

10. kapitola

PATOFYZIOLÓGIA DIABETES MELLITUS

Jana Plevková

Diabetes mellitus (DM) je chronické metabolické ochorenie, ktoré vzniká v dôsledku absolútneho, alebo relatívneho nedostatku inzulínu pri poruche jeho sekrécie a/alebo zníženej citlivosti tkanív voči inzulínu ako signálu. Rozvíja sa porucha metabolizmu cukrov, tukov a bielkovín, vody a minerálov. Dlhodobý priebeh ochorenia s nedostatočnou metabolickou kompenzáciou glykémie vedie k vzniku multiorgánového poškodenia.

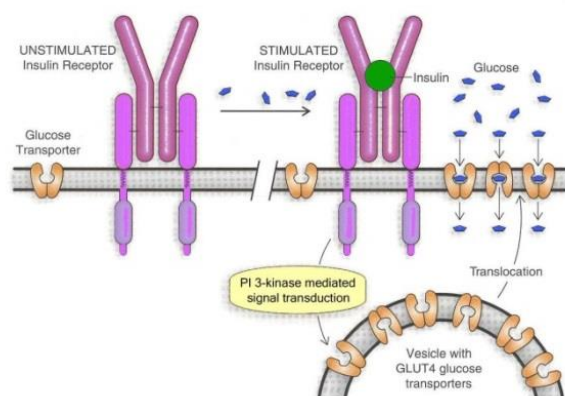
Hladina glukózy v plazme je regulovaná vo fyziologickom intervale (3,9 -5,6mmol/l nalačno). Je výsledkom vzájomného vzťahu **prísunu glukózy** do plazmy a jej odsunu do tkanív. **Prísun glukózy** prebieha jednak postprandiálne, kedy sa štiepením poly a disacharidov uvoľňuje a vstrebáva glukóza do krvi, ďalej to môže byť prísun v podobe i.v. podaných glukózových roztokov a endogénna produkcia glukózy buď glukoneogenezou alebo glykogenolýzou. **Odsun glukózy** do tkanív je zabezpečovaný mechanizmami závislými i nezávislými od inzulínu. Od inzulínu nezávislá je facilitovaná difúzia glukózy cez glukózové transportéry GLUT 1, 2, 3, 5 do tkanív ako sú napr. erytrocyty, mozog, testes, endotelové bunky. Transport závislý na inzulíne prebieha predovšetkým postprandiálne a to prostredníctvom inzulínom vyvolanej aktivácie GLUT 4 transportéra v bunkách tukového tkaniva, pečene a svalov.

Inzulín je syntetizovaný ako proinzulín, a je uložený v sekrečných granulách β buniek Langerhansových ostrovčiek pankreasu. Pri jeho premene na inzulín sa z molekuly odštiepuje sekvencia aminokyselín tzv. **C peptid**, ktorý sa nachádza v plazme v ekvimolárnej koncentrácii ako inzulín a využíva sa diagnosticky na stanovenie koncentrácie inzulínu. Podnetom pre vylúčenie inzulínu z β buniek pankreasu je zvýšenie hladiny glukózy v plazme.

Inzulín ako anabolický hormón a ako signál v cieľových tkanivách sprostredkuje okamžité (rýchle), strednodobé (minúty) a neskoré účinky (hodiny). Z okamžitých je najdôležitejším vstup glukózy a aminokyselín do buniek. Terapeuticky dôležité je že inzulín facilituje aj vstup kálie do buniek, čo je možné využiť pri zvládaní hyperkalémie. Táto informácia má význam aj v uvedomení si rizika vzniku hypokalémie pri podávaní infúzií glukózy s inzulínom !!! Stredne dobré účinky sú hlavne na sval, tukovú bunku a pečeň.

TUKOVE TKANIVO	SVAL	PEČEŇ
↑ vstupu glukózy ↑ syntéza mastných kyselín ↑ syntéza glycerolfosfátu ↑ syntéza TAG aktivácia lipoproteinlipázy ↑ vychytávanie K ⁺ inhibícia hormón-senzitívnej lipázy	↑ vstupu glukózy ↑ syntéza glykogénu ↑ vychytávanie aminokyselín ↑ proteosyntéza v ribozómoch ↓ katabolizmus bielkovín ↓ uvoľňovanie glukoneogenetických AMK ↑ vychytávanie ketolátok ⁺ ↑ vychytávanie K ⁺	zníženie ketogenézy ↑ proteosyntézy ↑ syntézy lipidov ↓ výdaja glukózy

Dlhodobé účinky sú prevažne prolipogénne – facilituje sa činnosť enzýmov tvoriacich lipoproteíny a tiež ide o rastové účinky inzulínu. Inzulín v tkanivách účinkuje tak, že sa naviaže na svoj receptor. Ide o tetramérický proteín v membráne inzulín senzitívnych tkanív a tento receptor sa po naviazaní inzulínu aktivuje. Dochádza k jeho fosforylácii v tyrozínkinázovej oblasti, čím sa aktivujú ďalšie vnútrobunkové signálne a efektorové procesy. Ich výsledkom je translokácia GLUT 4 transportérov a ich internalizácia do membrány, čím sa umožní, aby glukóza prechádzala do buniek.



