

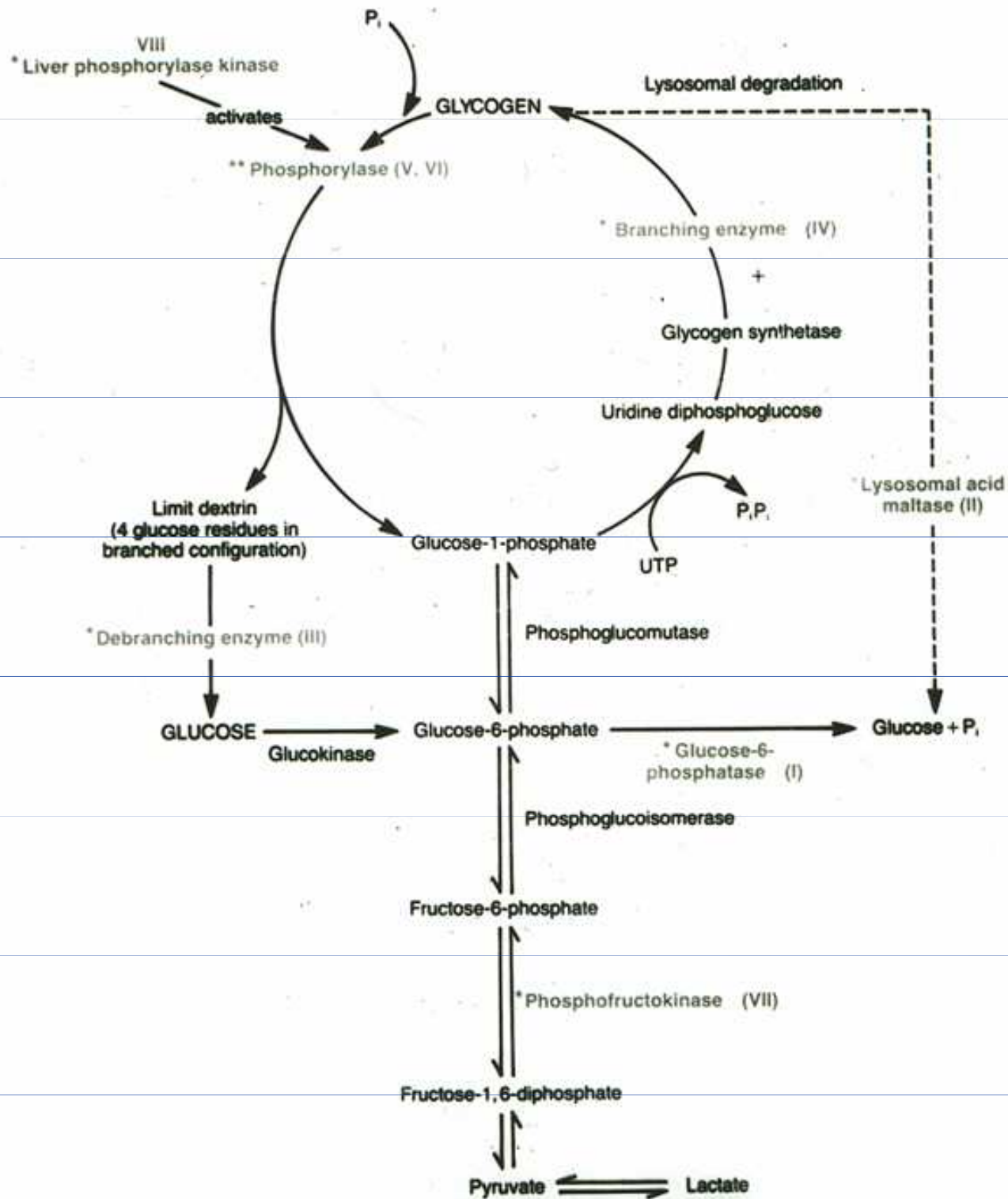
Adaptace

Poruchy metabolismu glycidů

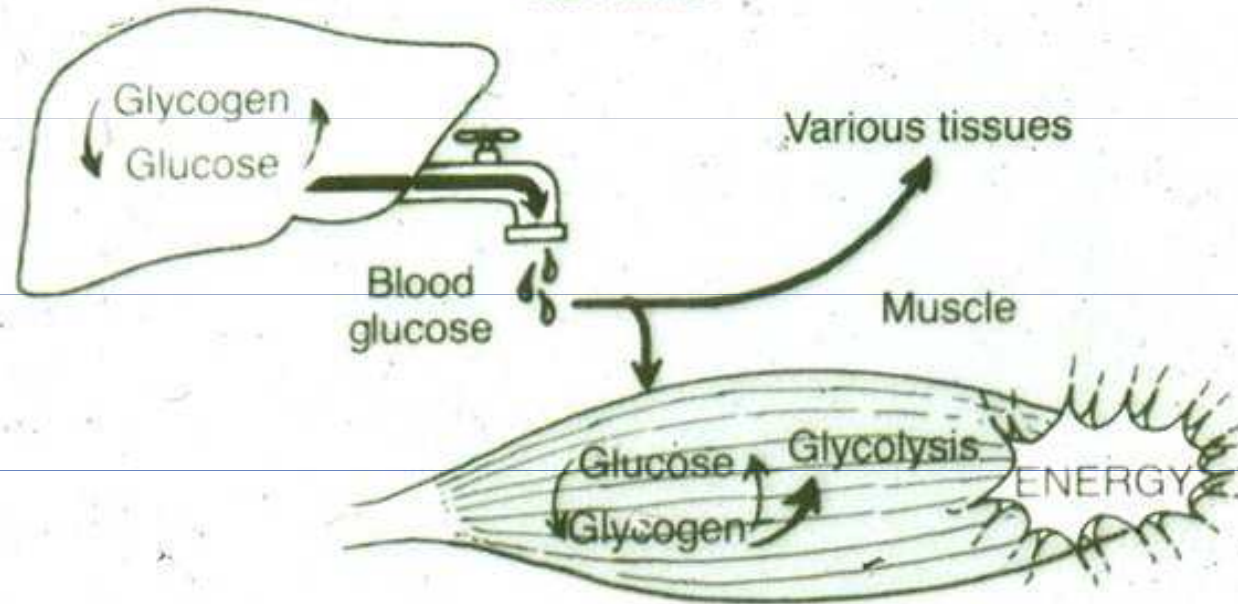
Glykogenózy

Představují skupinu střádacích chorob které jsou důsledkem enzymatického deficitu účastnících se syntézy nebo postupné degradace glykogenu. Jednotlivé typy jsou nejlépe pochopitelné podle postavení deficitního enzymu v těchto metabolických dráhách.

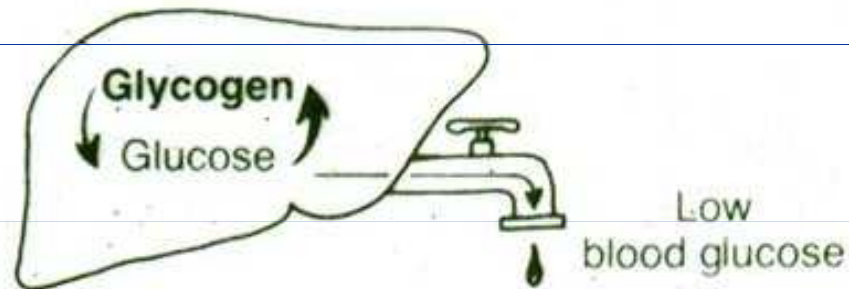
Metabolické dráhy:



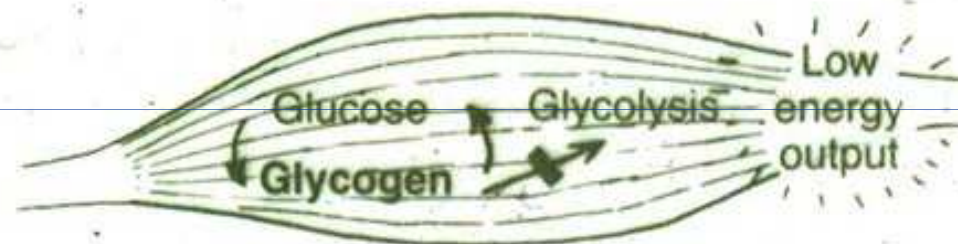
NORMAL



GLYCOGEN STORAGE DISEASE—HEPATIC TYPE



GLYCOGEN STORAGE DISEASE—MYOPATHIC TYPE



Základní typy glykogenóz

GLG 1 – Von Gierke (25% glykogenóz)

