

# DIABETES MELLITUS

komplexní generalizované kardiovaskulární onemocnění



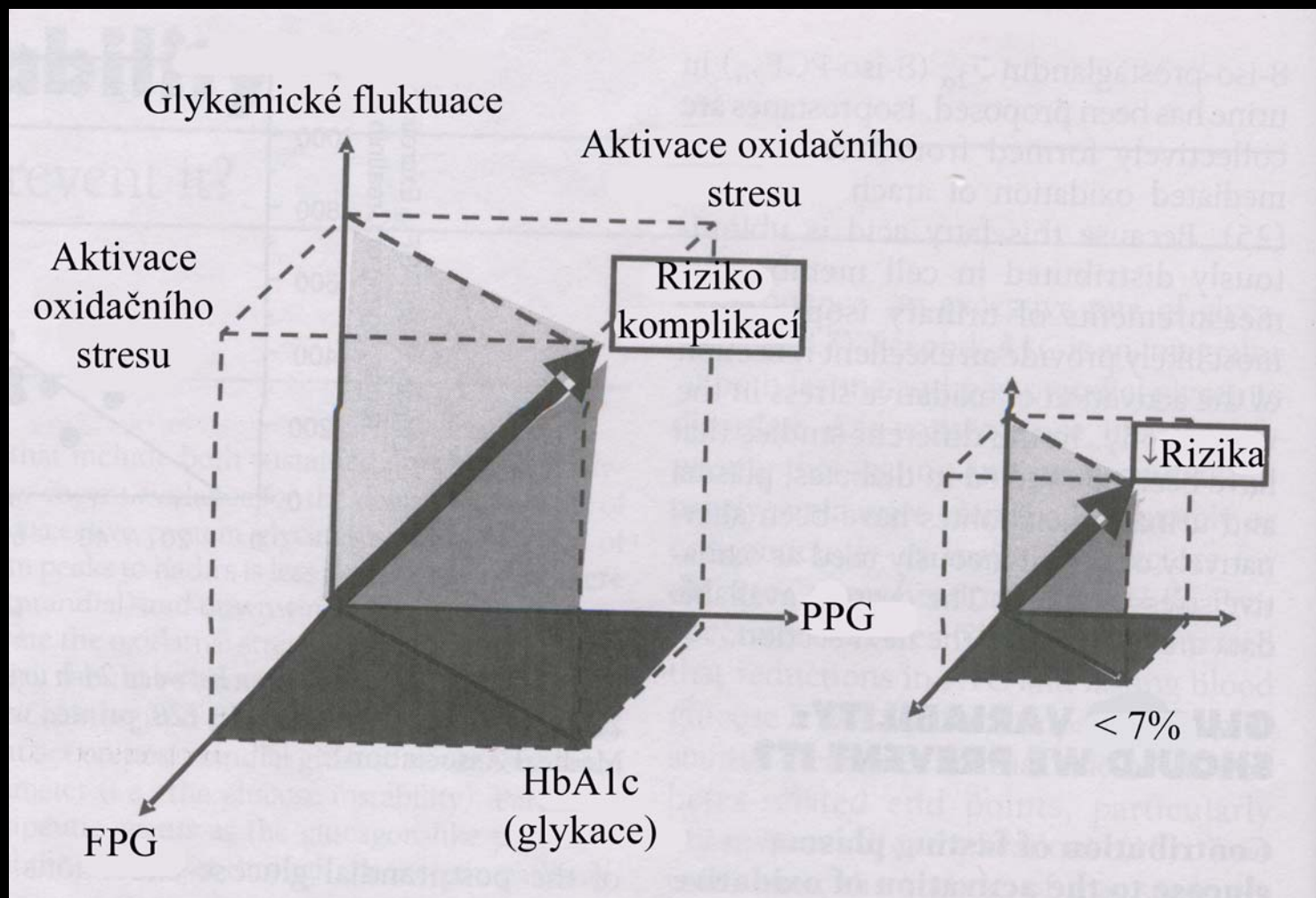
**Prof. MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc.  
Diabetologické centrum IK IPVZ  
Krajská nemocnice T. Bati a. s. ve Zlíně**

