

Kā pārraut Gordija mezglu: cukura diabēta vēlīno komplikāciju patoģenēzes aspekti

Lekciju atbalsta Roche Latvija SIA



Renē Magrite, 1928



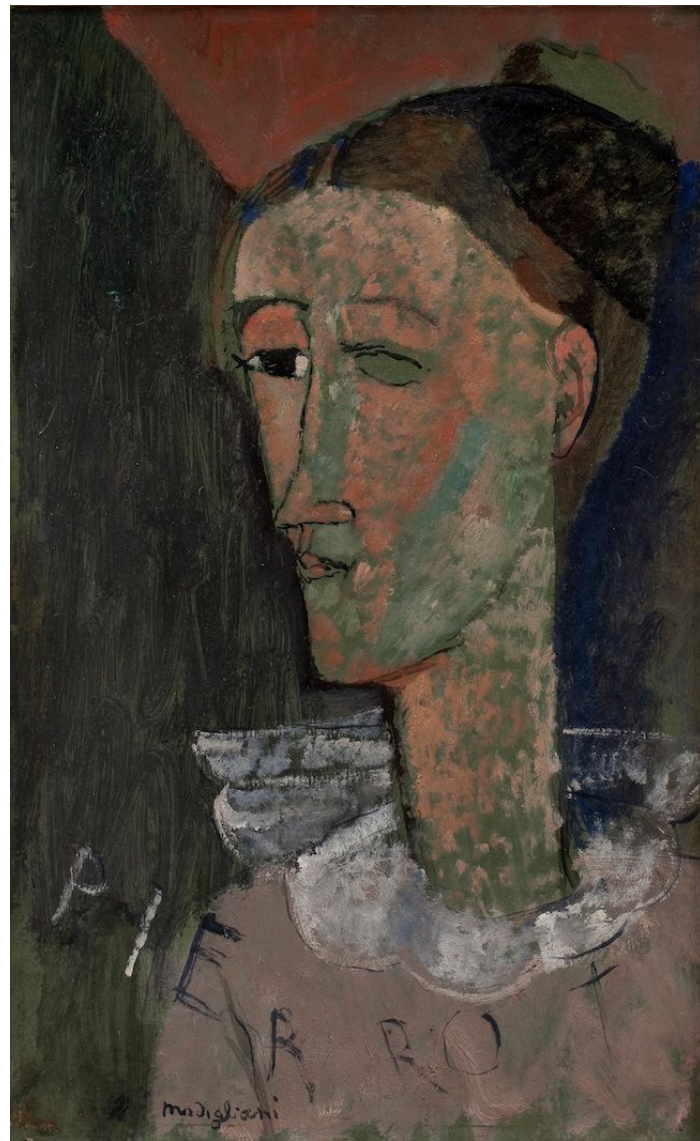
Ilze Konrāde, MD, PhD

RAKUS Endokrinoloģijas nodaļas vadītāja,

RSU Iekšējīgo slimību katedra



Sieviete ar zilajām acīm. 1918.
Audekls, eļļa. 81x54 cm, Parīzes
modernās mākslas muzejs



Pašportrets kā Pjero. 1915. Kartons,
eļļa. 430 x 270 mm. Kopenhāgenas
Valsts mākslas muzejs

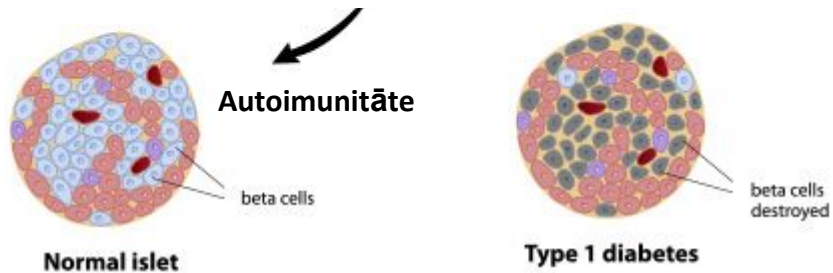


Žanna Ebiterna. 1919. Audekls, eļļa. 914 x
730 mm. Ņujorkas Metropolitēna muzejs

Amedeo Klemente Modiljāni

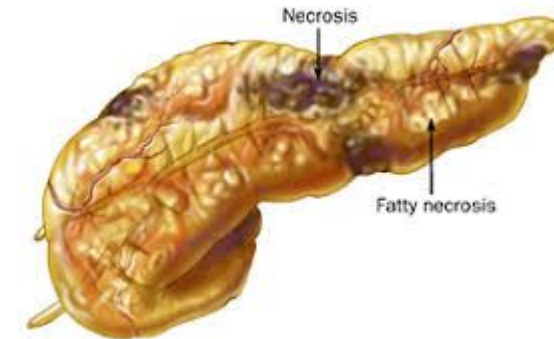
CD svarīgākie patoģenētiskie tipi

1. tipa cukura diabēts



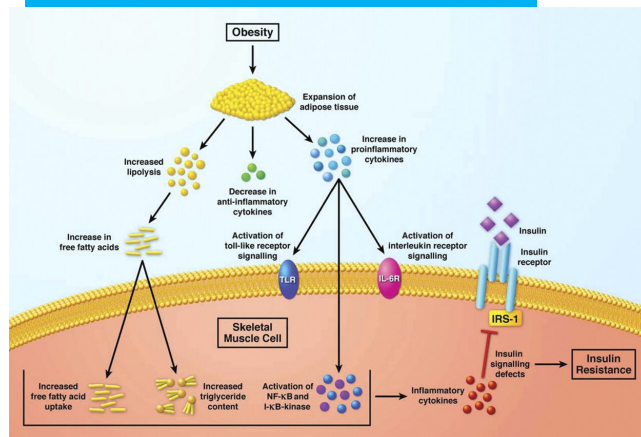
Absolūts insulīna deficīts
Saglabāta glikagona sintēze- resp., krass
glikēmijas kāpums un ketoģenēze