Obr. 1 Schéma nestimulovaného a stimulovaného inzulínového receptora

Deficit inzulínu alebo necitlivosť tkanív na tento signál sa prejaví ako ochorenie diabetes mellitus. Ochorenie diabetes mellitus (DM) sa v súčasnosti klasifikuje na 4 skupiny

1. **Diabetes mellitus 1. typu**, ktorý môže byť autoimunitný, alebo idiopatický
2. **Diabetes mellitus 2. typu** vyvolaný kombináciou inzulínovej rezistencie a porušenej sekrécie inzulínu

3. **Gestačný diabetes mellitus**
4. **Iné, špecifické typy diabetu**

Patogenéza DM typ 1

Diabetes 1. typu je charakterizovaný absolútnym deficitom inzulínu, ktorý vzniká z dôvodu deštrukcie β buniek autoimunitným procesom (zápalom), alebo idiopaticky, kedy sa nezistí prítomnosť protilátok. **Autoimunitný typ** vzniká u geneticky predisponovaných jedincov, nositeľov HLA antigénov typu HLA DR, DP, DQ. Predpokladá sa, že **genetická predispozícia** v kombinácii s environmentálnymi faktormi ako sú **vírusy** (Coxsackie B, EBV a ďalšie), **niektoré zložky potravy** (konzervanty, nitrozlúčeniny, ktoré pôsobia ako toxíny) poškodia β bunky tak, že ich imunitný systém začne rozpoznávať ako cudzie. V literatúre sa tiež uvádza súvislosť medzi vznikom DM typu 1 a alergiou na bielkoviny kravského mlieka.

Prvá fáza ochorenia je **latentná** a dieťa (rodičia) nemajú najmenšie podozrenie, že v organizme prebieha patologický proces. Imunitný systém iniciuje reakciu proti zmeneným (poškodeným) β bunkám a tá spočíva v tvorbe protilátok, ktoré sa dajú dokázať v krvi dieťaťa, a infiltrácii Langerhansových ostrovčiek imunitnými bunkami. Protilátky sa tvoria proti ostrovčekom ICA (islet cells antibodies), proti inzulínu IAA (insulin auto antibodies) a dokonca aj proti niektorým intracelulárnym antigénom ako je dekarboxyláza kyseliny glutámovej (GAD, anti GAD). Prebieha tu autoimunitný zápal – **insulitída** (insula = ostrovček), ktorý je spoiatku nedeštruktívny, avšak neskôr sa mení na deštruktívny, pričom dochádza k zániku β buniek. Choroba sa plne prejaví vtedy, keď je deštruovaných približne 90% všetkých β buniek. V krvi chýba inzulín (C peptid) a je možné detegovať vyššie uvedené protilátky.

Absolútny deficit inzulínu vedie k vzniku symptómov a znakov typických pre diabetes ako sú **únava a nevykonnosť dieťaťa, zhoršený prospech v škole, polyúria, polydipsia, strata hmotnosti pri nezmenenej, alebo dokonca zvýšenej chuti do jedla**. Nie je zriedkavé, že z dôvodu absolútneho chýbania inzulínu je prvým prejavom diabetu rovno **ketoacidóza** s vážnym metabolickým postihnutím a rozvratom vnútorného prostredia.

Zvláštnym príkladom autoimunitného typu diabetu je **LADA (latent autoimmune diabetes of adults)**. Je to autoimunitný typ, avšak deštrukcia ostrovčiek prebieha veľmi pomaly, a kým sa klasický DM typ 1 prejavuje vo veku 10 -11 rokov, LADA sa môže v závislosti od rýchlosti deštrukcie prejavovať v akomkoľvek veku.

