

Poruchy metabolismu I – sacharidy

diabetes mellitus

Mgr. Katarína Chalásová, PhD.

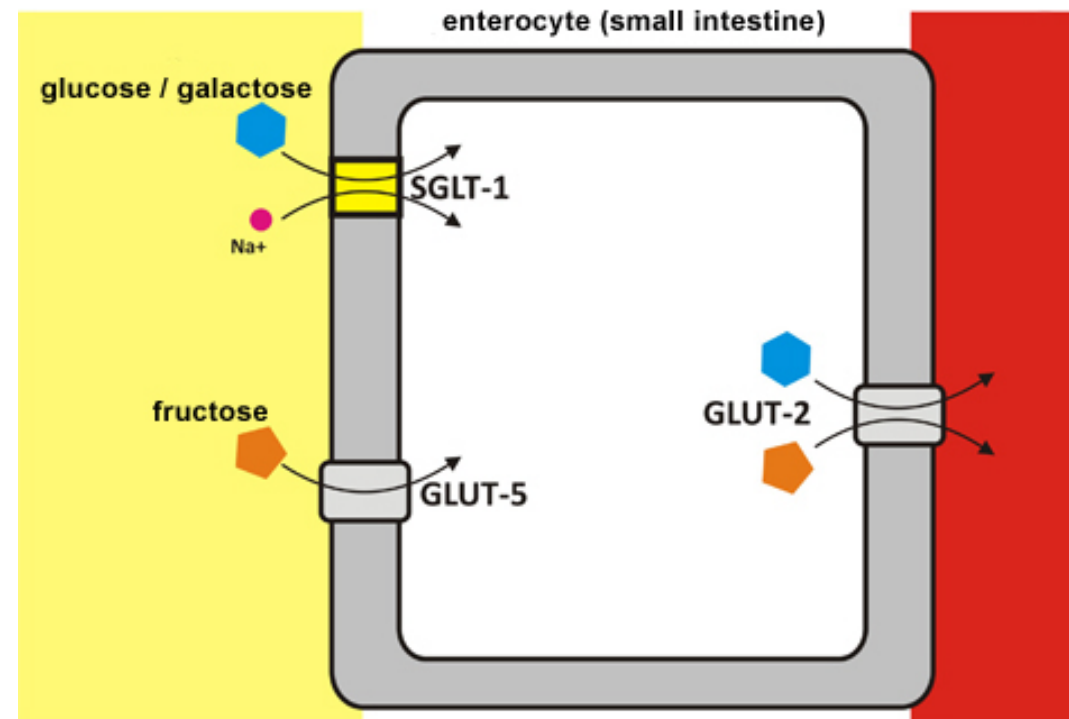
Trávení a vstřebávání sacharidů

- polysacharidy – škrob a glykogen
 - disacharidy – sacharóza, laktóza
 - monosacharidy – glukóza, fruktóza

 - slinná α -amyláza \rightarrow pankreatická α -amyláza + disacharidázy
- deficit některé disachridázy \rightarrow poruchy trávení a resorpce sacharidů
- *vena portae* \rightarrow játra

Trávení a vstřebávání sacharidů

Přenašeč	Hlavní lokace	Senzitivita k inz
GLUT1	erytrocyty, placenta, cévy CNS, sval, tuková tkáň	ne
GLUT2	játra, ledviny, střevo, B-bb pankreatu	ne
GLUT3	neurony CNS	ne
GLUT4	kosterní sval, tuková tkáň, srdce	ano
GLUT5	tenké střevo, ledviny	ne
SGLT1	enterocyty, proximální tubuly ledvin	ne
SGLT2	proximální tubuly ledvin	ne





glukóza



glu-6-P



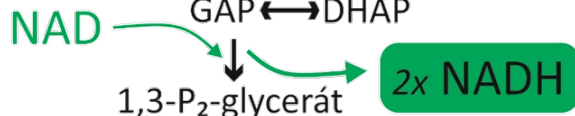
fru-6-P



fru-1,6-P₂



GAP ↔ DHAP



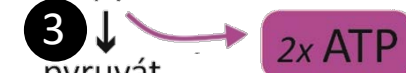
1,3-P₂-glycerát



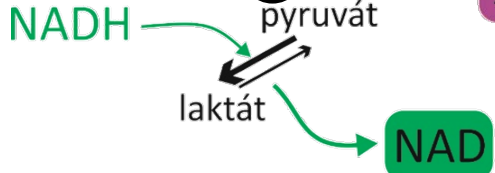
3-P-glycerát

2-P-glycerát

P-enolpyruvát



pyruvát



laktát

Glykolýza

+O₂

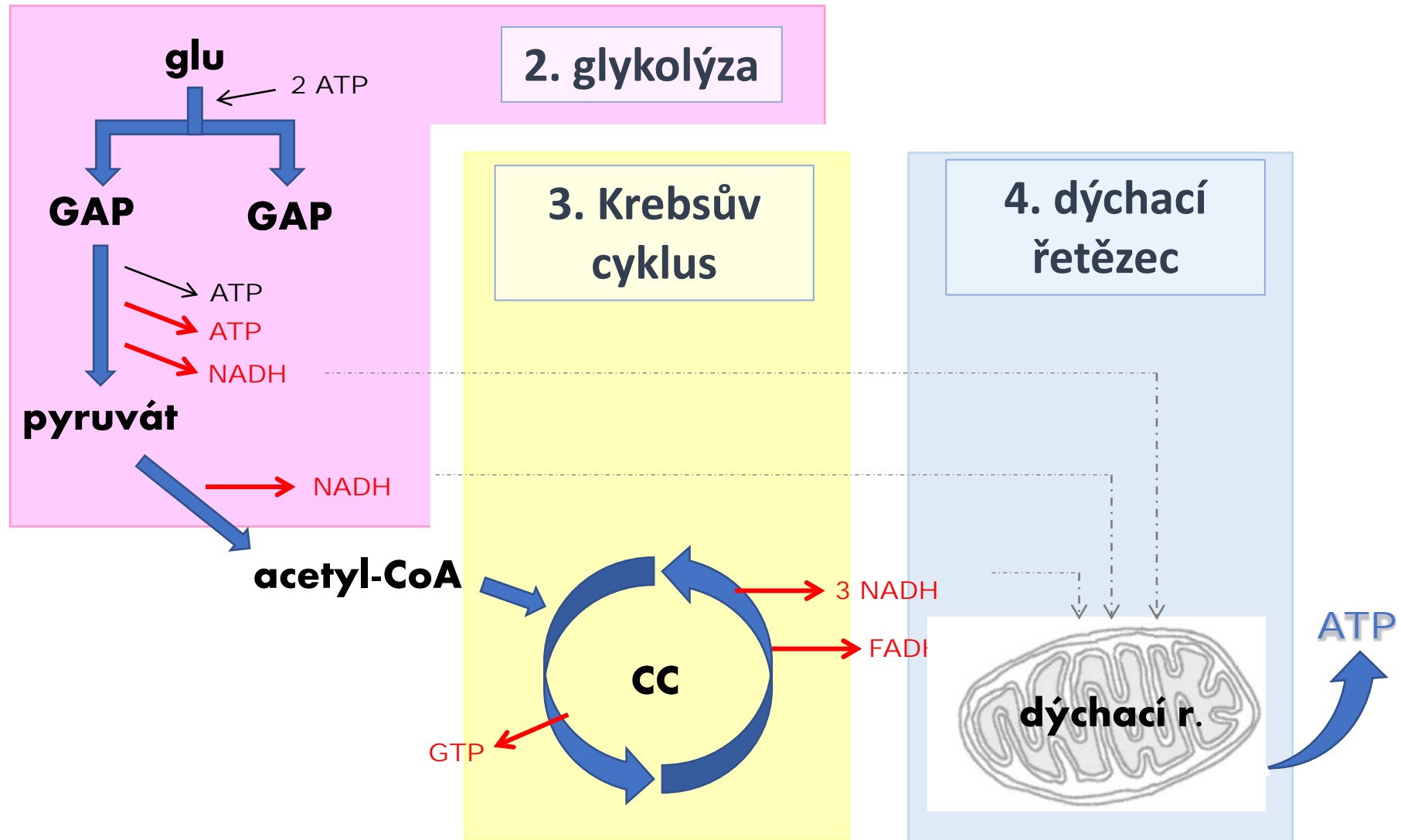
pyruvát → acetyl-CoA (*pyruvátdehydrogenáza*)

-O₂

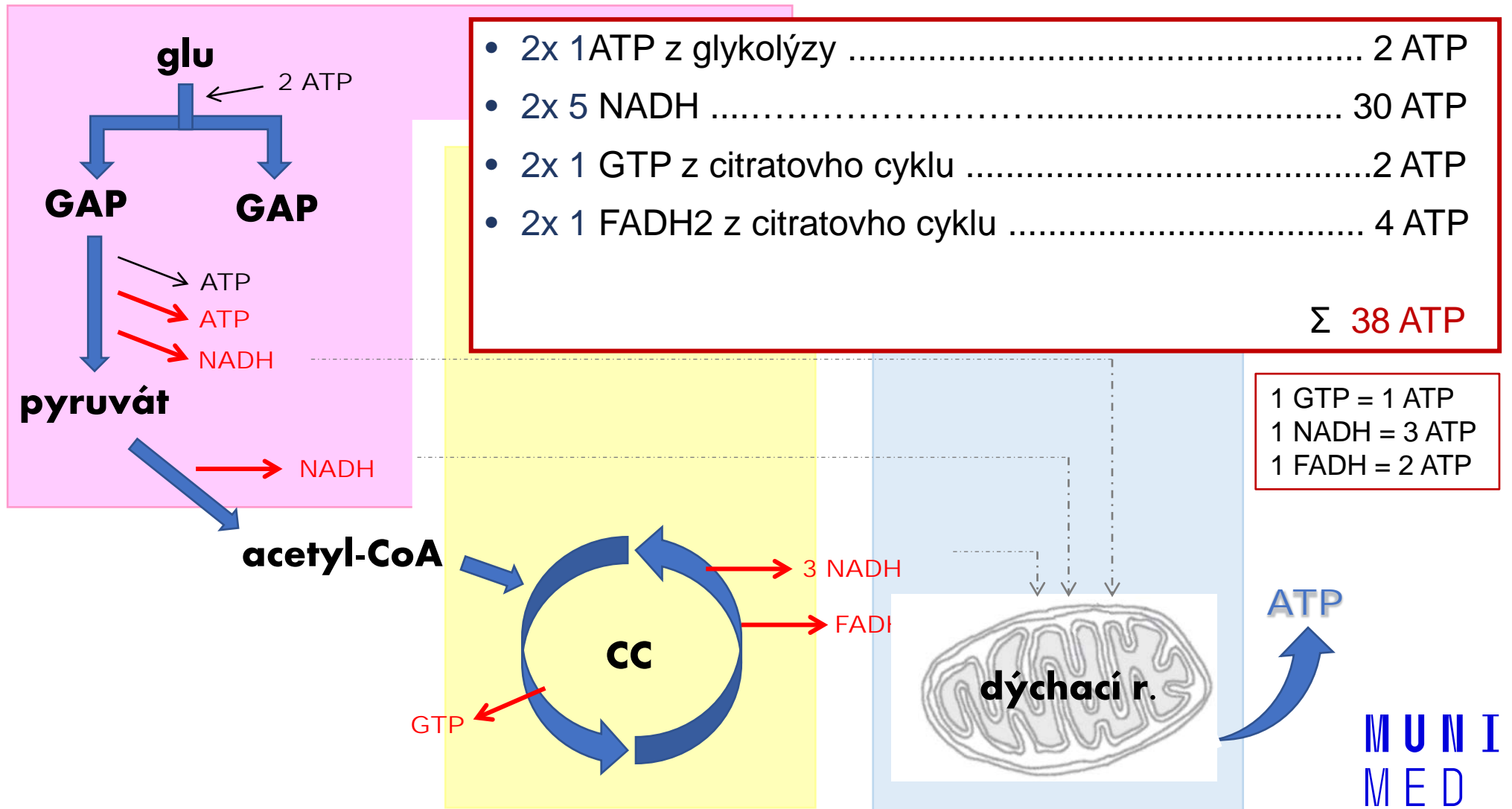
pyruvát → laktát (*laktátdehydrogenáza*)

