

Diabetes mellitus

I. definícia, klasifikácia, podstata

Prednáška z patologickej fyziológie

© **Oliver Rácz, 2011 – 2018**

v spolupráci:

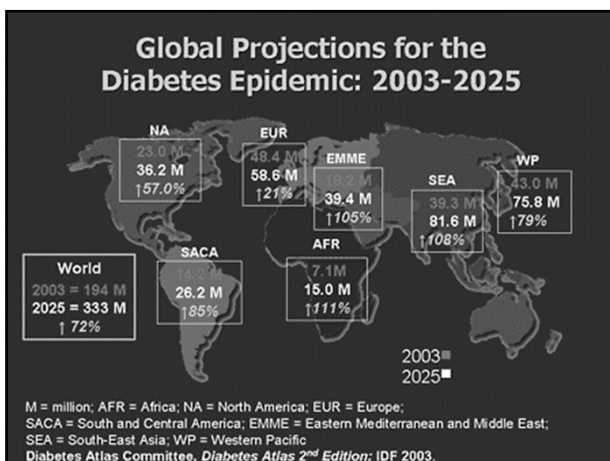
František Ništiar (imunológia)

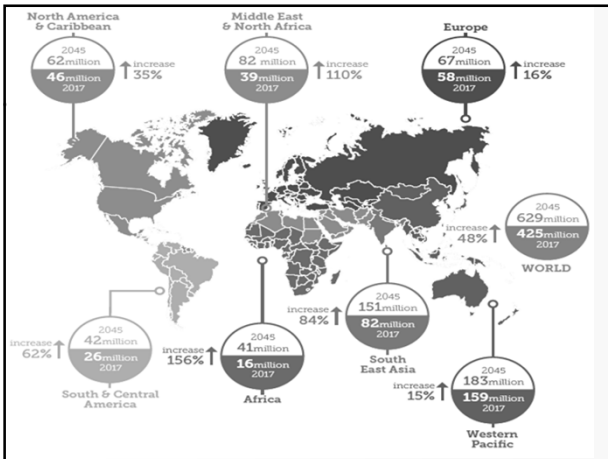
Anna Chmelárová (biochémia)

Daniela Kuzmová (praktická diabetológia)

Definícia diabetes mellitus

Diabetes mellitus je súbor metabolických chorôb, ktoré sú charakterizované hyperglykémiou. DM je zapríčinený poruchou sekrécie inzulínu, a/alebo poruchou účinku inzulínu. Chronická hyperglykémia pri diabete je spojená s poškodením, porušenou funkciou a zlyhaním rôznych orgánov - zvlášť očí, obličiek, nervov, srdca a ciev.





2003-25 vs 2017-45
 Eu 48-58; 58-67
 Afr 7-15; 16-41
 WORD 194-333; 425-629

PREČO?
 DG
 AGE
 OBESITY

Symptómy diabetes mellitus

- Základné
 - smäd
 - polyúria
 - ...
 - ...
- Iné
 - kŕče dolných končatín
 - ...
 - neostré videnie
 - mykotické a baktériové infekcie

Symptómy diabetes mellitus

- Neskoro rooznaný a liečený prvý typ (nie brucha?)
- Nauzea, vomitus, bolesti brucha
- Rýchle dýchanie, acetónový zápach
- Kussmaul
- Diabetická ketoacidóza, kóma

Symptómy diabetes mellitus

- 2. typ často a dlho asymptomaticky
- Infarkt, mozgová príhoda
- Gestácia s neskorým ukončením plodu
- skomplikované asymptomaticky

Diagnostické kritériá – „glykémia“

- Symptómy DM a 1 abnormálna hodnota
 - fasting $\geq 7,0$ mmol/l
 - 2h after 75 g glucose or casual $\geq 11,1$
- Bez symptómov
 - 2 abnormálne hodnoty (2 dni)
- Meranie koncentrácie glukózy vo venóznej plazme v laboratóriu (kalibrácia, QC)
- Nie je bezchybný algoritmus
 - Neistota meraní glukózy pri hraničných hodnotách - viac meraní!
- Hb A_{1c} v EU nie, v USA maybe – lenivosť?

Definícia diabetes mellitus

Diabetes mellitus je súbor metabolických chorôb, ktoré sú charakterizované hyperglykémiou. DM je zapríčinený poruchou sekrécie inzulínu, a/alebo poruchou účinku inzulínu. Chronická hyperglykémia pri diabete je spojená s poškodením, porušenou funkciou a zlyhaním rôznych orgánov - zvlášť očí, obličiek, nervov, srdca a ciev.