Mechanizmus vzniku symptómov a príznakov

a) Slabosť, nevykonnosť, únava, zhoršenie prospechu v škole – uvedené symptómy a znaky sú dôsledkom energetickej deplécie. V plazme je síce hyperglykémia, ale glukóza sa do buniek v dostatočnej miere nedostáva, čo vedie k zníženiu dostupnosti energie.

b) Chudnutie napriek normálnemu alebo dokonca zvýšenému príjmu potravy - opäť ide o dôsledok deplécie energie. Z dôvodu nedostatku glukózy ako zdroja energie pre svalové bunky dochádza k lipolýze a štiepenie tukov poskytuje mastné kyseliny na oxidáciu ako alternatívny zdroj energie. Tým dochádza k zníženiu zásob tuku v organizme. Tukové tkanivo je zdrojom dôležitého hormónu leptínu, ktorý inhibuje príjem potravy. Ak je tukových zásob málo, leptín sa neprodukuje a pacient má potrebu jesť, aby tieto zásoby doplnil. Okrem toho, glukóza, ako dôležitý energetický substrát sa stráca močom, čo tiež negatívne prispieva do energetickej bilancie organizmu.

c) Polyúria – glukóza je osmoticky aktívna látka, ktorá sa v glomerulárnom filtráte nachádza v rovnakej koncentrácii ako v plazme. Mechanizmy tubulárnych buniek sú dostatočne efektívne na spätnú reabsorpciu glukózy do koncentrácie 10 mmol/l (tubulárne maximum resorpcie). Po prekročení tubulárneho maxima dochádza k osmotickej diuréze, lebo glukóza zostáva v tubulárnej tekutine a „strháva“ so sebou vodu.

d) Polydipsia – glukóza je osmoticky aktívna látka, a pri zvýšení koncentrácie glukózy v extracelulárnej tekutine dochádza k aktivácii osmoreceptorov v hypotalame, ktoré signalizujú potrebu prijať čistú vodu – smäd. Polydipsia je aj dôsledkom straty vody z organizmu ku ktorej dochádza pri osmotickej diuréze.

Patogenéza DM typ 2

Diabetes mellitus typ 2 je charakterizovaný hyperglykémiou, **inzulínovou rezistenciou a poruchou sekrécie inzulínu**. Vzniká spravidla u starších jedincov s vyšším BMI, ale nemusí to byť pravidlo. Genetická predispozícia pre vznik DM typ 2 je vyššia ako u DM typ 1.

Hlavným patogenetickým mechanizmom druhého typu diabetu je **inzulinorezistencia (IR)**. IR je definovaná ako proces (stav) kedy na presun glukózy do inzulín dependentných tkanív je potrebné vyššie množstvo inzulínu, pretože na dosiahnutie požadovaného účinku je nutná vyššia „intenzita signálu“. Závažnosť IR je možné zistiť prostredníctvom clampu

(euglykemický clamp), pri ktorom sa zisťuje koľko jednotiek inzulínu je potrebných na udržanie euglykémie pri parenterálnom prívode glukózy.

Porucha citlivosti tkanív na inzulín môže byť na **prereceptorovej, receptorovej alebo postreceptorovej úrovni**. Mechanizmy vzniku inzulínovej rezistencie nie sú presne známe avšak existujú viaceré hypotézy, ktoré vysvetľujú vznik tohto fenoménu. U pacientov s inzulínovou rezistenciou môže ísť o mutáciu samotného receptora, mutácie génov kódujúcich vnútrobunkové signálne dráhy, či transportéra glukózy (receptorová a postreceptorová úroveň).

Vplyv na IR má **obezita**. Obezita – hlavne androidného typu je rizikový faktor pre vznik inzulínovej rezistencie a diabetu typ 2. Zníženie hmotnosti obézneho človeka vedie k zlepšeniu odpovede tkanív na inzulín a vice versa. Tukové tkanivo je zdrojom mnohých hormonálne aktívnych molekúl. Jednou z nich je **rezistín** – molekula, ktorá navodzuje vznik IR na postreceptorovej úrovni. O obéznych s androidným typom obezity dochádza k zvýšeniu ponuky vyšších mastných kyselín pre pečeň, pretože tukové tkanivo lokalizované vo viscerálnej oblasti má vysokú metabolickú aktivitu. Tento proces znižuje citlivosť pečeňových buniek na inzulín. Vplyv na rozvoj IR stavu má aj samotná hyperglykémia, kedy pri dlhodobo zvýšených koncentráciách glukózy dochádza k tzv. **down regulácii** – zníženiu množstva inzulínových receptorov v tkanivách, čo ďalej zhoršuje podmienky pre vstup glukózy do tkanív a jej utilizáciu.

Znížená citlivosť tkanív na inzulín vedie k pretrvávaniu vyšších hladín glykémie, čo nepretržite stimuluje β bunky k produkcii ďalšieho inzulínu. Vzniká situácia charakterizovaná **hyperglykémiou a hyperinzulinémiou**, ktorá sa ďalej podieľa na zhoršovaní sekrécie inzulínu.

