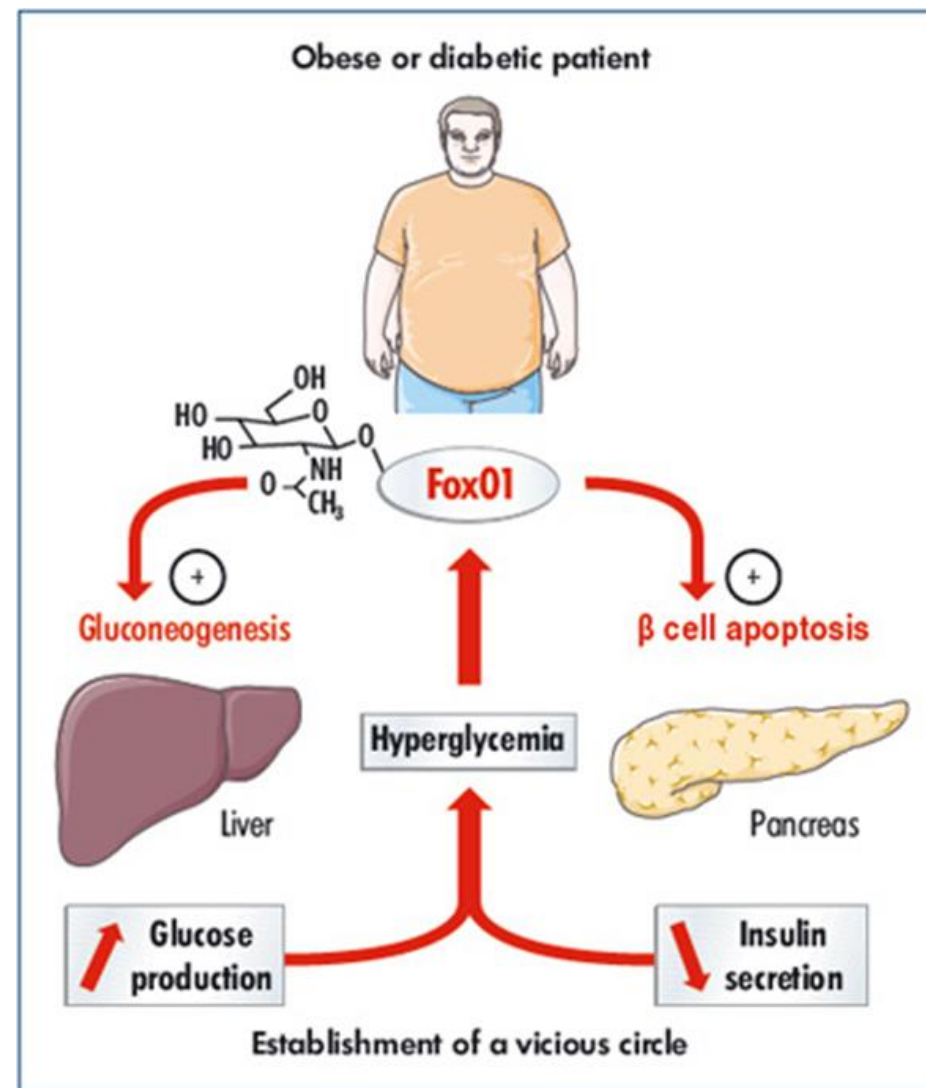
Inzulin- a “sport”-dependentní translokace



- 2 intracelulární “pooly” GLUT4
 - inzulin-dependentní (viz kaskáda Inz-receptoru)
 - Ca^{2+} / NO / AMPK?-dependentní
 - tento mechanismus zodpovídá za zlepšení inzulinové senzitivity u fyzicky aktivních jedinců

