

Diabetes mellitus

- úplavice cukrová - heterogenní onemocnění
- ↳ působení inzulínu
- ~ nedostatečná sekrece
- ~ chybějící odpověď buněk periferních tkání

Metabolismus glukosy

- ze střeva jako Glc ⇒ játra ⇒
 - 50 % ⇒ glykogen
 - 45 % ⇒ prochází do krve
 - 5 % ⇒ oxidace v pentosovém cyklu ⇒ NADPH
 při nadbytku syntéza TAG
- ostatní cukry konvertovány na Glc v játrech
- glukoneogeneze – hl. játra (90%), ledviny (10 %)
 - ⇔ AA, glycerol, laktát, pyruvát
- výstup z jater cca 200-300 g glc
 - ⇒ rovno je dána produkcí a clearancí v perifériích ⇒
 - 4.5 – 5.2 mmol/l**

Extrahepatální využití glukosy

- jediný zdroj energie pro erythrocyty (anaerobní glykolýza) ⇒ laktát
- prominentní zdroj energie pro CNS (aerobní glykolýza) ⇒ CO₂
- zdroj glycerol-P pro TAG v tukové tkáni
- zdroj energie pro svaly (aerobní glykolýza, syntéza svalového glykogenu – omezená kapacita)

Insulin (5733 kDa)

- ve formě proinsulinu uložen v β -granulích
- koncentrace ovlivněna aktuální sekrecí ne přímo syntézou
- hl. impuls – glc, aa, MK, GI hormony
na lačno 70 pmol/ml, po jídle 0.6 nmol/ml
- poločas života 5 – 10 min.

Glc transportéry

- usnadněná difúze zprostředkovaná glc. přenašeči – 5 typů \leftrightarrow různé tkáně různé kombinace
- GLUT 1 a 3 – na povrchu buňky (na inzulinu nezávislé)
Ery pouze GLUT 1
v CNS GLUT 3 – nízká K_D pro glukosu
- GLUT 4 – v cytoplasmě
insulín \Rightarrow membrána (\approx 6 – 10x)
inducibilní

Insulin

Metabolismus sacharidů:

1. zvýšený vstup do buněk periferních tkání
(hl. periferní tkáně – GLUT4)
2. stimulace dalšího využití glc
 - stimulace glykogeneze, inhibice glykogenolýzy, aktivace glykolyzy (udržování nízké koncentrace intracelulární glc)
3. snížení výstupu glc z jater
 - inhibice klíčových enzymů glukoneogeneze
 - snižování zdroje hlavních substrátů glukoneogeneze (podporuje využití AA v periferních tkáních)

Insulin

Metabolismus tuků:

- podporuje tvorbu zásob nadbytečného paliva ve formě TAG (játra i tuková tkáň)
 játra - stimulace syntézy FA, tvorba VLDL a jejich exkrece do plasmy
 tuková tkáň - stimulace LPL, stimulace syntézy FA a syntézy TAG
- inhibice lipolýzy (inhibice hormon-senzitivní lipasy v játrech a tukové tkáni)

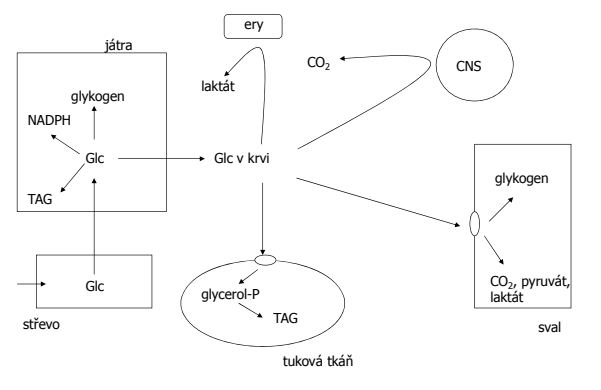
Metabolismus proteinů:

- anabolický efekt (viditelný především v játrech a svalech – významný, ve svalech je 40 % tělesných bílkovin)
- aktivace aktivního transportu AA do svalů – více AA je k dispozici k výstavbě proteinů
 - aktivace proteosyntézy
 - silně inhibuje proteolýzu (stejný účinek v játrech , navíc ad bod 3) metabolismu sacharidů
 ⇒ snižování zdrojů glukoneogeneze

Společné principy působení insulinu:

- syntéza zásobních látek
- podporuje využití glc v periferních tkáních pro produkci energie
- inhibice glukoneogeneze v játrech

Sacharidy v resorpční fázi (insulin)

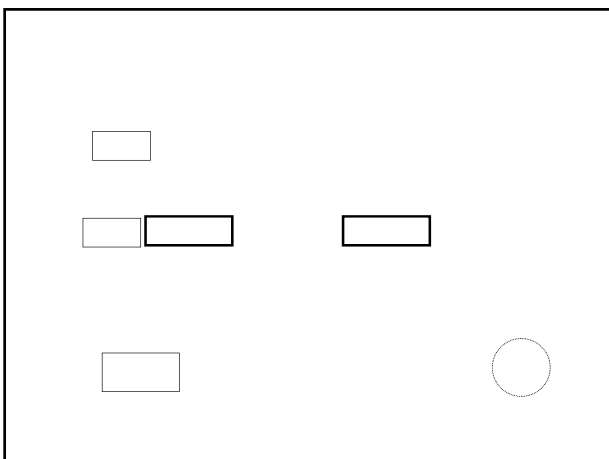


Glukagon (29 AA)

