

DIABETES MELLITUS

komplexní generalizované kardiovaskulární onemocnění



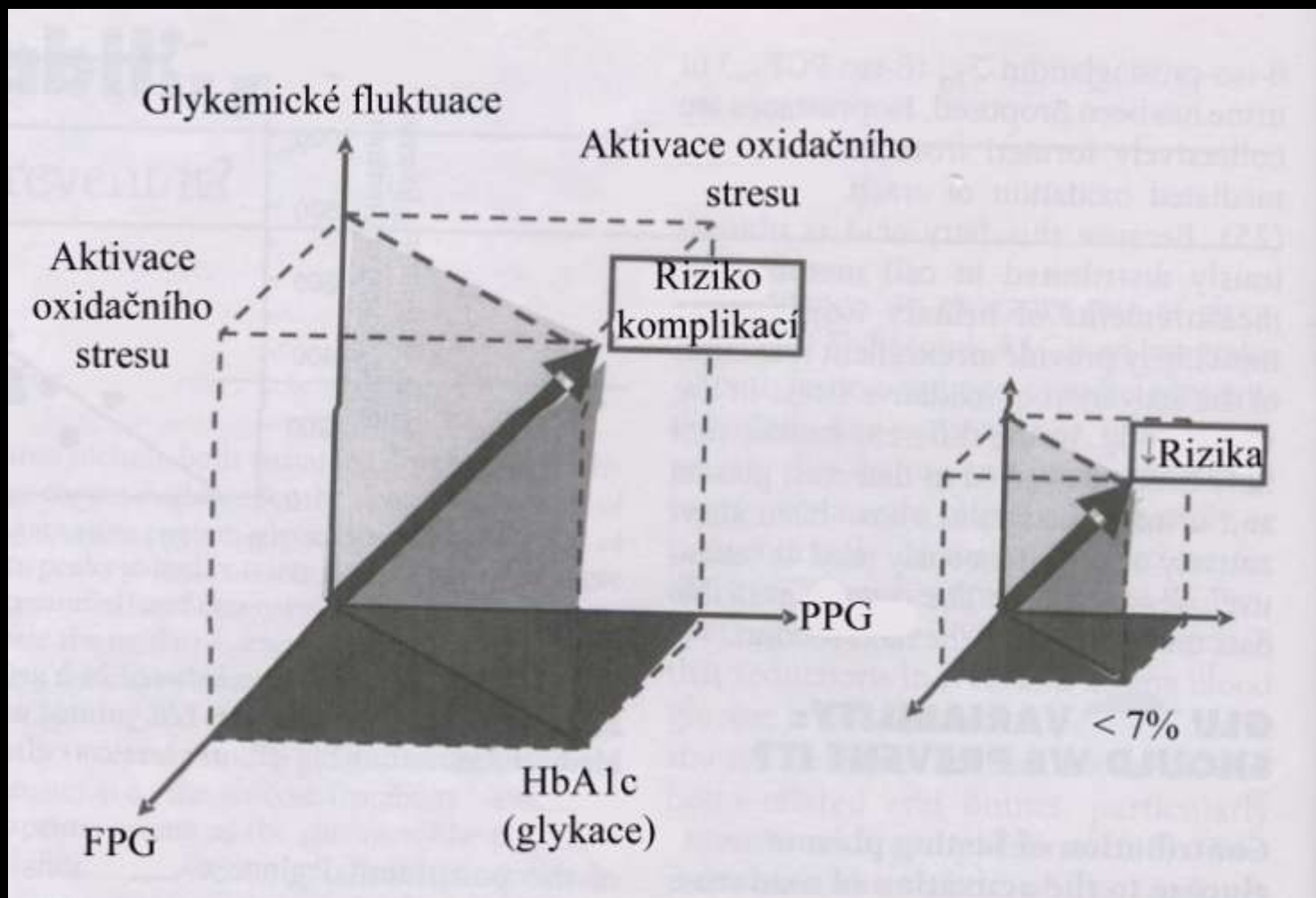
**Prof. MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc.
Diabetologické centrum IK IPVZ
Krajská nemocnice T. Bati a. s. ve Zlíně**

Primárním etiopatogenetickým podkladem pozdních komplikací je chronická expozice tkání hyperglykémii, jejíž délka trvání a míra závažnosti je spjata s tíží cévního postižení.

Ve vztahu k hyperglykémii se uplatňují i další faktory:

- hypertenze**
- HLP**
- imunitní systém**
- genetické faktory**

Doporučený model pro ilustraci patofyziologických důsledků nadměrné glykace proteinů a aktivace oxidačního stresu na riziko diabetických komplikací.



Podle: Luis MONNIER, Diabetes Care, February 2008, (str. 150-154)