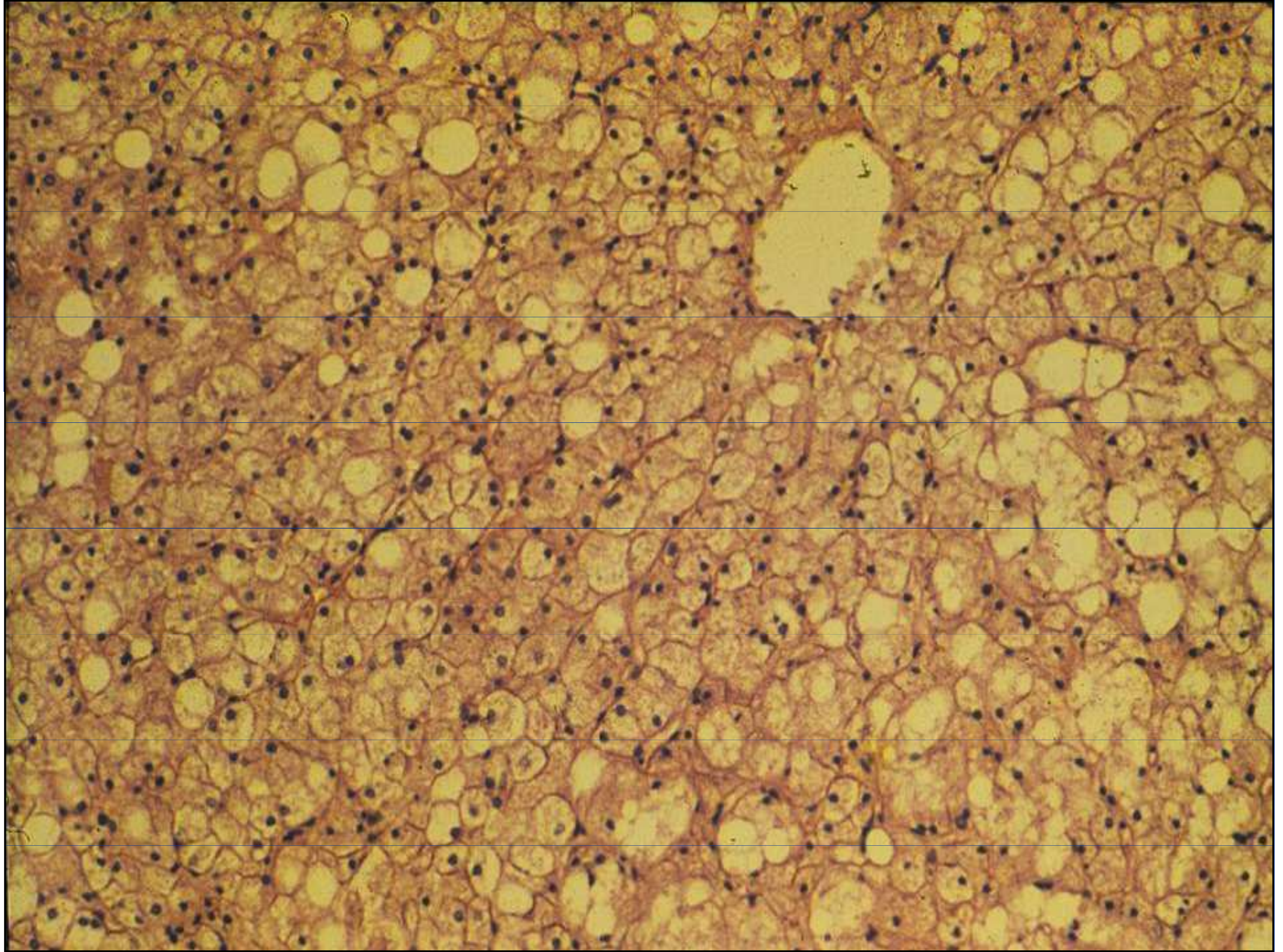
Autosomálně recesivní dědičnost

Deficit Glukoso-6-fosfatázy

Glykogen s normální strukturou

Klinika: hepatomegalie, hypoglykémie, laktacidóza

Patologie: steatosa jaterní, zmnožení glykogenu
v játrech a v renálních proximálních tubulech,
v hepatocytech negativní reakce na glukoso-6-
fosfatázu



GLG 2 – Pompe (15%)

Autosomálně recesivní dědičnost

Deficit 1,4-alfa glukozidázy (kyselá maltázy)

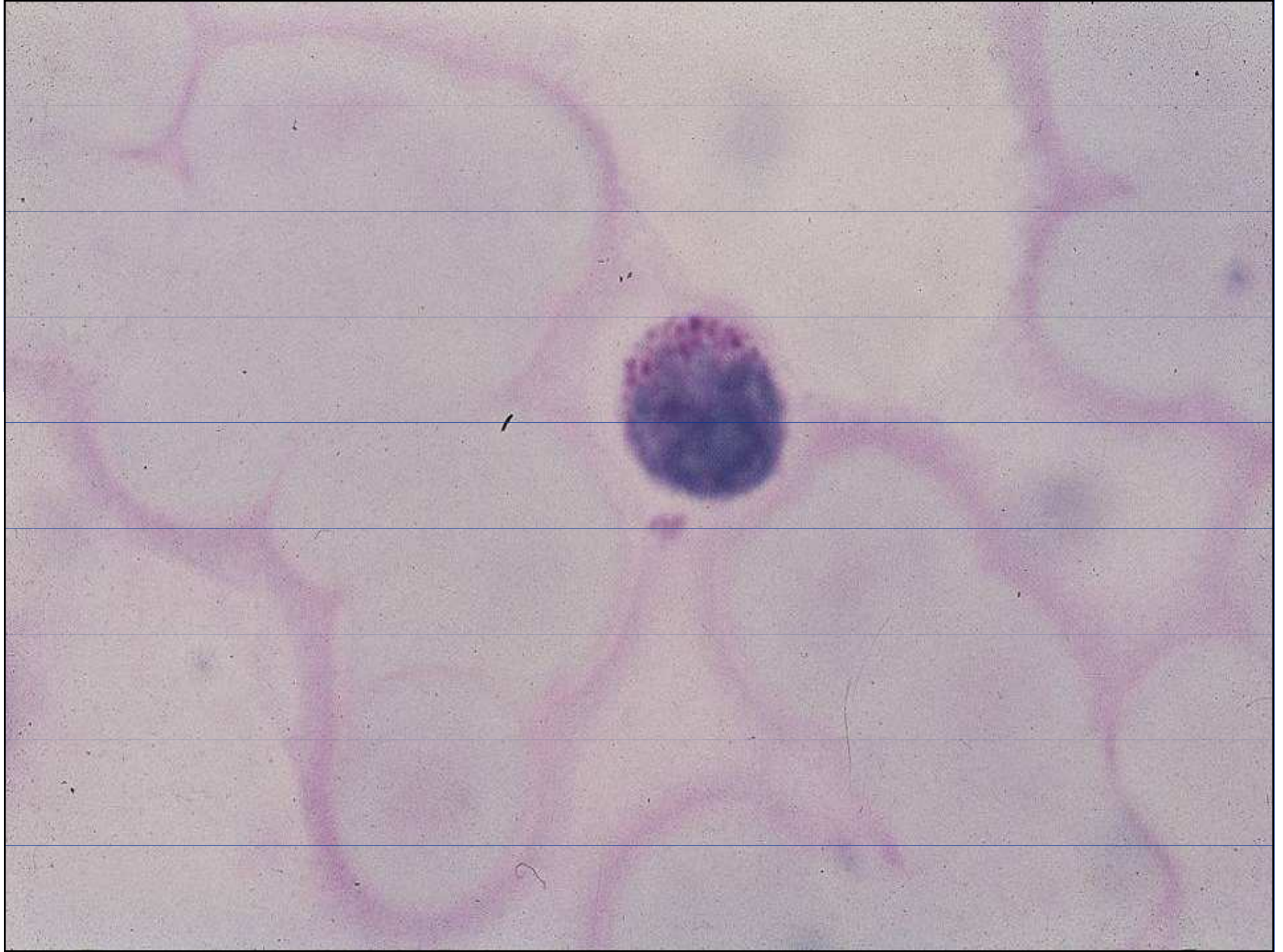
Normální struktura glykogenu

Klinika: Infantilní forma s převahou kardiomegalie, hypotonie, hepatosplenomegalie

Juvenilní forma přev. svalová slabost

Adultní forma: svalová slabost, respirační postižení

Patologie: většinou generalizované postižení s depozity glykogenu v myokardu, v kosterních svalech (vakuolární myopatie), v lymfocytech a dalších systémech



GLG 3 - Forbes (20%)

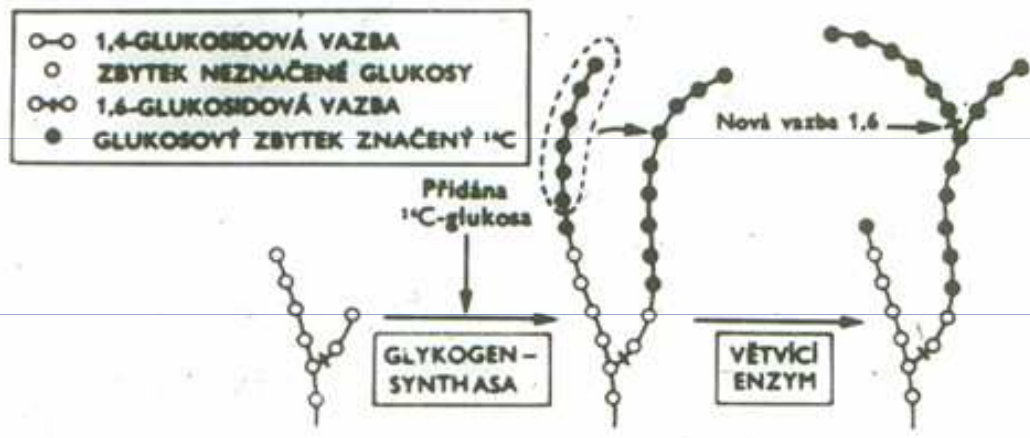
Autosomálně recesivní

Deficit amylo-1,6-glukozidázy (odvětvovač-debrancher)

