Patofyziologie jater

Ikterus

= žloutenka

= žluté zbarvení kůže, sliznic a skléry dané zvýšeným množstvím bilirubinu

Hyperbilirubinemie

- nekonjugovaná = nekonjugovaný bilirubin > konjugovaný, nepřítomnost bilirubinu v moči
- konjugovaná

Mechanismy vzniku

Hemolytický ikterus

Poruchy konjugace

Poruchy vychytávání v hepatocytech

Poruchy intrahepatální exkrece

Extrahepatální biliární obstrukce

Ikterus

	Hemolytický (prehepatální)	Hepatální ikterus	Obstrukční (posthepatální)
Barva kůže	žlutá	oranžová	nazelenalá
Bilirubin v krvi	nepřímý	přímý	přímý
Bilirubin v moči	-	+	+
Urobilinogen v moči	+	+	-
Moč	normální	tmavá	tmavá
Stolice	hypercholická	světlá	acholická
ALT, AST	normální	↑	norm. nebo ↑

přímý bilirubin = konjugovaný, reaguje s činidly přímo
nepřímý bilirubin = nekonjugovaný, ve vazbě na albumin, z níž se musí nejprve uvolnit, aby reagoval s činidly

Familiární nekonjugované hyperbilirubinemie

Gilbertův syndrom
- autosomálně recesivní dědičnost
- snížená glukuronizace bilirubinu
- kolísání hladiny bilirubinu, vzestup po zátěži
- benigní, pozor na hepatotoxické látky

Criglerův-Najjarův syndrom
- autosomálně recesivní dědičnost
- defekt konjugace v játrech
- typ I: konjugace chybí zcela, nutná transplantace jater, jinak smrt v dětství
- typ II: zachovaná minimální konjugační aktivita, lze se dožít dospělosti

Familiární konjugované hyperbilirubinemie

Dubinův-Johnsonův syndrom

- autosomálně recesivní dědičnost
- poruchy přenašečového systému ve žlučových kanálcích
- chronická hyperbilirubinemie s intermitentním ikterem
- benigní

Rotorův syndrom

- benigní, nejasná patogeneze

Cholestáza

= omezení odtoku žluči

Intrahepatální
- hepatitidy, toxické poškození (alkohol), hormonální antikoncepce, sepse, rejekce transplantovaných jater, primární biliární cirhóza, primární sklerozující cholangiitida...

Extrahepatální
- mechanická obstrukce ve velkých žlučovodech
- cholelitiáza, nádory, striktury

Projevy
- projevy vyvolávajícího onemocnění
- ikterus
- acholická stolice
- steatorea
- malabsorpce, nedostatek vitaminů rozpustných v tucích
- svědění

Portální hypertenze

= zvýšený odpor v portálním řečišti

- **prehepatální** - obstrukce v. portae (v celém p. řečišti) nebo některého z jejích přítoků (část p. řečiště) - trombóza, útlak nádorem
- **hepatální** - změny v jaterním parenchymu - zejm. jaterní cirhóza
- **posthepatální** - trombóza venae hepaticae (Buddův-Chiariho syndrom), pravostranné srdeční selhání

Důsledky: vzestup tlaku v portálním řečišti

→ filtrace tekutiny z cév (transsudát) → **ascites** = tekutina v peritoneální dutině

→ městnání krve v orgánech drenovaných přítoky v. portae → **splenomegalie** (→ hypersplenismus), **poruchy funkce GIT** (poruchy trávení a vstřebávání, eroze sliznice, ↑ propustnost pro bakteriální toxiny)

→ **portokavální zkraty**

- caput Medusae
- konečník → hemoroidy
- jícnové varixy → nebezpečné krvácení

→ portokavální shunt → do systémové cirkulace látky z GIT, které by byly metabolizovány játry (i nežádoucí účinek uměle vytvořených shuntů)

Jaterní selhání

= funkční nedostatečnost jater

- akutní
- chronické

Příčiny:

Kterákoliv choroba poškozující velkou část jaterního parenchymu (rezerva)

+ případně zhoršení vysokým příjmem bílkovin, krvácením do GIT, infekcí (větší nároky)

Patogeneze:

- Snížená kapacita jaterních funkcí
- Portokaválni zkraty - výraznější u chronického selhání → část krve z GIT obchází játra

Jaterní selhání

Projevy a následky:

- únava, nevolnost
- ikterus
- koagulopatie, trombocytopenie (z hypersplenismu)
- zpomalená inaktivace některých hormonů
- poruchy vodní a iontové homeostázy
- anemie (krvácení, hypersplenismus, ↓ vstřebávání vitaminů, poškození kostní dřeně, hemolýza)
- porucha jater jako glukostatu
- hypoproteinemie
- **hepatální edém, ascites**
  - ↓ onkotického tlaku, sekundární hyperaldosteronismus s retencí tekutin, příp. podíl portální hypertenze
- tachykardie, hyperkinetická cirkulace
- endotoxiny ze střeva → aktivace makrofágů → NO → vazodilatace a hyperkinetická cirkulace ve splanchniku → zhoršení portální hypertenze
- **hepatorenální syndrom**
- **jaterní encefalopatie**