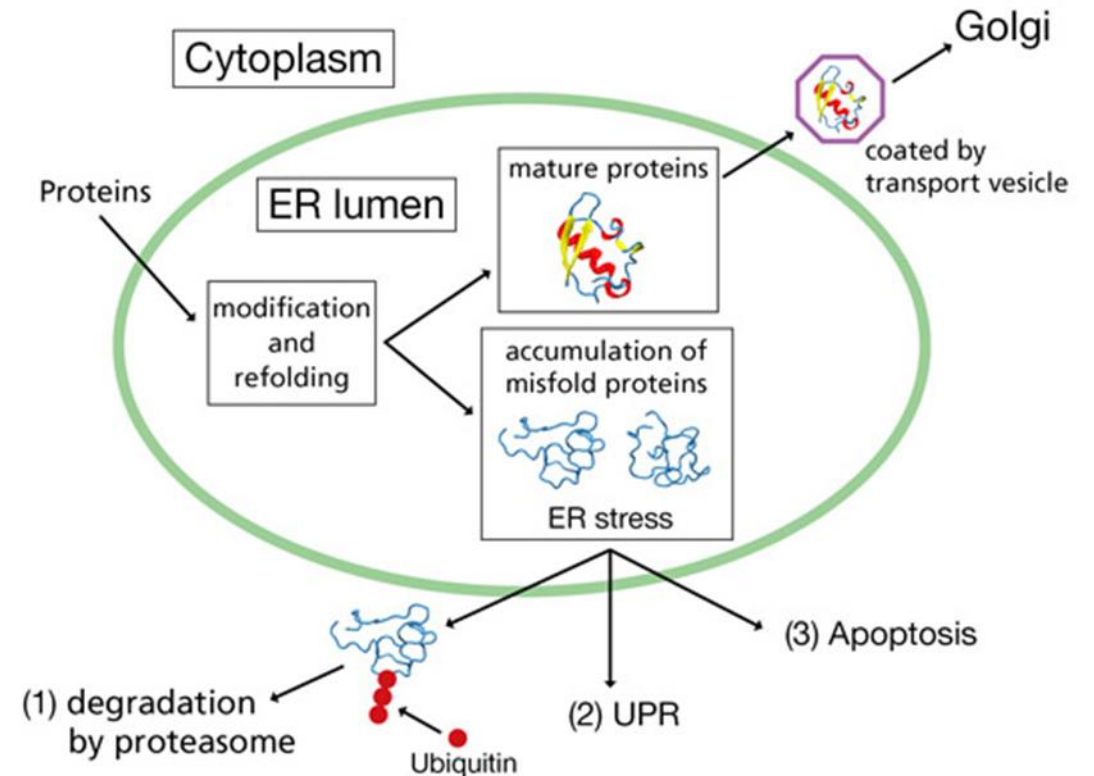
Sekundární selhání β buněk

- hyperglykemie indukuje
 - oxidativní stres
 - stres endoplasmatického retikula (viz dále)
- lipotoxicita
 - krátkodobé zvýšení volných mastných kyselin (NEFA) stimuluje sekreci inzulínu
 - dlouhodobě vysoká koncentrace NEFA (které provází manifestní DM), zejm. nasycených (palmitát), vede k supresi sekrece inzulínu a zániku B-buněk
 - \uparrow ceramid \rightarrow **apoptóza**