Specifické patogenetické mechanismy diabetické angiopatie

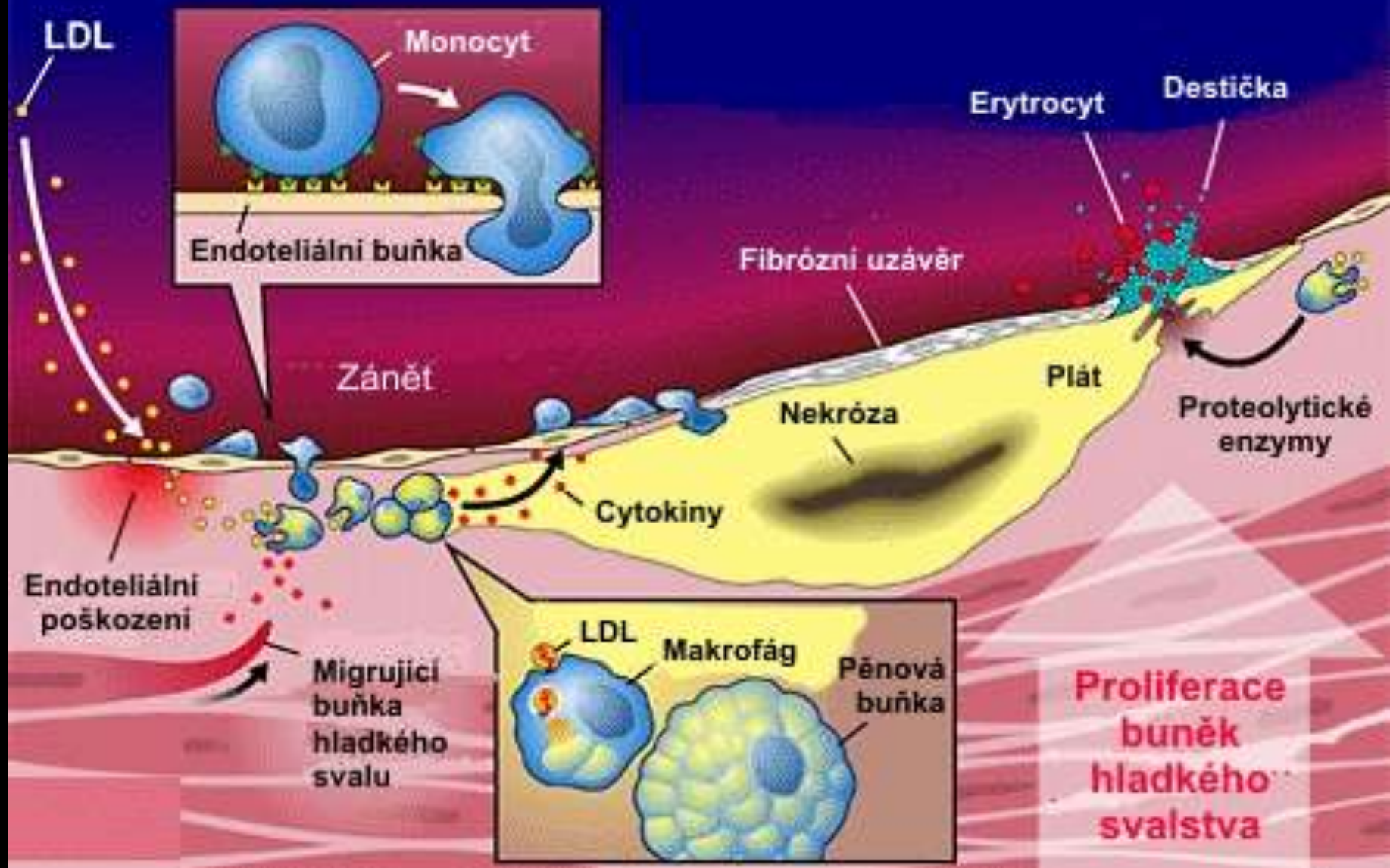
Rozdělení do dvou základních skupin:

- **akutní reverzibilní změny funkce buněk v důsledku nadměrného množství glukózy intracelulárně**
- **ireverzibilní změny funkce buněk jako důsledek kumulativní dlouhodobé strukturální modifikace makromolekul**

Tyto dva souběžné pochody jsou modifikovány:

- **genetickými determinantami individuální náchylnosti**
- **nezávislými akcelerujícími faktory**

Množí se doklady Ateroskleróza: zánětlivý proces



Účinky hyperglykemie

- **Zvýšená oxidační zátěž; „oxidační stres“**
- **Endoteliální dysfunkce**
- **Prozánětlivá**
- **Glykosylace proteinů**
- **Pozměněná koagulace; zvýšená trombóza**

Oxidační stres (ROS)

Je stav nerovnováhy mezi produkcí reaktivních forem kyslíku (dusíku nebo uhlíku) a antioxidační obranou, která potenciálně vede k poškození buňky a tkáně.

ROS podle současného stavu hraje klíčovou úlohu v patogeneze cévních změn při diabetes mellitus.

Nejvýznamnějším zástupcem ROS je **superoxidový anion** (dále sem patří např. oxid dusnatý, hydroxylový radikál, hydroperoxidový radikál a další)

Při hyperglykemii prostupuje glukóza do buněk přes inzulinindependentní transporter GLUT-1. Nejvydatnějším zdrojem ROS je respirační řetězec mitochondrií. Důležitá je reakce superoxidového aniontu s oxidem dusnatým, kterou vzniká velmi reaktivní peroxinitrid.

Neenzymová glykace

Spontánní proces probíhající bez katalytického působení enzymů, při kterém dochází k vazbě glukózy na proteiny intra a extracelulárně lokalizované (zvláště působí na proteiny s velkým biologickým poločasem).

