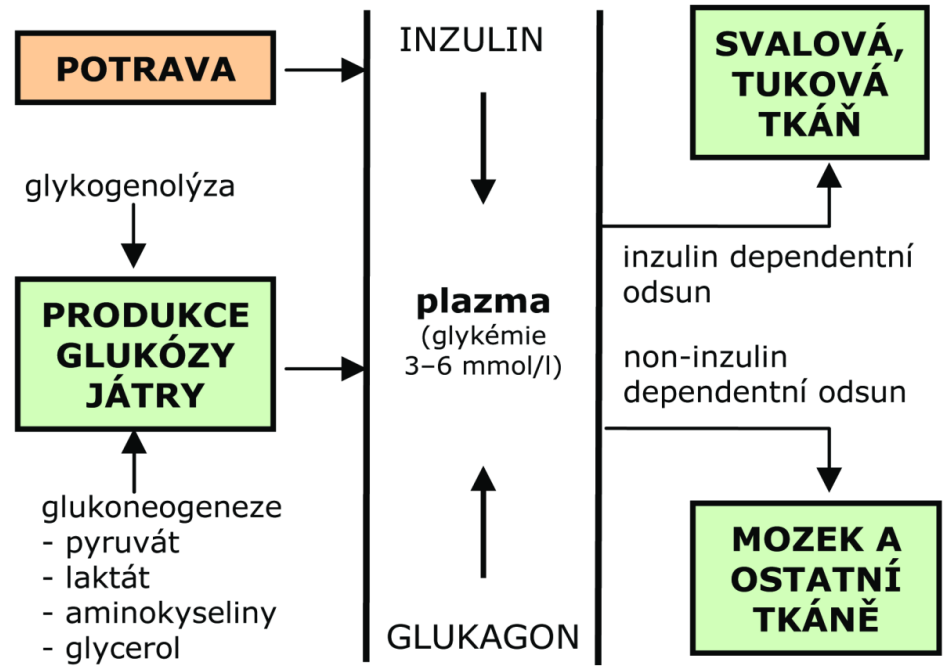


M U N I
M E D

Diabetes mellitus

NT – 27.10. 2020

Regulace glykemie



hormonální
hlavní

inzulin
glukagon

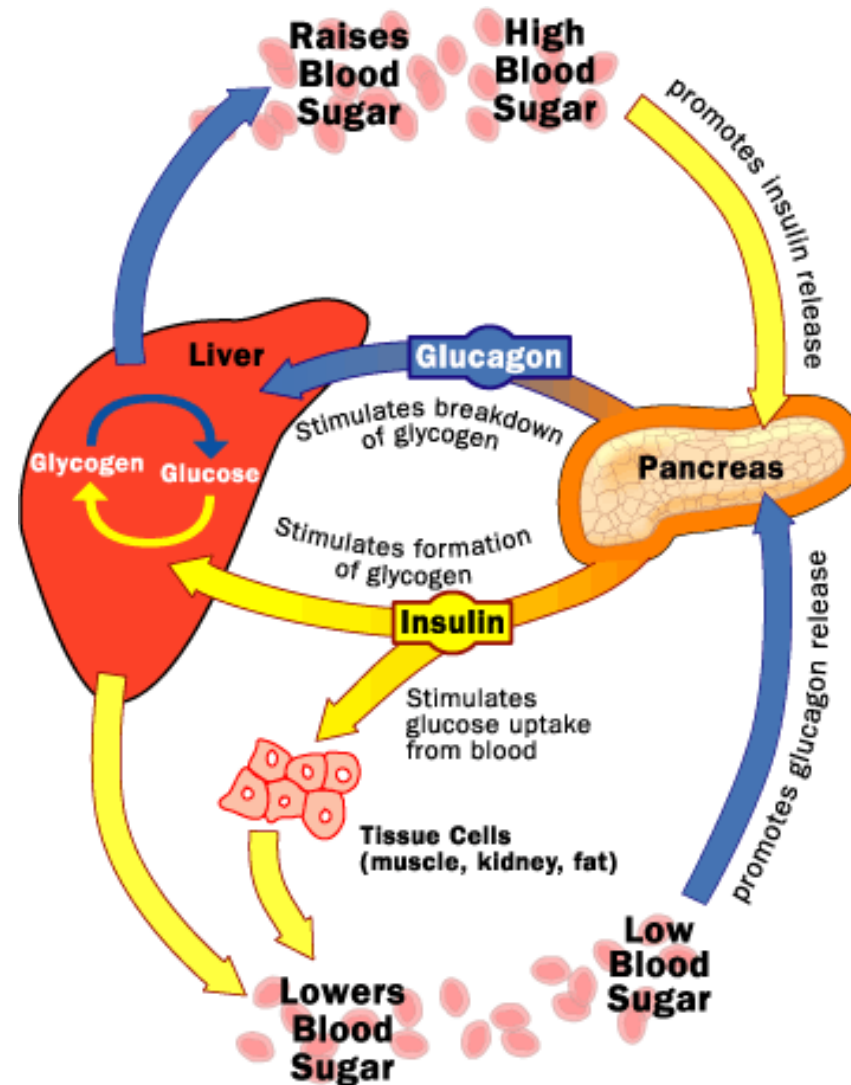
modulující

glukokortikoidy
adrenalin
růstový hormon

nervová

sympatikus
parasympatikus

Kontraregulace inzulin/glukagon



Definice diabetes mellitus (DM)

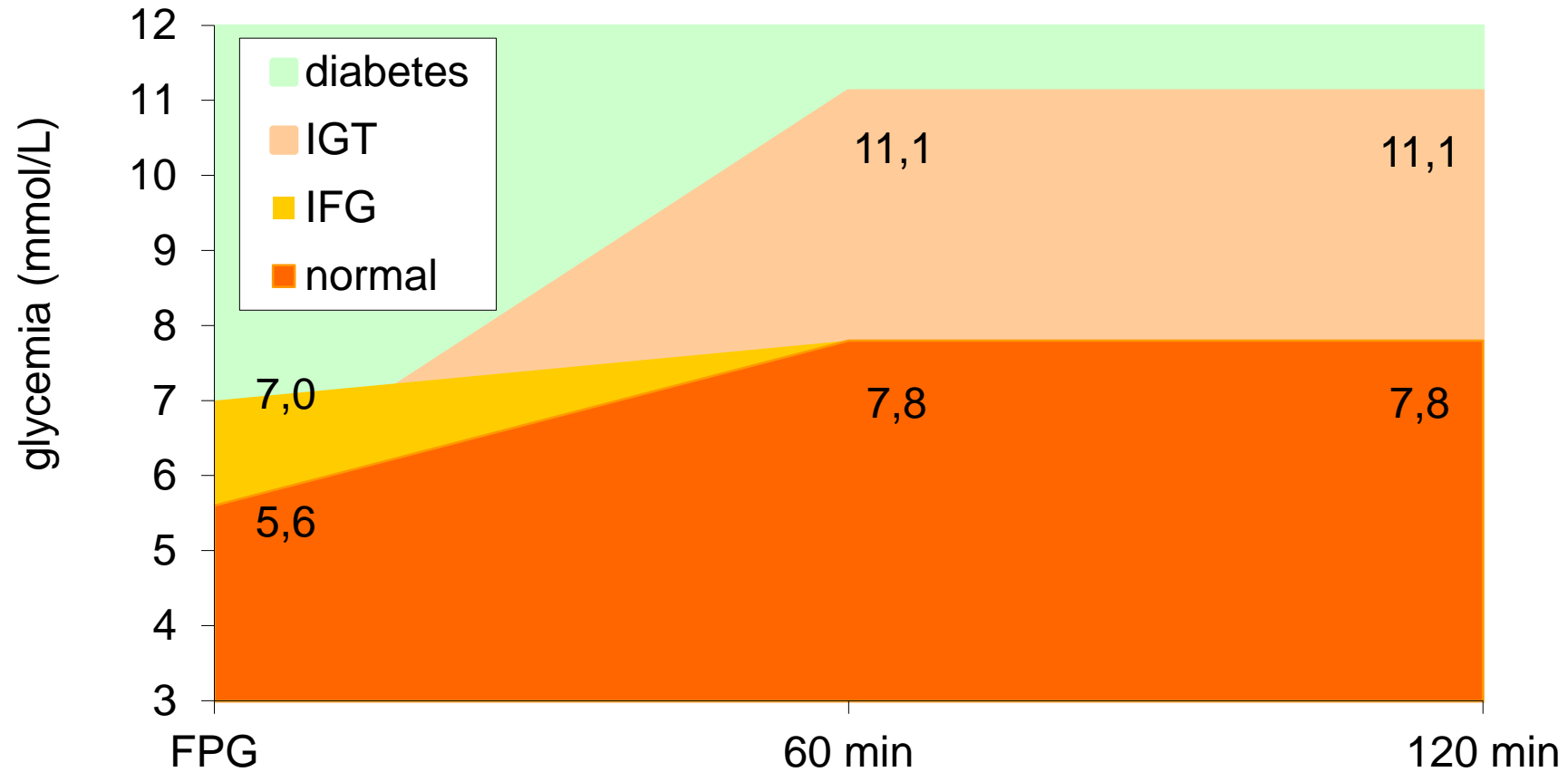
- DM je skupina metabolických onemocnění charakterizovaných **hyperglykemií** v důsledku **nedostatečného účinku inzulínu**
 - porucha sekrece inzulínu (absolutní nebo relativní)
 - porucha citlivosti k inzulínu
- extrémně vysoká hladina glykémie může akutně ohrozit člověka na životě
 - hyperosmolarita,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

Diagnostika DM, PGT a HGN

- pro diabetes svědčí
- (1) klasické **symptomy** diabetu + **náhodná glykemie** $\geq 11,1$ mmol/l (vše žilní plazma)
 - náhodná = kdykoliv během dne bez ohledu na poslední jídlo
 - symptomy zejm. **polyurie a polydipsie**
- (2) **FPG** (fasting plasma glucose) $\geq 7,0$ mmol/l
 - nalačno = min. 8 h od posledního jídla
- (3) **2-h PPG** (postprandial glucose) $\geq 11,1$ 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)
- FPG $\geq 5,6$ – < 7 mmol

při FPG $\leq 5,6$ mmol/l diabetes vyloučen

Interpretace glykemie



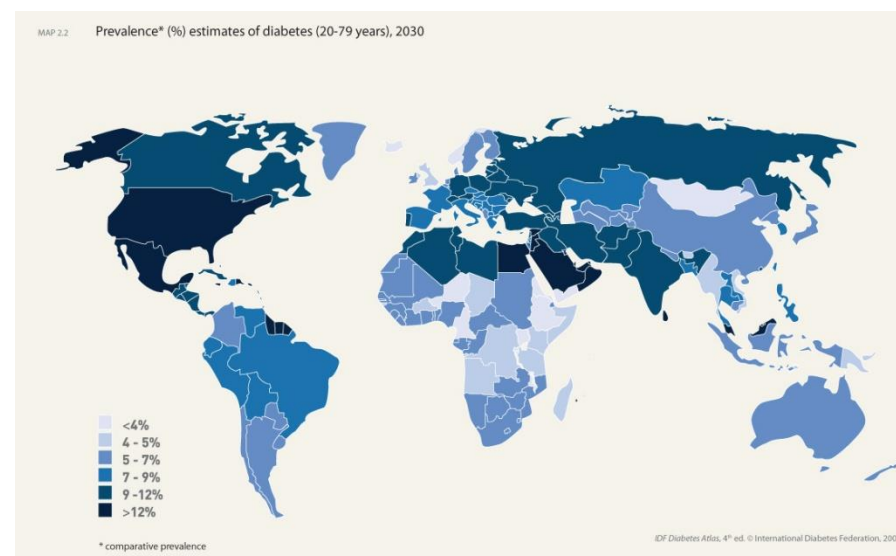
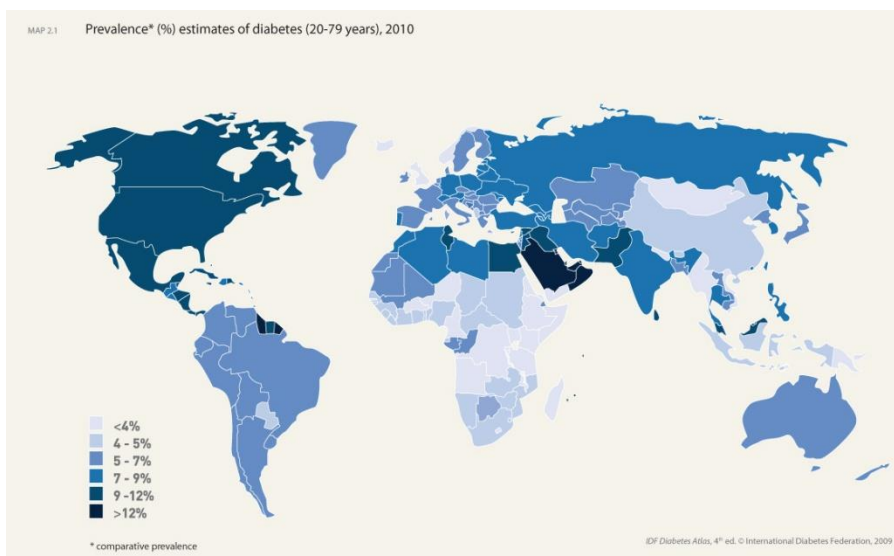
Patofyziologie DM

- DM je heterogenní syndrom charakterizovaný **hyperglykemií** způsobenou **funkčním nedostatkem účinku inzulínu**, a to buď v důsledku
 - jeho úplného chybění = absolutního deficitu
 - **destrukce β buněk Langerhansových ostrůvků**
 - **relativního nedostatku**
 - abnormální molekula inzulínu (mutace v inzulínovém genu)
 - defektní přeměna preproinzulínu na inzulín
 - cirkulující protilátky proti inzulínu nebo receptoru
 - **inzulinová rezistence v cílové tkáni + sekundární selhání β buněk Langerhansových ostrůvků**
 - receptorový defekt (mutace v genu)
 - **post-receptorová porucha**
- 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 MILIARD (ZE 7 MILIARD) LIDÍ
285 MIL. DIABETIKŮ
0,75 MIL. DIABETIKŮ V ČR

2030 – 5.6 MILIARD (Z 8.5 MILIARD) LIDÍ
30% VÍC
438 MIL. DIABETIKŮ
1,2 MIL. DIABETIKŮ V ČR
54% VÍC
60% VÍC



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

chrom. 6 – HLA II. třídy
DR3-DQ2 a DR4-DQ8

chrom. 11 - gen pro inzulin
délkový polymorfismus

v obou případech je důsledkem nedostatečná delece 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 diagnostický význam)

častá asociace T1DM s jinými autoimunitami (celiakie, thyreopatie, Addisonův syndrom)

T1DM

✘ **spouštěcí faktory** autoimunity

+ virová infekce

- ✘ nejč. zarděnky, spalničky, coxsackie B, CMV, EBV, enteroviry, retroviry
- ✘ mechanismus není jasný
 - ★ cytolytické (⊗ sekvestrace antigenů)
 - ★ vytvoření neoantigenů
 - ★ molekulární mimikry nebo superantigeny

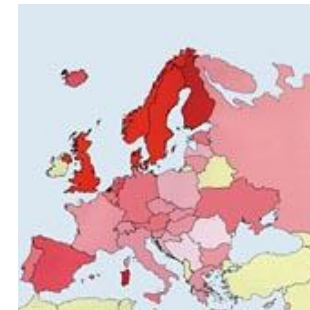
+ zevní faktory – epidemiologická evidence – nárůst meziroční incidence 3% příliš pro genet. změny

- ✘ časné expozice cizorodým proteinům, zejm. proteiny kravského mléka (bovinní inzulin)
 - ↓ vitamin D – důvod pro **severojižní gradient**?
- ✘ toxiny (dieta, voda, bakterie)
- ✘ gluten???