Pankreatogēns cukura diabēts

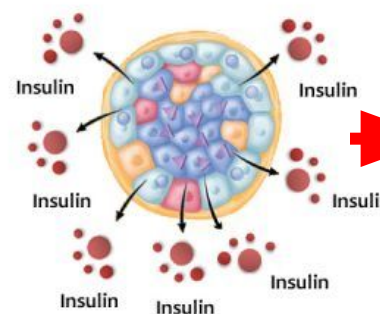


Gandrīz absolūts insulīna deficīts;
Nav glikagona, resp., mazāka
hiperglikēmija, ketoģenēze

2. tipa cukura diabēts



Excess Insulin Production

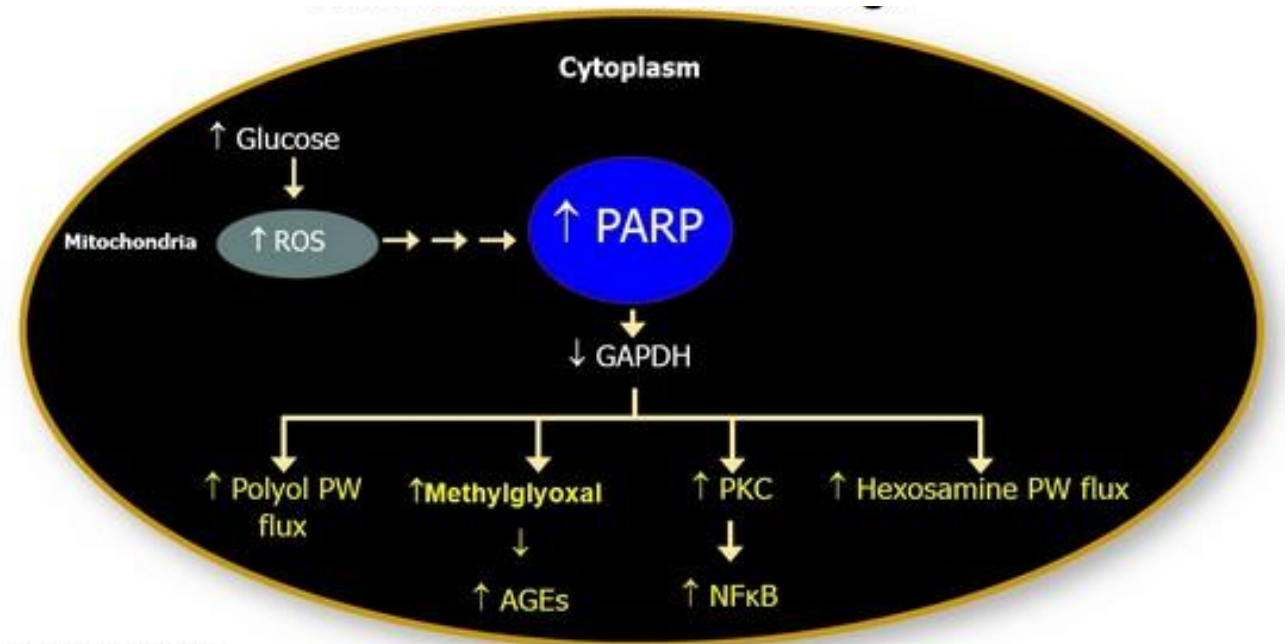
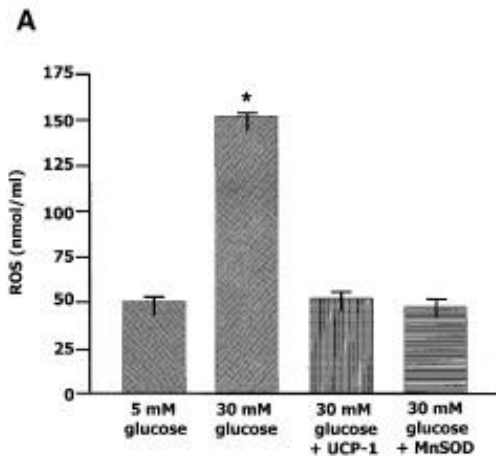
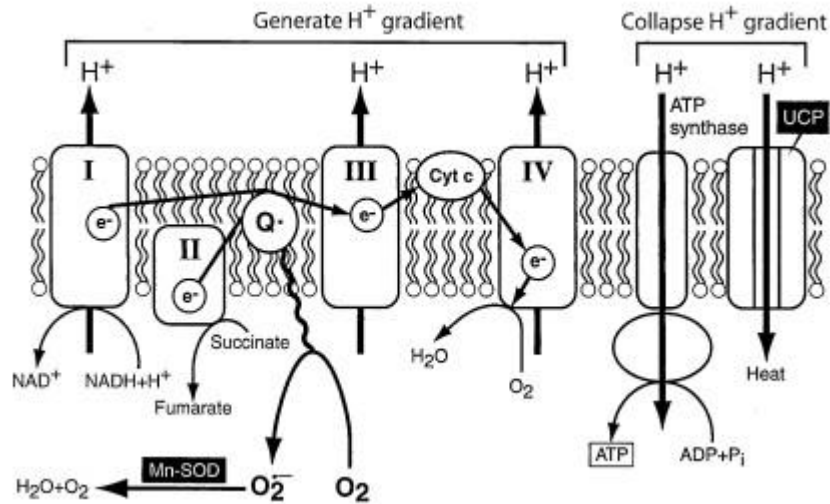