Nepříznivé důsledky:

- Ireverzibilita procesu (pokračování formace produktů glykace i při nepřítomnosti glukózy)
- akcelerace tvorby reaktivních forem kyslíku (ROS)
- vznik tzv. pozdních produktů glykace (AGE)

Nepříznivé účinky diabetu na rovnováhu mezi trombózou a fibrinolýzou

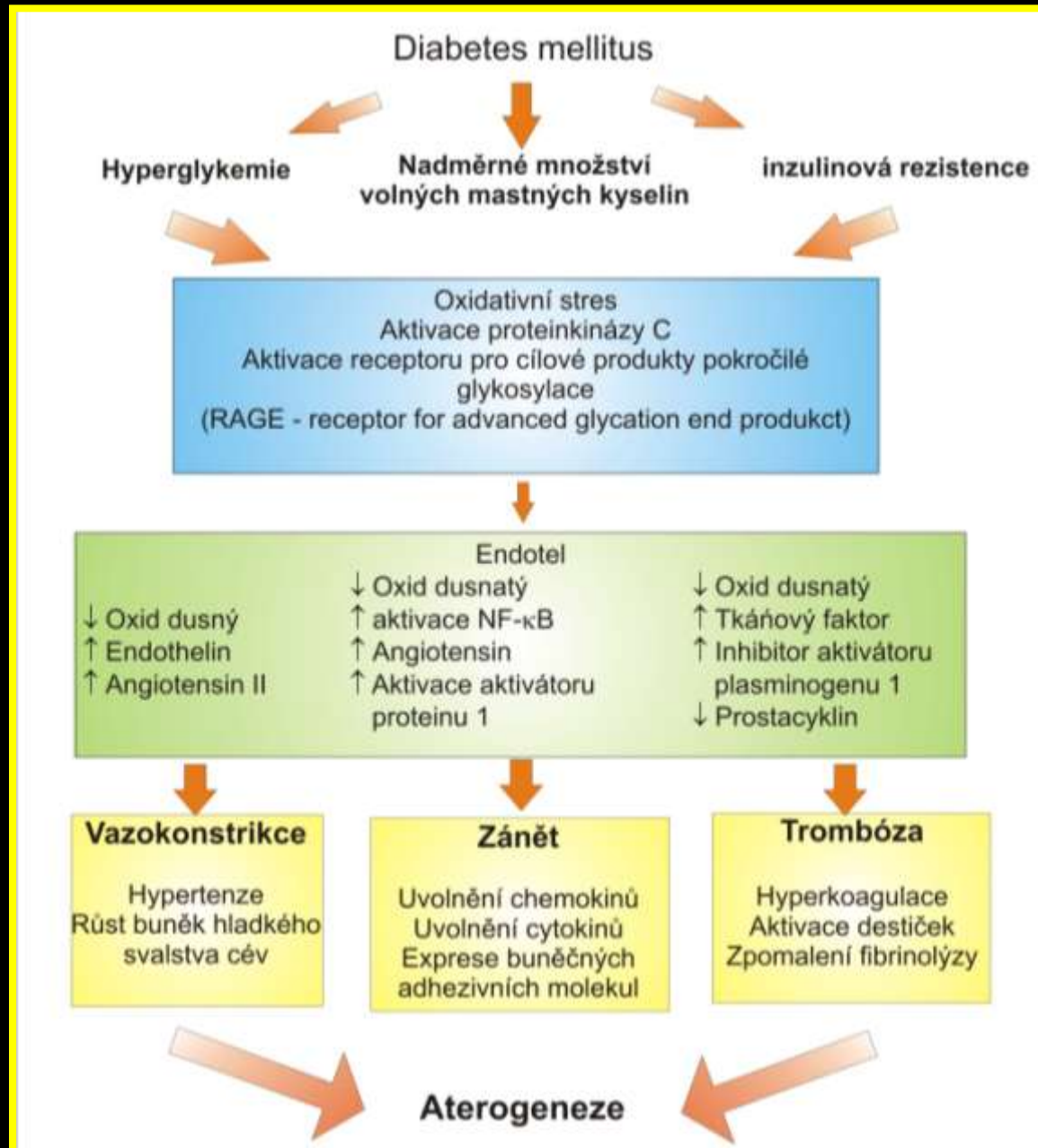
Predispozice k trombóze

- **Hyperagregabilita destiček**
- **Zvýšené koncentrace prokoagulantů,**
- **Snížená koncentrace a aktivita antitrombotických faktorů**

Predispozice k oslabení fibrinolýzy

- **Snížená t-PA aktivita**
- **Zvýšené PAI-1**
- **Snížené koncentrace α_2 -antiplasminu**