Dva typy diabetu

Bornstein & Lawrence, 1951

AGE	32	52	9	28	42	35	47	53	46	57	
SEX	m	f	f	m	m	f	f	f	f	m	
WEIGHT	46	56	25	41	54	79	69	75	85	83	?
G/ blood	23,9	21,2	22,5	14,9	17,7	16,2	21,2	17,3	17,3	12,9	?
G/ urine	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	
ketones	+++	+	+++	+	++	neg	neg	neg	neg	neg	☀
insulin	0	0	0	0	0	0,26	0,29	0,02	0,24	0,20	☀

Klasifikácia diabetických syndrómov

- 1. typ diabetes mellitus (10 %)
 - autoimunitný a idiopatický
 - *IDDM, juvenilný diabetes*
- 2. typ diabetes mellitus (90 %)
 - *NIDDM, dultný*
- Iné typy diabetu (zriedkavé, dlhá listina – ženská kabelka) - alebo ani nie - MODY, LADA
- Gestačný diabetes mellitus (dočasná dg.)

Spolu viac ako 8 % v Európe, USA, STÚPA!

Klasifikácia diabetických syndrómov

- 1. typ diabetes mellitus (10 %)
 - autoimunitný a idiopatický*
 - *IDDM, juvenilný diabetes*
- 2. typ diabetes mellitus (90 %)
 - *NIDDM, dultný*
- Iné typy diabetu (zriedkavé, dlhá listina – ženská kabelka) - alebo ani nie - MODY, LADA
- Gestačný diabetes mellitus (dočasná dg.)

Spolu viac ako 8 % v Európe, USA, STÚPA!

HU: Blízko 10 %

USA > 10, ale veľké etnické rozdiely (8 – 15 %) prečo?

Koľko nedagnostikovaných ? 25 – 75 % ?

Klasifikácia diabetických syndrómov

- ❖ 1. typ diabetes mellitus (10 %? skôr menej)
- ❖ 2. typ diabetes mellitus (90 %?)
- ❖ Iné typy diabetu – dlhá listina
- ❖ Gestačný diabetes mellitus (dočasná dg.)
- ❖ A dve laboratórne abnormality – porušená glukózová tolerancia a mierne zvýšená glykémia na lačno (nie sú nozologické jednotky, ale rizikové faktory – DM a KVS)

Klasifikácia diabetických syndrómov

- ❖ 1. typ diabetes mellitus (10 %?)
- ❖ 2. typ diabetes mellitus (90 %?)
- ❖ Iné typy diabetu – dlhá listina
- ❖ Gestačný diabetes mellitus (dočasná dg.)
- Late autoimmune diabetes of adults (LADA)
- Hranica medzi „1“ a „2“ nie je až taká ostrá?*
- Maturity onset diabetes of the young (MODY 1-8)
- Monogénové formy – nie sú veľmi zriedkavé (Klimeš)*

Homeostáza glukózy

- Inzulín znižuje glykémiu (áno, ale...)
- Inzulín umožňuje metabolizmus glukózy v bunkách (áno, ale...)
- Inzulín účinkuje cez inzulínový receptor (transmembránová tyrozínkináza)
- Kľúčovým momentom postreceptorových udalostí (komplikovaná kaskáda) je translokácia glukózového transportéra GLUT4 do membrány svalových a tukových buniek

HRÁČI
glukóza
inzulín
inzulínový receptor
glukózový transportér

Bunky	hormón	AK	MH, kDa	%
A	Glukagón Ch 2	29	3500	15-20
B	Inzulín Amylín	30+21 37	5800	70-80*
D	Somatostatín Ch 3	14	1500	5-10
PP	Pankreatický polypeptid	36	4200	15-25

*Telo a chvost (v centre ostrovčekov), v hlave viac PP

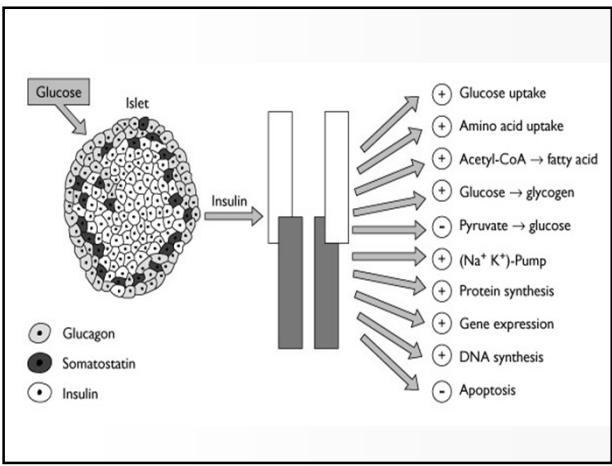
Bunky Langerhansových ostrovčekov

Bunky	hormón	AK	MH, kDa	%
A	Glukagón	29	3500	15-20
B	Inzulín Amylín	30+21 37	5800	70-80
D	Somatostatín	14	1500	5-10
PP	Pankreatický polypeptid	36	4200	15-25