Porušená sekrécia inzulínu môže súvisieť so zvýšenými nárokmi organizmu na jeho produkciu (pri pretrvávajúcej hyperglykémii) a takto dochádza k vyčerpaniu β buniek pankreasu. Tak sa pacient dostáva do situácie kedy je deficit inzulínu absolútny. Na poruche sekrécie inzulínu sa podieľa aj depozícia peptidu **amylínu**, ktorý sa z ostrovčekov uvoľňuje spolu s inzulínom. Pri nadmernej sekrécii oboch uvedených sa amylín ukladá a precipituje v intersticiálnom priestore medzi bunkami a kapilármi, čím sa pravdepodobne naruší funkcia senzora pre glukózu a množstvo produkovaného a vylúčeného inzulínu sa znižuje. Takže v priebehu trvania ochorenia DM typ 2 sa u pacienta mení koncentrácia inzulínu z hyperinzulinémie v začiatkoch ochorenia až po zníženie množstva inzulínu pri progresii ochorenia čomu napomáha poškodenie β buniek a zmena v produkcii a sekrécii inzulínu.

Výskyt **hyperglykémie, hyperinzulinémie, hyperlipidémie, hypertenzie, obezity androidného typu a hirsutizmu** u žien sa dlho pokladal za náhodný nález u pacientov s diabetom typu 2. Výskumy priniesli dôkazy o tom, že asociácia týchto klinických a laboratórnych nálezov nie je náhoda. Spoločným menovateľom, zodpovedným za „**syndróm 5 H**“ alebo „**Reavenov metabolický syndróm**“ je IR. U pacienta s IR sa postupne rozvinú a zhoršujú všetky uvedené „H“ – **hyperglykémia** ako dôsledok nedostatočného účinku inzulínu, **hyperinzulinémia**, ktorou sa kompenzuje nedostatočný účinok tak, že sa produkcia inzulínu pankreasom zvyšuje. **Hyperlipidémia** je dôsledkom zmeny vo využívaní zdrojov energie v organizme a **hypertenzia** vzniká ako dôsledok poškodenia ciev hyperglykémiou a hyperlipidémiou. Poškodením ciev sa zvýši periférna cievna rezistencia. **Hirsutizmus** – zvýšené ochlpenie na tvári u žien je dôsledkom zvýšenia koncentrácie testosterónu, ktorý vzniká preto, že tukové tkanivo vo viscerálnej oblasti je zdrojom enzýmu aromatázy, ktorá premieňa steroidné hormóny cestou DHEA na testosterón. Výskyt Reavenovho metabolického syndrómu signifikantne zvyšuje riziko pre vznik a závažný priebeh kardiovaskulárnych ochorení.



Obr. 2 Základné symptómy a príznaky metabolického syndrómu

Keďže v organizme je prítomný inzulín, tvorba ketolátok je inhibovaná a nie je typickým prejavom DM typ 2. K vzniku katoacidózy u diabetika typ 2 môže dôjsť v prípade zvýšenia hladín kontraregulačných hormónov (počas silného stresu – trauma, operácia, ťažké životné situácie).

Príznaky a symptómy diabetu typ 2 nie sú také typické. Hoci pacienti môžu mať **polyúriu a polydipsiu**, často sa diabetes typ 2 diagnostikuje napríklad u pacienta s hypertenziou, infarktom myokardu, alebo opakovanými infekciami z dôvodu **sekundárneho imunodeficitu**, ktorý je

spôsobený diabetom. Nie zriedka je diabetes náhodným nálezom pri **preventívnej prehliadke** u praktického lekára.

Gestačný diabetes mellitus

Porucha tolerancie glukózy alebo až gestačný diabetes vzniká u tehotných žien s vyšším BMI. Gravidné sú v 20 gestačnom týždni vyšetrované pomocou orálneho glukózotolerančného testu na prítomnosť tejto poruchy. Za jej vznik zodpovedá prítomnosť hormónov, ktoré majú opačné účinky ako inzulín a tak antagonizujú jeho efekt. Za najdôležitejší sa považuje ľudský placentárny laktogén, ktorý navodzuje vznik inzulínovej rezistencie.

Iné, špecifické typy diabetu

Táto skupina je pomerne heterogénna a obsahuje poruchy, ktoré nie je možné kategorizovať inak. Patria sem poruchy ako genetické defekty β buniek, mutácie inzulínového receptora (MODY) či ochorenia exokrinného pankreasu.

