

**Diabetes mellitus**  
**Tretia kapitola**  
**Patogenéza hlavných**  
**diabetických syndrómov**

***Venované pamiatke***  
***RNDr. Anny Šipulovej-***  
***Chmelárovej, PhD.***

***Oliver Rácz***

***Ľuboš Ambro***

***(mikrobióm)***

***Daniela Kuzmová***

***(praktická***

***diabetológia)***

---

Prednáška z patologickej  
fyziológie

© ***Oliver Viktor Rácz, 2025***

# ***Definícia diabetes mellitus, dve možné základné príčiny***

---

*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.*

# ***Prvý a druhý typ diabetes mellitus, T1DM a T2DM***

---

**T1DM** sa vyskytuje predovšetkým u detí a mladých ľudí.

V drvivej väčšine prípadov ide o autoimunitné ochorenie.

Bez inzulínovej liečby má za následok ketoacidózu, kómu a smrť.

**T2DM** sa vyskytuje predovšetkým u obéznych dospelých ľudí.

Tvorí veľkú väčšinu chorých s diabetes mellitus.

Choroba je dlho asymptomatická (ale môže mať závažné následky).

Ketoacidóza a diabetická kóma sa u nich spravidla nevyskytuje.

Na začiatku choroby chorí nepotrebujú inzulín, len diétu a orálne antidiabetiká.

# ***Prvý typ diabetes mellitus***

## ***Upresnenia***

**Typická manifestácia je vo veku 10 – 14 rokov života, ale aj skôr a neskôr**

**ALE**

V poslednej dobe nárast výskytu u veľmi malých detí (3 – 5 ročných), čo môže byť závažný diagnostický a terapeutický problém.

Môže sa vyskytnúť aj v neskoršom veku ako „**LADA**“ (Latent autoimmune diabetes of adults).

Incidencia T1DM má jednoznačný severojužný geografický trend (Fínsko 41, ale Grécko len 5 nových prípadov za rok na 100 000 obyvateľov).

Výnimky: Mexiko, Venezuela, Japonsko a Čína < 5; ale Sardinia > 32.

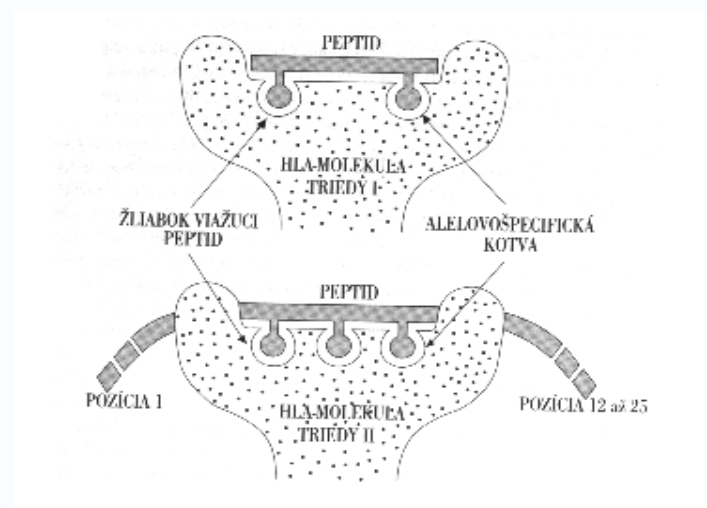
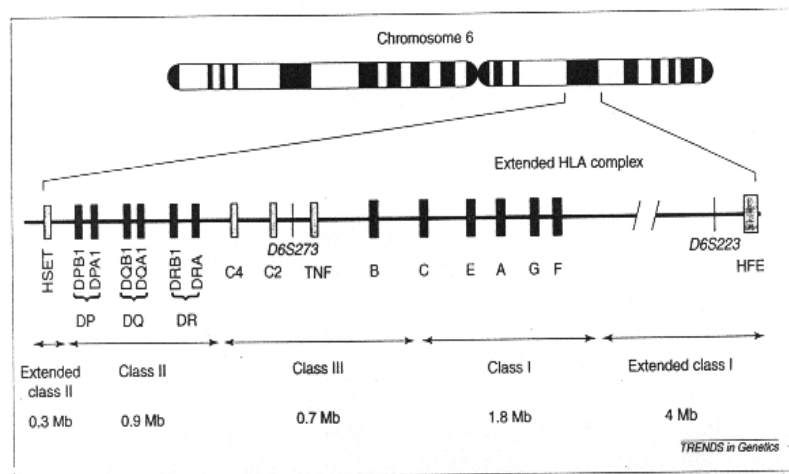
**Výrazný nárast incidencie v Strednej Európe (od 2000 do 2010 až o 20%).**

***Príčiny týchto zmien nie sú presne objasnené (úloha vitamínu D? mikrobióm?).***

# Prvý typ diabetes mellitus autoimunitné ochorenie

Dôležité haplotypy druhej triedy MHC (HLA) systému pre zvýšené riziko rozvoja autoimunity sú DR3 a DR4.

Ich prítomnosť ešte neznamená vznik choroby. Je potrebný spúšťač autoimunity



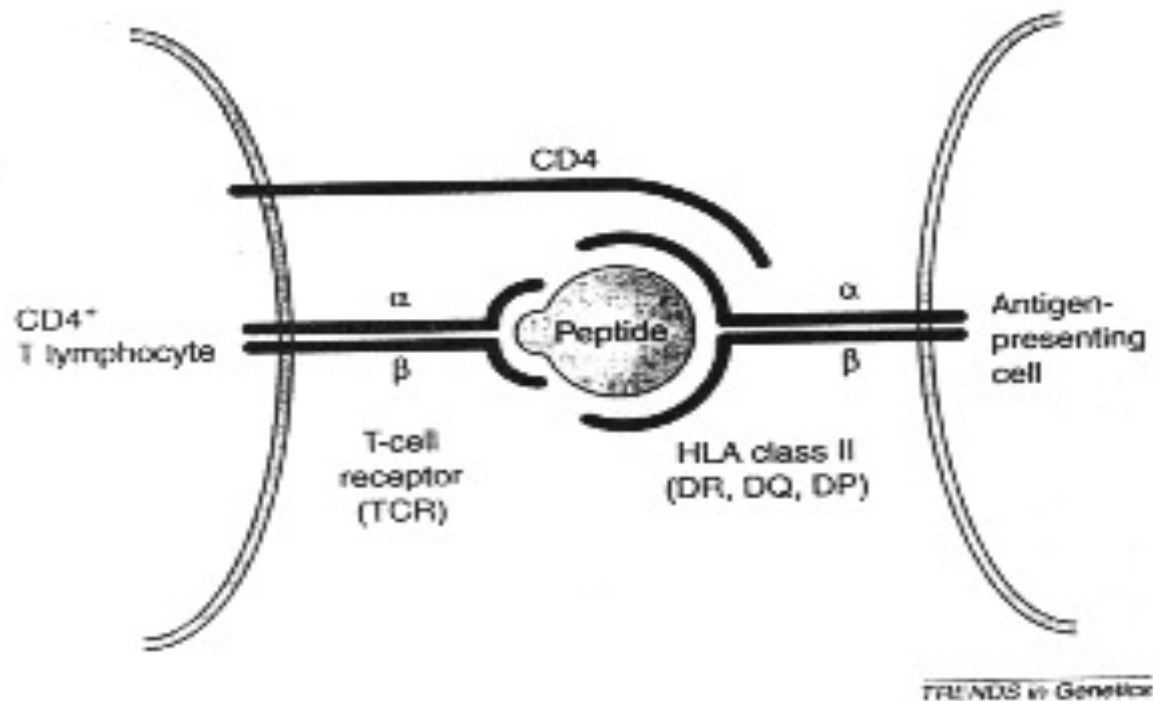
## ***MHC haplotypy II. triedy a T1DM***

<b>HAPLOTYP</b>	<b>RELATÍVNE RIZIKO</b>
DR3/DR3	5,0
DR4/DR4	6,8
DR3/DR4	14,3
DR3/X	0,7
DR4/X	1,0
X/X	0,04

Nosiči DR3 a/alebo DR4 majú významne zvýšené riziko vzniku T1DM oproti tým, ktorí ich nemajú. 95% chorých s T1DM má DR3 a/alebo DR4,  
ALE  
tieto haplotypy sú časté v populácii!  
Veľká väčšina z nich nikdy nedostane T1DM.

Detaily a upresnenie v kapitole 8

# *Interakcia medzi T lymfocytom, antigén prezentujúcou bunkou a antigénom\**



\*Krajne zjednodušené !!!