1. hexokináza
2. fosfofruktokináza
3. pyruvátkináza (PyK)

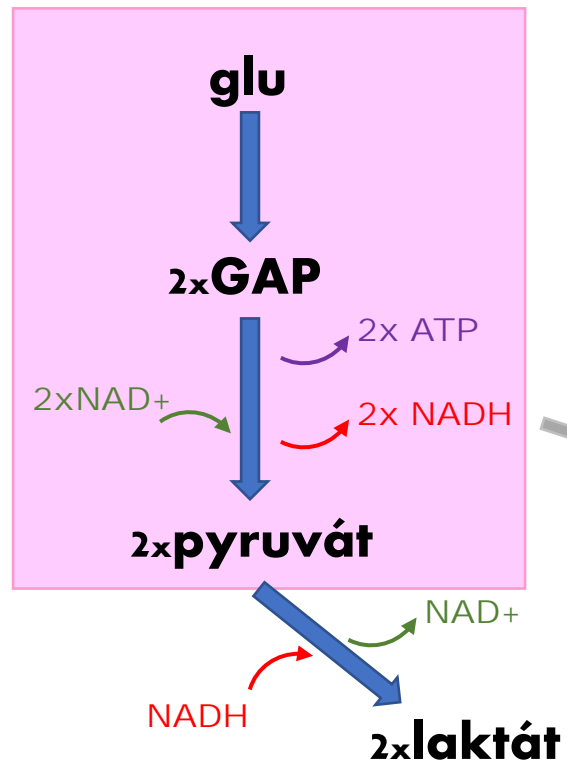
Aerobní glykolýza



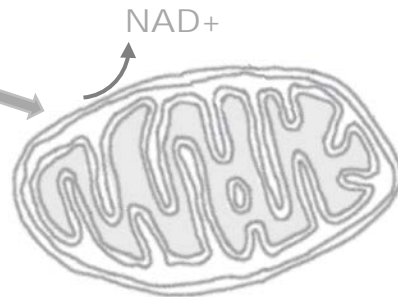
Aerobní glykolýza



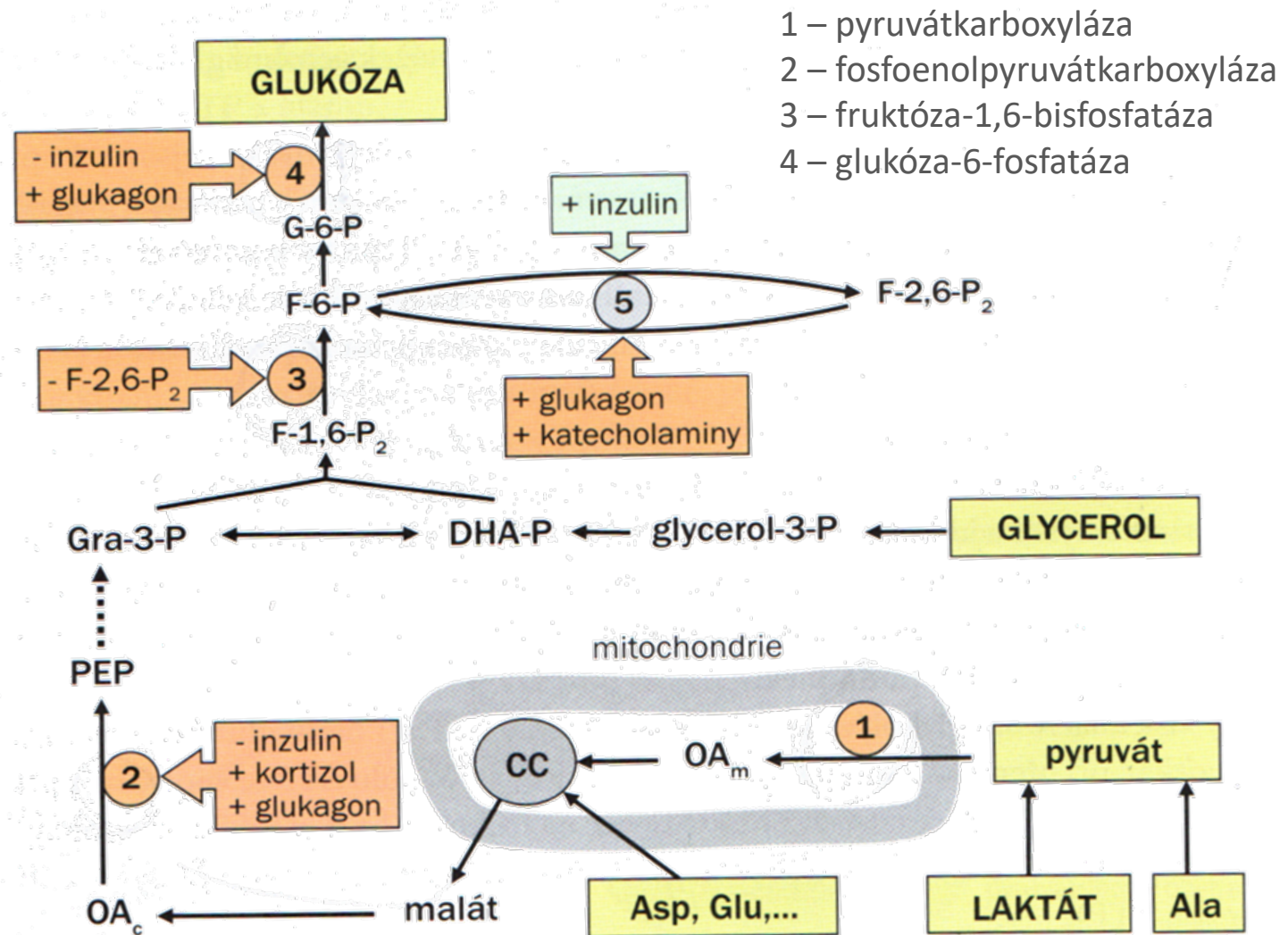
Anaerobní glykolýza



- 2x 1ATP z glykolýzy **2 ATP**
- 2x 5 NADH 30 ATP
- 2x 1 GTP z citratovho cyklu 2 ATP
- 2x 1 FADH₂ z citratovho cyklu 4 ATP



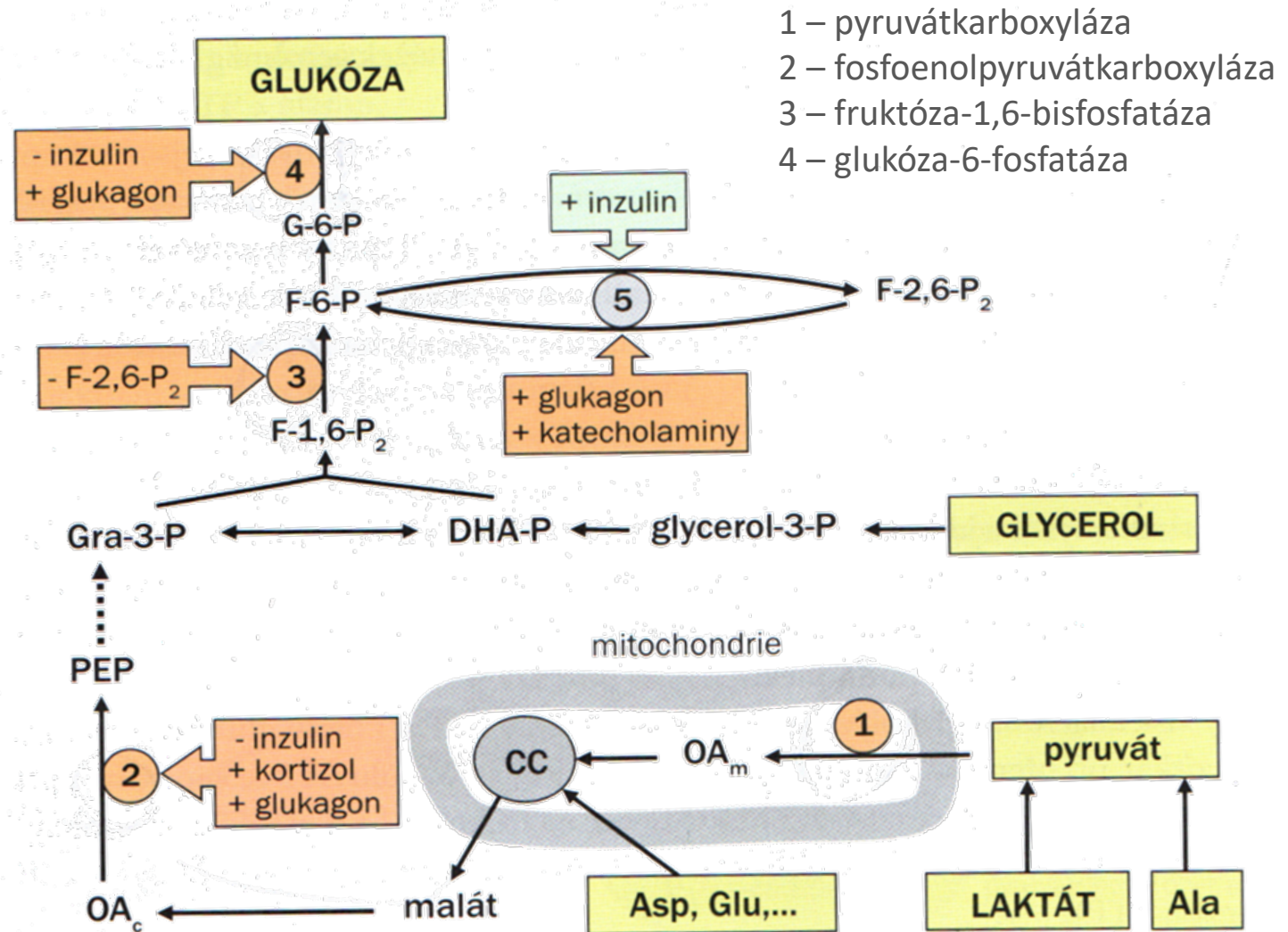
Glukoneogeneze



Glukoneogeneze

Substráty:

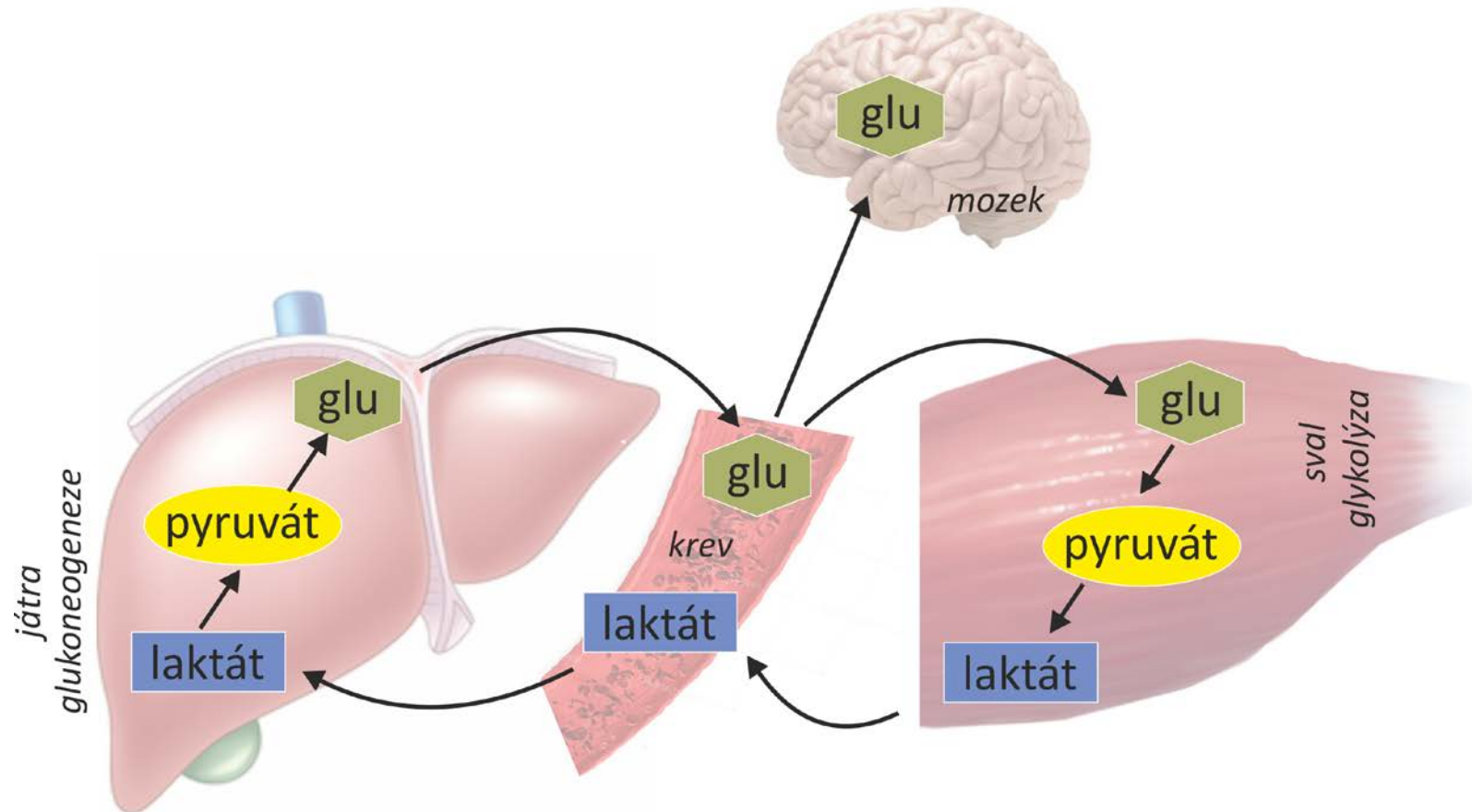
- laktát



Glukoneogeneze

Substráty:

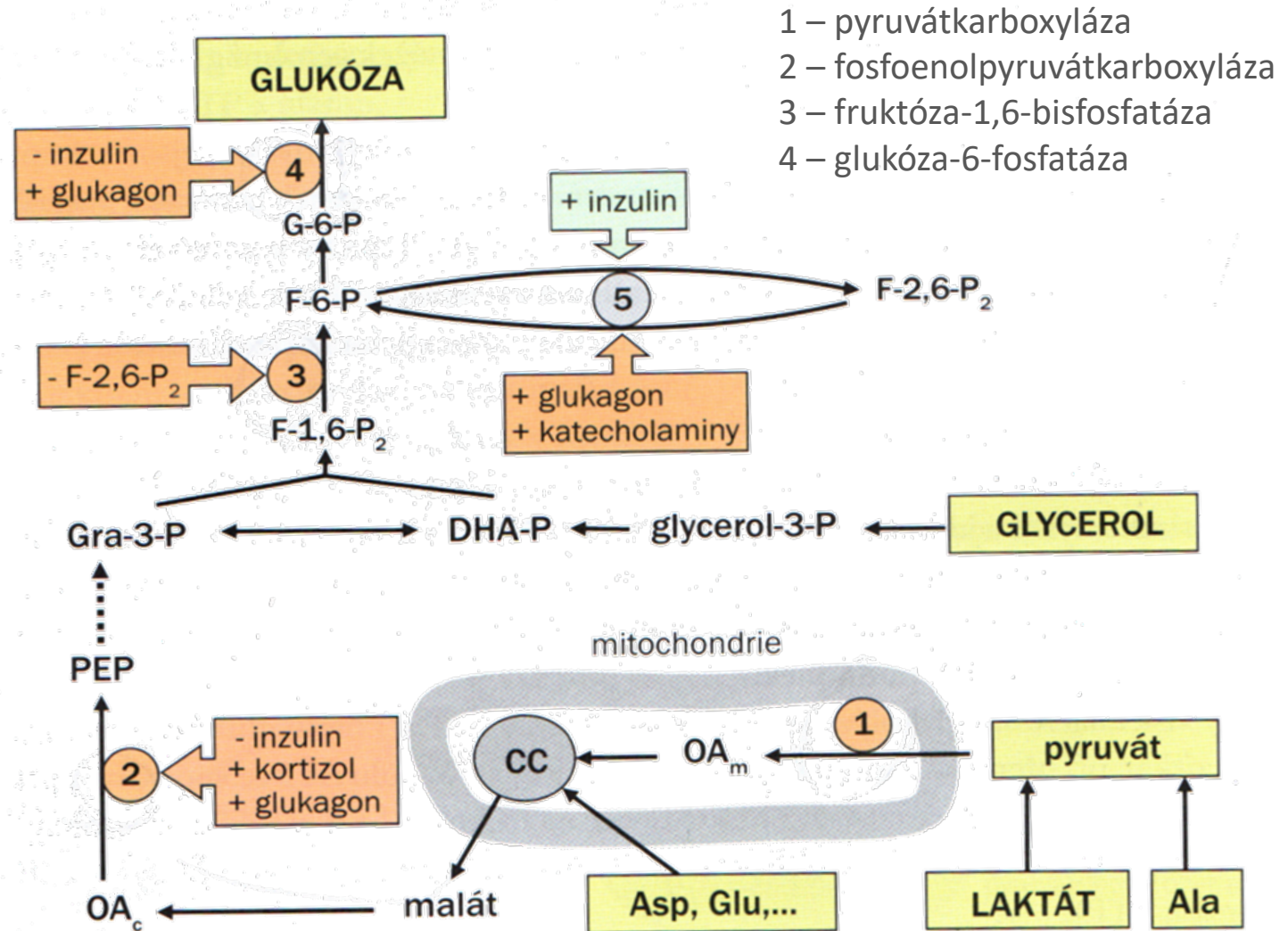
- laktát



Glukoneogeneze

Substráty:

- laktát
- glycerol

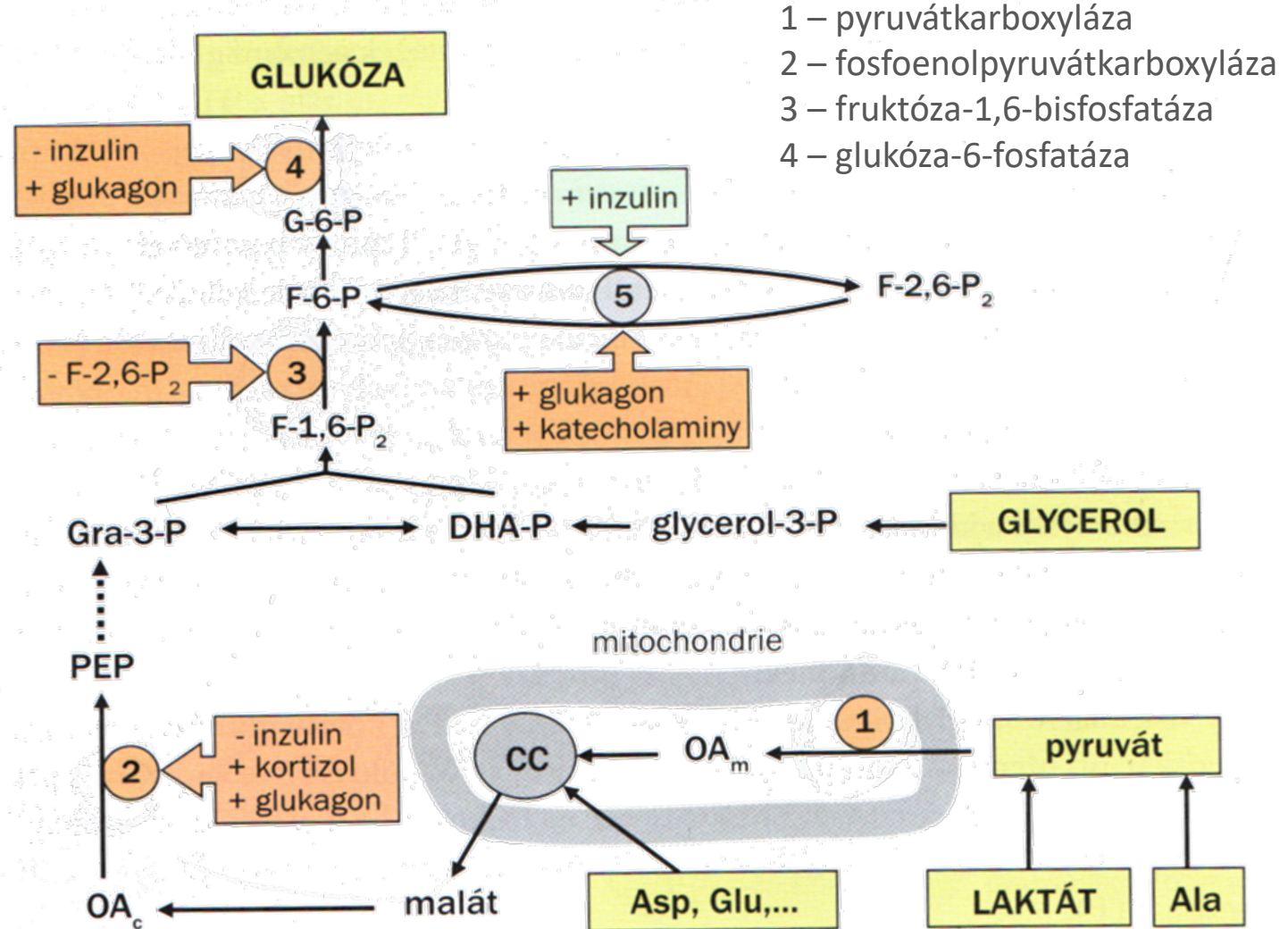


Glukoneogeneze

Substráty:

- laktát
- glycerol
- AMKs

Nonessential	Glucogenic
	Alanine
	Arginine
	Asparagine
	Aspartate
	Cysteine
	Glutamate
	Glutamine
	Glycine
	Proline
Serine	
Essential	Histidine
	Methionine
	Threonine
	Valine



- 1 – pyruvátkarboxyláza
- 2 – fosfoenolpyruvátkarboxyláza
- 3 – fruktóza-1,6-bisfosfatáza
- 4 – glukóza-6-fosfatáza

Glykogeneze a glykogenolýza

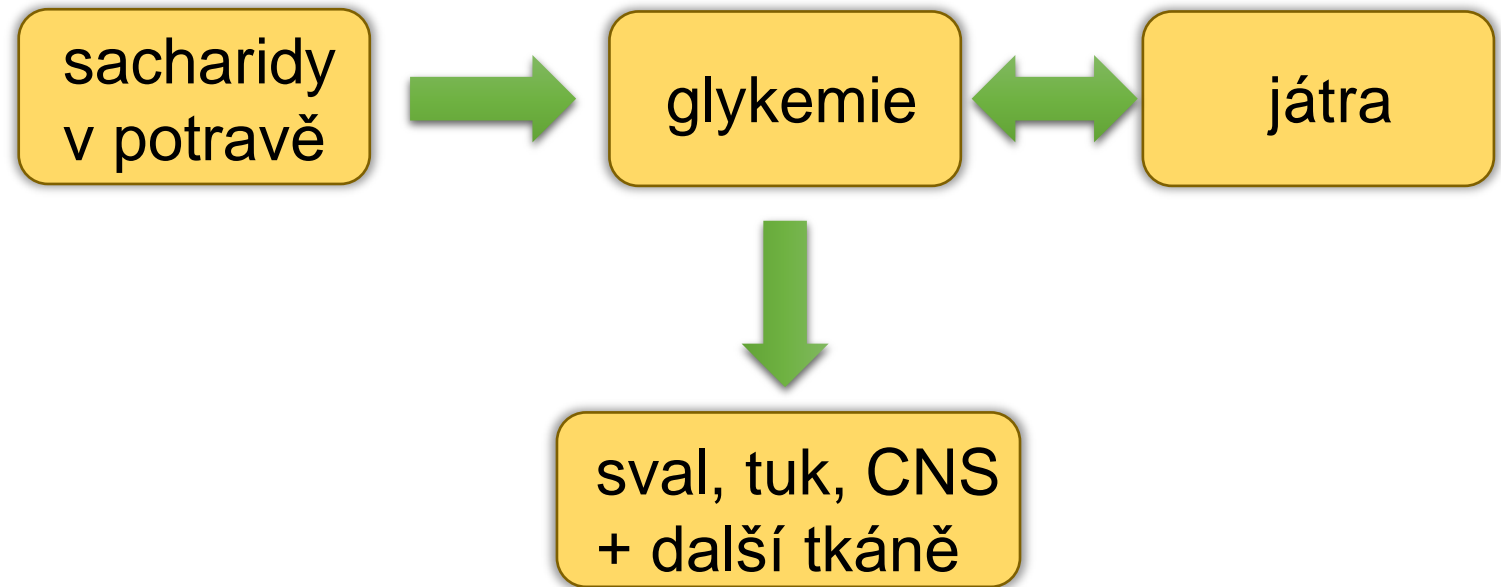
Regulace metabolismu glukózy

Hormon	Vliv na glykemii	Hlavní mechanismus
inzulin	↓	↑ počtu GLUT 4 v tukové tkáni a kosterním svalu ↑ glykogeneze v játrech a ve svalu ↑ glykolýzy a lipogeneze v játrech, svalu a tukové tkáni ↓ glukoneogeneze a glykogenolýzy v játrech
glukagon	↑	↑ glykogenolýzy a glukoneogeneze v játrech ↓ glykogeneze a glykolýzy v játrech
adrenalin	↑	↑ glykogenolýzy ↑ glukoneogeneze
T ₃ a T ₄	↑	↑ resorpce glukózy ve střevu ↑ glykogenolýzy v játrech
kortizol	↑	↑ glukoneogeneze ↑ nabídky glukoplastických AA (inhibice proteosyntézy a aktivace proteolýzy v kosterním svalstvu)
GH	↑	↓ citlivosti na inzulin

Regulace metabolismu glukózy

Metabolismus glukózy při hladovění

- udržování stálé hladiny glu
- játra + ledviny, tenké střevo
- + glukagon
- + kortizol
- + adrenalin
- inzulin