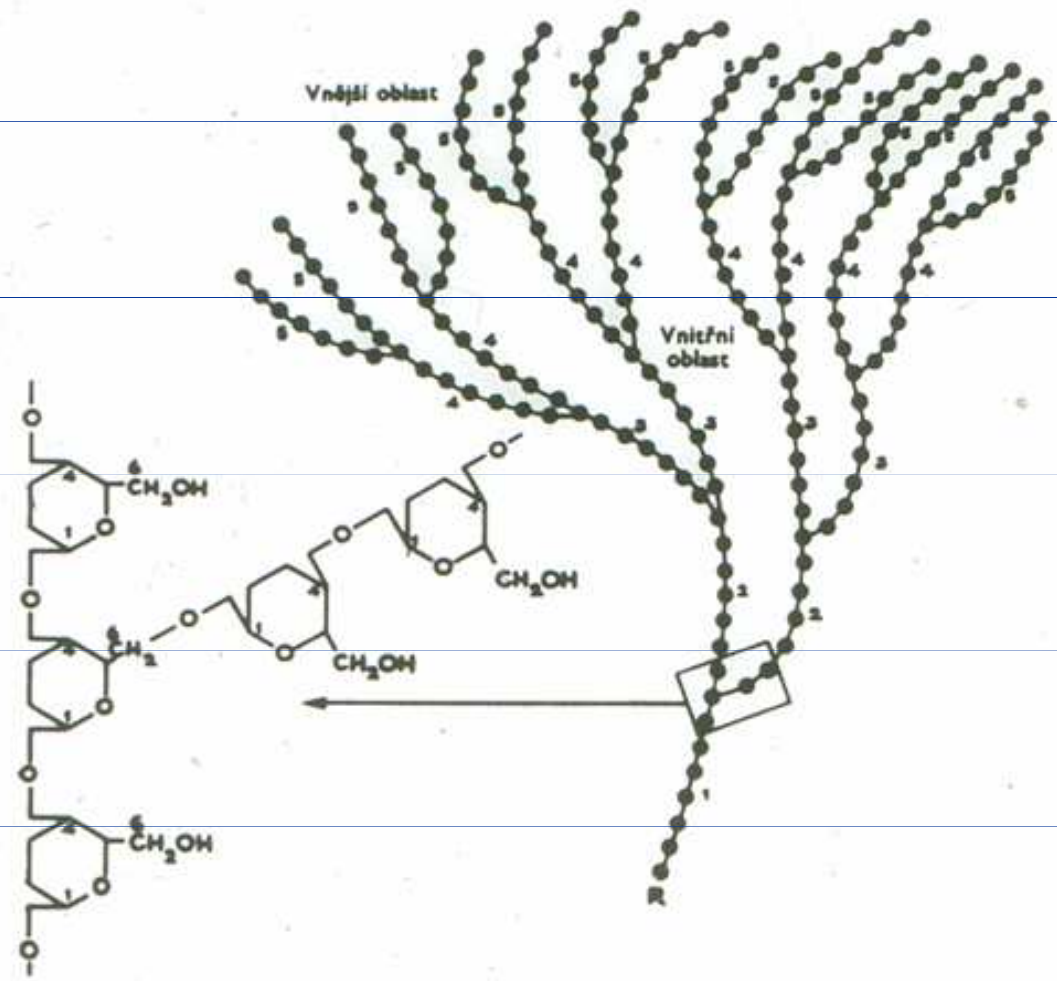
Glykogen abnormální, silně větvený (košatá koruna stromu)

Klinika: hepatomegalie, mírná hypotonie, hypoglykémie nalačno

Patologie: játra – obvykle mírná fibrosa, výjimečně až nodulární cirhosa, akumulace glykogenu v hepatocytech (silně rozpustný ve vodních roztocích, zcela vymizí digescí amylázou), kosterní sval s depozity glykogenu ve vláknech a sekundárním deficitem myofibril



a) Synthesa.



GLG 4 – Andersen (necelé 1%)

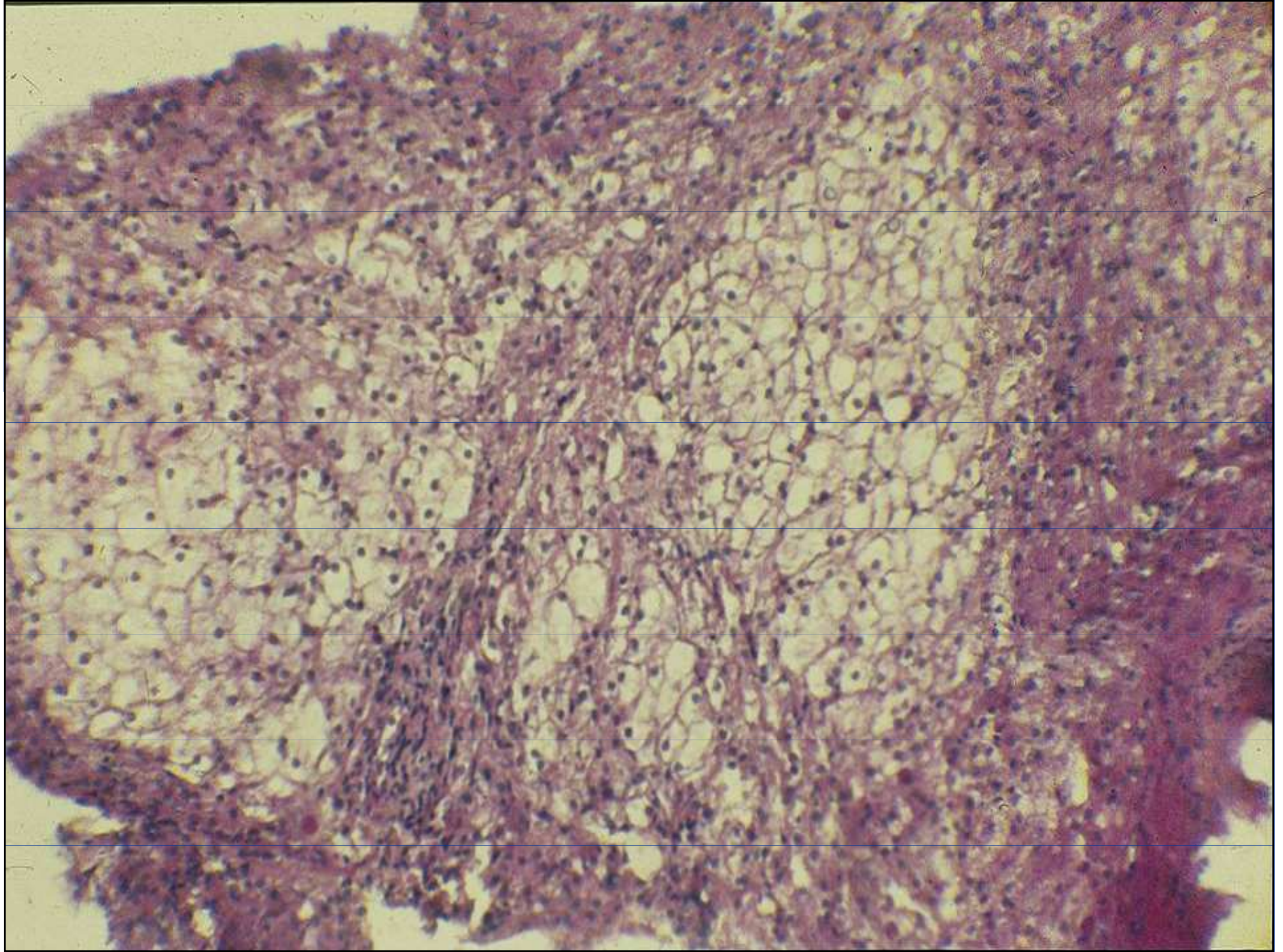
Autosomálně recesivní

Deficit 1,4-alfa-glukanglykosidázy (větvicí enzym-brancher)

Abnormálně dlouhé nevětvené řetězce

Klinika: hepatosplenomegalie, žloutenka

Patologie: jaterní cirrhosa, cholestáza, nenatravitelný, glykogen



GLG 5 McArdle (méně než 1%)

Autosomálně recesivní

Deficit myofosforylázy

Glykogen normální

Klinika: svalová slabost, křeče po cvičení a po námaze

Patologie: vakuolární myopatie s akumulací glykogenu a s negativní reakcí na fosforylázu ve svalových vláknech

