

A Diabetes mellitus laboratóriumi diagnosztikája

(endokrin pankreász)

Szarka András

szarka@mail.bme.hu

Diabetes mellitus

A név eredete: diabeinein magyar jelentése: „túláradás”, vagy később „húgyár”

A mellitus jelző jóval későbbi eredetű, az édes ízre (méz) utal a pontosító jelző.

Klasszikus tünetek: polyuria, polydipsia, polyphagia, fogyás, szájszárazság

Gyakori tünetek: altesti viszketés, pyogen bőrinfekciók, nőknél kezelés hatására sem múló fluor, acetonos lehelet

A betegség indulása igen nagy különbségeket mutat

- kóma
- fokozatos tünetkialakulás
- tünetszegény

Ami minden esetben közös:

A magas vércukorszint: Hiperglikémia

Már korán megfigyeltek különbségeket

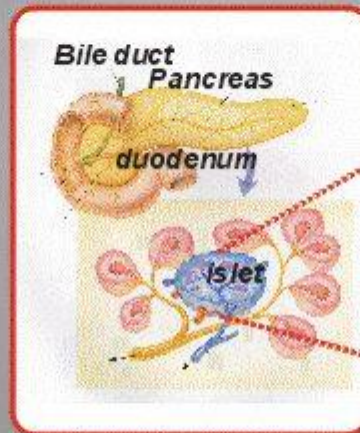
1. Gyerekkorban, vagy fiatal felnőttkorban viharos tünetekkel kezdődő kórforma
2. Idősebb korban gyakran elhízott, más anyagcsere rendellenességgel rendelkező emberekben, gyakran tünetszegényen induló kórforma.

Paul Langerhans és a pankréász szigetsejtjei

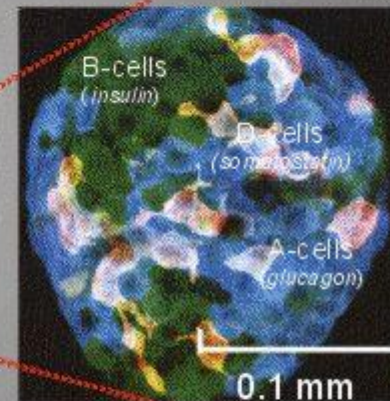
The pancreas has both exo- and endocrine secretions



Paul Langerhans



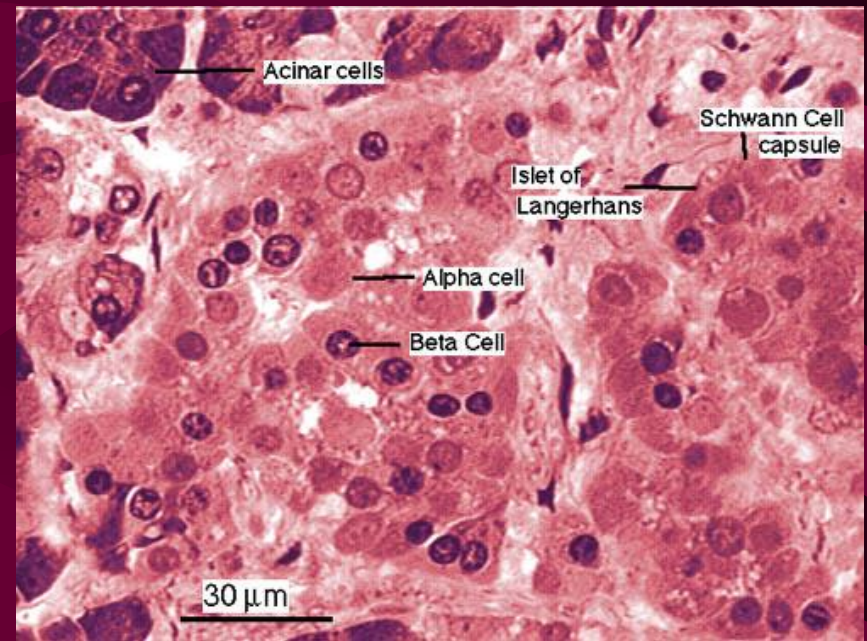
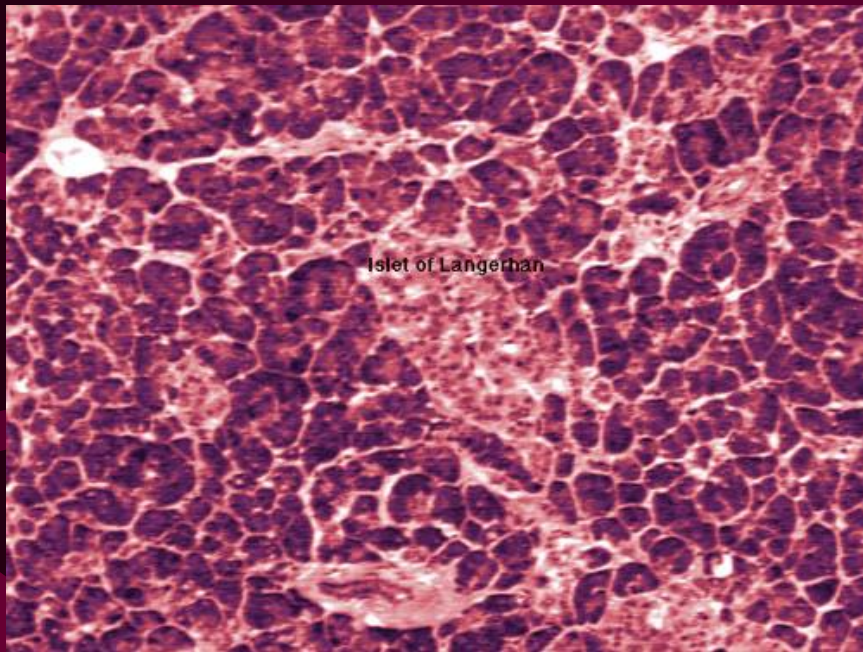
Exo- and endocrine pancreas



Islet of Langerhans

- **Type-1 diabetes: destruction of the B-cells**
- **Type-2 diabetes: defective function of the B-cells and insulin insensitivity of the target tissues**

A pancreas és endokrin funkciójú sejtjei



Endokrin Pankreász

1. Inzulin – β -sejtek
2. Glukagon – α - sejtek
3. Szomatosztatin – δ -sejtek: gátolja az inzulin és a glukagon szekrécióját
4. Pankreász polipeptid – PP-sejtek: elválasztásának fő stimulusa a táplálékbevitel, részt vesz az étvágy és a táplálékbevitel csökkentésében

Islet Amiloid PoliPeptid (IAPP): 37 aminosav

-Gátolja az inzulin szekréciót

-Lassítja a bélürülést

-Gátolja a posztprandiális glukagonszekréciót

A vércukorszint szabályozása

Normálérték: 4,5-5,5 mM

Döntő szerep két pancreas hormoné:

- **Glukagon: 29 aminosavból áll, a pancreas α -sejtjei termelik**
- **Inzulin: 51 aminosavból áll a pancreas β -sejtjei termelik**

Az inzulin/glukagon arányt befolyásoló tényezők.