Jaterní encefalopatie

= neurologické a psychické projevy akutního nebo chron. jaterního selhání

- obvykle reverzibilní
- toxické působení látek stoupajících při jaterní nedostatečnosti:
  - amoniak, merkaptany, fenoly, MK s krátkým řetězcem

  → patrně vliv na nervový přenos (↑ GABAergní přenos), porucha hematoencefalické bariéry, ↓ aktivity Na^+/K^+-ATPázy
- edém mozku
- značná variabilita, i u jednoho pacienta proměnlivost během času
- flapping tremor, poruchy spánku (inverze), kolísání nálady, apatie, zmatenost, spavost až kóma, hyperreflexie, později naopak hyporeflexie a hypotonie svalů, křeče

Jádrový ikterus

Hepatorenální syndrom

= funkční selhání ledvin provázející jaterní onemocnění

- V ledvinách žádné nebo minimální morfologické změny
- Až u ¾ nemocných v terminálních stadiích chronického selhání jater
- Důsledek oběhových změn

arteriální vazodilatace ve splanchniku → aktivace sympatiku, systému renin-angiotenzin-aldosteron, ADH → vazokonstrikce v ledvinách → ↓ perfuse ledvin, nerovnováha produkce vazokonstrikčních a vazodilatačních působků → ↓ glomerulární filtrace, hypoxie ledvin → narušení i fce tubulů

Jaterní cirhóza

= difúzní přestavba jater

- ireverzibilní
- zmnožení vaziva, zánik hepatocytů, jejich regenerace se změnou struktury tkáně → nodulární přestavba

  → poruchy průtoku krve játry, úbytek funkční tkáně jater

  → jaterní insuficience, portální hypertenze

  → riziko karcinomu jater

Příčiny:

- alkoholismus a jiné hepatotoxické látky
- hepatitidy
- dlouhotrvající obstrukce žlučových cest (sekundární biliární cirhóza)
- primární biliární cirhóza - autoimunitní onemocnění
- chronické srdeční městnání → kardiální cirhóza

Jaterní cirhóza

Patogeneze:

- Nekróza hepatocytů
- Nemožnost regenerace ad integrum
- Regenerace zbývající jaterní tkáně v podobě uzlů
- Deformace sinusoid
- Náhrada vazivem
- Chaotická přestavba struktury jater
- Vznik zkratů mezi portálním řečištěm a venózním odtokem z jater

  → krev míjí funkční hepatocyty
- Útlak cév zmnoženým vazivem a uzly jaterní tkáně → zhoršení perfuse jater a portální hypertenze

Alkoholické poškození jater

= jedna z hlavních příčin poškození jater
pravidelný příjem alkoholu 40 - 80 g/den (=3-6 piv, cca 0,5 l vína) u mužů, 20 - 40 g u žen po dobu 10 let

Alkohol zvyšuje tvorbu laktátu, kys. močové, triglyceridů, volných radikálů, brzdí glukoneogenezi

Alkoholická steatóza
- reverzibilní
- ukládání tuku v jaterních buňkách - ↑ produkce a ↓ β-oxidace MK
- zpravidla bez potíží

Alkoholická steatohepatitida
- steatóza + nekróza hepatocytů, proliferace žlučových vývodů s cholestázou
- akutní forma po alkoholickém excesu

Alkoholická cirhóza
- ireverzibilní

Hepatitidy

Autoimunitní hepatitidy

- řada typů, genetická predispozice + spouštěcí faktor (např. infekce)

Virové hepatitidy

Patofyziologie metabolismu

Poruchy metabolismu

- **Poruchy GIT** → poruchy trávení a vstřebávání
- **Poruchy exokrinních žláz GIT** (slinné žlázy, pankreas...)
- **Onemocnění jater**
- **Endokrinopatie**
- **Enzymopatie** - často dědičné

Poruchy metabolismu sacharidů

Potrava: polysacharidy, disacharidy, monosacharidy

Štěpení ve střevě → monosacharidy → resorpce

V krvi: glukóza

fruktóza, galaktóza

Glukóza = nejsnáze využitelný zdroj energie (mozek!)