Inzulín a jeho rodina (10) IGF, relaxíny, ILP

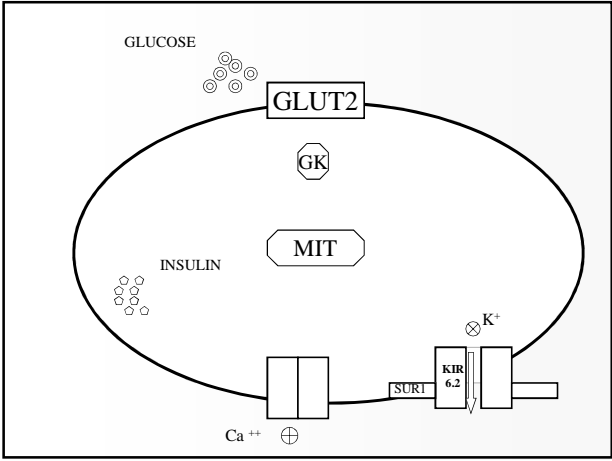
L bunky čreva, glukagón like peptid 1

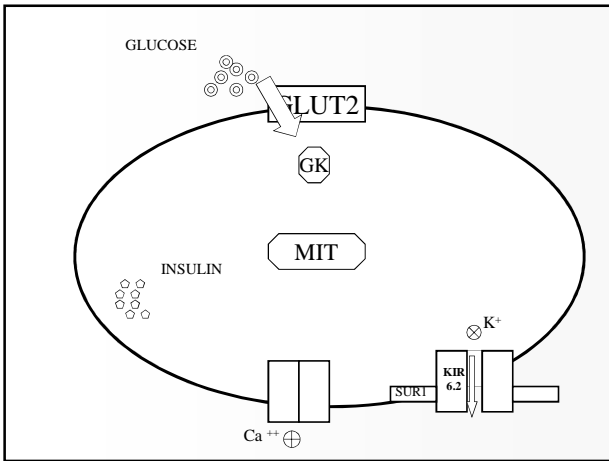
Somatostatín . Ubikvitárny regulátor sekrécie hormónov

