Diabetes mellitus

A diabetes mellitus (DM) olyan komplex anyagcsere-betegség, amelynek központjába a szénhidrát-anyagcsere zavara áll, de a kórfolyamatok érintik a zsír- és a fehérje-anyagcserét is. A cukorbetegség alapvető oka az inzulin viszonylagos vagy teljes hiánya, ill. az inzulinhatás elmaradása.

* **A cukorbetegséghez társuló anyagcserezavar lényege és magyarázata**
  + A diabeteses anyagcserezavar lényege a szövetek glukózhiánya, miközben a vérben hyperglycaemia van.
  + A hyperglycaemiát ebben az esetben együttesen alakítja a ki a perifériás szövetek csökkent glukózfelhasználása és a fokozott glukoneogenezis.
  + A glukóz-anyagcsere megborulása egyértelműen az inzulinhatás hiánya miatt alakul ki. Inzulin jelenlétében azok a szövetek, melyek GluT-4 transzporterrel rendelkeznek (zsírszövet, izomszövet) rendkívül gyorsan képesek eliminálni a glukózt a keringésből. Ez diabetesben nem valósul meg.
  + A fokozott glukoneogenetikus aktivitásért szintén az inzulinhiány a felelős, illetve az intracelluláris glukózhiány. Miközben a vérben felhalmozódik a glukóz, a sejtek éheznek.
  + Jellemző a tömegvesztés és a negatív N-egyensúly, ami az izomszövet megfogyatkozásával, az izomfehérjék fokozott degradációjával magyarázható.
  + Jellemző a vérben a zsírsavak koncentrációjának emelkedése. Ez szintén az inzulinhiányra vezethető vissza, amikor is a HSL kontrolálatlanul szabadítja fel a zsírsavakat a TG-ekből.
  + A zsírsavakat a perifériás szervek felhasználják, de rendszerint az energiaigénynél jóval magasabb koncentrációban vannak jelen a vérben. A felesleges FFA-t a máj veszi fel, és alakítja vissza TG-dé, majd lipoproteinekbe (VLDL) csomagolva ismét a keringésbe juttatja.
  + A következő problémát éppen a többlet zsírsav jelenti. A fokozott zsírsavoxidáció acetil-CoA túlkínálatot okoz, ami azonban nem képes a citrát-ciklusba lépni. Ennek oka, hogy a párhuzamosan folyó fokozott glukoneogenezis miatt az oxálacetát foglalt (redukáló ekvivalensek mitokondriális transzportja miatt), így blokkolódik a citrát ciklus.
  + Végeredményben az energiatermelésig nem jut el a folyamat, ugyanakkor a felhalmozódó acetil-CoA alternatív úton fog tovább alakulni, és ketontestek képződnek.
  + A ketontestek gyenge savak (β-OH-vajsav, acetát), melyek H+-t disszociálva a plazmát savanyítják. Kialakul a metabolikus acidosis.
  + Az acidosis rendezésére egyrészt a légzőszervrendszer válaszol hyperventillációval, másrészt a vese fokozott Na+- és bikarbonát vesztéssel.
  + A magas cukorkoncentráció miatt a glukóz megjelenik a vizeletben és glucosuria alakul ki, ami viszont ozmotikus aktivitása révén polyuriát okoz.
  + A hypothalamus területén található szomjúságközpontban (ozmoreceptorok) szintén megemelkedik a glukózkoncentráció, ami miatt sejtek vizet veszítenek, zsugorodnak, és szomjúságérzet alakul ki. Diabetesben jellemző is polydipsia.
* **A diabetes szindróma diagnosztikus kritériumai**
  + **1. lépés:** random (tetszőleges időpontban levett) vércukorérték vénás plazmában mérve
    - ha ez **> 11 mM**, és fennállnak a DM klasszikus tünetei (polyuria, polydipsia, fogyás, esetleg ketoacidosissal), akkora dg.: **DM** (ha nincsenek klasszikus tünetek, akkor éhgyomri mérés javasolt);
    - ha ez **> 5,5 mM**, de nem éri el a 11,0 mM-t, akkor éhgyomri értéket kell mérni (2. lépés);
    - ha ez **< 5,5 mM**, akkor a cukorháztartás normális.
  + **2. lépés:** éhgyomri vércukormérés (min. 8 órás éhezés után, vénás plazmából)
    - ha ez **> 7,0 mM**, akkor ezt meg kell ismételni, ha másodszor is 7,0 mM, akkor a dg.: **DM**, ha nem, akkor **oGTT** javasolt;
    - ha ez **> 6,0 mM**, de nem éri el a 7,0 mM-t, akkor oGTT javasolt (3. lépés);
    - ha ez **> 5,0 mM**, de nem haladja meg a 6,0 mM-t, akkor időszakos (3 évenkénti) ellenőrzés javasolt;
    - ha ez **< 5,0 mM**, akkor a cukorháztartás normális.
  + **3. lépés:** orális glükóztolerancia teszt (oGTT)
    - csak éhgyomri és 2 órás mérést végzünk;
    - ha a 2 órás érték **> 11 mM**, akkor a dg.: **DM**;
    - ha a 2 órás érték **> 7,8 mM**, akkor a dg.: **IGT** (impaired glucose tolerance, csökkent glükóztolerancia);
    - ha a 2 órás érték **< 7,8 mM**, akkor a dg.: **IFG** (impaired fasting glucose, emelkedett éhomi vércukor).
* **A diabetes mellitus etiológiai osztályozása**
  + **I-es típusú diabetes mellitus**: ß-sejt pusztulás jellemzi, amely általában abszolút inzulinhiányhoz vezet
  + **II-es típusú diabetes mellitus**: az inzulinrezisztentiát és relatív inzulinhiányt jelentő formáktól a szekréciós zavart és inzulinrezisztentiát jelentő formákig terjedhet
  + **gestatiós diabetes mellitus:** terhesség alatt
  + **egyéb specifikus típusok:**
  + ß-sejt funkció genetikai zavara: (MODY: 7-, 12-, 20- kromoszóma és mitokondriális DNS)
  + Inzulinhatás genetikai zavara: („A” típusú insulinresistencia, Rabson-Mendenhall-sy)
  + exocrin pancreasbetegség: (gyulladás, trauma, malignitás, cysticus fibrosis)
  + endokrin kórképek: (acromegalia, Cushing-sy, hyperthyreosis, phaeochromocitoma)
  + gyógyszerek: (pentamidin, nicotinsav, glucocorticoidok, thiazidok, ß-adrenerg agonisták)
  + fertőzések: (veleszületett rubeola, cytomegalovírus)
  + Immun-eredetű diabetes ritka formái: (Stiff-man-sy, antiinzulin receptor ellenanyagok)
  + Genetikai szindrómák, melyeket cukorbetegség kisérhet: (Down-sy, Turner-sy,Klinefelter-sy,Huntington chorea, porphyria, myotóniás dystrophia)
* **Az I-es típusú diabetes mellitus**
  + **-I-es típusú autoimmun DM (IA típus)**
  + **-I-es típusú idiopathiás DM (IB típus)**
  + Az IB típus előfordulása ritka, öröklődő forma, nincs autoimmun mechanizmus, változó inzulinigény jellemzi és elsősorban ázsiai vagy afrikai betegek érintettek.
  + **I-es (IA) típusú autoimmun DM (továbbiakban I-es típus!) jellemzői**
  + 30 év alatti korosztályban jellemző (de nem kizárólag!)
  + az összes diabetes mellitusos esetek 5-10%-a
  + hirtelen kezdet
  + ß-sejt pusztulás, amely általában teljes inzulinhiányhoz vezet
  + autoimmun mechanizmus jellemzi
  + inzulinkezelés szükséges az élethez
  + inzulinkezelés nélkül ketoacidózis, kóma és halál áll be
  + kialakulásában:
    - genetikai tényezők: HLA-D antigénkonfiguráció bizonyos típusai hajlamosítanak
    - vírusok szerepe: őszi-téli csúcs, neoantigén, molekuláris mimikri, direkt károsítás
    - autoantitestek jelenléte: szigetsejtellenes, inzulin-, glutamát dekarboxiláz-,bovin szárum albumin antitest
* **A II-es típusú diabetes mellitus**
* három szakaszban zajlik le, melyek közül az első az *örökletes hajlam megléte*.