Aerobní glykolýza

→ pyruvát → acetyl-CoA → citrátový cyklus

1 glukóza → 32 ATP

Anaerobní glykolýza - zdroj energie při nedostatku kyslíku

→ pyruvát → laktát → acidóza

1 glukóza → 2 ATP

Glykemie

Normální glykemie:
plná krev: 3,9 - 5,6 mmol/l
plasma: 4,2 - 5,6 (6,1) mmol/l

Glykemie = výsledek procesů:
příjem a vstřebávání v GIT, glukoneogeneze (játra), štěpení glykogenu (játra)
X
utilizace tkáněmi, syntéza glykogenu, konverze v mastné kyseliny
↘
pokud nasycena kapacita glykogenu

hlavní glukostat = játra

Hormonální regulace glykemie
- **Snížení:** inzulin
- **Zvýšení:** glukagon, glukokortikoidy, adrenalin, růstový hormon, T-hormony

Glukoneogeneze:
= tvorba glukózy z necukerných látek (laktát, glukogenní AK, glycerol)
- stimulace: glukokortikoidy, glukagon, katecholaminy, T-hormony

Hypoglykemie

= snížená hladina glukózy v krvi

→ ↑ sympatikus, katecholaminy, glukokortikoidy, glukagon, STH
→ snaha o normalizaci glykémie

- postprandiální hypoglykemie - reakce na jídlo, resp. jeho složky
- hypoglykemie bez souvislosti s jídlem

Projevy:
- hlad
- pocení, neklid, třes, tachykardie - z aktivace sympatiku
- únava, neostré vidění, zmatenost, poruchy vědomí (somnolence - kóma), křeče, až smrt - důsledek neuroglykopenie (< 2,2 mmol/l)

Příčiny hypoglykemie

Enzymopatie

- **Glykogenózy** = poruchy syntézy nebo štěpení glykogenu
  -játra / svaly / obojí - pokud problém v játrech → hypoglykémie

- **Poruchy glukoneogeneze**

- **Galaktosemie**
  -AR onemocnění, vznik patologických metabolitů
  → postprandiální hypoglykémie vyprovokovaná příjmem galaktózy, porucha jater, zaostávání v růstu a mentálním vývoji, katarakta
  -defekt několika enzymů → různé formy

galaktokináza, galaktózo-1-fosfát-uridyltransferáza, uridyldifosfátgalaktosa-4-epimeráza

galaktitol → katarakta

klasická galaktosemie:
galaktózo-1-fosfát → inhibice glykogenolýzy a glukoneogeneze → hypoglykémie

mírná forma až obdoba klasické galaktosemie

- **Hereditární intolerance fruktózy**
  -deficit fruktózo-1,6-bifosfát-aldolázy
  -hromadění fruktózo-1-fosfátu → inhibice glykogenolýzy a glukoneogeneze
  -postprandiální hypoglykémie - vyprovokovaná příjmem fruktózy

Příčiny hypoglykemie

Endokrinní poruchy

- Inzulinom - záchvaty výrazné hypoglykemie po námaze, déle po jídle
- Nedostatek glukokortikoidů - sklon k hypoglykémii při hladovění

Onemocnění jater

- Vázne doplňování glykémie z jaterního glykogenu
- Vázne glukoneogeneze

Léky

- Předávkování antidiabetiky - nejčastější příčina hypoglykemie
  -nepoměr dávky, příjmu potravy a fyzické aktivity

Alkohol

- Blokuje glukoneogenezi

Příčiny hypoglykemie

Alimentární hypoglykemie

- Zrychlené vyprazdňování žaludku (např. po resekci žaludku) → postprandiální hyperglykemie, ↑ inzulin → hypoglykemie

Hladovění

- Glykémie držena dlouho při dolní hranici normy (glukoneogeneze)

Fyzická aktivita

Hyperglykemie

= zvýšená hladina glukózy v krvi

Příčiny:

- nedostatek inzulinu
- inzulinová rezistence
- přívod sacharidů
- ↑ glukokortikoidy (Cushingův syndrom)
- ↑ glukagon (glukagonom)
- ↑ STH (akromegalie)
- ↑ adrenalin (feochromocytom)
- ↑ T-hormony - krátce po požití sacharidů, pak prudký pokles (hypertyreóza)
- stres - ↑ katecholaminy, glukokortikoidy

Hyperglykemie

→ ↑ osmolality ECT
→ ztráty glukózy močí (renální práh = 10 mmol/l) → osmotická diuréza, ztráta energie, riziko močových infekcí

Akutní příznaky: polyurie, žízeň, projevy dehydratace, poruchy vědomí

Dlouhodobá hyperglykémie
- viz projevy diabetes mellitus
(DM - důsledek hyperglykémie + další metabolické změny, včetně snížené utilizace glukózy a glykace proteinů)

Glukóza ve tkáních
- vstup do buněk nevyžadujících inzulin (nervová tkáň, cévy, ledviny, čočka)
→ sorbitol → katarakta, neuropatie

Glykace proteinů

Hyperglykemie

Glykace (glykosylace) proteinů

- přímo závisí na hladině glukózy a době jejího působení
- časné produkty glykace
  - vazba glukózy na aminoskupinu proteinů
  - reverzibilní
- pozdní produkty glykace (AGE = advanced glycation endproducts)
  - v proteinech, lipidech, nukleových kyselinách
  - propojení molekul (síťování) v kolagenu - změny mechanických vlastností tkání, včetně tepen → podíl na vzniku angiopatie
  - AGE stimulují produkci cytokinů → zmnožení vaziva v cévní stěně
- glykace LDL = modifikace LDL → ↓ odstraňování přes LDL receptor v játrech
  → vazba LDL v cévní stěně
- glykace hemoglobinu - hodnocení kompenzace DM