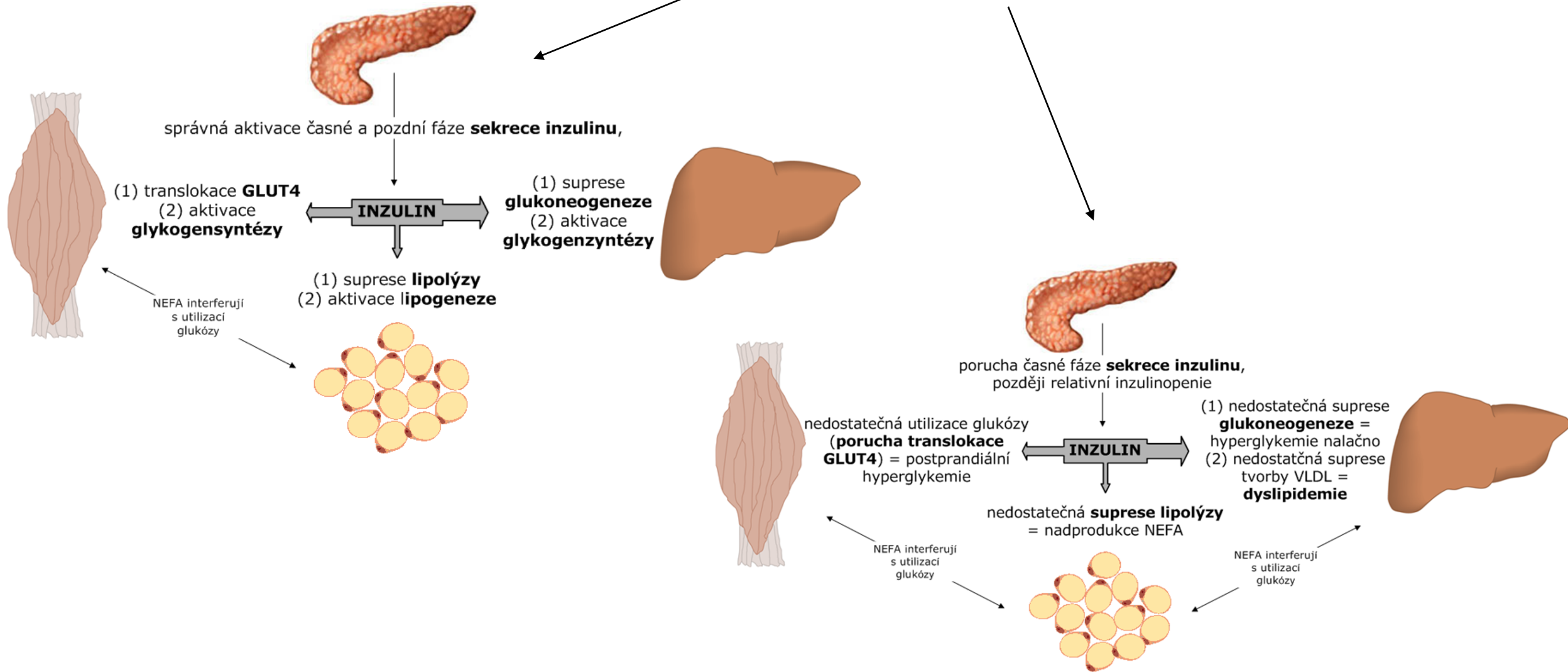


Stres endoplazmatického retikula

- organela, kde dochází k posttranslačním modifikacím proteinů, oligomerizaci, skládání (foldingu), ...
- soubor všech možných vlivů, které vyvádějí ER z homeostázy, což se projeví zejména hromaděním proteinů, které neprošly „foldingem“
 - vč. inzulinu v β -buňkách
- jako odezva se spustí signální dráhy, které se souhrnně označují jako unfolded protein response (UPR)
 - výsledkem je zpomalení translace mRNA, degradace malfoldovaných proteinů, zvýšení exprese chaperonových genů a udržení oxidativního prostředí v ER
 - v případě selhání regulačních mechanismů je spuštěna apoptóza



Souhrn hlavních fyziologických metabolických efektů inzulínu a jejich abnormality při DM