# ***Patogenéza T1DM***

## ***Rozvoj autoimunity***

---

Nosiči DR3 a/alebo DR4 majú významne zvýšené riziko vzniku T1DM oproti tým, ktorí ich nemajú. 95% chorých s T1DM má DR3 a/alebo DR4, Tieto haplotypy sú časté v populácii! Veľká väčšina z nich nikdy nedostane T1DM.

### **DVA MOŽNÉ SCENÁRE**

1. Abnormálna expresia MHC II pri niektorých virózach na B bunkách.  
Non deštruktívna inzulitída, T1DM sa nemanifestuje.

### **ALEBO**

2. Deštruktívna inzulitída a vznik T1DM.

Imunitná odpoveď je veľmi zložitá – o výsledku (okrem iných faktorov) rozhoduje aktuálna konštelácia systému.



# ***Patogenéza T1DM***

## ***Rozvoj choroby***

Genetické pozadie súvisí predovšetkým (ale nie len → kapitola 9) s imunitným systémom.

Sklon k autoimunitnej deštrukcii B buniek.

Spúšťač – vírusové infekcie, beta-laktalbumin kravského mlieka?

Konštelácia imunitného systému ako celku.

### **A POTOM**

Islet cell antibodies (ICA), protilátky proti inzulínu, antiGAD protilátky už dávno pred manifestáciou choroby.

Ničenie B buniek je dlhotrvajúci pochod (mesiace, roky).

Ak počet B buniek klesne pod 5-10 % dochádza k rýchlej manifestácii (týždne) choroby a k výraznej hyperglykémii.

Bez inzulínu smrť v kóme.

# ***Patogenéza T1DM***

## ***Rozvoj choroby, poznámky***

Vonkajší spúšťač – vírusové infekcie, cudzorodé bielkoviny?

**Podľa najnovších údajov výskumu spúšťač nie je laktalbumin, ale nedostatočný rozvoj mikrobiómu u nedojčených detí.**

Význam konštelácie imunitného systému ako celku.

**Logická ale vedecky nie plne objasená úloha deficitu vitamínu D.**

Deficit vitamínu D je v našej populácii veľmi častý.

Islet cell antibodies (ICA) a ostatné autoprotiátky prítomné už dávno pred manifestáciou choroby.

**Sú len markerom autoimunity, B bunky sú zničené celulárnou imunitou.**

Ničenie B buniek je dlhotrvajúci pochod (mesiace, roky)

Ak počet B buniek klesne pod 5-10 % dochádza k rýchlej manifestácii (týždne) choroby a k výraznej hyperglykémii.

# ***Patogenéza T1DM***

## ***Jednotlivé stupne patogenézy***

---

### **1. STUPEŇ**

*Autoimunita (a možnosť detekcie markerov autoimunity.*

*Normoglykémia, bez príznakov.*

### **2. STUPEŇ**

*Autoimunita (a možnosť detekcie markerov autoimunity.*

*Prechod od normoglykémie k dysglykémii (detekcia oGTT), bez príznakov,*

### **3. STUPEŇ**

*Hyperglykémia, príznaky diabetes mellitus, bez liečby kóma.*

*Diagnostika a liečba štandardným spôsobom*

### **NEZODPOVEDANÉ OTÁZKY:**

***Trvanie jednotlivých stupňov (individuálne?)***

***Prevenia prechodu z prvého alebo druhého stupňa k manifestnej chorobe?***

# ***Druhý typ diabetes mellitus***

## ***Upresnenie***

---

T2DM sa vyskytuje predovšetkým u obéznych dospelých ľudí.

### **ALE**

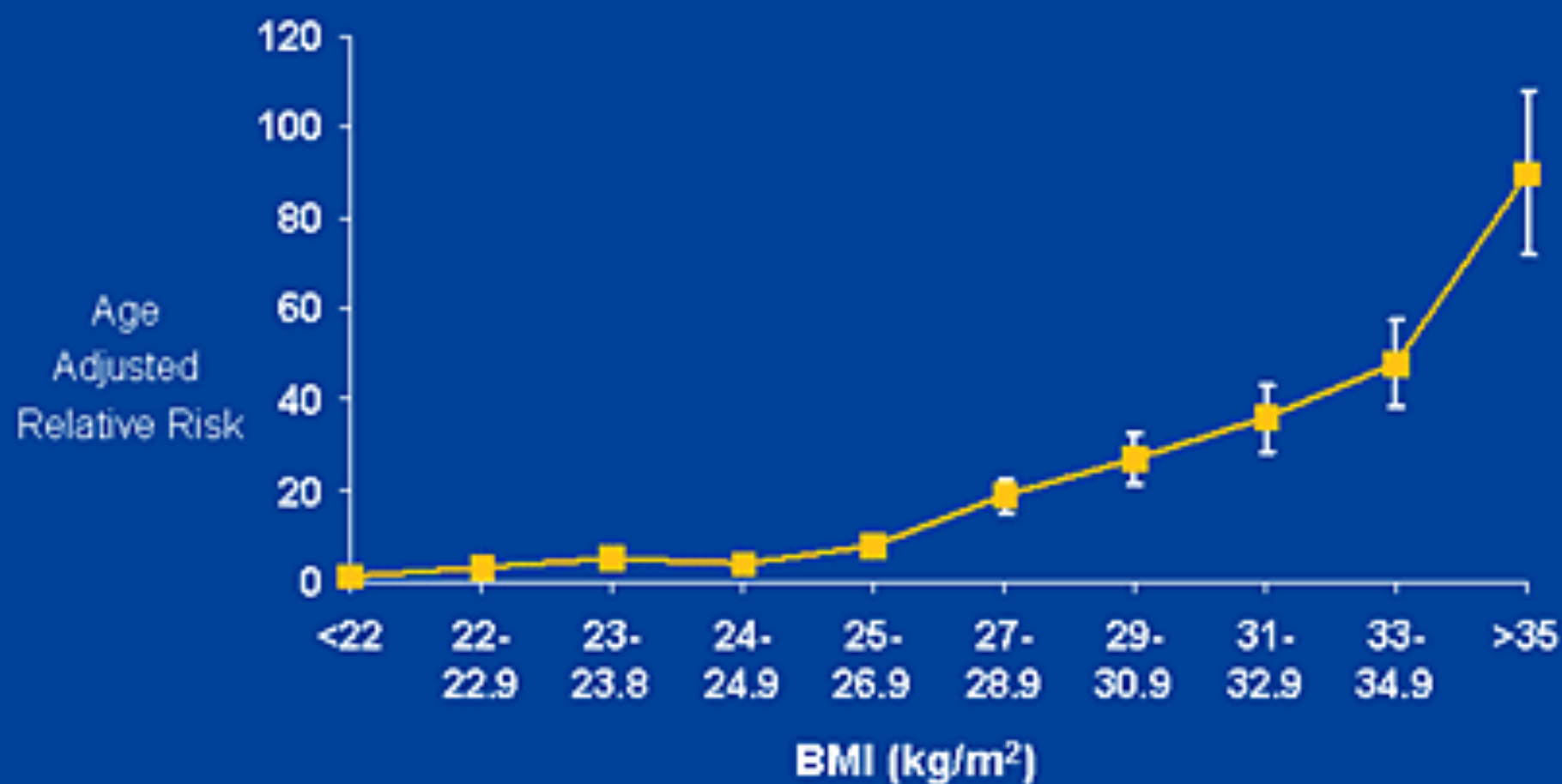
Výskyt obezity sa zvyšuje v mladom veku a preto T2DM sa vyskytuje stále častejšie ak mladých ľudí (Type 2 diabetes of the young)

Nediagnostikovaný T2DM zvyšuje riziko koronárnej choroby srdca a náhlejšie mozgovej príhody na dvojnásobok a viac.

Najhoršiu kardiovaskulárnu prognózu majú chorí, u ktorých sa T2DM manifestuje v mladom veku **ALE NA DRUHEJ STRANE**

Nie každý obézny človek má diabetes.

# Link Between Obesity and Type 2 Diabetes: Nurses Health Study



BMI = body mass index.

Adapted from Colditz GA, et al. *Ann Intern Med.* 1995;122:481-486.

# ***Etiológia a patogenéza T2DM***

Heterogénna skupina chorých (heterogénne ochorenie!)

---

Spravidla tuční dospelí, familiárny výskyt.

Dlhá perióda bez ťažkostí, príznakov a bez ketózy.

Často hypertenzia, koronárna choroba, mozgová príhoda.

Na začiatku hyperinzulinémia (**inzulínová rezistencia**),  
neskôr pokles sekrécie inzulínu.

Porucha signalizačnej kaskády inzulínu.