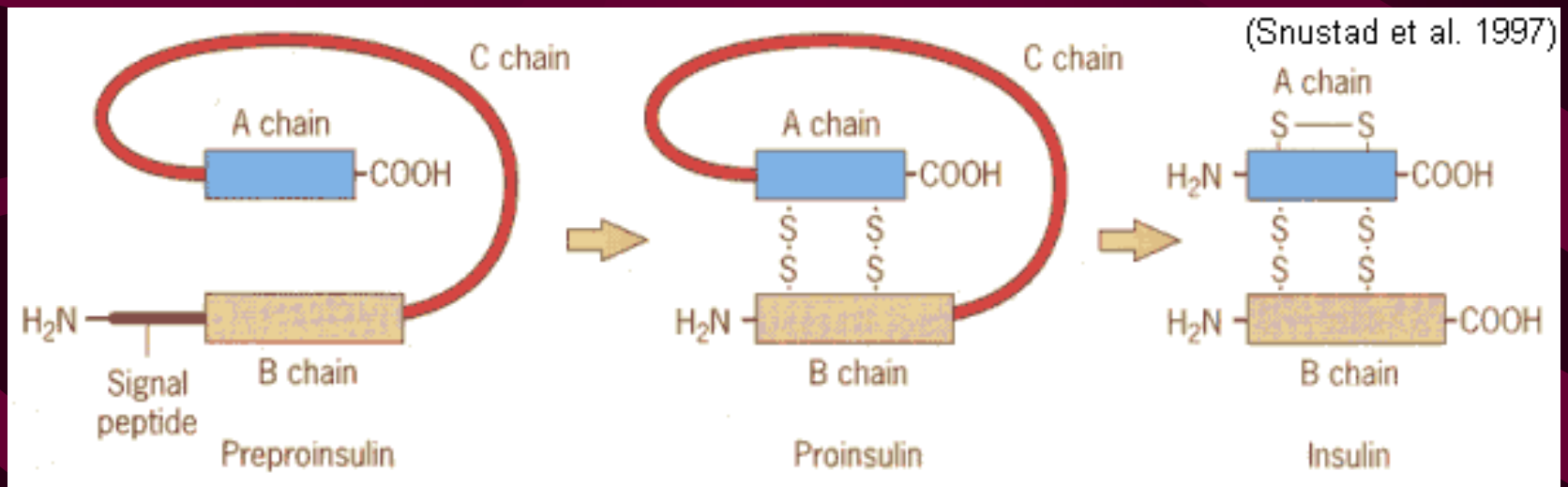
1. Vércukorszint
2. Szomatostatinszint
3. Neurális hatások
4. Gasztrointesztinális peptidek: inkretinek (GLP1, GIP)