Další typy DM

- **LADA** (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) = **slow-onset T1DM**
 - diagnóza > 30 let věku, zpravidla mylně jako T2DM
 - zpočátku dobře kontrolovatelný dietou a PAD, nevede k diabetické ketoacidóze
 - postupně však závislost na inzulinu (měsíce – 1 rok)
 - pozitivní protilátky (autoimunita), nízký C-peptid
 - negativní rodinná anamnéza T2DM
- **MODY** (Maturity-onset diabetes of the young) – cca 5% T2DM
 - skupina **monogenních** diabetů s familiárním výskytem a dobře definovaným mendelistickým způsobem dědičnosti (zpravidla AD), časnou manifestací (dětství, adolescenci či časná dospělost) a bez vztahu k obezitě
 - cca 6 typů (MODY1-6)
 - patofyziologie: geneticky podmíněná **dysfunkce β-buněk** ale dlouhodobě měřitelný C-peptid bez známek autoimunity
 - dvě podskupiny
 - MODY v důsledku mutací v **glukokináze** (MODY2)
 - glukokináza = “glukózový senzor” (vázne uvolňování a produkce inzulinu)
 - 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 inzulinu a proliferace a diferenciace β-buněk

MODY	lokus	gen	produkt	prim. defekt	závaž
		<i>HNF4A</i>	hepatocyte nuclear factor-4 α	pankreas	vysoká	časté
		<i>GCK</i>	glukokináza	pancreas/játra	mírná	vzácně
		<i>TCF1 (HNF1A)</i>	hepatocyte nuclear factor-1 α	pancreas/ledviny	vysoká	časté
		<i>IPF1</i>	insulin promoter factor-1	pancreas	vysoká	?
5	17q	<i>TCF2 (HNF4B)</i>	hepatocyte nuclear factor-1 β	pancreas/ledviny	vysoká	renální
6	2q32	<i>NEUROD1</i>	NEUROD1	pankreas	vysoká	?

Shrnutí - základní charakteristiky T1DM, T2DM a MODY

	T1DM	T2DM	MODY
Nástup	mládí (výjimečně v dospělosti LADA)	dospělost	mládí
Gen. predispozice	ano (oligogenní)	ano (polygenní)	ano (monogenní)
Klinická manifestace	často akutní	pozvolná či náhodné zjištění	pozvolná
Autoimunitní proces	ano	ne	ne
Inzulinová rezistence	ne	ano	ne
Závislost na inzulinu	ano	ne	ne
Spojení s obezitou	ne	ano	ne





AKUTNÍ MANIFESTACE A DLOUHODOBÉ DŮSLEDKY (KOMPLIKACE) DIABETU

Q2: Jaký efekt má rostoucí hladina glukózy v plazmě ???

