

Univerzita Karlova v Praze
Pedagogická fakulta
Katedra biologie a environmentálních studií

Dědičná složka cukrovky II. typu

Bakalářská práce

Autor: Kristýna Svobodová

Vedoucí práce: Mgr. Edvard Ehler, Ph.D.

2013

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně pod vedením
Mgr. Edvarda Ehlera, Ph.D. s vyznačením všech použitých pramenů a spoluautorství.

Souhlasím se zveřejněním bakalářské práce podle zákona č. 111/1998 Sb.,
o vysokých školách, ve znění pozdějších předpisů.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti
vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, ve znění pozdějších předpisů.

Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s uložením své bakalářské/diplomové práce v databázi Theses.

V Praze dne 26.6.2013

.....

Kristýna Svobodová

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala Mgr. Edvardu Ehlerovi, Ph.D. za jeho rady, vedení a v neposlední řadě za ochotu, se kterou odpovídal na všechny mnou kladené dotazy.

Abstrakt

Bakalářská práce Dědičná složka cukrovky II. typu je složena z několika kapitol. Větší část je pojata obecnou charakteristikou diabetu, diagnostikou a patogenezí. Práce však obsahuje i krátké shrnutí historie diabetu. Poslední dvě kapitoly jsou už věnovány pouze genetice. Jsou zde uvedeny nejen poznatky doposud získané, ale také cíle budoucích výzkumů. Zajímavou podkapitolou jsou i genetické studie na různých kontinentech, tedy studie různých etnik.

Klíčová slova

Diabetes mellitus I., Diabetes mellitus II., onemocnění, genetika, gen, lokus, celogenomové asociační studie, dědičnost

Abstract

The bachelor thesis The genetics of type II diabetes is compound of several chapter. The major part is general characteristic of diabetes, diagnostics and pathogenesis. The thesis includes history of diabetes too. The last two chapters are focus on genetics. There are many knowledges which have been gained so far and objects future studies. Very interesting is chapter about genetics studies in variol continents, studies of ethnic groups.

Key words

Diabetes mellitus I., Diabetes mellitus II., disease, genetics, gen, locus, genome-wide association studies, heritability

Obsah

1. Úvod.....	8
2. Historický přehled diabetes mellitus II. typu.....	10
3 Charakteristika diabetes mellitus II. typu.....	13
3.1 Přísun a odsun glukózy.....	13
4. Hormony pankreatu.....	15
4.1. Inzulin.....	15
4.1.1. Sekrece a účinky inzulinu.....	18
4.2. Glukagon.....	20
4.2.1. Sekrece a účinky glukagonu.....	21
4.3. Somatostatin.....	23
4.3.1 Stimulace a účinky somatostatinu.....	23
5. Klasifikace a diagnostika diabetu.....	24
5.1 Diabetes mellitus I. typu.....	25
5.2 Diabetes mellitus II. typu.....	26
5.3 Klasifikace a diagnostika v praxi.....	28
6. Patogeneze DM.....	31
6.1 Patogeneze a průběh DM I. typu.....	31
6.1.1 Faktory zevního prostředí u DM I. typu.....	32
6.1.2 Autoimunní inzulitida.....	32
6.2 Patogeneze DM II. typu.....	33
6.2.1 Inzulinová rezistence.....	34
7. Dědičnost diabetes mellitus.....	35
7.1 Monogenní formy diabetu.....	36
7.1.1 Monogenní formy DM I. typu.....	37
7.1.2 Mody.....	37
7.1.3 Mitochondriální dědičnost diabetu.....	38
7.1.4 Monogenní syndromy zahrnující diabetes.....	39
7.1.5 Spojitost s běžnými formami diabetu.....	39
7.2 Dědičnost DM I. typu.....	40
7.3 Genetika DM II. typu.....	42
8. GWAS.....	44

8.1 Genetika v období před GWAS.....	44
8.2 GWAS éra a DM II. typu.....	45
8.3 GWAS mimo evropskou populaci.....	48
8.4 Budoucnost GWAS.....	49
Diskuze.....	51
Závěr.....	53
Seznam literatury.....	55
Internetové zdroje.....	56
Příloha č. 1.....	57
Příloha č. 2.....	58

1 Úvod

Diabetes mellitus je onemocnění, které čím dál tím více trápí lidi na celém světě. Zvláště za posledních pár let na sebe toto onemocnění hodně upozornilo.

Za následek to má nejen dnešní uspěchaná doba, nezdravý životní styl, sedavá zaměstnání a málo pohybu, ale také genetické predispozice jedince. První zmínka o této nemoci pochází z roku 1550 před Kristem. Diabetes se tedy zdá být chorobou již poměrně dobře prozkoumanou. Víme toho mnoho o hormonech a jejich sekreci, což hraje velmi důležitou roli u tohoto onemocnění. Mnoho je toho napsáno také o patogenezi, léčbě, o různých komplikacích a speciálních problémech postihujících právě pacienty s touto chorobou. Publikována byla také spousta knih, které radí diabetikům, jak se stravovat, hýbat a jinak se vypořádat s tímto postižením. V knihovnách najdeme také spousty jídelníčků pro diabetické pacienty.

Čeho je však opravdu nedostatek, jsou publikace zabývajících se genetikou diabetu. Není se však čemu divit. Že genetika a genetická predispozice bude mít velký vliv na různá onemocnění, bylo předpokládáno již dávno. Vzhledem k tomu, že se určitá onemocnění objevovala opakovaně u mnoha generací rodin, začali vědci přikládat genetice větší roli a význam. Dříve se průzkum v oblasti genetiky zdál nemožný (u jednotlivých onemocnění), ale díky pokroku v genetických technologiích a v mapování lidského genomu můžeme říci, že posledních pár let je opravdu startem do nové éry, do éry genetiky.

Genetika diabetes má své počátky v druhé polovině 20. století a od té doby hlásí toto odvětví velký pokrok. Doposud je sice známo jen malé množství genů, které mají s tímto onemocněním spojitost, ale v budoucnu se toto množství jistě mnohonásobí.

Jako cíl mé práce jsem si stanovila právě ucelení aspoň malé části genetických faktů, které jsou prozatím známy. Popsat vývoj odkrývání různých genů, které jsou spojovány s tímto onemocněním. Ráda bych také zmínila genetiku výzkumu mezi jednotlivými populacemi. Dále shrnu hlavní a nejdůležitější informace k tomuto onemocnění. Zaměřením se rovněž na charakteristiku samotného diabetu a jeho typů. Dále věnuji kapitolu hormonům

ovlivňujících toto onemocnění s trochu chemickým nádechem. Shrnu také oblast diagnostiky a patogenezi nemoci.

Cíle mé práce:

-přehledně shrnout charakteristiku DM i s její historií

-rozlišit jednotlivé typy tohoto onemocnění s důrazem na příčinu vzniku nemoci

-popsat genetická hlediska DM, predispozice k tomuto onemocnění

-shrnutí genetiky DM doposud známé

2 Historický přehled diabetes mellitus II. typu

V úvodní kapitole své práce bych se ráda věnovala souhrnu dat, vztahujících se k našemu tématu. Pro mne nejzajímavější data budou sepsána níže a komplexní historický přehled bude vyobrazen v tabulce pod textem.

První dochovaná zmínka o mnou popisovaném onemocnění pochází dle Praktické diabetologie Vladimíra Bartoše, Terezy Pelikánové a kol. z poloviny 16. stol. př.n.l., kdy byla zachycena na papyru tzv. polyurická nemoc. Na papyru byla nemoc doslova popsána následovně: „maso a kosti se ztrácejí do moči“.

Další historický záznam pochází z druhého století, kdy Aretaeus z Kappadocie, jenž se problematikou rovněž zabýval, používá název „diabetes“. Roku 1674 pak T. Willis odlišuje diabetes od ostatních polyurických stavů, neboť „moč je podivuhodně sladká“. V roce 1776 je poprvé u nemocných diagnostikován cukr jak v krvi, tak i v moči. S touto novinkou přichází M. Dobson. O dvanáct let později přidává W. Cullen k onemocnění přívlastek mellitus. Důležitým zlomem je rok 1869, kdy P. Langerhans popisuje ostrůvky v pankreatu, ale nezná jejich funkci. Tyto ostrůvky dostaly později dle svého objevitele svůj název. Na konci devatenáctého století přicházejí O. Minkowski a J. von Mering s objevem po pankreatektomii psa, kdy zjišťují kauzální vztah mezi pankreatem a diabetem. Počátkem dvacátého století M. A. Lane rozlišuje v ostrůvkách buňky alfa a buňky beta a A. J. de Meyer dává hypotetickému hormonu snižujícímu cukr v krvi název inzulin. V roce 1926 J. J. Abel dosahuje krystalizaci inzulinu. F. Sanger v polovině dvacátého století dokázal odvodit molekulární strukturu inzulinu. Jak je patrné z uvedeného textu, je konec devatenáctého a posléze celé dvacáté století významný mezník v poznání onemocnění jako takového. V roce 1963 R. Foit, J. Syllaba a O. Dub se tak stávají zakladateli České diabetologické společnosti. Tři roky nato proběhla v americkém městě Minneapolis první transplantace pankreatu u diabetika. (podle Pelikánová Terezie, Bartoš Vladimír a kol., 2010)

Tabulka č. 1

Datum	Jméno	Událost
1550 př.n.l.	-	První zmínka o polyurické nemoci na egyptském papyru
2. stol.	Aretaues z Kappadocie	Použití názvu diabetes
1676	T. Willis	Zjišťuje, že moč je podivuhodně sladká
1776	M. Dobson	Nalézá v krvi a moči nemocných cukr
1787	W. Cullen	Přidává přívlastek mellitus
1855	C. Bernadr	Nalézá vztah mezi diabetem, játry a nervovým systémem
1869	H. D. Noys	Pozoruje retinitidu
1869	P. Langerhans	Popisuje ostrůvky v pankreatu, ale nezná jejich funkci
1870	E. Lanceraux	Rozlišuje dva typy diabetu: maigre a gras
1889	O. Minkowski a J. von Mering	Po pankreatektomii psa zjišťují kauzální vztah mezi pankreatem a diabetem
1907	M. A.Lanne	Rozlišuje v ostrůvkách buňky alfa a beta
1909	J. de Meyer	Dává hypotetickému hormonu snižujícímu cukr v krvi název inzulin
1920	M. Paulescu	V Bukurešti extrahoval z pankreatu „panceréine“ s účinkem jako inzulin
1921	F. Banting a Ch. Best	Získávají z pankreatu psa aktivní hormon snižující cukr v krvi a nazývají jej isletin
1926	J. J. Abel	Dosahuje krystalizaci inzulinu
1936	P. Kimmelstiel a C. Willson	Popisují diabetickou glomerulosklerózu

1936	H. C. Hagedorn	Zjišťuje prodloužení účinku inzulínu vazbou na protamin
1955	F. Sanger	Odvodil molekulární strukturu inzulínu
1956	S. A. Bermon a R. S. Yalowová	Zavedli metodu stanovení imunoreaktivního inzulínu v plasmě
1963	H. Keen a C. Chlouverakis	Stanovení mikroalbuminurie
1963	R. Foit, J. Syllaba a O. Dub	Zakládají Českou diabetologickou společnost
1966	-	První transplantace pankreatu u diabetika v americkém Minneapolis
1970	-	Metody stanovení C-peptidu v plasmě a moči
1986	-	Lidský inzulín metodou DNA rekombinace
1988	-	Analoga inzulínu
1990	S Baekkoskov	Stanovil protilátky proti glutamátdekarboxyláze (GAD)

3 Charakteristika diabetes mellitus II. typu

Jedná se o onemocnění, při kterém tělo není schopno hospodařit s glukózou. Chemicky se jedná o jednoduchý cukr, který je obsažen například v ovoci a to zejména v hroznovém vínu (odtud český název „hroznový cukr“). Chutí však nelze přirovnat ke klasickému cukru, který se používá v domácnostech. Kromě názvu „hroznový cukr“ se jí také říká „cukr krevní“ a to pro její neopomenutelný obsah v krvi. Život bez glukózy by totiž nebyl možný, vzhledem k tomu, že jejím rozkladem získává organismus energii potřebnou pro celkový chod a aktivitu. Jedná se tedy o nejdůležitější a nenahraditelnou zásobárnu energie pro každou buňku v těle. Glukóza je přiváděna do všech částí těla krví. Hladina tohoto jednoduchého cukru v krvi je u člověka stálá a buňky si dle své potřeby čerpají právě takové množství, jaké potřebují. Hladina neboli množství glukózy v krvi se nazývá glykémie a v souvislosti s diabetem se s tímto pojmem velice často setkáváme. Hodnota glykémie je uváděna v milimolech na litr (mmol/l). U zdravých jedinců neklesne hodnota cukru v krvi pod 3,3 mmol/l a nalačno nestoupne přes 6 mmol/l. Odběr krve nalačno v rámci glykémie má své opodstatnění, jelikož krátce po jídle je hladina glukózy v krvi vyšší. (podle Lebl Jan, 1998)

Udržování hladiny cukru v krvi má na starosti řada hormonálních, autoregulačních a neuroregulačních mechanismů, hlavním úkolem pak je zajištění rovnováhy mezi přísunem a odsunem glukózy z plasmy. (podle Ramaiah Savitri, 2005)