Diabetes mellitus

= úplavice cukrová
= skupina metabolických poruch, jejichž společným znakem je hyperglykemie

Glykemie nalačno
≥ 7 mmol/l (v žilní plasmě) = diabetes
5,6 - 6,9 mmol/l = hraniční glykemie

Orální glukózový toleranční test (oGTT, 75 g glukózy ve 250 ml vody)
Porušená glukózová tolerance
= glykemie nalačno ≤ 7 mmol/l, ve 120. min oGTT 7,8 - 11,0 mmol/l
Potvrzení diabetu = glykemie ve 120. min oGTT > 11,0 mmol/l

C-peptid - ukazatel produkce inzulinu

Glykovaný hemoglobin - ukazatel kompenzace DM v předchozích 6-8 týdnech

Vyšetření moči
- Glykosurie - při glykémii > 10 mmol/l - renální práh glukózy
- Ketonurie

Nález komplikací DM

Obecná patogeneze diabetes mellitus

Základní mechanismy vzniku

- Nedostatek inzulinu
- Rezistence k inzulinu
- Působení hyperglykemizujících faktorů (hormony, léky) - antiinzulinový efekt, tj. de facto inzulinorezistence

Patogeneze - absolutní/relativní nedostatek inzulinu

- Hyperglykemie
  → glukóza osmoticky aktivní → **↑ osmolalita ECT**
  → voda z ICT do ECT
  → osmotická diuréza → ztráty vody a iontů → **↓ ECT** → **↑ osmolalita ECT**
  → deplece K^+ a Na^+

- Snížená utilizace glukózy → mobilizace náhradních zdrojů
  → katabolismus - proteolýza, lipolýza (↑ volné MK, VLDL), glykogenolýza
  → glukoneogeneze z uvolněných AK
  → ketogeneze → acidóza

Klasifikace diabetes mellitus

- (Hraniční porucha glukózové homeostázy - porucha glukózové tolerance - předstupeň DM)

- Diabetes mellitus typ 1
  -autoimunitně podmíněný
  -idiopatický
- Diabetes mellitus typ 2 - nejčastější (> 90 %)
- MODY = Maturity-Onset Diabetes of the Young
- Geneticky podmíněné rezistence k inzulinu (např. inzulinová rezistence typu A)
- Genetické syndromy provázené diabetem (Downův, Klinefelterův, Turnerův, Prader-Williho sy)
- Sekundární diabetes při poškození pankreatu
- Gestační diabetes
- Endokrinopatie (hyperkortizolismus = steroidní diabetes, akromegalie, glukagonom, hypertyreóza, feochromocytom)
- Diabetes vyvolaný léky a chemikáliemi (glukokortikoidy, thiazidy, diazoxid, pentamidin)
- Infekce (rubeola, cytomegalovirus)

Obecné projevy DM

- Plynou z hyperglykemie a jejích důsledků, snížené utilizace glukózy a jejích důsledků (diabetický syndrom)

- žízeň, polydipsie ← hyperosmolalita
- polyurie, časté noční močení ← osmotická diuréza
- únava, slabost
- změny tělesné hmotnosti
- změny zrakové ostrosti - změny osmolality v optickém aparátu oka

Významnými projevy DM jsou jeho akutní a chronické komplikace.

Diabetes mellitus 1. typu

= juvenilní = závislý na inzulinu

- Postupný zánik β-buněk pankreatu (inzulitida)
  - zpravidla autoimunita (průkaz autoprotilátek), idiopaticky (bez auto-Ig)

→ snížená produkce inzulinu

- Hyperglykemie při poklesu β-buněk pod 10 - 20 %
- Zpravidla normální citlivost na inzulin, později možnost rozvoje rezistence
- Zpravidla rychlejší rozvoj než DM 2 → nápadnější základní příznaky od počátku (žízeň, polydipsie, polyurie, hubnutí)

LADA (latent autoimmune diabetes in adults)

= varianta DM 1 s atypickým průběhem

- nástup v dospělosti, pozvolnější progrese, mírnější projevy → dif. dg. DM 2

Diabetes mellitus 1. typu

Příčiny a rizikové faktory DM 1 - multifaktoriální

- Genetická predispozice (polygenní) - asociace s některými alelami genů MHC
- Virová infekce, toxiny, látky (alergeny) z potravy (bílkovina kravského mléka?)