OSMOLARITA = 2 Na⁺ + urea + glukóza

$$275 - 295 = 2 \times 140 + 2.5 + 5$$

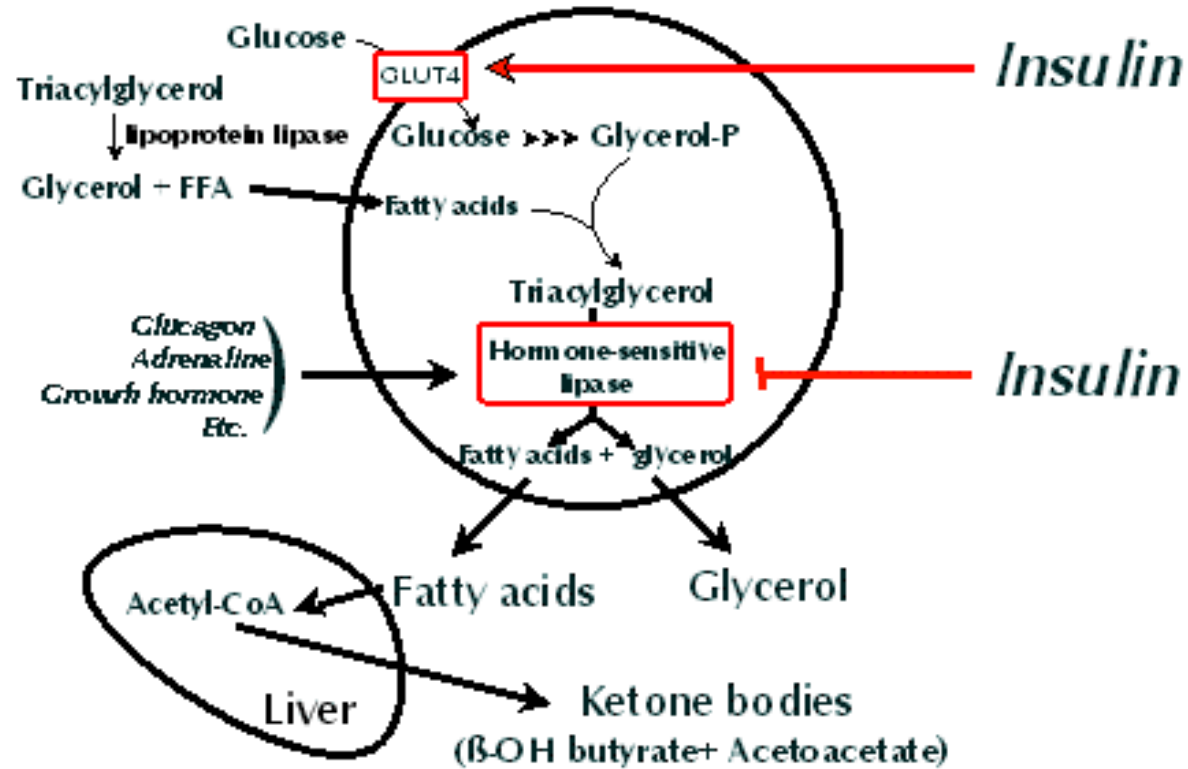
$$> \mathbf{300} = 2 \times 140 + 2.5 + \mathbf{35}$$

Klinický obraz manifestního DM

- důsledkem vzestupu **osmolarity** krve, **osmotické diurézy** a **dehydratace**
 - klasické příznaky
 - polyurie (nokturie)
 - žízeň
 - polydipsie
 - únavnost a malátnost
 - přechodné poruchy zrakové ostrosti
 - další příznaky
 - časté infekce močového ústrojí a kůže
 - zvýšená kazivost chrupu a paradentóza
- extrémní hyperglykemie (>40 mmol/l, osmolalita >350 mosmol/l)
 - **diabetická ketoacidóza**
 - hyperketonemie, metabolická acidóza a hyperglykemie
 - **hyperosmolární neketoacidotická hyperglykemie**
 - hyperglykemie, dehydratace a prerenální uremie bez výrazné ketoacidózy
 - **laktátová acidóza**
 - terapii biguanidy (typ perorálních antidiabetik)
 - přidruženými hypoxickými stavy (sepsa, šok, srdeční selhání)