3. 1. Přísun a odsun glukózy

Jednou cestou je příjem z potravy. Sama glukóza nemusí mít vždy sladkou chuť. Většina potravin obsahuje glukózu v nějaké podobě, ať už v čisté podobě nebo ve složitějších látkách, ze kterých se musí nejprve uvolnit. Potrava se nejprve dostane do žaludku a dle svého tuhého či tekutého skupenství přechází po částech pomalu nebo rychleji do střeva, kde na ni působí trávicí šťávy. Tyto šťávy pak chemicky štěpí konkrétní části pozřené jídla a rozkládají je na jednoduché látky, mezi které patří samozřejmě i glukóza. Ta se ve střevě tvoří například

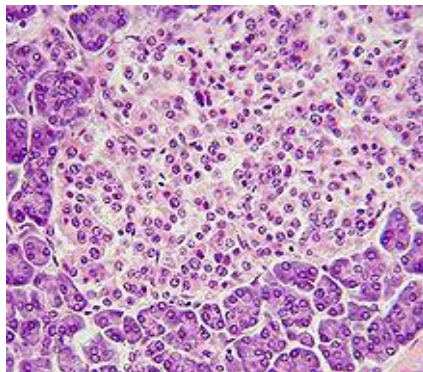
z pečiva, brambor, knedlíků, rýže, těstovin, mléka, ovoce, čokolády a dalších potravin. Takto uvolněná glukóza se ze střeva vstřebává do krve. Část vstřebaného cukru v krvi zůstává, koluje tak po celém těle a nabízí tak buňkám zdroj energie. Druhá část je v této chvíli považována za nadbytečnou a ukládá se z krve do zásob na dobu, kdy nepřijímáme potravu. Vrací se tedy do krve až, když je zapotřebí. (podle Lebl Jan, 2005)

Vzhledem k tomu, že je glukóza nezbytná k udržení energetického metabolismu a její příjem potravou není kontinuální, je přísun glukózy zajištěn také její tvorbou v organismu, zejména ve stavu nalačno. Jedná se o tkáň, jako jsou játra a kůra ledvin, které jsou schopné produkovat tento cukr. V játrech jako zdroj glukózy působí glykogenolýza a glukoneogeneze z tříuhlíkových prekurzorů, které vznikají odbouráváním svalového glykogenu (pyruvát, laktát), svalového proteinu (aminokyselin jako alanin a glutamin) a při lipolýze tukové tkáně (glycerol). Zásoby glykogenu v ledvinách jsou zanedbatelné, zdrojem produkce glukózy je zde pouze glukoneogeneze. V kůře ledvin jsou pro glukoneogenezi využívány podobné substráty jako v játrech, převládá zde však glutamin nad alaninem. (podle Perušičová Jindřiška, 2003)

Hospodaření s glukózou v těle se dá tedy považovat za dokonalé. Je řízeno, jak jsem již zmínila, souhrnem několika hormonů, které se tvoří ve speciálních buňkách. Ty dokáží vyhodnotit aktuální stav glykémie v těle. Pokud glykémie stoupá, zařídí to hormony tak, že se glukóza začne ukládat do zásob. Když začne glykémie naopak klesat, vyšle se pokyn k uvolňování cukru zpět do krve. Hlavním a také nejznámějším hormonem řídícím tyto pochody v těle je inzulin.

4 Hormony pankreatu

Endokrinní část pankreatu je tvořena Langerhansovými ostrůvky. Je umístěna difusně ve tkáni žlázy a poprvé byla popsána v roce 1869. Tvoří ji zhruba milion buněk, jejichž funkcí je sekrece hormonů do krve. Tato morfoloicky i funkčně odlišná oblast slinivky břišní se sestává ze čtyř druhů buněk. Jedná se o buňky A, jejichž funkcí je tvorba glukagonu, dále pak buňky B, které tvoří inzulin. Neméně podstatné jsou buňky D, tvořící somatostatin a gastrin a F buňky, které tvoří pankreatický polypeptid.



Obr. č. 1. Langerhansovy ostrůvky. Zdroj:

http://www.google.cz/imgres?imgurl=http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/f/f0/Langerhanssche_Insel.jpg/220px-Langerhanssche_Insel.jpg&imgrefurl=http://cs.wikipedia.org/wiki/Langerhansovy_ostr%C5%AFvky&h=191&w=220&sz=30&tbnid=rB4YeZpEtQqaKM:&tbnh=90&tbnw=104&prev=/search%3Fq%3Dlangerhansovy%2Bostr%25C5%25AFvky%26tm%3Disch%26to%3Du&zoom=1&q=langerhansovy+ostr%C5%AFvky&usq=Fmoobo8xQDAS8m63VVW AYHmdmX8=&docid=4baMX4C3tnxaIM&hl=cs&sa=X&ei=KQFjUc_7Hcqs4ASazYCgBA&sqi=2&ved=0CDwQ9QEwAg&dur=396

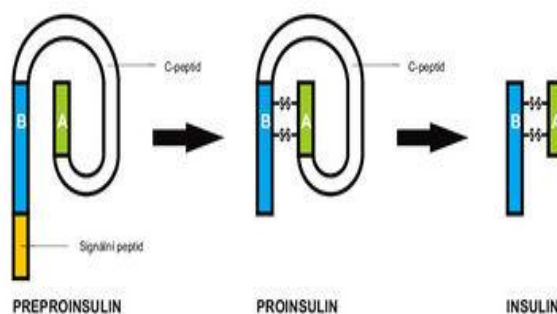
4.1 Inzulin

Tvoří se v takzvaných beta-buňkách (nebo také B buňkách). Tyto buňky jsou roztroušeny ve shlucích, které se nazývají Langerhansovy ostrůvky.

Nacházejí se v pankreatu neboli slinivce břišní. Jedná se o orgán, který je ukrytý hluboko vzadu pod žaludkem. (podle Perušičová Jindřiška, 2003)

V B buňkách vzniká inzulin jako pre-pro-inzulin, který se mikrosomálními enzymy štěpí na pro-inzulin, ten se z části objevuje v krvi. Tento pro-inzulin se poté v Golgiho aparátu B-buněk štěpí na inzulin, to znamená na dva lineární

peptidové řetězce spojené dvěma sulfidickými můstky a na C peptid. C-peptid je pak v krvi sám o sobě lepším indikátorem inzulínu než sám inzulín. Je to z důvodu, že inzulín je oproti C-peptidu vychytáván tkáněmi, jako jsou například játra, mnohem rychleji. (podle Trojan Stanislav, 2003)



Obr. č. 2. Tvorba inzulínu. Zdroj: <http://www.wikiskripta.eu/index.php/Inzulín>

Jedná se tedy o glykoprotein, který se u člověka skládá ze dvou polypeptidových řetězců (A a B), které jsou spojeny disulfidickými můstky. Řetězec A se skládá z 21 aminokyselin, B řetězec pak obsahuje o 9 aminokyselin více. Gen pro tento hormon je lokalizován na krátkém raménku 11. chromozomu a jeho exprese vzniká v B buňkách Langerhansových ostrůvků inzulínu. Jako první krok v syntéze inzulínu je považována tvorba preproinzulínu v ribozomech. Účinkem proteáz je v endoplasmatickém retikulu preproinzulín měněn na proinzulín. Ten je tvořen inzulínovými řetězci A a B, které jsou zde spojeny peptidem (C-peptid). Tento proinzulín je poté poslán do sekrečních granúl B buněk a tam je v Golgiho aparátu rozštěpen proteázami na C-peptid a inzulín v ekvimolárním poměru. Celý tento proces je vlastní biosyntézou inzulínu a trvá přibližně 30-120 minut. Jako podnět pro nastartování syntézy inzulínu pak slouží vzrůst ATP navozený glukózou. (podle Pelikánová Terezie, Bartoš Vladimír a kol., 2010)

Tento hormon má v těle celkem dvě funkce. Zaprvé dává impuls k ukládání glukózy do zásob v játrech. Tvoří se tedy nejvíce v situacích, kdy glykémie stoupá a je potřeba stimulovat hladinu glukózy v těle a snížit tak glykémii. Druhou funkcí pak je otevírání všech buněk v těle, aby do nich glukóza mohla vstoupit, aby zde proběhly spalující chemické reakce a došlo ke vzniku potřebné energie. Tuto funkci inzulín zastává po celou dobu, v tomto případě tedy

nezávisí na stávající hodnotě glykémie. Vzhledem k jeho nezbytnosti je potřeba jeho nepřetržitá tvorba, po jídle je jeho tvorba nejvyšší. (podle Lebl Jan, 1998)

Inzulin tedy snižuje glykémii a to tím, že usnadňuje neboli facilituje vstup glukózy do buněk. Zvyšuje počet glukózových transportérů, čímž startuje první fáze účinku inzulinu. Zvýšením propustnosti pro glukózu se také zvyšuje propustnost pro vstup aminokyselin a draslíku do buněk. Následuje další fáze, která vede ke stimulaci proteosyntézy a inhibuje rozpad proteinů. Jedná se tedy o anabolický hormon. Dále se tato druhá část podílí na zesílení tvorby glykogenu v játrech a to aktivací enzymu glykogensyntázy. Tím se zvýší ukládání glukózy do zásob v podobě jaterního glykogenu. Následuje poslední fáze, kdy inzulin stimuluje tvorbu tuku a to tím, že aktivuje lipogenetické enzymy. Každá z těchto tří fází je charakterizována časovým úsekem. První fáze se jinak nazývá jako fáze rychlá, z čehož vyplývá, že její působení je uskutečněno během několika málo sekund. Druhá fáze je také nazývána jako fáze střední, kdy její nástup trvá několik minut. Logicky poslední fáze je fází, která je časově nejdelší a nazývá se proto jako fáze pozdní. Ta pak trvá až několik hodin.

Hlavním místem působení jsou játra. Ta jednak dostávají největší množství inzulinu v portální krvi (tam je koncentrace inzulinu 3-10krát vyšší) a jednak jsou na inzulin nejcitlivější. Mezi další působíště pak patří také svalová a tuková tkáň. Zajímavé je, že dříve byl mozek považován za orgán s malou závislostí na účincích inzulinu. V poslední době však přibývá dokladů pro přítomnost inzulinových receptorů i inzulinu v mozku. Funkční význam výskytu v oblasti mozku však doposud není znám.

Působení inzulinu lze popsat mechanismem, jenž spočívá ve vazbě na specifické receptory v membránách buněk, které tvoří cílové tkáně pro tento hormon. Jako cílová tkáň jsou myšleny například játra, svaly nebo tuková tkáň. Jako receptory pro inzulin jsou glykoproteiny složené ze dvou částí a to část extracelulární a intracelulární. Extracelulární pak váže inzulin a intracelulární část se po navázání inzulinu na část extracelulární fosforyluje. Pokud v organismu dojde k nadbytku inzulinu, receptory se začnou sami spotřebovávat. Dochází k takzvané inhibiční regulaci (down regulation).

S hormonem inzulin jsou pak spojovány dva typy onemocnění. A to Diabetes mellitus I. typu, což je nemoc na inzulinu závislá (insulin dependent diabetes mellitus, imunogenní DM). Toto onemocnění vzniká poškozením B-buněk autoimunitním procesem (působením protilátek). Tento fakt vede ke snížení inzulinu v organismu a tedy k hyperglykémii. Druhým onemocněním je Diabetes mellitus II. typu (na inzulinu nezávislé onemocnění, non-insulin dependent diabetes mellitus, neimunogenní DM). V tomto případě je v krvi dostatečné množství inzulinu, někdy dokonce i nadbytek tohoto hormonu. Rozdíl oproti předchozímu typu je v dostupnosti receptorů a v hladině inzulinu. Další charakteristiku DM II. pak představuje častá porucha sekrece inzulinu.

Pokud dojde k nadbytku inzulinu, jedná se o hypoglykémii. Ta se projevuje hlavně v centrálním nervstvu a to stavy bezvědomí s následnými křečemi. V tomto případě pak dochází ke kompenzaci aktivací sympatiku a glukagonu. Tento stav může skončit i smrtí, pokud nedojde včas k první pomoci.

Opačný stav pak vede k nedostatku inzulinu, což vede k hyperglykémii, tedy ke zvýšené hladině glykémie. (podle Kvapil Milan, 2010)

4.1.1 Sekrece a účinky inzulinu

K jeho uvolňování dochází z B buněk. Sekreční granula se při tom přimkne k buněčné membráně a vyprázdní se přes ni. Pohyb těchto sekrečních granul je zprostředkován mikrotubuly a mikrofilamenty. Ty bývají aktivovány buď přímo, nebo zvýšením hladiny kationtu dvojmocného vápníku v B buňce. Akcentací metabolismu glukózy se zvyšuje ATP a tak i obsah intracelulárního kalcia. Během glykolýzy a Krebsova cyklu se mohou do děje zapojit a tím zvýšit tvorbu ATP také aminokyseliny a mastné kyseliny. Sekrece inzulinu může být zvyšována také jinými stimulanty jako je cAMP, aktivace fosfolipázy C nebo přímým ovlivněním kalciových kanálů. Především je však sekrece inzulinu řízena koncentrací glukózy v krvi. Podíl mohou mít ale i živiny, hormony a vlivy nervové. Nepochybná je také role ve stimulaci u glukózy, ketolátek, některých aminokyselin i mastných kyselin. Mastné kyseliny hrají velkou roli v regulaci sekrece inzulinu a zřejmě i při prohlubování sekreční poruchy u diabetu. (podle Trojan Stanislav, 2003)

Jedná-li se o zdravý organismus, je inzulin uvolňován spolu s C-peptidem a malým množstvím pro-inzulinu do portálního řečiště v intervalech 5-15 minut. 60% inzulinu se vychytává játry a koncentrace v portální krvi je 2,5-3krát vyšší než v krvi periferní. Zbýlých 40% je vychytáváno ledvinami. Asi 50% C-peptidu je pomocí ledvin vylučováno. Jeho biologický význam není dostatečně znám, jeho aktivity v plasmě však mají význam v posouzení reziduální funkce B buněk u diabetu I. typu.