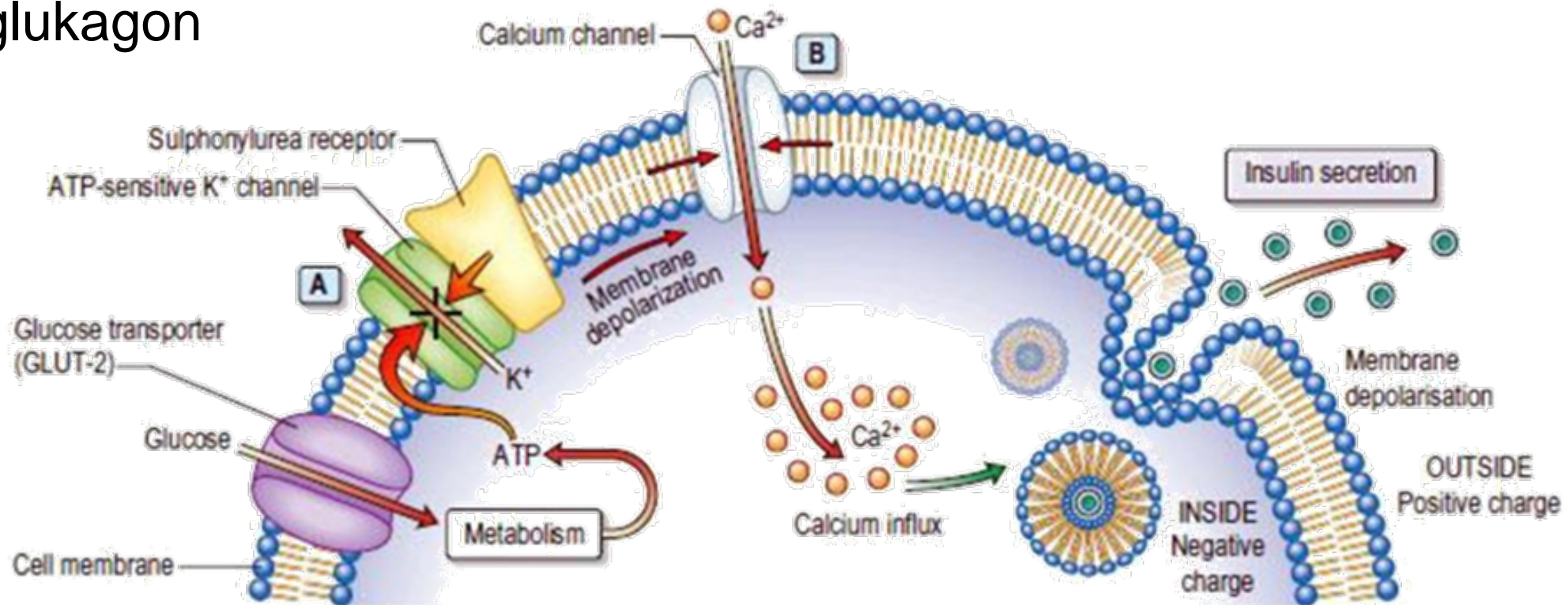


Metabolismus glukózy po jídle

- vzestup glykemie
- + inzulín
- glukagon

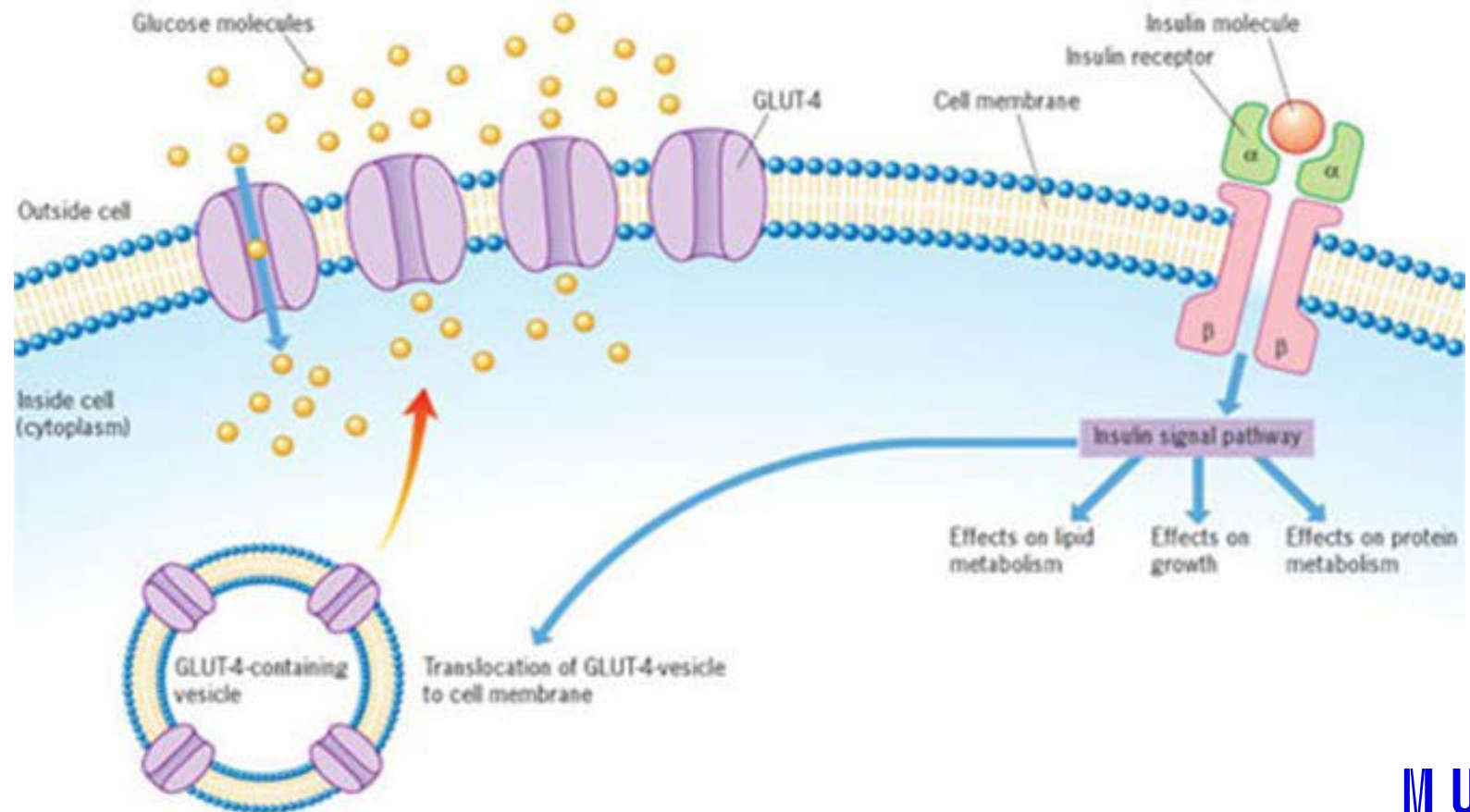
Metabolismus glukózy po jídle

- vzestup glykemie
- + inzulín
- glukagon



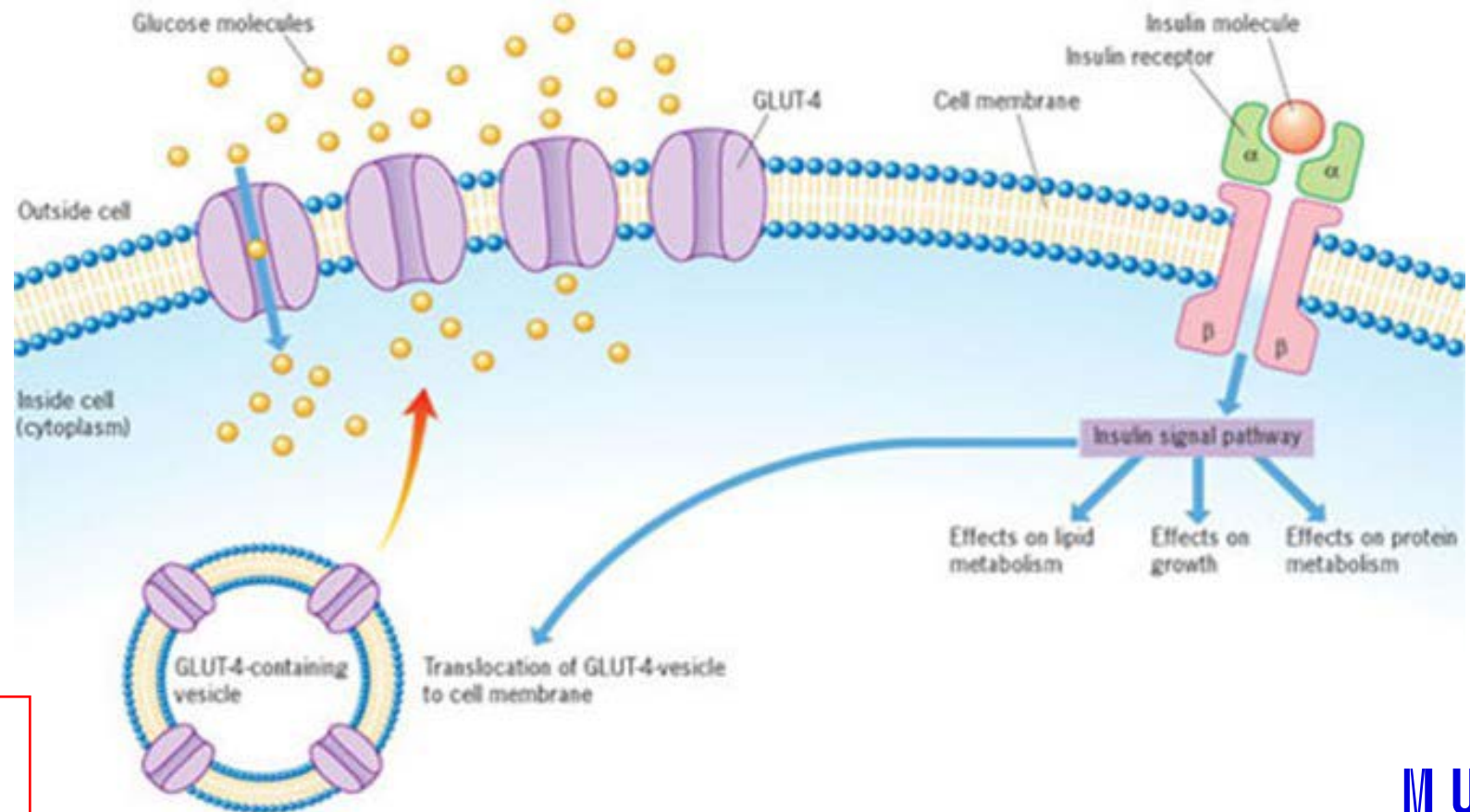
Metabolismus glukózy po jídle

- vzestup glykemie
- + inzulín
- glukagon



Metabolismus glukózy po jídle

- vzestup glykemie
- + inzulín
- glukagon

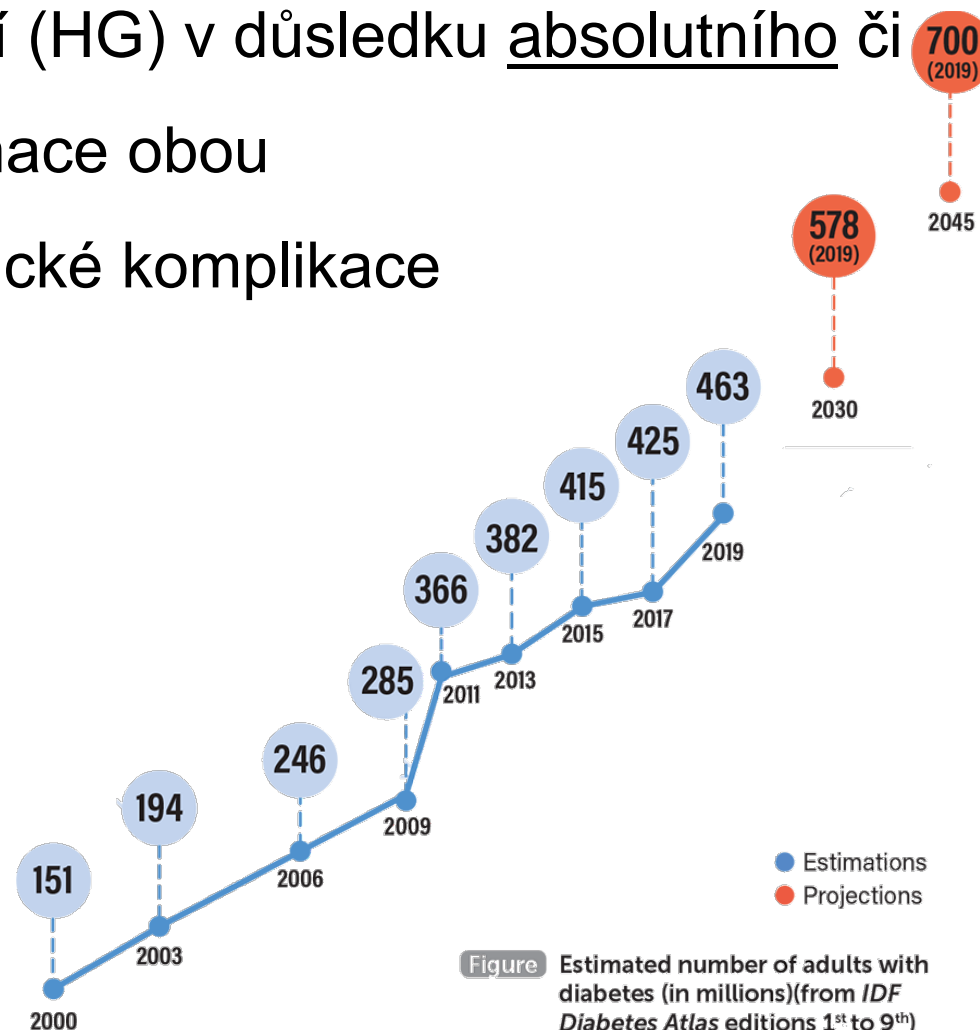
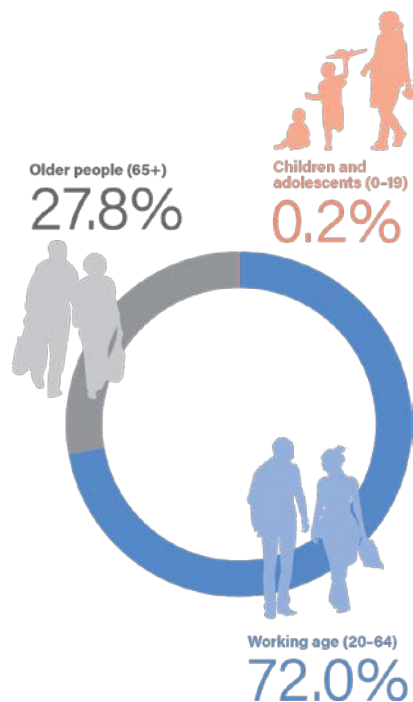