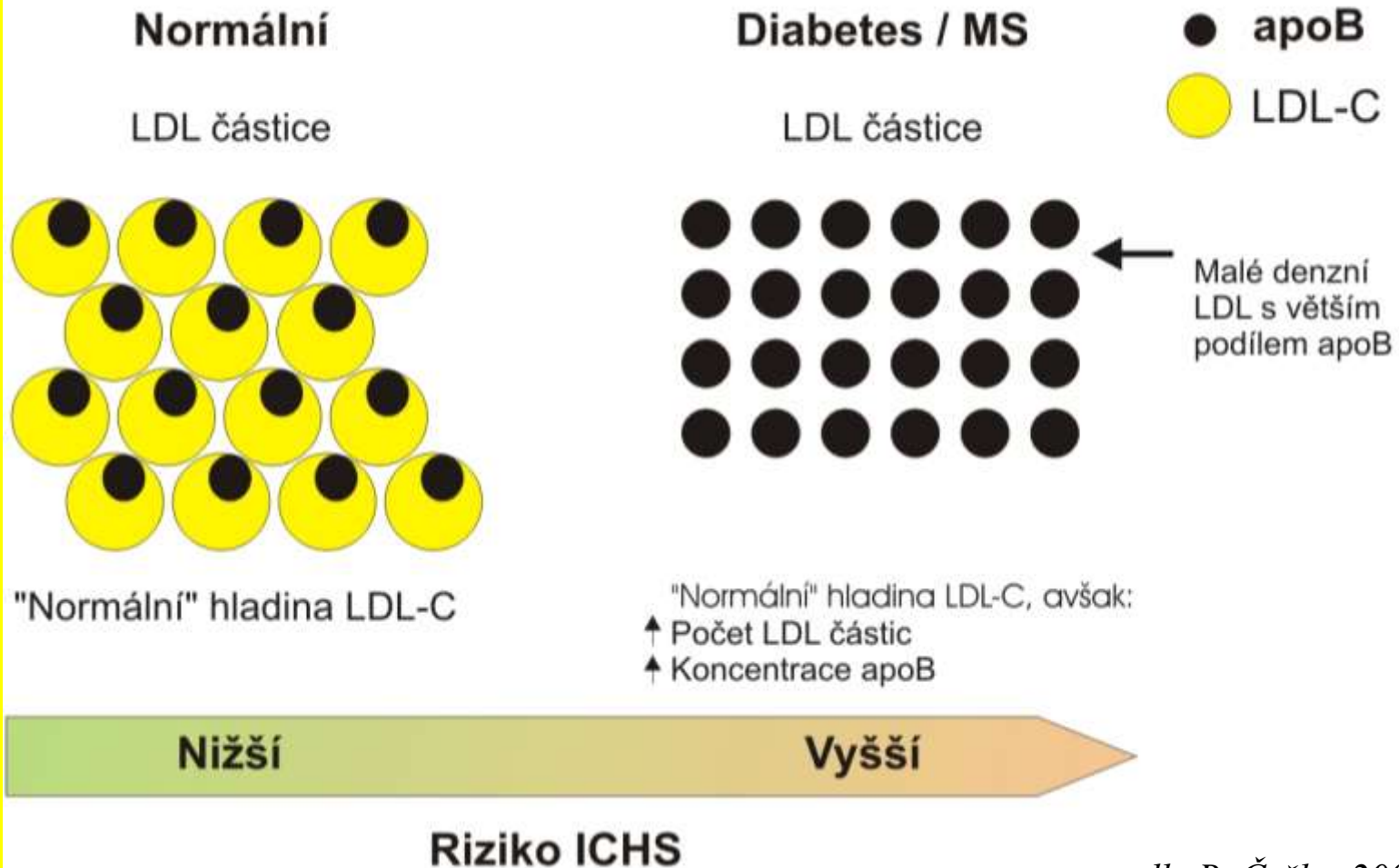
Dysfunkce endotelu u diabetu



" ... vedoucí příčinou předčasného rozvoje arteriosklerózy u diabetiků je nadbytek tuku: nadbytek tuku v těle (obezita), nadbytek tuku v potravě a nadbytek tuku v krvi. Excesem tuku diabetes začíná, s excesem tuků diabetik umírá, dříve na kóma, nyní na arteriosklerózu".

(prof. E. Joslin, 1927)

„Normální“ hladiny LDL-C u MS mohou být zavádějící...



dle R. Češky, 2006

Argumenty podporující význam defektu (úbytku) B-bb. v patogenezi DM2T

- jen asi u 80 % obézních diagnostikujeme DM2T
- u DM2T je významně snížena odpověď na sekretagoga
- u DM2T je primární porucha pulzativní sekrece
- inzulinová rezistence bývá přítomna i u DM1T
- u DM2T je deficit B-bb. asi v 65 %
- u exp. zvířat při ztrátě 50 % B-bb. vzniká DM2T
- náhradou B-bb. (transplantací i jinak) lze léčit DM2T