Celková denní produkce inzulinu se u zdravého člověka pohybuje v rozmezí 20-40 IU. Z toho polovina zajišťuje bazální sekreci a druhá polovina pak stimulovanou sekreci inzulinu. Bazální sekrece se u zdravého člověka pohybuje kolem 0,25-1,5 IU za hodinu. Dochází k trvalému uvolňování inzulinu, nezávisle na příjmu potravy. Inzulin se tedy tvoří i během noci, což je velice důležité. Zajišťuje tím blokádu nadměrné jaterní produkce glukózy v době, kdy tělo nepřijímá potravu a udržuje tak normální hodnoty lačné glykémie. Bazální sekrece stoupá v časných ranních a v pozdních odpoledních hodinách.

Stimulovaná sekrece nebo také prandiální sekrece prezentuje inzulin, který je vyplavován při příjmu potravy a reguluje tak hodnoty postprandiální glykémie. Příjem potravy mnohonásobně zvyšuje sekreci inzulinu, koncentrace inzulinu dosahuje vrcholu v plasmě zhruba za 30 minut a poté pomalu klesá. Za 2-3 hodiny se dostává k bazální hodnotě. Jak rychle a v jaké míře dojde k sekreci inzulinu, závisí například na CNS, rychlosti vyprazdňování žaludku a funkci trávicího ústrojí. (podle Svačina Štěpán, 2003)

Shrnout tyto fakta lze na závěr několika málo větami. Hlavním podnětem pro sekreci inzulinu je tedy hladina krevního cukru. Ke stimulaci dochází v případě, že hladina glukózy v krvi stoupne nad hodnotu 5,5 mmol/l. Poté nastává proniknutí glukózy do B-buněk. Tento proces je zprostředkován bílkovinným glukózovým transportérem, který je uložen v B-buňkách. Tato skutečnost vede k sérii reakcí, které následně vedou k otevření vápníkových kanálů a vstupem dvojmocného kationtu vápníku dovnitř buňky. Toto je považováno za konečný podnět pro syntézu inzulinu. Denně se takto tvoří asi 50 jednotek inzulinu. Normální hladina je pak 70 pmol/l a po jídle pak až kolem 700 pmol/l. Za jednotku inzulinu je považováno množství, které u králíka

o hmotnosti dvou kilogramů hladovějícího před pokusem 24 hodin sníží glykémii ze 7 mmol/l na 2,5 mmol/l. Mezinárodní standard inzulinu obsahuje 24 jednotek v 1 mg. Na sekreci inzulinu také působí další faktory. Mezi ně patří například takzvané přímé stimulanty (manóza, leucin, podráždění n. vagu). Dále pak zesilovače působení glukózy, mezi které patří střevní hormony (gastrin, sekretin, somarenergní stimulanty) a arginin. V neposlední řadě bych pak ráda zmínila inhibitory (stimulace katecholaminy při hypoglykémii a nebo somatostatin). (podle Trojan Stanislav, 2003)

4.2 Glukagon

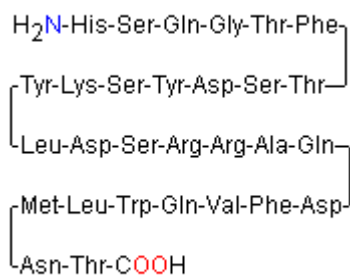
Jedná se o hormon, který byl objeven jako hyperglykemizující faktor v extraktech ze slinivky břišní psa brzy po inzulinu v roce 1923. Význam jeho fyziologických vlastností se začal zkoumat až kolem roku 1959 a to díky možnosti použití radioimunologických metod, které byly schopny měřit jeho koncentrace v plasmě. Jeho úloha pak byla diagnostikována jako stimulace a prevence hypoglykémie a neuroglykopenie. Neuroglykopenií pak rozumíme nedostatek sacharidů v centrálním nervstvu.

Mluvíme tedy o dvouhormonální jednotce, která svou funkční a anatomickou koordinací buněk produkuje inzulin a glukagon, čímž se stará o udržování glykémie ve fyziologických mezích. Představuje tak důležitý homeostatický systém pro naše tělo, který je pro zdraví nezbytný. (Anděl Michal, 1997)

Glukagon vzniká v A-buňkách z prekurzoru. Ten je asi 5krát větší než samotný glukagon a dává vznik nejen glukagonu, ale i dalším peptidům. Některé z těchto peptidů pak stimulují vlastní sekreci inzulinu. Glukagon je tedy peptid, který je tvořen konkrétně 29 aminokyselinami. (podle Trojan Stanislav, 2003)

Na A-buňkách pankreatu, L buňkách střeva a také v hypothalamu je exprimován preproglukagonový gen, který leží na dlouhém raménku chromosomu 2. Postupně dochází k proteolytické degradaci preproglukagonu a vznikají prekurzory aktivních hormonů. Mezi aktivní hormony se řadí glycentin neboli proglukagon a také peptidy, z nichž se posléze tvoří GLP-1 a GLP-2. Z glycentinu pak vzniká glukagon a látka zvaná oxyntomodulin, který inhibuje žaludeční

a pankreatickou sekreci. L buňky sice také tvoří glycentin, ale nemají enzymy k odštěpení „pravého“ glukagonu z oxyntomodulinu. Mají však výbavu k tvorbě GLP-1 a GLP-2. Tuto výbavu zas postrádají pankreatické buňky, které tvoří „pravý“ glukagon s 29 aminokyselinami.



Obr. č. 3 Struktura glukagonu. Zdroj: <http://cs.wikipedia.org/wiki/Glukagon>

4.2.1 Sekrece a účinky glukagonu

Za primární regulační stimulant lze považovat hladinu glykémie v krvi. Glukóza potlačuje sekreci A buněk jak prostřednictvím inzulínu tak i přímou cestou. Hladina glukózy a inzulínu jsou v těsném spojení, z čehož vyplývá, že vlivy obou nelze oddělovat. K regulaci dochází takzvanou cirkulační cestou, od B buněk k A buňkám, kdy A buňky jsou vystaveny účinku inzulínu o vysoké koncentraci. Tato cesta regulace je pomalejší než druhá možnost. Druhou možností je pak přímá regulace, která je ovlivňována neurogenními signály. Na povrchu A buněk lze tak vyvolat sekreční odpověď během pár sekund pomocí adrenergických, cholinergických a peptiderních nervových vláken, která obtáčí ostrůvek. Zvláště druhá, rychlejší cesta je pak záměrně velmi účelná a to vzhledem k tomu, že glukagon zajišťuje energetické potřeby mozku. (podle Bartášková Dagmar, 2008)

Z toho vyplývá, že sekrece glukagonu je tedy hlavně závislá na hladině glukózy v krvi. Glykémie inhibuje sekreci glukagonu v krvi. Při hypoglykémii tedy dochází ke zvýšení sekreci tohoto významného hormonu. Při působení stresu se pak zapojuje jako stimulant sekrece glukagonu beta-adrenergický systém, ten hladinu glukagonu zvyšuje. Mezi další stimulanty se také řadí glukogenní aminokyseliny (alanin nebo serin), kortizol a střevní hormony (cholecystokinin

a gastrin). V tomto případě se jedná spíše o stimulační podněty. (podle Pelikánová Terezie, Bartoš Vladimír a kol., 2010)

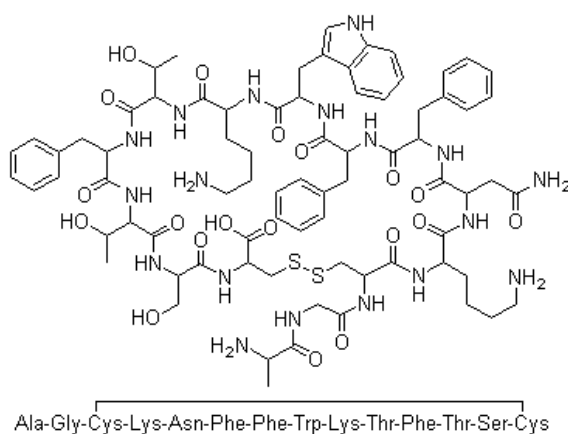
Podobně jako inzulin působí glukagon pomocí vazby na specifické receptory lokalizované na membránách buněk cílových orgánů (hepatocyt). Primární funkcí je udržovat produkci glukózy a to v dostatečném množství pro energetické požadavky organismu v daném okamžiku. Pokud se organismus nachází v klidovém stavu, 75% čisté produkce glukózy je zajišťováno přímým působením glukagonu na játra. Nejdůležitější je však nepochybně celý komplex inzulin-glukagon. Tento systém zajišťuje pravidelný přítok glukózy do mozku při hladovění či při zvýšené fyzické námaze. Udržuje tedy, jak už bylo několikrát zmíněno výše, hladinu glukózy (glykémii) v krvi v normě. Zabraňuje tak fatální hypoglykémii, což je stav s životem neslučitelný. Glukagon ovlivňuje játra několika způsoby. Inhibuje tvorbu glykogenu a stimuluje glykogenolýzu a glukoneogenezi. Dále stimuluje v játrech ketogenezi. Jedná se o inhibici syntézy mastných kyselin, které přecházejí na ketonové látky, acetoacetát a beta-hydroxymáselnou kyselinu. Oxidaci mastných kyselin na ketolátky lze zablokovat zvýšením hladiny inzulinu. Glukagon také zvyšuje průtok krve ledvinami a vylučování sodíku. Působí taktéž na srdce. (podle Pelikánová Terezie, Bartoš Vladimír a kol., 2003)

Glukagon má tedy glykogenolytický efekt, to znamená, že vyvolává rozpad glykogenu v játrech a následné uvolnění glukózy. Dále pak glukoneogenetický efekt. Ten vyvolává tvorby glukózy z aminokyselin. Efekt lipolytický, který uvolňuje mastné kyseliny z tukové tkáně. A efekt ketogenní, který zvyšuje vznik ketolátek v jaterní tkáni. (podle Trojan Stanislav, 2003)

Vzhledem k antagonistickému vztahu mezi inzulinem a glukagonem lze sledovat a porovnávat poruchu B buněk pomocí reciproční funkce A buněk. Snížená sekrece inzulinu je vždy doprovázena absolutním zvýšením glukagonu v plasmě. Toto zvýšení pak přímo reaguje na podání inzulinu.

4.3 Somatostatin

Tento hormon vzniká v D buňkách, které vznikají v Langerhansových ostrůvkách jako poslední. Vzniká z pre-pro-somatostatinu, ten se skládá ze 116 aminokyselin. Z něho posléze vzniká pro-somatostatin, ten se skládá z 28 aminokyselin a je přítomný hlavně ve střevě. Poté vzniká samotný somatostatin, což je cyklický peptid složený ze 14 aminokyselin. (podle Trojan Stanislav, 2003)



Obr. č. 4 Somatostatin. Zdroj: <http://www.lookchem.com/cas-511/51110-01-1.html>

4.3.1 Stimulace a účinky somatostatinu

Sekrece tohoto hormonu je zvyšována stejnými podněty jako sekrece inzulínu (glukóza, arginin, leucin) a také cholecystokininem.

Hlavním účinkem tohoto hormonu je pak inhibice sekrece inzulínu a glukagonu a také pankreatického PP (polypeptidu) a to parakrinním mechanismem, který se vyskytuje přímo v Langerhansových ostrůvcích.

5 Klasifikace a diagnostika diabetu

Jako základní rys onemocnění diabetem je hyperglykémie. Jedná se o skupinu chronických, etiopatogeneticky heterogenních onemocnění. Základem této nemoci je nedostatečný účinek inzulínu (absolutní či relativní nedostatek), který bývá provázen komplexní poruchou metabolismu cukrů, tuků a bílkovin. Z této poruchy se posléze vyvíjejí další zdravotní komplikace postihující lidi, kteří onemocněli diabetem. Jako komplikace se často objevují mikrovaskulární či makrovaskulární komplikace. Mezi mikrovaskulární řadíme retinopatii, nefropatii a neuropatie. Makrovaskulárními komplikacemi pak myslíme urychlenou aterosklerózu. (podle Pelikánová Terezie, Bartoš Vladimír a kol., 2003)

Diagnostika diabetu tedy stojí na výše zmíněných známkách. Za prvotní alarm se považuje stav hyperglykémie a následné zaměření se na komplikace často provázející pacienty s touto chorobou.

Klasické příznaky této poměrně rozšířené civilizační choroby jsou velice dobře známy i laikům, tedy celé široké veřejnosti. Lze tedy předpokládat, že postižený pojme podezření na tuto chorobu ještě dříve, než je vyšetřen lékařem, tedy odborníkem. Mezi tyto příznaky pak řadíme například častý pocit žízně, polyurii, noční močení, hubnutí s normálním pocitem hladu a chuti, malátnost a únavu. Přečasně se také mohou vyskytnout poruchy zrakové ostrosti, poruchy vědomí, které mohou končit i kómatem a snad nejznámějším projevem je dech nemocného, který je cítit po acetonu.