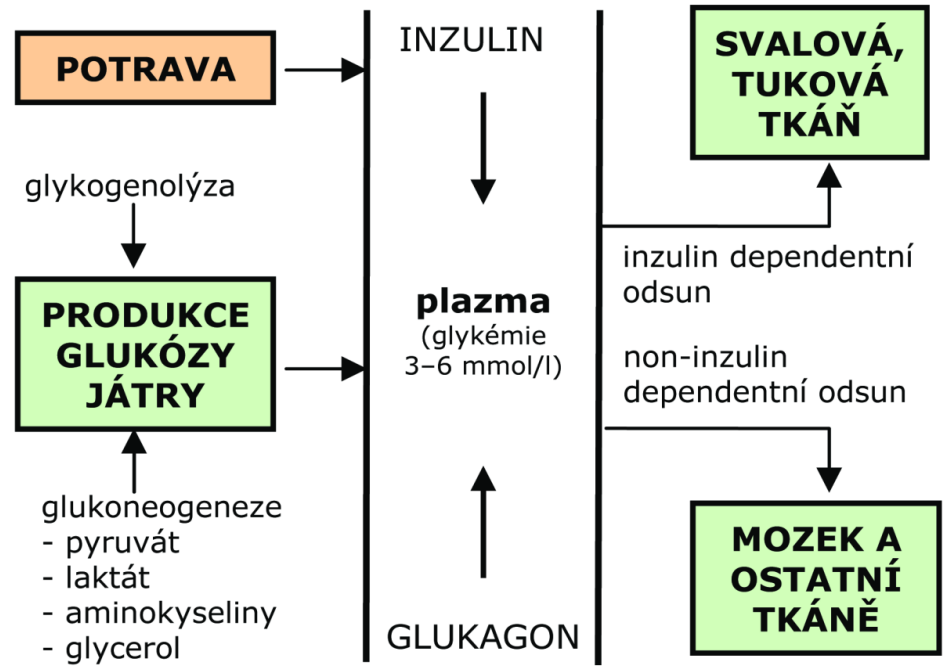
✘ dynamika

+ manifestace obvykle **v dětství**

+ v naprosté většině případů autoimunita dokončena, absolutní **závislost na exogenním inzulinu**



Regulace glykemie



hormonální
hlavní

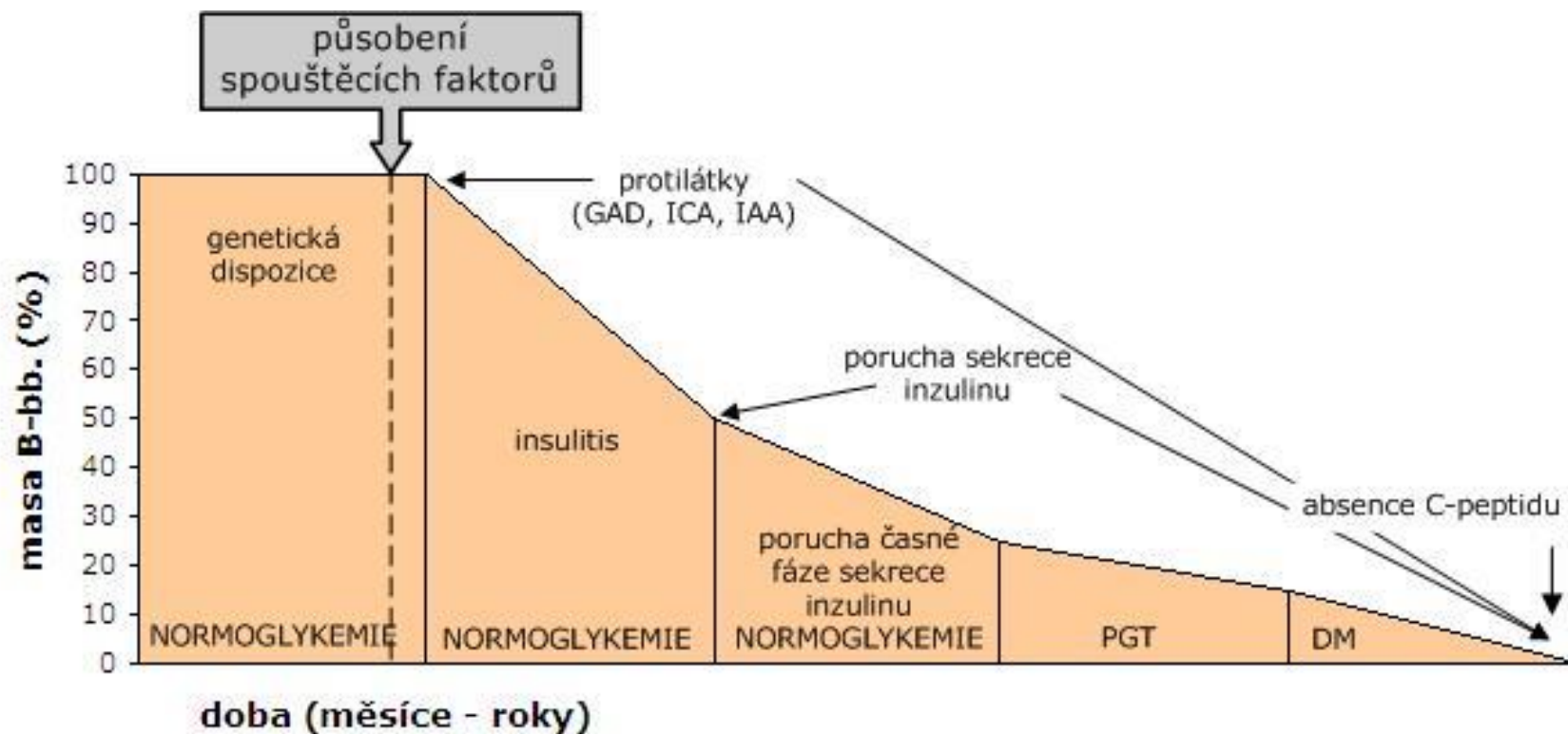
inzulin
glukagon

modulující

glukokortikoidy
adrenalin
růstový hormon

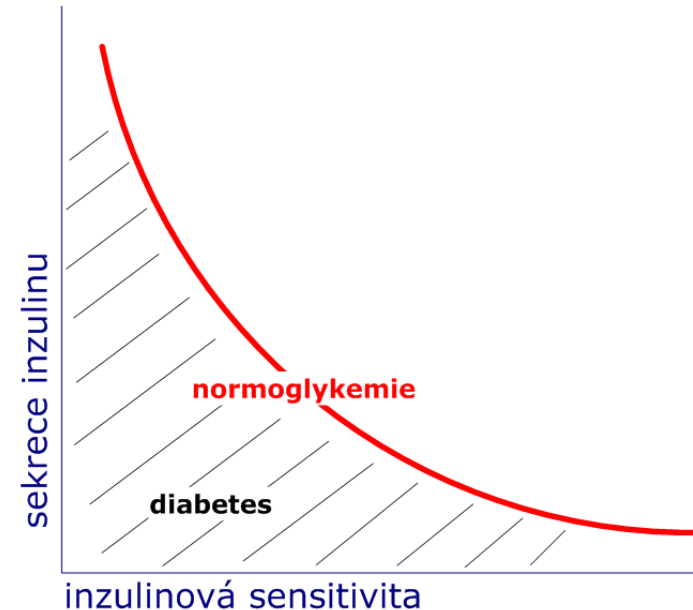
nervová
sympatikus
parasympatikus

Dynamika T1DM



Inzulinová rezistence ... T2DM

- citlivost k inzulínu
- = jaký efekt na glykémii vyvolá určitá dávka inzulínu
- spojitá veličina s interindividuální variabilitou
- mění se u celé řady stavů = **inzulinová rezistence**
 - fyziologicky v těhotenství
 - patologicky např. při obezitě, zánětu, v důsledku znečištění prostředí aj.
- **pokud by bylo možné rostoucí inzulínovou rezistencí nekonečně kompenzovat rostoucí sekrecí inzulínu, nikdy by nedošlo k vzestupu glykémie**
- ale kapacita kompenzatorně zvyšovat sekreci inzulínu β -buňkami je zjevně omezená



T2DM (dříve NIDDM)

komplexní nemoc

genetická dispozice

•významný efekt faktorů zevního prostředí!!!

•manifestace ve stř. a vyšším věku

•**90% jedinců obézních – metabolický syndrom**

T2DM (dříve NIDDM)

- základní patofyziologickým faktorem T2DM je nerovnováha mezi sekrecí a účinkem inzulínu
- při manifestním T2DM je současně přítomná inzulínová rezistence a porucha sekrece inzulínu

Inzulínová rezistence

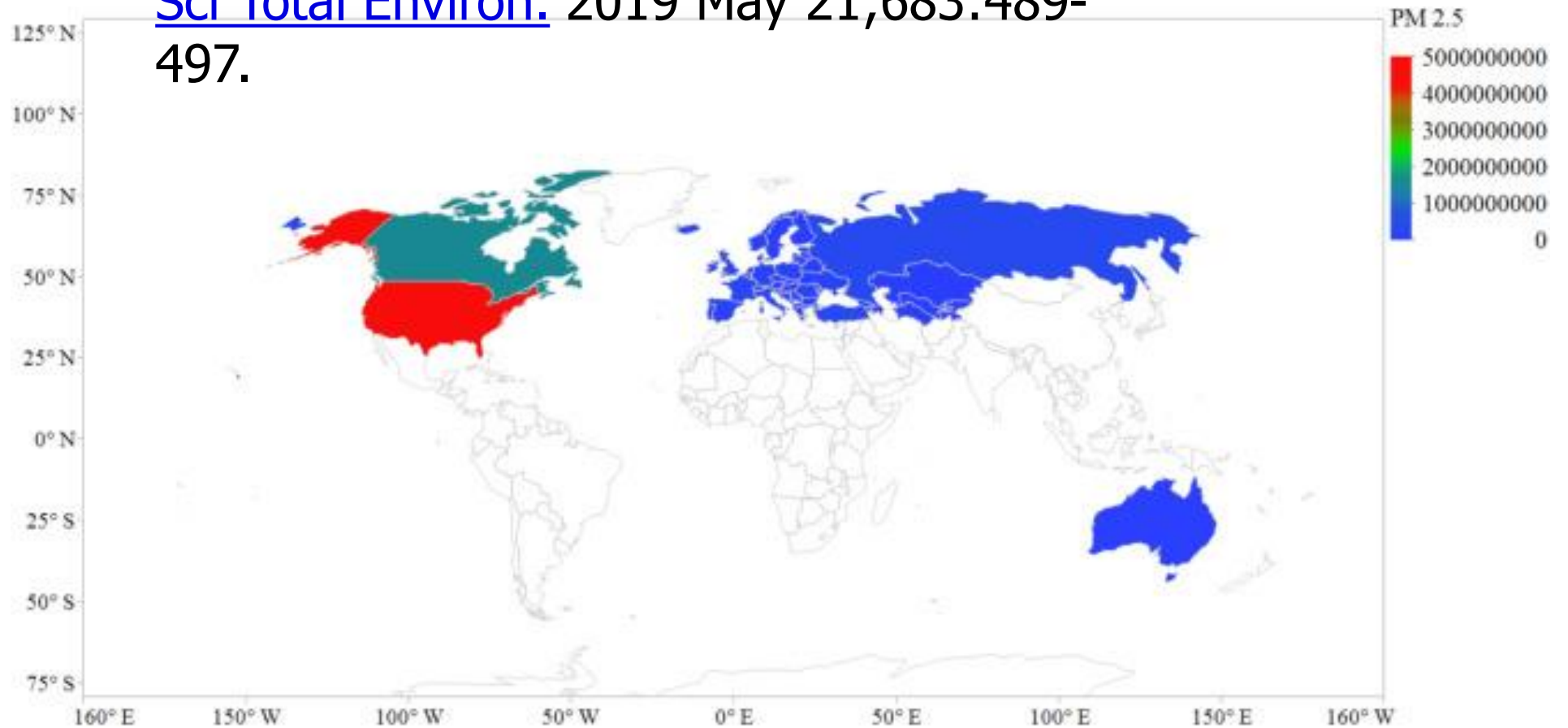
- **vrozená složka** – soubor “nevýhodných” genetických variant zejm. v genech kódujících součásti signální kaskády inz. receptoru (tzv. “střádavý genotyp”)
- **získaná složka**
 - kompetice glukózy a NEFA!!! (dieta)
 - efekt adipokinů z tukové tkáně (obezita)
 - ↓ mobilizace GLUT4 při fyzické inaktivitě
 - down-regulace inz. Receptorů

Inzulínová sekrece

- **vrozená složka**
 - menší množství B-bb. (~20-40%)
 - porucha první fáze sekrece inzulínu (~80% redukce)
- **získaná složka**
 - – gluko- a lipotoxicita pro B-bb.

Mean geographical distribution of Pollutants — PM_{2.5} [kg].

[Sci Total Environ.](#) 2019 May 21;683:489-497.



„Civilizační“ nemoci

Komplexní etiologie mnoha komplexních („civilizačních“): genetika, životní styl, znečištění prostředí chemikáliemi.

Nejúčinnější chemikálie: oxidy dusíku, polycyklické aromatické uhlovodíky (PAHs), těžké kovy, pesticidy, plastikové komponenty, polychlorované bifenyly (PCBs), dioxiny, furany, některá potravinová aditiva, hormony, antibiotika.

Znečištění prostředí souvisí s nárůstem některých malignit a došlo také k nárůstu mortality „all-cause“, rozvoji nebo exacerbaci kardiovaskulárních nemocí, rekurentních infekcí, poškození intelektuálního a psychomotorického vývoje dětí, **rozvoje T2DM**, nemocí dýchacího a imunitního systému a degenerativních nemocí mozku.

Znečištění prostředí zvyšuje proto cenu zdravotnické péče.

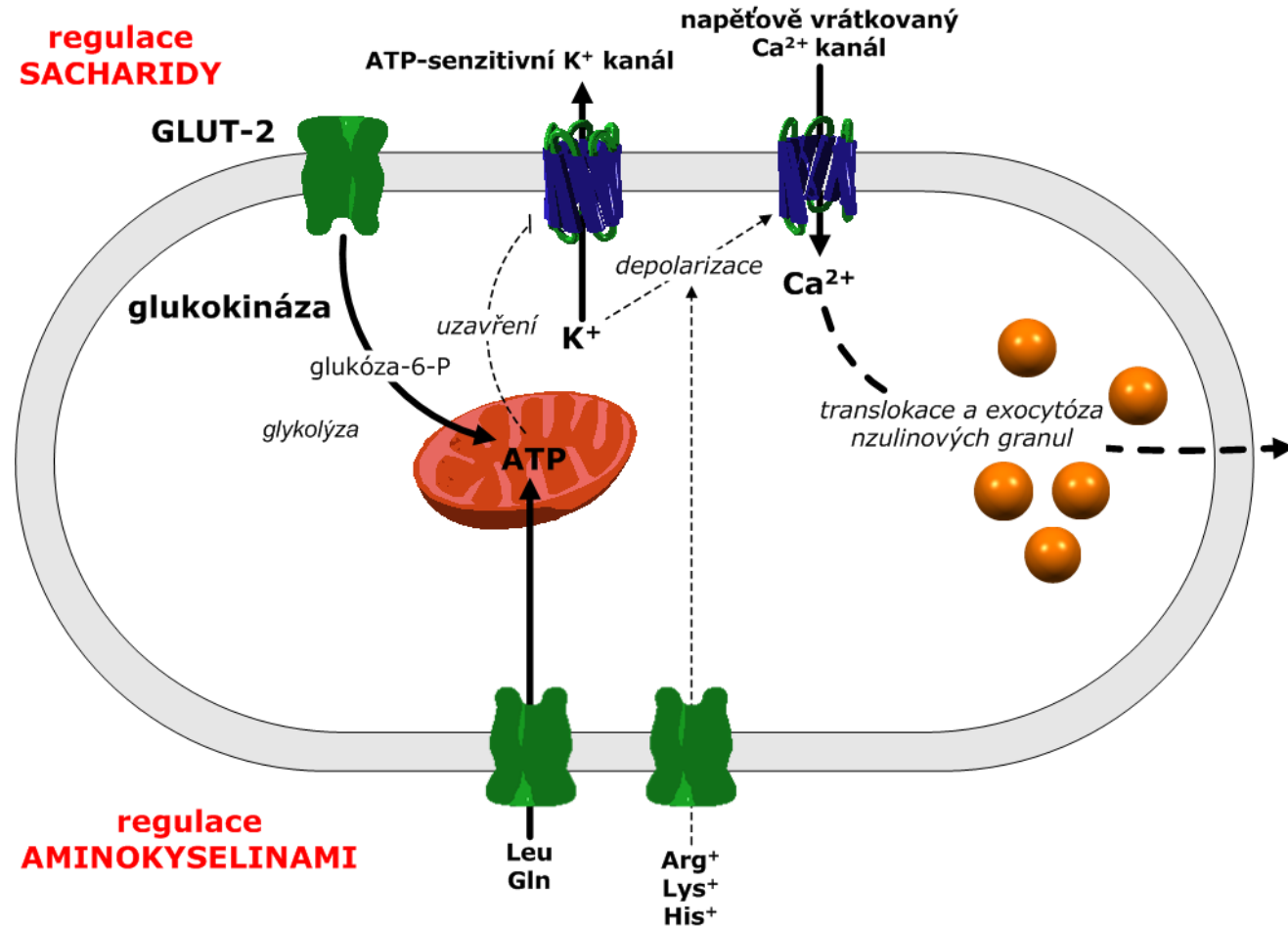
T2DM

Nejenom faktory životního stylu (nedostatek pohybu, nutiční chování, obezita), ale také **znečištění prostředí** může podporovat rozvoj T2DM. Jedná se např. o **POPs** (dioxiny, PCBs, některé pesticidy), které se akumulují v tukové tkáni zvířat i lidí. Tyto látky akumulující se v tuku mohou vést k **inzulinové rezistenci**.