Beta Cell Suicide



Insulīna
rezistence
kombinējas ar
insulīna
sekrēcijas
disfunkciju

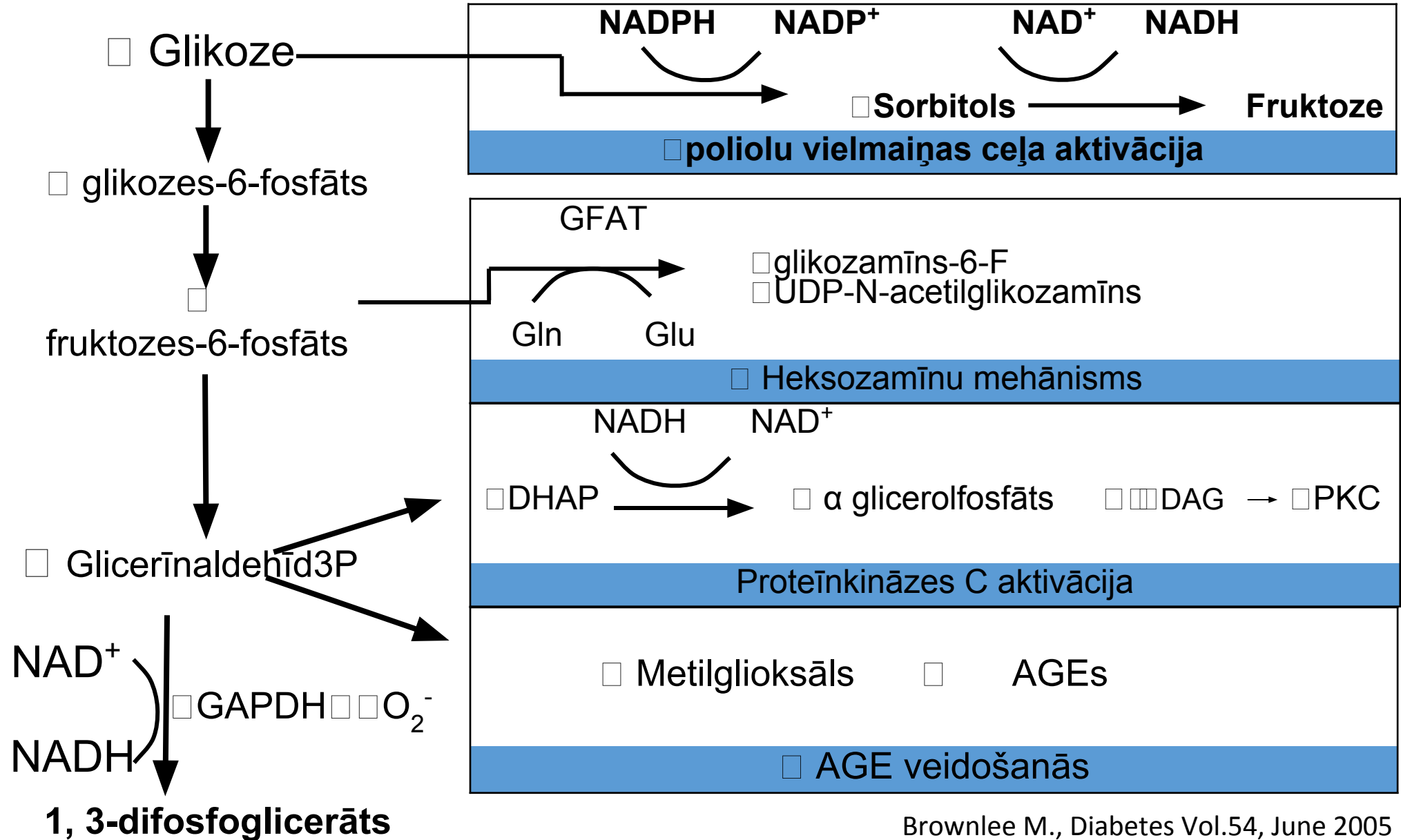
Hiperglikēmijas inducēta brīvo skābekļa radikāļu pārprodukcija mitohondrijos aktivē visus mikroangiopātiju patoģenēzes ceļus