Meta-analýza: glykovaný hemoglobin a kardiovaskulární onemocnění u diabetu

KAŽDÉ %
snížení HbA1c

SNÍŽENÉ
RIZIKO

Počet
pacientů

Počet
studí

Kardiovaskulární onemocnění

-18%

7435

10

Onemocnění srdečních tepen

-13%

6684

6

Fatální kardiovaskulární
onemocnění

-16%

3042

5

Cévní mozková příhoda

-17%

5962

3

Periferní arteriální onemocnění

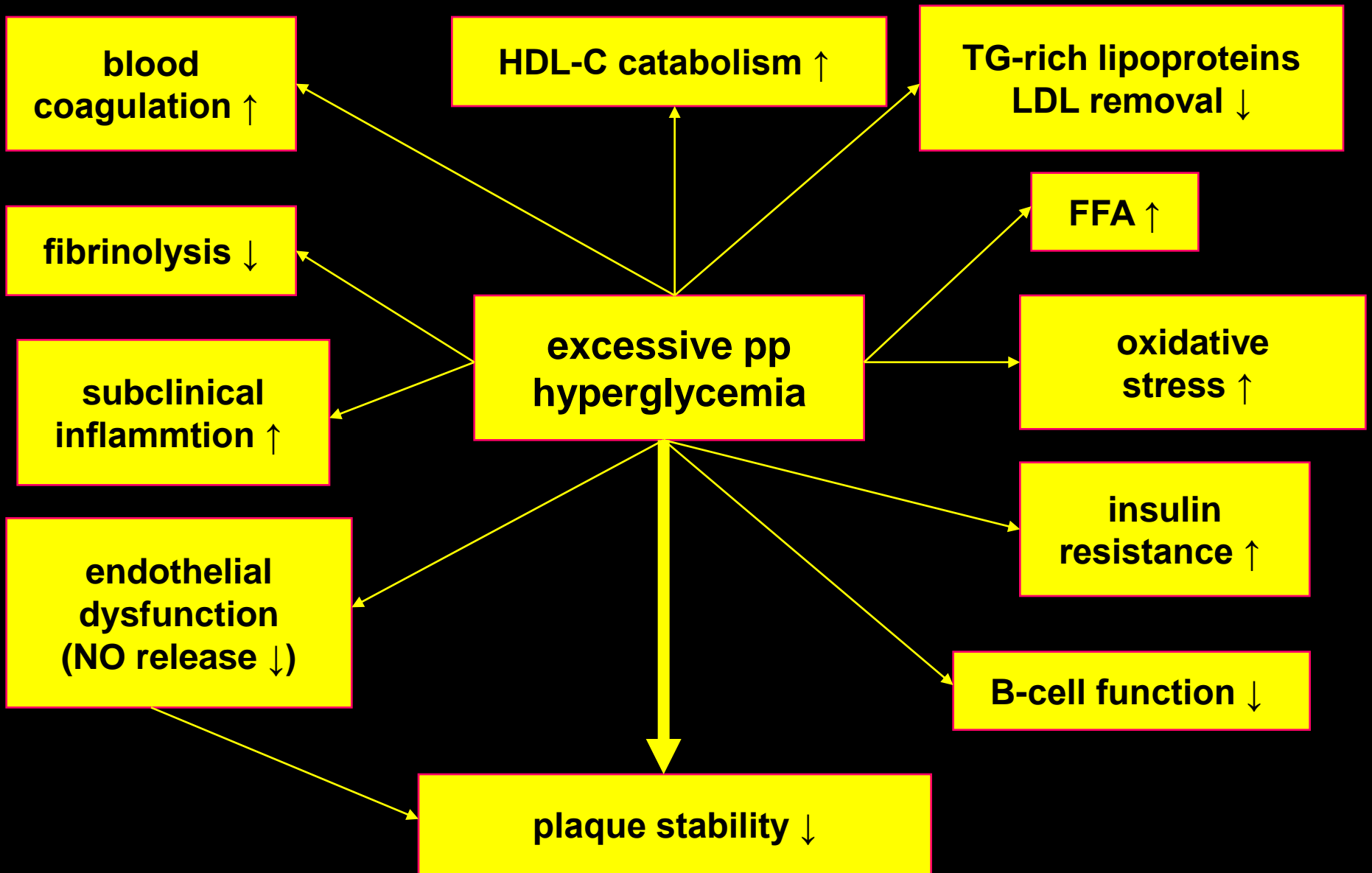
-28%

3748

3

1%

Patologie postprandiálního (PP) stavu v důsledku nadměrné hyperglykemie



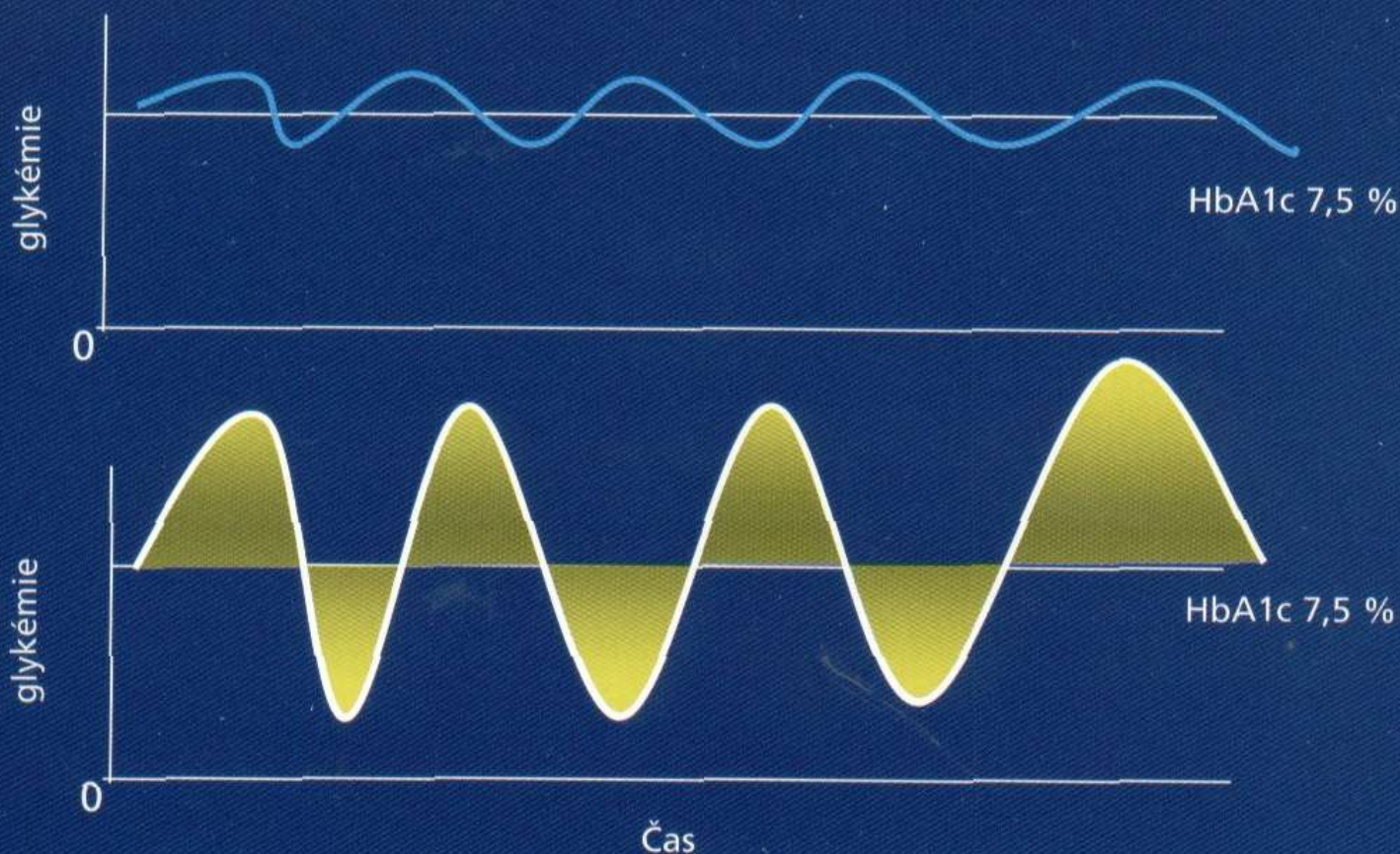
Morbiditní/mortalitní prospektivní studie prokazující význam postprandiální glykemie u nemocných bez DM