☠ Diabetes mellitus

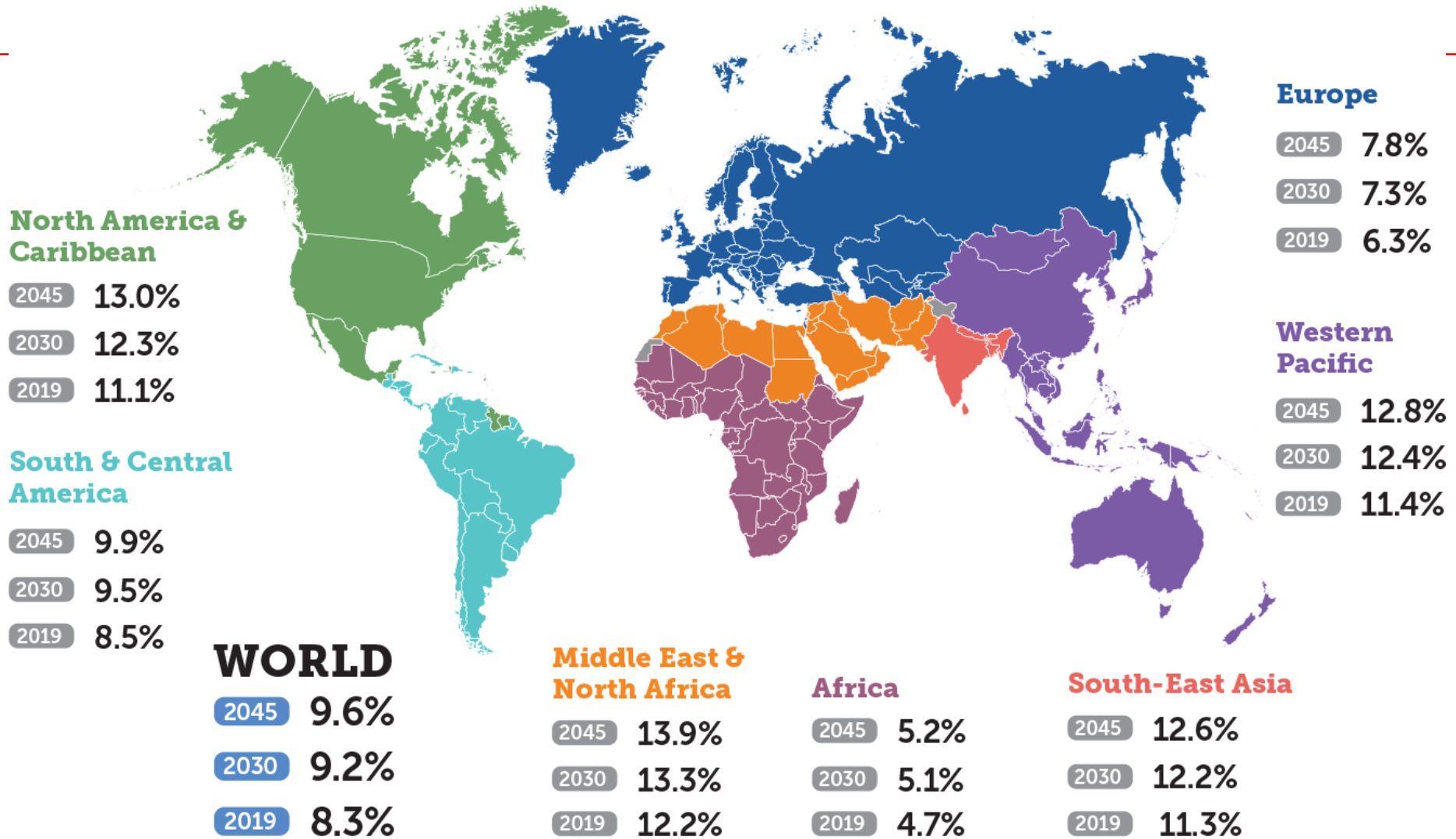
Diabetes mellitus

- syndrom charakterizovaný hyperglykemií (HG) v důsledku absolutního či relativního deficitu inzulínu, popř. kombinace obou
- zvýšená glykémie působí akutní + chronické komplikace

- T1DM
- T2DM
- GDM



Map Prevalence of diabetes in adults (20–79 years) in IDF Regions, by age-adjusted comparative diabetes prevalence



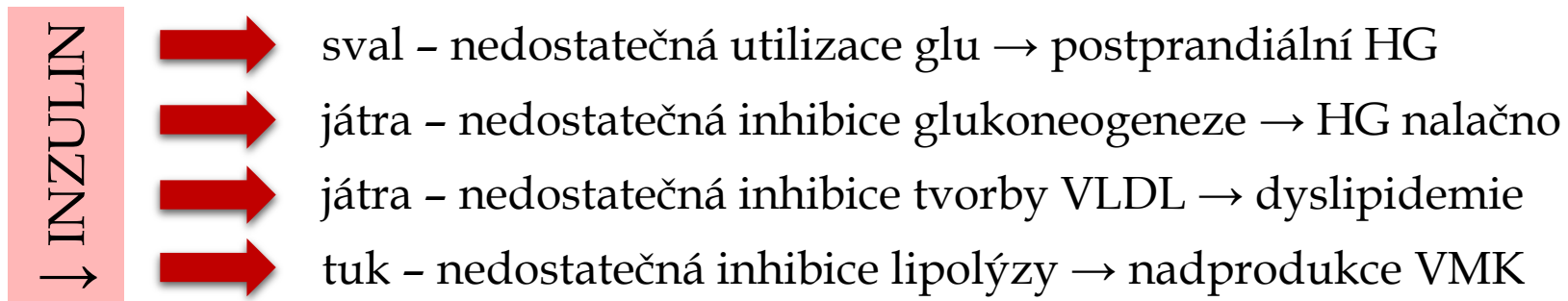
For confidence intervals, see full *IDF Diabetes Atlas*, Table 3.4.

T1DM

- selektivní a postupná destrukce β -buněk pankreatu autoimunitním procesem u geneticky predisponovaných pacientů
 - zprostředkován T lymfocyty, zejména Th1
- manifestace nejčastěji v dětství a u mladých dospělých
- příznaky v době diagnózy:
 - prudký váhový úbytek, velká únava
 - velká žízeň, časté močení,
 - opakující se kožní infekce (zejména plísňové), zhoršení zraku

T2DM

- inzulinová rezistence + poruchu sekrece inzulinu
- **inzulinová rezistence** = kvantitativní porucha účinku inz v cílových tkáních
 - projev v kosterním svalstvu, viscerálním tuku a játrech
 - příčiny: metabolické, hormonální, imunologické, genetické



T2DM

Rizikové faktory:

- **obezita!**
- věk
- genetika a rodinná anamnéza
- gestační diabetes a porod dítěte s hmotností nad 4 kg
- polycystický ovariaální syndrom
- prediabetes
- hypertenze
- kouření

T2DM

Rizikové faktory:

- **obezita!**
- věk
- genetika a rodinná anamnéza
- gestační diabetes a porod dítěte s hmotností nad 4 kg
- polycystický ovariaální syndrom
- prediabetes
- hypertenze
- kouření

Prevence: hlídání tělesné hmotnosti

GDM

- zvýšená koncentrace glukózy v krvi poprvé rozpoznaná v období těhotenství a po porodu porucha vymizí
- přírozená inzulínová rezistence v graviditě → zvýšené nároky na sekreci inzulínu → nedostatečná pankreatická rezerva → glukózová intolerance
- rizikové faktory:
 - hmotnost ženy (před graviditou + hmotnostní přírůstek)
 - pohybová aktivita
 - věk ženy před graviditou
- screening mezi 24.-28. týdnem gravidity

hyperglykemie (HG)

Příčiny HG:

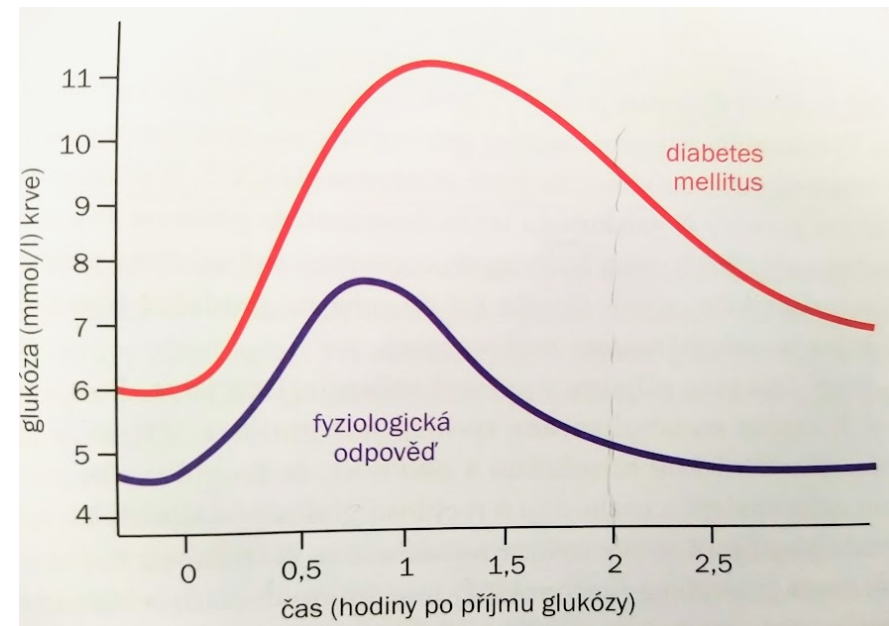
- nedostatečný odsun glu do inzulin-dependentních tkání
- nedostatečná inhibice glukoneogeneze a glykogenolýzy

Důsledky chronické HG: pozdní komplikace diabetu

- a) mikrovaskulární
- b) makrovaskulární

diagnostika DM

- založena na měření glykemie v žilní plazmě
- dle standardů ČDS je DM diagnostikován v případě:
 1. kombinace klinických symptomů + náhodná glykemie $\geq 11,1$ mmol/l;
 2. glykemie na lačno $\geq 7,0$ mmol/l;
 3. glykemie při orálním glukózovém tolerančním testu $\geq 11,1$ mmol/l (po 2 hod od zátěže 75 g glukózy)



diagnostika DM

➤ **porušená glukózová tolerance** (IGT, impaired glucose tolerance)

- oGTT 7,8 - 11,0 mmol/l

➤ **porušená glykemie nalačno** (IFG, impaired fasting glucose)