Brownlee, Nature 2001
Brownlee, Claude-Bernard Lecture 2004

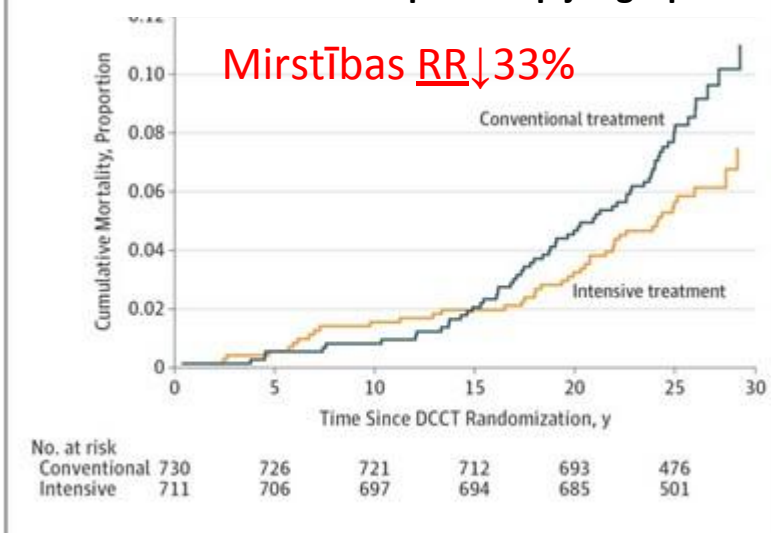
GPDH- gliceraldehīd-3 fosfātdehidrogenāze

Cukura diabēta vēlīno komplikāciju patoģenētiskie mehānismi



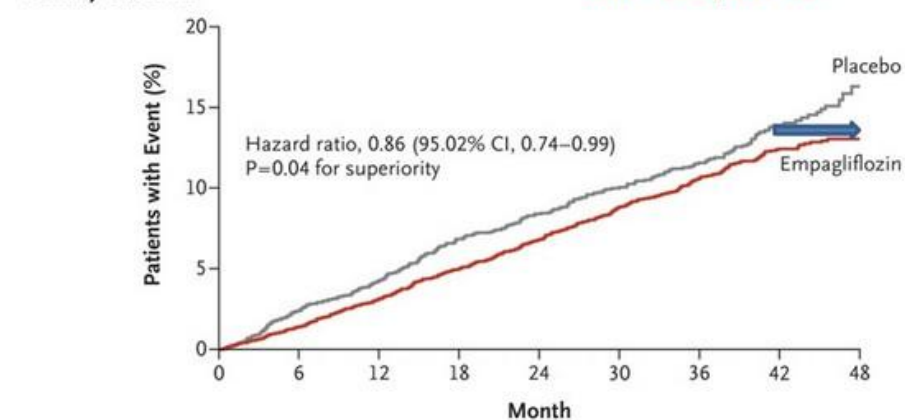
Klīniskās zinātnes pretrunas

Kumulatīvā mirstība pēc terapijas grupām



DCCT/EDIC Research Group, JAMA 2015;313(1):45-53

Primary Outcome

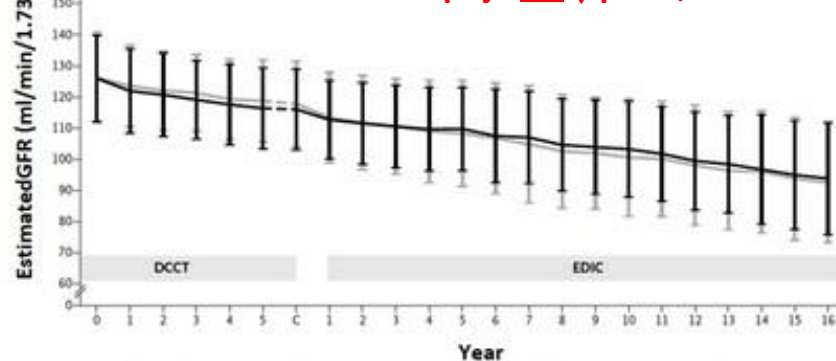


No. at Risk

	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4687	4580	4455	4328	3851	2821	2359	1534	370
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166

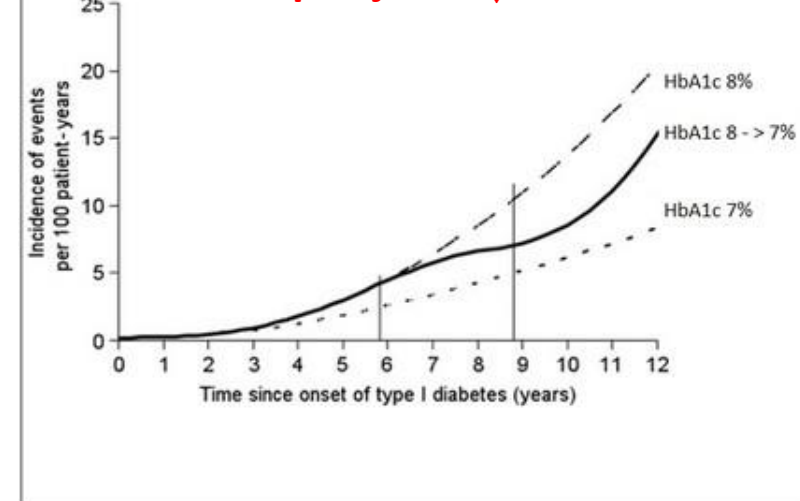
Zinman B et al. N Engl J Med 2015;373:2117-2128