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

**Ve vztahu k hyperglykemii 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:*

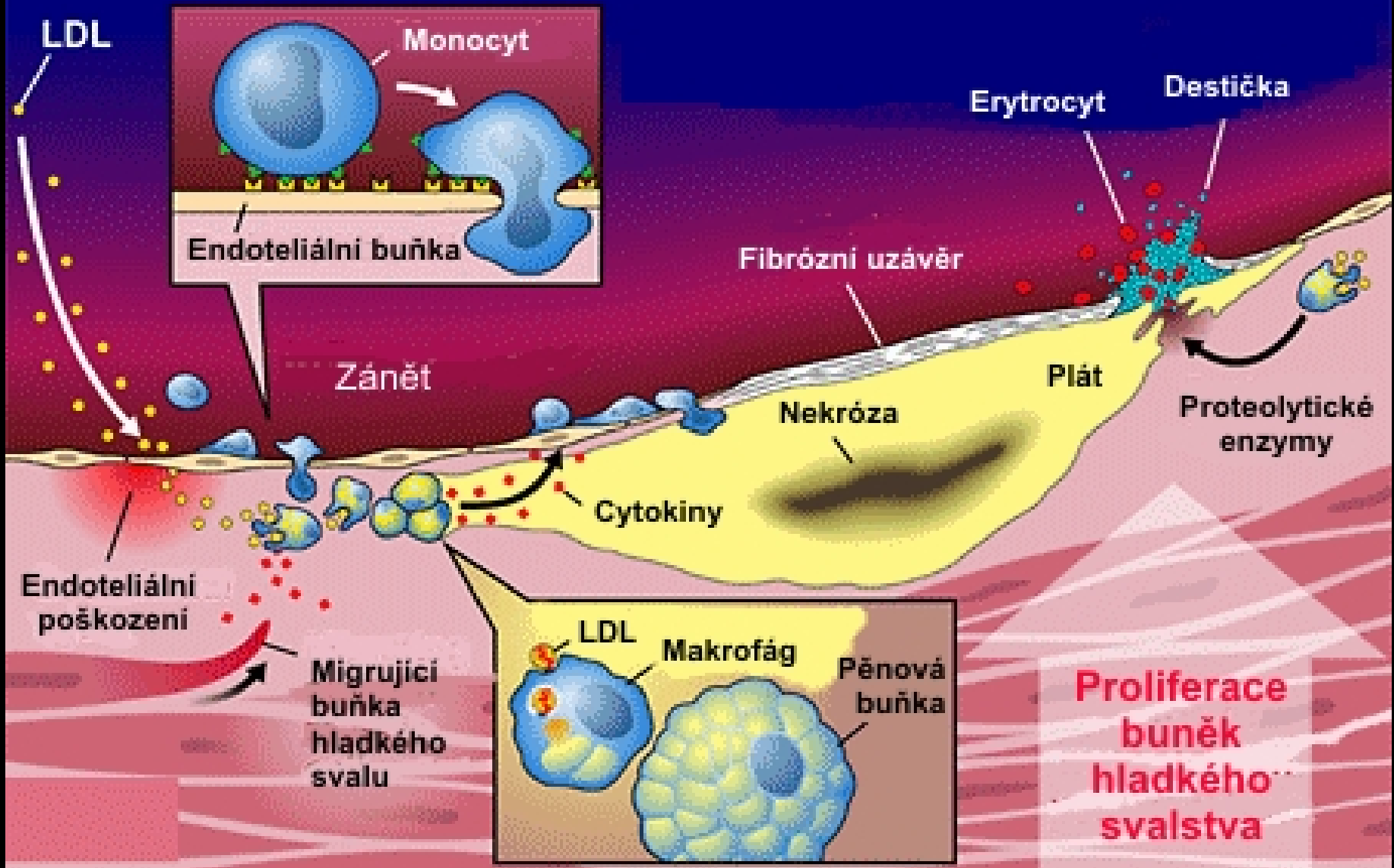
- **akutní reverzibilní změny funkce buněk v důsledku nadměrného množství glukózy intracelulárně**
- **ireverzibilní změny funkce buněk jako důsledek kumulativní dlouhodobé strukturální modifikace makromolekul**