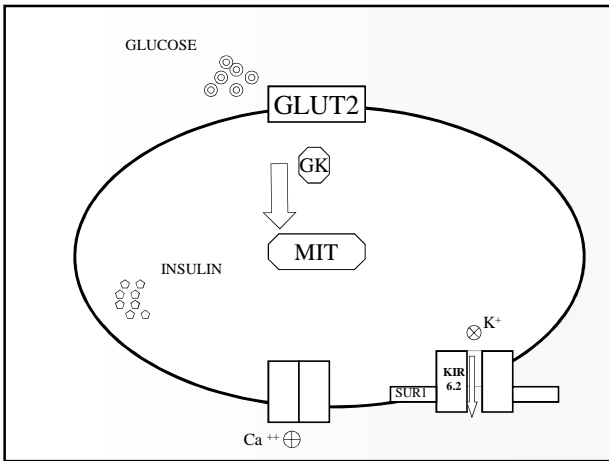


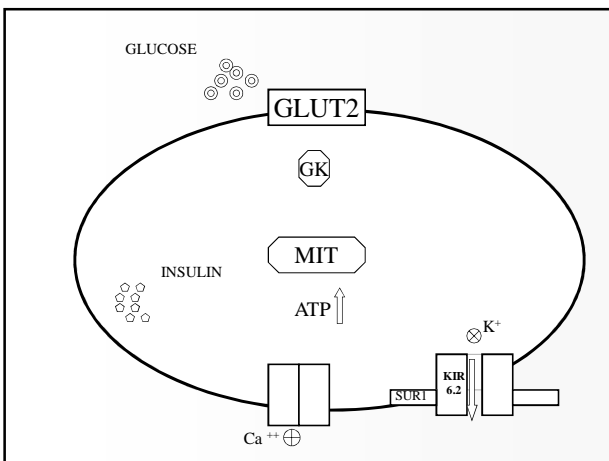
Glukóza a sekrécia inzulínu

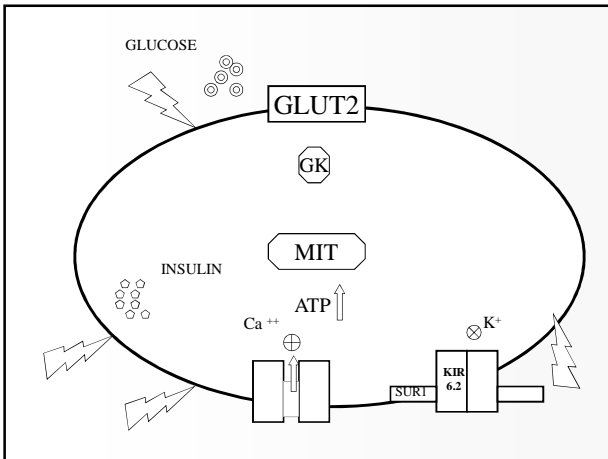
- GLUT2 – glukózový transportér B buniek
- GK – glukokináza, glukózový senzor B buniek (MODY 2)
- MIT – mitochondrie, miesto tvorby ATP (citlivé na poškodenie ROS, hromadenie „somatických“ mutácie)
- Kir6.2-SUR1 – Potassium inward rectifier channel (K-kanál) s receptorom pre sulfanylureu