Pokud na sobě tedy člověk začne pozorovat některé z těchto příznaků, měl by bez váhání vyhledat lékaře a podstoupit příslušná vyšetření. V dnešní době by však asi nemocný postupoval tak, že by si další informace nejprve vyhledal pomocí internetu či odborné literatury. A právě zde by našel další, méně známé projevy diabetu, což by mělo i sebevíce zatrpklého člověka vůči lékařům donutit vyhledat odbornou pomoc. Mezi další příznaky tedy patří například opakující se infekce urogenitálního ústrojí a kůže, narůstající problémy se zuby a to zejména s kazivostí a předčasnou paradentózou. Dále se pak může vyskytnout stenokardie, což je svíravá, palčivá bolest na srdci. Častý je i výskyt křečí a to zejména v oblasti nohou, zvláště lýtková část a nejčastěji v noci. Známa je také porucha

potence a poruchy vyprazdňování žaludku a průjmy. (podle Trojan Stanislav, 2003)

Pro klasifikaci diabetu je zlomový rok 1997, kdy Americká diabetologická asociace (ADA) podala návrh na změny v diagnostice a tyto změny byly posléze přijaty. Na znění této nové klasifikace se podílela i řada evropských expertů a institucí. V roce 1999 změny přijala i Světová zdravotnická organizace (WHO). (podle Pelikánová Terezie, Bartoš Vladimír a kol., 2003)

5.1 Diabetes mellitus I. typu

Ráda bych v mé práci zmínila i diabetes mellitus I. typu. Za prvé je tato nemoc podmíněna imunitně, jedná se o nejčastější případ vzniku DM I. Dochází ke zničení B buněk a to na základě buněčného autoimunitního procesu a ten se vyskytuje zejména u geneticky predisponovaných osob. Postupně se začaly objevovat těsné asociace k antigenům HLA-DR/DQ. Výskyt cirkulujících protilátek proti řadě autoantigenů pak potvrzuje, že se jedná o autoimunitní původ choroby. Jedná se o autoantigeny jakými jsou například antigeny proti dekarboxyláze kyseliny glutamové (GAD65), proti inzulínu a proinzulínu (IAA), proti buňkám Langerhansových ostrůvků (ICA, ICSA) nebo proti izoformám tyrozinofosfatázy (IA.2 a IA-2β). Všechny tyto protilátky se vyskytují zhruba u 85%-90% nemocných a průkazné jsou již v preklinickém stadiu onemocnění. Jako spouštěč autoimunitní reakce je pak považována buď virová infekce nebo také styk s jiným exogenním či endogenním agens. Následuje inzultida, která vede postupně k úplné destrukci B buněk a tudíž i k zániku sekrece inzulínu.

Samotná agresivita autonomní reakce pak určuje klinický obraz. Ten se liší na základě věku postižených osob. Pokud se jedná o dítě či osobu dospívající bývá zánik B buněk velice rychlý. V tomto případě se toto onemocnění projevuje výše zmíněnými příznaky a velmi akutním rozvojem ketoacidózy. V dalších případech, tedy u jedinců dospělých se jedná o rozklad pomalý až velmi pomalý. Až za nějaký čas se objeví úplná závislost na inzulínu. U dospělých brání akutnímu nástupu ketoacidózy zbytková sekrece inzulínu.

Tento typ onemocnění, tedy dospělé osoby postižené DM I. typu je také nazýváno zkratkou LADA (latent autoimmune diabetes of adults). Osoby

postižené tímto typem, tedy typem LADA jsou často léčeni na diabetes mellitus II. typu. Tato záměna je uskutečnitelná velice snadno a jako důkaz může sloužit i fakt, že pacienti zpočátku odpovídají na léčbu dietou a perorálními antidiabetiky. Tato záměna se vyskytuje asi u 15% onemocnění. Autoimunitní proces může totiž probíhat pomalu a s pozvolnou ztrátou B buněk, je zde tedy deficit ketoacidózy a onemocnění se může jevit jako DM II. typu. Zajímavostí také je, že I. typ diabetu bývá často sdružen s dalšími autoimunitními chorobami jako je například celiakie, perniciozní anémie nebo Addisonova choroba. Tento fakt nesmí být při léčbě opomenut. Důležitou skutečností je také to, že toto onemocnění se může objevit v kterémkoli věku, ať už u člověka s obezitou či bez ní. (podle Pelikánová Terezie, Bartoš Vladimír a kol., 2003)

Druhým typem DM I. typu je idiopaticky podmíněný druh a ten je znám zejména v Asii a Africe. Klinicky jsou tyto pacienti absolutně závislí na exogenním přívodu inzulínu a vyskytuje se u nich i ketoacidóza. Avšak chybí prokazatelné známky vlivu autoimunity. (podle Lebl Jan, 1998)

5.2 Diabetes mellitus II. typu

Od předchozího onemocnění se liší hned několika fakty. A to zejména tím, že nemocní nejsou životně závislí na externím podávání inzulínu. Nemají sklon ke ketoacidóze a onemocnění propuká nejčastěji v dospělosti a to u osob, které již dosáhli věku 40 let. Nevylučuje se však ani výskyt choroby v mladším věku. Počátek této choroby bývá dosti volný, proto je jeho záchyt a diagnostika často shodami náhod. Zejména u tohoto typu diabetu je charakteristický familiární výskyt choroby a v 60-90% je spojen výskyt diabetu II. typu s obezitou. Kritériem pro diagnózu je pak pouze hyperglykémie, což značí, že výskyt nadváhy nemusí být pro diabetes fatálním znakem. Jako etiopatogeneze pak slouží inzulínová rezistence a porucha sekrece inzulínu. K této poruše však dochází jinak než autoimunitně. Tento fakt tedy nevede k úplné destrukci B buněk. Důležité je podotknout, že tyto dva faktory, tedy inzulínová rezistence a porucha sekrece inzulínu se vyskytují u této nemoci pospolu. Na vzniku choroby se tedy podílí jak genetická predispozice, tak i řada exogenních faktorů. Mezi exogenní faktory pak řadíme například obezitu, stres, kouření či malou fyzickou aktivitu. Nověji se DM

II. typu řadí k chorobám s vyskytující se syndromem inzulinové rezistence, kam patří i například esenciální hypertenze a centrální obezita. Tento syndrom zvyšuje riziko aterosklerózy. Jak už bylo zmíněno výše, 15% postižených DM II. jsou jedinci, kteří jsou postiženi prvním typem DM, jedná se však o pomalu probíhající typ DM I. typu. Po čase dochází u DM II. typu k selhávání perorální léčby a pacient musí přejít na exogenní podávání inzulinu, aby byla vyrovnávána hladina glukózy v krvi. (podle Pelikánová Terezie, Bartoš Vladimír a kol., 2003)

Ve skupině DM podmíněných genetickým defektem funkce B buněk se řadí i typ MODY (maturity-onset type diabetes of the young). Tento typ je onemocnění s dominantní autozomální dědičností, která se objevuje ve věku do 25 let a prvních pět let je pouze kontrolovatelná bez podávání inzulinu. U tohoto typu DM lze popsat 6 podskupin, které jsou spojovány s mutací genu pro glukokinázu (MODY2) či s mutacemi genů transkripčních faktorů (MODY 1,3,4,5,6). Tyto transkripční faktory jsou velmi důležité ve fetálním vývoji a to proto, že regulují vývoj pankreatických ostrůvků. Jedná se o faktory HNF, inzulinový promotorový faktor, IPF nebo hepatální nukleární faktory. MODY 1,3,4,5,6 jsou pak označovány jako diabetes transkripčních faktorů a jedná se o onemocnění s vysokým rizikem rozvoje vaskulárních komplikací. Opakem je diabetes s defektem pro glukokinázu, kdy průběh onemocnění je spíše poklidný s nízkým výskytem vaskulárních komplikací. (podle Pelikánová Terezie, Bartoš Vladimír a kol., 2003)

Se vznikem diabetu jsou také často spojovány bodové mutace mitochondriální DNA, které se dědí maternálním přenosem a jsou provázeny hluchotou.

Ráda bych zde zmínila i genetický defekt účinku inzulinu, který zahrnuje defekt inzulinových receptorů.

Diabetes může také způsobovat onemocnění pankreatu jako je například chronická pankreatitida, pankreatektomie, karcinom pankreatu či cystická fibróza pankreatu. (podle Rokyta Richard, 2003)

Zajímavý je také rozvoj diabetu v těhotenství a to zejména po 20. týdnu. Výskyt gestační DM je v populaci nízký, asi 2-3 %. V tomto případě je přítomno normální množství inzulinu, dokonce i zvýšený výskyt inzulinu a také vysoká

inzulinorezistence, která během těhotenství stále roste. Tento fakt vzniká na základě působení placentárních hormonů jako je kortizol, estrogeny či laktogen, které mají antiinzulární účinek. Postupně se u některých pacientek musí začít podávat exogenně inzulin a pacientka je hlídána, často hospitalizací v nemocnici. Diabetes se obvykle po skončení těhotenství ztrácí a je třeba ho překlasifikovat. I když gestační diabetes po porodu mizí, je zde riziko, že se v budoucnu u těchto žen objeví DM II. typu. Další možností je také první projev pomalu probíhající DM I. typu. Tuto skutečnost potvrzuje fakt, že u některých pacientek se našly protilátky jako například antiGAD (protilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutamové) a dále pak ICA, což jsou protilátky proti ostrůvkům. (podle Pelikánová Terezie, Bartoš Vladimír a kol., 2003)

5.3 Klasifikace a diagnostika v praxi

Mezi nejtěžší úkol při klasifikaci diabetu je jistě zařazení k typu I. nebo II. a to na základě klinických projevů a vitální závislosti na podání exogenního inzulinu. Klasifikace mi přišla nejlépe popsána na schématu pro postup při klasifikaci diabetu. Ten říká, že pokud pacienta postihují klasické příznaky DM jako je náhlý začátek potíží, postižení v mladším věku, polyurie, žízeň, hubnutí, aceton v moči, C-peptid není prokazatelný, imunologické markery protilátky proti GAD, ICA, IA-2 a IA-2 β a genetické markery (DR3, DR4), jedná se s největší pravděpodobností o DM I. typu. Pokud se ovšem klasické příznaky nevyskytují, ale objeví se jiné příčiny diabetu, jako jsou například steroidy nebo nemoci pankreatu, jedná se o jiné specifické typy diabetu. Pokud se však neobjeví ani tyto příčiny, vylučovací cestou se lékaři doberou diagnózy DM II. typu. DM II. typu a jiná specifická onemocnění DM blíže určí také obezita a výskyt ve vyšším věku.

Jak už to však u každé nemoci bývá, ani tady není diagnostika záležitostí pro lékaře snadnou, jak se z výše popsaných řádků může zdát. Klinické projevy nezapadají totiž vždy jasně do uvedeného schématu. Mezi typické nejistoty patří záchyt onemocnění v daném věku. Jako příklad lze uvést případ pacienta ve věku 30 let nebo i v mladším věku, kdy nemocný je bez akutních klinických příznaků a bez známek ketoacidózy.

Pokud si lékař začne pohrávat s myšlenkou, že pacientovi nasadí inzulin, pomůže mu ke konečnému rozhodnutí vyšetření protilátek proti ICA, DAD65, IA-2 a IA-2β. Pokud průkaz markerů autoimunity je negativní a stejně tak i genetické vyšetření, nelze zcela vyloučit DM I. typu. Stejně tak ani stanovení C-peptidů nemusí být zcela průkazné, protože někdy i u pacientů s jasně prokázaným postižením DM I. typu se hladina C peptidů může objevovat v normě nebo jen málo zvýšená. (podle Lebl Jan, 1998)

Je tedy jasné, že diagnostika není rozhodně věcí lehkou, někdy tedy lékařům nezbyvá nic jiného, než pacienta třeba až několik let jen pozorovat a až posléze se rozhodnout, jak postupovat dál.

Zahájení léčby inzulinem lékař zvažuje na základě klinických projevů a laboratorních ukazatelů bez ohledu na věk postiženého. Mezi ukazatele nezbytnosti podání exogenního inzulinu patří několik závažných projevů nemoci. Patří sem například ztráta vědomí, zvracení, ketolátky v moči, noční pití, hubnutí, časté noční močení (3x až 4x za noc), autoimunitní onemocnění v osobní anamnéze, ale také pokrevní příbuzný léčený inzulinem.

Jak už jsem několikrát zmínila, lékaři často spoléhají na laboratorní testy a to zejména na základě přítomnosti některých protilátek. Jejich přítomnost určí DM I. typu, avšak jejich nepřítomností nemůžeme jistě vyloučit, že se nejedná o DM I. typu. (podle Pelikánová Terezie, Bartoš Vladimír a kol., 2003)

Pro diagnostiku DM je velice důležitý tzv. screening, zvláště u asymptomatických osob. Jednou za dva roky mají být vyšetřeny všechny osoby ve věku nad 45 let. Dále je vyšetření také doporučováno jednou za rok jedincům, kteří jsou vystaveni určitým rizikům a to bez ohledu na jejich věk. Jako riziko lze považovat například obezita, výskyt diabetu u příbuzných 1. stupně (rodiče, sourozenci, děti), porod plodu nad 4, 5 kg, hypertenze a další.

Testování bývá zahájeno vyšetřením náhodné glykémie. Někdy se lékař přikloní k vyšetření glykémie pacienta rovnou na lačno. Pokud je náhodná glykémie zvýšená, to znamená, že hodnota v žilní plasmě je vyšší než 7,8 mmol/l nebo kapilární krvi vyšší než 6,7 mmol/l. Tato zvýšení vedou k testům na hladinu glykémie ve stavu na lačno. Důležité je zmínit i tzv. vyšetření oGTT, které se ovšem vyhledává jako poslední možnost diagnostiky diabetu, vzhledem k jeho

náročnosti, jedná se totiž o velikou zátěž pro nemocného. Toto vyšetření se pak používá zejména u osob, které mají sice hladinu jak náhodné glykémie, tak glykémie na lačno v rozmezí normálních hodnot, avšak je zde výskyt klinicky důvodného podezření na poruchu glukoregulace.