- víceméně opoziční efekt k insulinu (vyjma AA – důležité u stravy bohaté na bílkoviny)
- 1. stimulace glykogenolýzy a glukoneogeneze
- 2. stimulace lipolýzy a ketogeneze v játrech
- 3. potenciální proteolýza (podporuje transport AA do jater pro glukoneogenezi)
- důležitý poměr I/G
 - po jídle až 30
 - ráno po nočním hladovění 2
 - po hladovění 1-2 dny < 0.5

Faktory ovlivňující sekreci insulinu a glukagonu

INSULIN		GLUKAGON	
stimulace	inhibice	stimulace	inhibice
↑ glc	adrenalin	↓ glc	mastné kyseliny
aminokyseliny	noradrenalin	aminokyseliny	somatostatin
mastné kyseliny	somatostatin	adrenalin	insulin
GI hormony		noradrenalin	
glukagon			



Metabolický obrat živin za hladovění

- Glukoneogeneze v játrech postupně klesá
- Substráty pro glukoneogenezi se nemění (laktát, AK, glycerol)
- Podíl Ery na spotřebě Glc zůstává stejný (36 g/d), což při dlouhodobém hladovění může činit až 45 % z produkce Glc
- Rozsah lipolýzy v tukové tkáni zůstává zhruba stejný
- Produkce ketolátek také je zhruba stejná (acidóza)
- Svaly přestávají využívat ketolátky
- Mozek se postupně adaptuje na ketolátky

Zdroje glukosy v pěti fázích hladovění

Charakteristika	I	II	III	IV	V
Časový interval ^a	0-4 hod	4-16 hod	16-30 hod	2-24 dnů	nad 24 dnů
Původ Glc v krvi	potrava	glykogen ^c glukoneogeneze	glukoneogeneze glykogen ^c	glukoneogeneze	glukoneogeneze
Využití Glc	všechny tkáně ^b	všechny tkáně ^b omezeně sval	všechny tkáně ^b málo sval	CNS, Ery, ledviny, málo svaly	Ery, ledviny omezeně CNS
Energie pro CNS	Glc	Glc	Glc	Glc, ketolátky	ketolátky, Glc

^a Čas 0 = čas hlavního jídla (např. oběd).

^b Kromě jater.

^c Výhradně jaterní glykogen.

Diabetes mellitus

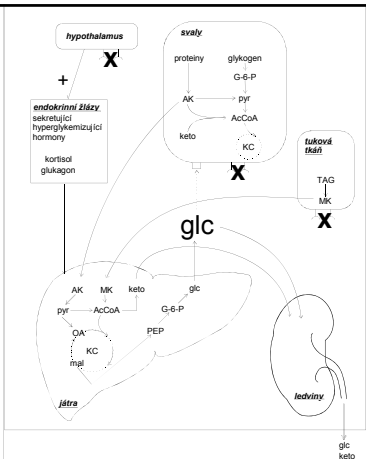
→ → → hyperglykemie

↘ působení inzulínu

~ nedostatečná sekrece

~ chybějící odpověď buněk periferních tkání

**Metabolismus
Glc se zřetelem
k DM**



Diabetes mellitus

„chronická hyperglykemie“

- IDDM – DM 1. typu
- NIDDM – DM 2. typu
- těhotenský (gestační) diabetes
- ostatní (endokrinní, zánětlivé, podávání léků, ...)

diabetické komplikace

krátkodobé

- Hyperglykemie (glykosurie, díky osmotickému efektu zvýšená exkrece vody – polyurie, dehydratace)
- Ketoacidosa +ketonurie, berou sebou ionty Na a K, což vede k narušené rovnováze elektrolytů

dlouhodobé

- dlouhodobé ⇔ GLYKACE PROTEINŮ
- diabetická retinopatie, nefropatie, neuropatie, angiopatie
- ⇒ k nejčastějším a nejzávažnějším komplikacím patří diabetická noha (15 % diabetiků)

glykace proteinů - fruktosaminy

- cévní endotel, myelinové obaly nervových vláken, glomerulární membrána, retiny, ...
- ⇒ AGEs

Laboratorní diagnostika

- Glukosa
- Orální glukosový toleranční test (oGTT)
- Glykovaný hemoglobin (HBA1c)
- C-peptid
- Mikroalbuminurie (30 – 130 mg/ml)
- Insulin

20

Diagnostika DM u dospělých

- P-Glu (nalačno) $\geq 7,0$ mmol/l
- P-Glu (náhodný odběr) $\geq 11,1$ mmol/l
- oGTT (WHO) zátěž 75 g glukosy, odběr 2h po zátěži $\geq 11,1$ mmol/l

21