# **Tyto dva souběžné pochody jsou modifikovány:**

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

# Množící se doklady Ateroskleróza: zánětlivý proces

C



# 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**

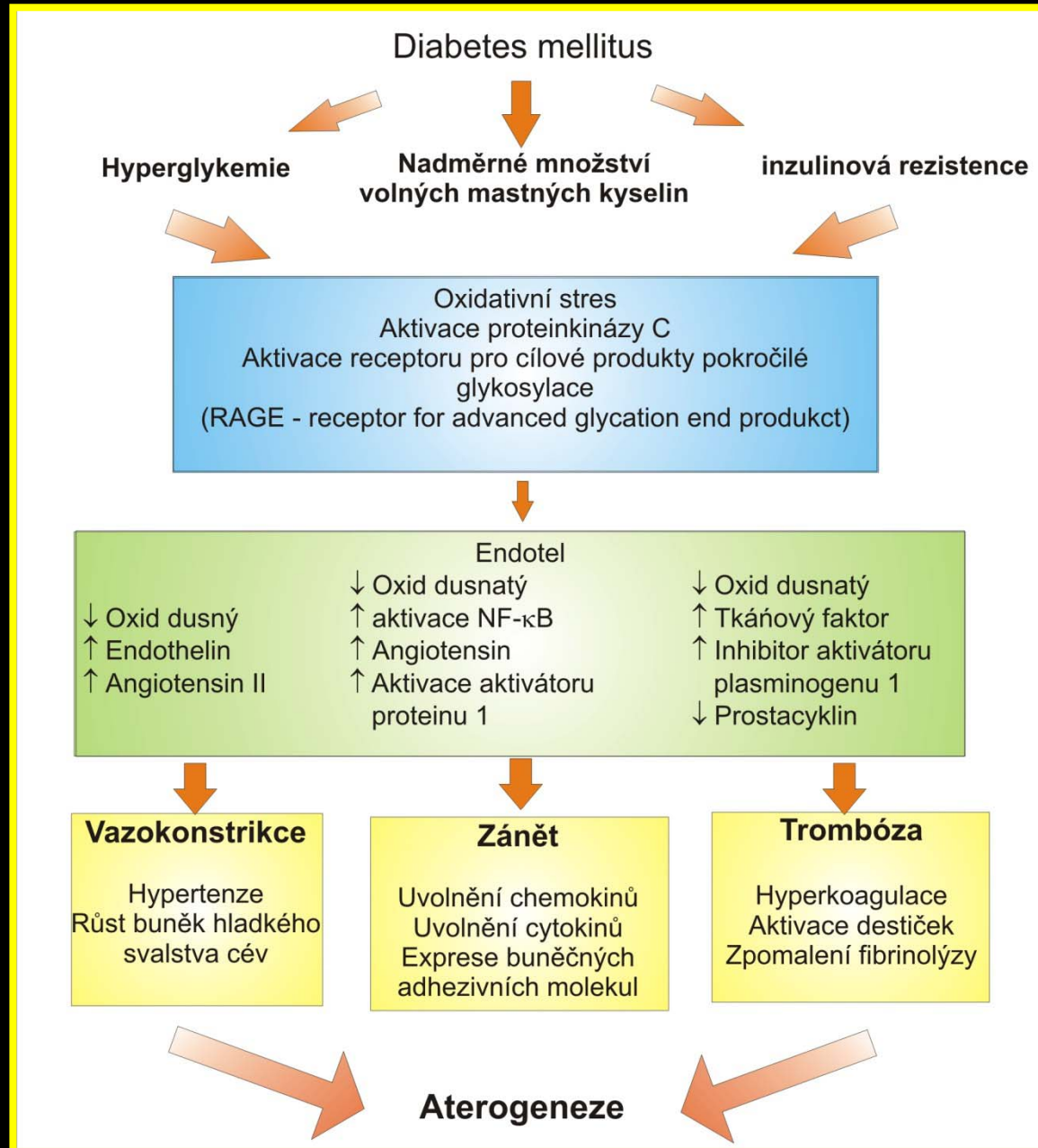
## **Predispozice k trombóze**

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

## **Predispozice k oslabení fibrinolýzy**

- **Snížená t-PA aktivita**
- **Zvýšené PAI-1**
- **Snížené koncentrace  $\alpha_2$ -antiplasminu**