studie	n
Whitehall Study	18403
Paris Prospective Study	7038
Helsinki Policemen Study	1059
Funagata Diabetes Study	2534
Hoorn Study	2363
Cardiovascular Health Study	4515
Rancho Bernardo Study	769
Mauritius, Fiji, Nauru	9179

Postprandiální (hyper) glykemie - PPG :

- **je rizikovým faktorem diabetických komplikací, zvláště KV**
- **terapii je nutno zaměřit nejen na glykemi nalačno, ale i postprandiálně**
- **při nižších hodnotách HbA1c je ke zlepšení kompenzace snížení PPG nezbytností**

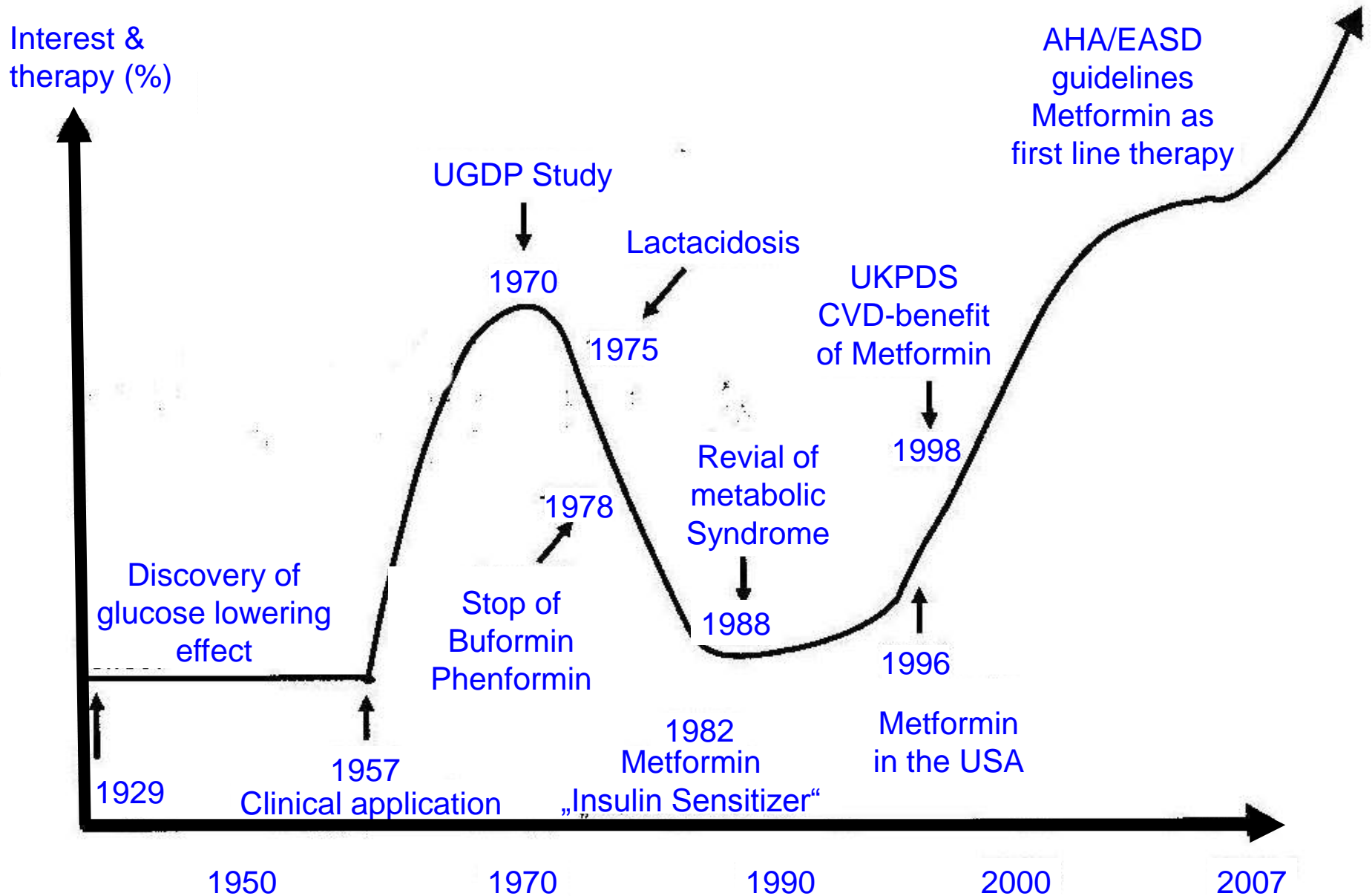
Diabetičtí pacienti s podobným HbA_{1c} (7,5%) a možné kolísání jejich glykemií v čase



Medikace specificky cílené na postprandiální hyperglykémii

- **Glinidy (repaglinid, nateglinid)**
- **Inzulinová analoga (ultrakrátká, dlouhá)**
- **Antagonisté GLP-1 receptoru a GLP-1 deriváty (exenatid)**
- **Inhibitory dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4) sitagliptin a d.)**
- **Amylinové analogy (pramlintid)**

Vzestup, pád a renesance metforminu v terapii diabetu typu 2.