Diabetická ketoacidóza

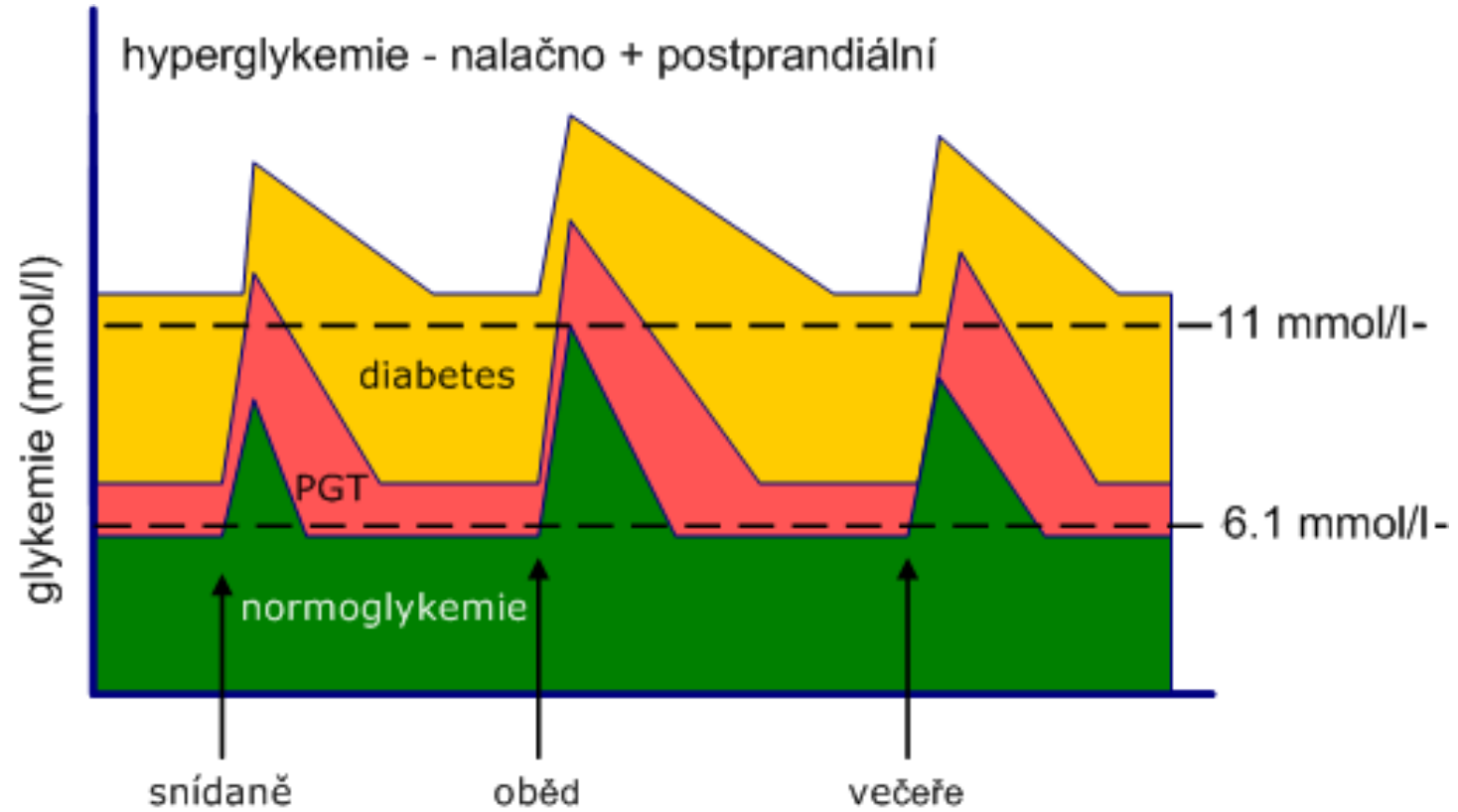
Insulin action in adipocytes and ketogenesis in liver