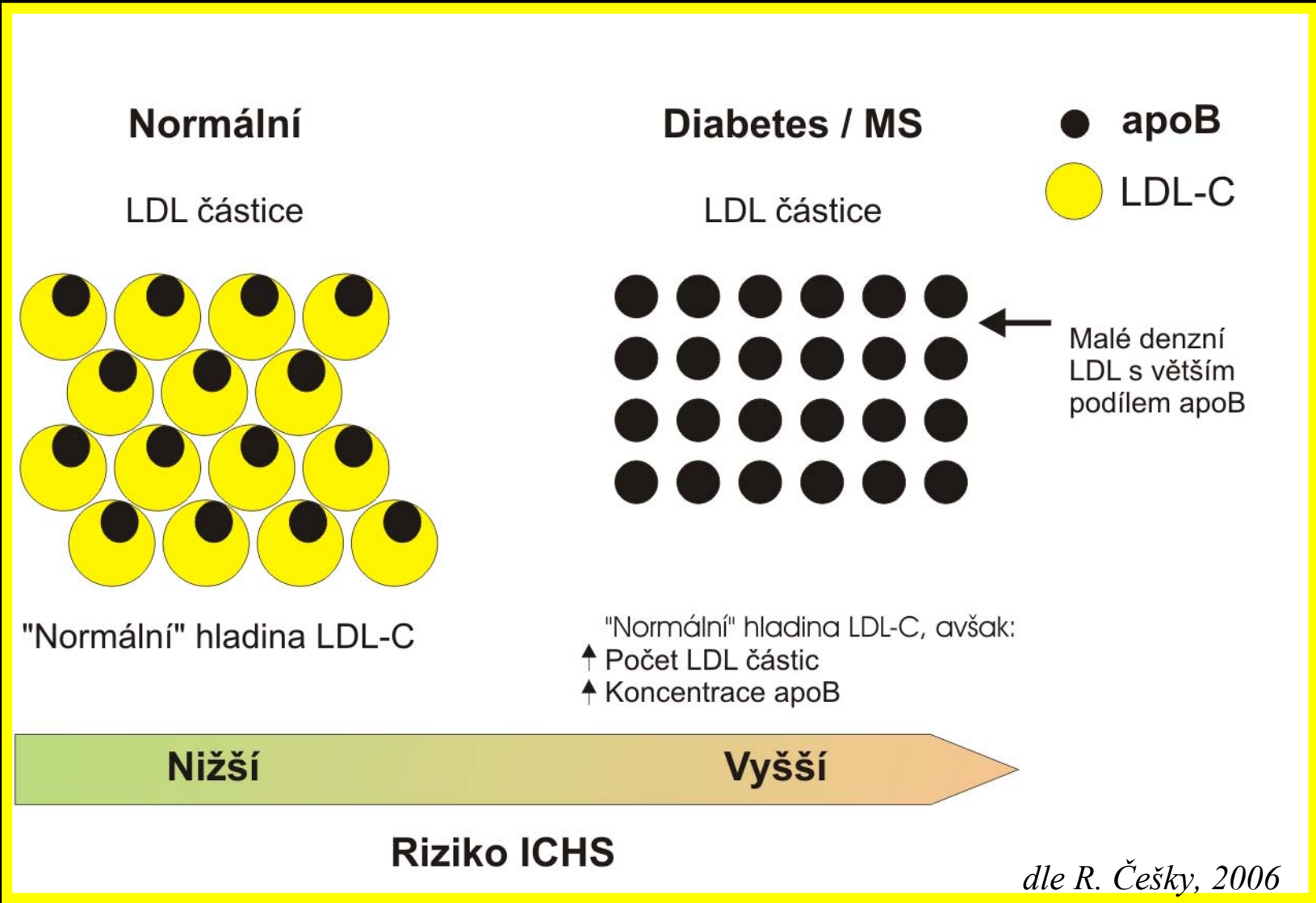
# Dysfunkce endotelu u diabetu



**" ... 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)***

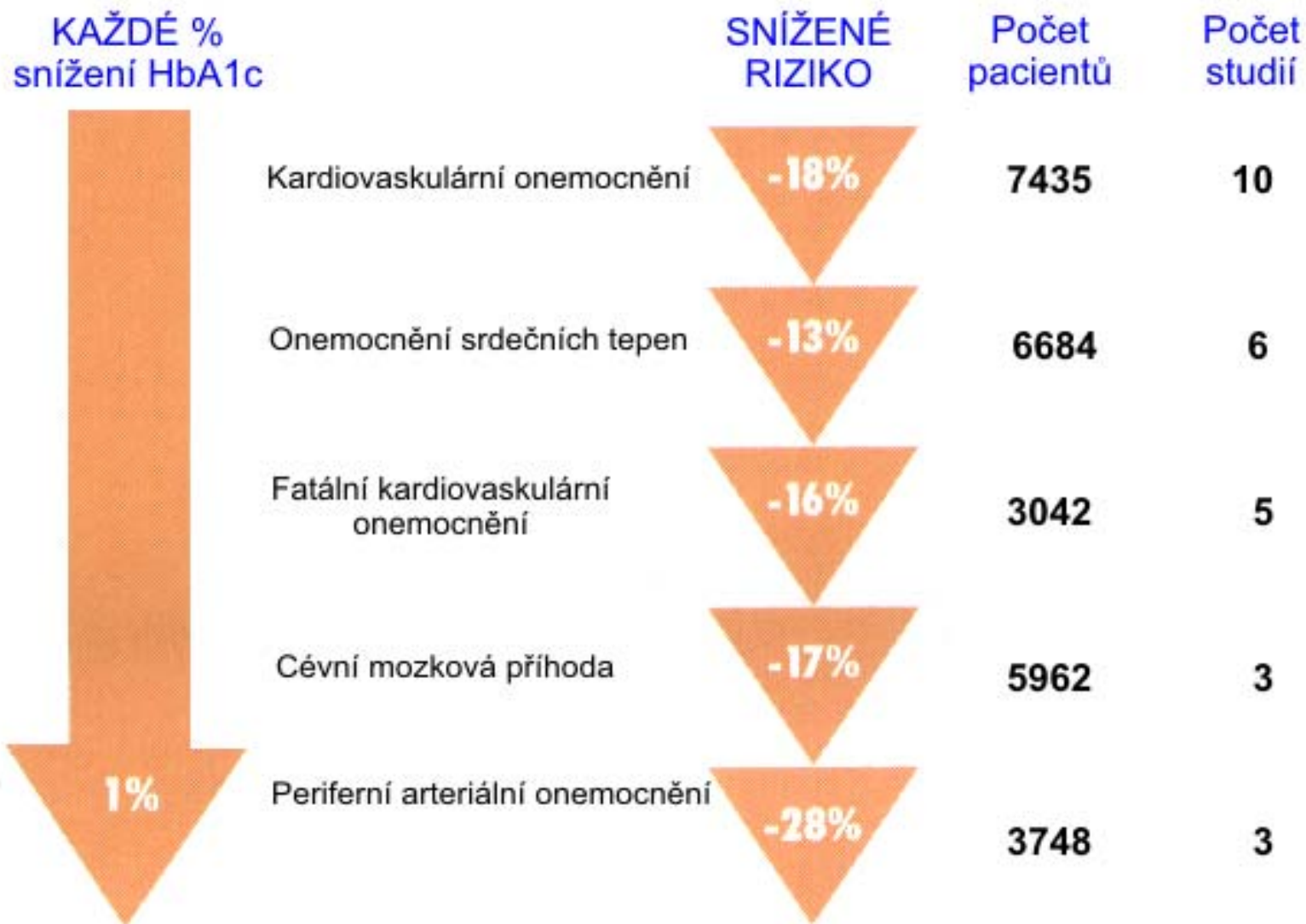