Akútne komplikácie diabetu

Ketoacidóza je typickou komplikáciou DM typ 1 s absolútnym chýbaním inzulínu. Glukóza nevstupuje do buniek a vzniká hyperglykémia. Aby bunky pokryli svoje energetické požiadavky, organizmus štiepi tuky a využíva vyššie mastné kyseliny ako sekundárny zdroj energie. Ich oxidáciou vznikajú ketolátky – **k. acetoctová, β –hydroxymaslová a acetón**. Tieto látky majú schopnosť odštepovať protón a teda sa správajú v organizme ako kyseliny. Pri ich nahromadení v organizme vzniká metabolická acidóza s rozšírenou anionovou medzerou, a rozvrat vodného a minerálového hospodárenia. V klinickom obraze dominuje **polyúria, dehydrácia, smäd, vazodilatácia kožných ciev, acetónový „dych“ s Kussmaulovým dýchaním**, ktorým pacient kompenzuje acidózu. Z dôvodu nerušenia homeostázy môže mať pacient poruchy vedomia. V laboratórnom obraze **hyperglykémia, hyperkalémia, prítomnosť ketolátok v krvi a moči, a nález metabolickej acidózy**.

U diabetikov typu 2, kde je prítomné malé množstvo inzulínu ketolátky nevznikajú, lebo inzulín inhibuje ketogénu. Pri stúpaní hladiny glukózy v plazme v dôsledku jej nedostatočného vstupu do buniek a využitia dochádza postupne k vzniku hyperosmotického prostredia. Prispieva k tomu aj dehydrácia pacienta, ktorý má polyúriu vyvolanú osmotickou diurézou. Hyperosmolárne prostredie vedie k pohybu vody von z buniek, čo vyvoláva intracelulárnu

dehydratáciu. Najzávažnejšou formou tejto poruchy je **hyperosmolárna hyperglykemická neketogénna kóma**.

Komplikáciou liečby diabetu perorálnymi antidiabetikami a inzulínom býva **hypoglykémia**. Pri liečbe diabetu je dôležitý správny pomer medzi množstvom prijatej potravy, množstvom inzulínu a spotrebou energie (aktivitou, ktorú pacient vykonáva). V prípade nepomeru (spravidla vysokej dávky inzulínu alebo liekov) dochádza k poklesu hladiny glukózy pod 3 mmol/l. Tento pokles koncentrácie glukózy vyvoláva aktiváciu sympatikového nervového systému, pretože hypoglykémia je pre organizmus silný stresor. **Sympatoadrenálne štádium** hypoglykémie je charakterizované príznakmi ako pocit **hladu, potenie, palpitácie, zblednutie, tras, poruchy videnia**. Tieto príznaky varujú pacienta, pretože zásoby glukózy v neurónoch sú len približne na 10 – 15 minút a potom dochádza k ich ireverzibilnému poškodeniu. Ak si pacient v tomto štádiu nedoplní glukózu, hypoglykémia prechádza do druhého – **neuroglukopenického štádia so vznikom bezvedomia**.

Fenomén neuvedomenia si hypoglykémie patrí k relatívne častým prejavom abnormálnej reakcie pacientov s DM na hypoglykémiu. Jeho podstatou je to, že pri vzniku hypoglykémie nedôjde k aktivácii centrálnych kontraregulačných mechanizmov, resp. je znížená citlivosť tkanív na normálne secernované neurotransmitery, čo môže viesť k ťažkej hypoglykémii a poškodeniu nervových buniek.

Chronické komplikácie diabetu

Chronické komplikácie diabetu sú dôsledkom nedostatočne kompenzovanej hyperglykémie. O hladinách cukru v krvi z dlhodobého hľadiska sa lekár informuje vyšetrením tzv. **glykovaného hemoglobínu HbA1c**, ktorého hodnota je u diabetikov zvýšená a poukazuje spravidla na hodnoty glykémie v uplynulých troch mesiacoch (životnosť erytrocytov je 120 dní). Zdravý jedinec má túto hodnotu od 2,8 do 4%. U diabetikov sú hodnoty zvýšené a vyjadrujú aj riziko vzniku chronických komplikácií. Hodnota <6,5% znamená bežné riziko, od 6,5 do 7,5% zvýšené riziko makrovaskulárneho postihnutia a nad 7,5% glykovaného hemoglobínu predstavuje zvýšené riziko mikrovaskulárnych komplikácií.