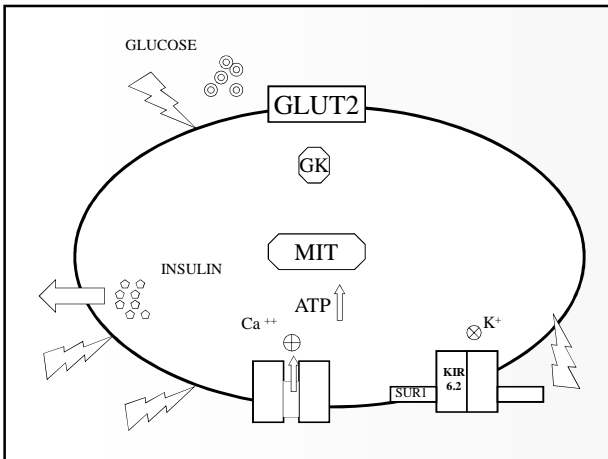




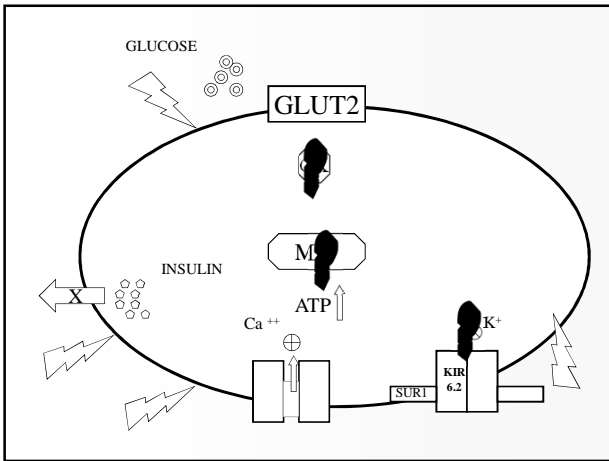


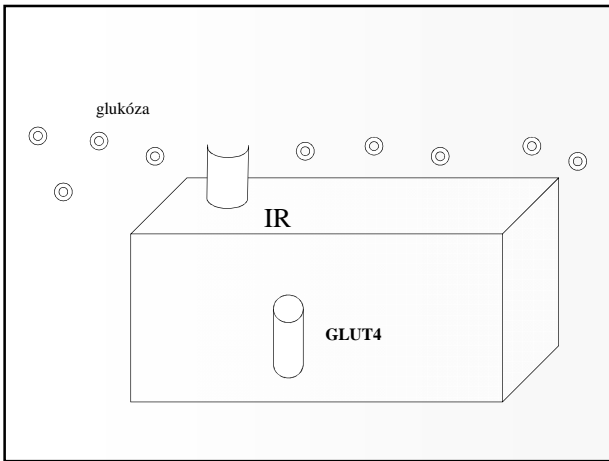


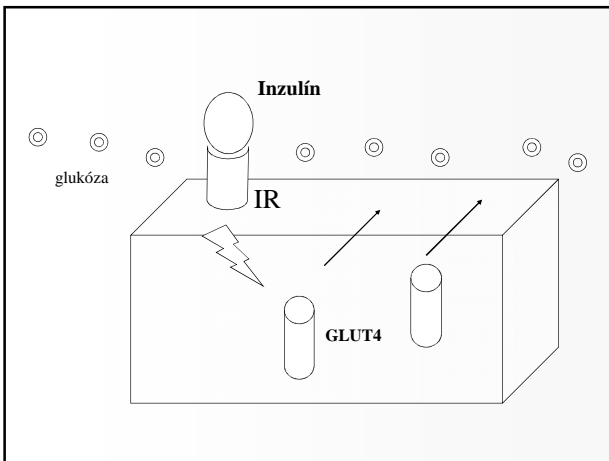


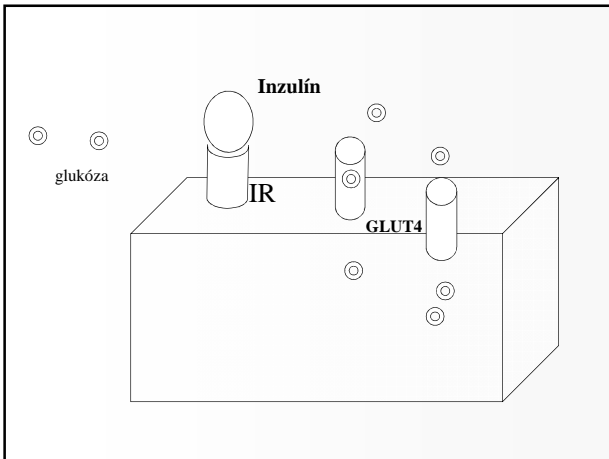


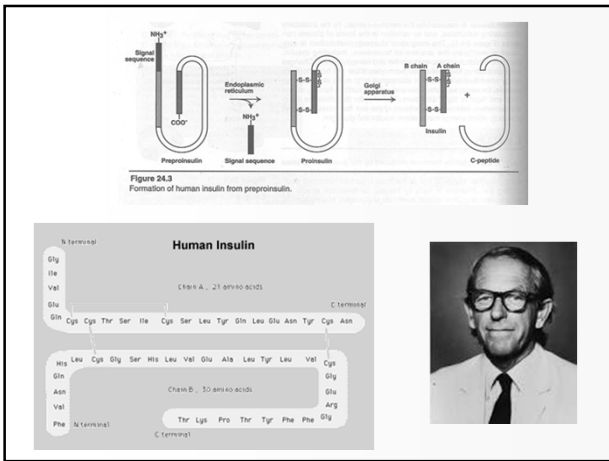
- GLUT2 – glukózový transportér B buniek
- GK – glukokináza, glukózový senzor B buniek (MODY 2)
- MIT – mitochondrie, miesto tvorby ATP (citlivé na poškodenie ROS, hromadenie „somatických“ mutácie)
- Kir6.2-SUR1 – Potassium inward rectifier channel (K-kanál) s receptorom pre sulfanylureu
 - Zvýšenie ATP
 - Zatváranie draslíkového kanála
 - Depolarizácia membrány
 - Ca⁺⁺ vstupuje do buniek
 - Dochádza k vylučovaniu inzulínu