Termināla nieru mazspēja AR ↓ par 1,35%



The DCCT/EDIC Research Group. N Engl J Med. 2011;365(25):2366-76

Retinopātija RR ↓ 54%



Lind M et al. Diabetologia. 2010 Jun;53(6):1093-8

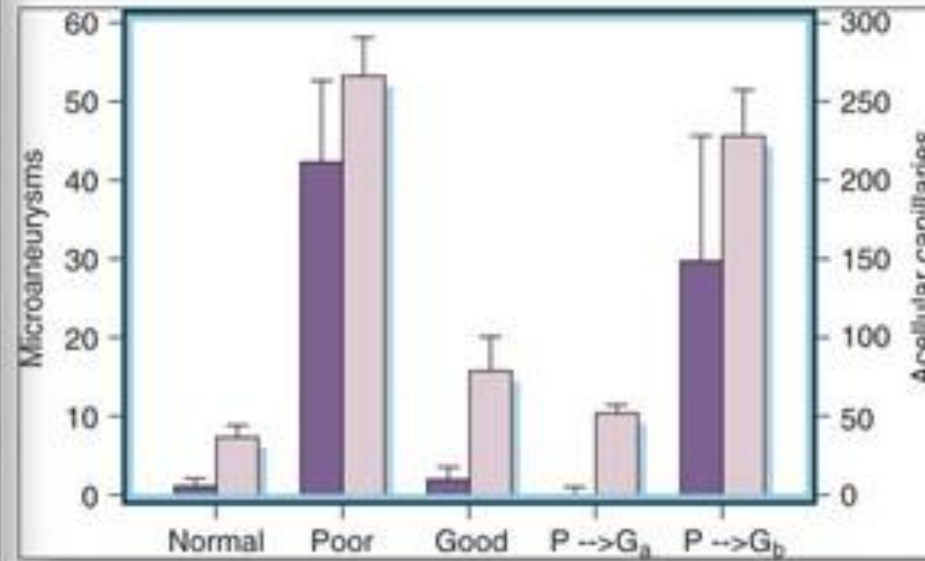
HbA_{1c} un cukura diabēta ilgums ļauj izskaidrot tikai 11% vēlīno komplikāciju!

Nepieciešami uzlabojumi patoģenēzes un terapijas aspektā !!!

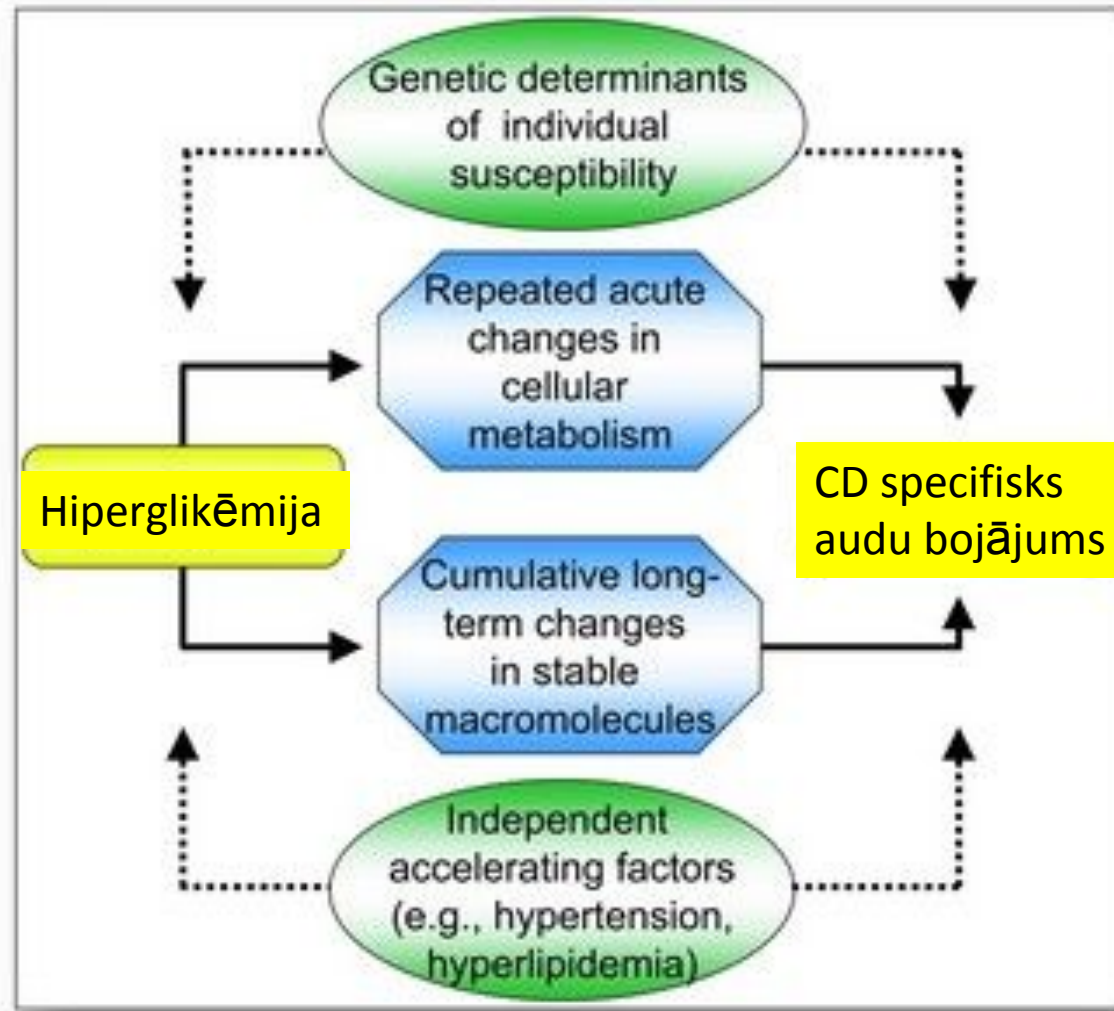
Bioķīmija: Tīklenes «metabolās atmiņas» efekts