- glykemie nalačno 5,6 - 6,9 mmol/l

= prediabetes → riziko T2DM a KV komplikací

➤ **glykovaný hemoglobin** (HbA1c)

- > 6,5% = 48 mmol/mol

diagnostika DM

	norma	prediabetes	diabetes	gestačný DM
lačná glykémie	3,5–5,5 mmol/l	5,6–6,9 mmol/l	≥ 7,0 mmol/l	≥ 5,1 mmol/l
2hod oGTT	≤ 7,7 mmol/l	7,8–11,0 mmol/l	≥ 11,1 mmol/l	≥ 8,5 mmol/l
Hb1Ac	2,8–5,6 %	5,7–6,4 %	≥ 6,5 %	

Léčba T1DM

- T1DM = porucha sekrece inzulínu – **inzulinoterapie**
 - u T1DM nutnost, jediná farmakoterapie u GDM, účinná taky u T2DM
- často nárůst hmotnosti, riziko hypoglykémii
- značný kardioprotektivní efekt, antioxidační účinek, ↓VMK, LDL, TG, ↑ HDL
- protektivní vplyv na β -buňky, ↓ KV komplikaci
- humánní rekombinantní inzulíny anebo inzulínové analoga
- bazál + bolus

Léčba T2DM

- cíl léčby diabetika T2DM:
 - normalizace glykémie i tělesné hmotnosti
 - volba bezpeční strategie, bez rizika vedlejších účinků
 - léčba musí být komplexní (DM + přidružené nemoci)
 - farmakologická léčba – bezprostředně po diagnóze
 - psychosociální starostlivost
 - individualizace a aktivní zapojení diabetika do rozhodování

Léčba T2DM

- význam životosprávy → režimová opatření = nefarmakologická léčba
 - cíl: snížení hmotnosti !!!
 - zvýšení fyzické aktivity – nejpřirozenější je chůze (10 000 kroků/den)
 - redukční dieta + edukace pacienta + rodiny
- snižování hmotnosti náročnější jako u NEdiabetiků
- jenom režimové opatření – velmi malá úspěšnost !!!
- s farmakologickou léčbou se šance zvyšují
 - možnost dřív uvedených anti-obezitik
 - nejúčinnějším způsobem léčby je bariatrická chirurgie

Léčba T2DM

- lék první volby – metformin

Léčba T2DM

- lék první volby – metformin
- pak perorální antidiabetika (PAD):
 - deriváty sulfonylurea = inzulínové sekretagoga
 - glitazony = agonisti jadrových receptorov PPAR
 - agonisti GLP-1 = inkretiny - stimulace sekrece inzulínu a inhibice glukagonu
 - gliptiny = inhibitory DPP4 (degradační enzym GLP-1)
 - glifloziny = inhibitory SGLT2 = glukuretiká

Léčba T2DM

- lék první volby – metformin
- pak perorální antidiabetika (PAD):
 - deriváty sulfonylurea = inzulínové sekretagoga
 - glitazony = agonisti jadrových receptorov PPAR
 - agonisti GLP-1 = inkretiny - stimulace sekrece inzulínu a inhibice glukagonu
 - gliptiny = inhibitory DPP4 (degradační enzym GLP-1)
 - glifloziny = inhibitory SGLT2 = glukuretiká
- inzulín

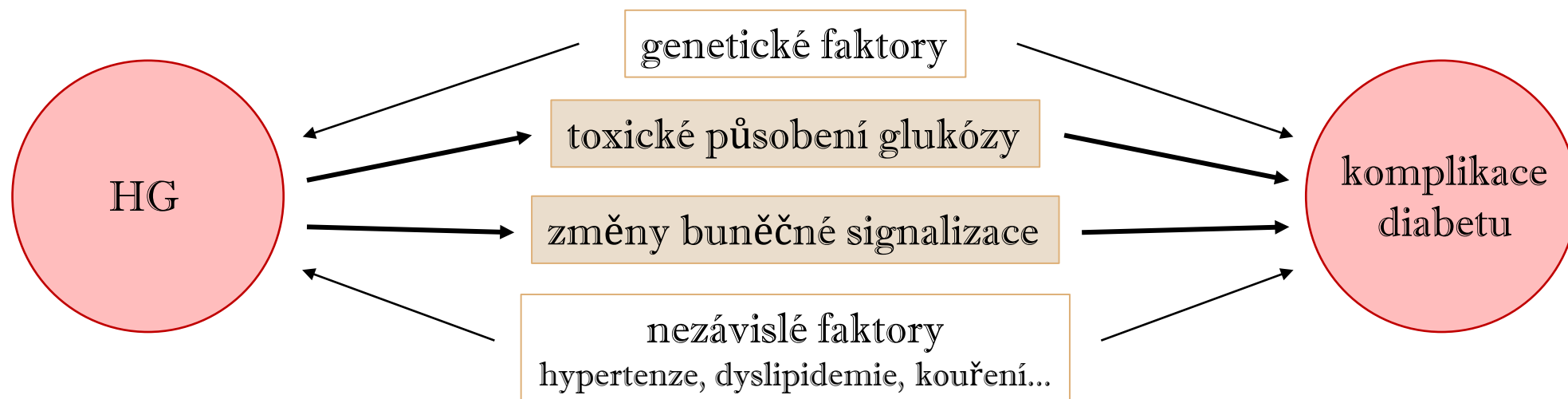
Léčba T2DM

Doporučení ADA a EASD (2018)

- centrování všech aktivit na pacienta
- zdůrazněn význam životosprávy
- metformin stále lékem první volby
- doporučeno více bariatrických výkonů
- základní rozhodovací schéma je definováno přítomností aterosklerotických komplikací či renálního selhání:
 - u pacientů s ASCVD a CKD je doporučeno zahrnout do léčby agonisty receptoru pro GLP 1 nebo inhibitory SGLT 2

Pozdní komplikace diabetu

- ↓ inzulin → chronická HG → vaskulární poškození → orgánové komplikace
- → zvýšená morbidita a mortalita
- interindividuální variabilita - doba nástupu, rychlost progresu, závažnost
- prevence: dobrá kompenzace diabetu



Pozdní komplikace diabetu

1) změny buněčné signalizace:

- signalizační dráhy → změna exprese genů → změna fenotypu
- zvýšení poměru NADH/NAD⁺
- aktivace PKC
- aktivace NF κ B

Pozdní komplikace diabetu

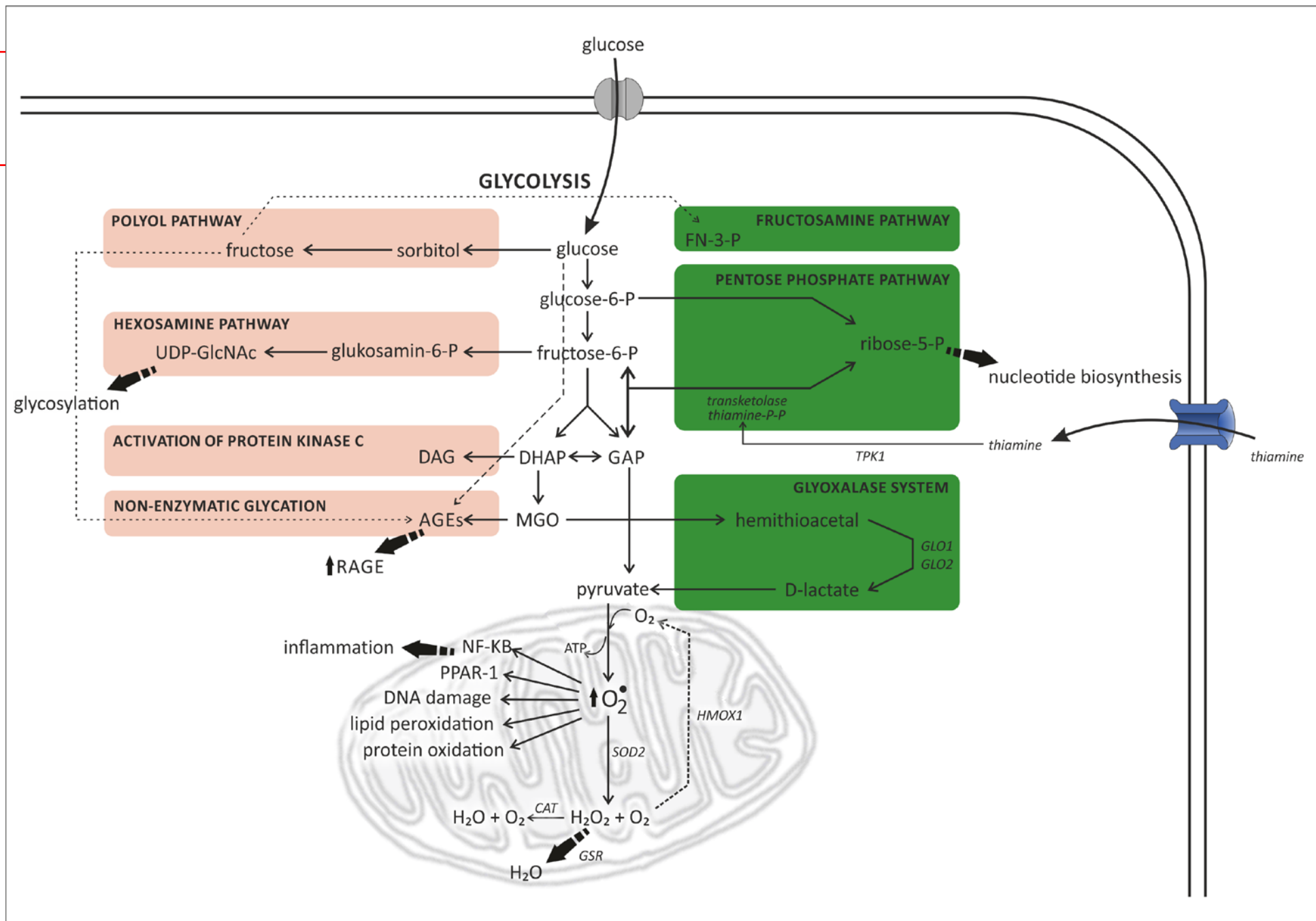
2) toxické působení glu = **hyperglykemický stres**

a) „škodlivé“ dráhy

- polyolová (sorbitolová) dráha
- hexozamínová dráha
- neenzymatická glykace
- zvýšená tvorba DAG