Az inzulin érési folyamata

A-lánc: 21 aminosav, egy láncon belüli diszulfidhíd

B-lánc: 30 aminosav, a két láncot kettő diszulfidhíd köti össze

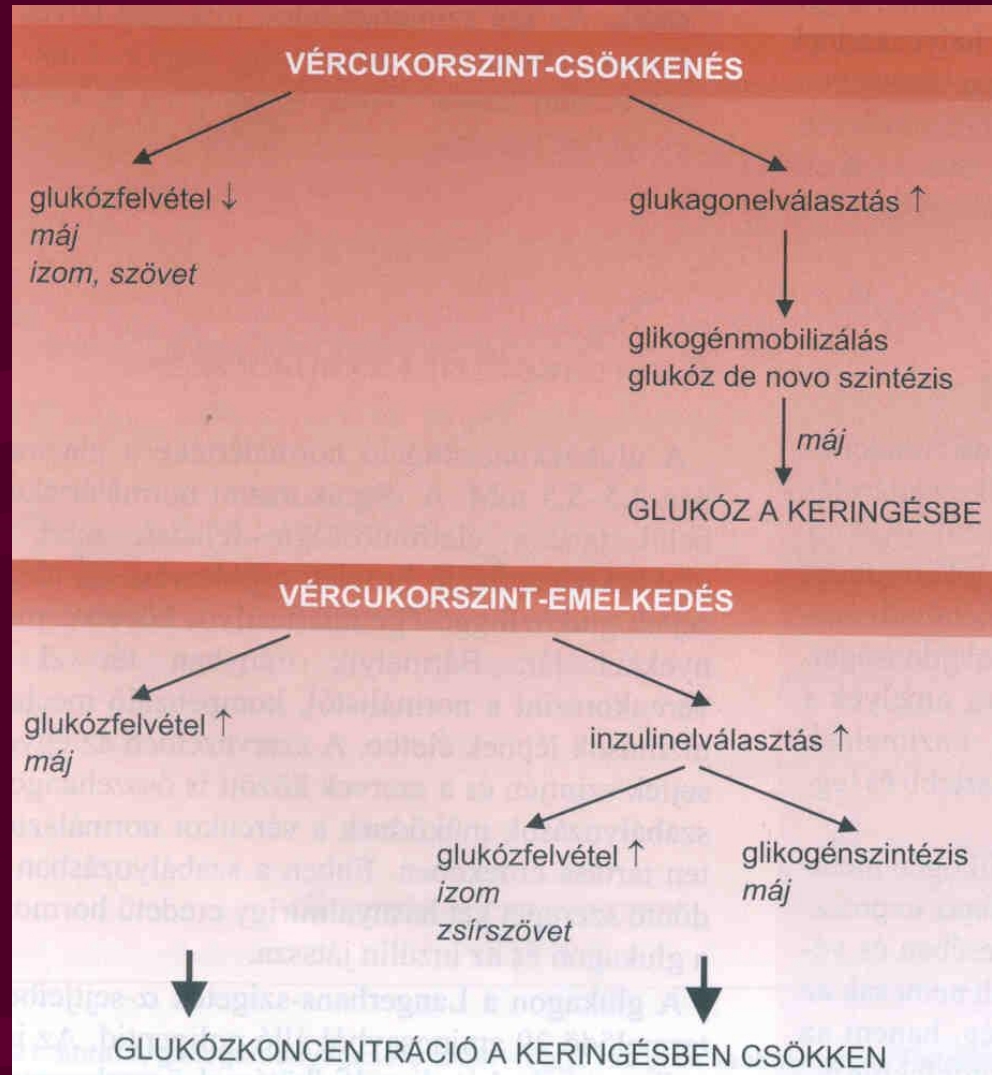
C-peptid: 31 aminosav Connectiv-peptid



9000 Da

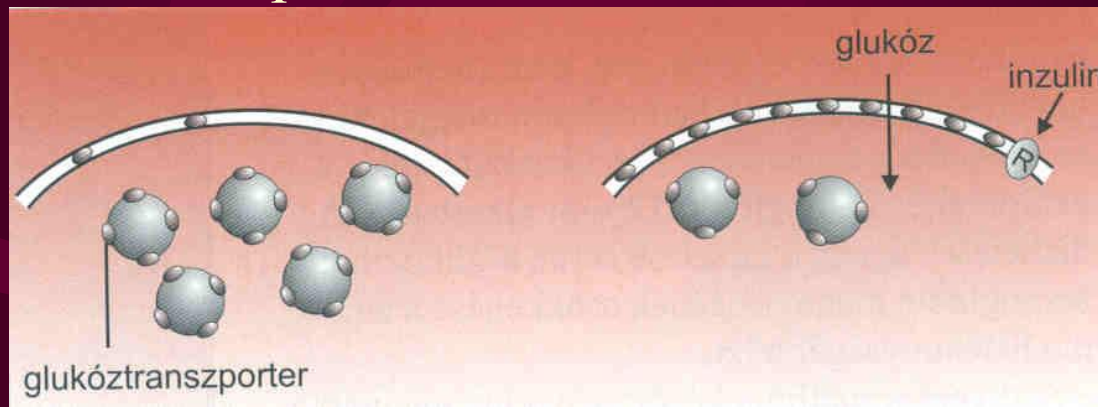
5800 Da

A vércukorszint szabályozásának mechanizmusa

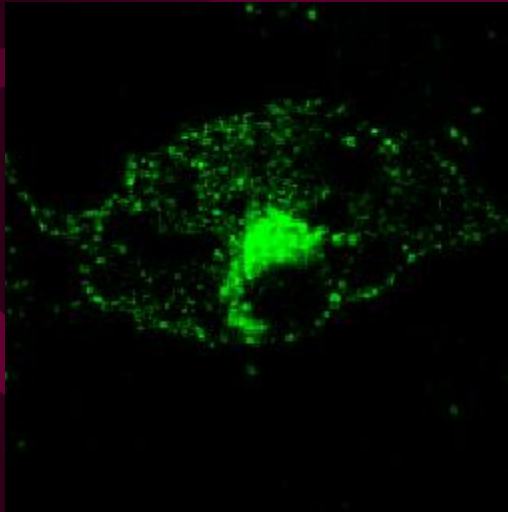
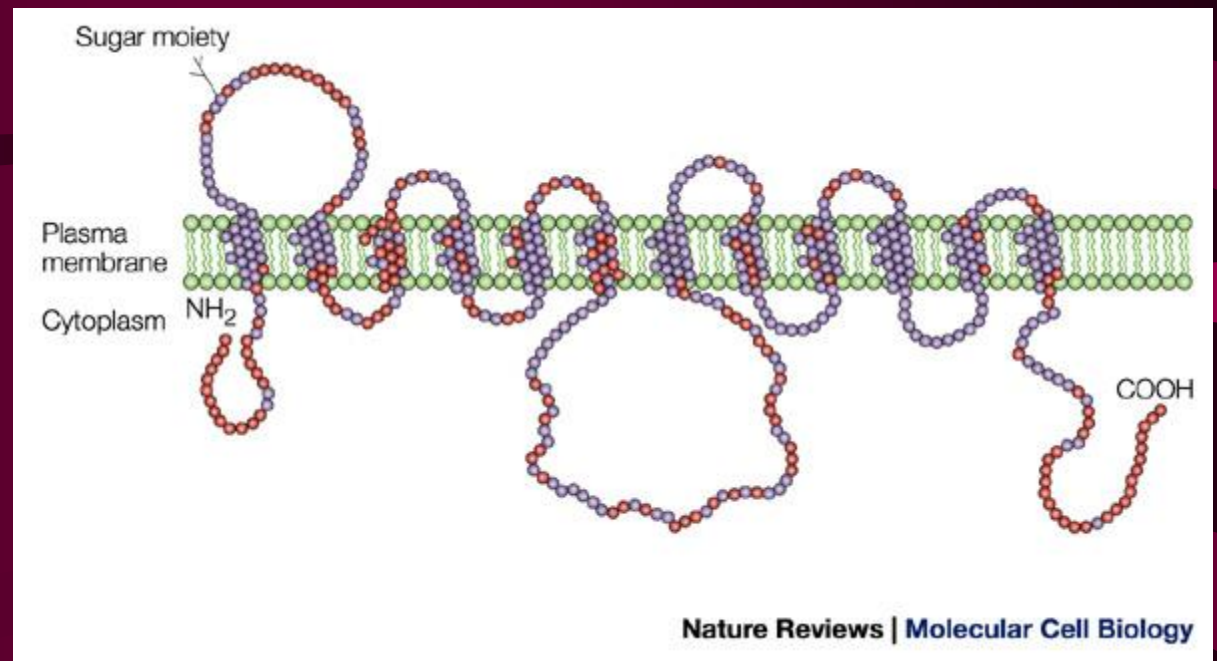


Glukóz transzporterek (GLUT család)

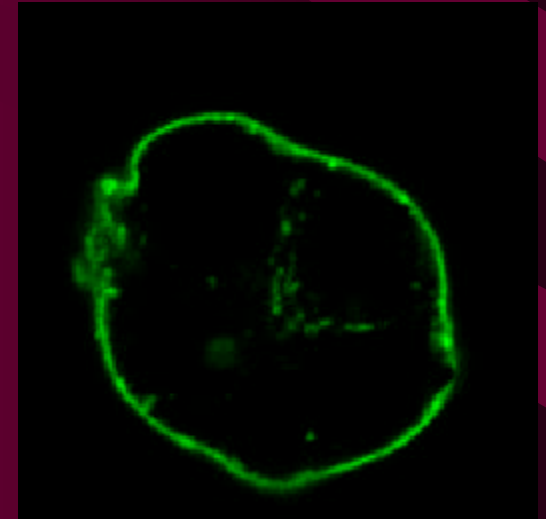
- GLUT 1: vörösvértest, agy, izom zsírszövet, működése nem inzulinfüggő
- GLUT 2: májsejtek, pancreas β -sejtek, vese, vékonybél, magas K_m érték
- GLUT 3: idegsejtek, alacsony K_m érték
- GLUT 4: izom, zsírszövet, inzulindependens
- GLUT 5: fruktóztranszporter



A GLUT 4 szerkezete



inzulin



I. típusú diabates mellitus

- általában fiatal sovány emberekben
- pankreász inzulin szekretáló képességének nagyfokú csökkenése
- inzulinelvonásra ketozis, ketoacidózis alakul ki



Inzulinfüggők (IDDM)

Az IDDM patogenezeise

Kialakulásáért, az inzulintermelő β -sejtek elpusztulásáért egy olyan autoimmun folyamat felelős, amelyet genetikailag hajlamos egyenekben külső tényezők indítanak el.