Timothy S Kern & Ron Engerman



Galvenās diabētisko mikroangipātiju patoģenēzes līnijas



Cukura diabēta «paradokss»

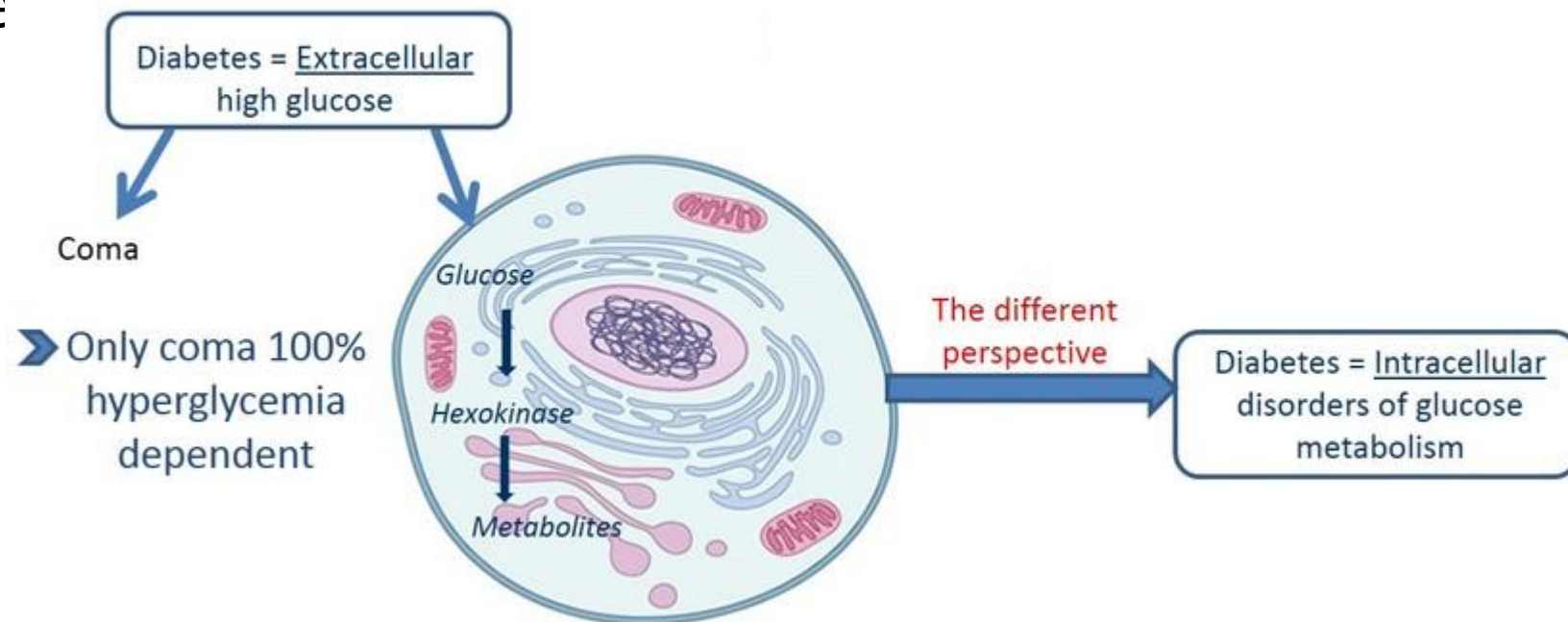
Hiperglikēmija ir nepieciešama cukura diabēta vēlīno komplikāciju attīstībai,

BET:

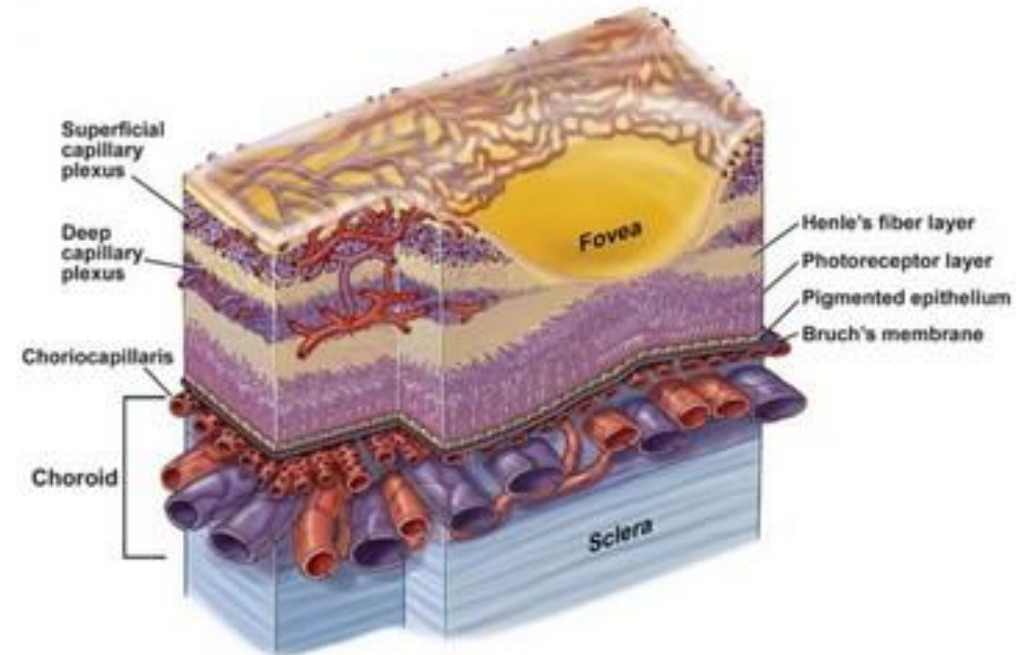
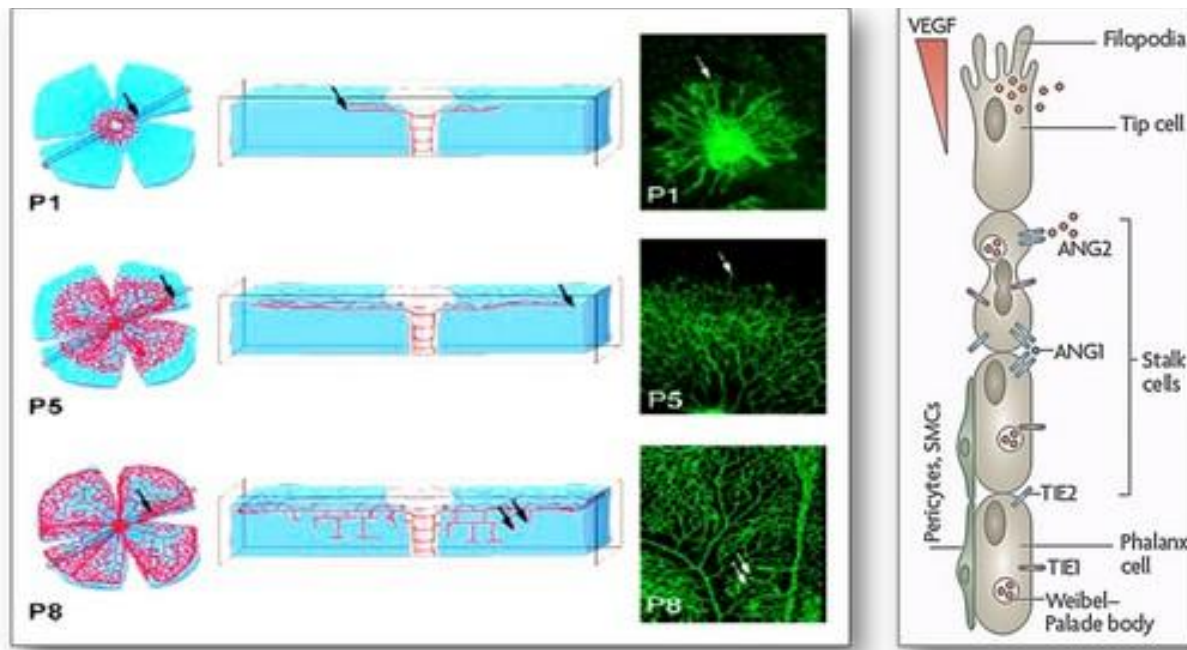
Vidējā glikēmija (HbA1c) izskaidro tikai nelielu daļu no komplikāciju attīstības.

Vēlīno komplikāciju palaidējmehānisms ir atkarīgs no glikozes

De



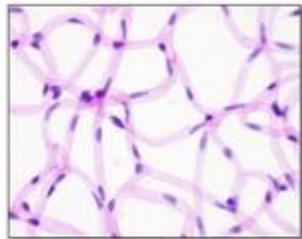
Tīklene diabēta dzīvnieku modeļos- asinsvadu attīstība un pericītu loma



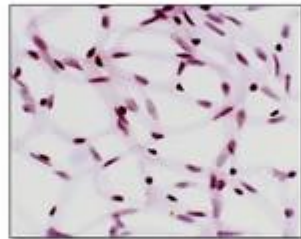
Pericīti un endotēlijšūnas tīklenes
asinsvados ~ 1:1;
Nav makulopātijas dzīvnieku modeļu,
macula tikai primātiem un cilvēkiem

