

# **Poruchy metabolismu I – sacharidy**

## **diabetes mellitus**

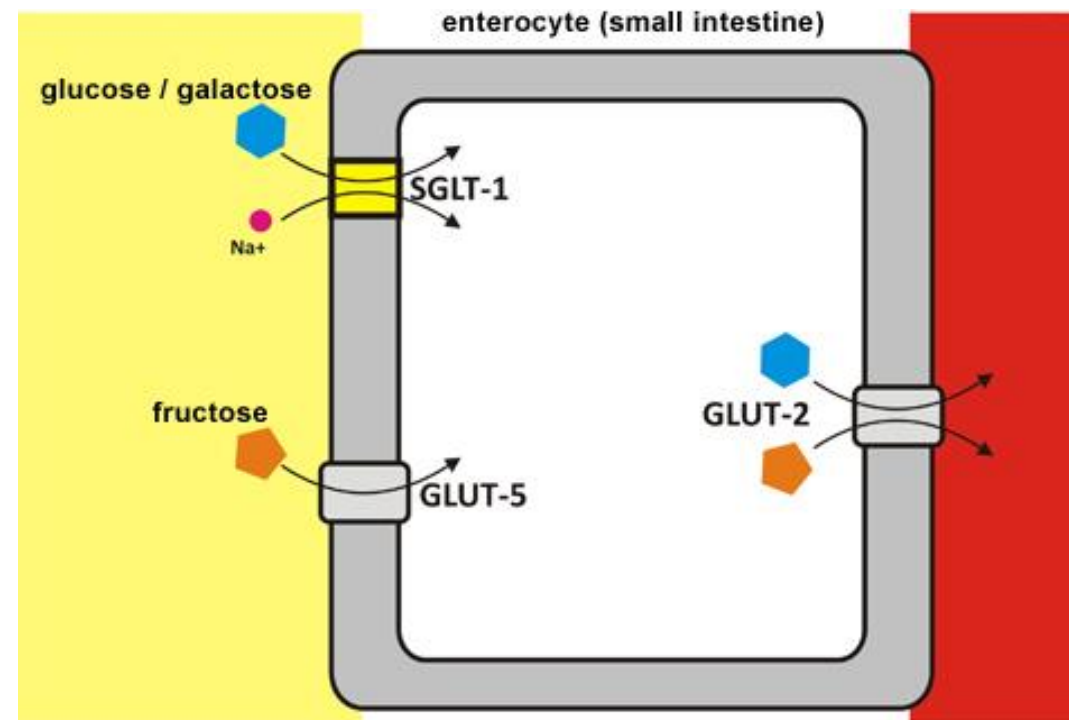
Mgr. Katarína Chalásová, PhD.

# Trávení a vstřebávání sacharidů

- polysacharidy – škrob a glykogen
  - disacharidy – sacharóza, laktóza
  - monosacharidy – glukóza, fruktóza
  
  - slinná  $\alpha$ -amyláza → pankreatická  $\alpha$ -amyláza + disacharidázy
- deficit některé disachridázy → poruchy trávení a resorpce sacharidů
- většina vstřebaných sacharidů - *vena portae* → 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

ATP

1

glu-6-P

fru-6-P

ATP

2

fru-1,6-P<sub>2</sub>

GAP ↔ DHAP

NAD

1,3-P<sub>2</sub>-glycerát

2x NADH

3-P-glycerát

2x ATP

2-P-glycerát

P-enolpyruvát

3

pyruvát

2x ATP

NADH

laktát

NAD

# Glykolýza

+O<sub>2</sub>

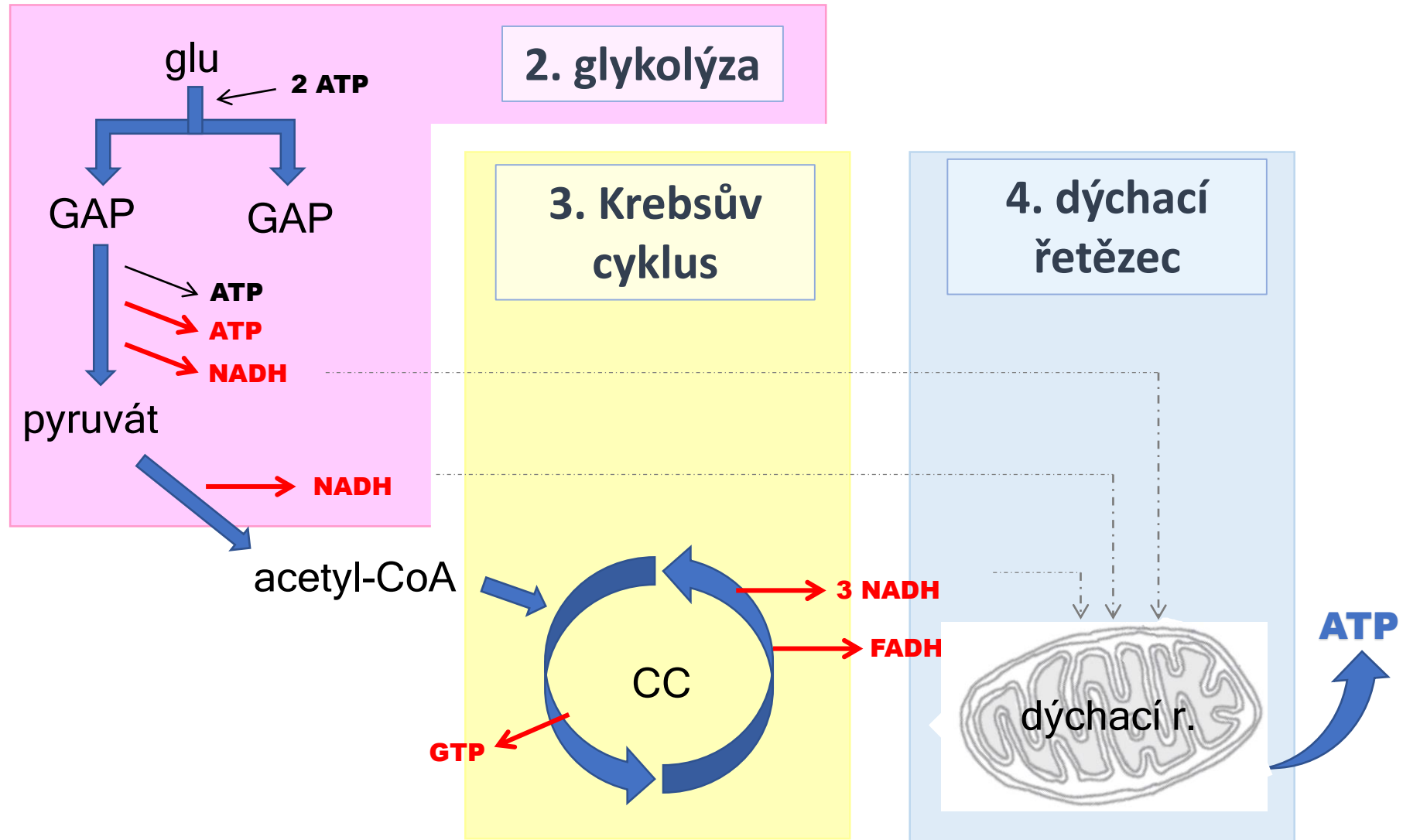
pyruvát → acetyl-CoA (*pyruvátdehydrogenáza*)