Az autoimmun folyamat feltételezett stádiumai:

1. Genetikai prediszpozíció (HLA-rendszer)
2. Környezeti (nem genetikai) tényezők

Bizonyítékok meglétükre: ikervizsgálatok

növekvő incidencia

emigránsok incidencia vizsgálata

Korai expozíciós tényezők

a. Anyatejes táplálás időtartama

b. Nitrozamin

c. Vírusinfekciók

Késői expozíciós tényezők

Felgyorsult növekedés a pubertás korban, perifériális inzulinigény megnövekedése

3. Korai prediabetes: megindult autoimmun folyamat

4. Előrehaladott prediabetes: insulitis, minimális β -sejt funkciózavar

5. Késői prediabetes: kimutatható funkciózavar, FPIR < 1%, éhgyomri vércukor > 6,1 mM

6. Manifest diabetes

II. típusú diabetes mellitus

- gyakran idősebbek (>40 év)
- Családjukban gyakori a diabetes
- Elhízottak, bár 10-20%-uk sovány
- Perifériális inzulinrezisztencia (adiponektin)
- Inzulin elhagyására nem alakul ki ketoacidózis
- Képesek inzulinszekrécióra

Nem inzulinfüggők (NIDDM)

A NIDDM patogenezeise

1. Erős genetikai háttér: közel 100%-os konkordancia ikervizsgálatoknál
2. Környezeti faktorok: a genetikai háttér mellett rendkívül nagy szerepe van.
 - a. étrend
 - b. elhízás, elhízás módja
3. Életkor

IGT és NIDDM

Metabolikus X-szindróma

Az I.-es és a II.-es típusú diabetes összehasonlítása

| Jellegzetesség | I. típusú diabetes | II. típusú diabetes |
|--|---|---|
| Szinonima | insulindependens diabetes mellitus (IDDM) | nem insulindependens diabetes mellitus (NIDDM) |
| Életkor a betegség kezdetén | általában < 30 év; néha idősebb kor | általában > 40 év; néha fiatalabbak, sőt gyermekek |
| Genetikai hajlam | mérsékelt (környezeti faktorok is szükségesek az expresszióhoz), egypetűjű ikrek 50%-ában alakul csak ki I. típusú DM, ha az egyik iker diabeteses | erős: egypetűjű ikrek 80–100%-ában II. típusú DM alakul ki, ha az egyik iker diabeteses |
| Kiváltó tényezők | virus/toxicus/egyéb faktorok indítják el a kiváltó autoimmun folyamatot | elhízás, kor |
| Tünetek a diagnózis idején | a diagnózis megállapításakor a betegek 80%-ában pozitív a szigetsejtellenes antitest (ICA) | a betegek többségében a diagnózis megállapítása előtt 4–7 évig tünetmentes diabetes |
| Endogén insulinszint | nagyon alacsony vagy nincs | kimutatható |
| Insulinrezisztencia | csak magas vércukorszint esetén van jelen | csaknem mindig jelen van |
| Tartós éhezés következménye | hyperglykaemia, ketoacidosis | normális vércukorszint |
| Stressz, insulinmegvonás következménye | ketoacidosis | ketosis nélkül hyperglykaemia |

Diagnosztikája, differenciáldiagnosztikájuk

1. Éhgyomri vércukorvizsgálat

Diabetesre utal: 7,0 mM feletti cukorszint

Megerősítés: reggeli után 11,1 mM feletti cukorszint

IGT: reggeli után 7,0-11,1 mM

2. Vércukorprofil

3 .Orális glukóztolerancia teszt

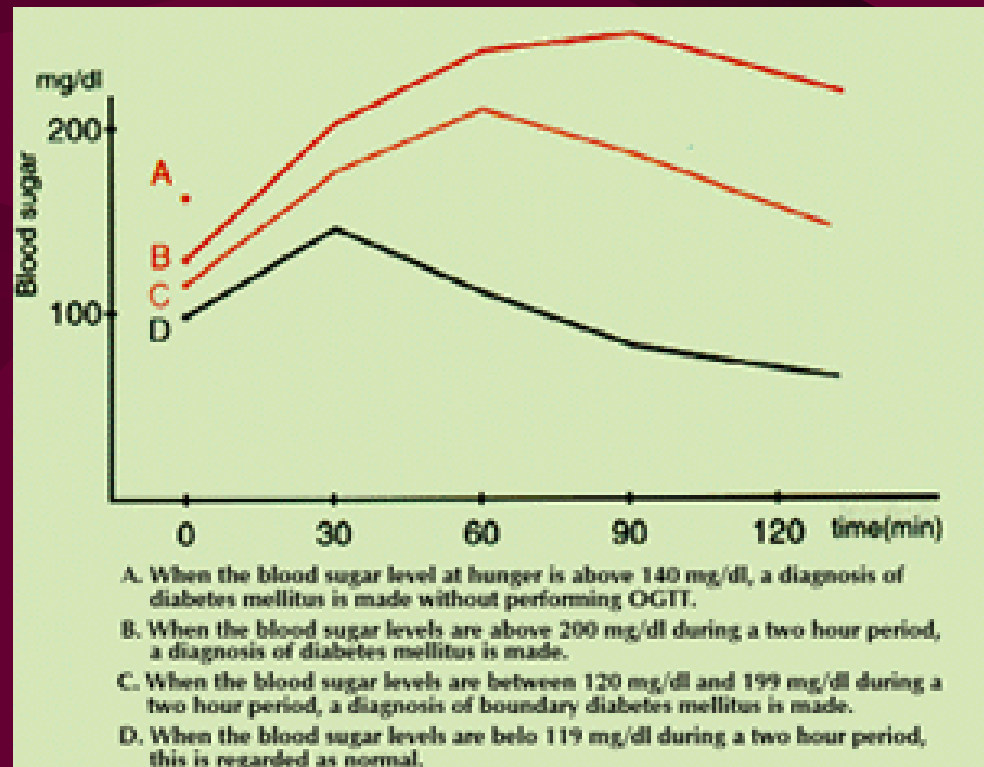
Orális glukóz tolerancia teszt

- Éhgyomri vércukorérték meghatározása

- 75 g glukózt tartalmazó oldat itatása

- A vércukorértékek óránkénti meghatározása

- A kapott eredmények ábrázolása



4. Vénás glukózterhelés

5. Inzulinmeghatározás RIA

Yalow és Berson

6. C-peptid meghatározás

Glukóz meghatározások

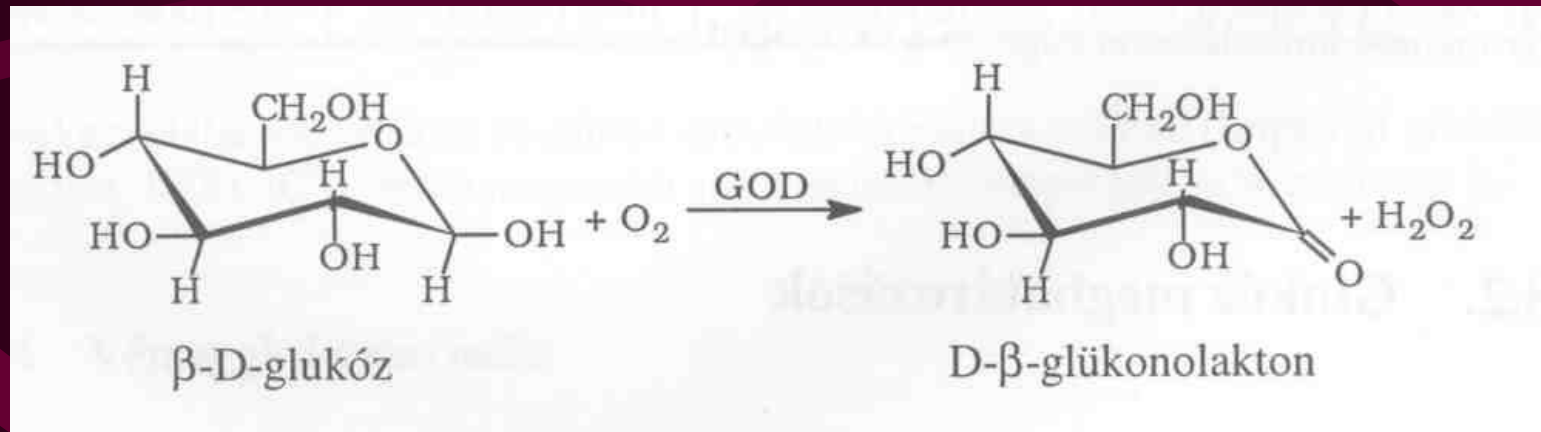
- 1. Hagedorn-Jensen, 1960-as évek**
- 2. O-toluidin, 1970-es évek**
- 3. Enzimes módszerek 1980-1990-es évektől kizárólag használt**
 - a. glukóz-oxidáz-peroxidáz (GOD-POD)**
 - b. hexokináz**