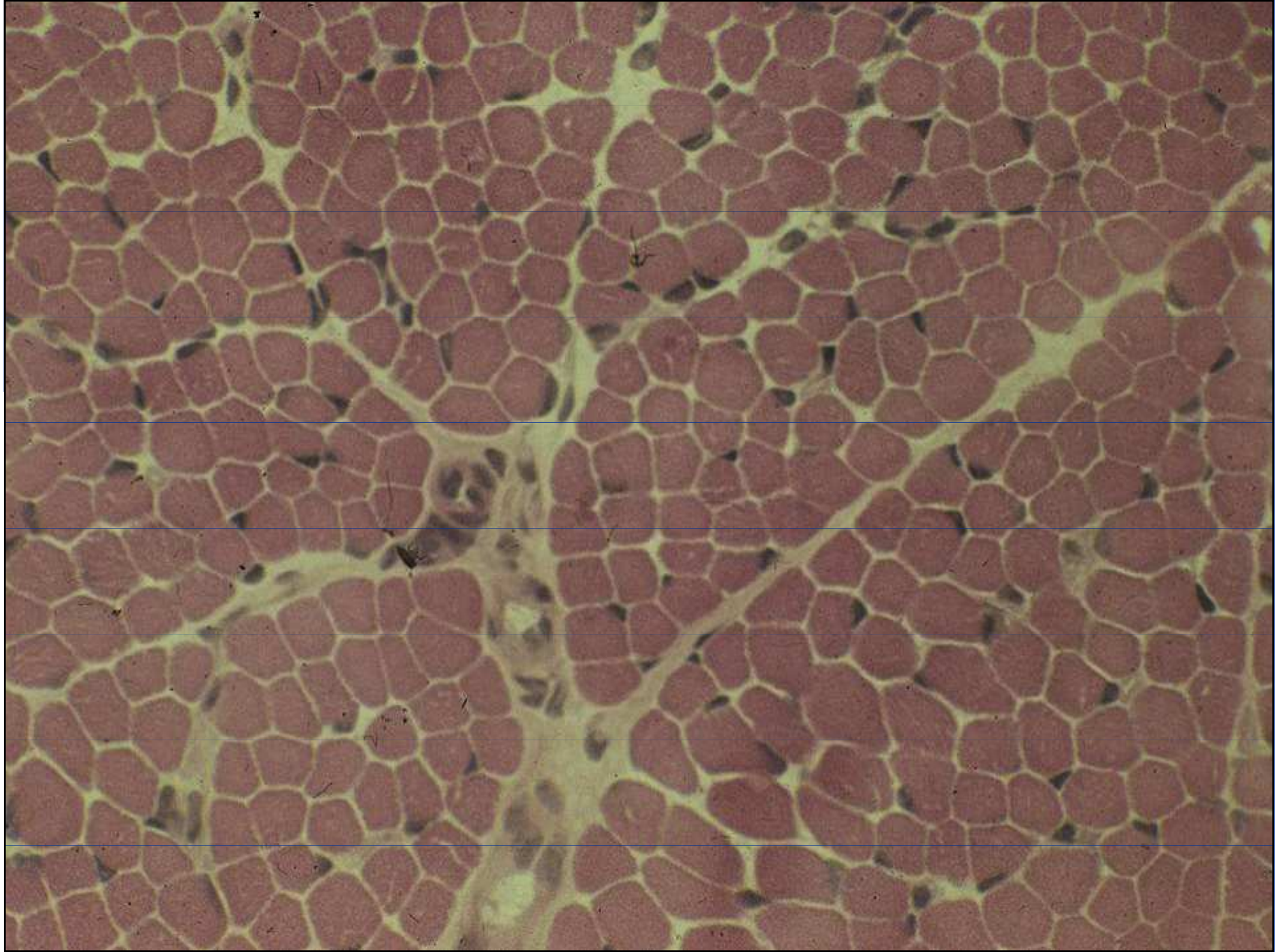
GLG 7 (1%)