-O<sub>2</sub>

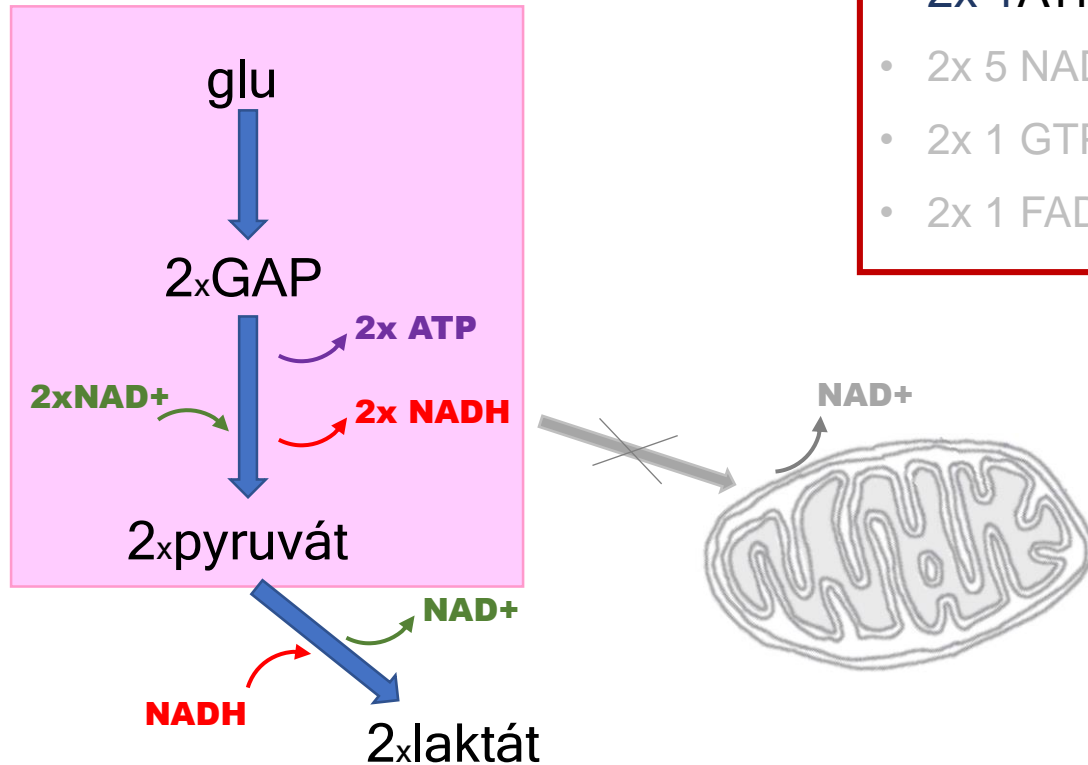
pyruvát → laktát (*laktátdehydrogenáza*)

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

# 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

(laktát takto vytvořen je uvolněn do krevního oběhu a využíván v řadě tkání - př. v myokardu je použit jako zdroj E, v játrech a ledvinách může být použit pro opětovnou syntézu glu)

- charakteristická pro erythrocyty, kosterní sval při fyzické zátěži a nádorovou tkáň