Glukóz-oxidáz-peroxidáz (GOD-POD)

Flavinenzim

β -d-glukózt (glikozidos OH) oxidálja glükonsavvá
mutarotáció

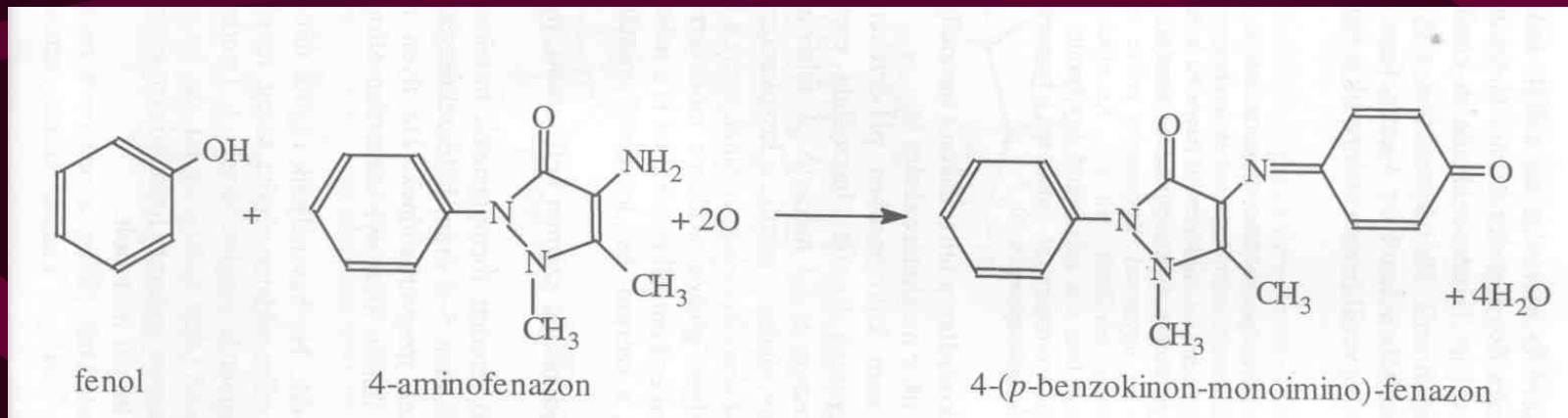
Folyamat gyorsítható mutarotázzal



Trinder reakció

Az atomos oxigént mérő

Fotometrálnak színes reakció



Glukóz meghatározás hexokináz enzimmal



A glikolízis első reakciója

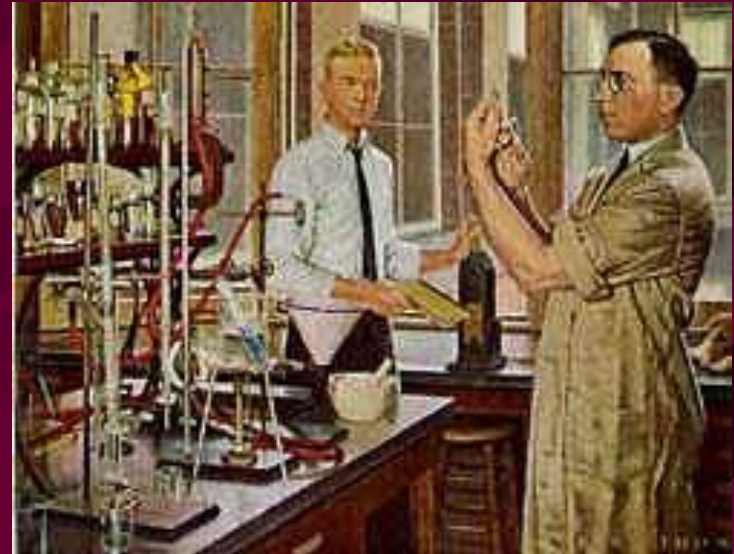


A pentóz-foszfát sönt első reakciója

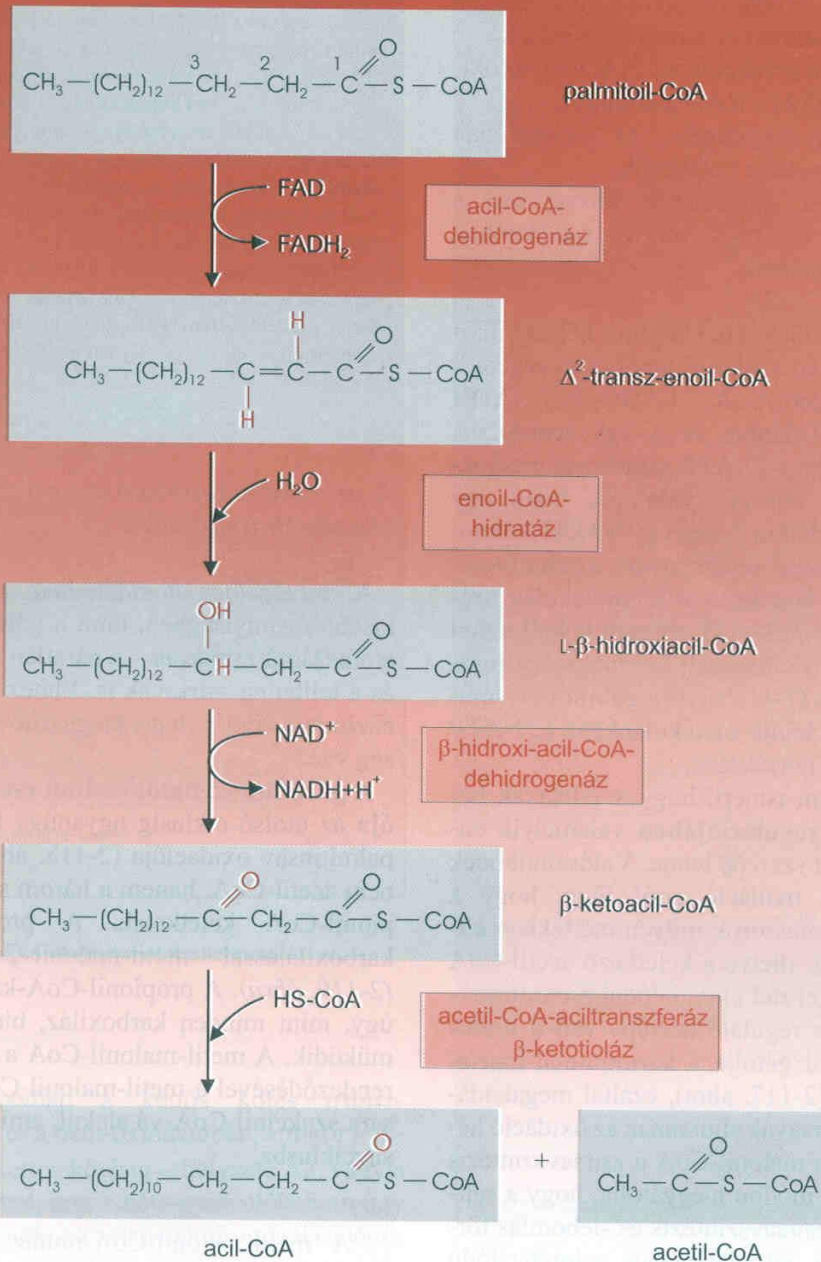
A NADPH 340 nm-en fotometrálható, mennyisége meghatározható