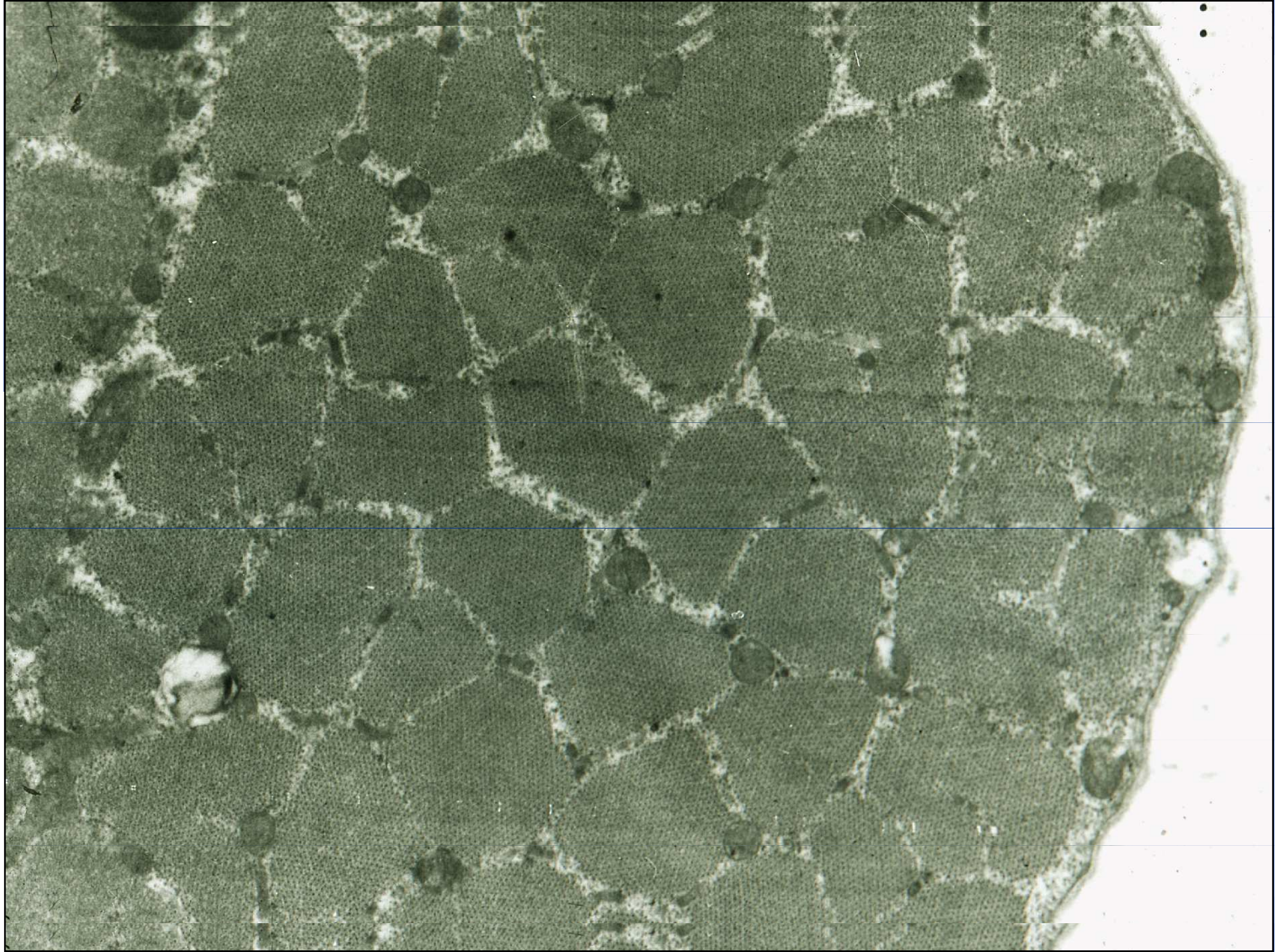
Deficit fosfofruktokinázy

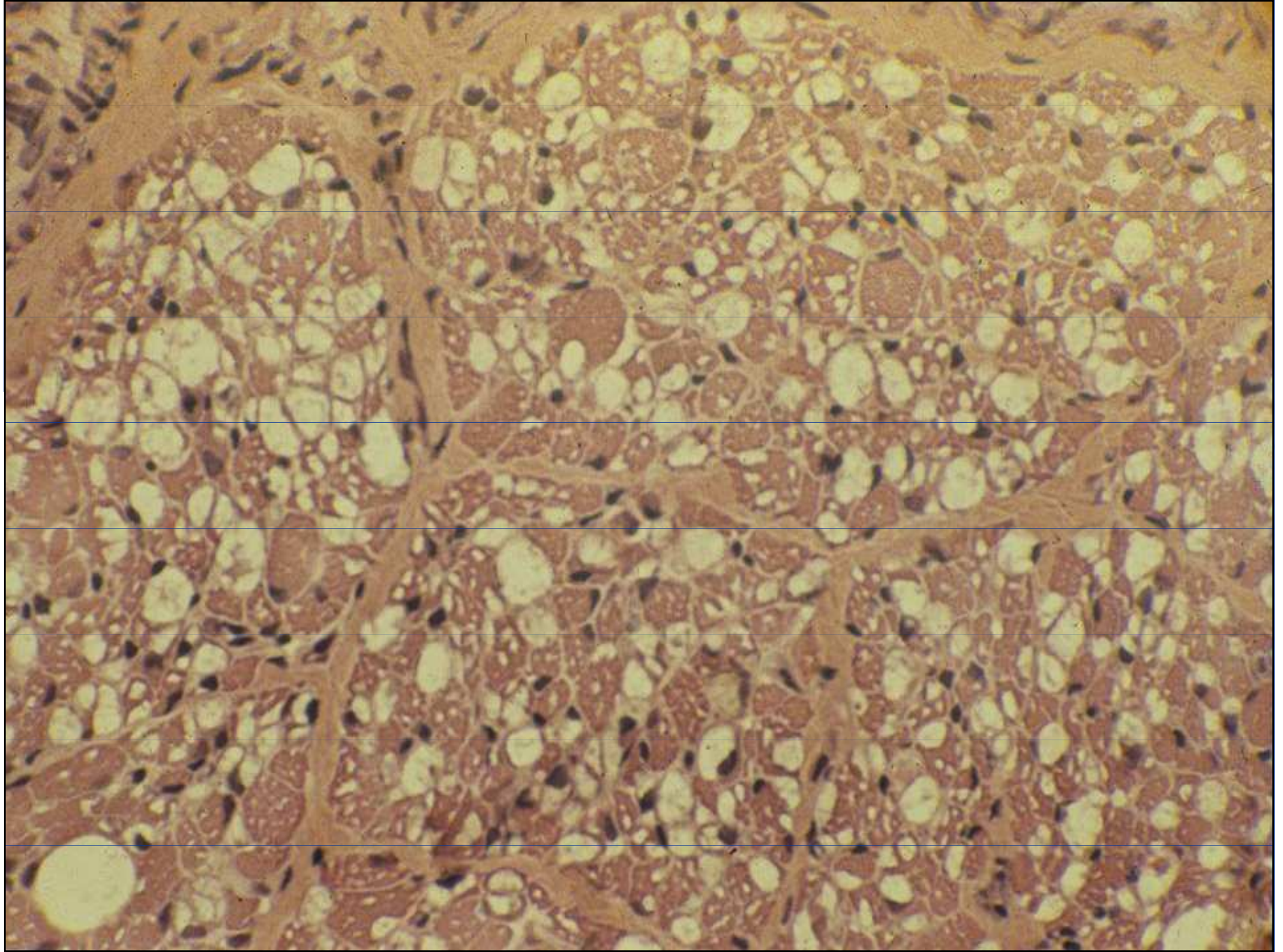
Glykogen normální

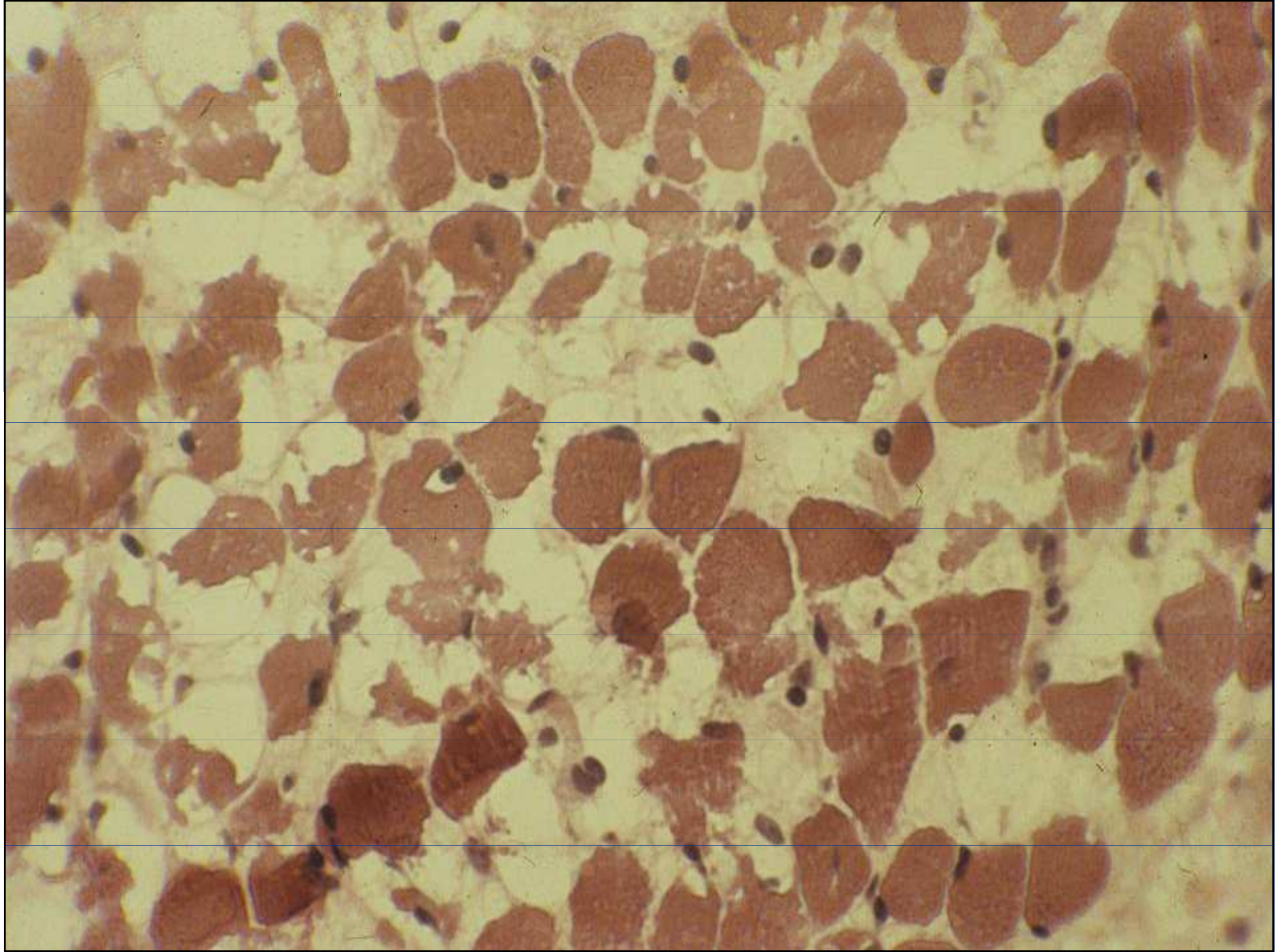
Klinika: svalová slabost a křeče po námaze (jako typ 5)

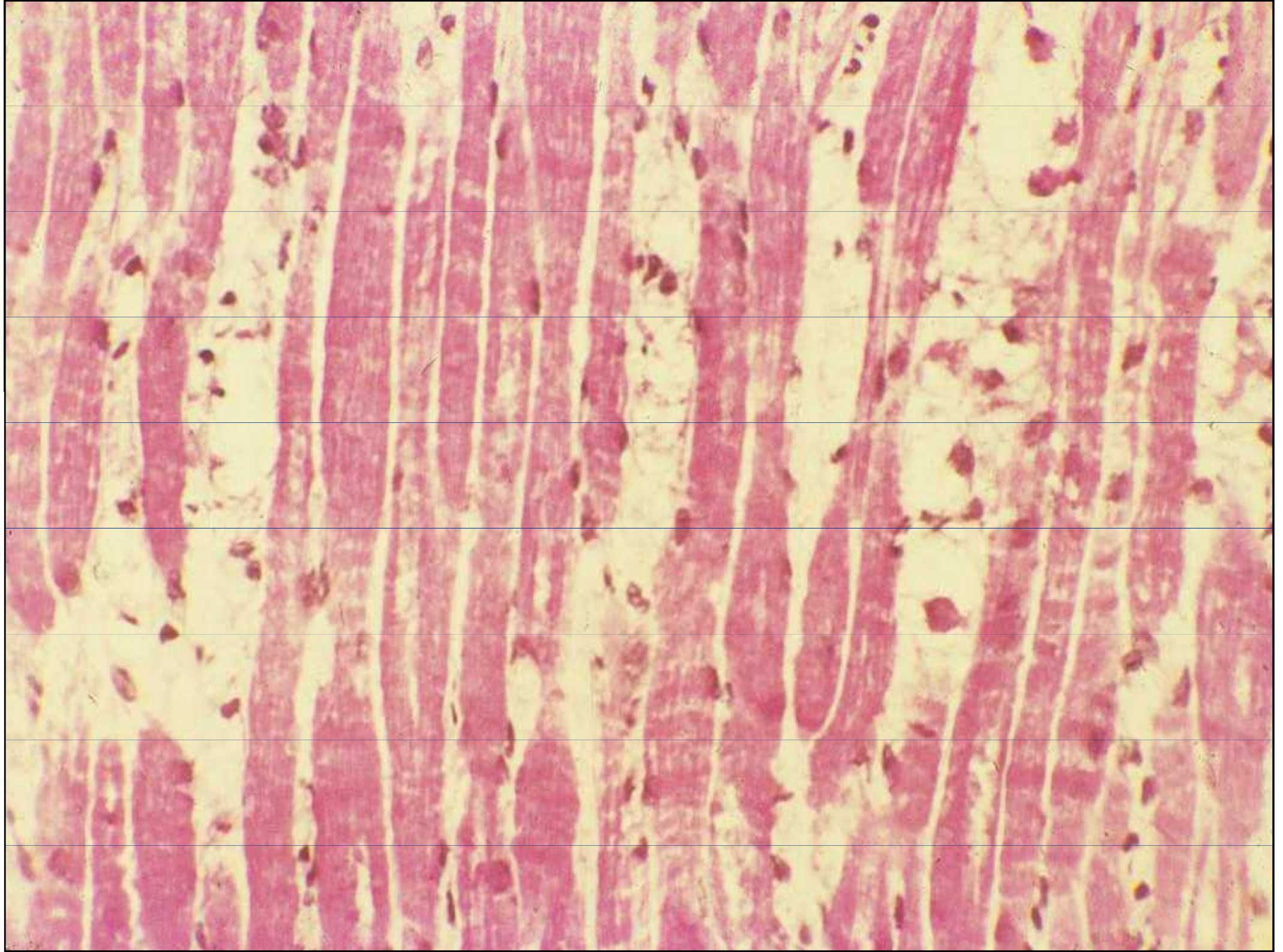
Patologie: vakuolární myopatie, negativní průkaz deficitního enzymu ve svalových vláknech