Glukóza, ktorá nemôže pre nedostatok inzulínu, alebo inzulínovú rezistenciu vstupovať do buniek inzulín senzitívnych tkanív je v organizme diabetika spracovávaná inými, od inzulínu nezávislými procesmi. **Extracelulárne** biochemické procesy prebiehajú v zmysle „glykácie“ –

neenzymatickej adície glukózy na aminokyselinové zvyšky štrukturálne, alebo funkčných proteínov so vznikom tzv. pokročilých produktov glykácie (**AGEs – advanced glycosylation endproducts**). Tieto produkty poškadzujú endotel ciev, ukladajú sa do cievnej steny a iniciujú zápal – migráciu imunitných buniek s následnou „reparačnou“ fázou, ktorej výsledkom je nadprodukcia medzibunkovej matrix, hyalinizácia, fibrotizácia a sklerotizácia. Tieto procesy prispievajú k vzniku orgánového postihnutia.

Niektoré tkanivá (neuróny, Schwanove bunky, endotélie) nepotrebuje inzulín, aby mohli transportovať glukózu intracelulárne a tento proces u prebieha tzv. facilitovanou difúziou. V prípade **trvalej hyperglykémie** je neustále udržiavaný biochemický gradient, ktorý zabezpečuje presun glukózy do uvedených buniek. Keďže väčšina enzýmov podieľajúcich sa na fosforylácii a klasickom spracovaní glukózy je inhibovaná u diabetikov, glukóza sa utilizuje tzv. **alternatívnou polyolovou cestou**. Aktivuje sa aldózoreduktáza, ktorá premieňa glukózu na **sorbitol** a ten je ďalej oxidovaný na **fruktózu**. Oba uvedené produkty sú osmoticky aktívne, čo vedie k presunom vody cez membránu daných buniek smerom dovnútra a objem buniek sa zväčšuje. Hoci bunky majú obranné a adaptačné mechanizmy regulujúce ich objem, v akútnej fáze ide hlavne o iónové pumpy, ktoré sú závislé od plynulej dodávky ATP, ktorá i napriek hyperglykémii viazne (sú blokované enzýmy na získavanie energie – hovoríme, že bunky aj napriek nadbytku glukózy nemajú energiu a „hladujú“). Osmotické nasávanie vody tiež vedie k poškodeniu buniek a prispieva k vzniku multiorgánového postihnutia.

Diabetická angiopatia

Poškodenie ciev u diabetikov je komplexné. Za najdôležitejšie pri rozvoji cievneho poškodenia sa považuje poškodenie endotelu vplyvom neenzymatickej glykácie a tiež aj osmotického nasávania vody. U diabetikov sa rozvíjajú cieve komplikácie typické a špecifické len pre diabetes (diabetická **mikroangiopatia** – postihnutie kapilár a arteriol) V iniciálnej fáze cievneho poškodenia sa zvyšuje priepustnosť cievnej steny pre plazmatické proteíny, ktoré sa tu deponujú a prebieha tu ich ireverzibilná glykácia. AGEs sa ukladajú do cievnej steny, čo iniciuje zápalovú reakciu s nadprodukciou medzibunkovej hmoty, hyalinizáciou fibrotizáciu a sklerotizáciu ciev. Na úrovni **kapilár** vedie tento proces k zhoršeniu výživy tkanív, čo v kombinácii s postihnutím veľkých ciev vážne ovplyvňuje dodávku kyslíka a substrátov periférnym tkanivám. Na úrovni **arteriol** sa rozvíja predovšetkým hyalinizácia, a tento typ

poškodenia je typický pre vas afferens a vas efferens glomerulov. Poškodenie artérií s väčším priemerom sa nazýva **makroangiopatia**.

Toto poškodenie sa týka všetkých tepien v organizme, avšak najviac závažných dôsledkov má poškodenie mozgových, koronárnych tepien, a tepien dolných končatín. Makroangiopatia patrí medzi tzv. nešpecifické komplikácie cukrovky, často sa hovorí, že ide o akcelerovanú aterosklerózu s čím je možné principiálne súhlasiť. Postihnutie je však komplexnejšie a posunuté do vekovo mladších kategórií v porovnaní s aterosklerózou nediabetikov. Základom je poškodenie cievnej steny – endotelu a to neenzymatickou glykáciou ako aj osmotickým nasávaním vody z dôvodu intracelulárnej akumulácie sorbitolu a fruktózy. Rovnako dochádza aj k depozícii AGEs do cievnej steny. Okrem tohto typu poškodenia dochádza k tvorbe a rýchlemu narastaniu aterosklerotických plátov, na ktorom sa podieľa dyslipidémia a hyperlipidémia. Ide o sprievodné metabolické dôsledky deficitu inzulínu. **Aterosklerotické pláty** svojou prítomnosťou v cievach jednak limitujú dodávku kyslíka a substrátov do tkanív, ale aj predisponujú k vzniku komplikácií ako je ruptúra plátu, krvácanie do plátu, embolizácia časti plátu do periférie, vznik aneuryziem na poškodených cievach a najzávažnejšou komplikáciou je vznik akútnej trombotickej oklúzie (trombu) v mieste dysrupcie aterosklerotického plátu. Tento proces je dôležitým patomechanizmom pri vzniku infarktu myokardu či cievnej mozgovej príhody. Atrofia tkanív sa prejavuje v prípade dlhodobého zníženia prívodu kyslíka a substrátov hlavne na tkanivách dolných končatín (svaloch) a znížené prekrvenie výrazne zhoršuje hojenie rán.