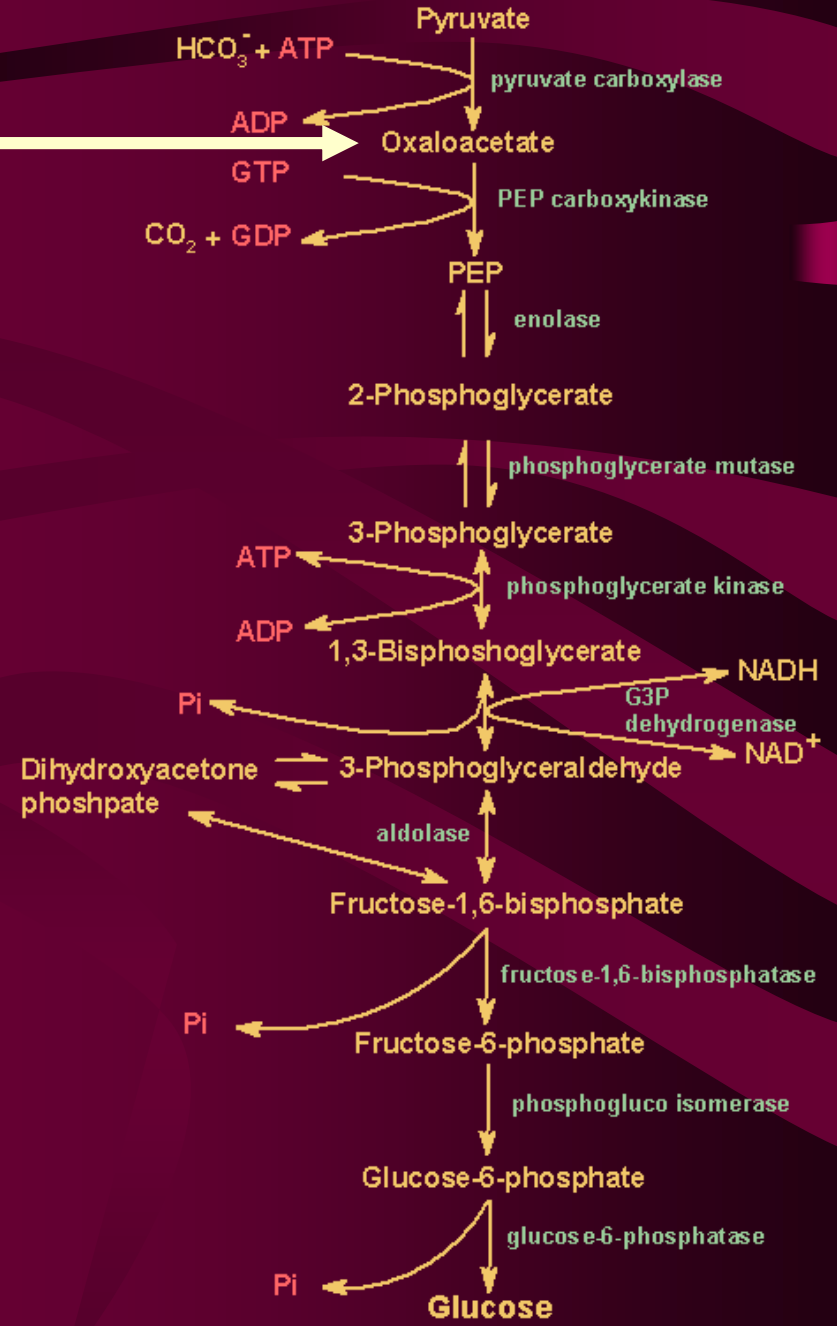
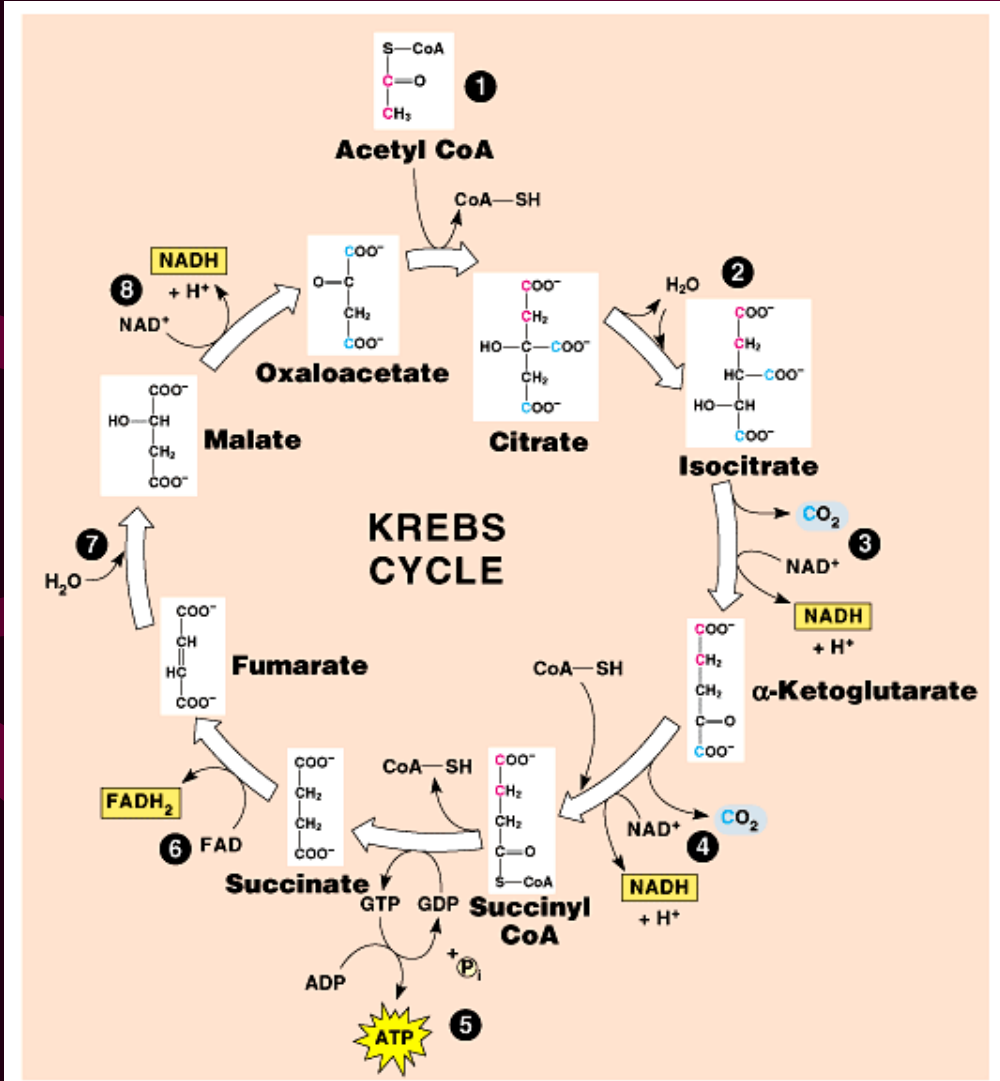
Best és Banting, az inzulin szöveti extrakciója