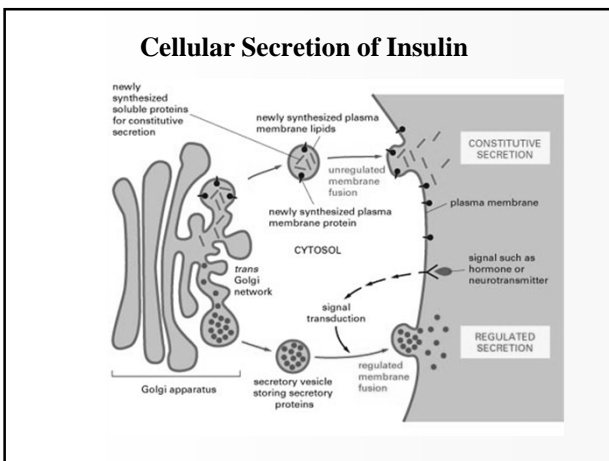










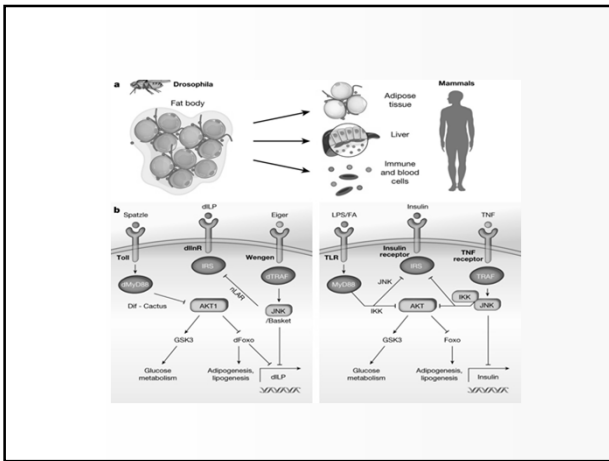


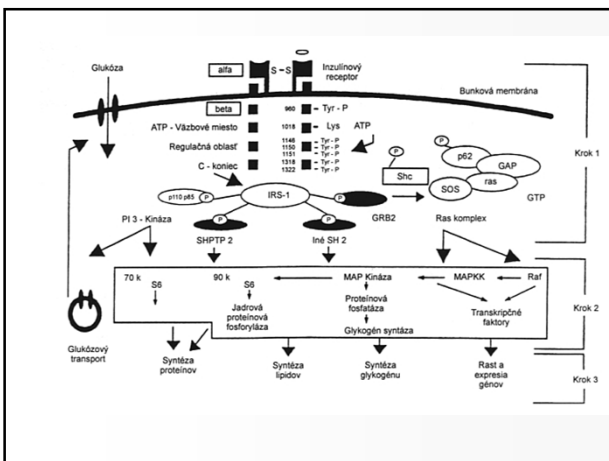
The insulin receptor

- Insulin receptor: $\alpha_2\beta_2$
 - α extracellulár, binds insulin
 - β transmembránové domény a tyrozínová kináza
 - Autofosforylácia a fosforylácia iných proteínov

Aj u drozofily a zebrafish – všeobecná modulácia metabolizmu

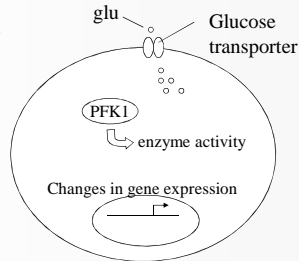
figure 13-1 Lehninger Principles Biochem 2000





Time course for insulin action

- Immediate increase in glucose uptake into cells (seconds)
- Changes in enzymatic activity (minutes)
- Increase in enzyme synthesis: glucokinase, PFK1, pyruvate kinaase (hours to days)



Účinky inzulínu

- ↑ • syntéza glykogénu
- ↑ • glykolýza
- ↑ • syntéza mastných kyselín a ich esterifikácia
- ↑ • *syntéza bielkovín*
- ↓ • glykogenolýza a glukoneogenéza
- ↓ • oxidácia mastných kyselín a lipolýza

inzulín je rastový faktor a anabolický hormón

Inzulín a jeho antagonisti

- **Glukagón** – odbúranie glykogénu, glukoneogenéza a blokáda glykolýzy v pečeni
- **Adrenalín, noradrenalín** – odbúranie glykogénu, glukoneogenéza v svaloch, laktát ⇒ glukóza v pečeni
- **Rastový hormón** (anabolický hormón), lipolýza, proteosyntéza
- **Glukokortikoidy** – glukoneogenéza, blokáda proteosyntézy
- **Tyroidné hormóny a estrogén**

Za fyziologických okolností synergizmus (counterregulation)

A glukagón ?

- Jedine inzulín???
- 1973 – 1976 Diabetes je bihormonová choroba (nadprodukcia glukagónu – absolútna alebo relatívna)
- Beta bunky komunikujú s alfa – parakrinná regulácia
- Zabudlo sa na to, až do roku 2016

Glukagón 2016 – Lee et al 2016

- Glukagón receptor KO myš (glukagón má, ale neučinkuje)
- Deštrukcia B buniek (inzulín nemá)
- Žiadna hyperglykémia
- Inzercia génu pre glukagón receptor, B bunky intaktné
- Hyperglykémia len pre glukagón
- ROZDIEL MEDZI ÚČINKOM SECERNOVANÉHO A INJEKČNE PODÁVANÉHO INZULÍNU
- A GLUKAGÓN V PRAXI – PRI HYPO
- A INKRETÍNY Z GIT? KOLKOHORMONÁLNA ?