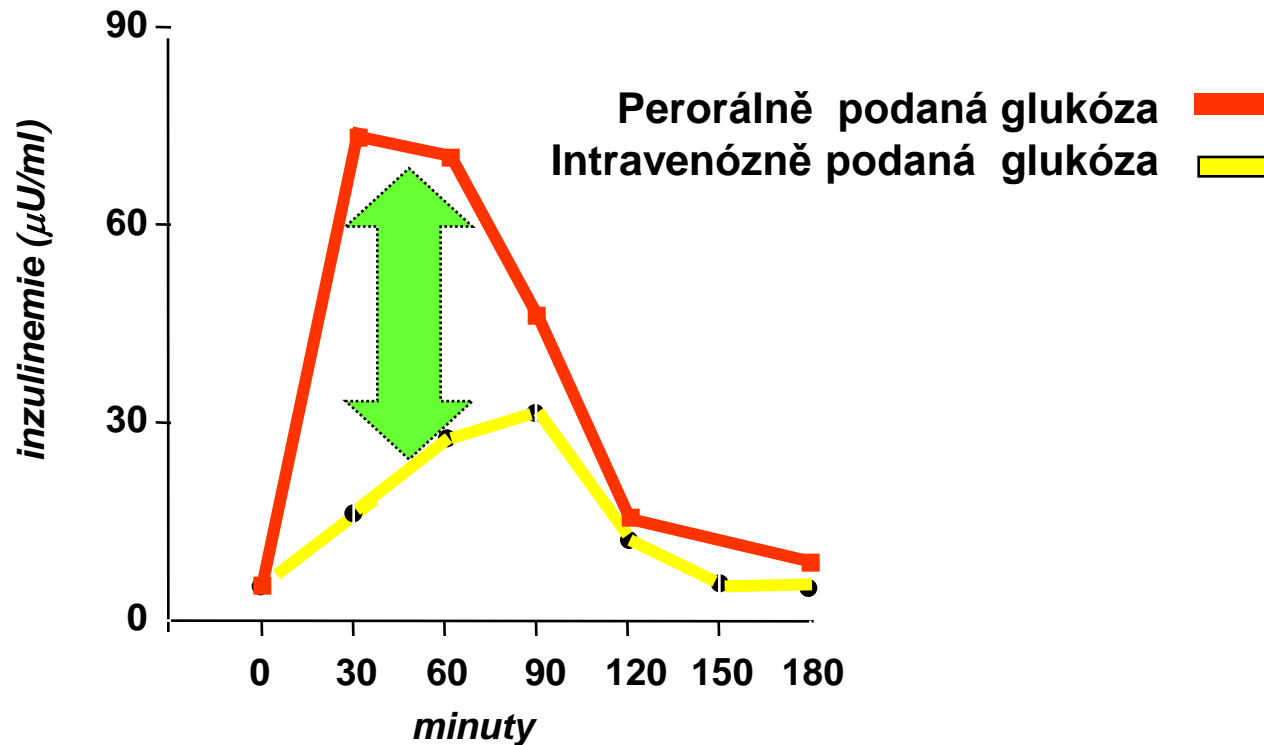


Thiazolidindiony v terapii diabetu

- K možným sekundárním pozitivům patří:
- Zachování funkce b-buněk, Může pomáhat snížit progresi onemocnění
- Protektivní kardiovaskulární účinky
- Zlepšená lipidemie (\uparrow HDL, \downarrow TG, \downarrow denzita LDL)
- \downarrow Renální exkrece mikroalbuminu
- \downarrow Proliferace VSMC a migrace v arteriální stěně
Posílení trombolytických mechanismů

Inkretinový efekt

– hladiny inzulínu v krvi po podání glukózy perorálně a intravenózně
u neobézních zdravých osob



analog GLP-1

EXENDIN-4

v přírodě existuje agonista GLP-1 receptoru
s dlouzetrvajícím účinkem

ještěřčí peptid, aktivující savčí **receptory GLP-1**

potentnější , rezistentní k inaktivaci DPP-IV



Exenatid (Byetta - USA) je nové inkretinové mimetikum, které se podílí na řadě glukoregulačních pochodů GLP-1:

- zvyšuje na glukóze závislou sekreci inzulínu
 - potlačuje patologicky zvýšené hladiny glukagonu
 - snižuje příjem potravy a BMI
 - normalizuje 1. fázi sekrece inzulínu
 - zvyšuje masu B-buněk (zvířecí modely) a zlepšuje jejich funkce
- snižuje HbA1c o 0,8 - 0,9 %
 - snižuje glykemie nalačno i postprandiálně
 - snižuje hmotnost o 1,6 - 2,8 kg

Inhibitory DPP - IV:

sitagliptin (Januvia)

vildagliptin

saxagliptin

- snižují glykémii
- nezvyšují hmotnost
- dobrá tolerance (tabl.)

Amylinový přístup:

Amylin je ostrůvkový amyloidový polypeptid tvořený 37 aminokyselinami, který v organismu působí vazbou na své receptory. Je syntetizován a secernován spolu s inzulinem v pankreatických ostrůvkových buňkách. Amylin je důležitý komplementární faktor k inzulinu.