Provedení tohoto vyšetření se dá popsat několika body. 3 dny před testem pacient neomezuje příjem sacharidů a vykonává svoji obvyklou tělesnou zátěž. Další fází je 10-16hodinový stav pacienta na lačno, po kterém nemocný vypije 75g glukózy ve 250-300 ml vody a to v rozmezí 5-10 minut u dospělého člověka. Během testu nemocný musí v klidu sedět a je vydán přísný zákaz kouřit. Posléze dojde k odběru krve na lačno a to ve 120. minutě po zátěži. (podle Pelikánová Terezie, Bartoš Vladimír a kol., 2003)

Jak už bylo zmíněno výše, pokud je průkazná zvýšená hladina glykémie na lačno či náhodně, je tento test naprosto zbytečnou záležitostí.

6 Patogeneze DM

Patogeneze je vlastně vědní disciplína, která se snaží popsat mechanismus vzniku jednotlivých onemocnění.

Patogeneze DM II. typu vzniká díky působení dvou patogenetických faktorů. Jedná se o rezistenci periferních buněk na inzulin a o nedostatečnou sekreci inzulinu. Inzulinová rezistence je nejčastěji způsobena obezitou a špatnou životosprávou. (podle Horký Karel, 2003)

6.1 Patogeneze a průběh DM I. typu

Na začátku bych ráda zopakovala, že toto onemocnění charakterizuje fakt, že dochází k destrukci B buněk Langerhansových ostrůvků, tedy buněk, které mají za úkol tvorbu inzulinu.

Vzhledem k tomu, že má práce je také z části zaměřena na genetické faktory DM II. typu, chtěla bych zde i krátce zmínit tyto faktory v rámci DM I. typu, které shledávám jako neméně zajímavé. Genetické riziko DM I. typu lze popsat jak v obecné rovině, tak i se zaměřením na individuální genetické riziko.

Zajímavý a velice podstatný u tohoto onemocnění je fakt, že výskyt choroby je převážně non-familiární. Pouze u 5-10 % pacientů s tímto onemocněním je prokázána rodinná dědičnost nebo spíše spojitost s genetickou predispozicí. Jedná se o sourozence diabetických pacientů, o děti diabetických rodičů či o rodiče diabetických dětí. Je zajisté na místě zmínit také případ jednovaječných dvojčat, kdy postižení DM II. typu u těchto jedinců je téměř 100%, zatímco u DM I. typu je konkordance jen mezi 47-70 %. Již tato skutečnost potvrzuje, že tato choroba podléhá spíše zevním faktorům a tak je mnohem obtížnější prognóza tohoto typu diabetu. Pokud bychom hovořili o dvojčatech dvojvaječných, tak zde je hodnota konkordance okolo 30 %. Stejná hodnota jako u dvojvaječných dvojčat pak charakterizuje i všechny další vlastní sourozence. Průměrné riziko, že bude postižen sourozenec diabetika I. typu je asi 5 %. Je tedy 25-50x vyšší než obecné populační riziko. Pokud se narodí dítě diabetickému otci či matce, u které se tato nemoc objevila po těhotenství, je riziko asi 6-7%. Pokud se u matky diabetes objevil již před těhotenstvím je hranice rizika mnohem nižší a to kolem 1-2 %. Je zde tedy patrný vliv faktorů zevního prostředí na iniciaci

a průběh autoimunní inzulitidy. (podle Pelikánová Terezie, Bartoš Vladimír a kol., 2003)

6.1.1 Faktory zevního prostředí u DM I. typu

Tato ač krátká kapitolka, hraje významnou roli v otázce DM I. typu. U autoimunní inzulitidy, o které bych se chtěla zmínit trošičku podrobněji v následující kapitole, hrají nemalou roli virové infekce a to jak prenatalní, tak postnatalní. Jedná se zejména o skupinu enterovirů. Na primární poškození B buněk mohou mít vliv i jiné faktory jako je například působení léků, chemických látek a toxinu.

Vzhledem k tomuto faktu se posledních pár let vědci zabývají zkoumáním některých složek potravin, jejichž molekuly nebo části molekul mohou velice snadno proniknout ještě nezralou sliznicí střeva u novorozenců a malých kojenců. Snad největší pozornost je zaměřena na hovězí sérový albumin a to proto, že jeho molekula je zčásti homologií s membránovým proteinem p69 B buněk ostrůvků. Díky antigenní mimikře je pravděpodobné, že imunitní reakce proti hovězímu albuminu v kravském mléce může poškodit i B buňky ostrůvků.

Další výzkum je pak zaměřen na kravský inzulin, který se vyskytuje taktéž v kravském mléce. Ačkoliv je jeho antigenní struktura oproti lidskému inzulinu poněkud odlišná, může se hovězí inzulin podílet na iniciaci autoimunní inzulitidy. Proto se rodiny postižené tímto onemocněním upozorňují, aby se vyvarovaly podávání mléka svému potomku před 6-8. měsícem věku. Doporučuje se kojení či nemléčné preparáty umělé výživy. (podle Pelikánová Terezie, Bartoš Vladimír a kol., 2003)

6.1.2 Autoimunní inzulitida

Pokud dojde k pankreatotropní virové infekci a k následnému poškození B buněk, uvolní se do extracelulárního prostoru intracelulární peptidy. S těmito antigeny se při normálním stavu imunitní systém neseťkává. Tyto antigeny mohou být rozpoznány příslušnou HLA molekulou a spustí se autoimunní proces, který napadá vlastní B buňky Langerhansových ostrůvků. Tento autoimunní proces se skládá ze dvou forem. První je forma non-destruktivní, druhá pak destruktivní.

Pokud se mluví o non-destruktivní formě neboli periinzulární formě, mluvíme o jakémisi fenoménu, který je poměrně častý u dětí. Diagnostikovat ho lze například při některých virových onemocněních. Jedná se o infekce způsobené například virem parotitidy či rubeoly. Po prodělání některé z těchto infekcí došlo u malého pacienta k objevu protilátek proti některým peptidům B buněk. Při této formě inzulitidy dochází k sekreci cytokinů Th2 profilu (IL 4, IL 5, IL 10 atd.).

Pokud vezmeme v úvahu geneticky predisponované osoby, mluvíme o destruktivní neboli intrainzulární formě inzulitidy. Tato forma může končit jako manifestní diabetes. Tady převahují Th 1 lymfocyty, NK buňky, cytotoxické CD4+ a CD8+ lymfocyty a makrofágy. Doprovází to také sekrece cytokinů akutní zánětlivé fáze (TNF α , IL 1 β , IL 6, IFN γ) a cytokinů Th1 lymfocytů (IL 2, TNF β nebo IFN γ). (podle Pelikánová Terezie, Bartoš Vladimír a kol., 2003)

Mezi intracelulární peptidy, které jsou při virové infekci vypuštěny do extracelulárního prostředí patří i proinzulin. Nazýváme tyto látky taktéž jako autoantigeny, které specificky rozpozná HLA molekula antigen prezentujících buněk. Nastává kaskáda procesů. Které vedou k autoimunní odpovědi organismu. Odpověď je zaměřena proti vlastním B buňkám ostrůvků. Proinzulin je na základě těchto skutečností od roku 1999 nazýván jako spouštěcí autoantigen, který může vyvolat specifickou proliferaci klonů cytotoxických T lymfocytů s autoagresivním zaměřením. Postupem času došlo k zjištění, že T lymfocyty nereagují jen s proinzulinem, ale i s inzulinem jako takovým, respektive s jeho epitopy. Došlo tedy k potvrzení významu Th1 lymfocytů pro celkový průběh autoimunní inzulitidy. (podle Lebl Jan, 1998)

6.2 Patogeneze DM II. typu

Toto onemocnění charakterizuje nerovnováha mezi sekrecí a účinkem inzulinu v metabolismu glukózy. Doposud není objasněno, která odchylka je primární. Zda porucha sekrece inzulinu či inzulinová rezistence (IR). Navzájem se však tyto odchylky prokazatelně ovlivňují a v době klinické manifestace jsou obě dvě přítomny. Inzulinová rezistence vede k stálému zvyšování sekrece inzulinu, čímž se organismus snaží překonat IR. Tento stav vede posléze k hyperinzulinismu. Diabetes mellitus II. typu se pak projeví pouze při

neschopnosti B buněk vyrovnat se se zvýšenou potřebou sekrece inzulínu. Na této skutečnosti se pak podílejí jak faktory genetické, tak i faktory exogenní. Mezi faktory exogenní se pak řadí obezita, stres, malá fyzická aktivita, nadměrný příjem kalorií, nevhodné složení potravy a zevní prostředí. (podle Pelikánová Terezie, Bartoš Vladimír a kol., 2003)

6.2.1 Inzulínová rezistence

Nejprve bych ráda vysvětlila, co se pod tímto slovním spojením vlastně skrývá. Pokud hovoříme o IR, jedná se o poruchu účinku inzulínu v cílové tkáni. Tento stav je charakterizován tím, že normální koncentrace volného plasmatického inzulínu vyvolává sníženou metabolickou odpověď. Pokud se jedná o lokalizaci IR, je zajímavé, že ji lze objevit v jakékoli z kaskád dějů, které zajišťují normální účinek inzulínu. Podkladem pak je změna struktury a funkce inzulínového receptoru či defekt postreceptorových pochodů. IR se může objevit v důsledku fyziologických změn (stárnutí), v pubertě, v těhotenství, při stresu či hladovění. IR se projevuje zvláště poruchou v regulaci jaterní produkce glukózy a poruchou inzulín-dependentního odsunu glukózy do tkání.

Příčina IR je tedy kombinací receptorové a postreceptorové poruchy. Defekt může vzniknout na jakékoli úrovni inzulínové signalizace. IR může být také projevem genetické dispozice. V tomto případě bychom mluvili o primární IR. Také však může být důsledkem jakékoli hormonální či metabolické změny. To pak mluvíme o sekundární IR. Etiologie u DM II. typu není prozatím ještě úplně vyřešena. Zřejmě se uplatňují jak primární (genetické), tak i sekundární defekty. (podle Svačina Štěpán, 2003)

7 Dědičnost diabetes mellitus

Jak jsem již zmínila výše, při rozvoji onemocnění diabetu a to jak typu I. tak i typu II., hraje neopominutelnou roli rodinná diagnóza. Právě výskyt jednoho či druhého typu cukrovky v rodinné anamnéze ať v přítomnosti či minulosti tvoří velmi důležitý faktor pro možnost propuknutí onemocnění u následující generace. Faktor dědičnosti hraje tedy v tomto případě ohromnou roli a je potřeba brát tuto skutečnost v potaz. Ne nadarmo se stalo pravidlem, že při jakýchkoli obtížích pacienta, zjišťuje ošetřující lékař výskyt chorob v rodině nemocného. (podle Pelikánová Terezie, Bartoš Vladimír a kol., 2003)

Vzácné případy zaznamenávají dědičnost diabetu jako monogenního onemocnění. Tento případ dědičnosti je však raritou. Monogenním onemocněním bych se ráda věnoval později.

Zajímavé je, že osoba, jejíž sourozenec trpí DM I. typu má patnáctkrát vyšší pravděpodobnost propuknutí této choroby než u ostatních jedinců. V tomto případě DM I. typu postihuje 6% jedinců, kteří mají cukrovku I. typu dědičně v rodině. Oproti tomu jedinci, jejichž rodina výskyt diabetu I. typu nezaznamenala, jsou postiženi jen v 0,4%. (podle Florez, Hirschhorn, Altshuler, 2003)

Pokud bychom mluvili o DM II. typu, riziko vzniku této nemoci na základě dědičnosti je 30%-40%. Jedinci s čistou rodinnou anamnézou jsou postiženi pouze v 7%. Znamená to tedy, že pokud má dotyčný diabetes II. typu v genech, je pro něj riziko 4x-6x vyšší než u ostatních.

Nikoho asi nepřekvapí, že různé genetické studie jsou prováděny na dvojčatech a to jak na jednovaječných, tak na dvojvaječných. Jinak tomu není ani u diabetu. Doposud bylo prokázáno, že mnohem častěji postiženi jsou jedinci z dvojčat jednovaječných a to v obou dvou případech diabetu. U DM I. typu jsou rozdíly skutečně markantní. Prokázalo se totiž, že pravděpodobnost propuknutí choroby u obou jednovaječných dvojčat naráz se pohybuje mezi 21%-70%. Oproti dvojvaječným dvojčatům se jedná o hodnoty striktně vyšší, vzhledem k tomu, že u dvojvaječných se rozmezí pohybuje mezi 0%-13%. (podle Florez, Hirschhorn, Altshuler, 2003)

U DM II. typu bylo právě toto onemocnění prokázáno ve studii Barnetta a spol. z roku 2001 u 48 z 53 párů jednovaječných zkoumaných dvojčat a to po dostatečně dlouhém pozorování těchto jedinců. Dále se prokázalo, že 43% dánských dvojvaječných dvojčat je postiženo DM II. typu. Zato u zkoumaných jednovaječných dánských dvojčat je to o 20% více (tedy 63%).