Diabetická nefropatia

Je jednou z najzávažnejších mikrovaskulárnych komplikácií diabetu – glomerulus ako aj vas afferens a vas efferens sú poškodené patologickými procesmi uvedenými vyššie. Prebieha v niekoľkých štádiách a jej progresia závisí od kompenzácie glykémie a krvného tlaku, ktorý determinuje ultrafiltračný tlak na glomerulárnej membráne. Hyperglykémia a hypertenzia urýchľujú progresiu nefropatie až do renálneho zlyhania.

Diabetická nefropatia sa prejavuje **mikroalbuminúriou**, ktorá vzniká v dôsledku zvýšenia permeability poškodenej glomerulárnej membrány a postupne progreduje do závažnejšej **proteinúrie**. Poškodenie glomerulov iniciuje „reparačné“ procesy, ktorých následkom je fibrotizácia a sklerozitácia glomerulov. Tá môže byť difúzna, pričom tento typ nie

je špecifický pre diabetes, alebo nodulárny, ktorá je práve pre DM typická. Postupné znižovanie počtu funkčných nefrónov vedie najprv k hyperfiltrácii v tzv. reziduálnych nefrónoch, čo však prispieva k progresii nefropatie do terminálneho renálneho zlyhania s rozvojom uremického syndrómu a nutnosti hemodialyzačnej liečby.

Diabetická retinopatia

Táto komplikácia je dôsledkom postihnutia drobných ciev vyživujúcich sietnicu. Tým dochádza k zhoršeniu zraku a v najzávažnejších prípadoch až úplnej slepote. Morfologicky sa rozlišujú neproliferatívna, preproliferatívna a proliferatívna forma retinopatie. Hypoxia sietnice vedie k produkcii rastových faktorov, ktoré stimulujú neovaskularizáciu - novotvorbou ciev z už existujúcich ciev. Tieto cievy, ktoré sa vytvárajú sú však menejcenné, ich štruktúra oslabená a preto často praskajú. Následkom ruptúry týchto novotvorených ciev je preretinálne krvácanie, alebo krvácanie do sklovca. Z očných komplikácií je nutné spomenúť aj kataraktu – zákal šošovky, ktorá je dôsledkom akumulácie sorbitolu a fruktózy v šošovke. Tým dochádza k skaleniu a zmene jej optických vlastností.

Diabetická neuropatia

Ide o špecifickú komplikáciu diabetu, ktorá postihuje autonómne, senzitivné i motorické nervy. Na jej vzniku sa podieľajú dva dôležité faktory a to metabolické abnormality v dôsledku diabetu a poškodenie vasa nervorum. Nervy sú vyživované týmito drobnými kapilármi (vasa nervorum), ktoré však podliehajú zmenám v zmysle diabetickej mikroangiopatie a preto je výživa nervového tkaniva znížená. Nedostatok energie vo forme ATP sa podieľa na zníženej funkcii nervov. Predpokladá sa, že na vzniku dysfunkcie periférnych nervov sa podieľa aj poškodenie Schwanových buniek. Tieto bunky majú transport glukózy nezávislý od inzulínu a preto glukóza v nich podlieha polyolovej metabolickej premene na sorbitol a fruktózu. Osmotické nasávanie vody do buniek a ich dysfunkcia sa môže podieľať aj na znížení vodivosti nervových vlákien.

Poškodenie **autonómneho nervového systému** sa prejaví vymiznutím respiračnej sínusovej arytmie, zmenou citlivosti kašľového reflexu, poruchou motility gastrointestinálneho systému, poruchami močenia, erektilnou dysfunkciou a podobne. **Senzorická neuropatia** sa prejavuje zníženou citlivosťou na taktilné podnety, neskôr aj nociceptívne podnety. Je obvyčajne symetrická a postihuje periférne časti končatín (ponožkového alebo rukavicového typu).