# „Normální“ hladiny LDL-C u MS mohou být zavádějící...



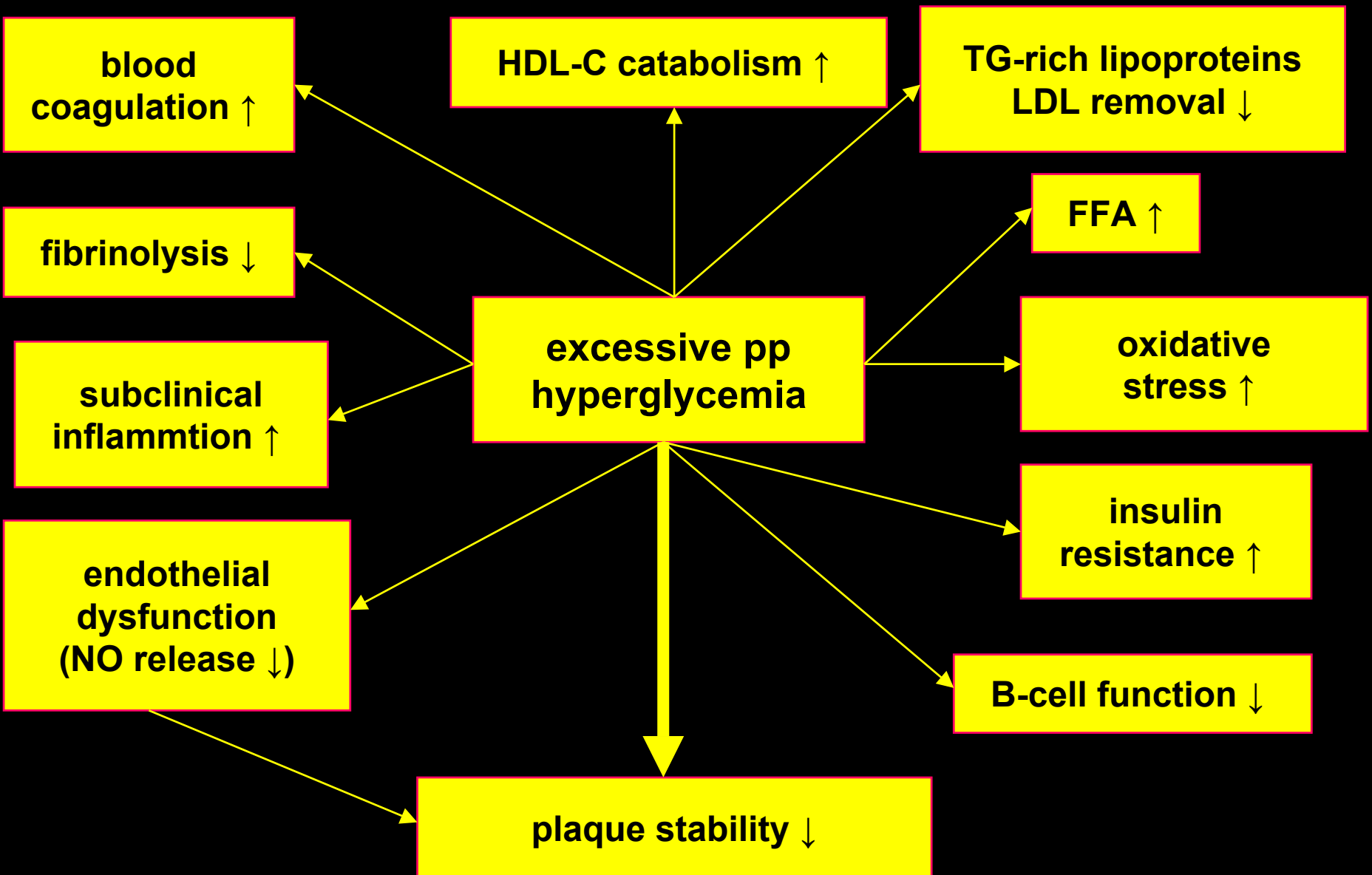
# **Argumenty podporující význam defektu (úbytku) B-bb. v patogenezi DM2T**