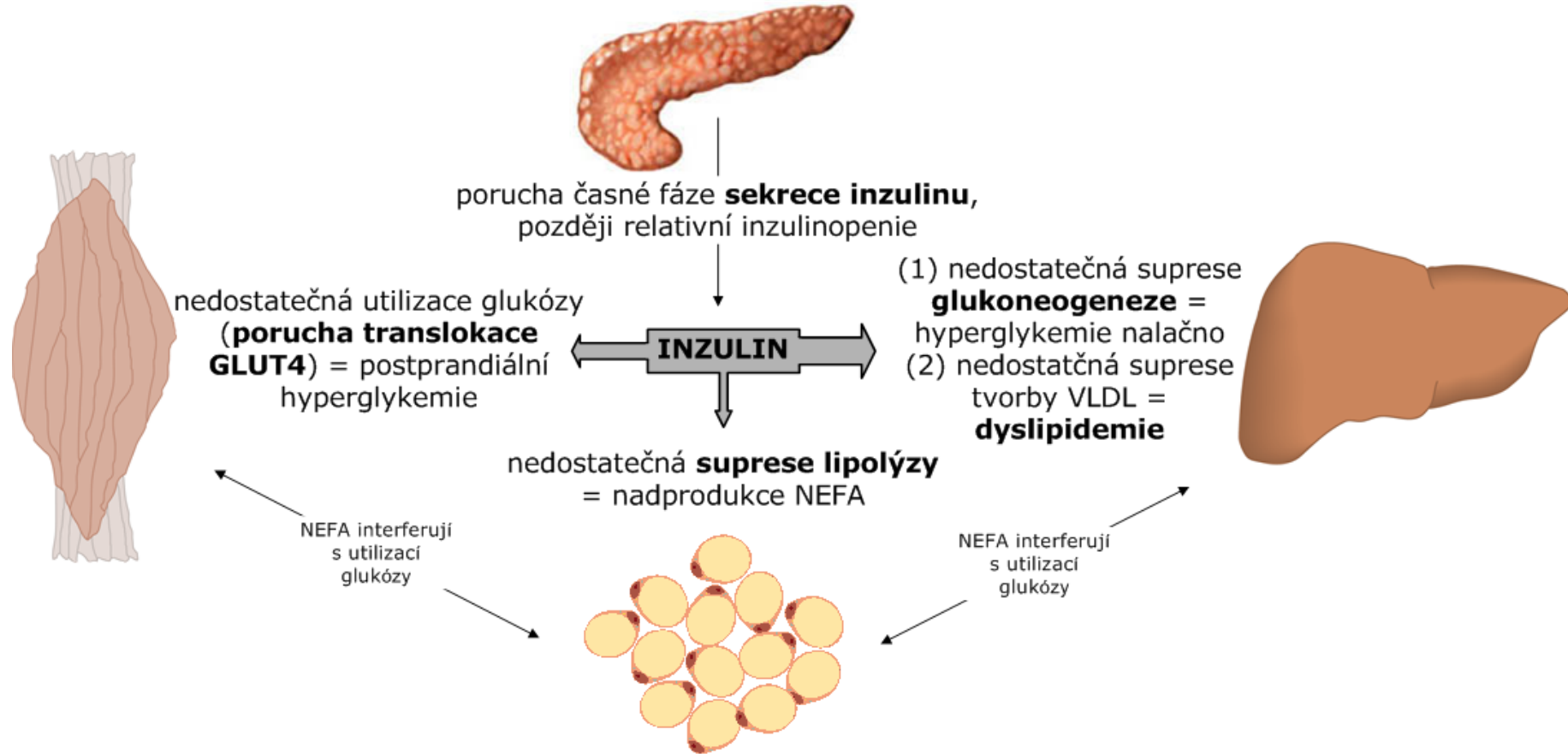
Podobně fungují **těžké kovy (zvláště arzén a měď)**, které jsou prokazatelné v pitné vodě, rýži a rybách.

Bisfenol obsažený v materiálu plastických lahví zhoršuje sekreci inzulínu a glukagonu a opět navozuje inzulínovou rezistenci svým vlivem na svalové, tukové a jaterní buňky.

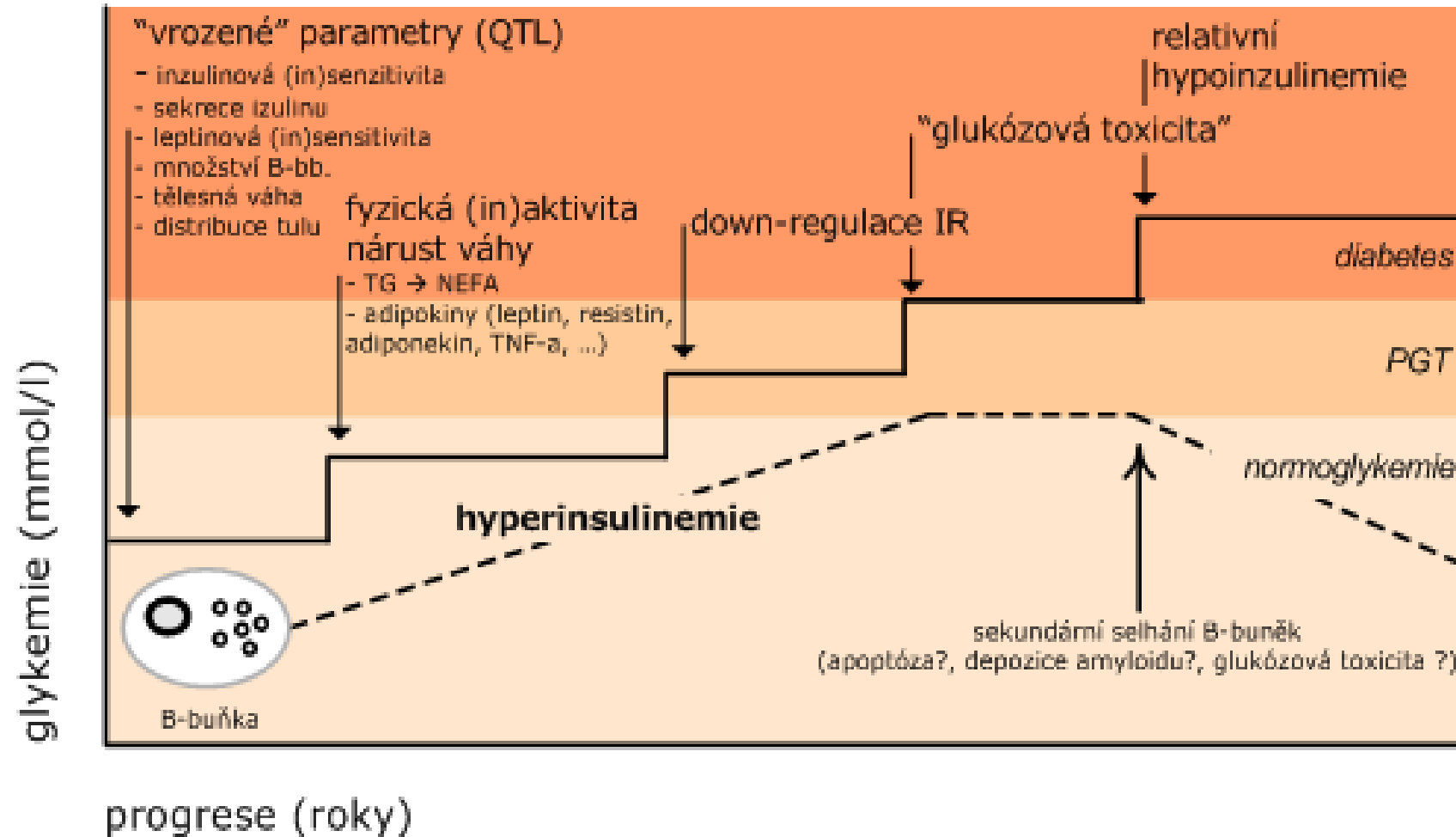
Vztah glykemie - sekrece inzulinu



Patogeneze T2DM



Dynamika T2DM



Sekundární selhání β buněk

✘ hyperglykemie indukuje

+ oxidativní stres

+ stres endoplasmatického retikula

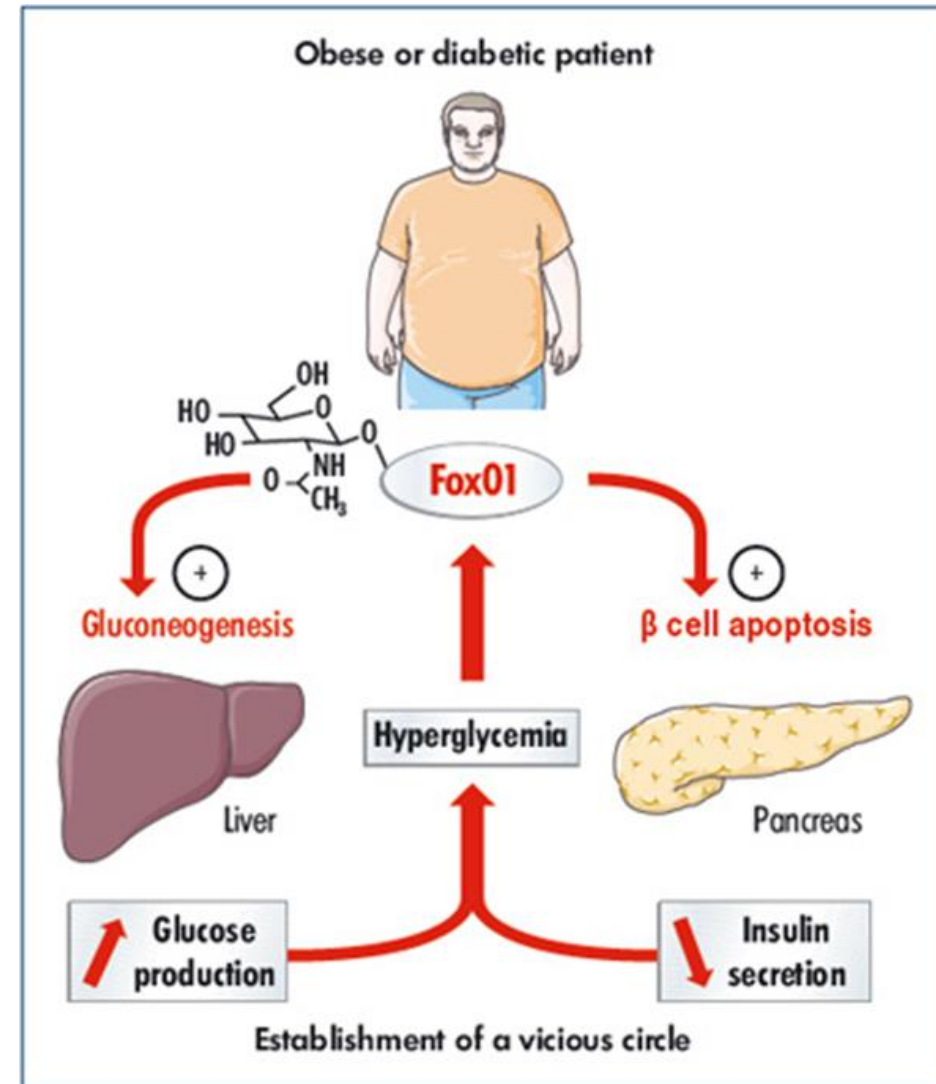
✘ vysoká koncentrace volných
mastných kyselin (NEFA)

způsobuje lipotoxicitu

+ krátkodobě NEFA stimulují sekreci inzulínu

+ dlouhodobá expozice NEFA, zejm. nasyceným
(palmitát), vede k supresi sekrece inzulínu a zániku B-
buněk

✘ \uparrow ceramid \rightarrow apoptóza



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

Další typy DM

MODY (Maturity-onset diabetes of the youngs) – 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 inzulínu)
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

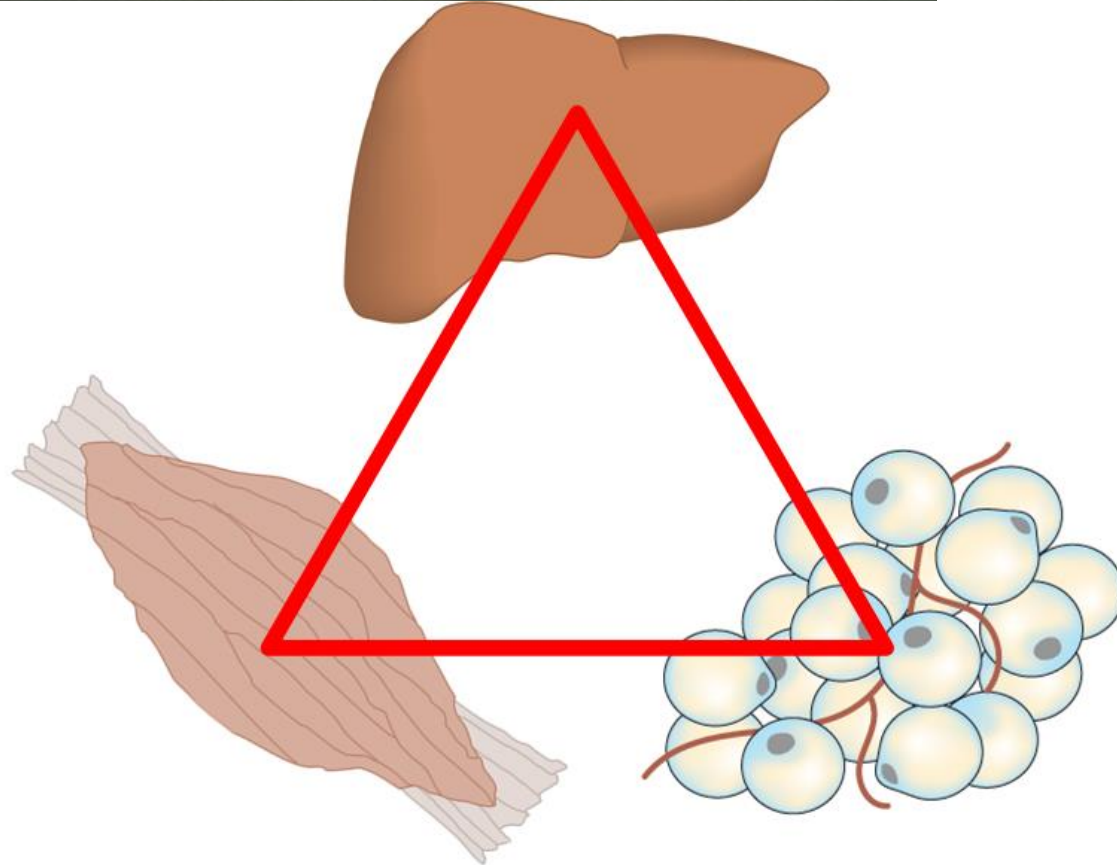
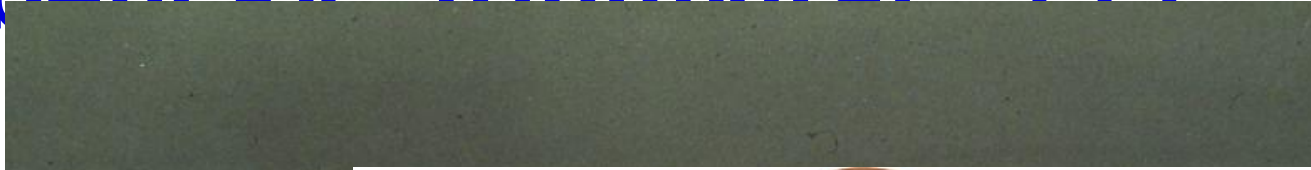
MODY	lokus	gen	produkt	prim. defekt	závaž
		<i>HNF4A</i>	hepatocyte nuclear factor-4 α	pankreas	vysoká	časté
		<i>GCK</i>	glukokináza	pancreas/játra	mírná	vzácně
		<i>TCF1 (HNF1A)</i>	hepatocyte nuclear factor-1 α	pancreas/ledviny	vysoká	časté
		<i>IPF1</i>	insulin promoter factor-1	pancreas	vysoká	?
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

Diabetický “triumvirát” ???