Extrakciós közeg: sósavas alkohol

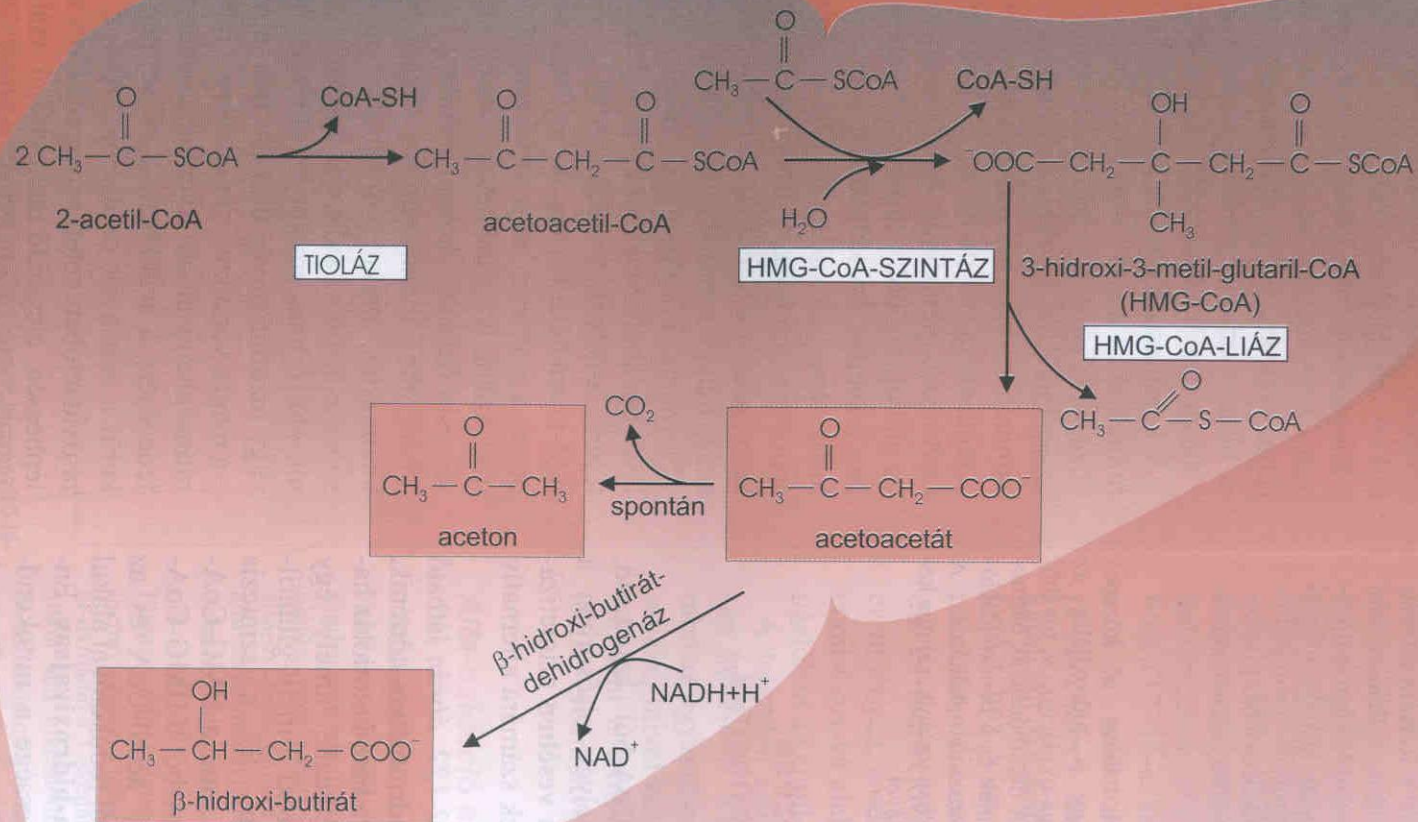


A zsírsavak β -oxidációja

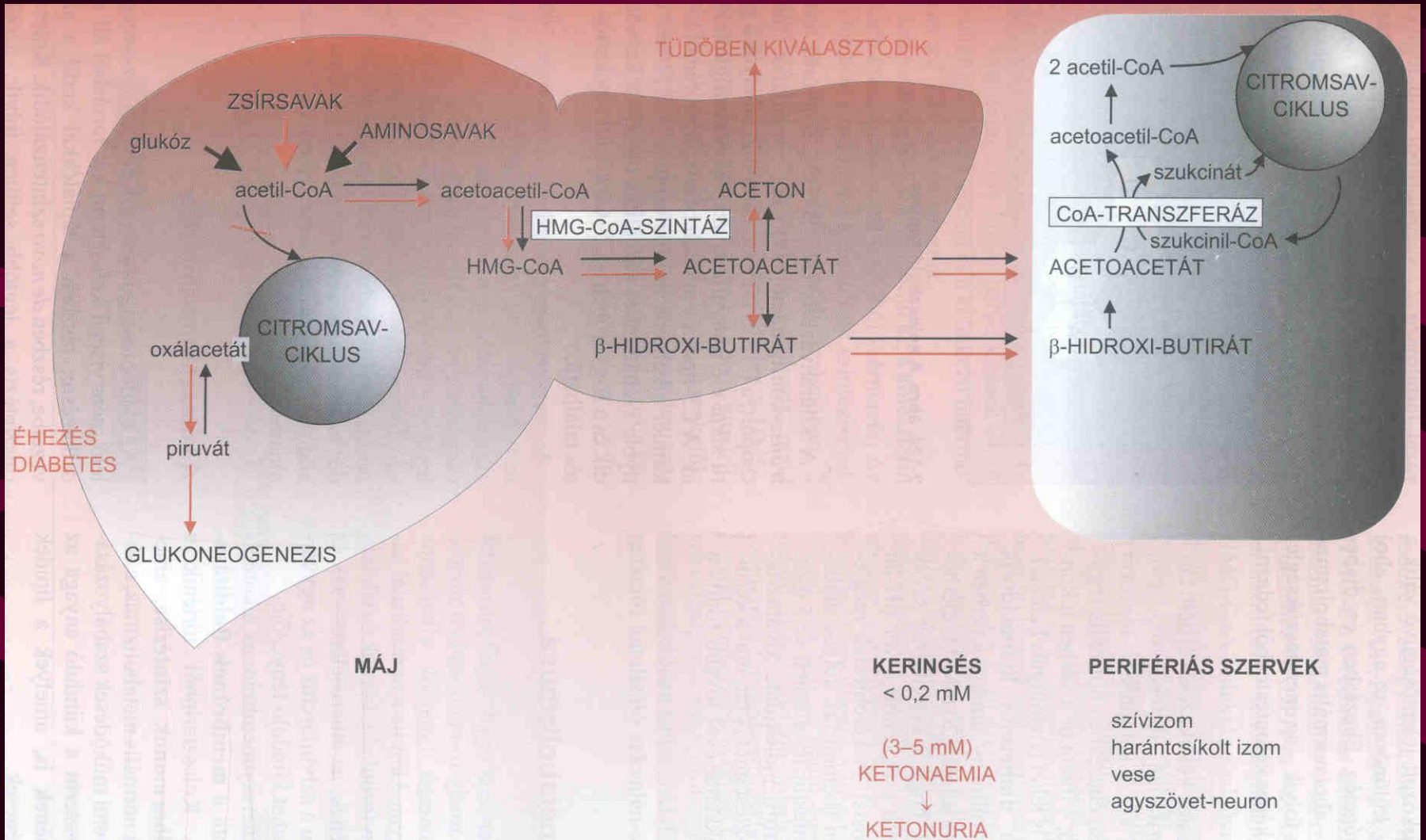




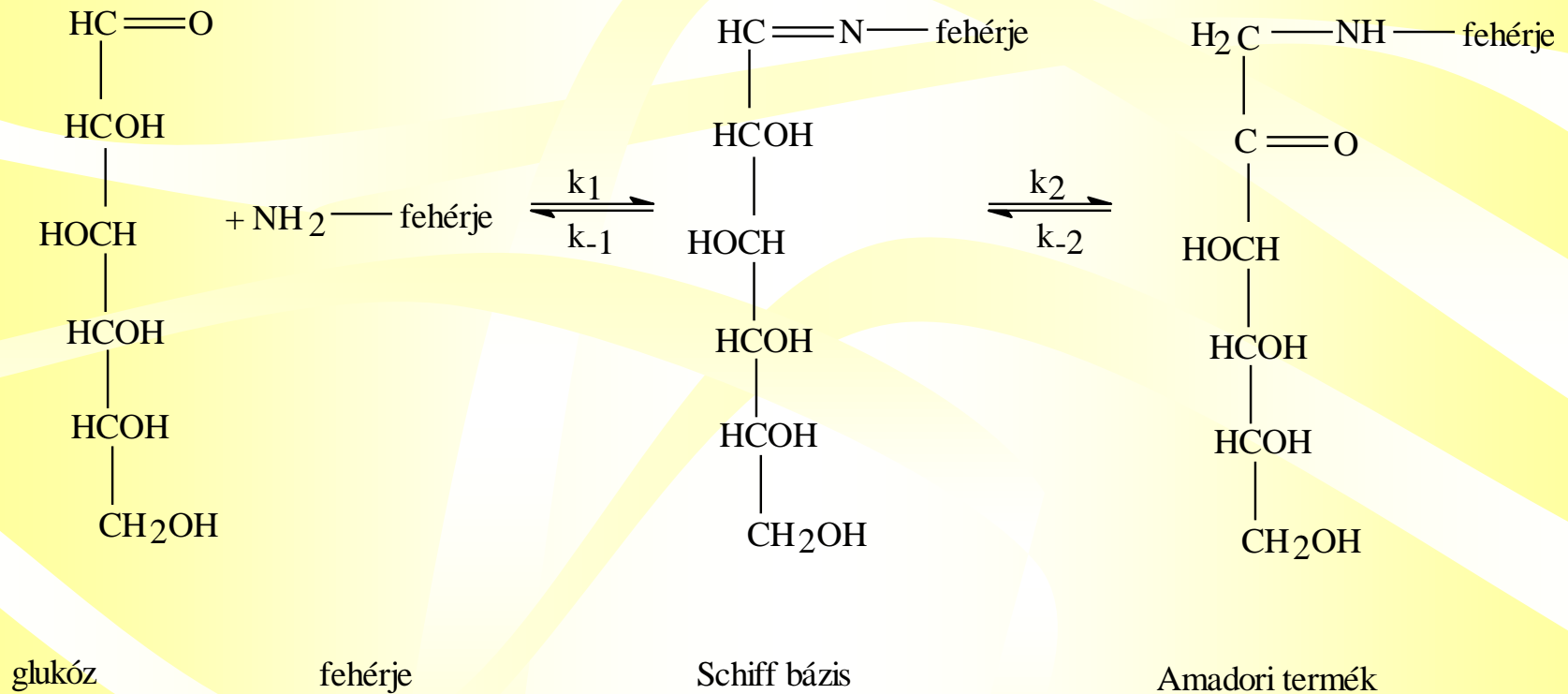
A ketontestek keletkezése



Hyperketonaemia, ketonuria



A fehérjék nem enzimés glikációja

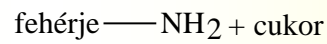


A hemoglobin glikációs (Amadori) terméke a HbA_{1c} adatot szolgáltat a diabetes kezeléséről.

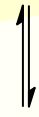
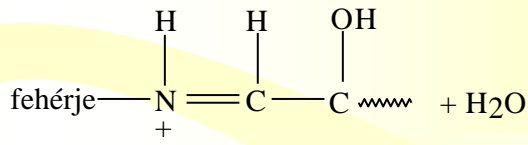
Gyakorlatilag 2 hónap átlag vércukorértékét tudhatjuk meg általa.

Fruktózamin: más szérumfehérjék - elsősorban albumin - glikációs termékeinek összefoglaló neve. Diagnosztikai jelentősége hasonló a hemoglobin A_{1c}-jéhez.

fehérje
aminocsoport

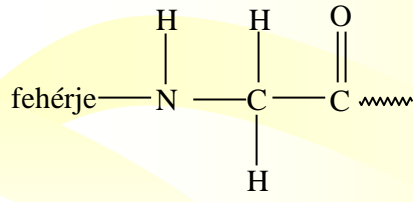


Schiff bázis



Amadori átrendeződés

Amadori termék



Késői glikációs
végtermékek

fehérje
keresztkötések

más AGE
vegyületek

antigénikus
AGE vegyületek

CmLys

Pentozidin

Diabeteses láb