Virová infekce → nespecifické postižení β-buněk → uvolnění proinzulinu, dekarboxylázy kys. glutamové (GAD) aj. intracelulárních látek = autoantigeny → autoimunitní zánět

- stanovení protilátek (např. anti-GAD) v dg. - zejm. na počátku, i před manifestací DM, pak titr klesá

Diabetes mellitus 2. typu

- Rezistence k inzulinu, později i pokles sekrece inzulinu

Vývoj: Inzulinová rezistence → kompenzace hyperinzulinemií → přestává stačit, dále klesá sekrece inzulinu → hyperglykemie = DM

- V dospělém věku
- Pozvolnější rozvoj → základní projevy méně výrazné (únava, žízeň), dg. často při preventivním vyšetření nebo až dle komplikací
- Často obezita

Diabetes mellitus 2. typu

Příčiny a rizikové faktory DM 2 - multifaktoriální

- Genetická predispozice
- Obezita
- Přejídání
- Nedostatek fyzické aktivity

Souvislost s metabolickým syndromem

Hypotetické mechanismy rezistence?

- rezistin produkovaný tukovou tkání (obezita)
- down-regulace inzulinových receptorů v reakci na hyperinzulinemii (přejídání)
- hormony s antiinzulinovým efektem (glukokortikoidy, katecholaminy - stres)

MODY

= Maturity-Onset Diabetes of the Young

- Monogenně podmíněné formy diabetes mellitus, autosomálně dominantní (semidominantní - horší u homozygotů)
- v ČR cca 3-5 % diabetiků
- MODY 1-11
- mutace genů ovlivňujících regulaci inzulinové sekrece
- nejčastější MODY 2 - mutace genu pro glukokinázu (játra, pankreas), mírný diabetes

Gestační diabetes

= těhotenský diabetes

- Nově se objevuje v těhotenství, v šestinedělí spontánně mizí
- Pokud DM vzniklý v těhotenství přetrvává i po porodu = DM 1, DM 2

Rizikové faktory

- gestační DM nebo DM 2 v rodinné anamnéze
- vyšší věk
- komplikace v předchozích těhotenstvích (potraty, velký plod > 4 kg)
- obezita
- nedostatek fyzické aktivity

Patogeneze

- inzulinová rezistence od konce 1. trimestru - ochrana před hypoglykemií za zvýšených metabolických nároků

→ nutno zvýšit sekreci inzulinu, při omezené rezervě kapacity β-buněk nestačí → DM

→ riziko pozdějšího rozvoje DM 2

Gestační diabetes

Komplikace ze strany matky

- hypertenze
- preeklampsie
- hepatopatie

Komplikace ze strany plodu

- diabetická fetopatie
    - velká porodní hmotnost → riziko porodních komplikací
    - nezralost plic
    - zmnožení erytrocytů
    - hypoglykemie
    - pravděpodobnější obezita

Sekundární DM při poškození pankreatu

- Akutní nebo chronická pankreatitida
- Resekce pankreatu
- Cystická fibróza

Destrukce (odstranění) tkáně pankreatu včetně Langerhansových ostrůvků
→ nedostatek inzulinu

→ též nedostatek glukagonu → vyšší citlivost k inzulinu
→ labilní glykemie, sklon k hypoglykemii

Nebývá inzulinová rezistence

Akutní komplikace diabetu

Diabetické kóma
- ketoacidotické
- hyperosmolární

Hypoglykemické kóma - komplikace terapie = nepřiměřená terapie

Ketoacidotické kóma

- Hromadění ketolátek

→ ketoacidóza, ketonurie, aceton v dechu, příp. Kussmaulovo dýchání

- Akutní, život ohrožující komplikace zejm. DM 1
- U DM 2 i malé množství inzulinu stačí zabránit hromadění ketolátek

acidóza → H^+ do buněk → K^+ z buněk → ↑ aldosteron → ↑ vylučování K^+ → deplece K^+ v organismu

Mnohdy vyprovokováno přidruženou nemocí (např. infekce)

Ketolátky = acetacetát, β-hydroxybutyrát, aceton

- v krvi < 0,2 mmol/l
- denně vyloučeno močí < 1 mg
- vznik v mitochondriích hepatocytů
- produkt náhradní cesty regenerace acetyl-CoA
  - zvýšená tvorba acetyl-CoA zvýšeným obratem β-oxidace
  - snížená regenerace v citrátovém cyklu, jehož kapacita klesá - omezené doplňování anaplerotickými spoji