Ebben a stádiumban tünetek nem jelennek meg, azonban hosszú idő alatt a károsító környezeti hatások (életmód, étrend, fizikai aktivitás, elhízás) vagy más az egészségi állapotot rontó behatás miatt kialakul a betegség.

* A másik két stádium az inzulinrezisztencia-hyperinsulinaemia szakasza és a hypoinsulinaemia-hyperglycaemia szakasza.
* Már IGT-ben csökken a percenként hasznosított glukóz mennyisége még magas inzulinszint esetén is, tehát a sejtek inzulinérzékenysége csökken.

Ez azt jelenti, hogy az éhgyomri vércukorszint csak magasabb inzulinelválasztással tartható fenn.

* + **Kialakulásában**
    - inzulinreceptor hiba
    - inzulin jelátviteli hiba
    - elhízottság: leptin=inzulinantagonsita
    - amylin
    - korai tápanyagellátás
    - „takarékos gén”
    - GLUT2 hiba
    - glukokináz
* **MODY- Maturity Onset Diabetes int he Youth**
* "felnőtt diabétesz, mely fiataloknál jelentkezik"
* Ezidáig hat formáját írták le, a hat forma hat különböző gén mutációja miatt alakul ki. Öt esetben transzkripcios faktorokat kódoló gének károsodnak.
* A hatodik forma esetében a glukokinázt kódoló gén károsodik. A glukokináz egy sejten belüli glukózszenzor a hasnyálmirigyben, továbbá egy fontos enzim a glukogénszintézisben.
* **LADA- Latent Autoimmune Diabetes in Adults**
* 30 éves kor felett kezdődő 1-es típusú DM
* autoantitestek kimutathatók
* keveset tudunk a pathomechanizmusáról
* kezdetben orális antidiabetikum elegendő (nevezik 1,5-es típusú DM-nak is)
* **Szövődmények**
* acut, heveny:
  + - ketoacidotikus coma,
    - hyperosmoláris hyperglikémiás nem ketoacidotikus sy,
    - tejsav acidózis,
    - hypoglykémia
* krónikus, idült:
  + - micrangiopathia (retino-, nephro-, neuropathia)
    - macroangiopathia (atherosclerosis, hypertonia)
    - neuropathia (sensoros-motoros, autonóm)
    - megnövekedett fertőzéshajlam