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 (polydypsie)
- × ztráta kožního turgoru, oschlé sliznice
- × únavnost a malátnost
- × přechodné poruchy zrakové ostrosti
- × poruchy až ztráta vědomí (hyperosmolární koma)

× extrémní **hyperglykemie** (>40 mmol/l, osmolalita >350 mosmol/l)

+ **diabetická ketoacidóza**

- × hyperketonemie, metabolická acidóza a hyperglykemie až ketoacidotické koma (=ztráta vědomí, dech páchnoucí po acetonu, hyperventilace)

+ **hyperosmolární neketoacidotická hyperglykemie**

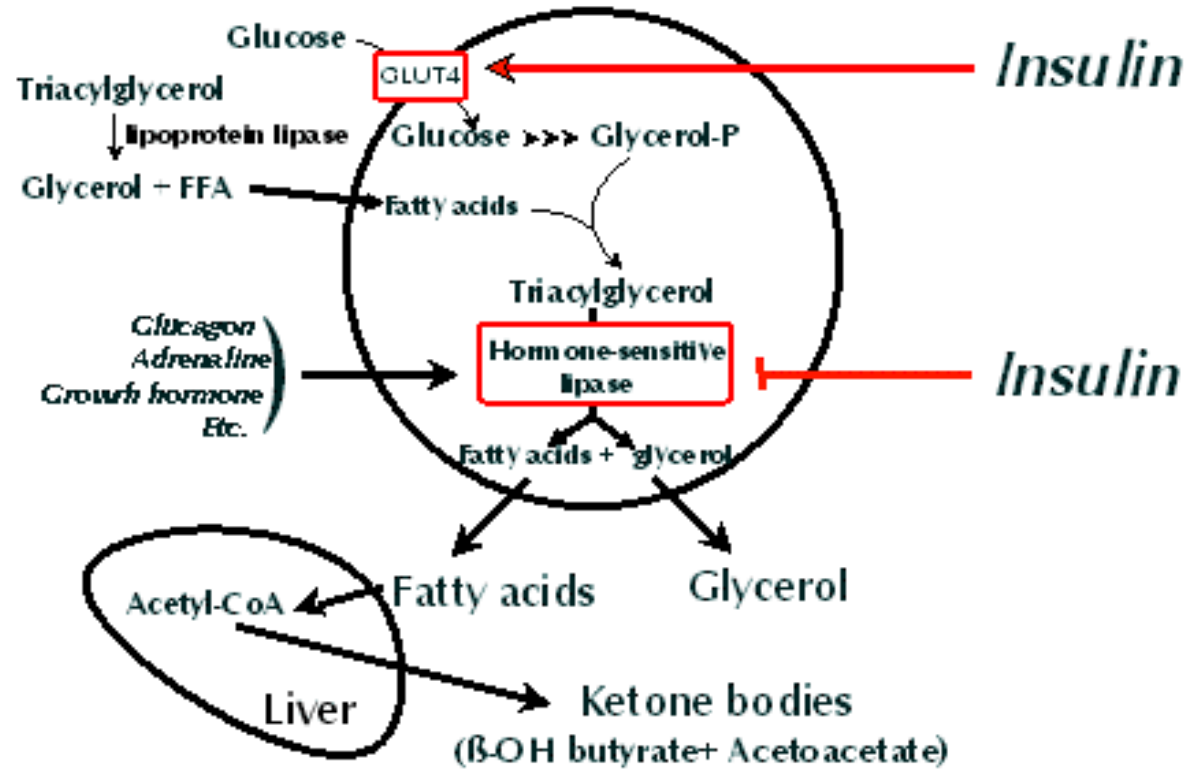
- × hyperglykemie, dehydratace a prerenální uremie bez výrazné ketoacidózy

+ **laktátová acidóza**

- × terapii biguanidy (typ perorálních antidiabetik)
- × přidruženými hypoxickými stavy (sepsy, šok, srdeční selhání)

Diabetická ketoacidóza

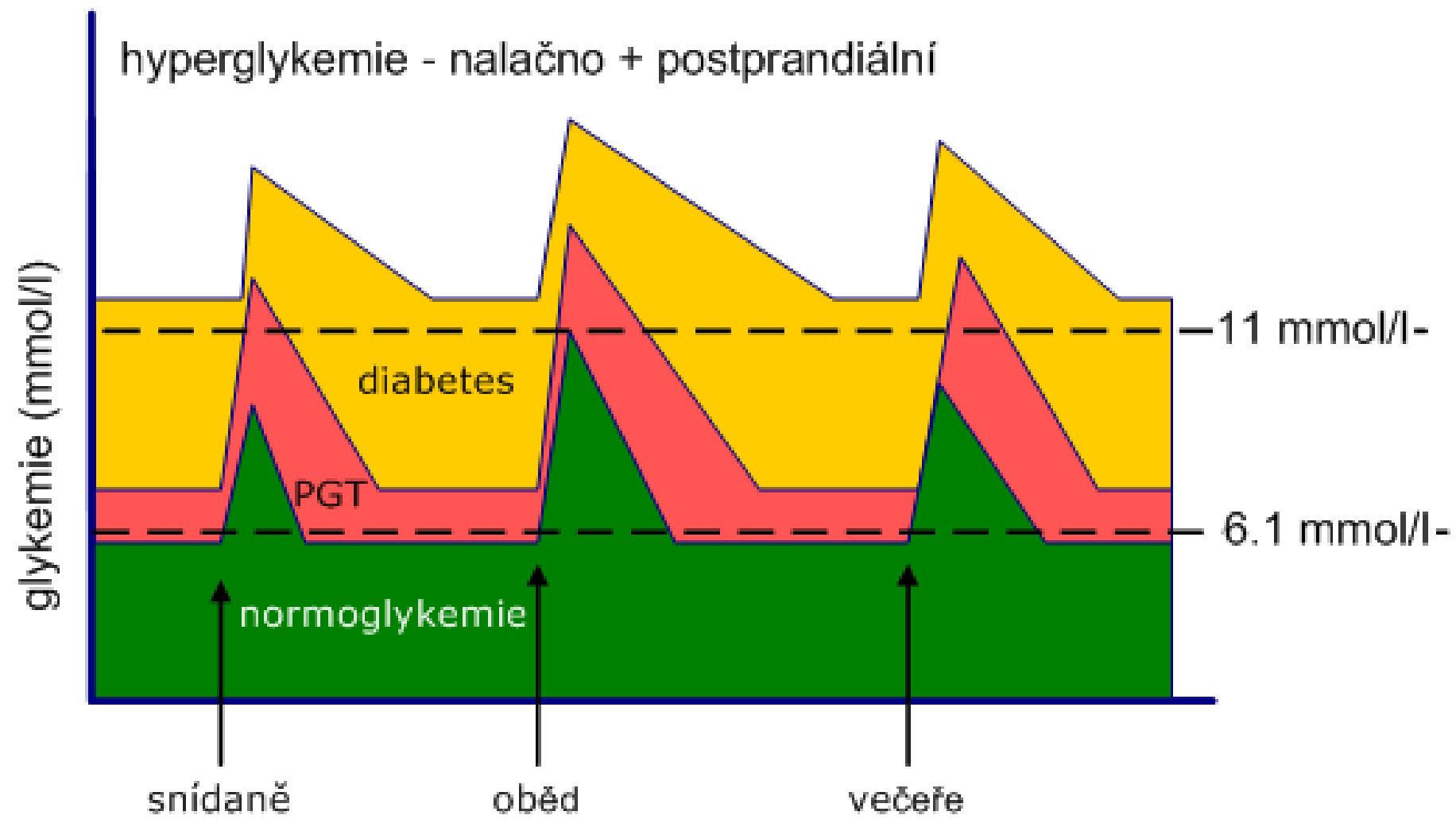
Insulin action in adipocytes and ketogenesis in liver



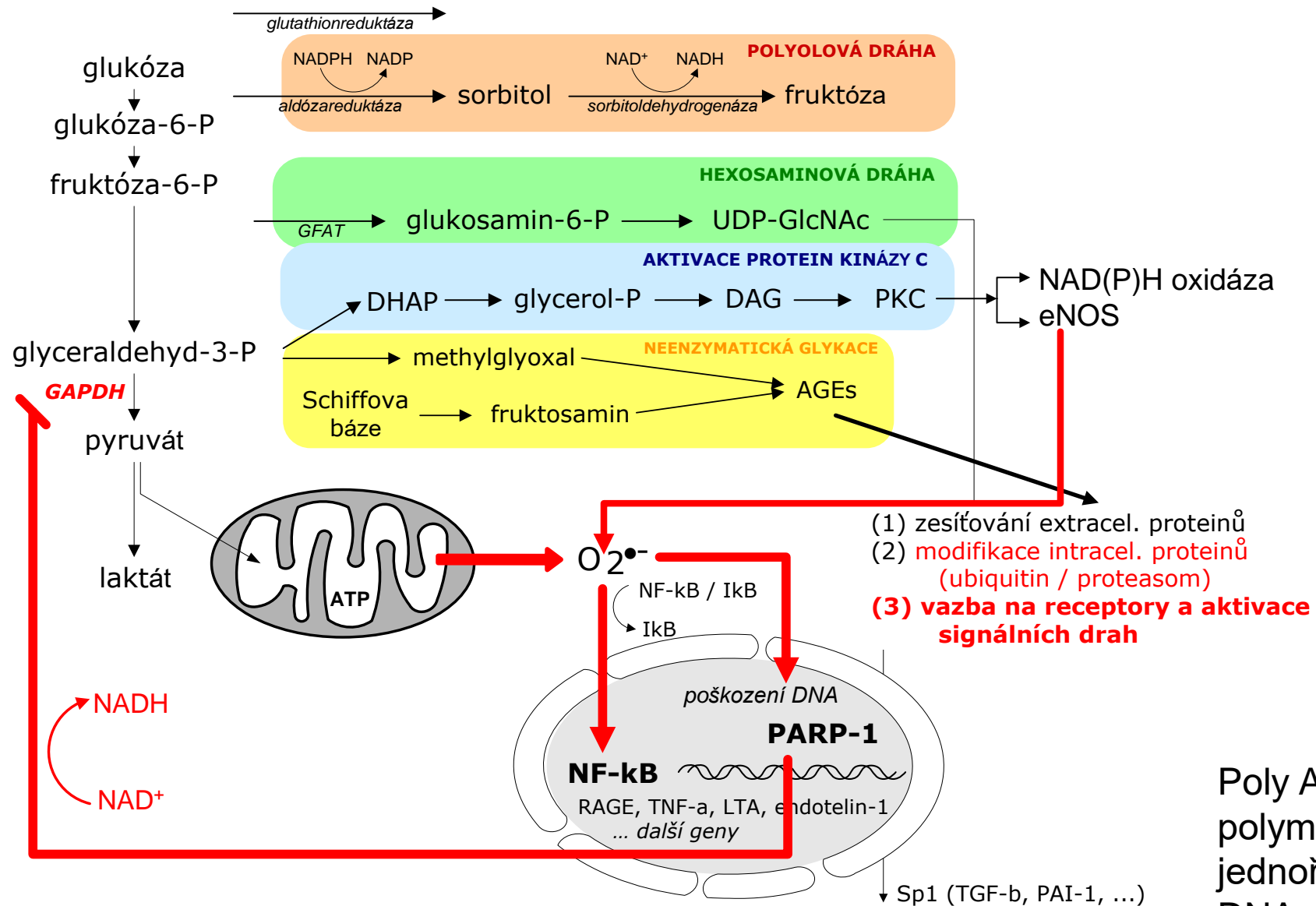
Pozdní projevy (komplikace) DM

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

Chronická hyperglykemie



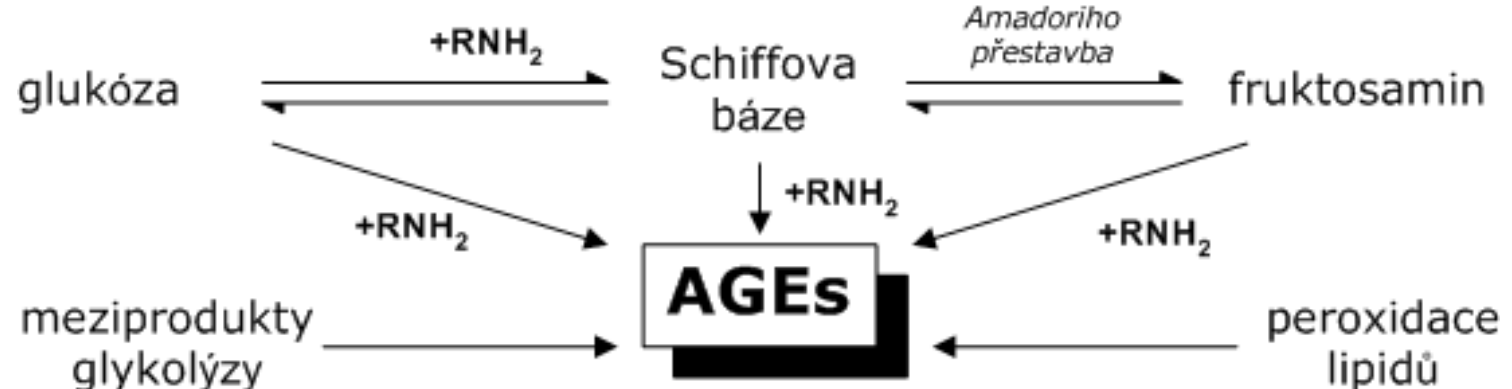
Patogeneze komplikací



- (1) zesíťování extracel. proteinů
- (2) modifikace intracel. proteinů (ubiquitin / proteasom)
- (3) vazba na receptory a aktivace signálních drah

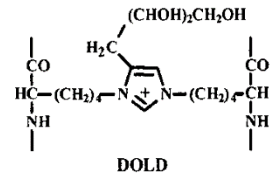
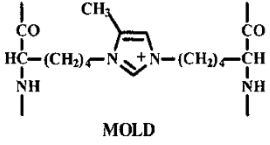
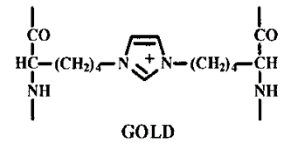
Poly ADP ribosyl polymeráza) opravuje jednořetězcové zlomy DNA

Pokročilé produkty glykace (AGEs)

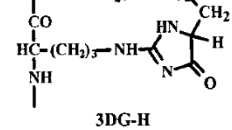
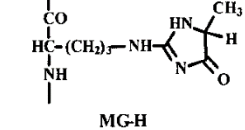
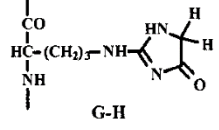


zesíťovatění extracelulárních proteinů
 modifikace intracelulárních proteinů a DNA
 ubiquitin/proteasom
 vazba na receptory a aktivace signálních drah

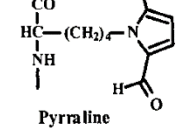
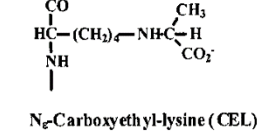
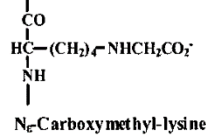
Bis(lysyl)imidazolium crosslinks



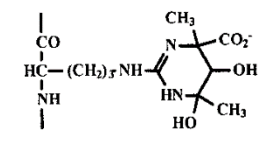
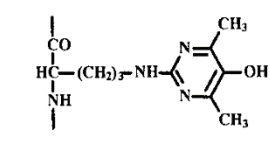
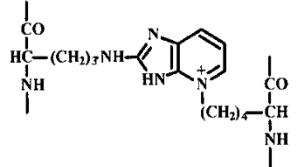
Hydroimidazolones



Mondysyl adducts



Others:



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

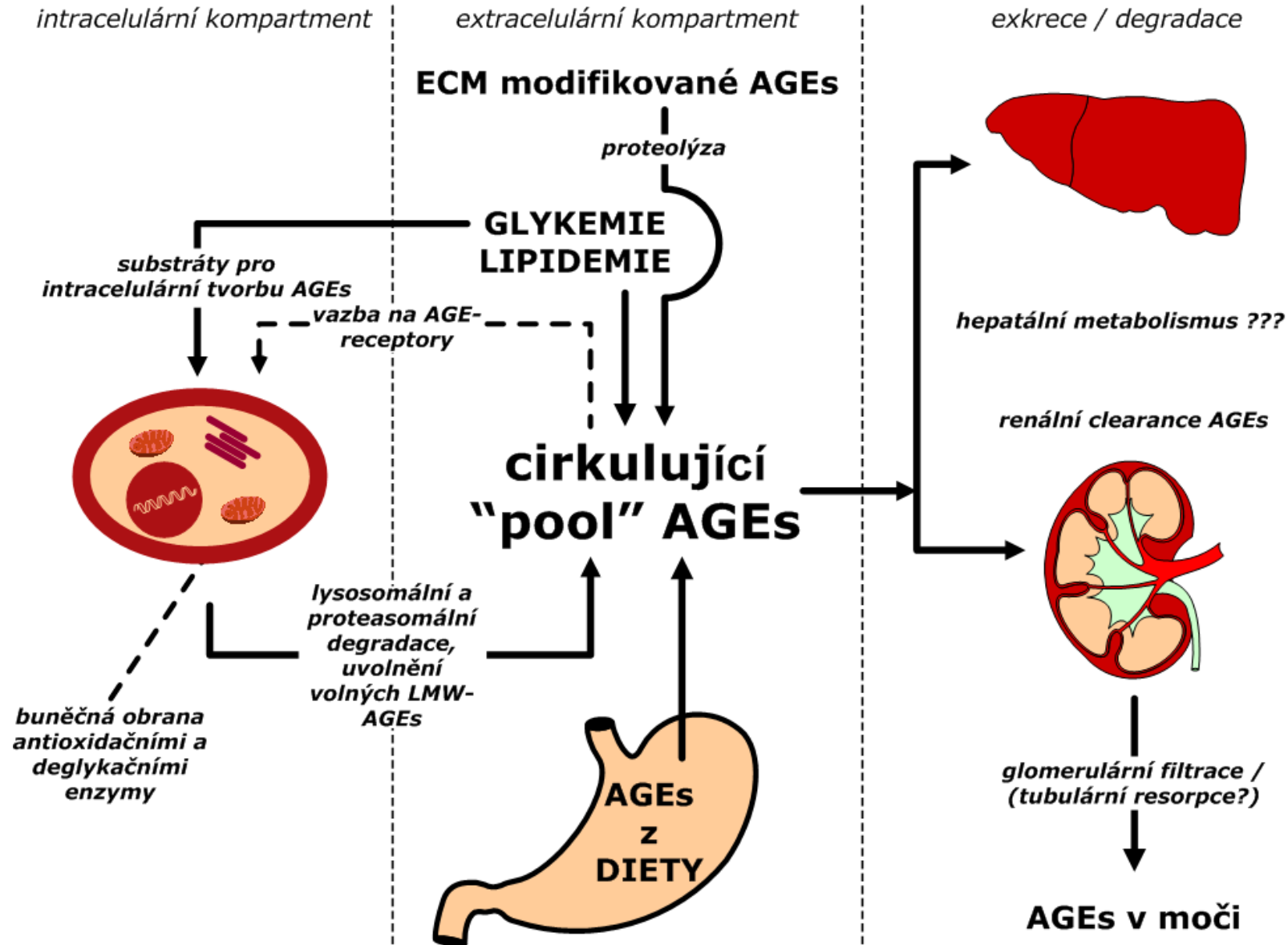
negativní – akrolein (karcinogen)



Akrylamidy

- ✘ Tvorba akrylamidu v potravinách je výsledkem reakce známé jako Maillardova reakce, což je chemická reakce mezi aminokyselinou (stavebním kamenem bílkovin) a sacharidem jako je glukosa, fruktosa nebo laktosa.
- ✘ Vysoká teplota je nutná pro zahájení reakcí, které vyvolávají celou kaskádu chemických změn, jejichž výsledkem je „hnědnutí“ potravin a tvorba různých chuťových a vonných složek. Souhrn těchto reakcí zajišťuje charakteristický vzhled a chuť tepelně upravených potravin. Jedním z nejznámějších příkladů Maillardovy reakce je zahřívání plátků bílého chleba při přípravě hnědé topinky.

Kinetika AGEs v organizmu

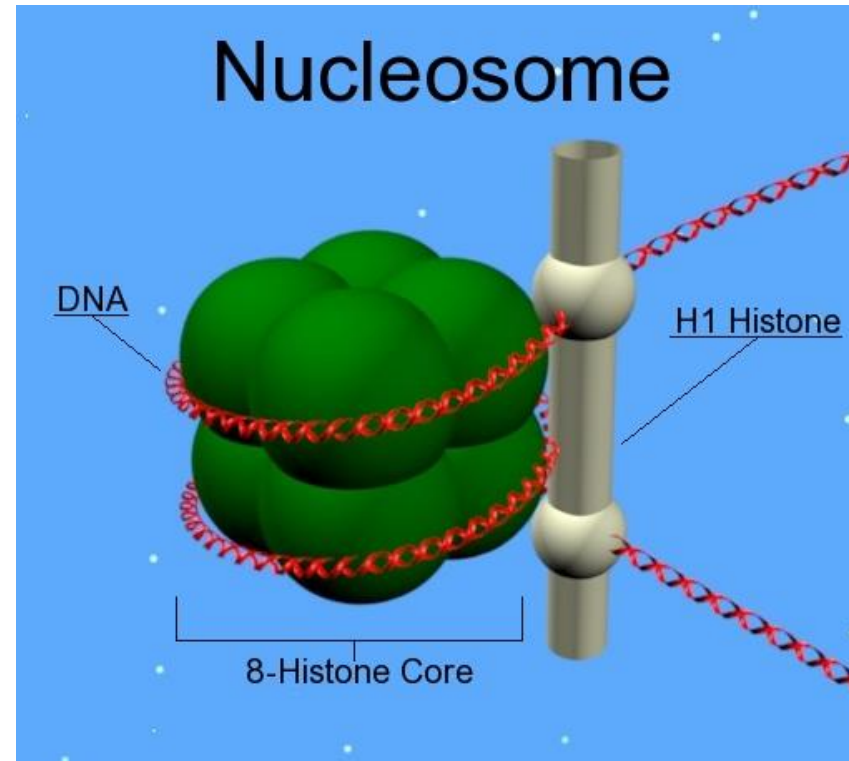


Typy epigenetických procesů

Modifikace histonů

Nukleosom je základní jednotka chromatinu skládající se z 146 bp DNA obtočené kolem oktameru proteinů, který se skládá ze dvou podjednotek všech 4 histonů : H2A, H2B, H3 a H4.

2 typy modifikací: acetylace a metylace

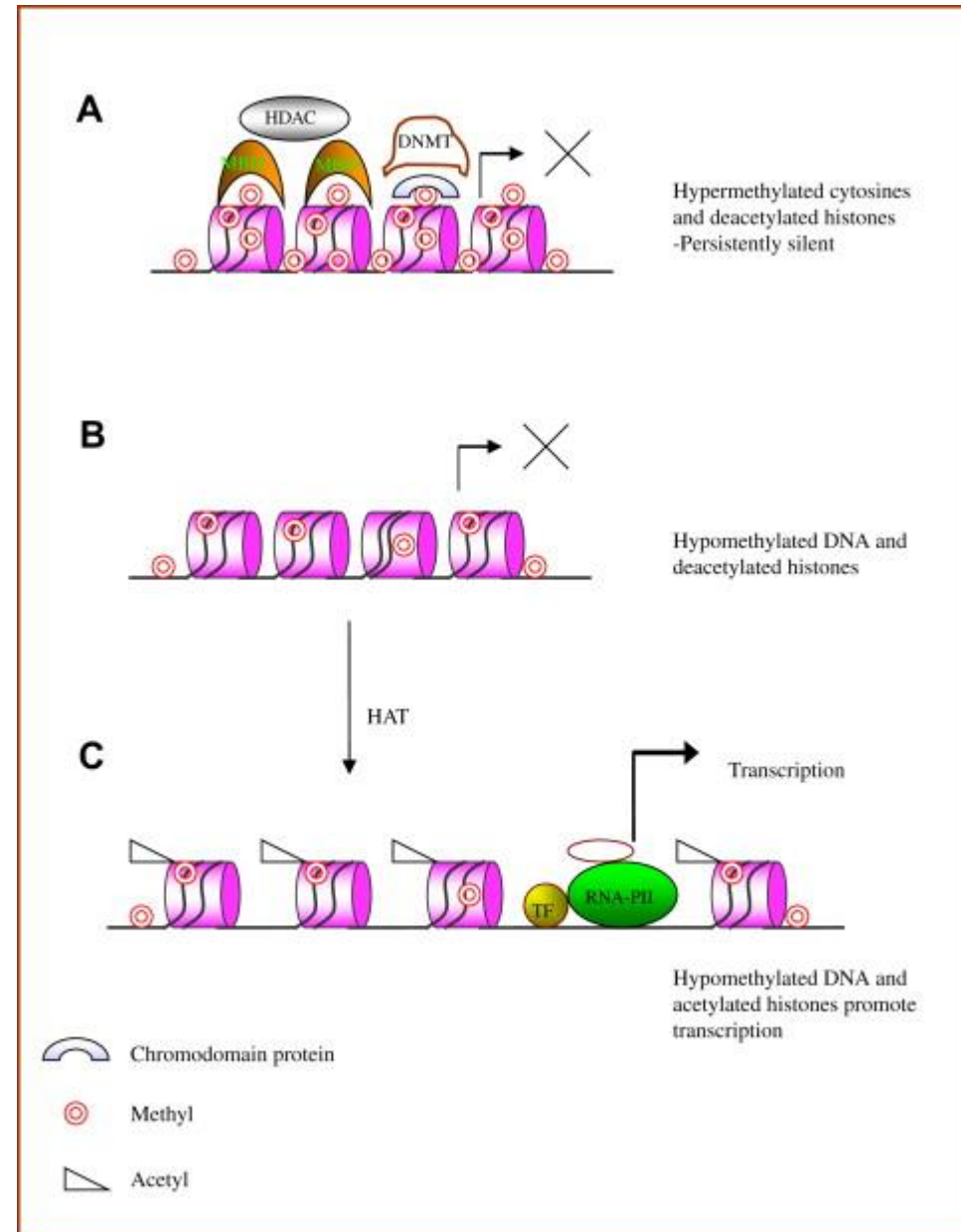


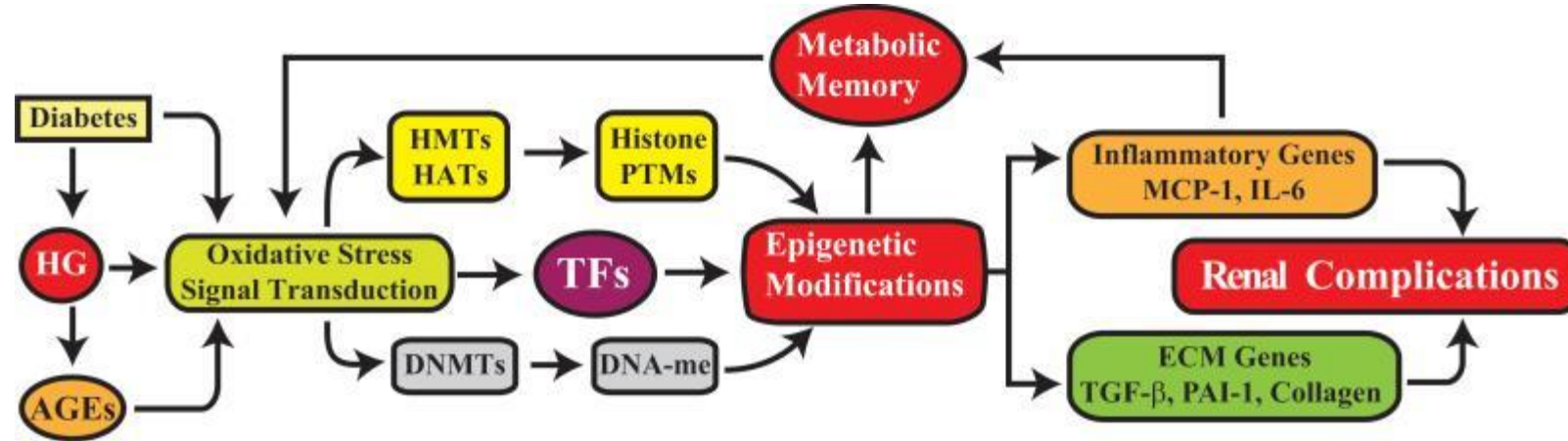
Role DNA metylace a histonové modifikace v regulaci genů.

A. Methylace cytosinu v CpG párech povolává proteiny obsahující methyl-CpG-binding domain (MBD), jako jsou MeCP2. Pokud se MBD naváže, vytváří komplex s histon deacetylázami (HDAC) nebo přímo blokuje vazbu transkripčních faktorů

B. MBD se nemohou vázat na hypometylovanou DNA.

C. Acetylace pozitivně nabitých lysinových amino skupin v histonech histonovými acetyltransferázami (HAT) neutralizuje náboj a uvolňuje vazbu negativně nabitých fosfátů v DNA. Takto "relaxovaná" DNA podporuje vazbu a aktivní transkripci.



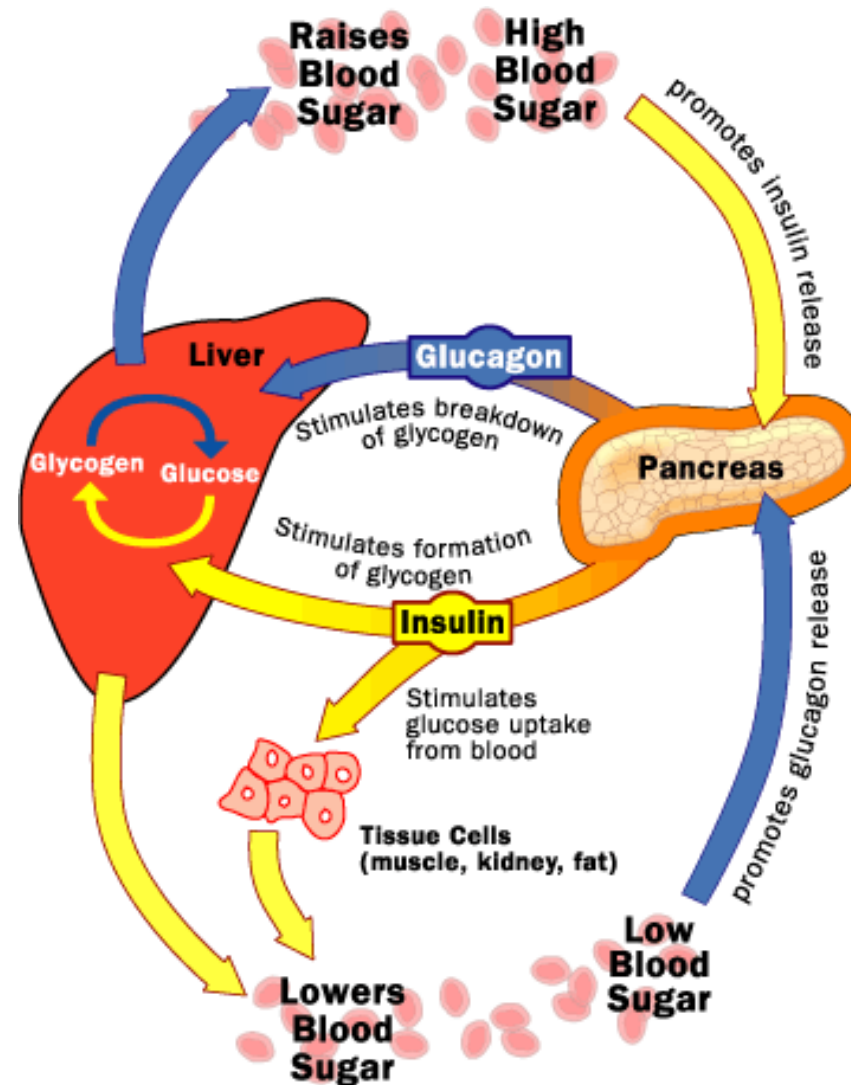


Metabolická paměť a epigenetické mechanismy u komplikací diabetu

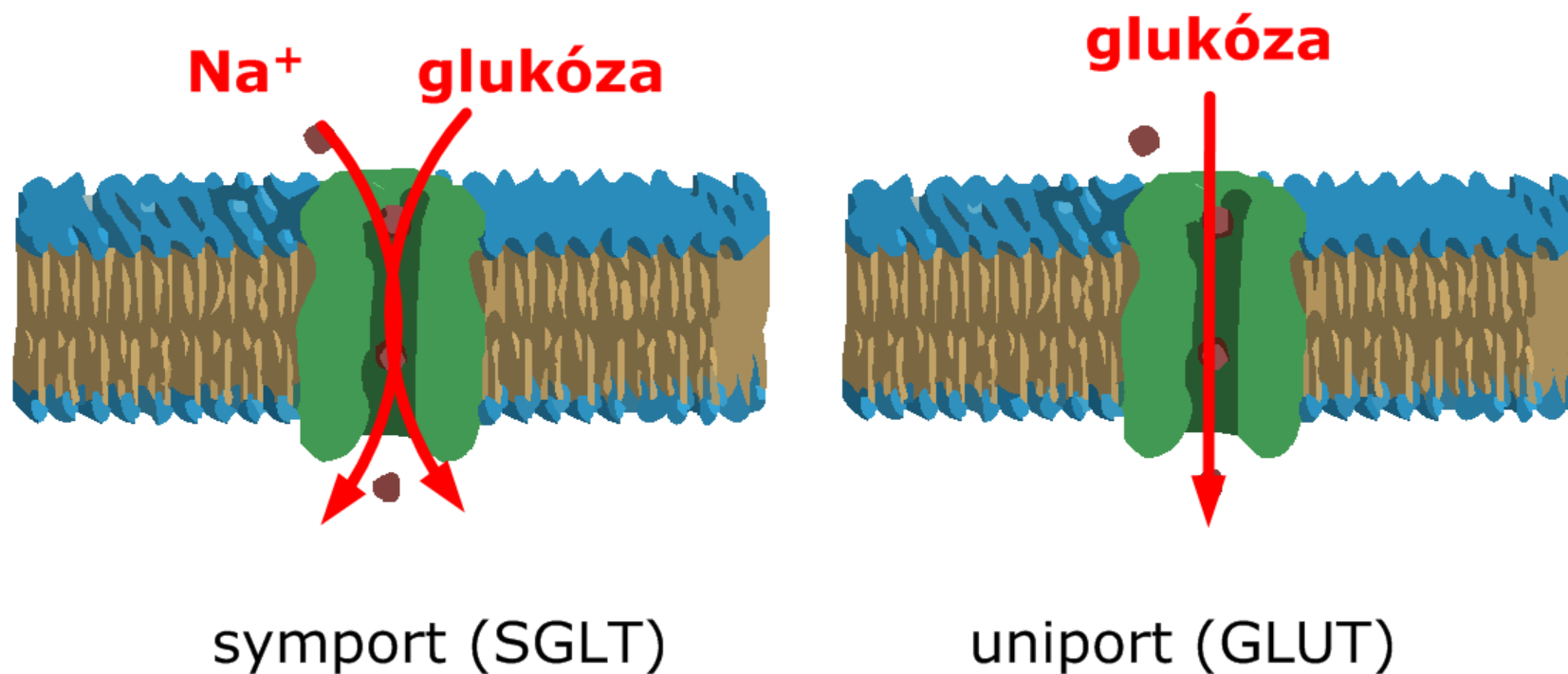
DM, hyperglykémie a AGEs aktivují mnohé cesty signální transdukce včetně těch, které ovlivňují oxidativní stres, který reguluje transkripční faktory (TFs) a epigenetické faktory, jako jsou Histon metyl transferázy (HMTs), Histon acetyl transferázy (HATs) a DNA methyl transferázy (DNMTs). Ty jsou schopny modulovat posttranslační modifikace histonů (Histone PTMs) a metylaci DNA (DNA-me) v promotorech prozánětlivých genů a genů extracelulární matrix (ECM) (geny jako MCP-1, IL-6, TGF-beta, PAI-1 a kolagen), což vede ke změnám jejich exprese. Perzistence těchto epigenetických značek v oblasti cílových genů může být potom hlavním mechanismem pro metabolickou paměť, která je patrně zodpovědná za rozvoj diabetických komplikací i ve chvíli, kdy glykémie je pod kontrolou.