Je tedy zajímavé, že u sourozenců je vyšší pravděpodobnost vzniku diabetu I. typu než II. typu. Avšak jak vyplývá z předchozího textu, větším rizikem konkrétně pro jednovaječná dvojčata je cukrovka II. typu.

Ačkoli bylo tedy prokázáno, že dědičná složka hraje velmi významnou roli u obou druhů diabetu, je potřeba zdůraznit i další faktory vedoucí ke vzniku onemocnění.

Mezi faktory patří tedy nejen vliv vnějšího prostředí, jak již bylo zmíněno v předešlé kapitole, ale také náhodný vznik nemoci (vznik v důsledku faktorů, které nejsou známé). Také strava a fyzická zátěž patří k důležitým aspektům diabetu a to zejména II. typu. Pokud se člověk snaží stravovat se zdravě a pravidelně sportuje, je riziko vzniku DM II. typu daleko menší.

Právě jednovaječná dvojčata jsou důkazem toho, jak velkou roli hraje vnější prostředí a náhodný vznik cukrovky. Právě dlouhodobé pozorování jednovaječných dvojčat potvrdilo roli těchto faktorů, které s dědičností nemají nic společného.

7.1 Monogenní formy diabetu

Na tato onemocnění se začali vědci zaměřovat nejvíce kolem roku 1980. V tu dobu došlo k největšímu mapování genů, skrývajících se za výskytem monogenních chorob. Monogenní onemocnění jsou způsobena mutací pouze na jednom jediném genu. V tomto případě nelze mluvit o žádném vnějším vlivu.

Právě objevy v tomto směru, tedy v oblasti zabývající se monogenními nemocemi a geny, způsobující tyto choroby, pomohly k objasnění příčin vzniku monogenního diabetu. Jedná se v tomto případě tedy také o mutaci jednoho genu.

7.1.1 Monogenní formy DM I. typu

APECED neboli Autoimmune Poly-Endocrinopathy, Candidiasis, and Ectodermal Dystrophy je jeden z typů autoimunních syndromů projevujících se jako autoimunní diabetes. Jedná se o autozomálně recesivní onemocnění, které se nejčastěji projevuje v dětství. Projevuje se jako imunitní onemocnění a to konkrétně T buněk, které je často doprovázeno zvýšenou funkcí příštítných tělísek štítné žlázy, jejichž funkcí je sekrece hormonů. Vyskytnout se také mohou jiné poruchy v endokrinní oblasti organismu. Toto onemocnění je způsobeno mutací na AIRE genu (autoimunní regulátor). Je důležitý pro toleranci k antigenům vlastních buněk.

IPEX neboli Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked syndrome je další ze syndromů způsobujících DM I. typu. Projevuje se u novorozenců průjemem, kožním onemocněním, DM I. typu nebo například hemolytickou anémií. Většinou končí smrtí dítěte. V tomto případě se jedná o mutaci na genu FOXP3. (podle Florez, Hirschhorn, Altshuler, 2003)

7.1.2 MODY

MODY neboli Maturity Onset Diabetes of the Young je onemocnění, jež bylo poprvé popsáno v roce 1960. Zásluhy na tom mají pánové Fajans a Conn. Jedná se o autozomálně dominantní onemocnění, které se projeví u jedince většinou do 25 roku života. Pacient je vystaven minimálně dvouletému pozorování, kdy se u něj vyskytla hyperglykémie. Není mu však podáván inzulín. V tomto případě také chybí výskyt ketózy.

Hlavní rozdíl mezi touto chorobou a DM II. typu je absence dědičnosti choroby v rodině. Dále pak fakt, že pacient je nízkého věku a netrpí nadváhou. Tyto tři faktory usnadňují rapidně správnost diagnostiky.

Od DM I. typu toto onemocnění odlišujeme díky faktu, že není potřeba vnější podání inzulínu, aby došlo k zabránění vzniku ketózy.

MODY se tedy projevuje hyperglykemií, která postihuje jedince nízkého věku a většinou má jen mírný průběh.

Ačkoliv léčba tohoto onemocnění zaznamenává rapidní pokroky, u některých pacientů je vyžadován příjem inzulínu. V některých případech mohou nastat potíže v oblasti ledvin.

Jako první bylo zveřejněno propojení MODY s oblastí na chromosomu 20q, ačkoliv za úplně první nález v oblasti MODY (MODY 2) mutací byla nalezena mutace glukokinázového genu (GCK) na chromosomu 7p. Tento fakt byl objeven během detekce mutací u francouzských rodin, kde je formy MODY mnohem běžnější záležitostí.

Mutace na TCF1 genu na chromosomu 12q způsobuje mutaci u MODY 3. Tato mutace byla zjištěna v případě, kdy některé z rodin, kde se vyskytovala tato choroba, nespádala ani pod mutaci způsobující MODY 1, ani MODY 2. MODY 3 je celosvětově nejrozšířenějším typem tohoto onemocnění. TCF1 gen kóduje 1 α (HNF-1 α) faktor. Tento faktor reguluje v pankreatických B buňkách expresi inzulínového genu a jiných genů kódujících proteiny, které zodpovídají za transport a metabolismus glukózy.

MODY 1 vzniká na základě mutace na HNF4A genu. Tento gen kóduje HNF-4 α faktor, který úzce souvisí s HNF-1 α . HNF-4 α faktor leží na chromosomu 20.

Za MODY 5 zase zodpovídá mutace na TCF2 genu, který kóduje HNF-1 β , což je takzvaný heterodimer HNF-1 α . V tomto případě se jedná o vzácnou formu MODY, která je spojována s různými malformacemi urogenitálního traktu.

Poslední mutace, kterou bych ráda v tomto případě zmínila, je mutace IPF1 (insulin promoter factor). Tento faktor reguluje transkripci genu pro inzulín a také vývoj B buněk pancreatu. Výzkum této mutaci probíhal na homozygotních a heterozygotních myších jedinců. (podle Florez, Hirschhorn, Altshuler, 2003)

7.1.3 Mitochondriální dědičnost diabetu

Další vzácnou a důležitou monogenní nemocí je MIDD neboli Maternally-Inherited Diabetes and Deafness. Tato choroba je způsobena A-G mutací na genu kódujícím RNA transferasu pro aminokyselinu leucin. Leucin hraje významnou roli pro vznik proteinů, které se podílejí na oxidační fosforylaci.

Gen MODY 1 reguluje transkripci mitochondriálních genů. Jestli tento fakt hraje nějakou roli u diabetu, zatím není prokázáno.

7.1.4_Monogenní syndromy zahrnující diabetes

Zmínit bych zde chtěla tzv. Wolfram syndrom. Jedná se o autozomální recesivní onemocnění, které obvykle propuká v dětství či u adolescentů a má za následek předčasnou smrt jedince. Mluvíme o klinickém projevu nemoci, která zahrnuje diabetes insipidus, diabetes mellitus, hluchota a problémy se zrakem.

Diabetes insipidus je onemocnění, jež ovlivňuje hospodaření organismu s vodou. S tímto onemocněním je spojena velká žíznivost a nadměrné močení, což má za následek častou záměnu s DM.

V první fázi onemocnění se objeví diabetes mellitus. V druhé fázi onemocnění pak diagnostikujeme diabetes insipidus a zrakovou atrofii. Pacient obvykle umírá v důsledku selhání dýchacího systému, což má za následek odumření mozku. Následná pitva pak prokáže atrofii B buněk pankreatu a degeneraci neurosenzorů. Toto všechno je způsobeno mutací WFS1 genu, který kóduje transmembránový protein, který je velmi důležitý pro funkci B buněk slinivky břišní.

Další zdravotní komplikace způsobuje tzv. Friedrichova ataxie, která je způsobena zmnožením trinukleotidových repetice GAA části frataxin v genu pro frataxin. Toto ztrojení má za následek glukózovou intoleranci u heterozygotů.

Na závěr bych ráda zmínila dvě mutace HFE genu a to mutaci C282Y a mutaci H63D, které zvyšují riziko vzniku diabetes mellitus II. typu. (podle Florez, Hirschhorn, Altshuler, 2003)

7.1.5_Spojitosť s běžnými formami diabetu

V této kapitole bych ráda vysvětlila, proč jsem do své práce zakomponovala i monogenní onemocnění diabetu. Právě monogenní choroby

a jejich mutace byly na počátku genetických studií, které měly vést k objasnění výskytu diabetu v populaci. Právě objevy v této oblasti měly vést k objasnění výskytu běžnějších typů diabetu v populaci. Vědci předpokládali, že geny, které podléhají mutacím u monogenních typů diabetu by mohly skrývat i další z mutací vedoucí k DM I. typu či k DM II. typu. (podle Florez, Hirschhorn, Altshuler, 2003)

Prozatím však změny v genetickém kódu, které jsou doposud známy a zveřejněny nebyly dostatečným důkazem toho, aby byli vědci schopni říct, že mají za následek dědičnost diabetu. Je pravděpodobné, že to má za následek zatím nedostatečné prozkoumání mutací těchto genů ve vztahu k diabetu jakéhokoli typu. Zatím méně než 5% případů diabetu bylo dodnes připsáno genovým mutacím. Mluvíme o genech, které jsou zveřejněny vědci ve studiích. Všechny dostupné výsledky, které jsem byla schopna dohledat, mám v příloze.

Závěrem nutno podotknout, že právě geny vedoucí k výskytu a propuknutí monogenních forem diabetu tvoří teď velmi důležitý výčet, který by mohl mít za následek rostoucí riziko vzniku běžnějšího typu diabetu.

Například objevení APECED vedlo k odhalení důležité role thymu u autoimunního typu diabetu. Vznik DM II. typu pak může mít za následek mutace transkripčních faktorů, které mají vliv na vývoj pankreatu a také expresi inzulínového genu v B buňkách. Stejně tak může vznik DM II. typu ovlivnit mutace glukózových sensorů také v B buňkách. Právě tyto dva faktory vedoucí ke vzniku DM II. typu předkládají hypotézu, že B buňky by mohly být primární příčinou vzniku diabetu.

Všechny tyto doposud zmíněné geny a jejich mutace jsou jistě velice důležitým objevem a snad i nadějí v prevenci a diagnostice diabetu. Není však doposud potvrzeno, že i když stojí za vypuknutím monogenních forem diabetu, musí mít nutně podíl i na ostatních typech diabetu.

Je tedy patrné, že před sebou mají genetici jistě ještě velký kus cesty.

7.2 Dědičnost DM I. typu

Jedná se o polygenně vázané onemocnění, které je podmíněno polymorfismy řady genů, které ovlivňují funkci systému získané imunity a jsou

značeny jako IDDM geny. V současnosti je identifikováno několik řad genetických markerů, které mají pozitivní asociaci s DM I. typu (IDDM1- IDDM18 geny).

U řady autoimunních onemocnění byla prokázána jejich asociace s polymorfismy genů MHC systému, tedy hlavním histokompatibilním systémem. Nejdůležitější roli hrají pak polymorfismy řetězců HLA II. třídy a to především na lokusy HLA-DQ a HLA-DR, které jsou součástí IDDM1 genu a působí pak jako rekognoskační molekuly antigenů i autoantigenů na antigen prezentujících buňkách. Tento polymorfismus HLA molekul se pak fenotypicky podepíše jako záměna některých aminokyselin v daných řetězcích HLA. Dochází tak ke vzniku několika nekovalentních vazeb mezi řetězci alfa 1 a beta 1 aminokyselin. Tyto vazby pak značně ovlivňují terciární strukturu molekuly HLA a tak i její funkci. Jedná se zejména o polymorfismy řetězců HLA-DRB1, -DQA1 a DQB1. Tyto řetězce ovlivňují u autoimunní inzulinity intenzitu vazby příslušného epitopu a vazebného místa rekognoskačních řetězců molekul HLA II. třídy.

Molekula HLA-DQ jako heterodimer obsahující DQA1 a DQB1 řetězec se podílí na genetickém riziku DM I. typu celá. Oba řetězce se skládají z několika variabilních míst, kterými se navzájem liší a jež také přispívají k míře rizika DM I. typu. (podle Florez, Hirschhorn, Altshuler, 2003)

V naší populaci je popsáno několik alel, které mají prokazatelné pozitivní spojení s DM I. typu. Patří sem například DQB1*0302, DQB1*0201, DQA1*03. Za negativně asociované alely jsou pak považovány typy jako je DQB1*0602, DQB1*0301, DQB1*0603, DQB1*0503 a DQA1*02. Nejvyšší riziko DM I. typu pak představuje genotyp DQB1*0201/0302. Zajímavým zjištěním bylo, že frekvence jednotlivých genotypů a haplotypů se významně liší mezi rasami a etnickými skupinami. (podle Florez, Hirschhorn, Altshuler, 2003)

HLA genotyp objasňuje asi 50 % případů familiárního výskytu této choroby v rodinách s výskytem více diabetických dětí. Zbylá polovina genetického rizika pak náleží non-HLA genům, kam patří například inzulinový gen IDDM2.

Důležité je také tzv. satelitní DNA (INS VNTR, lokus IDDM2) Variable Number of Tandem Repeats). Tato oblast je etiologickým polymorfismem ve

vztahu k DM I. typu. Hraje velice významnou roli v oblasti imunologické tolerance vůči vlastnímu inzulinu a proinzulinu. Právě polymorfismus této oblasti hraje důležitou biologickou roli v modulaci genové exprese inzulinového genu v dendritických buňkách v thymu a to v průběhu ontogenetického vývoje. Tato modulace je v úzkém spojení s postnatální genovou expresí v B buňkách Langerhansových ostrůvků. Polymorfismus oblasti VNTR ovlivňuje transkripci inzulinového genu prenatalně v thymu a to regulací exprese jedné z rodičovských alel. (podle Florez, Hirschhorn, Altshuler, 2003)

Poslední gen, který bych ráda zmínila je gen CTLA 4 na dlouhém raménku druhého chromozomu (2q33), který je značen také jako IDDM12 gen.