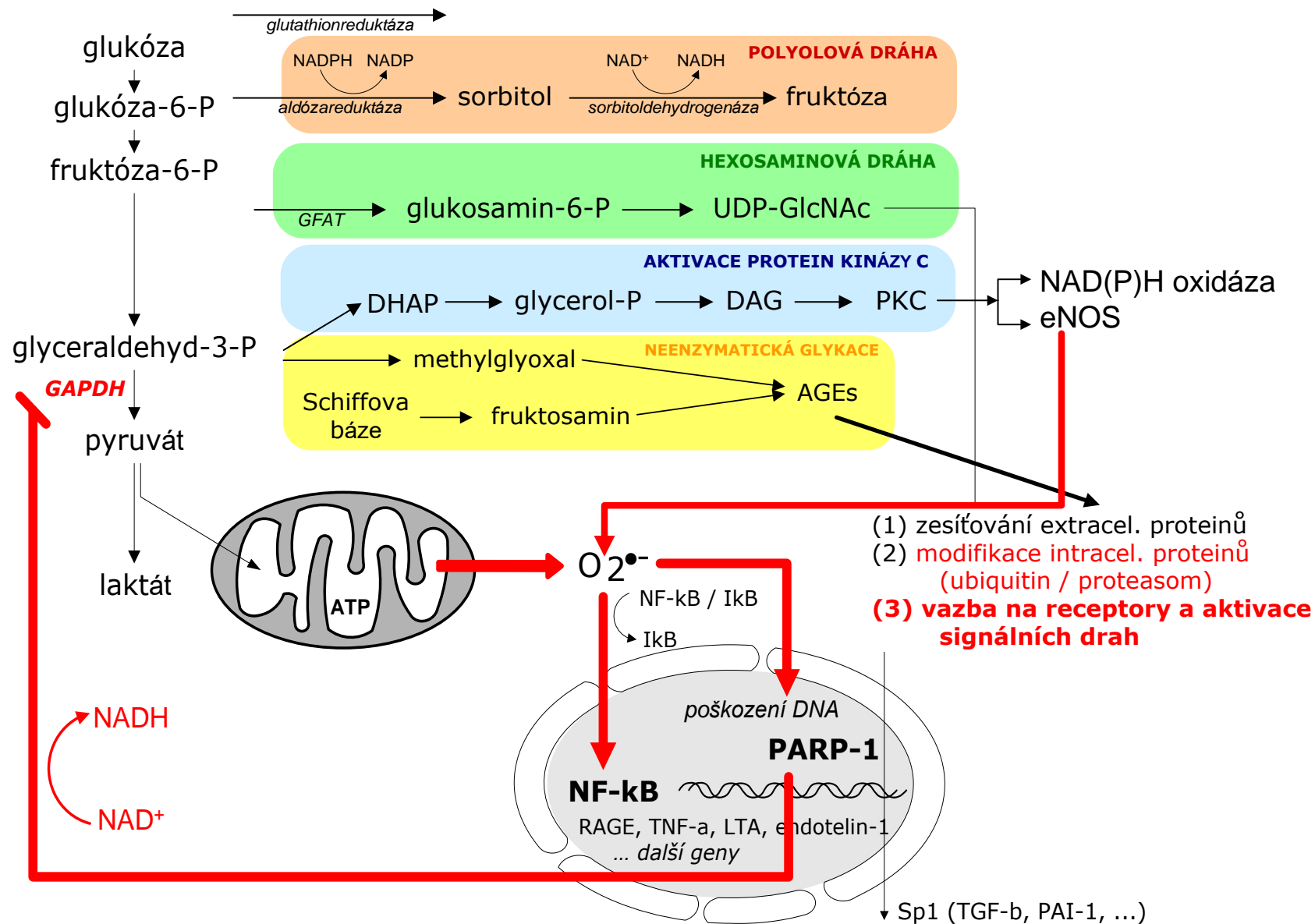
Pozdní projevy (komplikace) DM

- mikrovaskulární – specifické
 - diabetická retinopatie
 - diabetická nefropatie
 - diabetická neuropatie
 - senzorická, motorická, autonomní
- makrovaskulární – nespecifické
 - akcelerace nemoci velkých tepen
 - ICHS, ICHDK, COM
- kombinované
 - diabetická noha
- další
 - parodontitida, katarakta, glaukom, makulární edém