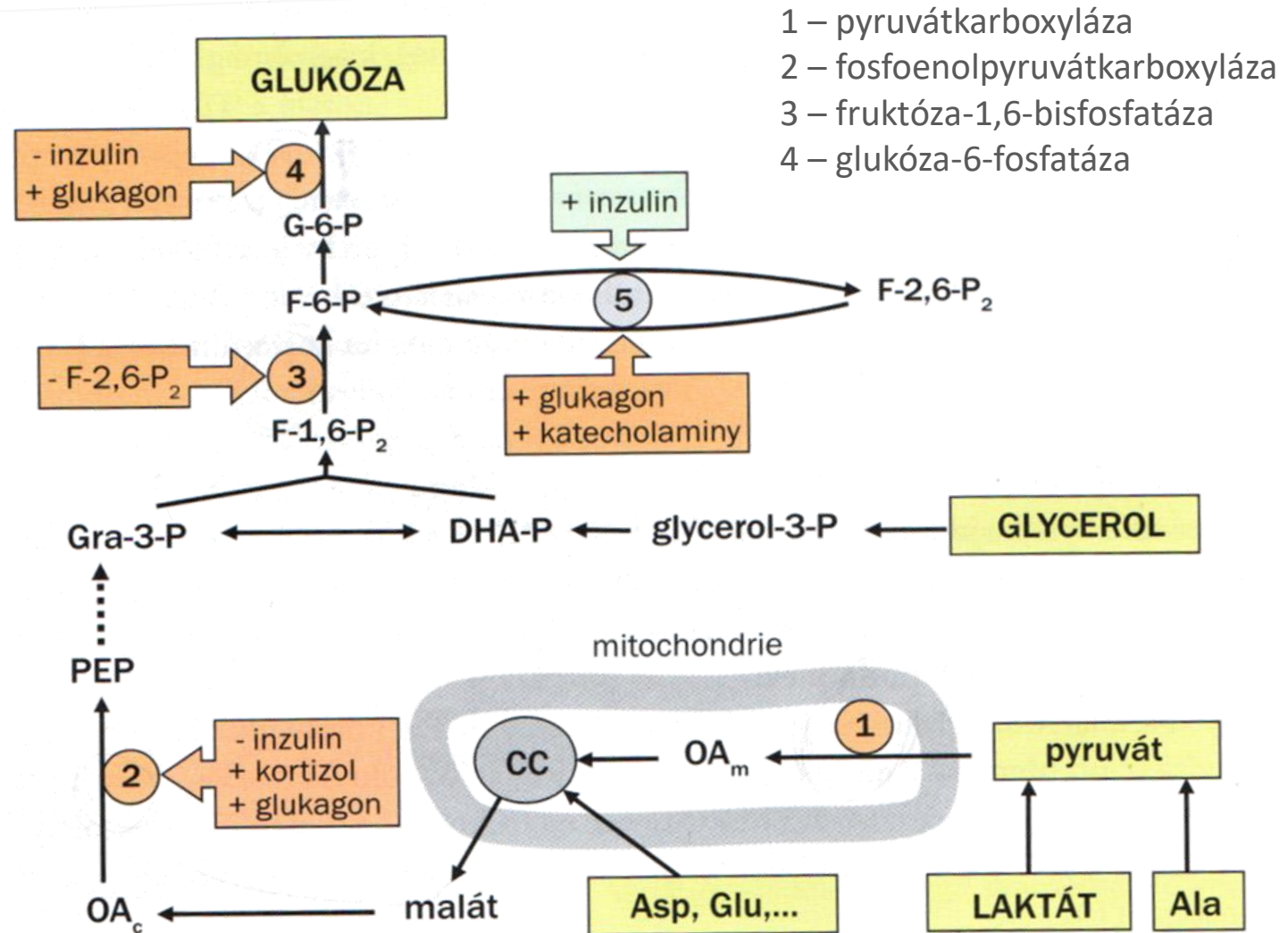
# Glukoneogeneze

- tvoří glu z necukerných zdrojů
- zásadní úlohu mají játra

## Substráty:

- laktát

**zdroj:** anaeróbní glykolýza v erythrocytech, střevní sliznici, dřeni ledvin a kosterním svalu při práci

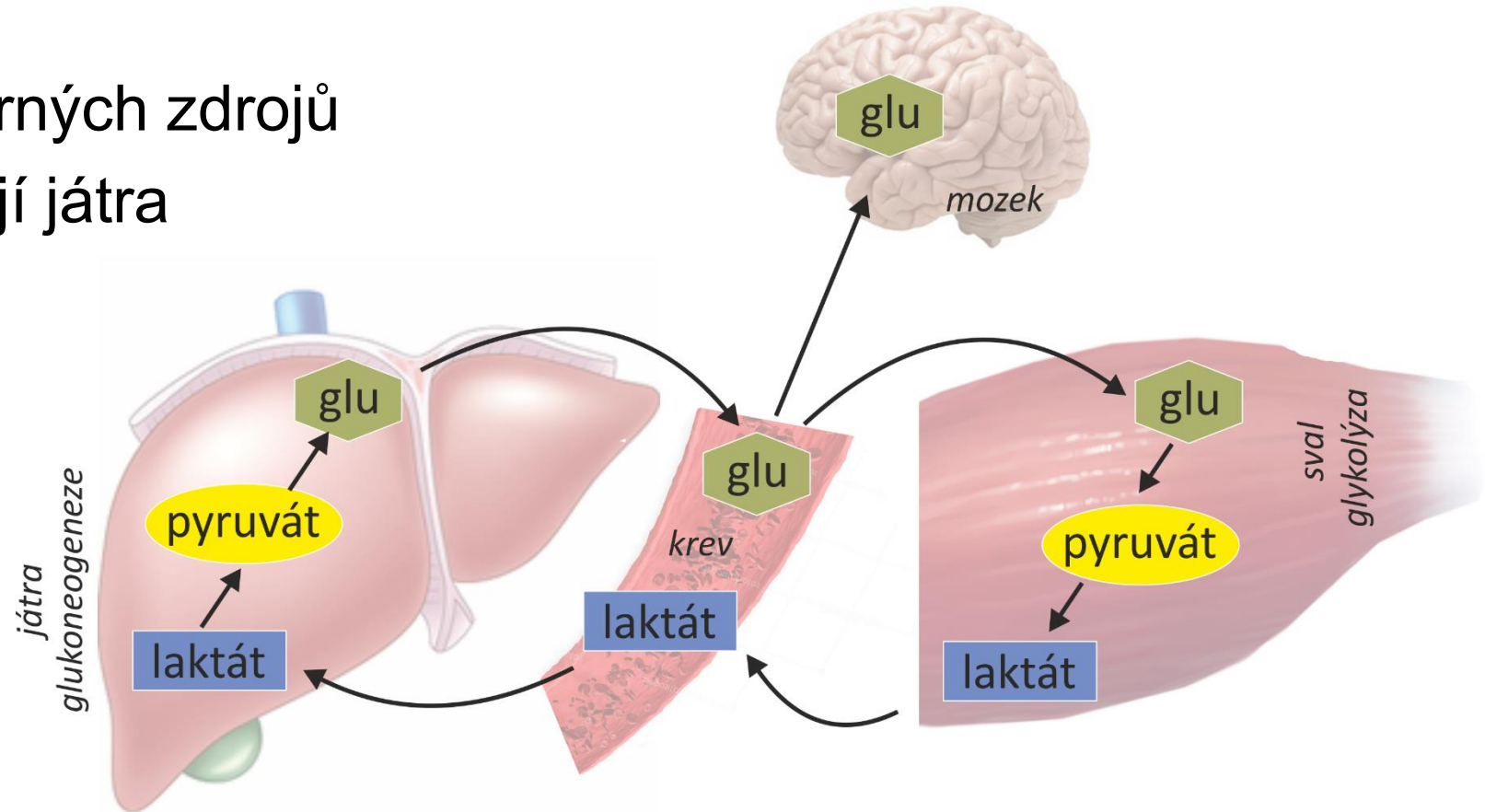


# Glukoneogeneze

- tvoří glu z necukerných zdrojů
- zásadní úlohu mají játra

## Substráty:

- laktát



- **Coriho** (laktátový) cyklus - využití svalového glykogenu jako zdroj glu pro organismus