Clin Exp Pharmacol Physiol. Jul 2011; 38(7): 401–409.

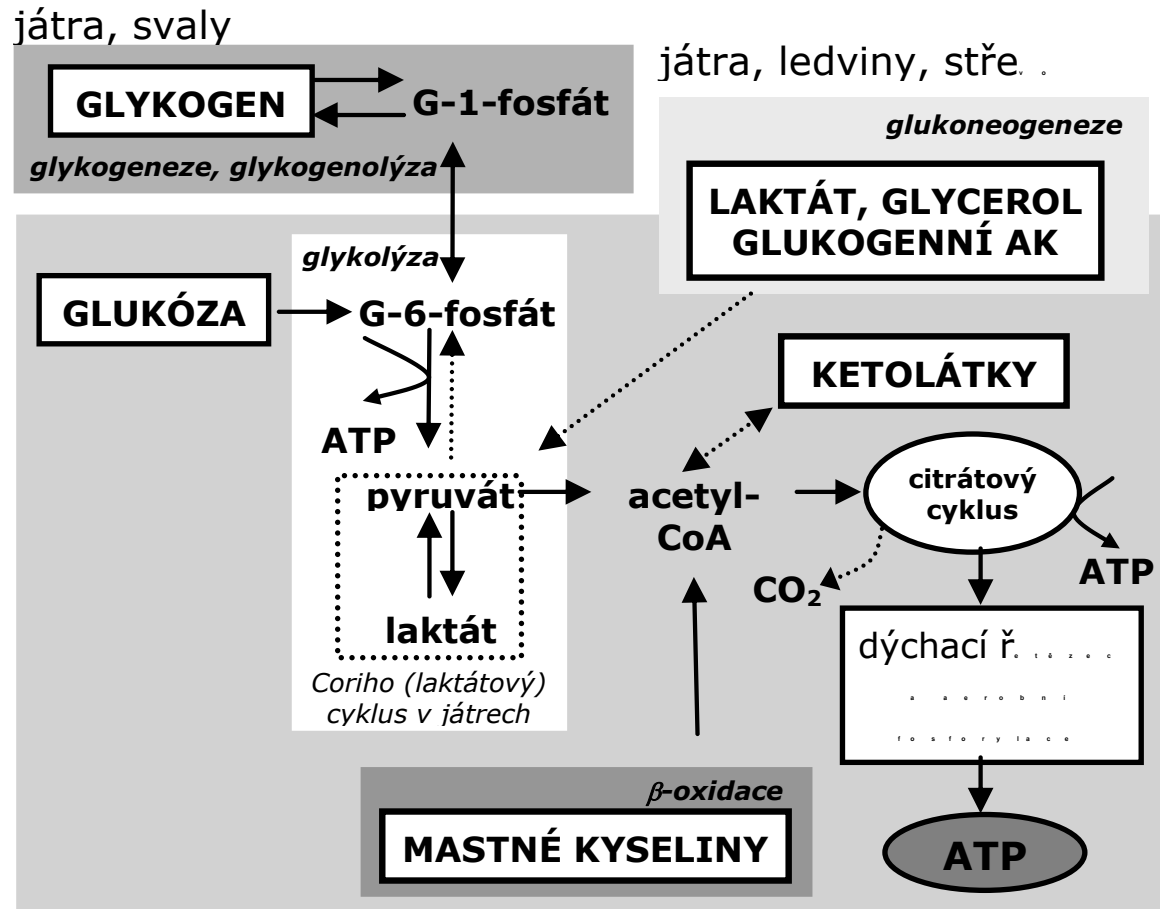
Kontraregulace inzulin/glukagon



jak se dostává glukóza do buňky ???



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

Inzulin

exocytózou z B-bb 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** (postabsorbtivní) sekrece = pulzatilní (5-15 min)

zásadní pro "vyladění" rychlosti produkce glukózy v játrech (glukoneogeneze) podle okamžité glykemie

při poruše hyperglykemie nalačno

~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

stimulace sekrece

+++glukóza

++aminokyseliny

GIT hormony (inkretiny)

FFA

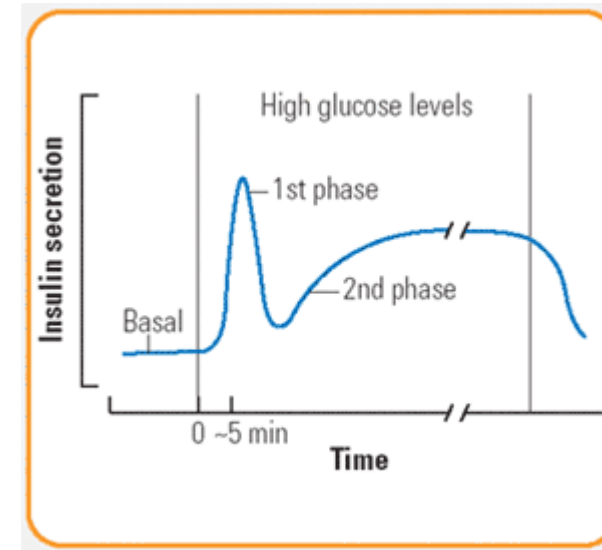
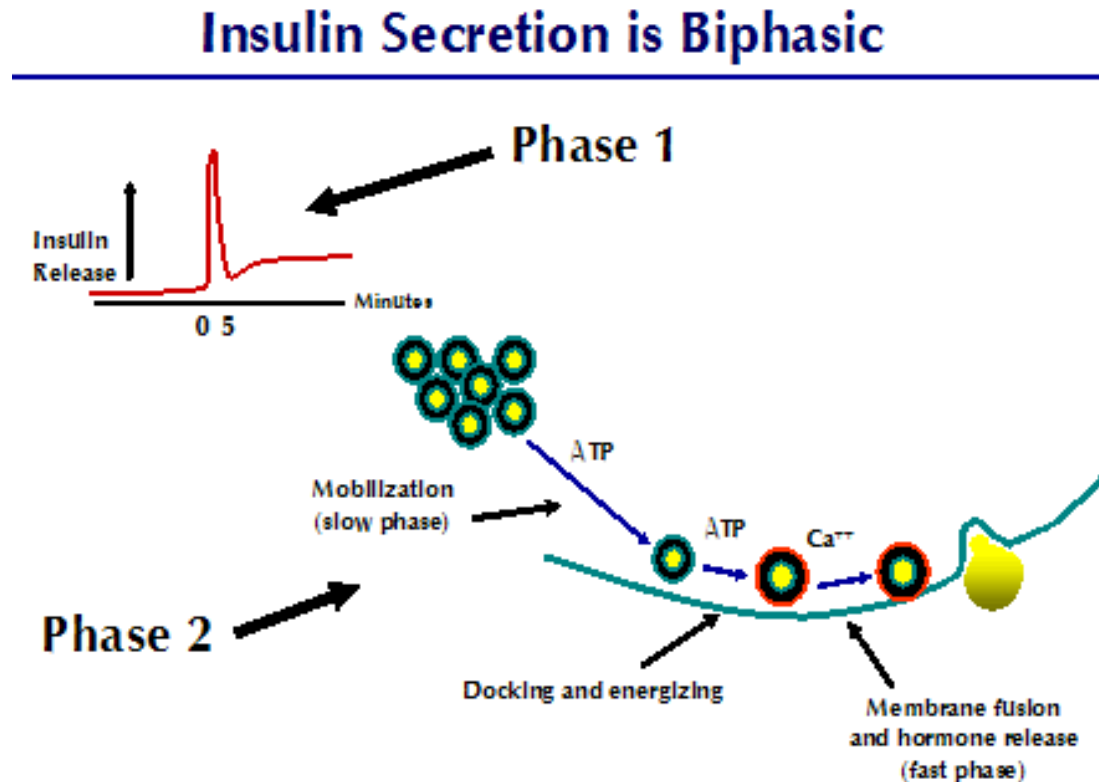
variabilně a pouze v součinnosti s Glc!

CAVE inzulín funguje rovněž jako periferní mediátor sytosti, dosahování sytosti po mastných jídlech je opožděno

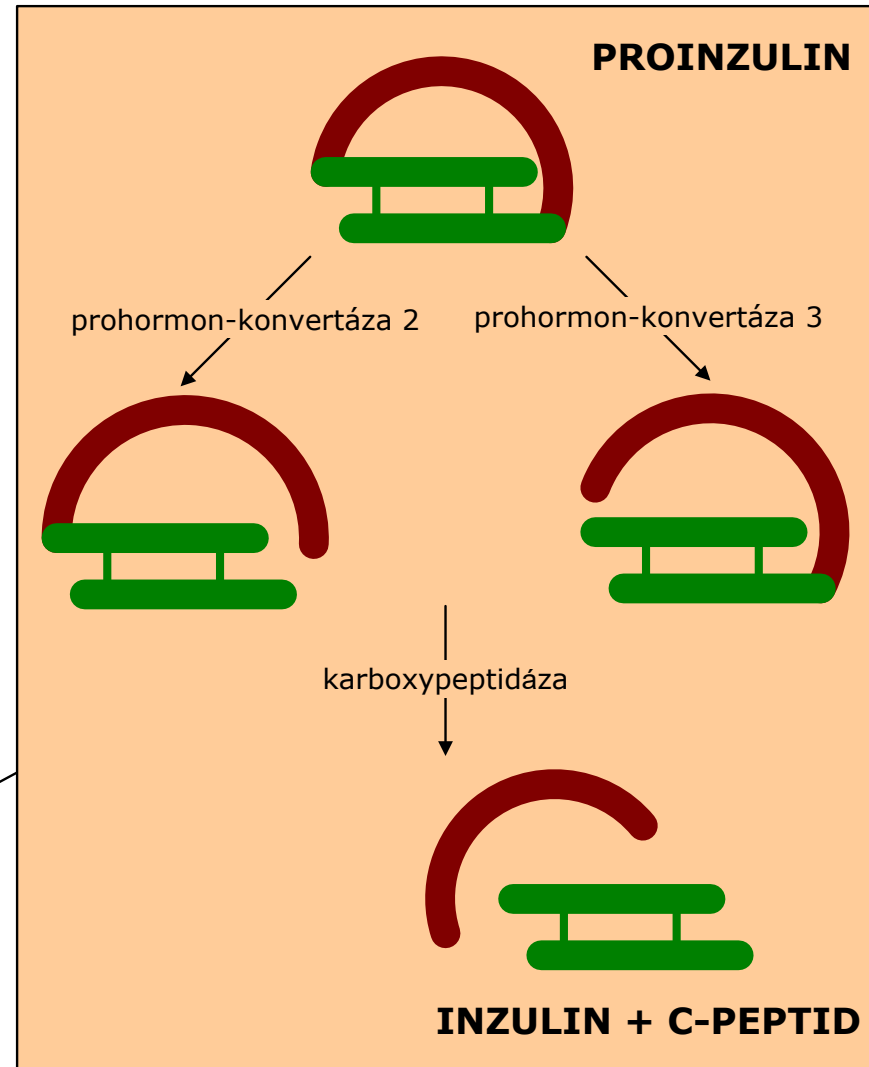
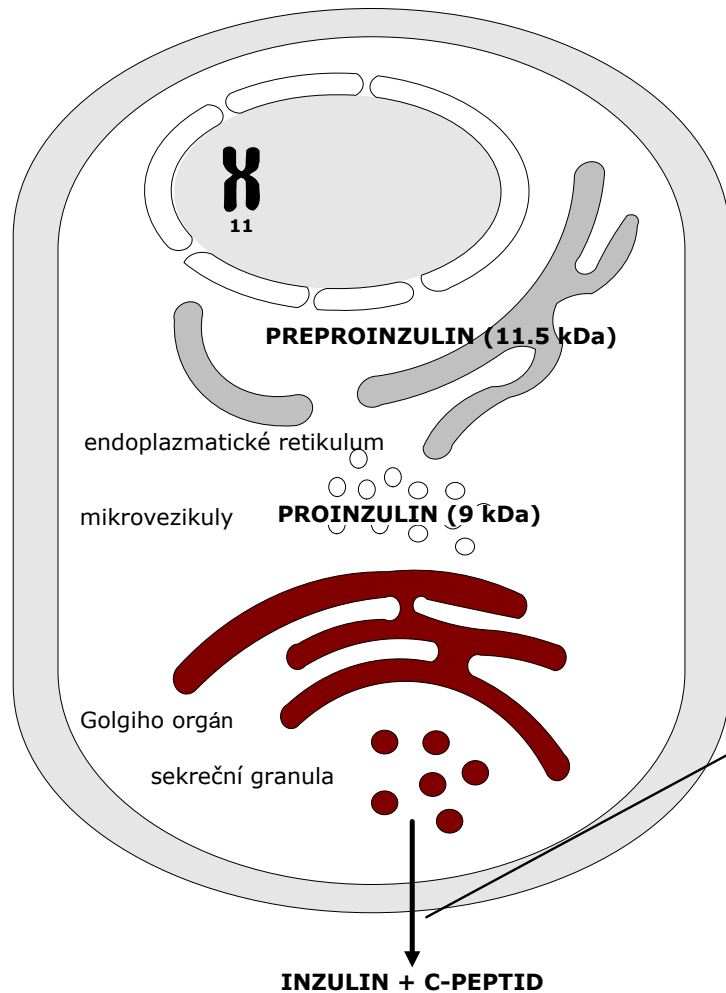
Stimulace exkrece inzulínu