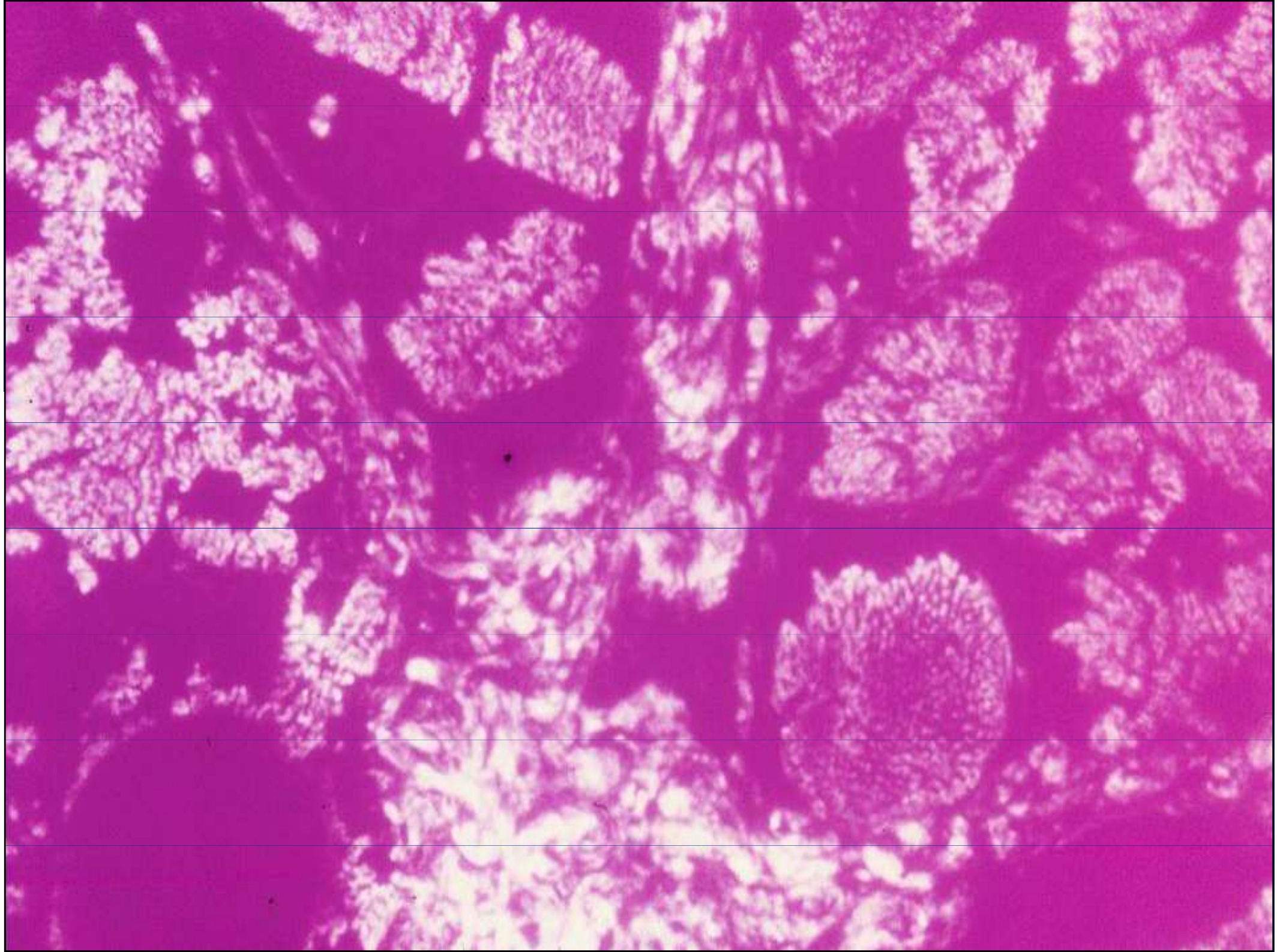


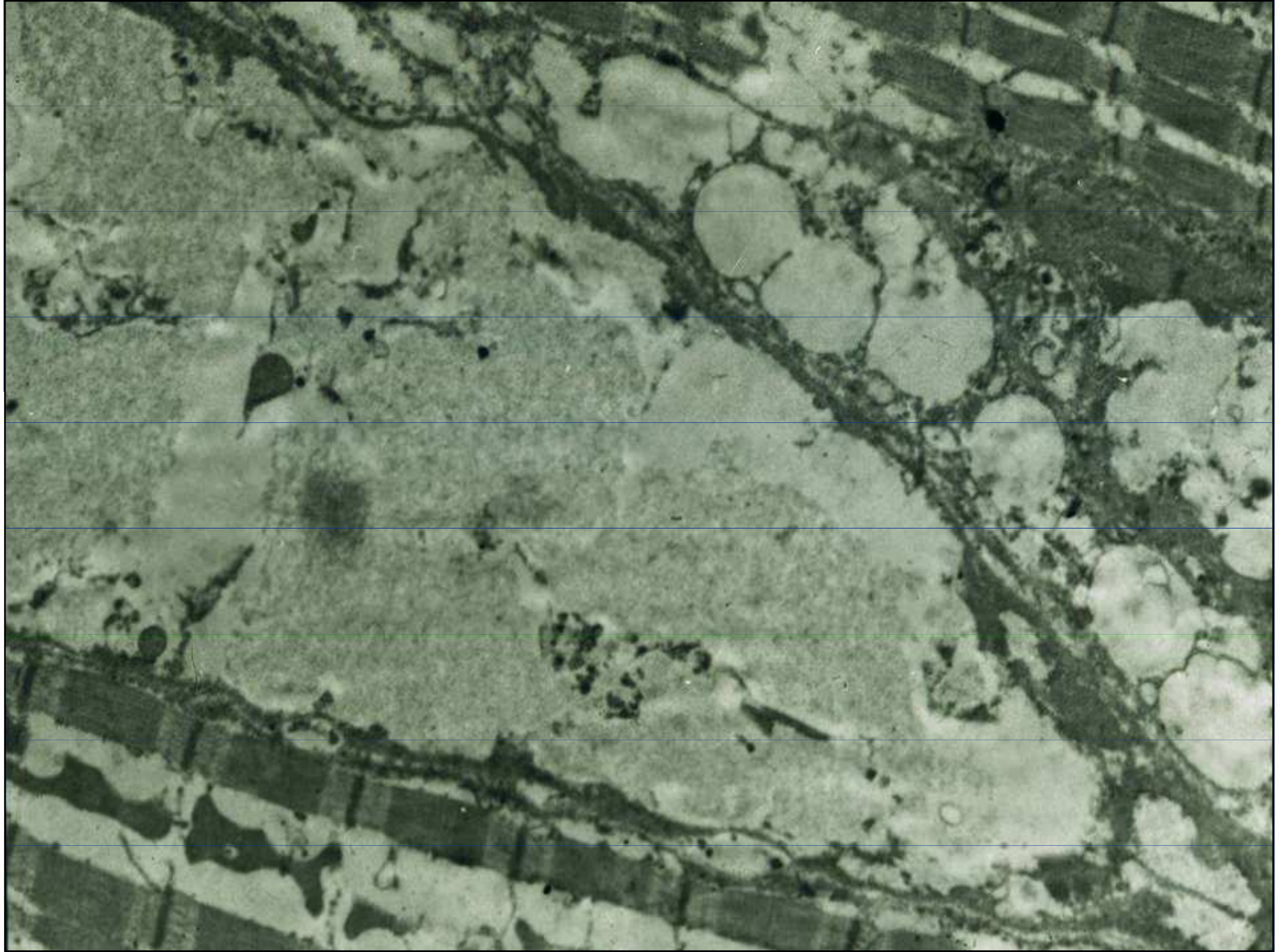












GLG 6 Hers (40%)

Autosomálně recesivní

Deficit jaterní fosforylázy

Glykogen normální

Klinika: hepatomegalie, mírná hypoglykémie na lačno

Patologie: v hepatocytech akumulace PAS+ glykogenu a kolísající množství sudanofilních lipidů

GLG 8 McKusick (1%)