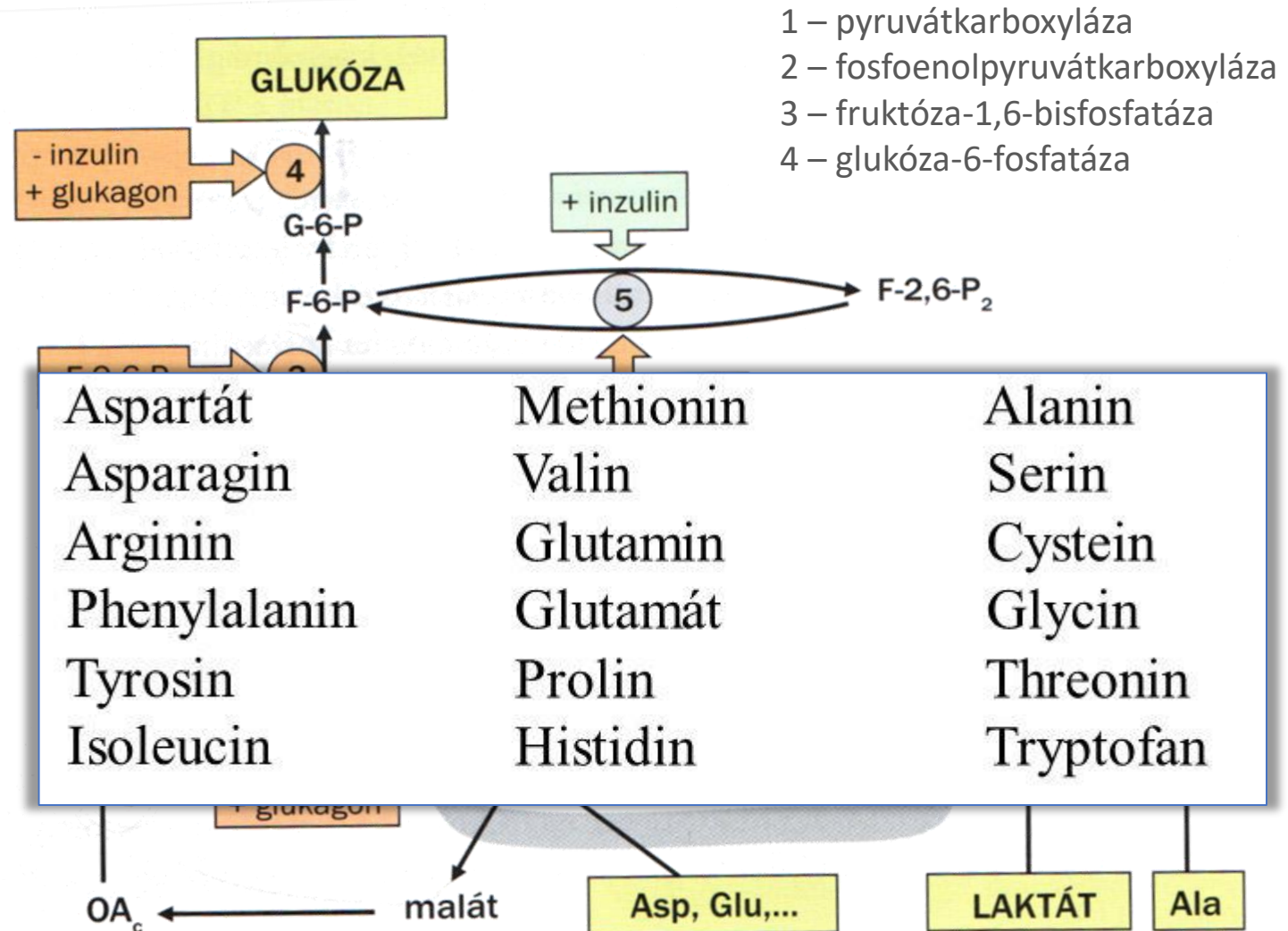
# Glukoneogeneze

- tvoří glu z necukerných zdrojů
- zásadní úlohu mají játra

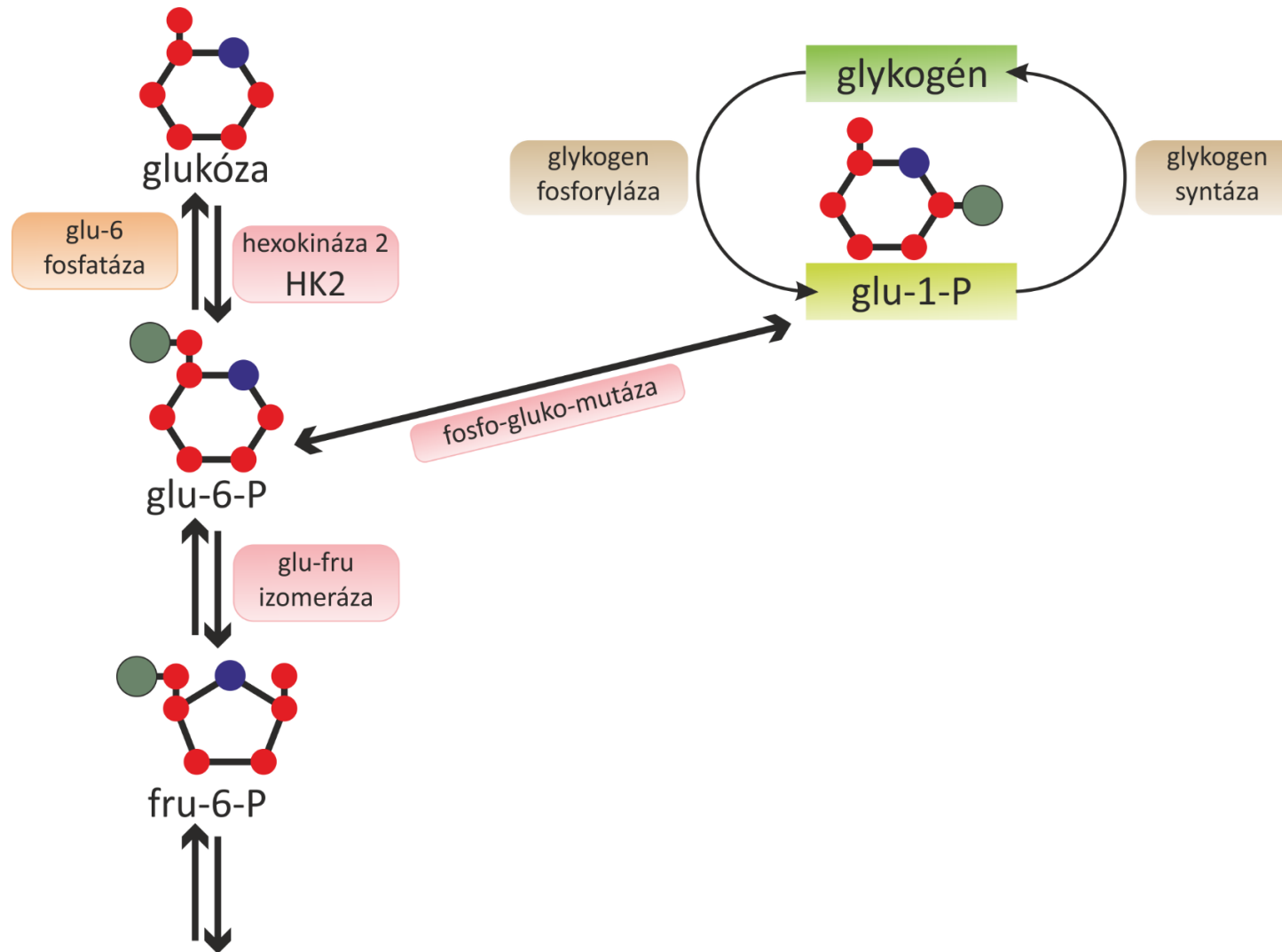
## Substráty:

- laktát
- glycerol
- AMKs

**zdroj:** AMK, jejichž uhlíkatá kostra může poskytnout oxalacetát



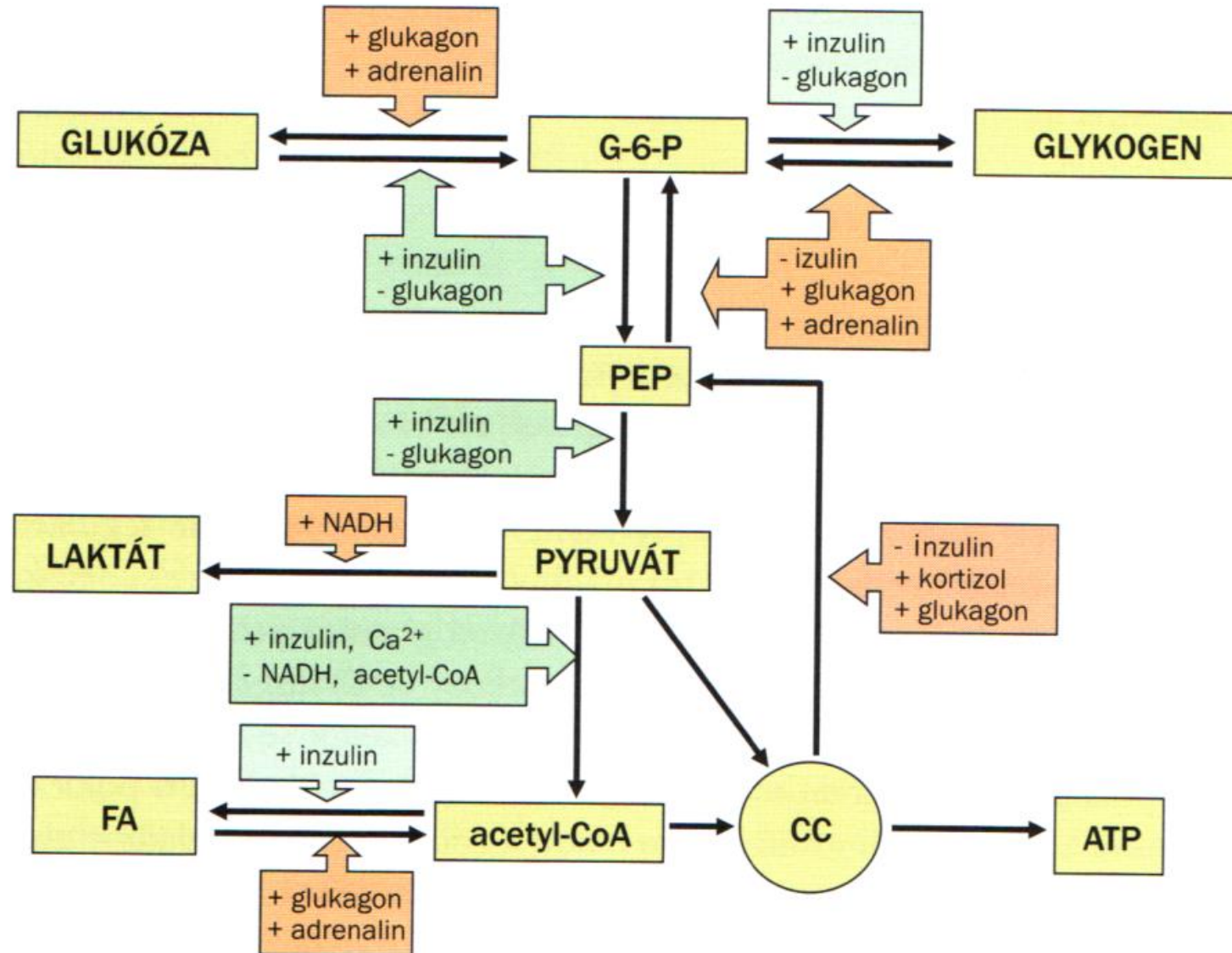
# Glykogeneze a glykogenolýza



# Regulace metabolismu glukózy

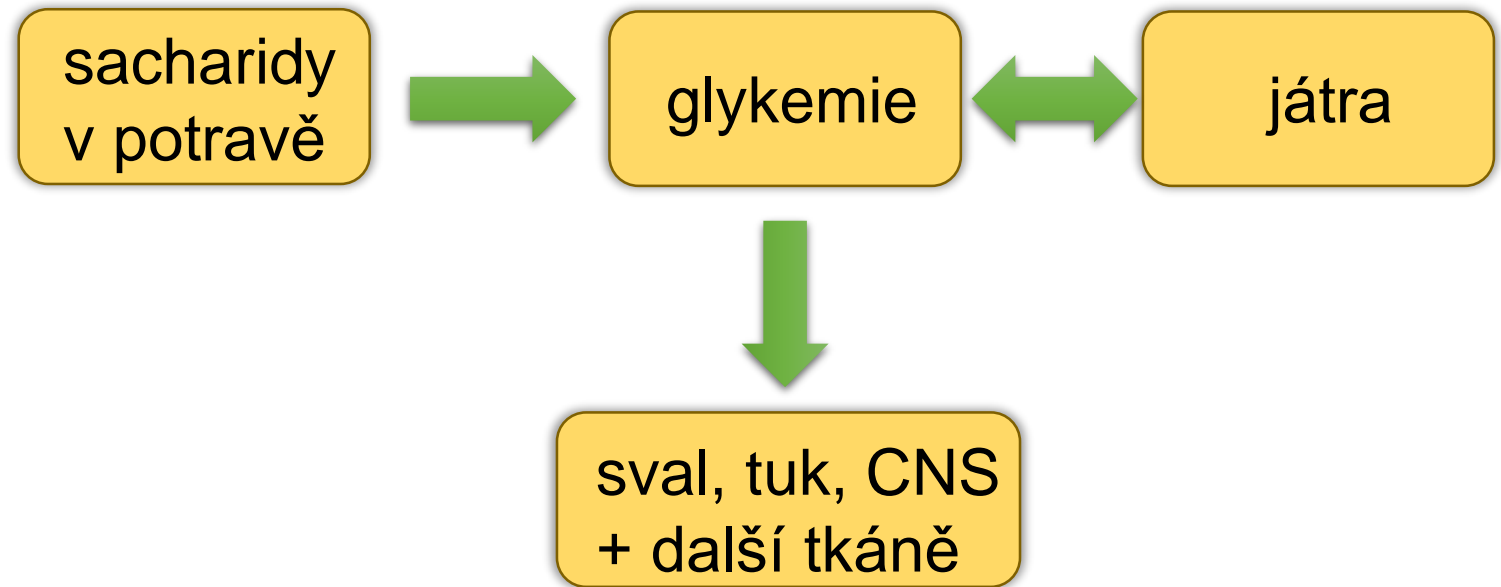
Hormon	Vliv na glykemii	Hlavní mechanismus
inzulin	↓	↑ počtu GLUT 4 v tukové tkáni a kosterním svalu ↑ glykogeneze v játrech a ve svalu ↑ glykolýzy a lipogeneze v játrech, svalu a tukové tkáni ↓ glukoneogeneze a glykogenolýzy v játrech
glukagon	↑	↑ glykogenolýzy a glukoneogeneze v játrech ↓ glykogeneze a glykolýzy v játrech
adrenalin	↑	↑ glykogenolýzy ↑ glukoneogeneze
T <sub>3</sub> a T <sub>4</sub>	↑	↑ 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