Současná terapie diabetu:

- odstraní bezprostřední projevy DM
- dlouhodobá i mírná hyperglykemie způsobuje pozdní komplikace
- akcelerace aterosklerózy a komplikace zkracují život diabetika asi o 1/3

Vyléčení diabetika je otázka budoucnosti

Antioxidační systémy - neenzymové

- **Glutathion** - nejvýznamnější intracelulární antioxidant, hlavním úkolem je stabilizace bílkovin obsahující sulfhydrylové skupiny
- **Vitamin E** - je membránový antioxidant, zahrnuje skupinu osmi izomerů tokoferolu, z nichž nejúčinnější je alfa-tokoferol
- **Vitamin C** - kofaktor řady enzymů, který má také antioxidační schopnosti
- **Karotenoidy** - pigmenty rostlinného původu, nejdůležitějším je betakaroten
- **Koenzym Q10** - je obsažen v biomembránách všech buněk, důležitý lipofilní antioxidant, chrání LDL před oxidací lépe než alfa tokoferol
- **Kyselina močová** - konečný metabolit purinových bází, tvoří 35-65% antioxidační kapacity plazmy. Jde tedy o významný antioxidant
- **Melatonin** - stimuluje genovou expresi antioxidačních enzymů
- **Polyfenoly** - zvláště bioflavonoidy se podílejí na regeneraci vitamínu E a C a vzniku pevných chelátů

Možnosti farmakologického ovlivnění antioxidačního stresu

Oxidační stres může být ovlivněn podáním antioxidantu nebo nepřímo podáním farmaka. Podání antioxidantu je zatím kontroverzní (vit. C, vit. E), tempol (mimetika SOD). V klinických pokusech z přímých antioxidant je pozitivní jen použití kyseliny alfalipoové ve vztahu k diabetické neuropatii.

Z léků ovlivňují pozitivně oxidační stres:

- **statiny** - tento efekt je plejomorfní
- **fibráty**
- **stimulátory** nukleárních receptorů alfa aktivovaných peroxisomálními proliferáty (PPAR- α)
- **inhibitory** působení angiotenzinu II, sartany i inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu blokuujícího účinek angiotenzinu II
- **TZD** - stimulátory PPAR- γ
- **rosiglitazon** - antiapoptický efekt na betabuňku
- **pioglitazon** - pokles markerů oxidačního stresu v Langerhansových ostrůvcích
- **metformin** - brání aktivaci PKS se všemi důsledky
- **betablokátory a blokátory** kalciových kanálů - zvyšují uvolňování NO z endotelií
- **experimentálně** nízkomolekulární mimetika mitochondriální a cytoplazmatické superoxiddismutázy

Perspektivy terapie DM - inzulinové rezistence

Potenciální cíle intervence - možné terapeutické eventuality

- **Korekce defektu inzulínového receptoru**
 - nepeptidová mimetika způsobující specifickou aktivaci intracelulární B podjednotky inzulínového receptoru
- **Potenciace účinku inzulínu**
 - látky, jež podporují fosforylaci a prodlužují tyrozinkinázovou aktivitu inzulínového receptoru a dalších proteinových substrátů po aktivaci inzulínem
 - inhibitory fosfatáz a sérových kináz
 - látky, jež zvyšují aktivitu fosfadylinositol 3-kinázy
 - down streamových složek metabolických cest inzulínové signalizace

Perspektivy terapie DM - inzulinové rezistence

Experimentální intervence

- **Odstranění signalizačních defektů způsobených**
 - cytokiny
 - adipocytárními hormony
 - mastnými kyselinami
 - glukotoxicitou
- **negativní zpětnou vazbou distálních signalizačních kroků**
 - akcentace senzitivizujícího potenciálu inzulínu
 - metabolických enzymů
 - metabolicky působících hormonů
 - kofaktorů a transkripčních koaktivátorů

Kategorie současných přístupů k léčbě ("vyléčení diabetu")

- Transplantace pankreatu - vývoj umělého (technického) pankreatu
- Transplantace izolovaných Langerhansových ostrůvků
- Vývoj B-buněk z kmenových buněk
- Ovlivnění apoptózy B-buněk
- Endogenní regenerace B-buněk
- Genetická modifikace buněčných linií produkujících

Arteficiální pankreas vzniká vzájemným propojením tří elementů:

- 1. inzulínové pumpy dodávající inzulín**
- 2. přesného biokompatibilního glukózového senzoru**
- 3. kontrolního systému, který by moduloval dávku inzulínu, glukózy, glukagonu, resp. amylinu podle aktuální hladiny glykémie**

Obnova ostrůvkových buněk probíhá různými způsoby:

- replikací preexistujících diferencovaných endokrinních buněk**
- transdiferenciací z jiných buněk (mezenchymu či acynárních)**
- neogenezí z buněk epitelu vývodů**

Použití kmenových buněk

- embryonální kmenové buňky (v emryoblastu – multipotentní)
- dospělé kmenové buňky (u dospělých jedinců v kostní dřeni, aj.)
- dalším zdrojem může být terapeutické klonování

Nevýhody: u embryonálních kmenových buněk možnost vzniku teratomu,
u klonování etické problémy a pro všechny způsoby platí, že buněčná terapie neřeší vlastní příčinu autoimunitního diabetu.

Je diabetes mellitus generalizované kardiovaskulární onemocnění?

- **Koncepce DM - MS - KV má svá omezená opodstatnění**
 - **společný genetický základ**
 - **multifaktoriální environmentální rizika**
 - **progresivní vývoj**
 - **narůstající prevalenci (která nabývá charakter světové pandemie)**
 - **obdobné preventivní opatření jak v primární, tak v sekundární prevenci**

**Tomu, kdo neví, kam chce
plout, není žádný vítr příznivý.**

Michel de Montaigne



Děkuji za pozornost