- 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



# Patologie postprandiálního (PP) stavu v důsledku nadměrné hyperglykemie





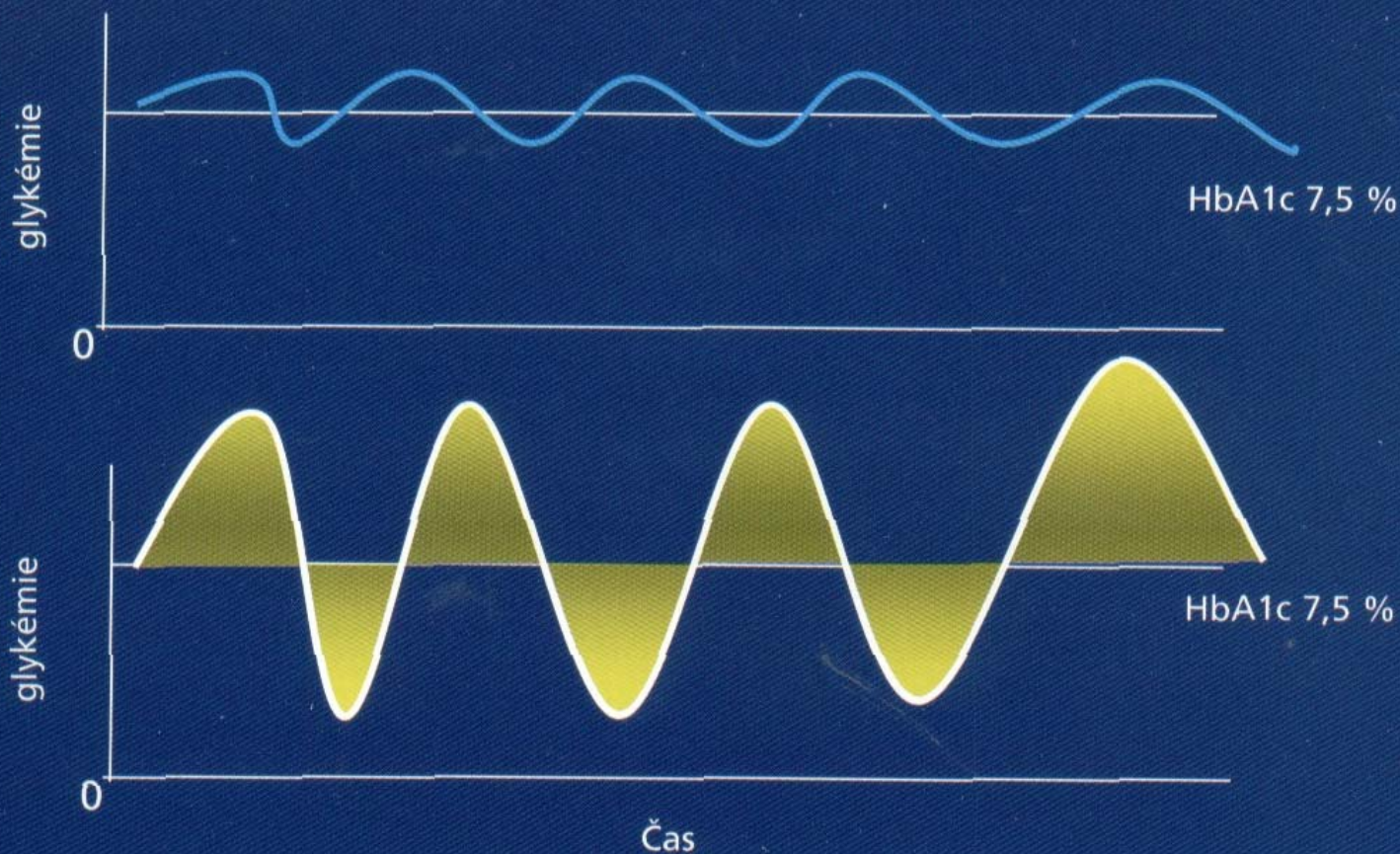
# Morbiditní/mortalitní prospektivní studie prokazující význam postprandiální glykemie u nemocných bez DM