**Diabetes je len na konci príbehu!**

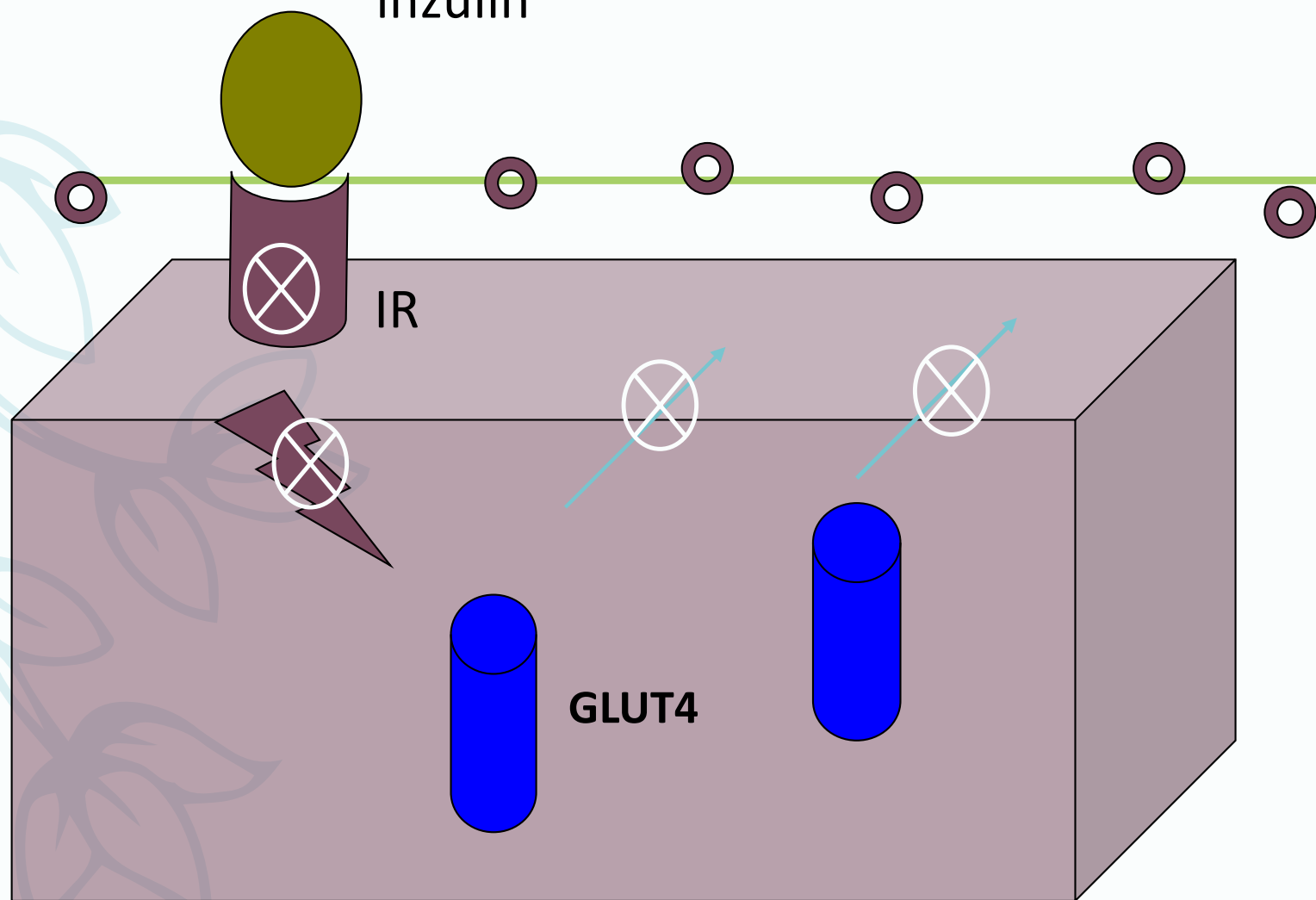
# Porucha signalizačnej kaskády

inzulín

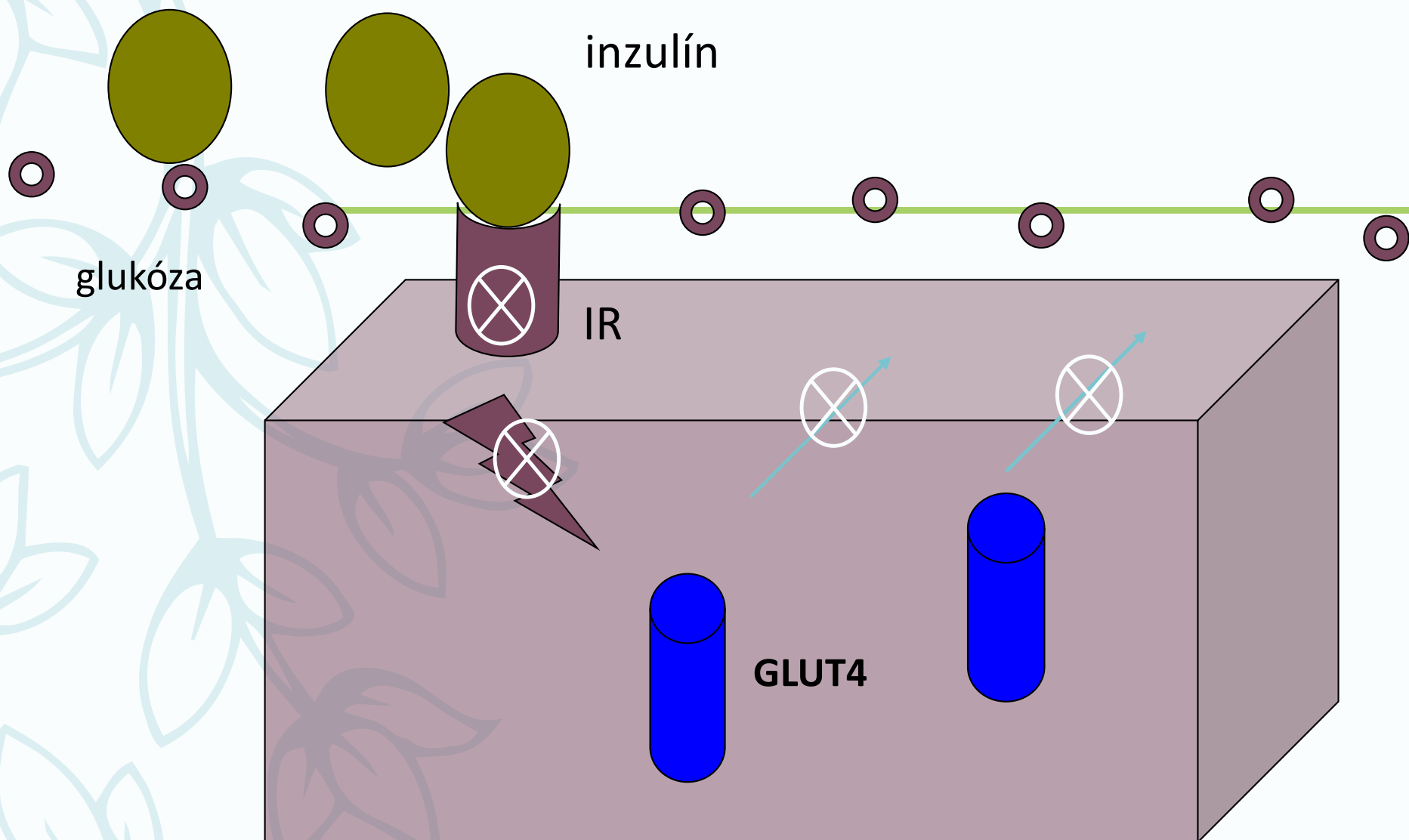
glukóza

IR

GLUT4



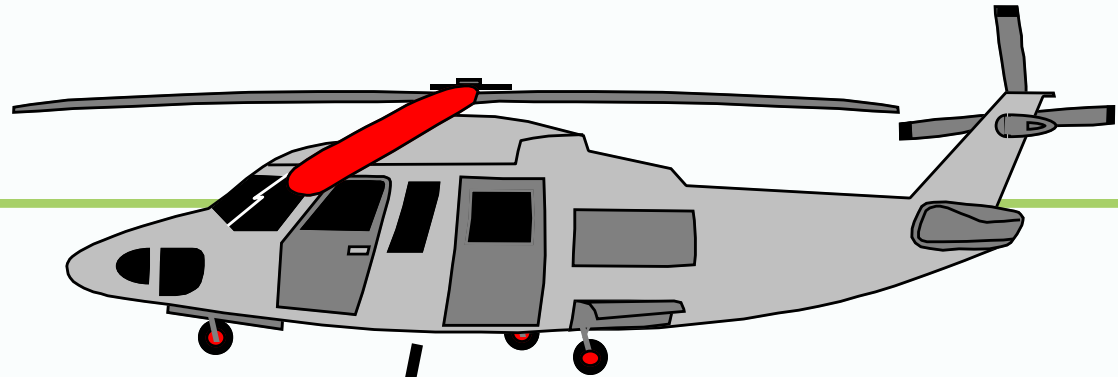
# Kompenzácia poruchy - hyperinzulinémia