bifázičnost 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

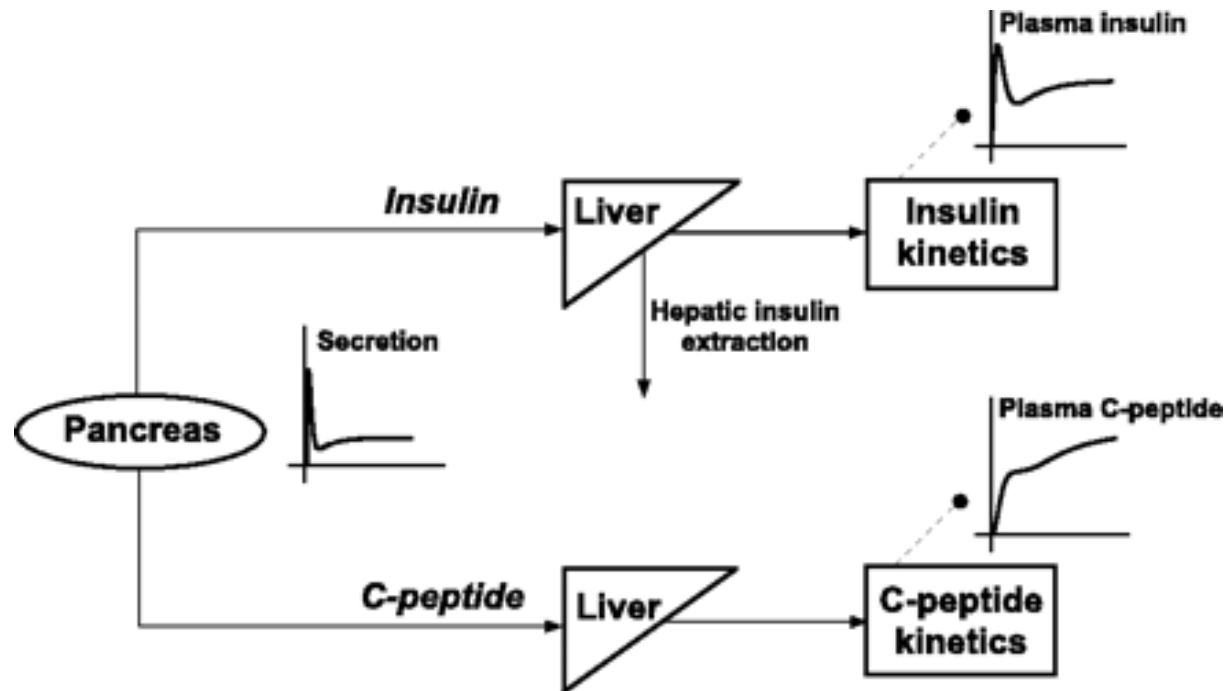
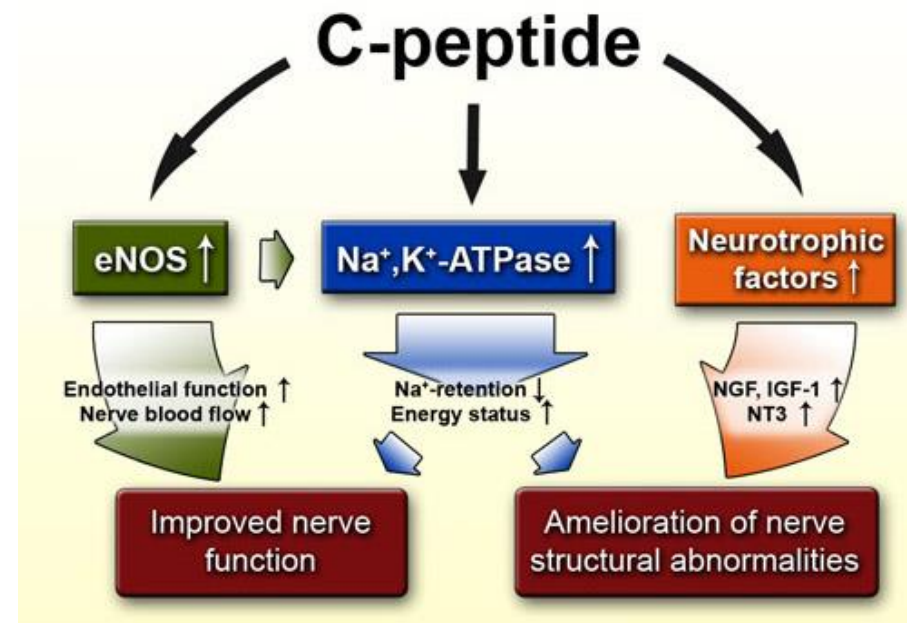


Syntéza inzulínu



C-peptid

- aktivita
- určité příznivé efekty na cévní stěnu (oxid dusnatý)
- zejm. diagnostické využití
- Odpovídá množství insulínu
- na rozdíl od insulínu C-peptid není degradován z portální krve játry
- systémová koncentrace reflektuje endogenní produkci insulínu



Z hlediska působení inzulínu rozeznáváme tkáně:

inzulín-non-senzitivní

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

✗ inzulín-senzitivní

+ (1) svaly a (2) tuk. tkáň

✗ v obou integrace **GLUT4** do cytoplazmatické membrány

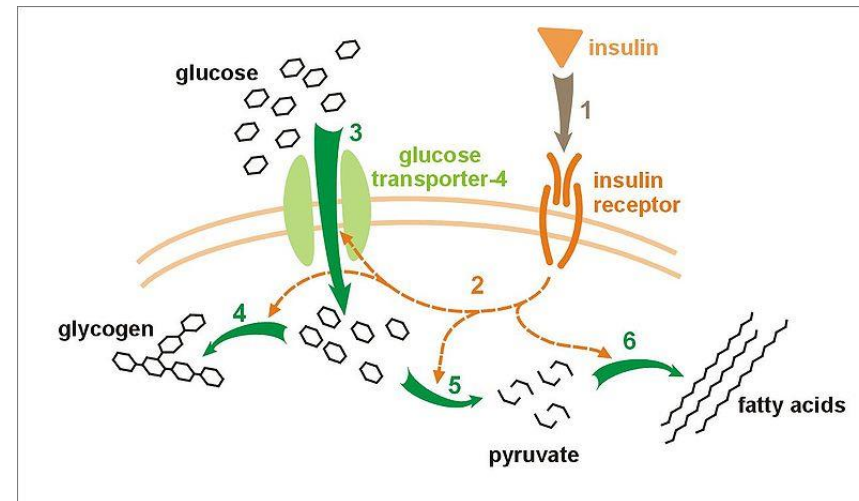
✗ facilitovaná difuze glukózy a následná tvorba zásob

(3) játra

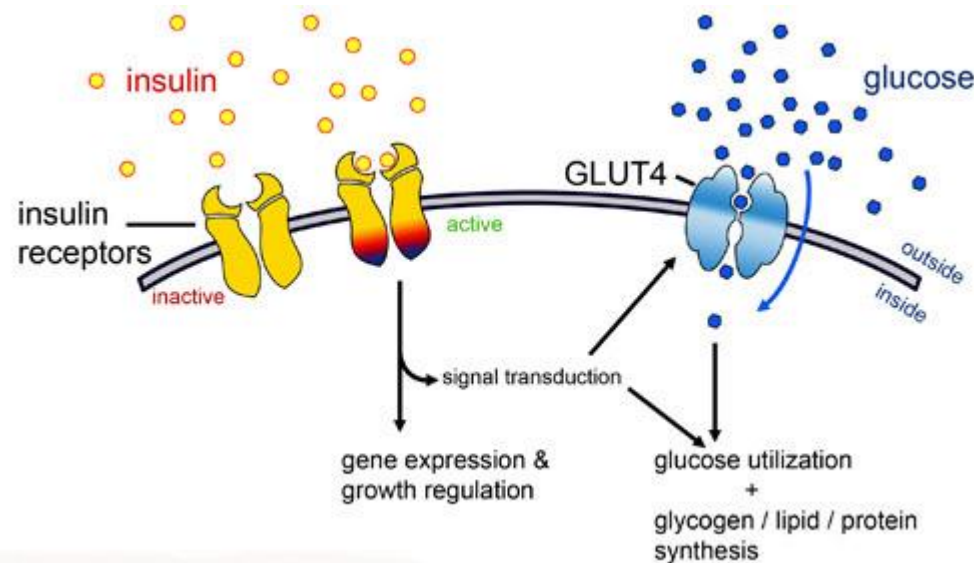
✗ **metabolické účinky**

★ stimulace glykogenolýzy

★ inhibice glukoneogeneze



Inzulínový receptor

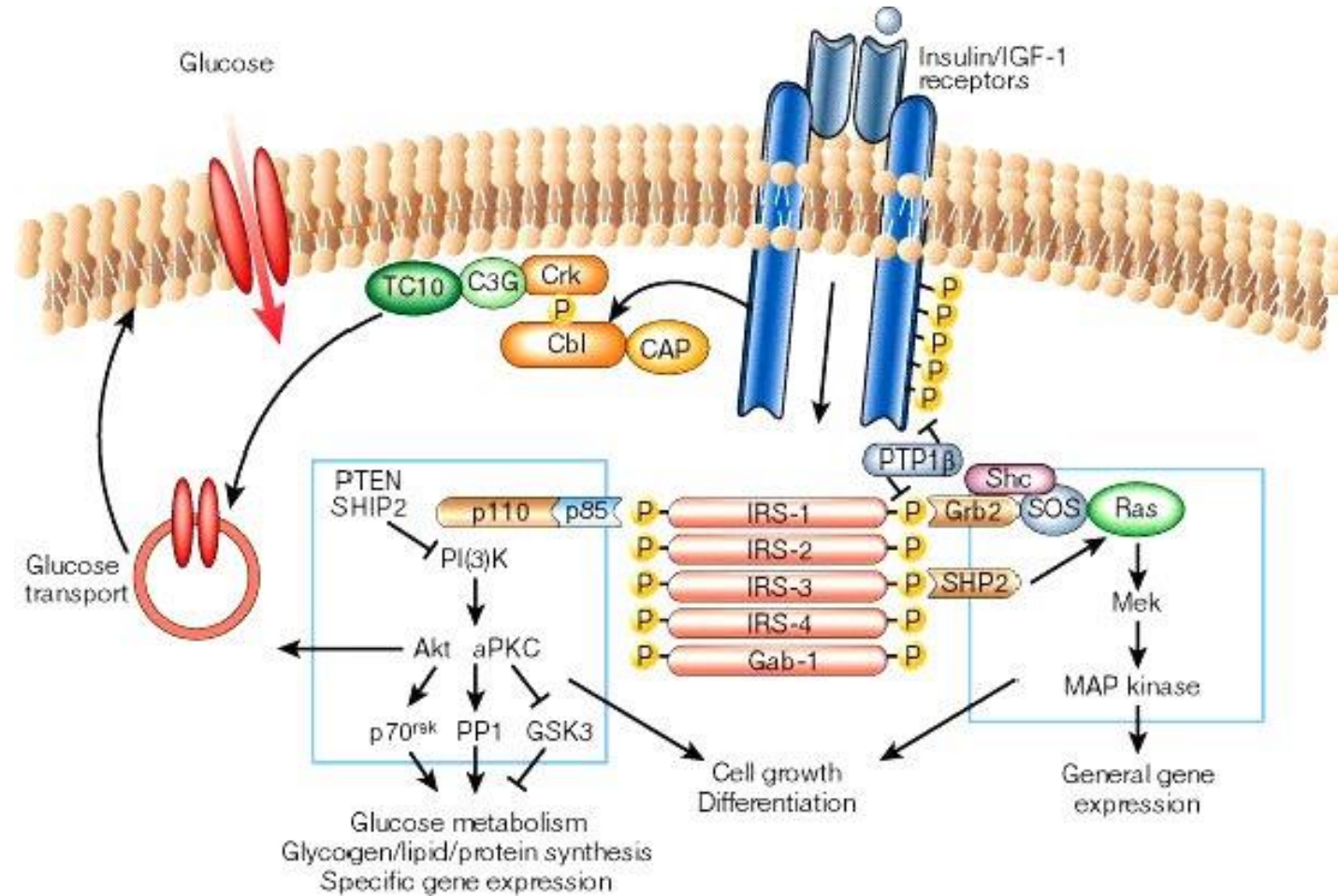


inzulínový receptor je Tyr-kináza
signální transdukce spočívá v sérii fosforylací
intracelulárních proteinů, aktivaci dalších kináz a
konečně fosforylaci (tj. aktivaci či inhibici)
příslušných enzymů

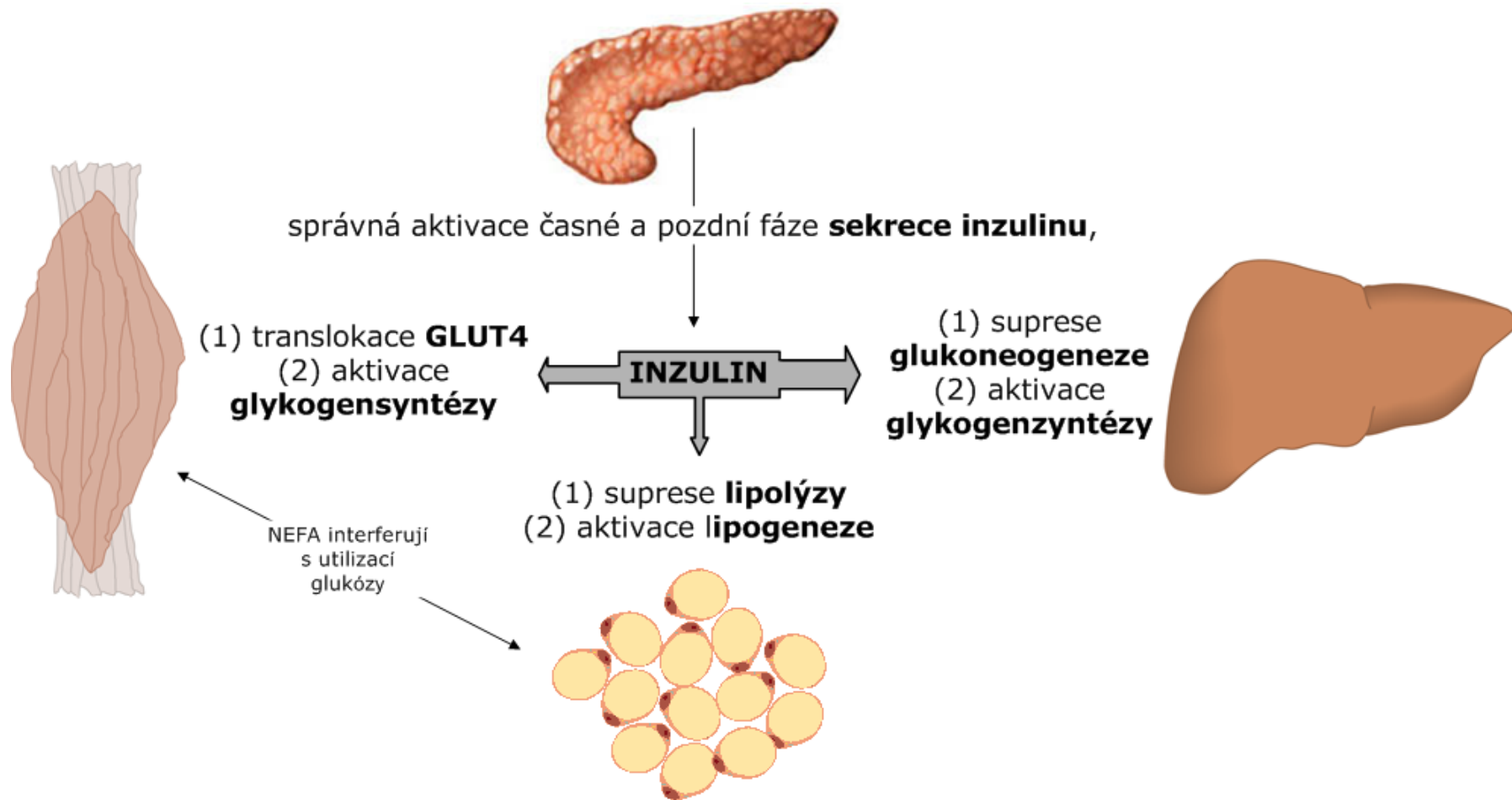
hlavní efekty v insulin-dependentních tkáních:

- (1) **↑ “uptake” glukózy** = translokace GLUT4
- (2) metabolický: IRS → PI-3-K → PDK → PKB (=Akt)
 - GSK (glykogen-syntáza-kináza) → **↑ glykogensyntéza**
 - cAMP fosfodiesteráza → **inhibice lipolýzy (jen v tukové tkáni)**
 - ↓ glukoneogeneze**
- (3) mitogenní - **↑ gen. exprese** MAPK → transkripční faktory

Inzulinový receptor - detail



Souhrn hlavních metabolických efektů inzulínu



Inkretiny – enteroinzulární osa

hormon GIT zvyšující sekreci inzulínu ještě před vzestupem glykémie, zvláště pokud strava obsahuje mnoho cukrů (= **inkretinový efekt**)

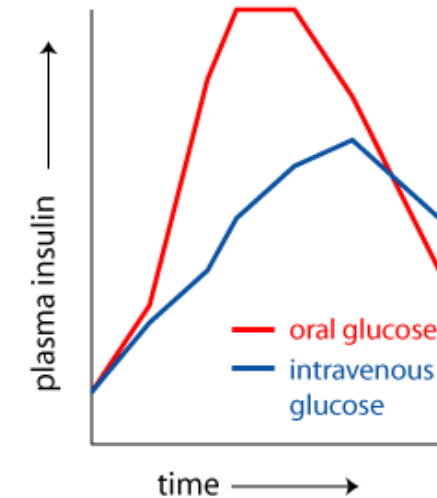
“dopředný” regulační mechanismus – anticipace vzestupu glukózy

2 hlavní inkretinové hormony

produkované endokr. bb. tenk. střeva

GIP („glucose-dependent insulinotropic peptide“ či „gastric inhibitory peptide“)

GLP-1 (glucagon-like peptide-1)



Fetální programování

- Nepříznivé vlivy během fetálního života mohou změnit strukturu a funkci jistých buněk, orgánových systémů a homeostatických cest, což způsobí „programování“ daného jedince na zvýšené riziko nemocí v dospělosti, zejména kardiovaskulárních nemocí a diabetu.
- Významná je zejména malnutrice matky a redukce uteroplacentárního průtoku.
- U IUGR („intrauterine growth restriction“) se zvyšuje odpor placentární vaskulatury, což zatěžuje srdce plodu. Zde zřejmě vzniká vazba mezi alterovanou placentární strukturou a fetálním programováním pro kardiovaskulární riziko.