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**

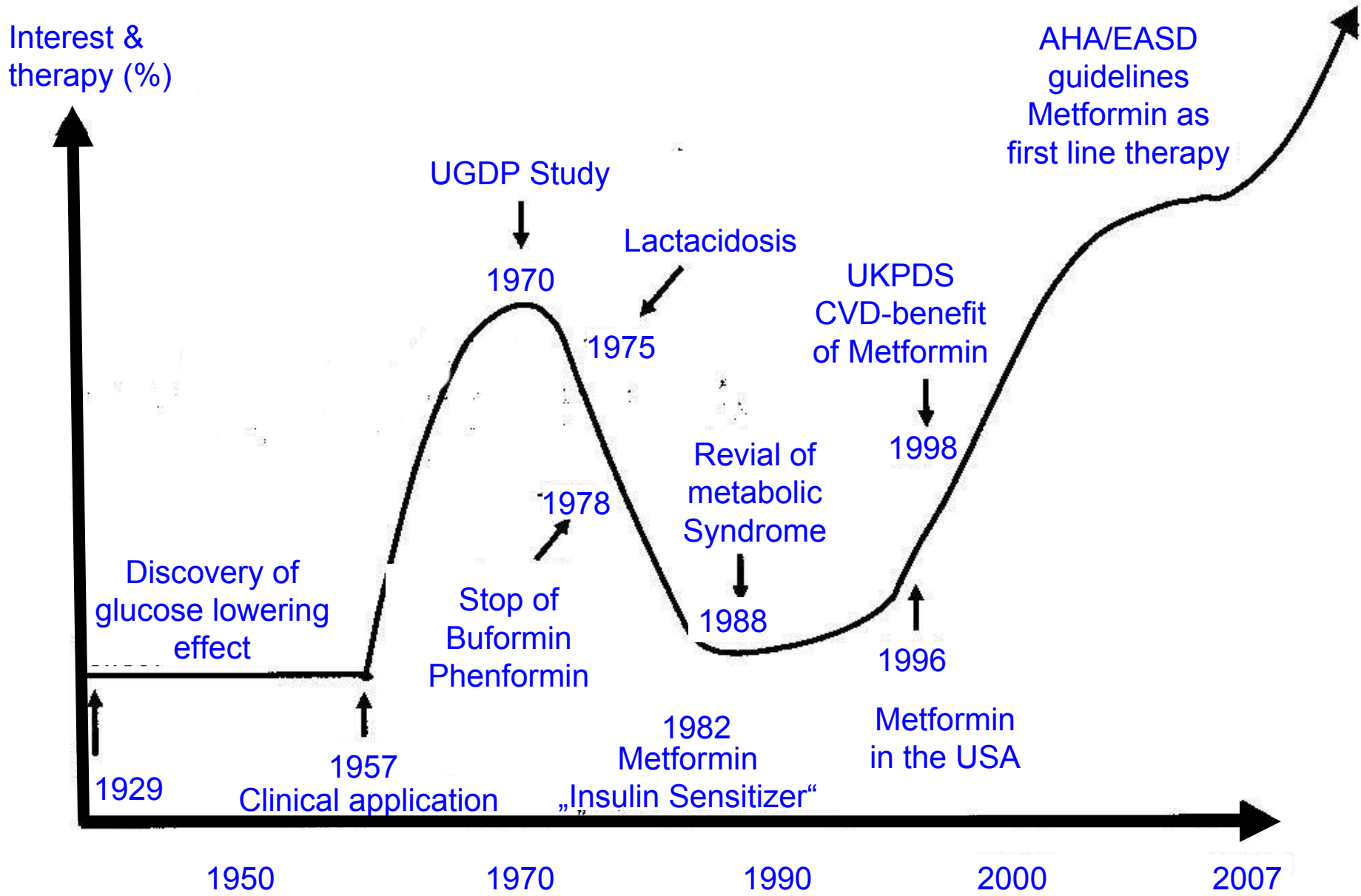
# Diabetičtí pacienti s podobným HbA<sub>1c</sub> (7,5%) a možné kolísání jejich glykemií v čase