b) „protektivní“ dráhy

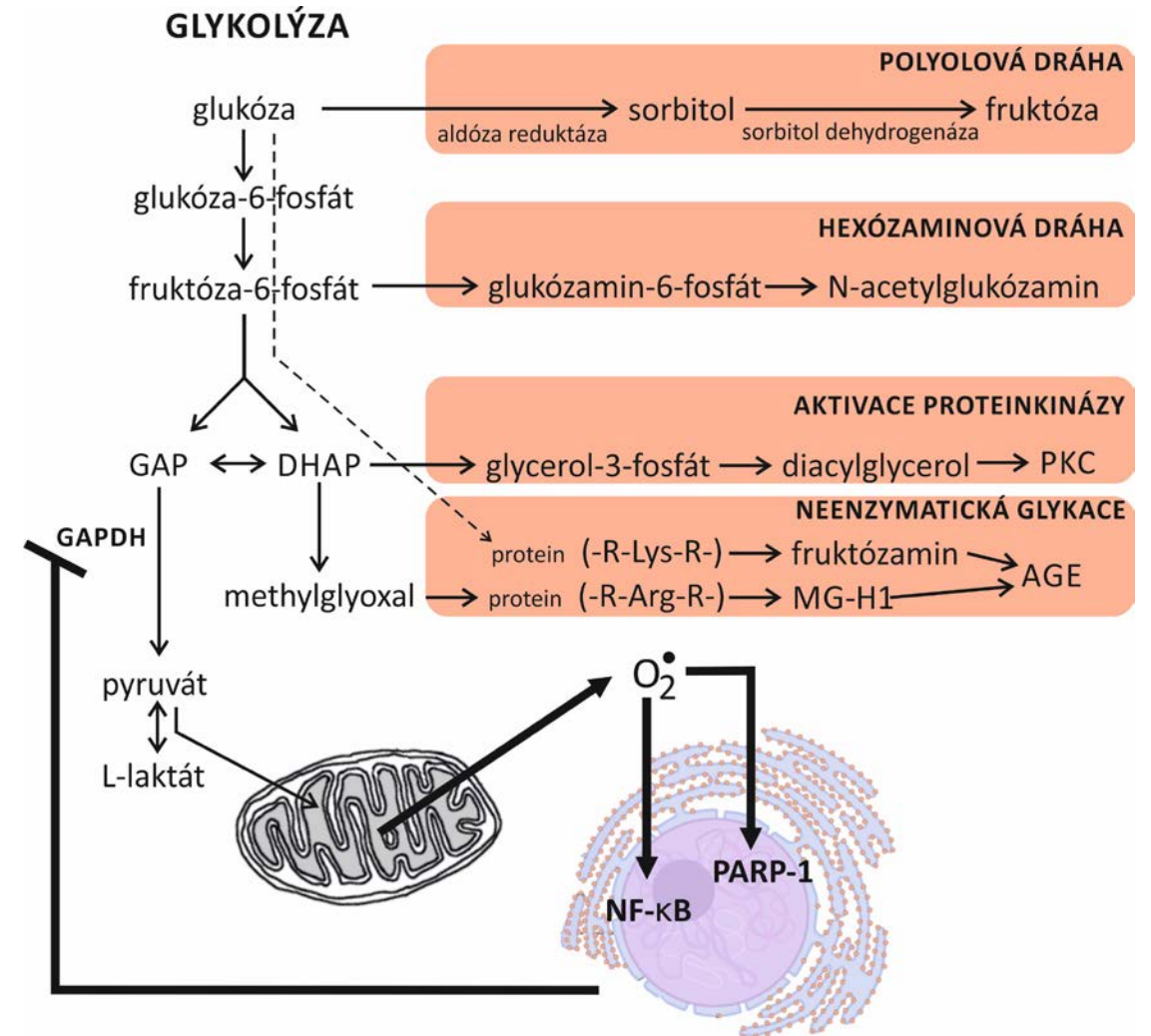
- fruktozamínová dráha
- pentózový cyklus
- glyoxalázový systém



Pozdní komplikace diabetu

a) „škodlivé“ dráhy

- polyolová (sorbitolová) dráha
 - osmoticky aktivní sorbitol
 - ↑ poměru NADH/NAD⁺
- hexozaminová dráha
 - zvýšená exprese některých růstových a prokoagulačních faktorů
- neenzymatická glykace
 - methylglyoxal → Amadoriho produkt → AGE (Maillardova reakce)
- zvýšená tvorba DAG
 - aktivace PKC

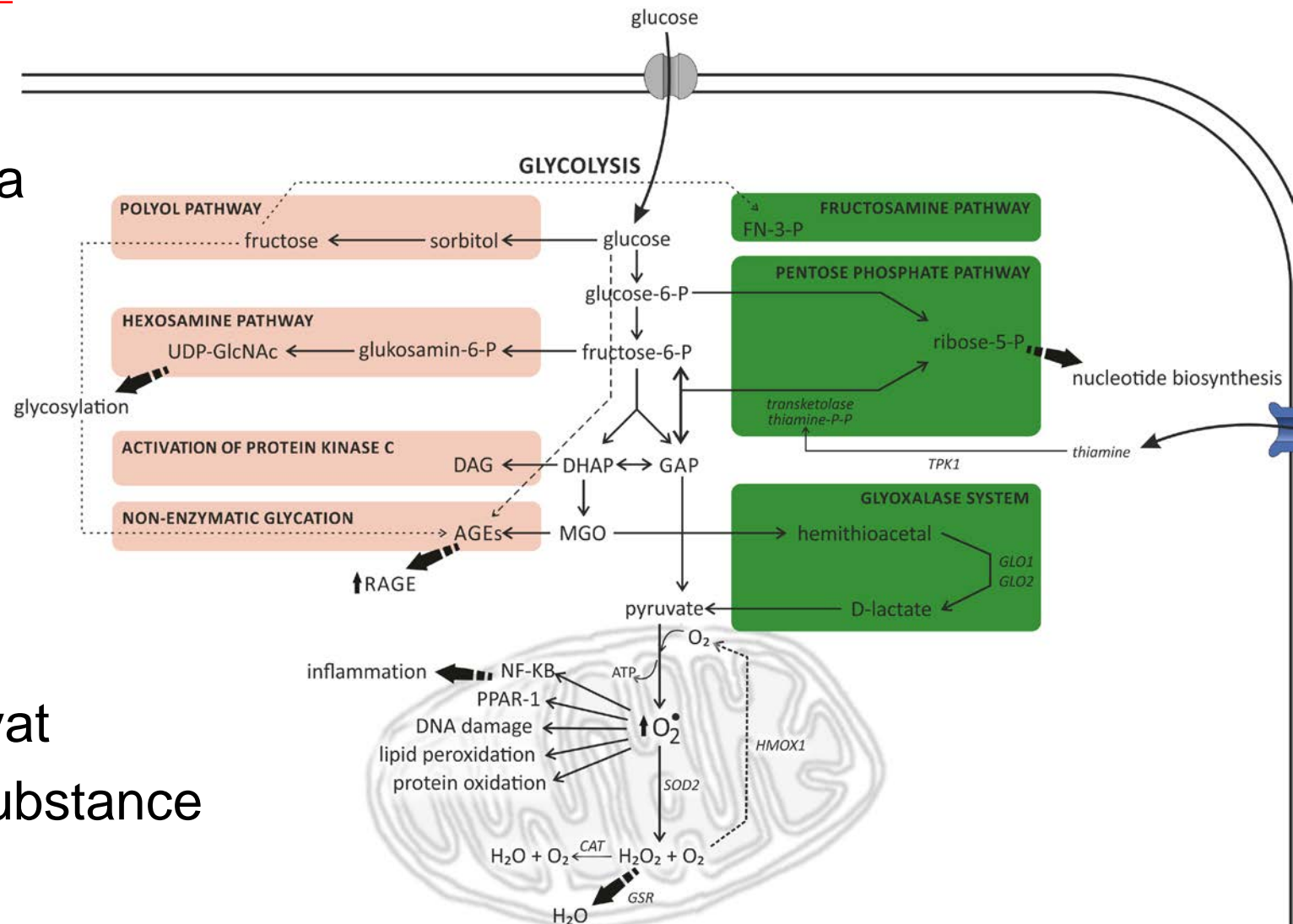


Pozdní komplikace diabetu

b) „protektivní“ dráhy

- fruktozamínová dráha
- pentózový cyklus
- glyoxalázový systém

➤ cíl: degradovat či neutralizovat kumulované glykotoxické substance



Pozdní komplikace diabetu

Podstatou je postižení cév = **angiopatie**

- mikrovaskulární
 - nefropatie
 - retinopatie
 - neuropatie
- makrovaskulární
 - poškození velkých cév aterosklerózou
 - riziko infarktu myokardu, mrtvice a amputace dolních končetin

Diabetická nefropatie

- nejčastější příčinou selhání ledvin
- mechanizmům rozvoje: dlouhodobá hyperglykemie → zvýšená glykace proteinů v bazální membráně glomerulů a tubulů
- morfologicky: postižení glomerulů, tubulů a mezangia, zbytnění bazální membrány, expanze mezangia a hyalinizace interkapilárního pojiva glomerulů

Stádium	Latentní	Incipientní	Manifestní	Chronické selhání ledvin
Funkční změny	↑GFR (25–50 %)	mikroalbuminurie, hypertenze	proteinurie, nefrotický syndrom, ↓GFR	
Morfologické změny	renální hypertrofie	mezangiální expanze, zbytnění glomerulární bazální membrány	mezangiální noduly, tubulointersticiální fibróza	vyžaduje náhradu funkce ledvin

Diabetická retinopatie

- strukturní a funkční porucha sítnice
- neoangiogeneze, vyboulení cévní stěny, krvácení z cév, prosakování krevní plazmy, vznik otoků
- důsledkem je ztráta zraku
- klinická stádia a formy
 - 1) neproliferativní retinopatie
 - 2) pokročilá neproliferativní retinopatie
 - 3) proliferativní retinopatie
 - 4) diabetická makulopatie



Diabetická neuropatie

- nezánettivé poškozéní funkce a struktury periferních nervů vlivem chronické HG
- projevy/příznaky:
 - poruchou srdeční frekvence a krevního tlaku
 - poruchou funkce trávicího systému
 - poruchou erekce a vyprazdňování močového měchýře
 - poruchou zornicových reakcí
 - poruchou vnímání hypoglykémie
 - poruchou vylučování některých hormonů
- diabetická neuropatie + ischemie + infekce → syndrom diabetické nohy

Syndrom diabetické nohy

- ulcerace nebo poškození tkání nohou u diabetiků způsobené neuropatií a ischemií, doprovázeno infekcí



- příčiny:

- neuropatie - snížena citlivost na vnější podněty
- ischemie - snižování průtočnosti cév (způsobené aterosklerózou)
→ nedokrvení končetin + pomalé hojení ran → kožní infekce + odumírání tkání

- projevy:

- zvýšený práh bolesti, nejprve drobný okrouhlý nehojící se defekt → další abscesy které postupně pronikají až k samé kosti

MUNI
MED