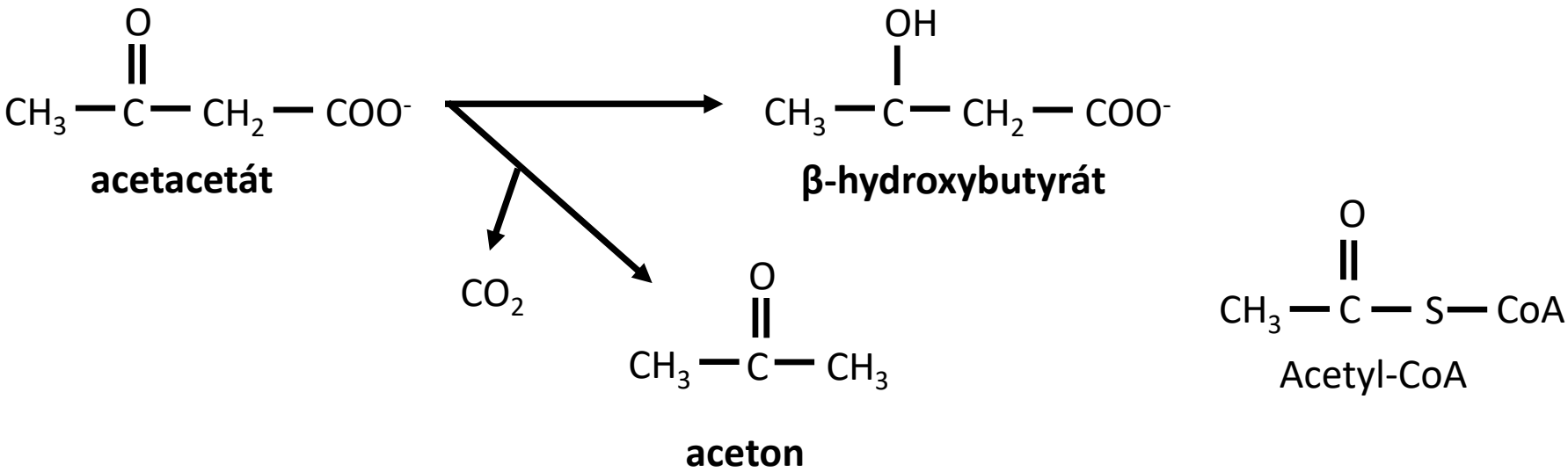
Ketoacidotické koma - původ ketolátek

β-oxidace:

acyl [n x C] -CoA + CoA

acyl [(n-1) x C]-CoA + acetylCoA → Citrátový cyklus → regenerace CoA

acetacetyl-CoA + acetyl-CoA + H_2O → **acetacetát** + acetyl-CoA + CoA



Hyperosmolární kóma

Hyperglykemie
→ ↑ osmolalita
→ osmotická diuréza → ztráta vody a minerálů

Projevy:
- polyurie, žízeň
- projevy hypovolémie, hypotenze
- zmatenost, poruchy vědomí až koma

Dehydratace → ↑ hematokrit, urea, kreatinin
Ketolátky negativní
Na^+ ↑, ↓ nebo norm.

Chronické komplikace diabetu

Důsledek hyperglykemie, dalších metabolických změn provázejících DM (dyslipidemie), ale i kolísání glykemie.

Pozor: při velmi kolísající glykemii může být glykovaný hemoglobin normální.

Na mnoha chronických komplikacích DM se podílí **diabetická angiopatie**.

DM →
riziko IM, CMP, ICHDK
neuropatie
nefropatie
retinopatie
diabetická noha

Chronické komplikace diabetu

Diabetická angiopatie
hyperglykémie → ↑ průnik glukózy do cévní stěny nezávisle na inzulínu → **glykace proteinů, vznik sorbitolu, oxidační stres** → **endoteliální dysfunkce**, zmnožení vaziva
↑ koagulačních faktorů, ↓ fibrinolytické aktivity (↓ uvolňování aktivátoru plasminogenu z endotelií, ↑ PAI), změny trombocytů

- **Makroangiopatie**
  - hyperglykémie + dyslipidémie → akcelerace aterosklerózy
  - glykace a peroxidace lipoproteinů → vychytávání makrofágy → pěnové buňky, ateromové pláty
    → komplikace aterosklerózy (+ změny hemokoagulace a fibrinolýzy):
    ICHS, ICHDK, CMP...
    Ateroskleróza stejná jako u nediabetiků, ale postupuje rychleji.

- **Mikroangiopatie**
  - ztluštění bazální membrány kapilár, zánik endotelií, ↑ propustnosti stěny
  → diabetická nefropatie, retinopatie, neuropatie

Chronické komplikace diabetu

Diabetická nefropatie
- nejčastější příčina chronického renálního selhání
- nejprve glomerulární hyperfiltrace z dilatace vas afferens
- proteinurie
- ztluštění bazální membrány, expanze mesangia, obliterace průsvitu kapilár
- skleróza glomerulů

→ ↓ glomerulární filtrace, proteinurie, hypertenze
U diabetiků též častější ateroskleróza a. renalis

Diabetická retinopatie
→ poruchy vidění až slepota
- na podkladě mikroangiopatie

- **neproliferativní forma** - úbytek pericytů → mikroaneuryzmata, ↑ propustnost s exsudací proteinů a lipoproteinů, krvácení, okluze a mikroinfarkty
- **proliferativní forma** - patologická neovaskularizace a fibrotizace, krvácení do sklivce, odchlípení sítnice