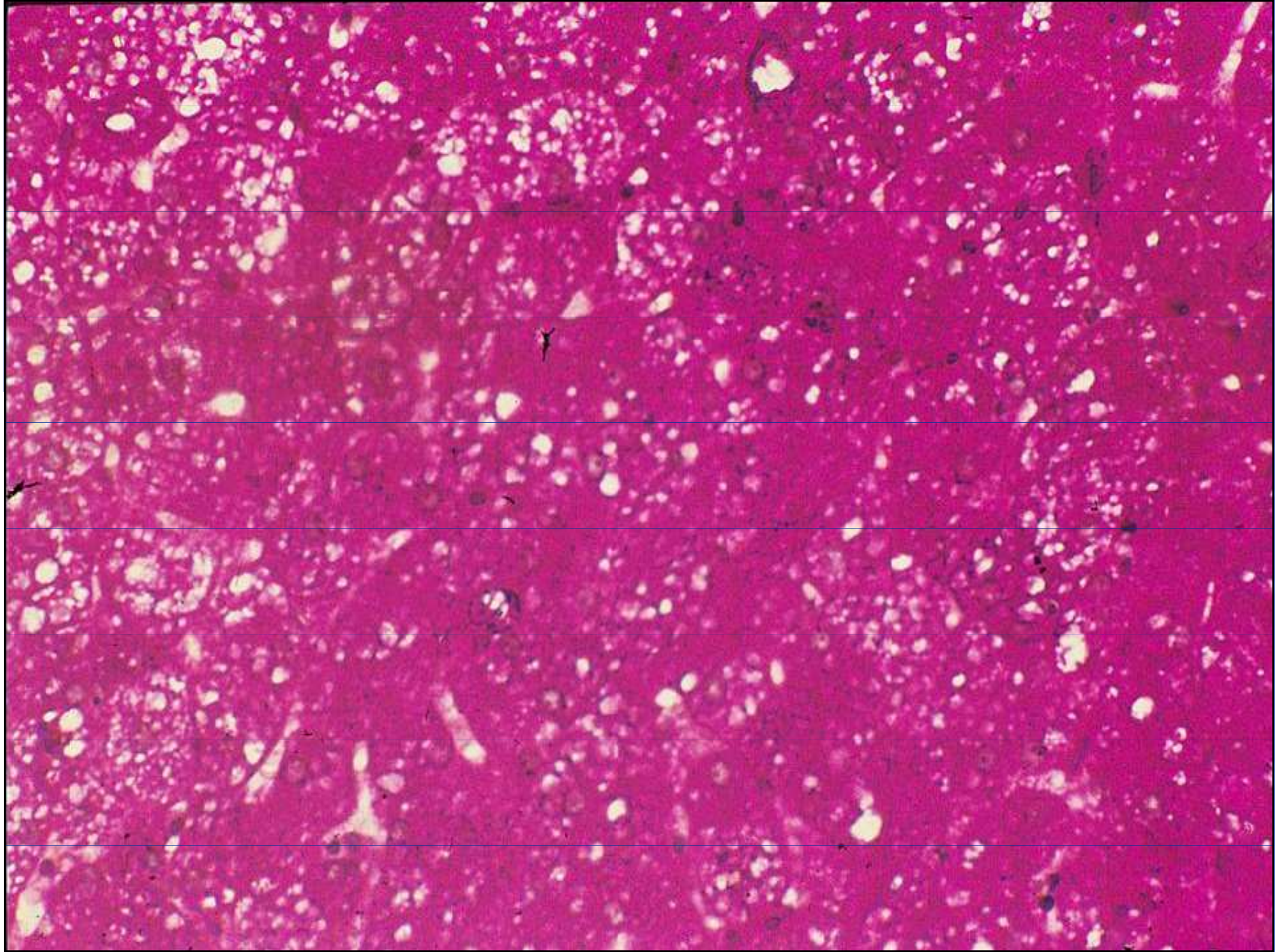
X-vázaná dědičnost

Deficit fosforylázy-kinázy

Glykogen normální

Klinika: hepatomegalie

Patologie: nadbytek glykogenu v játrech (viz typ 6)



Diabetes mellitus

----- metabolická porucha v níž je porušena utilizace glukózy s následnou hyperglykemií

Základním faktorem uvolňujícím glukózu z periferní krve je inzulin. Jeho účinky lze shrnout takto:

- (1) Usnadňuje vstup glykogenu do periferních buněk (svaly, játra, lipocyty)
- (2) Aktivuje glykogen syntázu a
- (3) podporuje lipogenezu, anabolismus proteinů a syntezu nukleových kyselin.

Nedostatek insulinu

--má za následek hyperglykémii, útlum lipogeneze vedoucí k mobilizaci depotního tuku a zvýšenou lipemii.

Porušená beta-oxidace mastných kyselin nevede k produkci CO_2 , ale jen ke hromadění mezi-
produktů – kyseliny acetoctové, beta-OH-
másečné a acetonu. \longrightarrow

Ketonémie a metabolická acidoza může vést k diabetickému komatu.

Hyperglykémie vede ke glykosurii, polyurii, dehydrataci a polydypsii

Table 19-2. TYPES OF DIABETES

PRIMARY (IDIOPATHIC) DIABETES

IDDM (insulin-dependent diabetes mellitus (type I))

NIDDM (non-insulin-dependent diabetes mellitus (type II))

Nonobese NIDDM

Obese NIDDM

Maturity-onset diabetes of the young (MODY)

SECONDARY DIABETES

Chronic pancreatitis

Postpancreatectomy

Hormonal tumors (e.g., pheochromocytoma, pituitary tumors)

Drugs (corticosteroids)

Hemochromatosis

Genetic disorders (e.g., lipodystrophy)

Table 19-3. TYPE I VS. TYPE II DIABETES

	IDDM (TYPE I)	NIDDM (TYPE II)
Clinical	Onset <20 years Normal weight Decreased blood insulin	Onset >30 years Obese Normal or increased blood insulin
	Islet cell antibodies	No islet cell antibodies
	Ketoacidosis common	Ketoacidosis rare
Genetics	50% concordance in twins HLA-D linked	90-100% concordance in twins No HLA association
Pathogenesis	Autoimmunity Immunopathologic mechanisms Severe insulin deficiency	Insulin resistance Relative insulin deficiency
Islet cells	Insulinitis early Marked atrophy and fibrosis Beta-cell depletion	No insulinitis Focal atrophy and amyloid Mild beta-cell depletion

DM I

----- je charakterizován deficitem beta buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu vedoucí k redukované nebo chybějící sekreci insulinu.

Patogeneticky se uplatňuje MHC (hlavní histokompatibilitní komplex): 95% pacientů exprimuje HLA-DR3 nebo HLA-DR4 nebo oba ve srovnání s jen 40% celé populace. Také DQ lokus bývá zmiňován v této souvislosti.

Autoimunitní reakce: krátce po začátku onemocnění se objevuje kolem L-ostrůvků kulatobuněčný lymfocytární infiltrát. Byly nalezeny cirkulující protilátky proti složkám beta buněk a proti insulinu. Avšak tyto protilátky nejsou příčinou destrukce beta buněk (původní domněnka), avšak ukazuje se, že jsou to sensibilizované T lymfocyty, které poškozují beta buňky a protilátky se objevují až v průběhu destrukce těchto buněk

Není však jasné, co spouští tuto reakci (viry rubeoly, coxakieviry, spalničky, chemické faktory???)

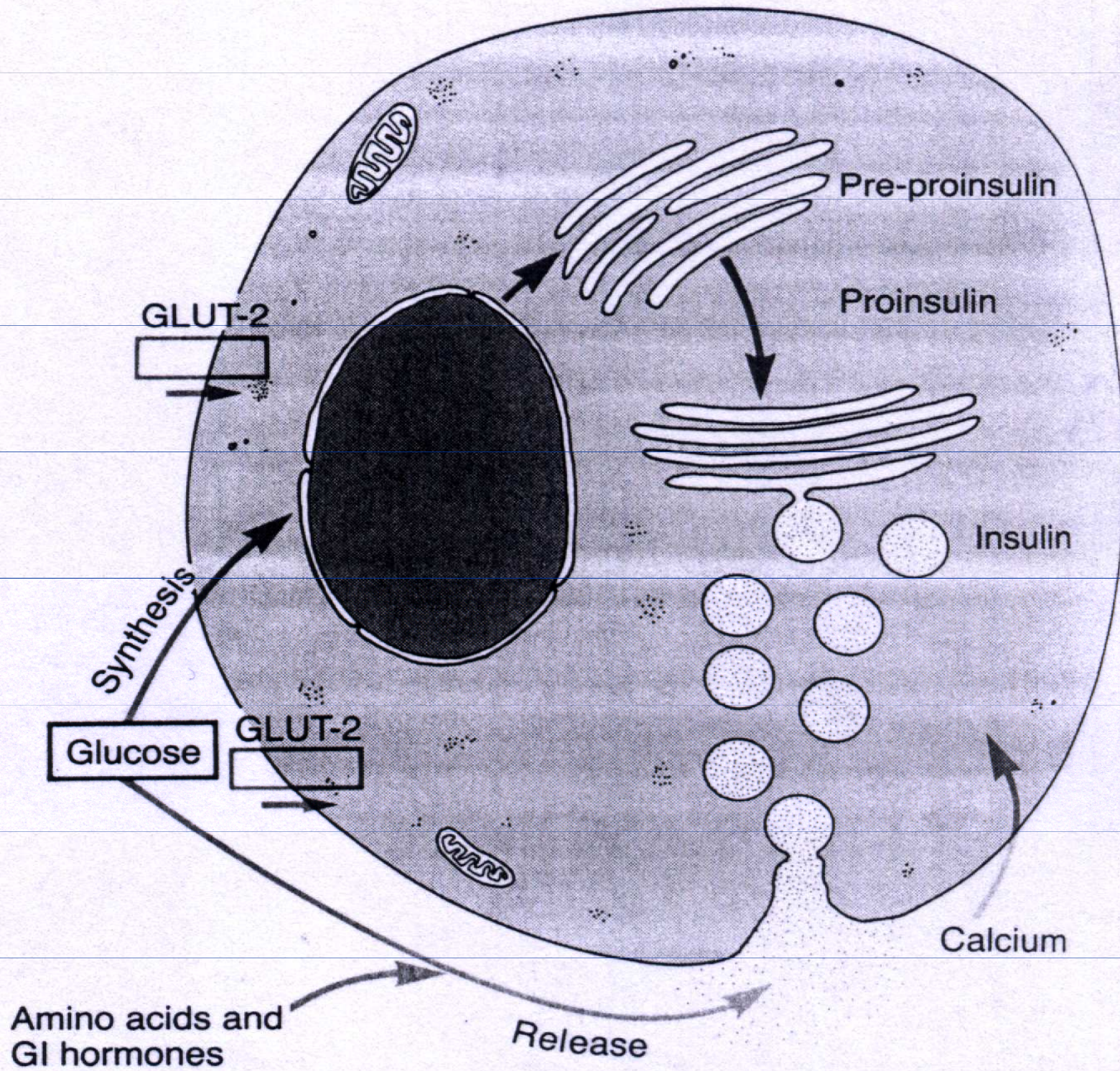
DM II

Patogeneze DM II :

Normální sekrece insulínu je stimulována zvýšenou hyperglykemií. Po jídle bohatém na glycidy vede absorpce glukózy k hyperglykémii do 10 mM, a hladina poklesne během asi dvou hodin na 5 mM (glykémie nalačno). Hyperglykémie stimuluje beta-buňky k sekreci insulínu a ten pak vstup glukosy do buněk. Současně glukagon utlumí uvolnění glukosy jaterními bb do oběhu.