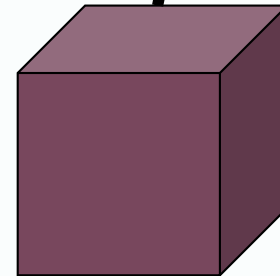


# *Porucha sekrécie a funkcie*

MOTOR: výkonnosť B buniek

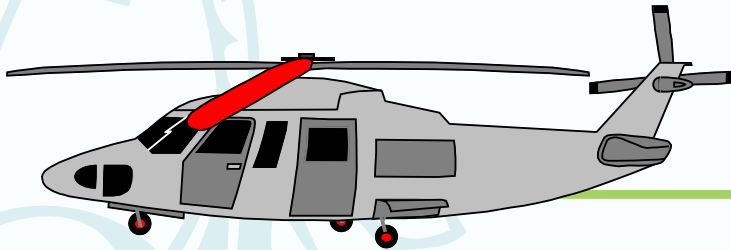


ZÁŤAŽ: obezita



***Výsledok závisí od rezervnej kapacity B buniek  
a od záťaže obezitou***

# *Prvotná je porucha sekrécie*



**Langerhansove ostrovčeky s veľkou alebo malou rezervou  
sekrečnej kapacity**

**Gény regulujúce intrauterinný vývoj L.O. (→ kapitola 8).**

Lessons from an extreme rare condition *transient neonatal diabetes*.

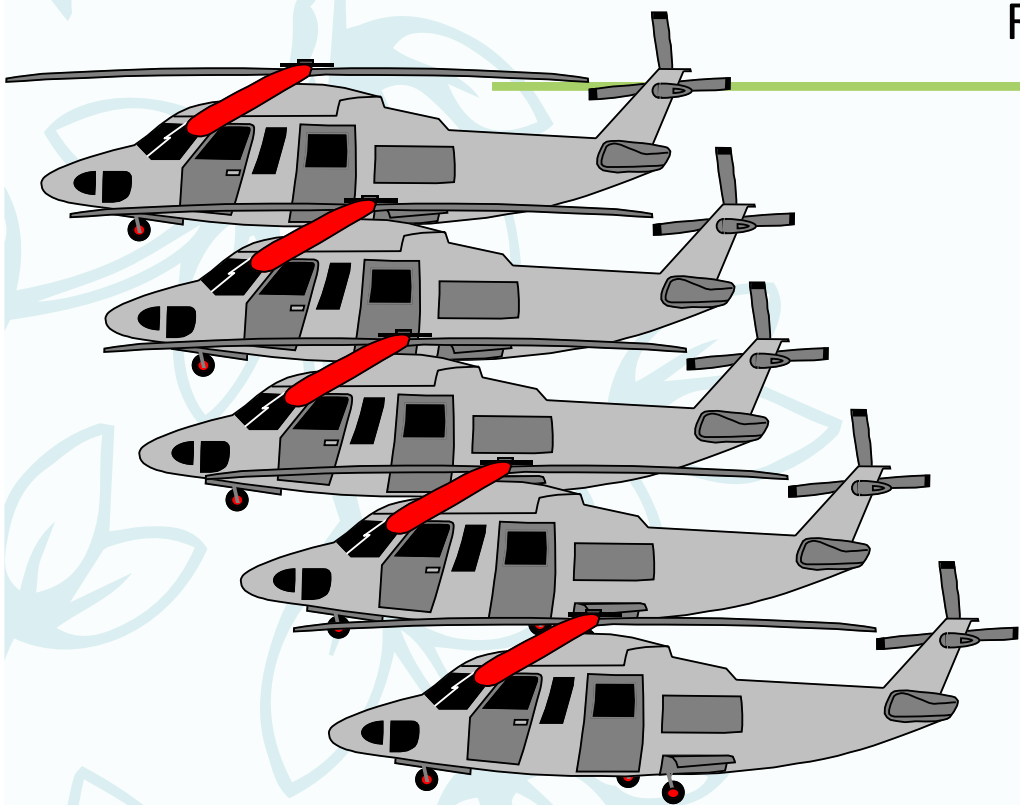
**„Small babies“ a T2DM.**

Veľká epidemiologická štúdia (Anglicko, koncom XX. storočia) dokázala, že dospelí, ktorí mali nízku pôrodnú hmotnosť, sú neskôr viac náchylní na T2DM ako ľudia s normálnou pôrodnou hmotnosťou.

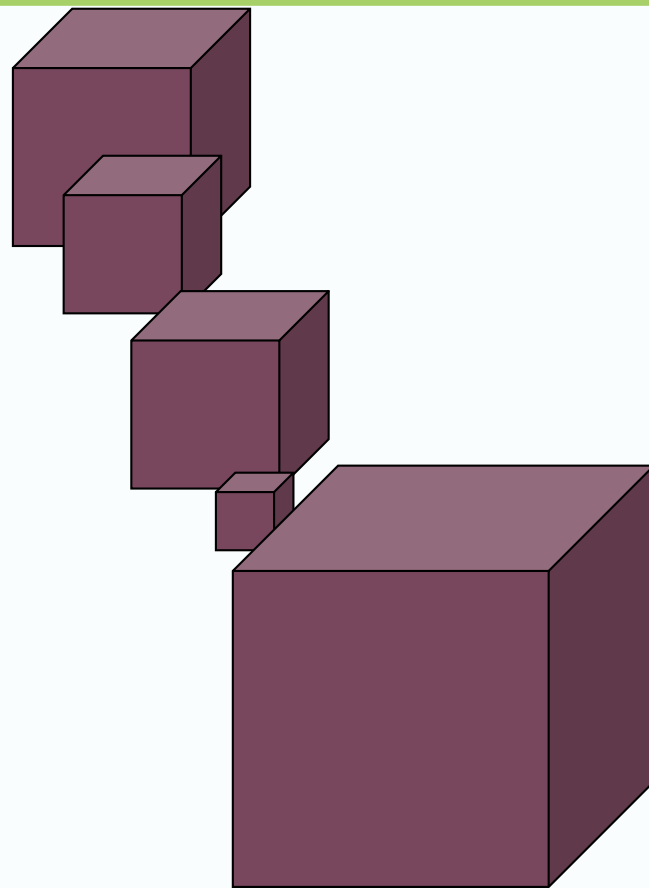
**Porucha intrauterinnej výživy plodu?**