# 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.

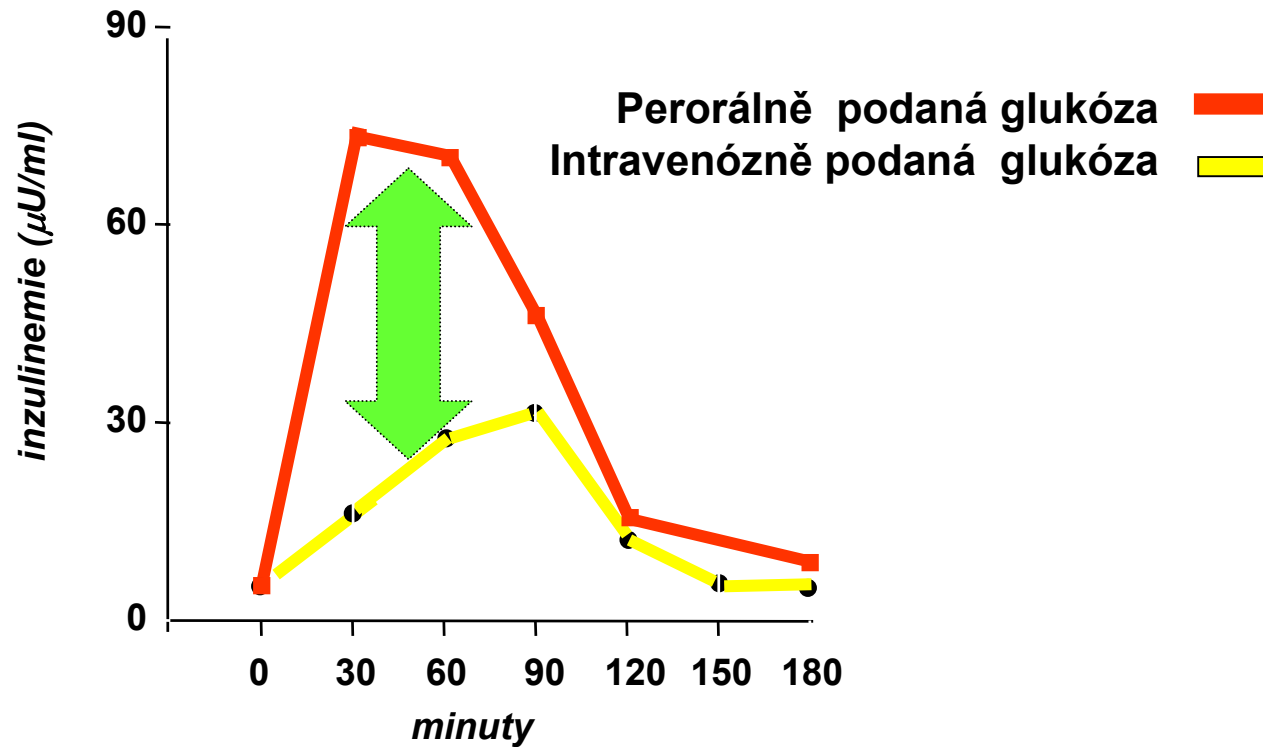


# Thiazolidindiony v terapii diabetu

- K možným sekundárním pozitivům patří:
- Zachování funkce b-buněk, Může pomáhat snížit progresi onemocnění
- Protektivní kardiovaskulární účinky
- Zlepšená lipidemie (↑HDL, ↓TG, ↓denzita LDL)
- ↓Renální exkrece mikroalbuminu
- ↓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- $\alpha$ )
- **inhibitory** působení angiotenzinu II, sartany i inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu blokujícího účinek angiotenzinu II
- **TZD** - stimulátory PPAR- $\gamma$
- **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 inzulinového receptoru**
  - nepeptidová mimetika způsobující specifickou aktivaci intracelulární B podjednotky inzulinového receptoru
- **Potenciace účinku inzulinu**
  - látky, jež podporují fosforylaci a prodlužují tyrozinkinázovou aktivitu inzulinového receptoru a dalších proteinových substrátů po aktivaci inzulinem
    - inhibitory fosfatáz a sérových kináz
    - látky, jež zvyšují aktivitu fosfadylinositol 3-kinázy
    - down streamových složek metabolických cest inzulinové 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 senzitivujícího 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 glykemie**

# **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