Chronické komplikace diabetu

Diabetická neuropatie

- jedna z nejčastějších komplikací DM (> 50 %)

- **Mechanismy poškození nervu:**

- mikroangiopatie vasa nervorum - převažuje u fokálních neuropatií
- metabolické vlivy - převažují u symetrických neuropatií
- úžinové syndromy

Metabolické poškození nervu

- Hyperglykemie → více glukózy do buněk (Nervová tkáň nepotřebuje inzulin ke vstupu glukózy.) → sorbitol (enzymem aldózo-reduktázou) → fruktóza → deplece myoinositolu → ↓ aktivity Na^+/K^+-ATPázy, porucha axoplazmatického transportu → degenerace axonu
- Akumulace AGE v nervu
- Deficit trofických faktorů?
- Další mechanismy?

- apoptóza neuronů, segmentální demyelinizace

Chronické komplikace diabetu

- **Symetrické neuropatie**

Distální převážně senzitivní neuropatie
- snížení citlivosti vč. poruchy vnímání bolesti, ale zároveň může bolet

Proximální a distální motorická neuropatie

Akutní bolestivá

Autonomní neuropatie
- postižení vegetativního systému
- tachykardie, vymizení respirační arytmie, náhlá smrt
- poruchy motility jícnu, žaludku (gastroparéza), střeva (→ zácpa, průjem)
- porucha vyprazdňování močového měchýře → reziduum → močové infekce

- **Fokální neuropatie**

- jen určitá oblast (oblasti) nebo nerv - kraniální, trupová, končetinová, multifokální
- např. proximální amyotrofie - slabost pletencového svalstva, poruchy chůze, myalgie

Chronické komplikace diabetu

Diabetická noha
= postižení distálně od kotníku
- otlaky, vředy, nekróza, gangréna, ztráta končetiny
- neuropatie + angiopatie
- poruchy inervace interoseálních svalů → zhroucení nožní klenby → změna rozložení tlaku
- zhoršená trofika kostí

- **Diabetická noha neuropatická**
  - necitlivost → otlaky
  - noha růžová, teplá, periferní pulsace hmatné, změny kostí nohy
- **Diabetická noha angiopatická**
  - zhoršené prokrvení → ↓ trofika tkáně, ↓ odolnost k mechanickému poškození a infekci
  - noha lividní, chladná, periferní pulsace slabé, léze většinou na akrech, bolestivé
- **Diabetická noha smíšená**

Další komplikace diabetu

Hypertenze

Sklon k infekcím
- často mykózy
- zejm. infekce urogenitálního traktu, kožní infekce

Osteopenie
= snížení kostní denzity

Změny kolagenu
- důsledek glykace
- ztlušťování kolagenu
  → omezení pohybu v kloubech, kontraktury

Metabolický syndrom

= Reavenův syndrom = syndrom X = syndrom inzulinové rezistence

obezita androidního typu + inzulinová rezistence (postreceptorová) až DM2 + hypertenze + dyslipidemie

Rizikový faktor aterosklerózy a jejích komplikací

Diagnostická kritéria:

1. Centrální obezita s obvodem pasu u mužů ≥ 94 cm, u žen ≥ 80 cm
2. Přítomnost 2 ze 4 kritérií:
   - ↑ TAG ≥ 1,7 mmol/l nebo léčená dyslipidemie
   - ↓ HDL cholesterol < 1,03 mmol/l u ♂, < 1,29 mmol/l u ♀ (nebo léčba)
   - ↑ TK ≥ 130/85 mmHg nebo léčená hypertenze
   - ↑ glykemie ≥ 5,6 mmol/l nebo diagnostikovaný DM2

Etiologie:

- dědičná dispozice
- zevní faktory

Metabolický syndrom

Patogeneze

inzulinorezistence → hyperglykemie → hyperinzulinemie

Při překročení možnosti Langerhansových ostrůvků kompenzovat inzulinorezistenci hyperinzulinemií → DM2

Volné MK z viscerálního tuku zvyšují hladinu inzulinu

Hyperinzulinemie + volné MK → stimulace tvorby VLDL → hypertriacylglycerolemie

Hyperinzulinemie → stimulace ukládání tuku v tukové tkáni

Další poruchy metabolismu sacharidů

Galaktosémie

Fruktosurie

- relativně benigní

Intolerance fruktózy

Deficit laktázy

Glykogenózy

Poruchy metabolismu lipidů

Poruchy trávení a vstřebávání tuků

Gaucherova nemoc
Niemannova-Pickova nemoc
Tayova-Sachsova nemoc
Krabbeho nemoc
Fabryho nemoc