„Fetal programming“

- Snížená aktivita placentární 11 β -HSD-2 (11 β -hydroxysteroid dehydrogenáza , typ 2) může zvýšit expozici plodu mateřskému kortizolu, což programuje fétus pro zvýšené riziko hypertenze a metabolického syndromu. T
- Placenta zřejmě funguje jako **nutriční senzor** a reguluje transport nutrientů dítěti dle možností matky. Musíme počítat také s možností ovlivnit expresi placentárních genů prostřednictvím změny jejich metylačních vzorců s následnou změnou působení oxidačního stresu na placentu, což dále ovlivní její funkci.

Fetoplacentární jednotka

- Fetoplacentární jednotka se skládá **z placenty, nadledvin plodu a jater plodu**. Jedná se o interaktivní endokrinní entitu.
- V této jednotce jsou nadledviny fétu primárním zdrojem dehydroepiandrosteronu. Ten je dále metabolizován fetálními játry a placentou na široké spektrum estrogenů.
- Existuje několik nemocí, které mohou postihnout fetální i mateřské nadledviny během těhotenství. Nejčastěji se jedná o deficit **steroid 21-hydroxylázy**, což vede k abnormalitám v sexuálním vývoji a může vést až k ohrožení života novorozence.
- Těhotenství je poznamenáno změnami v několika endokrinních systémech, zejména **systému renin-angiotenzin-aldosteron a systému hypothalamus-hypofýza-nadledvina (stres)**
- Maternální abnormality jsou asociovány s markantním rizikem maternální morbidity a mortality. Naštěstí jsou raritní.

Developmental Vitamin D Deficiency

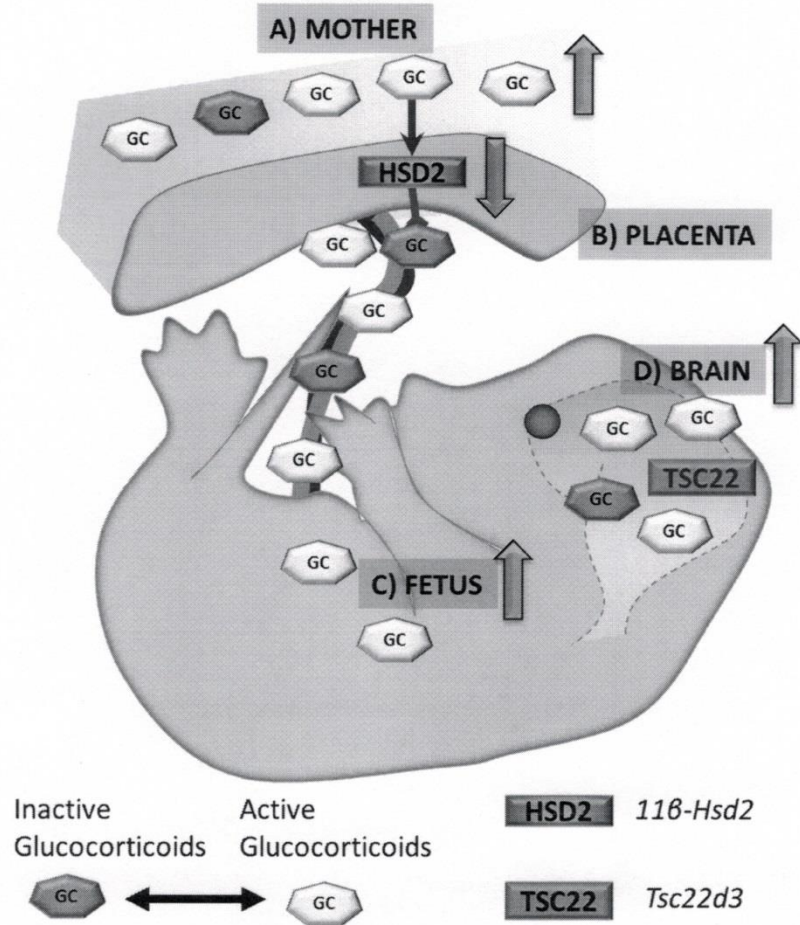


Figure 2. Proposed effects of developmental vitamin D deficiency on glucocorticoid metabolism and levels in the mother and fetus. A) In gestational vitamin D deficiency, maternal circulating active glucocorticoids (GCs) and GC release in response to stress is elevated, likely increasing placental GC exposure and transport. B) In the placenta, 11β -HSD2 (a key enzyme that inactivates GCs), is decreased by vitamin D deficiency, which decreases the conversion of active GCs to inactive forms. C) In the fetus, the combination of increased maternal GC levels and decreased GC inactivation due to vitamin D deficiency leads to increased fetal GC exposure. D) Ultimately, vitamin D deficient fetuses exhibit a likely increase in GC exposure in the brain, as indicated by increases in the GC-responsive gene *Tsc22d3*.

[Yates N, Crew RC, Wyrwoll C.](#)
Vitamin D deficiency and impaired placental function: potential regulation by glucocorticoids
[Reproduction.](#) 2017 Jan 30.
 pii: REP-16-0647. doi:
 10.1530/REP-16-0647. [Epub
 ahead of print]
 ?

Gestační diabetes mellitus (GDM)

- Gestační diabetes mellitus (GDM) je syndrom vycházející z metabolického kompromisu mezi matkou a dítětem.
- Dochází k poškození endotelu, redukovanému metabolismu **adenozinu** jako vazodilatátoru a k **fetální hyperinzulinémii**. Tento fenotyp vede k **endoteliální dysfunkci fetoplacentární jednotky**.
- Fetální endoteliální dysfunkce tak zahrnuje funkční linku mezi adenozinem a inzulínem v podmínkách GDM.

Gestační diabetes mellitus

- GDM je syndrom charakterizovaný **intolerancí glukózy**, což vede k **maternální hyperglykémii**, která se objevila až v těhotenství.
- GDM je asociován s abnormálním vývojem plodu a perinatálními komplikacemi, jako je **makrosomie a novorozenecká hypoglykémie**.
- Tyto alterace jsou dány změnou nabídky D-glukózy fétu v důsledku patologického stavu placenty (zvýšený transplacentární transport D-glukózy) nebo endokrinní dysfunkce (porucha signalizace inzulínu).

Gestační diabetes mellitus (GDM) a obezita v těhotenství (OP)

- Jsou oba patologické stavy spojené s placentární vaskulární dysfunkcí a s metabolickými změnami fetoplacentárního endotelu v mikrocirkulaci i v makrocirkulaci.
- GDM a OP zřejmě uvádějí placentární endotel do “alterovaného metabolického stavu”, což vede ke změnám ve fetálním programování. Tento fenomén je asociován s rozvojem chronických onemocnění, jako jsou kardiovaskulární nemoci, obezita, diabetes mellitus (včetně gestačního) and metabolický syndrom u novorozenců v dospělém věku.

Dyslipidémie během GDM

- **Maternální dyslipidémie** přímo ovlivňuje vývoj a růst fétu.
- Dyslipidémie jako častý fenotyp u GDM je zde definována jako **zvýšení hladiny triglyceridů, celkového cholesterolu, zvýšení hladiny LDL a snížené hladiny HDL (=proaterogenní profil).**
- To podmiňuje u plodu vysoké riziko kardiovaskulárních nemocí a metabolického syndromu **v dospělosti !!!**

Hypertriglyceridémie v těhotenství

- Progresivní, na gestaci závislý nárůst triglyceridů (100-200%) v krvi matky pozorujeme fyziologicky. Smyslem je akumulace zásob tuku v časném a středním těhotenství, které mají být k dispozici v pozdním těhotenství.
- Podpora produkce VLDL v játrech a snížené odstraňování VLDL z krve v důsledku hormonálních změn, včetně inzulínové rezistence a zvýšených estrogenů.
- Vztah k makrosomii fétu u GDM matky.

Hypercholesterolémie v těhotenství

- Maternální cholesterol roste během těhotenství o 40%–50%. Rozlišujeme **maternální fyziologickou hypercholesterolémii** v těhotenství (MPH), která je považována za adaptivní reakci matky k zajištění stoupajících nároků rostoucího plodu. U části žen ale dochází k maladaptivní regulaci a rozvíjí se **maternální suprafyziologická hypercholesterolémie v těhotenství (MSPH)**.
- Fétus tvoří vlastní cholesterol, další část dodává matka transplacentárně. Existuje korelace mezi mateřskou a fetální hladinou cholesterolu v prvním a druhém trimestru těhotenství.

Endoteliální dysfunkce u obezity v těhotenství

- U obézních těhotných žen byly prokázány vysoké plazmatické hladiny IL-6 a tumour necrosis factor α (TNF α).
- Endotel je nejbližší buněčná linie, které je jim exponována, což vede k poruše tvorby NO v důsledku snížené exprese eNOS.
- Placenta matek s OP má prozánětlivý profil se zvýšenou expresí IL-1, IL-8 a „chemoattractant protein 1“ oproti štíhlým matkám. Další práce popisují nárůst hladin IL-6 a TNF α v placentární cirkulaci a **vyšší heterogenní makrofágovou infiltraci placenty** u obézních těhotných.

Endoteliální dysfunkce u obezity v těhotenství

- Hyperleptinémie
- Inzulinová rezistence

Postnatální vývoj u potomstva v důsledku obezity v těhotenství (OP) matky

- Vyšší hmotnost matky před těhotenstvím je asociována s vyšší adipozitou u potomků a zvýšenými rizikovými faktory kardiovaskulárních onemocnění u potomků.
- OP zvyšuje riziko metabolického syndromu u dětí. OP je už u novorozenců asociována s redukcí inzulínové senzitivity a zvýšenými prozánětlivými markery v krvi.

Mechanismy nepříznivého postnatálního vývoje

- Během normálního těhotenství **mateřský insulin nepřestupuje placentu**, zatímco **mateřská D-glukóza je fétu aktivně transferována**. Vyvíjející se fetální pankreas zvyšuje v odpovědi na mateřskou D-glukózu syntézu a uvolňování vlastního inzulínu, který funguje jako **fetální růstový hormon**.
- Mateřská „overnutrice“ vede k hyperlykémii, což vede ke zvýšené produkci fetálního inzulínu podobně jako u GDM. Tato sekundární fetální hyperinsulinémie je považována za **intrauterinní programování obezity a diabetu**.

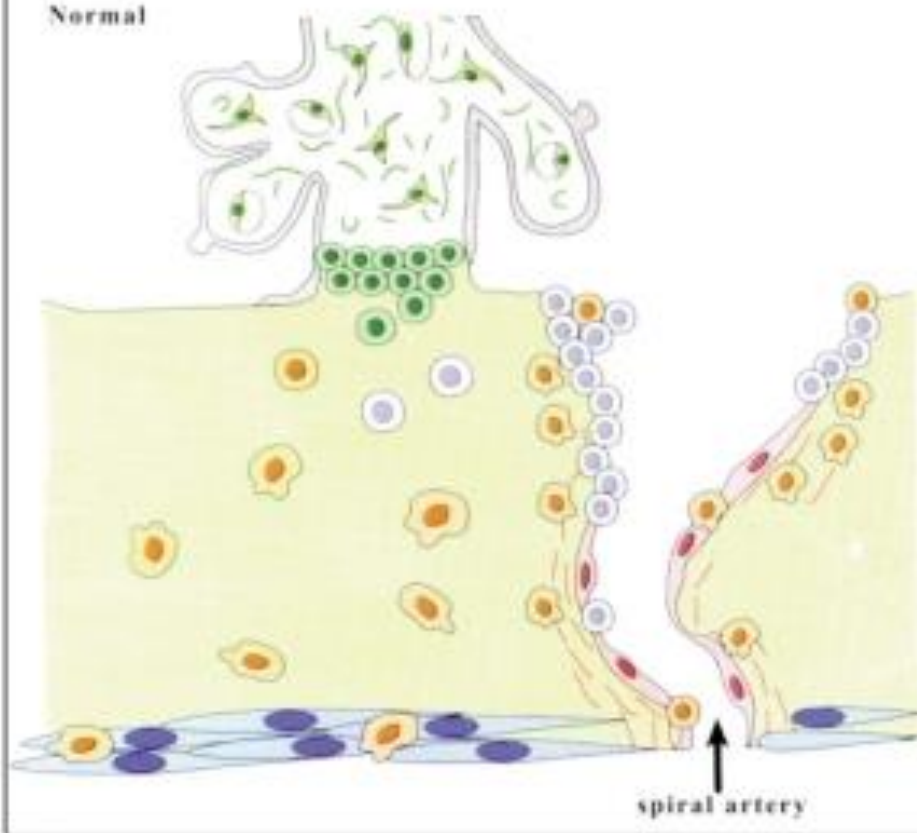
Mechanismy nepříznivého postnatálního vývoje

- V programování obezity se účastní také leptin.
- Jeho hladiny jsou zvýšeny u matek s OP a GDM; redukovány jsou u dětí s intrauterinní restrikcí růstu.
- Hladiny leptinu v umbilikální krvi jsou považovány za marker novorozenecké adipozity.

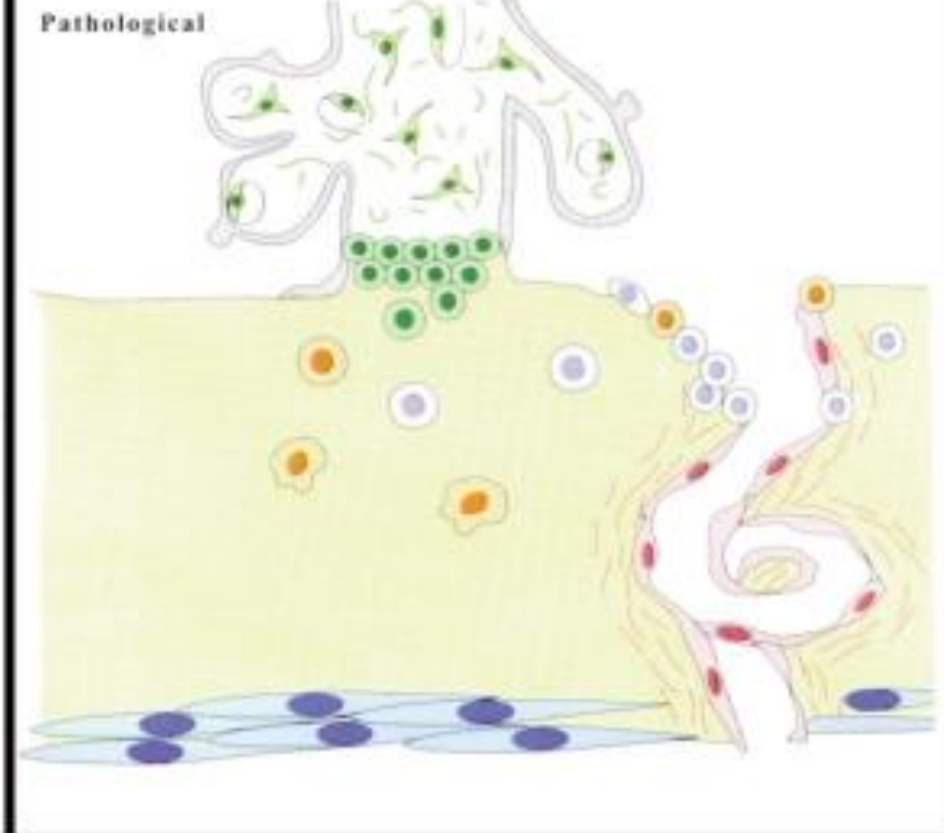
Preeclampsie

- Je syndrom se zvýšeným krevním tlakem matky a proteinurií.
- Hlavní příčina maternální morbidity a mortality a metabolických defektů plodu.
- Fetální komplikace dány nižším průtokem krve placentou.
- U preeklampsie vyšší hladiny adenosinu v umbilikální véně ve srovnání s normálním těhotenstvím. Adenosin zřejmě moduluje vaskulární tonus přes K⁺ kanály, kromě toho stimuluje angiogenezu.

Normal



Pathological



Děkuji Vám za pozornost



MUNI
MED

Děkuji vám za pozornost