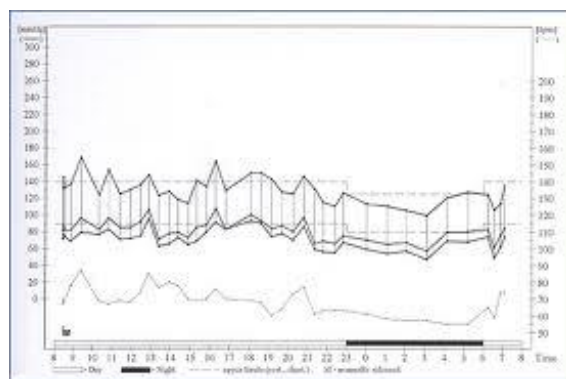
Nebezpečný je tzv. fenomén neuvedomenia si traumy na dolných končatinách, kedy aj malé poranenie kože môže viesť k vznik hlbokého ťažko sa hojaceho defektu mäkkých tkanív. Porušenie **motorických nervov** je zriedkavejšie, a obyčajne sa vyskytuje ako **asymetrická obrna motorického nervu** (n. peroneus, n. ulnaris), postihnuté môžu byť aj hlavové nervy.

KAZUISIKY

Kazuistika 1

45 ročný pacient s BMI vyšším ako 33 bol na pravidelnej prehliadke u svojho obvodného lekára, ktorý mu nameral zvýšené hodnoty krvného tlaku 160/100. Pacient sa subjektívne na nič nestázuje, avšak pre pozitívnu rodinnú anamnézu (matka exitus na infarkt myokardu a otec na cievnu mozgovú príhodu) lekár odporučil odber krvi a opakované meranie krvného tlaku.

Odber krvi realizovaný nad druhý deň nalačno ukázal: Na 146 mmol/l, K 4,5 mmol/l, Cl 97 mmol/l, AST, ALT v norme, GMT a ALP mierne zvýšené, GLU 8,4 mmol/l, KREAT 97 umol/l, UREA 4,8 mmol/l, cholesterol 6,7 mmol/l, TAG 3,2 mmol/l. Celodenný záznam krvného tlaku (Holter) poukázal na to, že pacient má zvýšené hodnoty tlaku počas celého dňa s poklesom počas spánku.



Obr. 3 Záznam TK uskutočnený Holterom

Pre výskyt obezity androidného typu, vysoký krvný tlak, hypercholesterolémiu a hypertriacylglycerolémiu a so zvýšenou hladinou glukózy nalačno bol pacient odoslaný do odbornej diabetologickej ambulancie na ďalšie vyšetrenia.

Otázky a úlohy

- 1) Definujte syndróm inzulínovej rezistencie
- 2) Vysvetlite, ako sa môže hyperinzulinémia podieľať na zvyšovaní krvného tlaku
- 3) Aké dôsledky na organizmus ako celok môže mať kombinácia vysokej hladiny lipidov a vysoký krvný tlak? Aký typ cievnych komplikácií by sme u daného pacienta očakávali?
- 4) Znamená nález hladiny glukózy 8,4 nalačno že pacient má diabetes?
- 5) Definujte vzťahy medzi obezitou – inzulínovou rezistenciou a hypertenziou

Kazuistika 2

Pacient je 56 ročný muž, lieči sa na DM typ 2, berie lieky a je na diéte. V poslednom období sa sťažuje na bolesti hlavy, slabosť, smäd, a časté močenie. Ťažkosti sa zhoršili po dopravnej nehode, pred dvoma dňami, ktorej bol účastníkom. **Objektívne vyšetrenie**

- pacient sa intenzívne potí, má teplú, dobre prekrvenú kožu
- má objektívne znaky dehydratácie, znížený kožný turgor, suchý jazyk a sliznice
- je z neho cítiť zápach acetónu
- TK je 100/60, pulz 110/min

Laboratórne vyšetrenie

pH = 7,19	Na = 130 mmol/l
Pa CO ₂ = 5,0 kPa	K = 6,9 mmol/l
HCO ₃ ⁻ = 12 mmol/l	Cl = 112 mmol/l
BE = -7mmol/l	glukóza = 30 mmol/l

Otázky a úlohy

- 1) Ktoré laboratórne hodnoty sa odlišujú od fyziologických?
- 2) Na akú komplikáciu diabetu poukazujú uvedené symptómy, objektívne zistenia a laboratórny nález? Ako by ste vysvetlili výskyt tejto komplikácie u diabetika s DM typ 2?
- 3) Prečo je hladina CO₂ znížená?
- 4) Analyzujte, aké mechanizmy sa podieľajú na zmene hladín Na, K a Cl v tomto konkrétnom prípade.
- 5) Ako by bolo možné určiť, či sa do kompenzácie metabolickej acidóza zapojili aj renálne mechanizmy?