7.3 Genetika DM II. typu

Po celém světě trpí DM II. typu kolem 300 milionu lidí a nemocných stále přibývá. Právě narůstající počet nemocných je podnětem k obavám ve většině zemí světa. Jak už v mé práci bylo několikrát uvedeno, tento typ diabetu charakterizuje inzulinová rezistence v periferních tkáních a deregulace inzulinové sekrece v B buňkách slinivky břišní. Ačkoliv je za hlavní příčinu tohoto onemocnění doposud brána globální změna životního stylu lidstva, je už dnes jistotou, že genetický faktor hraje v rozvoji nemoci neopominutelnou a podstatnou roli. Proto se genetici také zaměřili na zkoumání různých genetických mutací, které by mohly zvyšovat riziko této choroby. Za použití tzv. propojovací analýzy (linkage analysis) zkoumali geny, u kterých měli podezření, že by mohly mít vliv na DM II. typu. Tato metoda sice poskytla vzácnou skupinu variant genů, které mají velmi důležitý vliv na toto onemocnění. Problémem však byl fakt, že nešly rozpoznat ty geny, jejichž vliv nebyl až tak velký. Proto bylo zapotřebí vymyslet metodu, která by měla mnohem citlivější diagnostickou metodu.

Právě vývoj vysokovýkonných genotypových technologií a různých softwarů poskytly nevšední pokrok v této oblasti za posledních pár let. GWAS hraje nesmírnou roli v genetice DM II. typu. Doposud bylo objeveno a rozpoznáno zhruba 40 citlivých míst (z genetického hlediska) právě pro DM II. typu a právě většina z nich byla objevena díky GWAS. GWAS nám prozatím dala

nejvíce genetických poznatků k problematice DM II. typu a zřejmě nám jich v budoucnu ještě velké množství poskytne.

8 GWAS

GWAS neboli celogenomové asociační studie je metoda, která slouží k detekci genů, které kódují predispozice k určitému onemocnění, v našem případě DM II. typu. Tyto studie jsou poměrně mladé. Objevení nových a přesnějších genetických technologií (DNA chipů) a výpočetních softwarů (bioinformatika) mělo za následek rychlý pokrok v oblasti těchto studií. Stejně tak i pochopení rozsahu a struktury genetické variability lidského genomu (Human Genom Project a International HapMap Project). Tyto projekty nám umožňují pracovat najednou s velkým množstvím genetických markerů, tedy SNPs. První studie GWAS DM II. typu byly zveřejněny v roce 2007. (podle Kaňková, 2011)

8.1 Genetika v období před GWAS

Jako období před rozvojem celogenomových asociačních studií lze považovat výzkum diabetu v rodinách a pozorování ať jednovaječných či dvojevaječných dvojčat. Jednalo se tedy o spojovací analýzy (linkage analysis) a také o zkoumání genů, které byly popsány jako geny, které by mohly mít vliv na diabetes. LA (linkage analysis) je metoda, která s úspěchem dokázala odhalit několik mutací genů, které stojí za monogenními typy diabetu jako je MODY. Princip LA je celkem jednoduchý. LA vlastně vychází z rekombinace jednoho chromozomu od otce a druhého od matky. Pozoruje úseky, které byly rekombinované. Mluvíme o rekombinaci v zárodečných buňkách, které pak tvoří vajíčka nebo spermie. Po rekombinaci obsahují chromozomy mix matčiny a otcovských alel. Výhodou je, že předem známe originál DNA rodičů. Důležité také je, aby byl dostatečný prostor mezi DNA sekvencemi, tedy mezi matčinou a otcovskou, aby mohlo dojít k rekombinaci. Poté může být diagnostikován gen, který nese nějaké onemocnění. Vědci vezmou rekombinovanou část a srovnávají ji s dalšími úseky daného genomu.

GWAS tedy předcházela zhruba dekáda, kdy se hledaly lokusy, u kterých se hypoteticky předpokládalo, že mají za následek DM II. typu. Vědci hledali pomocí tehdy dostupných geneticko-epidemiologických metod, tedy převážně asociačními studiemi typu kontroly-případy a to většinou pro jeden konkrétní vybraný gen. Nezřídka pak používali i vazebné mapování. Tyto cesty však

selhávaly. Selhávaly kvůli spojitému charakteru fenotypu, chybné konstrukci kontrolních skupin a zejména kvůli nedostatečné znalosti patogeneze DM II. typu. Právě kvůli neznalosti patogeneze tohoto onemocnění docházelo k chybným výběrům kandidátních genů.

Pro běžnější typ diabetu jako je DM II. typ byl důležitý objev centra CAPN10 na chromozomu 10 a to u americko-mexické populace. Bohužel u jiných etnických skupin nebyl pokus opakován, tudíž CAPN10 nemůže být brán jako stoprocentní úsek, který by zvyšoval riziko vzniku DM II. typu. (podle Imamura and Maeda, 2011)

Reynisdottir identifikoval úseky na chromozomech 5 a 10, které vykazovaly vliv na diabetes. Dokázal, že chromozom 10 ukrývá část TCF7L2. V tomto případě ovlivňuje DM II. typu SNPs (single nucleotide polymorphism) tedy jednonukleotidové polymorfizmy, také jinak genetické markery. Marker by se dal popsat jako jakýsi úsek DNA, který genetici dokáží velmi jednoduše určit. Právě jednonukleotidové polymorfizmy, v tomto případě hovoříme o pěti (například rs12255372 či rs7903146) a jeden čtyřnukleotidový opakující se polymorfismus (DG10S478), jsou součástí TCF7L2 a vykazují velkou spojitost s tímto typem diabetu. Výzkumy části TCF7L2 probíhala jak na evropském kontinentě, tak i v Asii zejména v Japonsku. (podle Kaňková, 2011)

Dalšími dvěma geny, které ovlivňují diabetes, jsou PPARG gen a KCNJ11 gen. Konkrétně se jedná o úsek P12A u PPARG genu a E23K u KCNJ11 genu. Rozpoznání těchto dvou genů vedlo k ještě většímu zájmu o prozkoumání genetického rizika DM II. typu a na základě toho došlo i k ambicím zdokonalit genetické techniky, které by byly citlivější a zároveň konkrétnější. Záměrem bylo tedy shromáždit skupinu genů, popřípadě jejich mutace, které zvyšují riziko vzniku diabetu. Ještě donedávna byla většina těchto genů pro vědce věci neznámou. (podle Imamura and Maeda, 2011)

8.2 GWAS éra a DM II. typu

Rozkvět celogenomových asociačních studií, tedy GWAS, zaznamenáváme koncem 20. století. Právě tyto studie ukázaly, že je DM II. typu komplexním onemocněním, který vzniká společným působením genetických vlivů

a vnějších faktorů. Zjednodušeně by se dalo říci, že DM II. typu se rozvine u člověka, jež klade vyšší potřebu tvorby inzulínu tím, že zvyšuje inzulínovou rezistenci a to například nedostatečnou fyzickou aktivitou, výběrem svého jídelníčku či expanzí tukové tkáně. Nemoc se u takového člověka projeví v případě, že nárok na vyšší sekreci inzulínu nelze uspokojit pomocí hyperinzulinemie. Právě schopnost hyperinzulinemie u daného jedince se ukázala jako vlastnost geneticky předepsaná, což prokázala právě jedna z celogenomových asociačních studií. Tento fakt byl předpokládán vzhledem k tomu, že dnešní doba pro člověka představuje spoustu nástrah (minimum pohybu, pohodlnost, tučná strava atd.), avšak je markantní, že ne na každého mají tyto nástrahy fatální dopad. Vědci se tedy pozastavovali nad tím, jak je možné, že u jednoho člověka se tento nezdravý životní styl podepíše jako diabetes a druhý člověk zůstane zdravý. (podle Kaňková, 2011)

Dokázáno také je, že v situaci, kdy již organismus nezvládá metabolismus sacharidů a tuků (například při obezitě) dochází k nárůstu poruchy syntézy inzulínu B buňkami. To má za následek glukotoxicita a lipotoxicita. Je samozřejmé, že dochází k výskytu extrémů, kdy diabetes propukne u lidí s minimem rizikových faktorů.

K myšlence, že existují jakési genetické predispozice pro DM II. typu, přivedla vědce epidemiologická data, konkrétně familiární agregace. Vyšlo najevo, že u přímých příbuzných nemocných je riziko vzniku trojnásobné (dokázáno linkage studies). Oproti jiným typům onemocnění jako je DM I. typu či MODY se jedná o riziko malé. Přesto zájem o prozkoumání genetické predispozice byl veliký.

Jak už jsem zmínila, dekáda před rozvojem GWAS byla zastoupena převážně asociačními studiemi, které měly charakter případ-kontrola a to pro jediný vybraný gen. Tyto studie selhávaly zejména pro naši neznalost patogeneze DM II. typu a tedy chybným výběrem kandidátních genů. Dále pak pozdní manifestace poruchy, neúplná penetrance (pravděpodobnost s jakou se gen projeví ve fenotypu), absence vícegeneračních rodin atd. Oproti tomu GWAS většinu toho nepotřebují. Je zde totiž fakt, že došlo k velkým pokrokům v genetické technologii, bioinformatice a v pochopení rozsahu a struktury genetické

variability lidského genomu. Právě pokrok v poznání lidského genomu umožnil GWAS pracovat s obrovským množstvím genetických markerů (zejména SNPs, tedy jednonukleotidovými polymorfizmy).

Jako GWAS označujeme studie, které pracují alespoň se 150 000 SNPs (běžně však více). Toto množství se pokládá za akceptovatelné minimum k orientačnímu pokrytí genomové různorodosti. Kolem 500 000 až 1 000 000 SNPs je dnes detekováno naprosto bez problému pomocí jednoho jediného chipu, například Illumina, a to během několika hodin. Ceny vyhodnocení této analýzy sice nepatří mezi nejlevnější, patří však stále ještě mezi ty přijatelné. Nutno podotknout, že výsledky vyhodnocení jsou zárukou vysoké přesnosti. Odhaduje se, že k pokrytí variability na úrovni variant s populační frekvencí 1% bude potřeba asi 5 000 000 SNPs. (podle Kaňková, 2011)

Vznik první generace GWAS vycházela hned z několika faktů. Například skutečnost nízké dědičnosti intermediárních fenotypů DM II. typu (inzulinová citlivost a senzitivita), které prezentují asi 26% rizika vzniku DM II. typu. Na základě toho je zřejmé, že bylo potřeba velké množství studovaných osob, až tisícové soubory. Takové množství bylo nad síly jednotlivých pracovišť. V důsledku toho tedy začala vznikat mezinárodní genetická konsorcia.

V evropské populaci bylo doposud díky GWAS a metaanalýz (např. DIAGRAM) identifikováno přes 40 genů, které zvyšují riziko DM II. typu. Výčet genů pak potvrzuje to, že jednoznačně dominují lokusy ve vztahu k dysfunkci beta buněk. Pro některé vědce byl tento výsledek velkým překvapením.

Je zřejmé, že i přes veškeré metodologické pokroky budou i první generace GWAS v následujícím čase „zastaralé“. Například fakt, že nejsilněji asociované SNPs pro DM II. typu v genu TCFL2 vykazují alelické relativní riziko kolem 1,5 a všechny ostatní SNPs mnohem nižší. To znamená, že větší část genetického rizika není současným GWAS zachycena. Doposud identifikované varianty vysvětlují genetické riziko maximálně z 10%. (podle Kaňková, 2011)

Asociační studie stojí z velké části na analýze četností běžných variant. Další očekávání jsou tak vkládána do druhé generace GWAS. Ta by měla poskytnout o něco hustější pokrytí genomu běžnými SNPs a délkovými polymorfizmy (tzv. copy-number variations neboli CNV). CNV jsou v dnešní

době zastoupeny jen minimálně. Jelikož CNV odhalí už jen mnohem slaběji asociované varianty, dostávají se do popředí populačně vzácné, ale individuálně významné varianty, které pak počtem převyšují běžné varianty. Tyto varianty lze odhalit celogenomovým sekvenováním a porováním více genomů. Ještě nedávno se zdál tento úkol nemožný. Konsorcium „The 1000 Genomes Project“ v roce 2008 ohlásilo, že chce detailně popsat a prostudovat strukturu genetické variability lidského genomu a to pomocí genomového sekvenování. Potřeba bude více jak 2000 individuů. (podle Kaňková, 2011)

Důležité je, aby se do popředí zájmu další generace GWAS dostala analýza mezigenových interakcí a interakcí genů s faktory prostředí. Důraz by se měl také klást také na GWAS jiných etnik či geografických populací.

Dosavadní GWAS pro DM II. typu přinesly a v budoucnosti jistě dále přinesou mnoho nových informací a to například v oblasti humánní genetiky, genomiky, farmakologie, farmakogenetiky, patofyziologie aj.