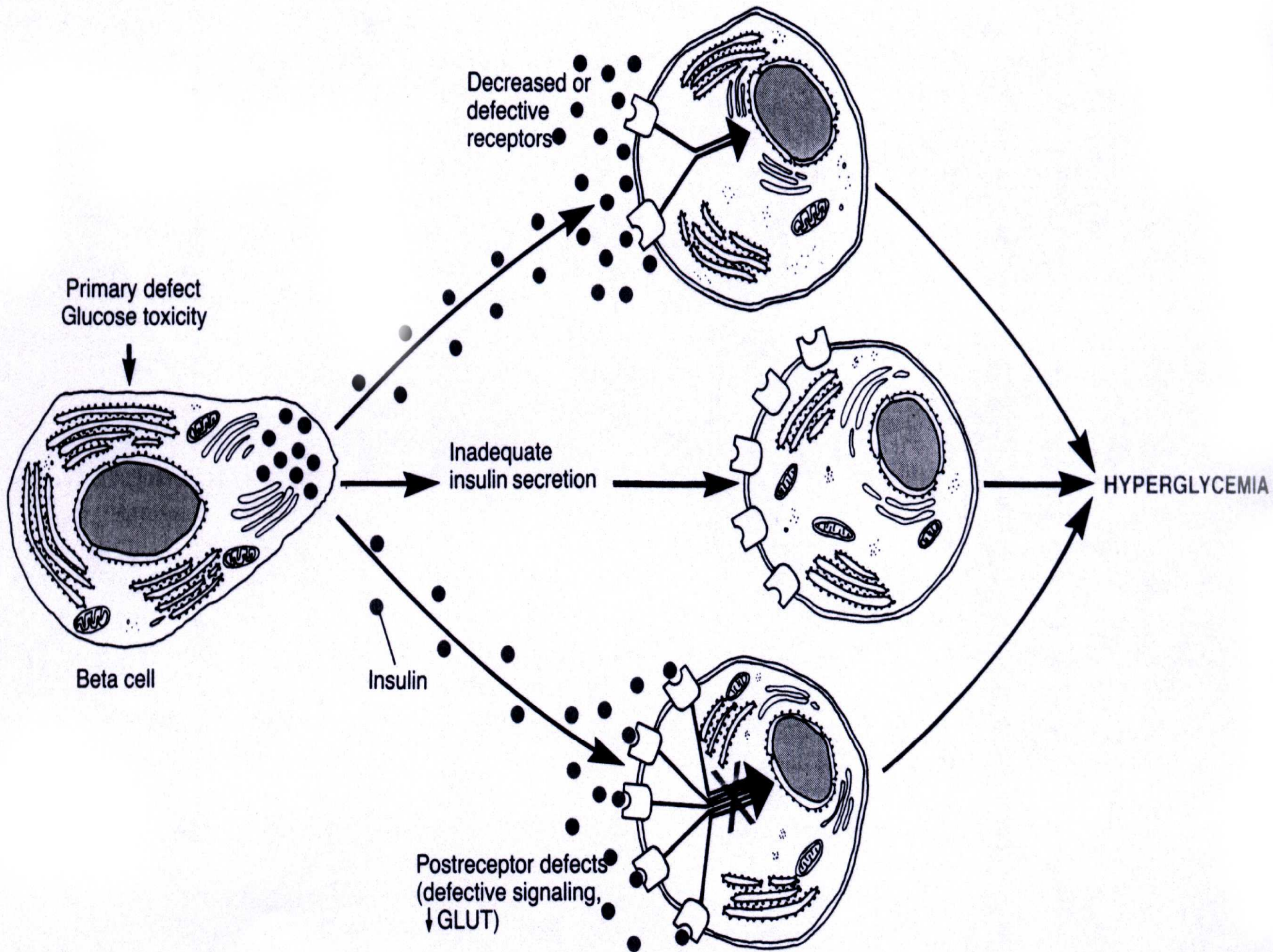
Pacienti s DM II mají porušenou responsi beta buněk na glukosovou stimulaci.

Deficit transportéru glukosy (GLUT-2) v plasmatické membráně beta buněk a jeho mRNA je jednou z příčin narušené responze na hyperglykémii



Diabetes mellitus

Někteří pacienti s DM II mohou mít normální či dokonce zvýšenou koncentraci insulinu v krvi v důsledku nedostatku receptorů pro insulin na buněčné membráně periferních buněk (adipocytů a svalových vláken) nebo nedostatečné intracelulární signalizace přítomnosti insulinu v krvi.



Jakými mechanismy ovlivní hyperglykémie tkáň a orgány:

Glykosylace proteinů

Glukosa se váže na aminokyseliny (lysin, valin) řady proteinů bez katalysátoru/enzymu, např. hemoglobin A1C. Používá se při hodnocení účinnosti léčby hyperglykémie (je kompenzovaná do 5% glykosylovaného Hb). Vazba na proteiny odpovídá za ztluštění vaskulárních basálních membrán u diabetu.

Polyolová cesta

Hyperglykémie vede k akumulaci sorbitolu a polyolu odpovídajících za postižení periferních nervů, etiny, čočky, aorty a ledvin

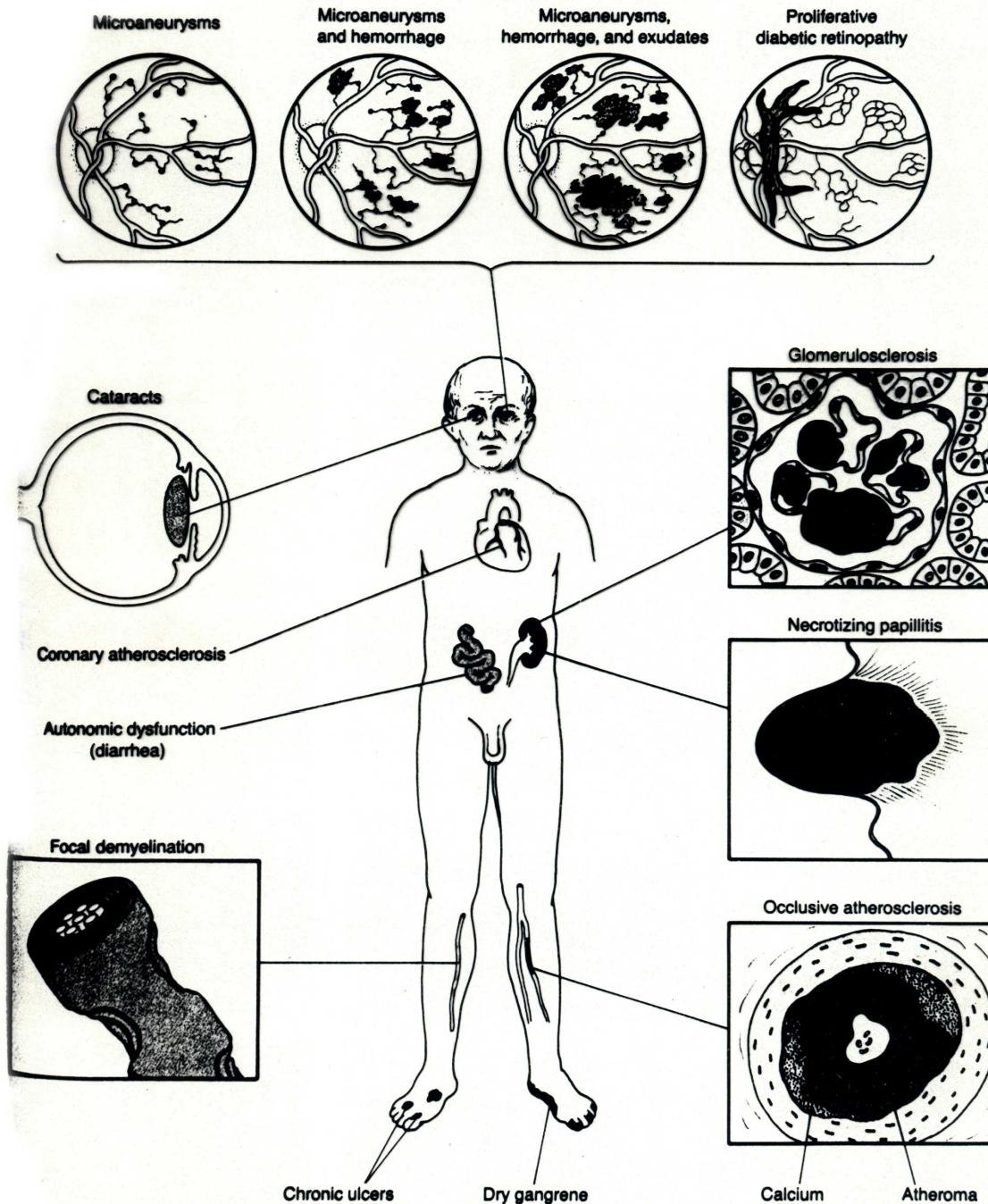


FIGURE 22-9
Secondary complication of diabetes. The effects of diabetes on a number of vital organs result in complications that may be incapacitating (cerebral and peripheral vascular disease), painful (neuropathy), or life-threatening (coronary artery disease, pyelonephritis with necrotizing papillitis).

Diabetes mellitus

Glykogenní infiltrace

LEDVIN - pars recta proximálního
ledvinného tubulu

JATER - ložiskovité nakupení glykogenu v
hepatocytech zčásti intranukleárně