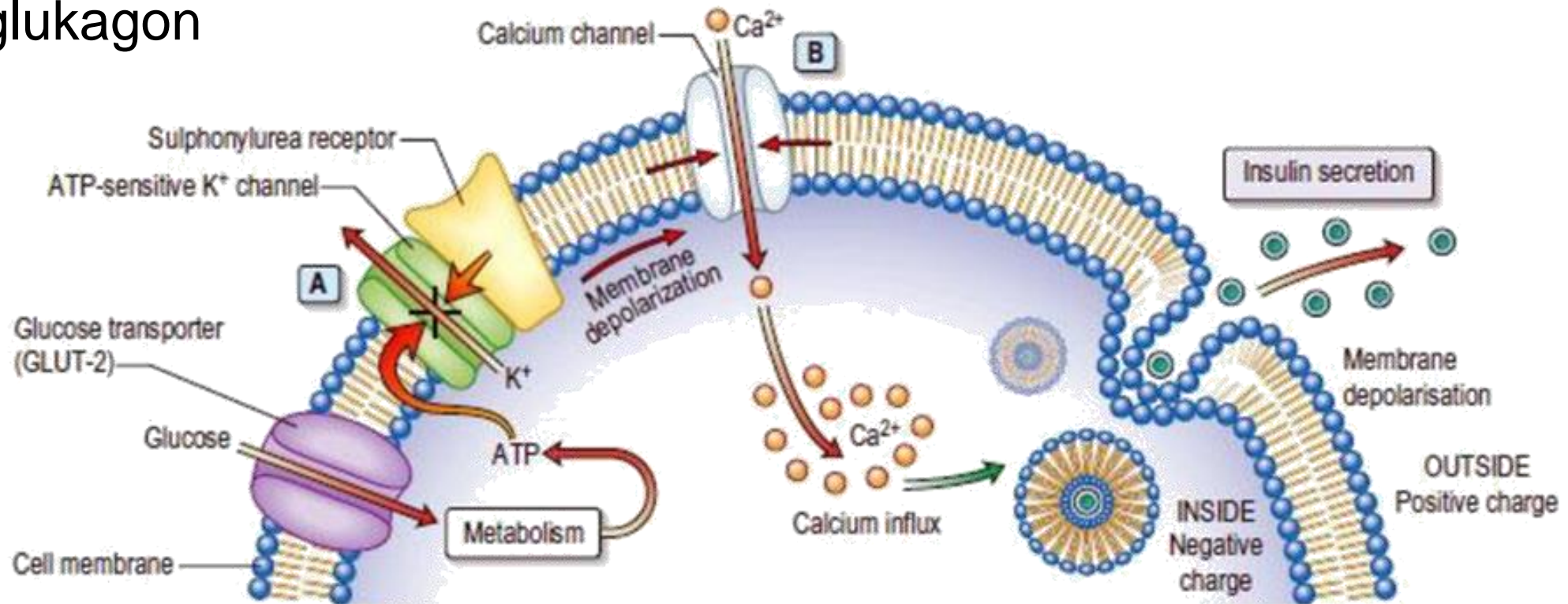
# Metabolismus glukózy při hladovění

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



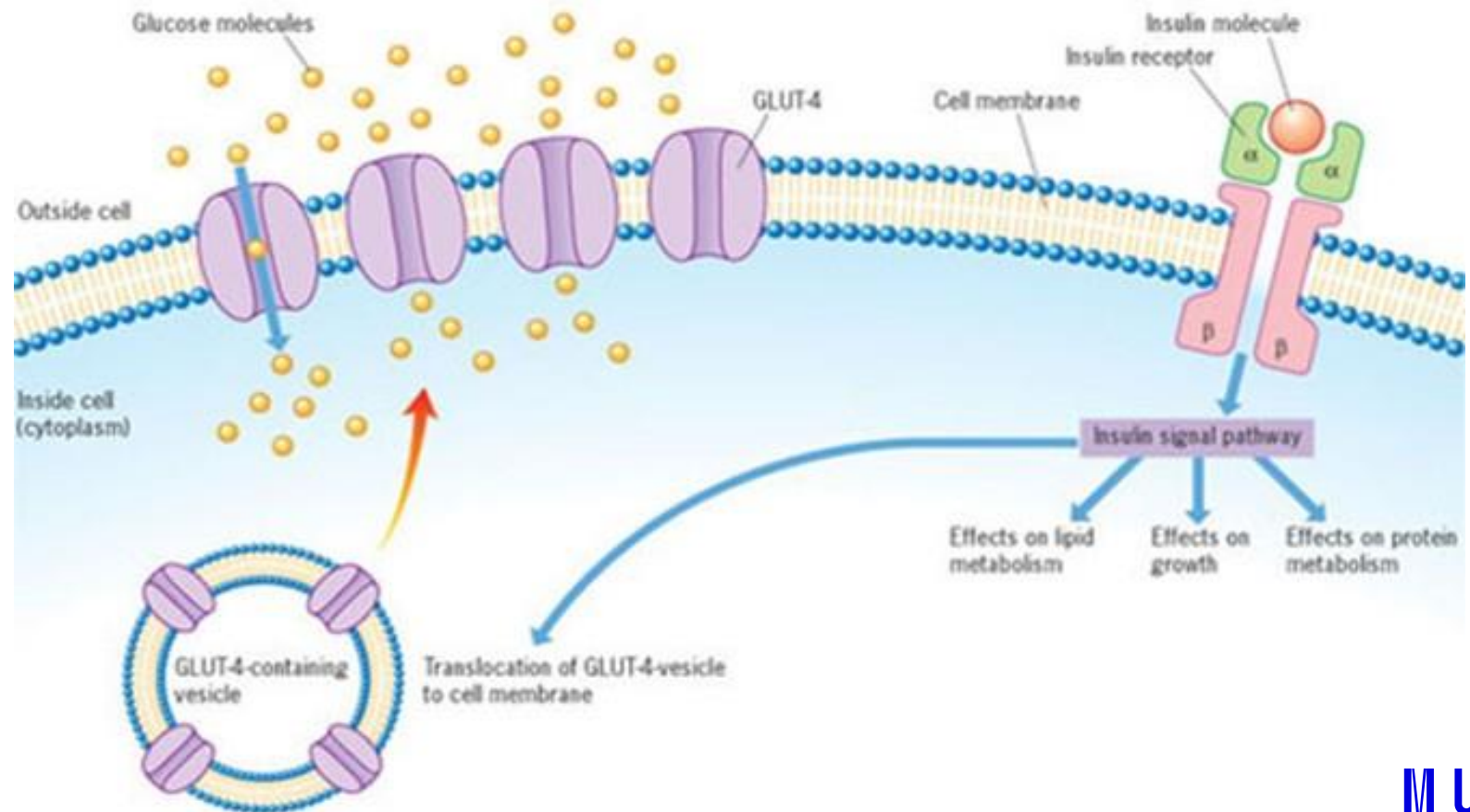
# Metabolismus glukózy po jídle

- vzestup glykemie
- + inzulín
- glukagon



# Metabolismus glukózy po jídle

- vzestup glykemie
- + inzulín
- glukagon





# Diabetes mellitus

- syndrom charakterizovaný **hyperglykemií** (HG) v důsledku absolutního či relativního deficitu inzulínu, popř. kombinace obou
- zvýšená glykemie působí akutní komplikace - hyperosmolaritu, dehydrataci a poruchu pH
- Chronická hyperglykemie – vede k buněčnému a tkáňovému poškození a následné dysfunkci až selhání řady orgánů, zejména ledvin, nervů, srdce, očí a cév - dochází k rozvoji pozdních komplikací

# Diabetes mellitus

Z epidemiologického hlediska jsou nevýznamnější primární typy diabetu:

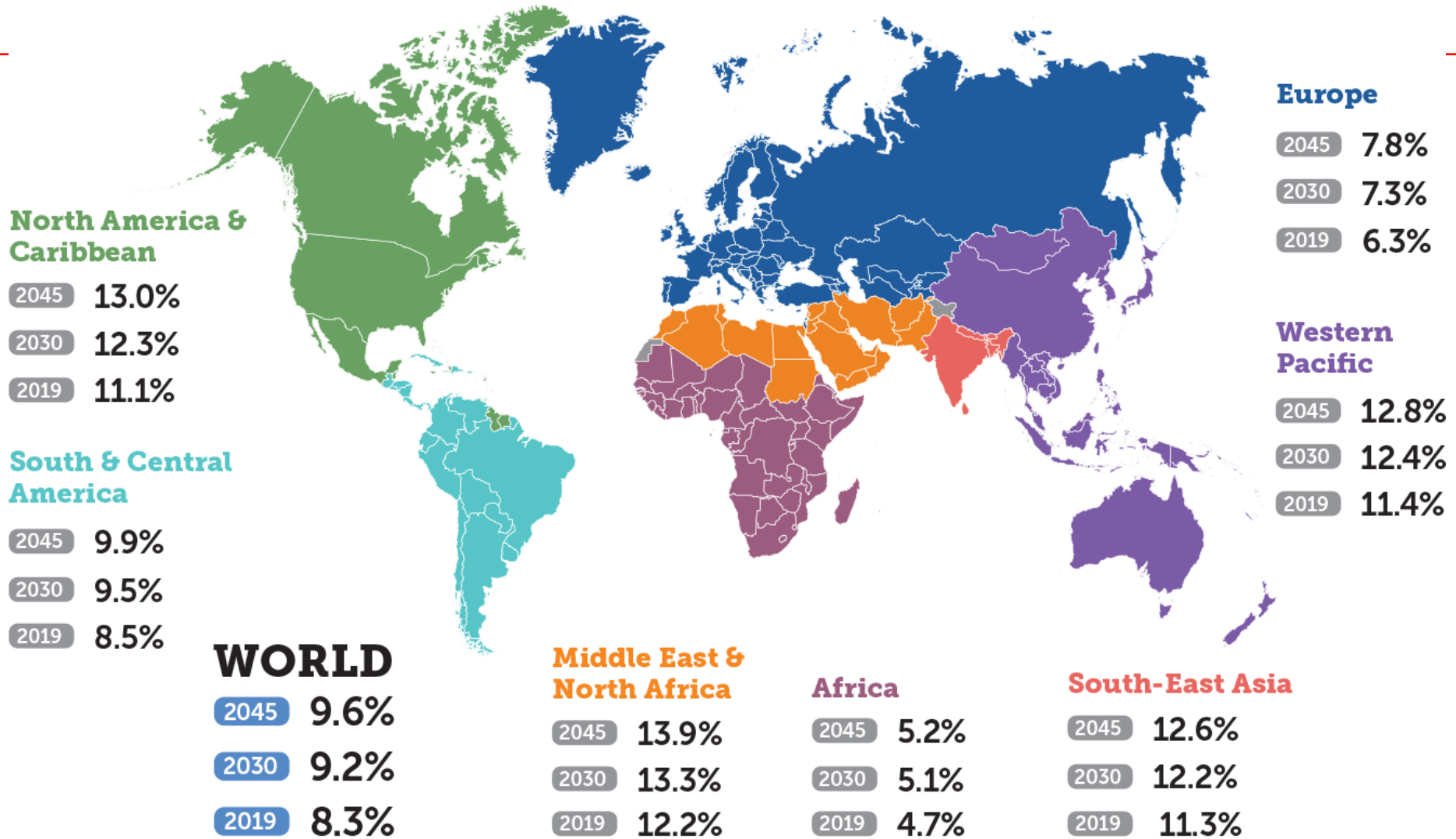
- T1DM – absolutní deficit inzulínu (porucha sekrece inzulínu)
- T2DM – relativní deficit (inzulinová rezistence)
- GDM – v těhotenství

# Diabetes mellitus

- v roce 2021 byla celosvětová prevalence DM asi 10,5%
- v ČR - víc než 10 % dospělé populace (dle NZIS k 31. 12. 2019)
  - ↳ z nich 92 % jsou T2DM
- za posledních 30 let se počet diabetiků v ČR ztrojnásobil
- plus značný počet nedagnostikovaných pacientů



**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.

# hyperglykemie (HG)

## Příčiny HG:

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

## Důsledky chronické HG: pozdní komplikace diabetu

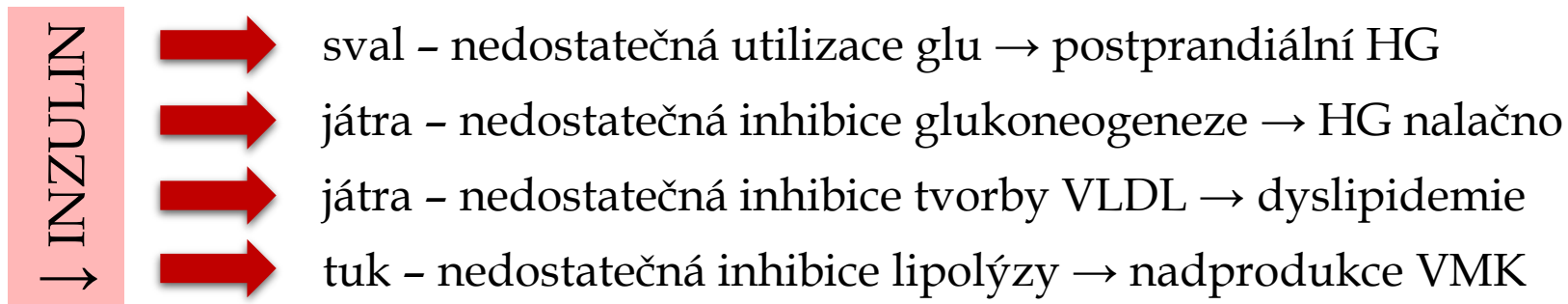
- a) mikrovaskulární
- b) makrovaskulární

# T1DM

- selektivní a postupná destrukce  $\beta$ -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

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



# T2DM

Rizikové faktory: (genetika + prostředí – určí jestli jak rychle a jak výrazně se geneti. složka projeví)

- **obezita!** - 90 % diabetiků 2. typu má nadváhu nebo je obézních
- věk - ve starším věku je riziko vyšší
- genetika a rodinná anamnéza
- gestační diabetes a porod dítěte s hmotností nad 4 kg
- polycystický ovariaální syndrom
- prediabetes
- hypertenze - TK nad 140/90 mmHg a výše
- kouření - diabetes hrozí 60 % těžkých kuřáků

Prevence: ?