# *Nie každý obézny človek má T2DM, rozhoduje pomer kapacity a záťaže*

Rozdielna záťaž

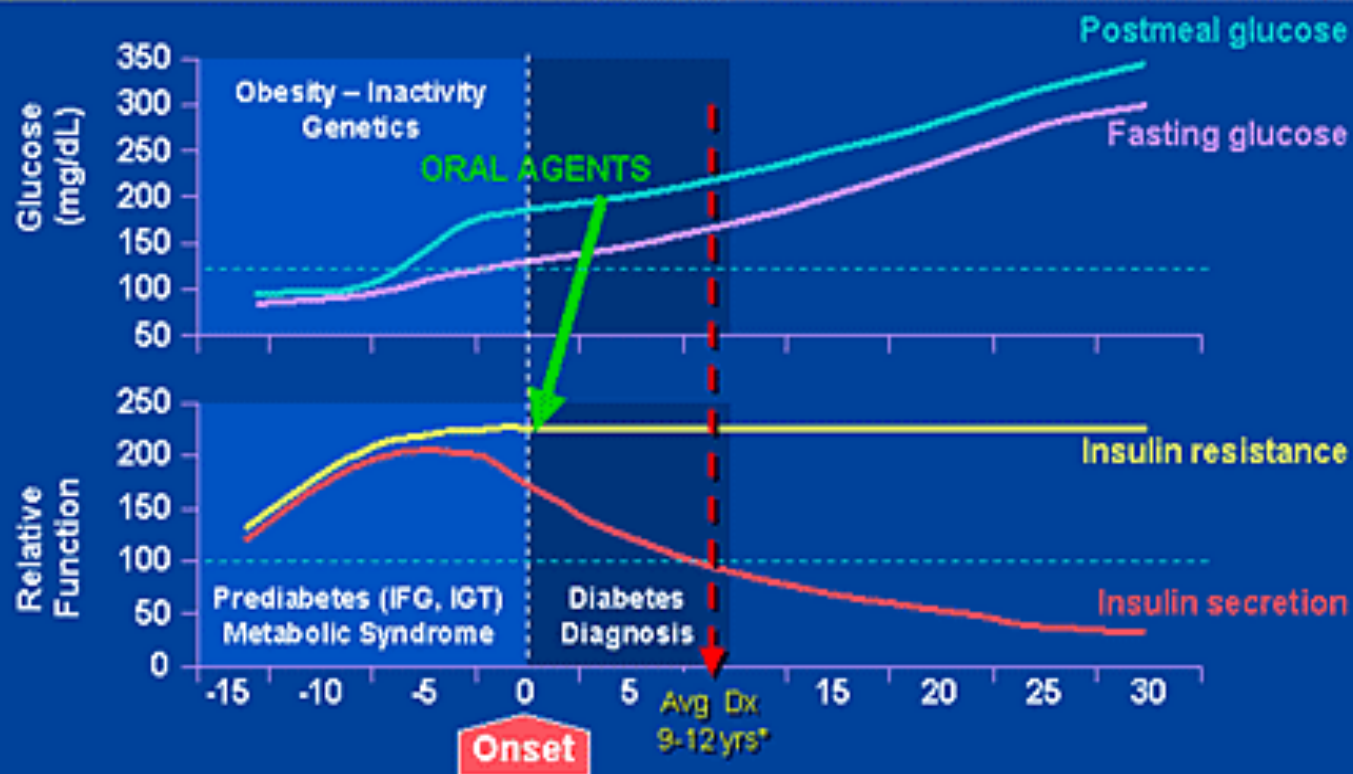


Rozdielna výkonnosť



# Cesta od normálneho metabolizmu k T2DM

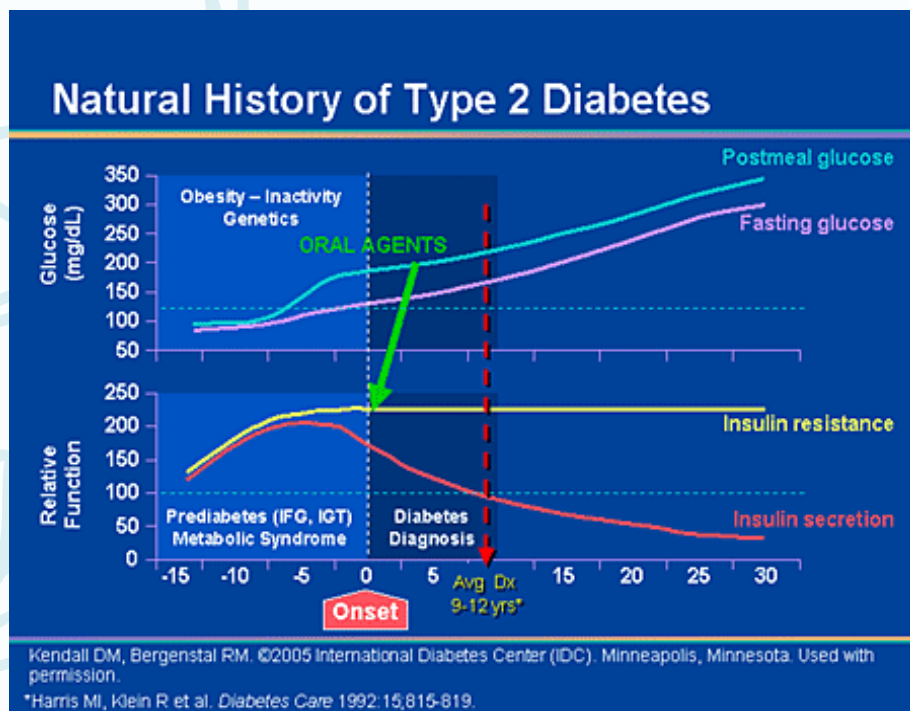
## Natural History of Type 2 Diabetes



Kendall DM, Bergenstal RM. ©2005 International Diabetes Center (IDC). Minneapolis, Minnesota. Used with permission.

\*Harris MI, Klein R et al. Diabetes Care 1992;15:815-819.

# Dlhá cesta cez obezitu a inzulínovú rezistenciu k T2DM



1. Obezita, hyperinzulinémia a normálna hladina glukózy v krvi
  2. Rezervné kapacity B buniek vyčerpané, začína sa zvyšovať glykémia
  3. Manifestácia T2DM (cca 10 – 15 rokov od začiatku poruchy metabolizmu), možnosť liečby bez inzulínu.
1. Vyčerpanie B buniek, potrebná inzulínová liečba

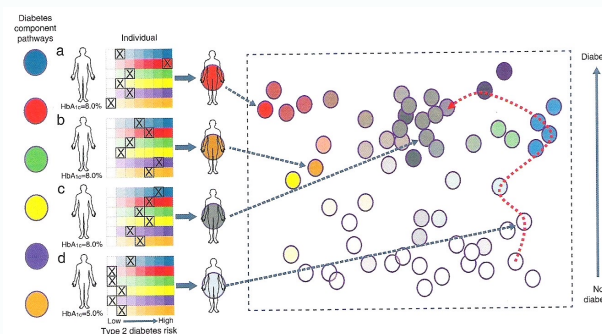
# *T2DM je heterogénne ochorenie, ako na to?*

**DELENIE NA PODTYPY – pozri ďalej**

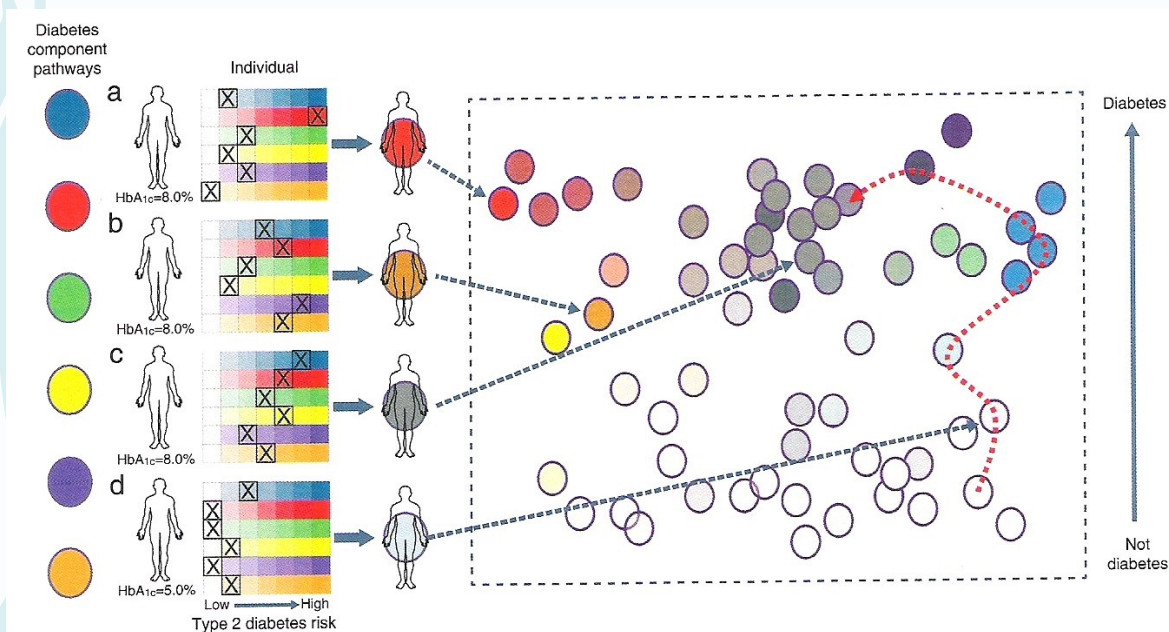
**ALTERNATÍVNE RIEŠENIE (McCarthy, Diabetologia 2017)**

Škatuľkované alebo maliarska paleta?

Vyvážené posúdenie prírodných faktorov patogenézy T2DM.



# Analýza komponentov, ktoré vedú k manifestácii choroby



## REÁLNA PERSPEKTÍVA

Okrem váhy, veku, familiárnej záťaže nepoznáme mnohé komponenty rozvoja choroby.

Výsledky genetiky a epigenetiky spolu s výskumom biomarkerov poruchy metabolizmu to môže vyriešiť.

# ***T2DM je heterogénne ochorenie***

## ***Krátky prehľad činiteľov, ktoré zasahujú do metabolizmu sacharidov***

---

- Intrauterinný vývoj pankreasu a Langerhansových ostrovčekov.
- Neporušená funkcia buniek Langerhansových ostrovčekov.
- Rovnováha medzi sekréciou agonistov a antagonistov inzulínu.
- Citlivosť tkanív na inzulín (predovšetkým svalov, tukového tkaniva a pečene).
- Inkretinové hormóny.
- Činnosť imunitného systému.
- Signály nervového systému, ktoré ovplyvňujú chuť do jedla a metabolizmus
- Signály tukového tkaniva a metabolizmus lipidov.
- Mikrobióm.