8.3 GWAS mimo evropskou populaci

I v asijských zemích došlo v posledních letech k velkému nárůstu pacientů, kteří jsou postiženi DM II. typu. Bylo prokázáno, že asijská populace oproti evropské více podléhá diabetu a inzulinové rezistenci. Mnoho lokusů, které byly odhaleny pomocí GWAS u Evropanů byly zkoumány i u asijských obyvatel. Prokázaly se však odlišnosti několika lokusů u rizikových alel. Například úsek jedné z rizikových alel TCF7L2 SNPs u evropské populace vykazuje silný vliv na DM II. typu. U Japonců je tento vliv mnohem nižší. Některé lokusy se u Japonců v porovnání s evropskou populací vůbec neshodují.

Vzhledem k této skutečnosti je potřeba identifikovat specifické lokusy alel ovlivňující DM II. typu pro daná etnika. V roce 2008 japonské GWAS popsala KCNQ1 lokus jako lokus, který souvisí s DM II. typu, jednalo se o první GWAS mimo evropský kontinent.

Postupem času se ukázalo, že právě KCNQ1 má velkou zodpovědnost za vznik DM II. typu na území východní Asie. Lokus KCNQ1 byl posléze použit i evropskou GWAS, avšak vliv na onemocnění byl mnohonásobně nižší než u Asiatů. Je tedy patrné, jak moc je důležité provádět GWAS na všech

kontinentech mezi jednotlivými etnickými skupinami. (podle Imamura and Maeda, 2011)

V roce 2010 pak japonské GWAS objevilo další dva lokusy a to UBE2E2 a C2CD4A-C2CD4B. U C2CD4A-C2CD4B byla spojitost s onemocněním DM II. typu prokázána jak u populace evropské tak asijské. Ukázalo se však, že lokus UBE2E2 pro Evropany není místem, které by mělo na DM II. typu vliv. To je další důkaz genetické variability mezi etniky. Právě u UBE2E2 se předpokládá, že má vliv zřejmě jen na obyvatele žijící na východě Asie, což může mít souvislost například s tamními specifickými environmentálními faktory nebo také s jinými genetickými faktory. (podle Imamura and Maeda, 2011)

Z výše uvedeného textu tedy vyplývá, že budoucí generace GWAS můžou přinést a určitě přinesou mnoho překvapivých poznatků a to v mnoha odvětvích.

8.4 Budoucnost a GWAS

Od roku 2007, tedy doby, kdy byly zveřejněny první GWAS, bylo nalezeno a diagnostikováno kolem 1 100 lokusů, tedy míst způsobující nějaké onemocnění. Už tento fakt je velkým úspěchem GWAS. Dnes je GWAS nezbytnou součástí pro udržení lidského zdraví. I v oblasti zkoumání genetické predispozice DM II. typu došlo k velkému poznání. Bohužel doposud zbývá ještě zodpovědět mnoho otázek na toto téma. Na některé z těchto otázek by mohly odpovědět mezi-etniková GWAS. Právě rozdíly v lokusech u jednotlivých etnik má za následek zvyšující se zájem o GWAS na různých kontinentech.

Mezi hlavní úsilí nadcházející dekády patří překlad informací GWAS do klinické řeči, o což velice usilují endokrinologové. Pokud se úsilí vědců opravdu naplní, bude to velmi významný krok v oblasti prevence a léčby DM II. typu.

Zájem o výsledky GWAS mají logicky i farmakologové. Právě genetický náhled na DM II. typu by pomohl k objevení optimální léčby a co nejméně toxických léků. Farmakologové doufají, že nakumulování stále přibývajících genetických objevů by mohlo vést k budoucímu rozvoji medicíny, která bude uzpůsobena individuálním potřebám pacienta. (podle Imamura and Maeda)

Otázek je tedy ještě velké množství. Dle plánu, který byl publikován skrz National Human Genome Research Institute v únoru 2011 budou mít genetické

objevy v oblasti lidského genomu vliv na zdravotní péči až po roce 2020. Je před námi tedy ještě velice dlouhá cesta.

Diskuze

Bakalářská práce je záměrně rozdělena na dvě části. V první kapitole jsem se věnovala historii. Tuto kapitolu jsem zde uvedla záměrně jako kontrast k aktuálnímu vývoji v oblasti genetiky. Chtěla jsem poukázat na dřívější objevy tehdejších „vědců“ a na jejich techniky právě v kontrastu k době dnešní, tedy moderní.

Další kapitoly jsou pak věnovány jednotlivým charakteristikám různých typů DM, hormonům ovlivňujících DM, diagnostice a patogenezi nemoci. Těchto prvních šest kapitol jsem pojala jako shrnutí informací, které jsou známy již delší dobu. Snažila jsem se jednotlivé kapitoly i podkapitoly sepsat opravdu dopodrobna. Mým záměrem bylo, aby tato první část po přečtení zasvětila čtenáře do problematiky tohoto onemocnění. Čtenář by se měl po přečtení orientovat v příčinách vzniku jednotlivých typů DM a odlišit je od sebe. Dále by pak měl ovládat znalosti v oblasti endokrinní činnosti jednotlivých hormonů, které se podílejí na řízení hladiny glukosy v krvi.

Kapitola o diagnostice DM byla do práce zařazena, aby se případný čtenář zasvětil do lékařských výzkumů a diagnostických metod, které jsou dnes používány. Chtěla jsem poukázat na to, že diagnostikovat jednotlivé typy DM pro lékaře doposud není nic snadného. Musí se vzít v potaz jednotlivé faktory pacienta (věk, obezita, genetické predispozice aj.) a podle nich pak zvolit metodu, která určí, zda se opravdu jedná o ten daný typ DM.

Poslední kapitola v obecné části je věnována patogenезi. Zase jsem se snažila odlišit patogenезi u jednotlivých typů DM. Dozvíme se zde tedy příčiny vzniku této nemoci.

Tato část uceluje výše zmíněné informace a dává tak čtenáři komplexní přehled o tomto onemocnění. V dnešní době se o DM často píše, slyšet o nárůstu této choroby v populaci můžeme také skoro denně z médií, jedná se však vždy jen o útržky informací. Právě relativně časté zmiňování se o DM pak vytváří dojem, že je člověk s touto chorobou obeznámen. Když jsem psala těchto prvních šest kapitol, bylo pro mě často velkým překvapením, kolik informací jsem doposud o této chorobě nevěděla. Je jasné, že člověk, který se o tuto nemoc bude zajímat, tak si stejně jako já přečte několik publikací věnovaných DM a potřebné informace si

zjistí. Já jsem se snažila z každé publikace vytáhnout z mého pohledu to nejzajímavější a zároveň nejpodstatnější a shrnout to v této práci. Tuto první část jsem zvolila takto proto, aby byla snadněji pochopena část druhá, genetická část.

Genetická část se skládá ze dvou kapitol. Jedná se o část kratší a to vzhledem k její poměrně mladé historii. Tato část je čerpána převážně z anglicky psaných textů, článků a to proto, že u nás zatím nebyly tyto texty přeloženy a veškeré informace právě o genetice, konkrétně myslím DM II., lze nalézt pouze zde. Právě vzhledem k tomu, že genetika DM je poměrně neprozkoumanou oblastí, je tato část bakalářské práce kratší. Článků na toto téma lze sice najít mnoho, avšak všechny popisují skoro ty samé informace. Jednalo se převážně o články poměrně mladé, rok 2011. Je patrné, že oblast genetiky DM na větší část objevů ještě čeká. Shrnula jsem zde genetická fakta různých typů DM. Také pak technologie výzkumu v této oblasti.

Ačkoliv jsem se snažila shrnout oblast genetiky dopodrobna, nemohu být se svou prací plně spokojena, jelikož o nemoci žádné podrobnější pojednání neexistuje, ani ve spisech z výzkumných laboratoří. Bude zajímavé sledovat, jaké informace vědci, ve spolupráci s lékaři, veřejnosti předloží v horizontu deseti, nebo dvaceti let. Poté bych snad se svou bakalářskou prací byla bez výjimky spokojena.

Závěr

Cílem mé práce bylo ucelení informací o DM jak v oblasti klinické tak genetické. První část práce je velmi podrobně napsána. Jedná se o souhrn z několika publikací, které se věnují DM a jsou zde citovány. Charakteristika historie DM je pojata formou tabulky a to kvůli lepší přehlednosti. Samotná charakteristika DM je popsána v kapitole třetí. Zde jsem se zabývala popisem nemoci, glukosou a její hladinou v krvi. Další kapitolou jsou hormony, kde jsem se snažila zapojit i chemickou stránku problematiky. Následující kapitola je věnována klasifikaci a diagnostice. V ní jsem chtěla ukázat, jak nesnadná je diagnostika DM a co všechno je potřeba brát v úvahu, pokud lékař chce co nejdříve a nejpřesněji popsat o jaký typ DM se jedná. V šesté kapitole se zabývám patogenezí DM.

Těmito kapitolami jsem splnila svůj cíl, ucelit informace o tomto onemocnění a to hlavně z důvodu lepšího porozumění posledních dvou kapitol, které jsou věnovány genetice DM. Chtěla jsem toto ucelení provést hlavně proto, aby potenciální čtenář mé práce opravdu pochopil problematiku tohoto onemocnění a orientoval se v ní. Myslím si, že práce je psána tak, aby i laik tématu porozuměl bez sebemenších problémů.

Poslední dvě kapitoly jsou tedy věnovány genetice DM. Snažila jsem se ucelit doposud získané informace v této oblasti a myslím, že se mi to alespoň z části povedlo. Jedná se o poměrně mladé odvětví a články, ze kterých jsem čerpala, byly napsány nejpozději po roce 2002. Jedná se tedy o velice aktuální informace. Článků, byť cizojazyčných, jsem objevila mnoho, všechny však více či méně shrnovaly ty samé informace. Velice zajímavá je podkapitola o GWAS v oblasti mimo Evropu. A v této oblasti se během několika budoucích let objeví určitě zajímavé informace, které nám zajisté odpoví na mnoho otázek. A nejen v této oblasti. Na genetiku DM se teď soustřeďuje velké množství vědců a můžeme jen doufat, že výzkumy budou úspěšné a my v nejbližší budoucnosti tak budeme moci této zákeřné a čím dál tím více se objevující chorobě čelit. Právě pokrok v oblasti výzkumu genetiky DM by mohl pomoci například farmakologům k vývoji nových léků, které budou šetrné k pacientům, popřípadě budou vyráběny přímo na míru a to dle potřeby daného pacienta.

Doposud by se dalo říci, že onemocnění diabetes mellitus nad námi prozatím vládne a my se jen marně snažíme vzdorovat. Avšak genetické se pomalu ale jistě posledních pár let blíží tomu, abychom této rychle se šířící nemoci řekli STOP. Určitě stojí za to sledovat budoucí výzkumy v této oblasti a přihlížet tak postupnému utlumení nemoci na minimum.

Seznam literatury:

1. ANDĚL, Michal. *Život s cukrovkou*. Praha: Grada , 1997. ISBN 80-7169-087-2.
2. BARTÁŠKOVÁ, Dagmar. *Diabetologie 2008*. Praha: Triton, 2008. ISBN 978-80-7387-176-5.
3. BARTOŠ, Vladimír. *Praktická diabetologie*. Praha: Maxdorf, 2003. ISBN 80-85912-69-4.
4. HORKÝ, Karel. *Lékařské repetitorium*. Praha: Galén, 2003. ISBN 80-7262-241-2.
5. KVAPIL, Milan. *Diabetologie 2010*. Praha: Triton, 2010. ISBN 978-80-7387-381-3.
6. LEBL, Jan. *Abeceda diabetu*. Praha: Maxdorf, 1998. ISBN 80-85800-86-1.
7. PELIKÁNOVÁ, Terezie. *Praktická diabetologie*. Praha: Maxdorf, 2010. ISBN 978-80-7345-216-2.
8. PERUŠIČOVÁ, Jindra. *Trendy soudobé diabetologie*. Praha: Galén, 2003. ISBN 80-7262-215-3.
9. RAMAIAH, Savitri. *Diabetes*. Praha: Alternativa, 2005. ISBN 80-85993-95-3.
10. ROKYTA, Richard. *Fyziologie*. Praha: ISV, 2008. ISBN 80-86642-47-X.
11. SVAČINA, Štěpán. *Prevence diabetu*. Praha: Galén, 2003. ISBN 80-7262-165-3.
12. TROJAN, Stanislav. *Lékařská fyziologie*. Praha: Grada, 2003. ISBN 80-247-0512-5.

Internetové zdroje:

1. ALTSHULER, David, Joel HIRSCHHORN a Jose FLOREZ. The Inherited Basis of Diabetes Mellitus: Implications for the Genetic Analysis of Complex Traits. *The Inherited Basis of Diabetes Mellitus: Implications for the Genetic Analysis of Complex Traits* [online]. 2003, č. 4 [cit. 2013-06-24]. Dostupné z: <http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.genom.4.070802.110436?journalCode=genom>
2. IMAMURA, Minako a Shiro MAEDA. Genetics of type 2 diabetes: the GWAS era and future perspectives. *Genetics of type 2 diabetes: the GWAS era and future perspectives* [online]. 2011, č. 58 [cit. 2013-06-24]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21778616>
3. KAŇKOVÁ, K. Genetická determinace věku diagnózy diabetes mellitus 2. typu?. *Genetická determinace věku diagnózy diabetes mellitus 2. typu?* [online]. 2011, č. 57 [cit. 2013-06-24]. Dostupné z: http://www.vnitrnilekarstvi.cz/vnitri-lekarstvi-clanek/geneticka-determinace-veku-diagnozy-diabetes-mellitus-2-typu-revidovana-koncepce-stradaveho-genotypu-editorial-35534?confirm_rules=1