# T2DM

## Prevence: **hlídání tělesné hmotnosti**

- studie ukazují, že změna životního stylu a snížení hmotnosti o 5-10 % mohou zabránit vývoji diabetu v rizikové populaci.
  - ↳ dieta + intenzivní fyzická aktivita (150 minut chůze týdně)
  - ↳ studie trvaly od 3 do 6 roků.
  - ↳ rozvoj diabetu byl snížen o 40-60 %

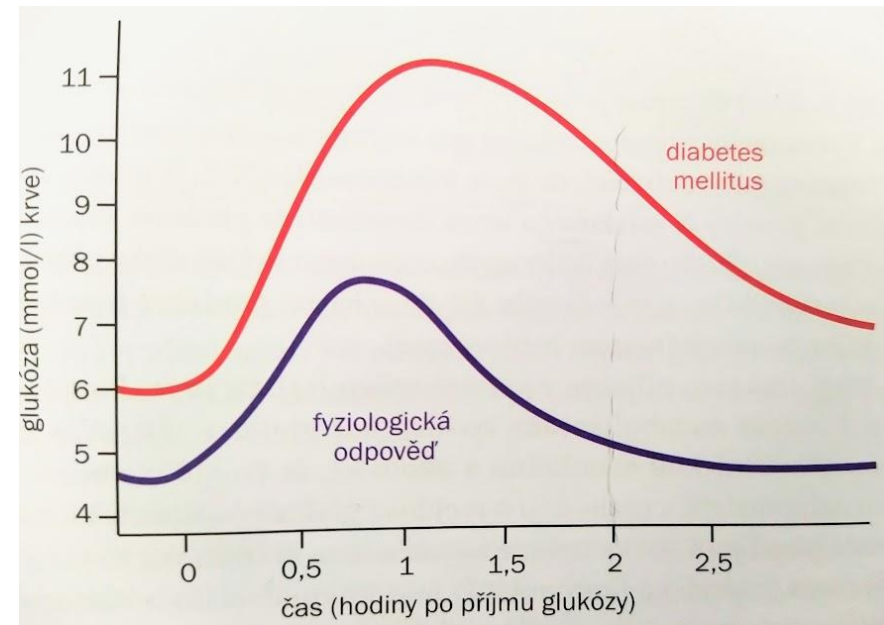
# GDM

- zvýšená koncentrace glukózy v krvi poprvé rozpoznána v období těhotenství a po porodu porucha vymizí
- přirozená inzulinová rezistence v graviditě → zvýšené nároky na sekreci inzulinu → 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
- léčba - pouze dieta nebo metformin nebo inzulin

# 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)

**oGTT** = zátěž příjmem glukózy a sledování dynamiky glykemie v časových rozestupech



# diagnostika DM

Mimo manifestní DM můžeme, typicky pomocí oGTT, zjistit hraniční poruchu:

➤ **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

→ obě ↑ riziko T2DM (5% konverzí ročně) a KV komplikací = prediabetes

➤ **glykovaný hemoglobin** - kumulativní ukazatel schopnosti regulovat glykémii

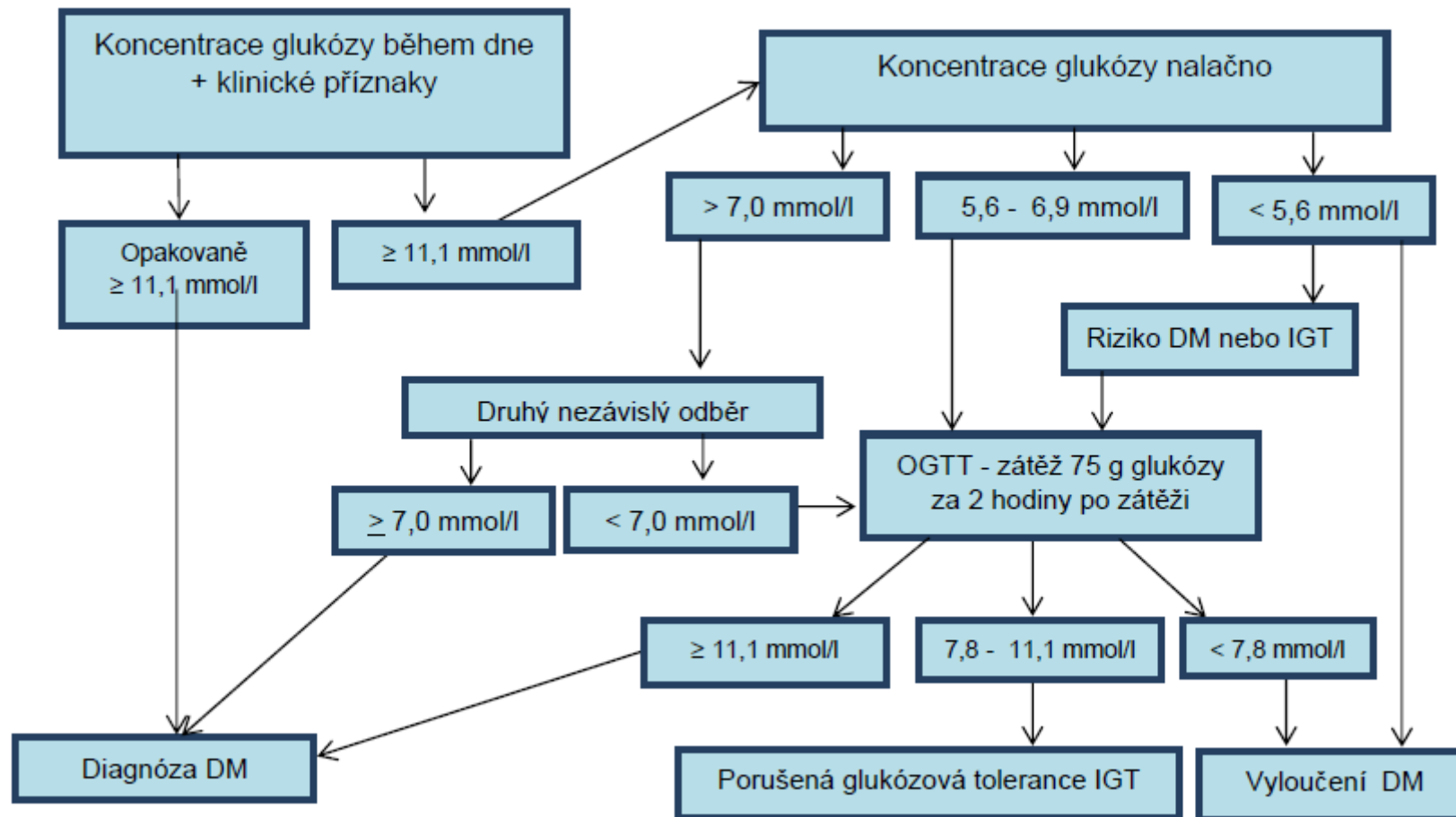
- > 6,5% = 48 mmol/mol

# diagnostika DM

	<b>norma</b>	<b>prediabetes</b>	<b>diabetes</b>	<b>gestačný DM</b>
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 %	

# diagnostika DM

*Grafické schéma rozhodovacího algoritmu pro laboratorní screening DM u dospělých*



# 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  $\beta$ -buňky, ↓ KV komplikaci
- humánní rekombinantní inzulíny anebo inzulínové analoga
- režim aplikace: bazální, prandiální, 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
- 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