# GÉNOVÉ POLYMORFIZMY A MUTÁCIE EPIGENETICKÉ MECHANIZMY VONKAJŠIE ČINITELE (EXPOZÓM)

---



Intrauterinný vývoj pankreasu a Langerhansových ostrovčekov.  
Neporušená funkcia buniek Langerhansových ostrovčekov.  
Rovnováha medzi sekréciou agonistov a antagonistov inzulínu.  
Citlivosť tkanív na inzulín.  
Inkretinové hormóny.  
Činnosť imunitného systému.  
Signály nervového systému.  
Signály tukového tkaniva a metabolizmus lipidov.  
Mikrobióm.

# ***T2DM je heterogénne ochorenie***

## ***Krátky prehľad činiteľov, ktoré porušujú metabolizmus sacharidov***

---

Intrauterinný vývoj pankreasu a Langerhansových ostrovčekov

*Podvýživa alebo obezita matky*

Neporušená funkcia buniek Langerhansových ostrovčekov.

*Obezita*

Rovnováha medzi sekréciou agonistov a antagonistov inzulínu.

*Stres*

Citlivosť tkanív na inzulín (svalov, tukového tkaniva a pečene)

*Obezita, znížená hmotnosť svalov*

Inkretinové hormóny

*Poruchy endokrínnej činnosti tráviaceho traktu*

# ***T2DM je heterogénne ochorenie***

## ***Krátky prehľad činiteľov, ktoré pôrušujú metabolizmus sacharidov***

---

Činnosť imunitného systému

*Autoimunita (T1DM), subklinický zápal (T2DM)*

Signály nervového systému, ktoré ovplyvňujú chuť do jedla a metabolizmus

*Nesprávne stravovacie návyky*

Signály tukového tkaniva a metabolizmus lipidov

*Obezita*

Mikrobióm

*Nesprávna výživa, antibiotiká*

Vonkajšie faktory

*Nadmerný prívod živín, sedavý spôsob života a mnohé iné*

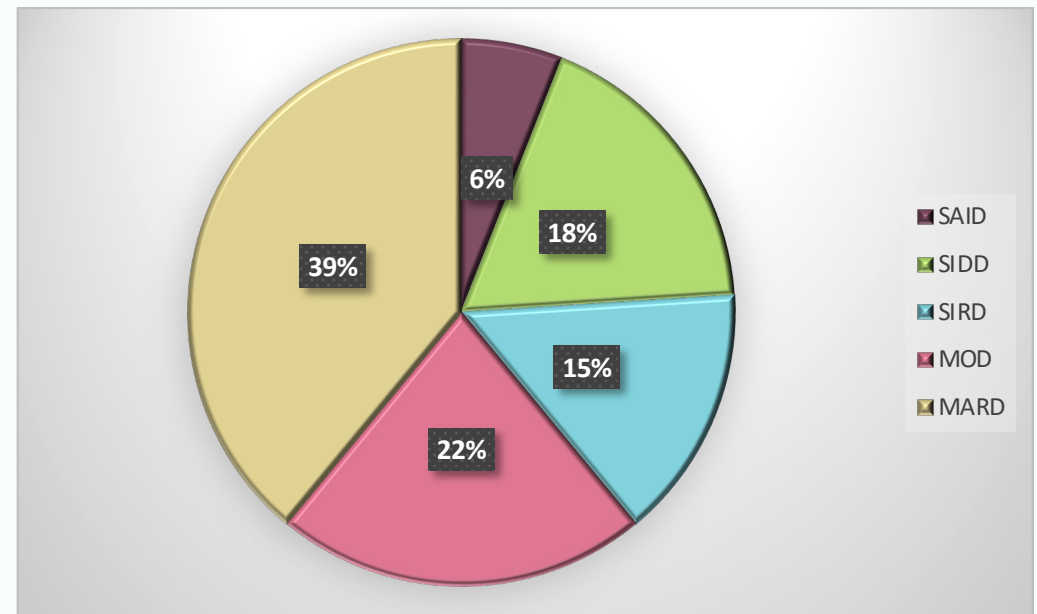
# Návrh nového delenia (podtypy T2DM)

All New Diabetics in Scania (Škandinávia)

5800 novo diagnostikovaných chorých na diabetes mellitus

Ahlquist a spol., Lancet Diabetes & Endocrinology 2018; Diabetes 2020

1. T1DM a LADA, Severe autoimmune diabetes, **SAID**
2. DM s ťažkým inzulínovým deficitom, severe insulin deficient diabetes, **SIDD**
3. DM s ťažkou inzulínovou rezistenciou, severe insulin resistant diabetes, **SIRD**
4. DM mierna forma, súvisiaci s obezitou, mild obesity-related diabetes, **MOD**
5. T2DM mierna forma vo vysokom veku, mild age-related diabetes, **MARD**

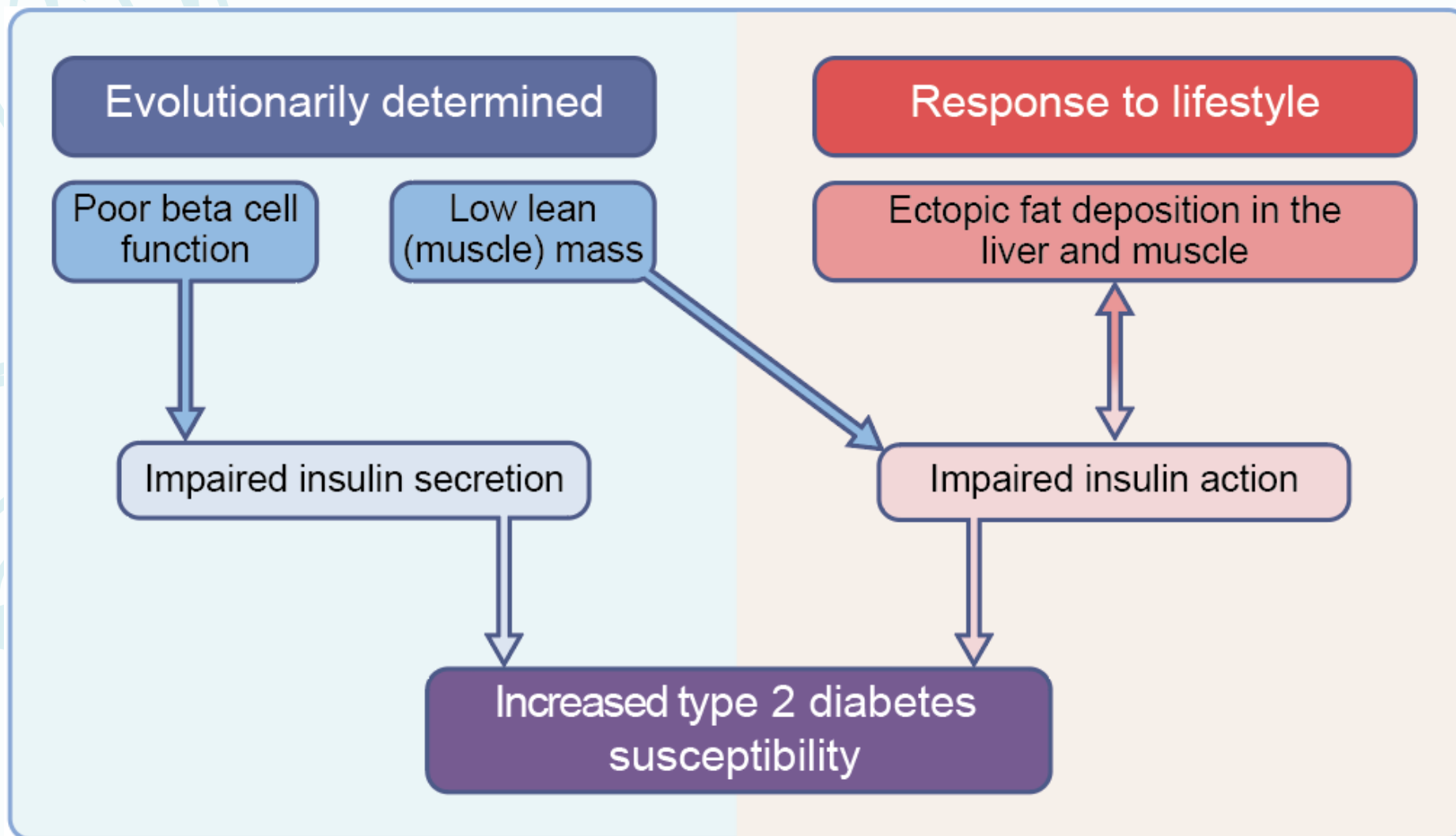


Bez monogénových a sekundárnych foriem a gestačného diabetu.