Hyperlipidemie, dyslipidemie

Hyperlipidemie, dyslipidemie

Hyperlipoproteinemie = vyšší hladina některého z lipoproteinů
Hyperlipidemie = vyšší hladina cholesterolu nebo triacylglycerolů (hypercholesterolemie, hypertriacylglycerolemie, kombinace) - důsledek hyperlipoproteinemie
Dyslipoproteinemie, dyslipidemie = změna koncentrace lipoproteinů, lipidů podporující aterosklerózu

celkový cholesterol: < 5,0 mmol/l
LDL cholesterol: < 3,0 mmol/l
triglyceridy < 1,7 mmol/l
Přísnější hodnoty pro lidi s kardiovaskulárními riziky

Následky:
- ateroskleróza a její komplikace
  - vliv hladiny LDL + modifikace LDL: oxidace (kouření!), glykace (DM)
- pankreatitida

Hyperlipidemie, dyslipidemie

Klasifikace

- Hypercholesterolemie
- Smíšená, kombinovaná HLP (↑ Ch i TG)
- Hypertriglyceridemie

Původ

- **Primární** - dědičné
- **Sekundární** - důsledek jiné nemoci (endokrinopatie, nefrotický syndrom)
- **Multifaktoriální** - genetická dispozice + zevní faktory (strava, životní styl...)

Hyperlipidemie, dyslipidemie

Familiární hypercholesterolemie
- dědičná choroba
- zvýšená hladina cholesterolu
- norm. nebo hraniční TAG
- poruchy/snížení LDL receptoru

- **Homozygoti** (1:1 000 000) - závažnější
  - cholesterol až 30 mmol/l
  - smrt na IM do 20 let věku
  - šlachové a kožní xantomy v dětství

- **Heterozygoti** (1:500) - mírnější
  - šlachové xantomy, arcus senilis corneae, xanthelasma palpebrarum ve 30 letech
  - ICHS ve věku 30-50 let

Hyperlipidemie, dyslipidemie

Familiární defekt apoB-100
- dědičná choroba, mutace (substituce) v genu pro apoB-100
  → neschopnost vazby LDL na LDL receptor → ↑ hladina LDL i celkového ch.
- klinický obraz podobný familiární hypercholesterolemii

Polygenní hypercholesterolemie
- genetická predispozice + zevní faktory

Familiární hypertriacylglycerolemie
- autosomálně dominantně dědičná
- ↑ riziko ICHS, ICHDK
- nutná dieta s omezením nejen tuků, ale i cukrů a alkoholu

Familiární kombinovaná hyperlipidemie
- nejčastější dědičná porucha metabolismu lipidů (1/50-100)
- ↑ cholesterolu a/nebo triacylglycerolů
- ↑ sekrece VLDL játry
- ↑ riziko ICHS, často obezita, metabolický syndrom

Hyperlipidemie, dyslipidemie

Sekundární hyperlipoproteinemie

- DM
- Hypotyreóza
- Nefrotický syndrom
- Chronické selhání ledvin
- Primární biliární cirhóza
- Alkoholismus
- Léky (glukokortikoidy, diuretika, β-blokátory)

Familiární abetalipoproteinemie

- Defekt syntézy apoproteinu B

→ chybí chylomikra, VLDL, LDL → malabsopce tuků

Poruchy metabolismu proteinů a aminokyselin

Proteiny a výživa

- esenciální AK
- proteinová malnutrice = kwashiorkor - pozvolný rozvoj, únava, podrážděnost nebo letargie, zpomalení růstu, úbytek svalové hmoty, imunodeficience, hypoproteinemický edém a ascites, anemie, suchá kůže
- katabolismus bílkovin → kyseliny, zátěž dusíkem

Dusíková bilance

- Pozitivní = anabolismus - růst, těhotenství, rekonvalescence, anabolika
- Negativní = katabolismus - podvýživa, imobilita, kachektizace

Hypoproteinemie

Poruchy metabolismu proteinů a aminokyselin

Fenylketonurie
= porucha hydroxylace fenylalaninu na tyrozin
- defekt fenylalaninhydroxylázy
- autosomálně recesivní dědičnost
- abnormální metabolity fenylpyruvát, fenylacetát
- poškození nervového systému u dětí - působení metabolitů nebo přímo fenylalaninu?
- hypopigmentace (melanin z tyrozinu)
- léčba: dieta bez fenylalaninu

Hyperhomocysteinemie
Homocystein dáván do souvislosti s aterosklerózou

Albinismus
Alkaptonurie
Cystinurie
Hartnupova choroba

Poruchy metabolismu purinů

- součást nukleotidů

Hyperurikemie
= zvýšená koncentrace kys. močové = konečný produkt metabolismu purinů

- Primární - metabolická porucha patrně s ↑ tvorbou kys. močové
- Sekundární - katabolické stavy, rozpad nádoru, selhání ledvin, thiazidová diuretika, příjem purinů v potravě (maso mláďat), součást metabolického syndromu

Kys. močová rozpustná při alkalickém pH → lepší vylučování při alkalické moči

Dna (arthritis uratica)
hyperurikemie → krystalky kys. močové v oblasti kloubů → fagocytóza, zánět
- akutní záchvaty, později chronické záněty a poškození kloubů

KONEC