1) Antidiabetika přímo aktivující inz receptor	Inzulin
2) Inzulinová sekretagoga	Deriváty sulfonylurea Glinidy
3) Antidiabetika cílící na inz rezistenci	Biguanidy (metformín) Glitazony
4) Antidiabetika cílící na inkretinovy systém	Gliptiny Agonisté GLP1
5) Antidiabetika inhibující SGLT 2	Glifloziny

# Léčba T2DM

- lékem první volby je standardně metformin, většinou monoterapie + režim. opatření

*pokud monoterapie nevede do šesti měsíců k dosažení požadované kompenzace*



*volba kombinované terapie metformin + PAD/inzulin*



*bez zlepšení do 6 měsíců (pokles HbA1c aspoň o 10 % výchozí hodnoty)*

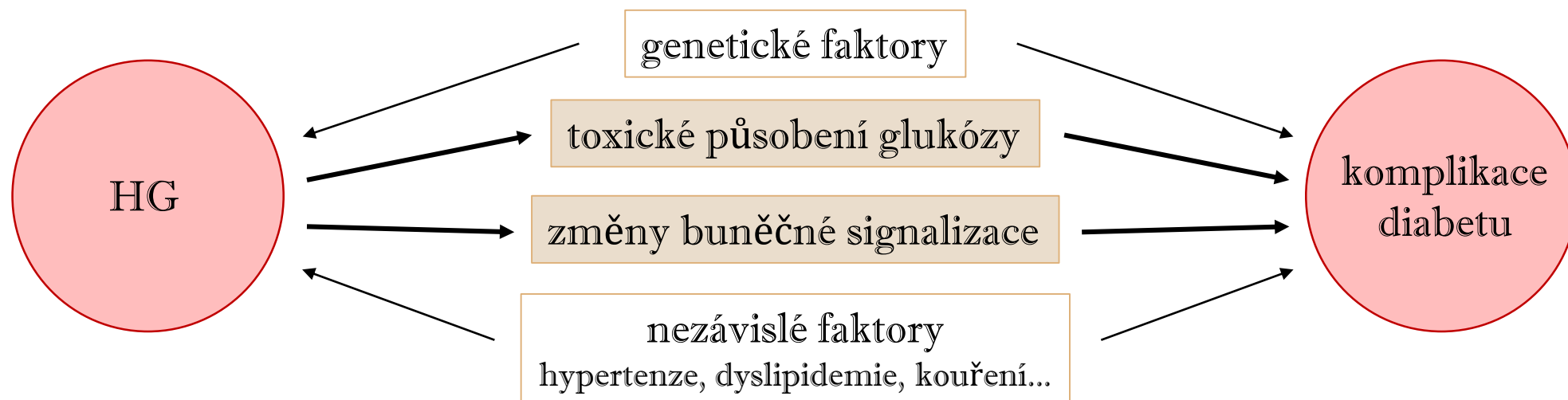


*změna antidiabetika, jeho dávkování nebo kombinace antidiabetik*

\* hodnota HbA1c 53 mmol/mol je obvyklou hranicí, kdy se reviduje léčba

# 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<sup>+</sup>
- aktivace PKC
- aktivace NF $\kappa$ B

# Pozdní komplikace diabetu

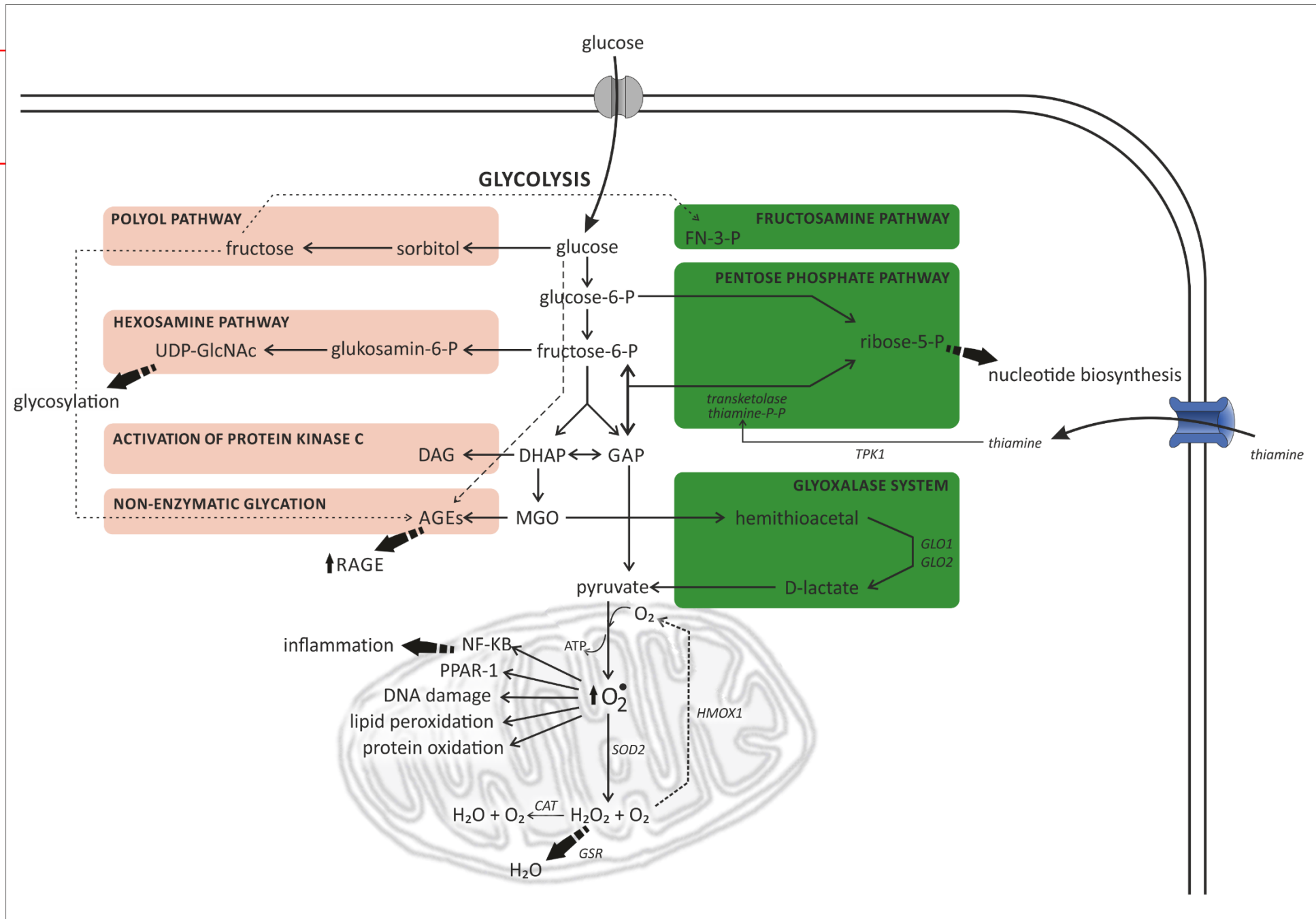
2) toxické působení glu = **hyperglykemický stres**

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

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
- klinicky se projevuje **proteinurií** a poklesem **glomerulární filtrační rychlosti**

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 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
- klinicky se projevuje **proteinurií** a poklesem **glomerulární filtrační rychlosti**

Stádium	Latentní	Incipientní	Manifestní	Chronické selhání ledvin
Funkční změny	↑GFR (25–50 %)	mikroalbuminurie, hypertenze	proteinurie	
Morfologické změny	renální hypertrofie	meza zbytnění bazální membrány	intersticiální fibróza	žaduje náhradu funkce ledvin

k rozvoji DN dochází až u 20–30% diabetiků 1. typu a u 30–40% pacientů s T2DM

# Diabetická retinopatie

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



# Diabetická neuropatie

- nezánettivé poškození funkce a struktury periferních nervů vlivem chronické HG
- projevy/příznaky:
  - porucha srdeční frekvence a krevního tlaku
  - porucha funkce trávicího systému
  - porucha erekce a vyprazdňování močového měchýře
  - porucha zornicových reakcí
  - porucha vnímání hypoglykémie
  - porucha 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 průtoku cév (způsobené aterosklerózou)  
→ nedokrvění 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