Bez „T2DM of the young“

PÔVODNÝ TYP	NOVÁ PODSKUPINA	NÁZOV	VÝSKYT %	POZNÁMKY
T1DM a LADA	SIAD	Severe autoimmune diabetes Ťažký autoimunitný diabetes	6	Spojenie prvého typu a LADA je logické
T2DM	SIDD	Severe insulin deficient* diabetes Ťažký inzulin deficientný diabetes	18	Delenie T2DM do štyroch podtypov je z hľadiska praktickej diabetológie prijateľné, ale nezohľadňuje to, že porucha metabolizmu pri T2DM je progresívny pochod (obezita, inulínová rezistencia a vyčerpanie B buniek). Možný prechod od MOD k SIRD a SIDD?
	SIRD	Severe insulin resistant diabetes Ťažký inzulin rezistentný diabetes	15	
	MOD	Mild obesity-related diabetes Mierny diabetes súvisiaci s obezitou	22	
	MARD	Mild age-related diabetes Mierny diabetes súvisiaci s vekom	39**	

# ***Najnovší integrovaný pohľad na patogenézu T2DM***



Narayan and Kanaya (2020) Diabetologia

# ***Všetko je zložitější Stará, klasická představa***

---

## **NORMA**

Glykémia sa zvyšuje → sekrécia inzulínu → glykémia klesá

## **CHOROBA**

Nie je inzulín → hyperglykémia (T1DM)

Signalizačný systém nefunguje dobre → inzulínová rezistencia a potom hyperglykémia (T2DM)

**Ale v našej strave je minimum glukózy!**

# ***Všetko je zložitejšie Na niečo sme zabudli***

---

V našej strave je minimum glukózy!

Po najedení sa aktivuje **enteroinzulárna os.**

*(Aj mozog vysiela signály)*

Vylučujú sa gastrointestinálne hormóny, **INKRETINY**

*Glukagon like protein I (GLP-1)*

*Gastrický inhibičný peptid (GIP)*



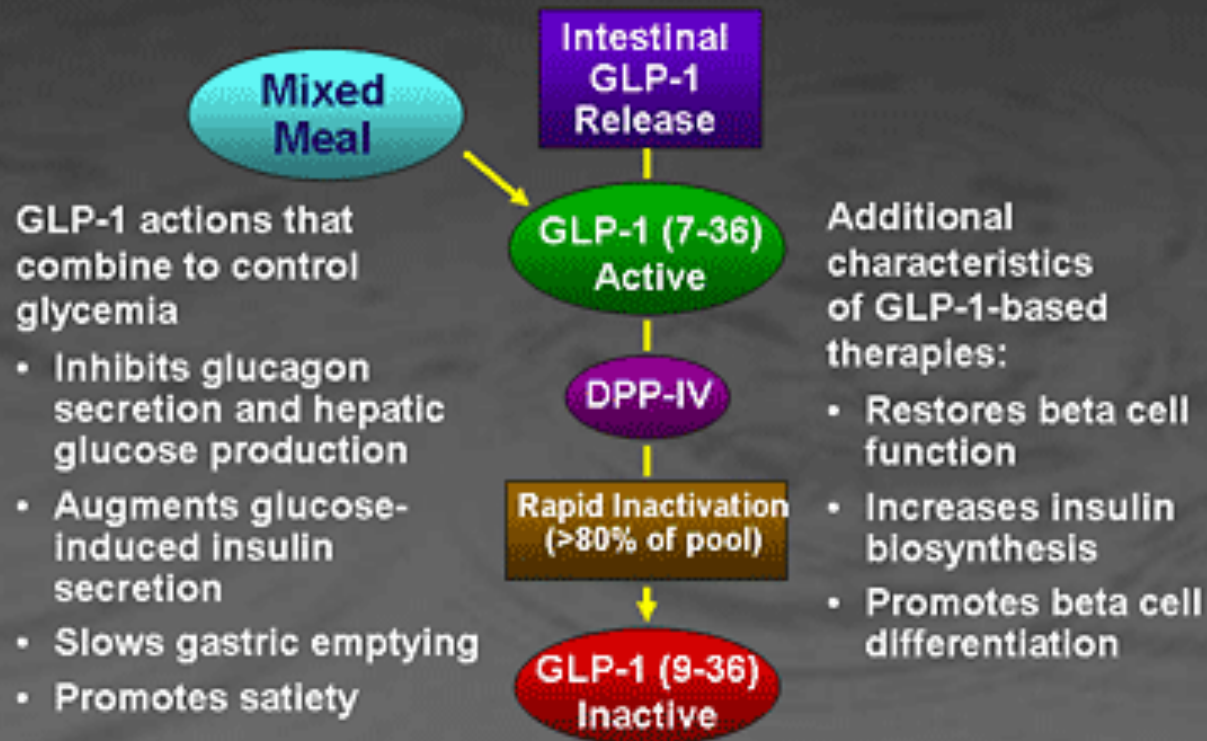
## Incretin Hormones

- Produced by GI tract in response to incoming nutrients
- Incretin hormones
  - Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)
  - Gastric inhibitory polypeptide (GIP)
- Stimulate insulin secretion
- Discovered when insulin response to oral glucose was noted to exceed response to IV glucose

Inkretíny zabezpečujú spoluprácu medzi GIT a Langerhansovými ostrovčekmi (majú aj iné funkcie).  
Hlása prívod stravy.

Význam inkretinov v patogenéze diabetes mellitus nie je ešte plne objasnený.

# Release and Action of GLP-1



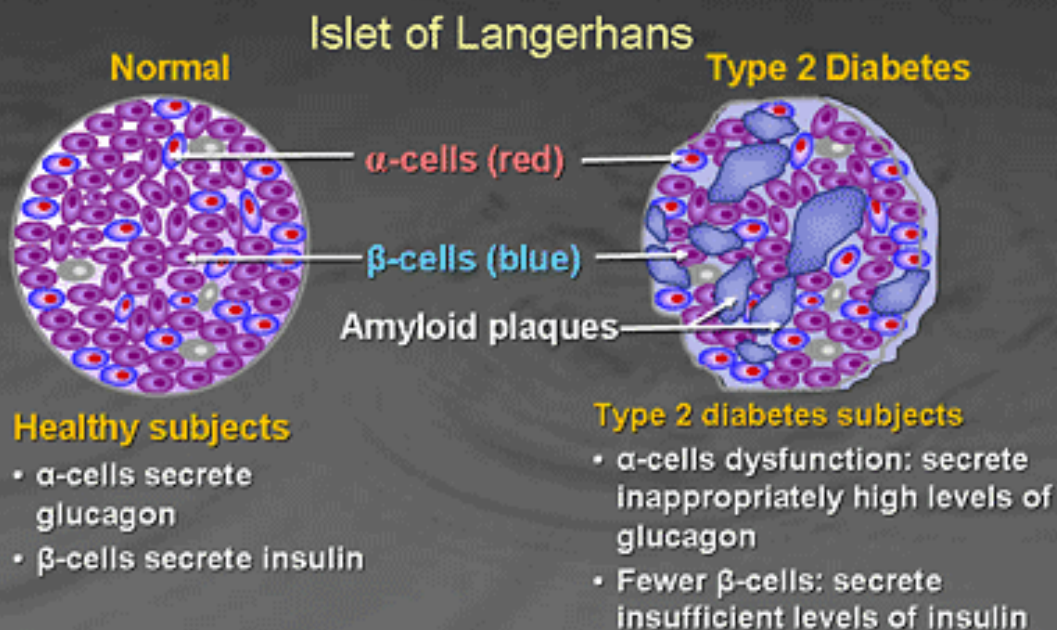
Drucker DJ. *Diabetes Care*. 2003;26:2929-2940.