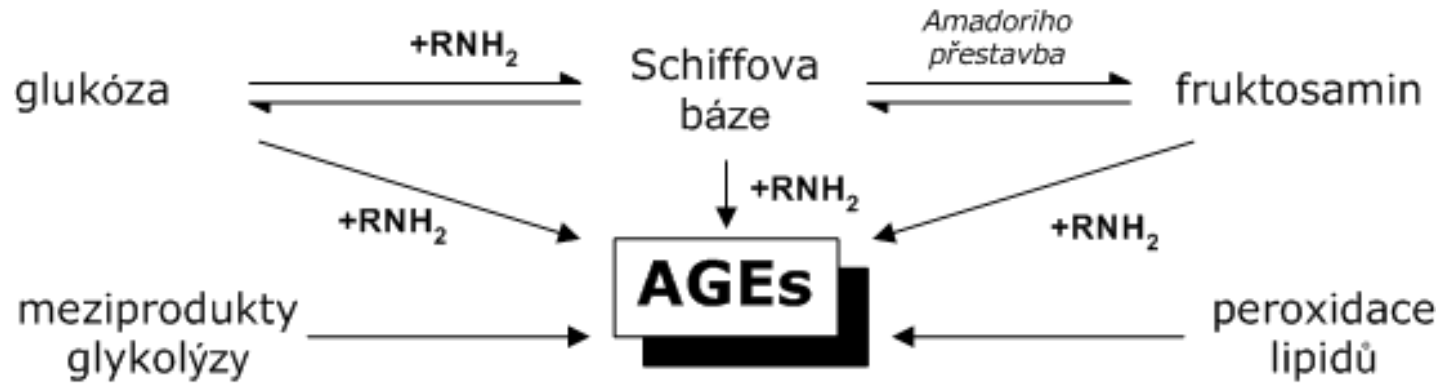
Chronická hyperglykemie



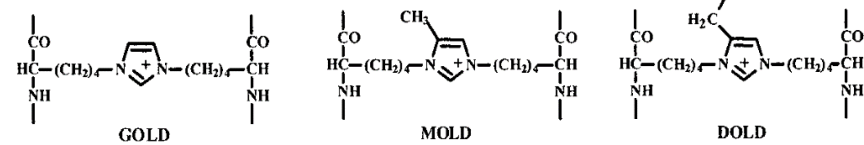
Patogeneze komplikací



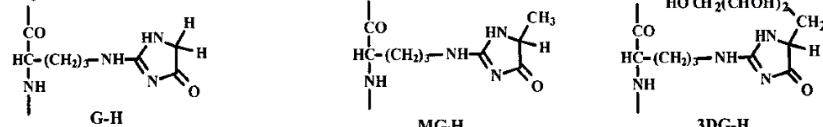
Pokročilé produkty glykace (AGEs)



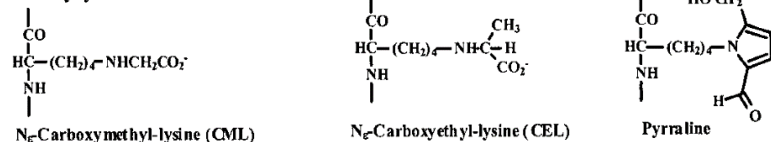
Bis(lysyl)imidazolium crosslinks



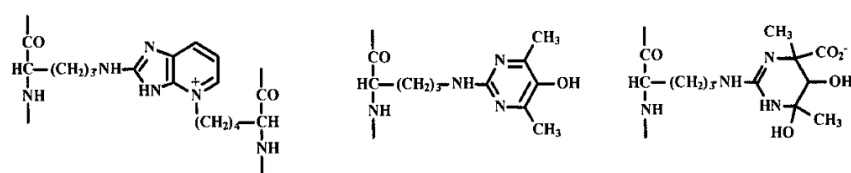
Hydroimidazolones



Mondysyl adducts



Others:



- zesíťovatění extracelulárních proteinů
- modifikace intracelulárních proteinů a DNA
 - ubiquitin/proteasom
- vazba na receptory a aktivace signálních drah

Maillardova reakce – AGEs v dietě



- AGEs jsou podobné produktům Maillardovy reakce (MRP) vznikajícím při tepelné úpravě potravin
 - cukr + bílkovina
- Louis Camille Maillard (1878 - 1936)
 - popsal reakce probíhající při tepelné úpravě potravy (“browning”), která vede k tvorbě MRP (=AGEs)
 - ovlivňují chuťové vlastnosti, vzhled, vůni, životnost
 - biologické vlastnosti MRP
 - pozitivní – melanoidiny, polyfenoly
 - negativní – akrolein (karcinogen)



Kinetika AGEs v organismu