Ale v liečbe T2DM sa využívajú analógy GLP1 alebo inhibítory jeho odbúrania blokádou DPP-IV

# *Všetko je zložitejšie*

## *Niečo sme opäť objavili*

### Islet $\alpha$ - and $\beta$ -cell Hormones Regulate Glucose Homeostasis

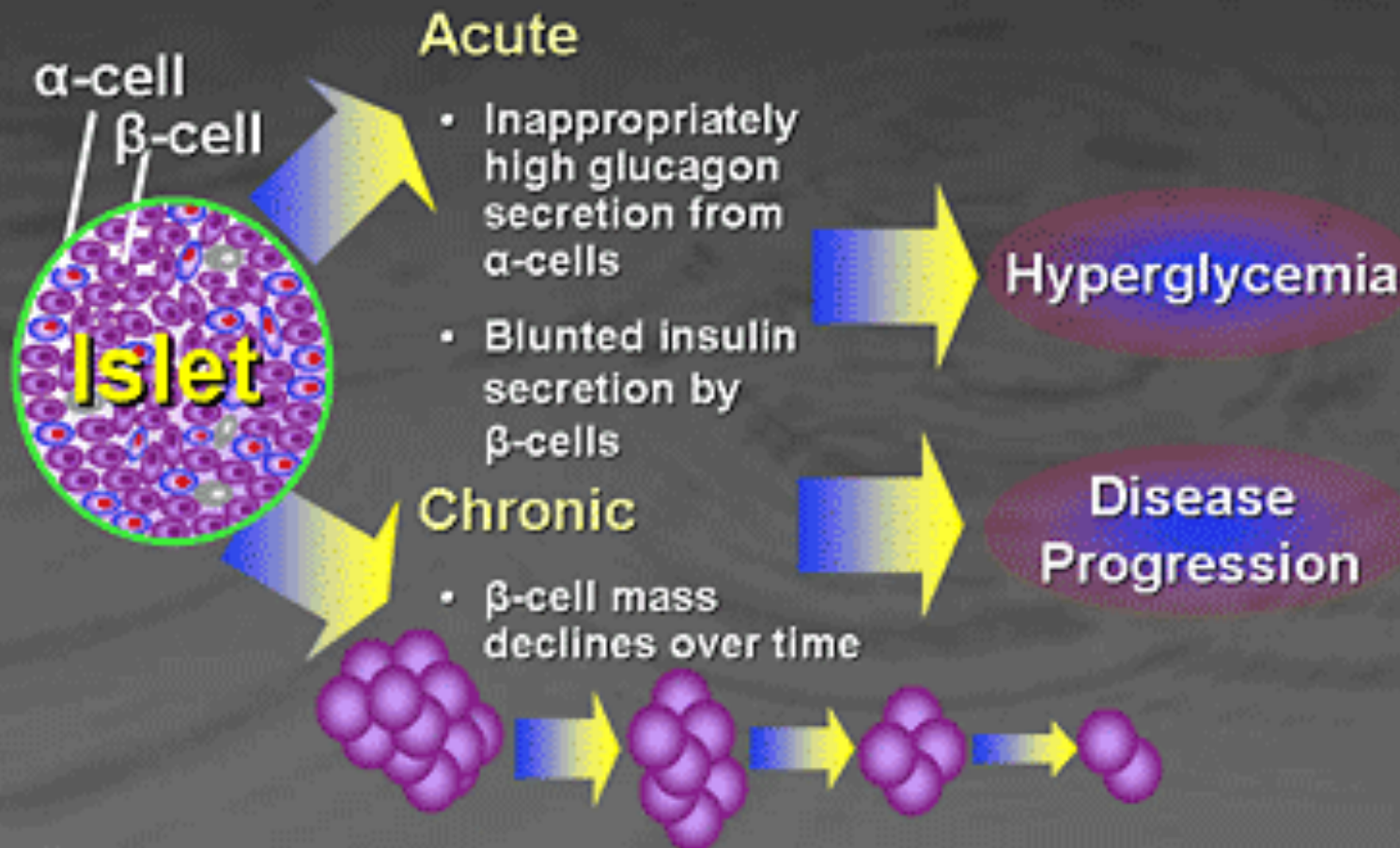


Adapted from Rhodes CJ. *Science*. 2005;307:380-384.

Jedna staršia teória tvrdila, že pri T2DM je aj porucha sekrécie glukagónu.

Podľa nových výsledkov je tomu naozaj tak. Nadmerná aktivita  $\alpha$  buniek!

# Islet Dysfunction Contributes to Both Acute and Chronic Aspects of Type 2 Diabetes



# ***A niečo sme objavili len teraz INCEPTOR***

## ***Regulátor signalizačnej kaskády inzulínu***

---

Ansarullah et al. Inceptor counteracts insulin signalling in beta cells to control glycaemia. Nature 2021 590, 321-326

Podľa doterajších predstáv hyperglykémia indukuje tvorbu a vylučovanie inzulínu z beta buniek (a brzdí vylučovanie glukagónu). Objav inceptoru to zmení v tom zmysle, že je to zložitejšie – beta bunky kontrolujú vlastnú činnosť autokrinným spôsobom, aby to s vylučovaním inzulínu neprehnali

Perspektíva v objasnení patogenézy DM2? Využitie v liečbe?

# *Mizerná jedenástka – the egregious eleven*

## *Ďalší pokus o integrovaný pohľad na patogenézu T2DM\**

---

1. Inzulínová rezistencia v pečeni.
2. Inzulínová rezistencia v kostrovom svalstve.
3. Inzulínová rezistencia v tukovom tkanive.
4. Vyčerpanie B buniek.
5. Porucha inkretinového systému.
6. Nadbytok glukagónu.
7. Porušená reakcia hypotalamu.
8. Dysregulácia činnosti obličiek.
9. Chybná sekrécia amylínu
10. Autoimunitná zložka.
11. Infekčná zložka.

!

?

Nie všetky  
komponenty  
majú dokázaný  
význam  
v patogenéze T2DM  
a je otázna ich  
následnosť a váha

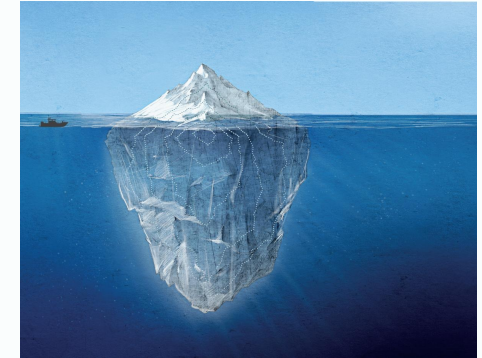
## ***Najhoršia je prognóza, ak sa T2DM manifestuje v relatívne mladom veku***

<b>Vek pri stanovení diagnózy</b>	<b>Skrátená doba života oproti nediabetikom</b>
50 – 59	6 – 7 rokov <sup>#</sup>
60 – 69	4 – 5 rokov
70 a viac	3 roky*
80 a viac	Nie je*

<sup>#</sup>Skrátenie očakávanej doby života pri manifestácii pred 50. rokom života je pravdepodobne ešte výraznejšie, ale zatiaľ chýbajú presné údaje

\*Tieto údaje svedčia o oprávnenosti zavedenia podtypu „MARD“ (mierna forma diabetes mellitus v starom veku)

***T2DM je len špičkou ľadovca***  
***Tretina dospeljej populácie nemá v poriadku***  
***sacharidový a lipidový metabolizmus***



**cca 30 % dospelých má hypersekréciu inzulínu**

(inzulínová rezistencia, metabolický, x, alebo Reavenov syndróm)

**obezita, hypertenzia, dyslipidémia**

**Urýchlená ateroskleróza a jej klinické manifestácie (infarkt myokardu, mozgová príhoda a iné)**

**12 – 15 % má porušenú toleranciu glukózy**

**Urýchlená ateroskleróza a jej klinické manifestácie**

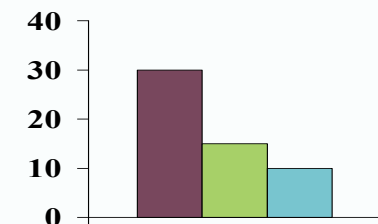
**8 - 10 % má T2DM**

**Často nediagnostikovaný**

**Veľmi často neskoro diagnostikovaný ⇒**

**Mikrovaskulárne komplikácie prítomné pri diagnóze**

**Klinické manifestácie aterosklerózy časté, zlá prognóza**





# Prevenia T2DM a chorôb kardiovaskulárneho systému je možná

## VÝŽIVA

energia ↓ správne zloženie, mikronutrienty ↑

FAJČENIE & ALKOHOL ↓↓

LOV A ZBER STRAVY (HUNTING & GATHERING), DNES  
DOSTATOČNÁ TELESNÁ AKTIVITA

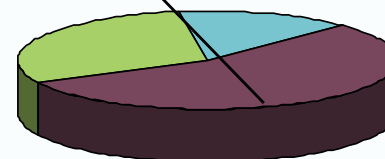
HEALTH AWARENESS ↑↑

kontrola hmotnosti

*lipidy a glukóza*

*krvný tlak*

*vrodené a získané riziká*



55% komplexné sacharidy  
30% tuky (nenasýtené)  
15% bielkoviny