Cilvēka un eksperimentu dzīvnieku tīklenes kapilāri

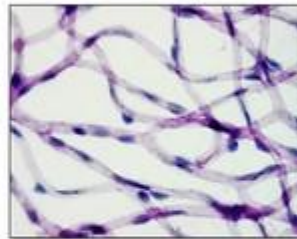
Mouse



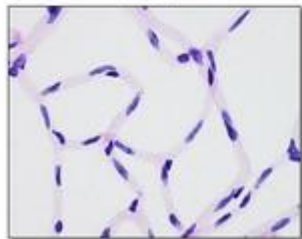
Hamster



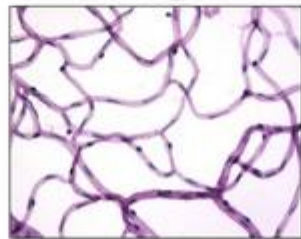
Non-human primate



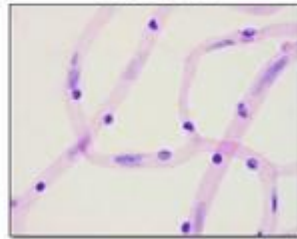
Rat



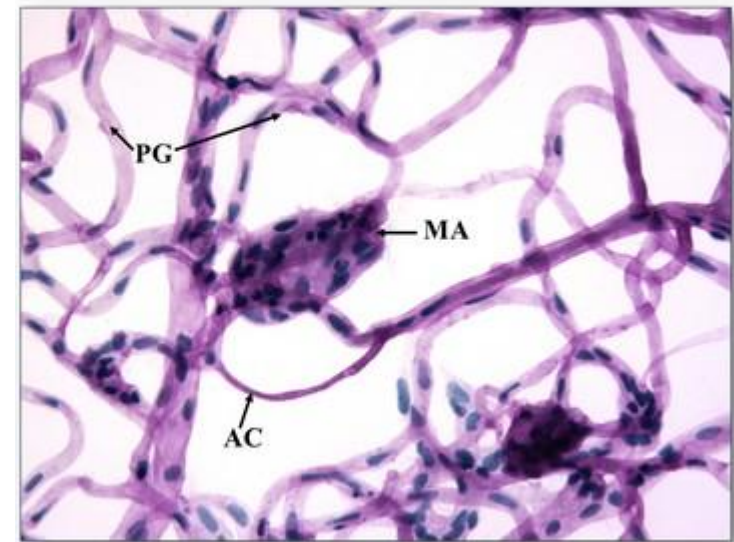
Dog



Human

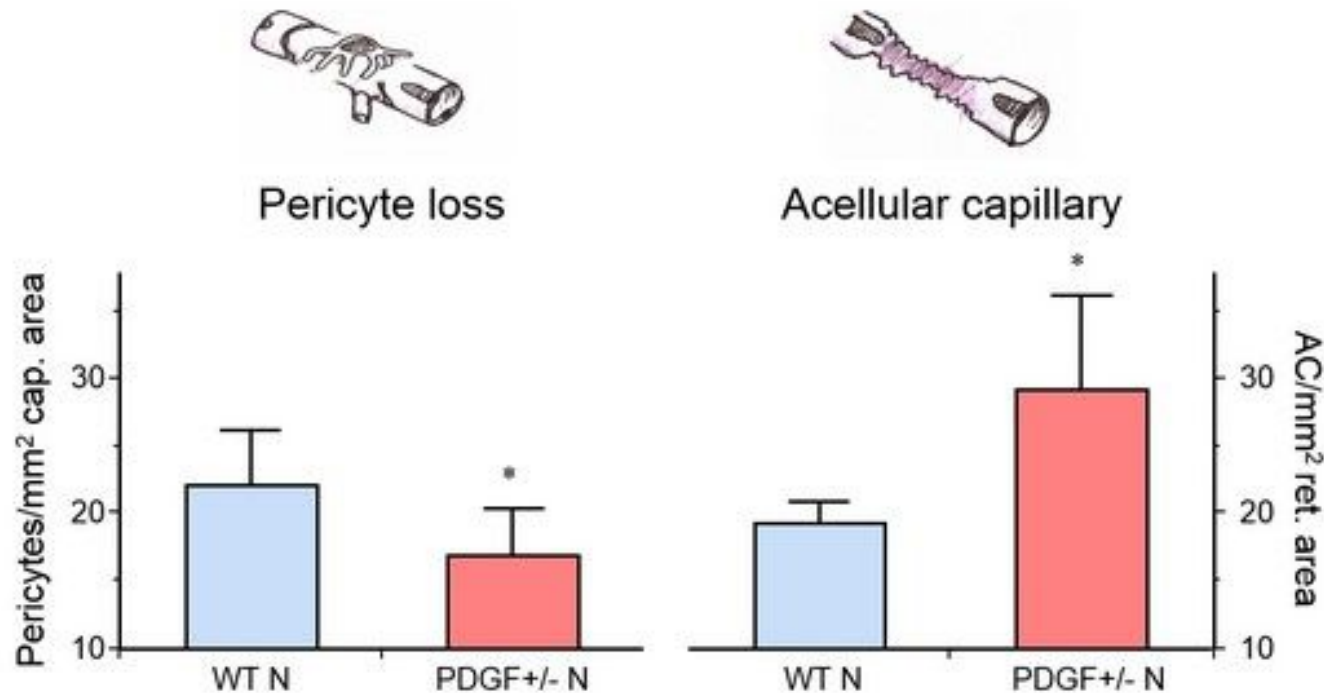


Diabētiska retinopātija sunim



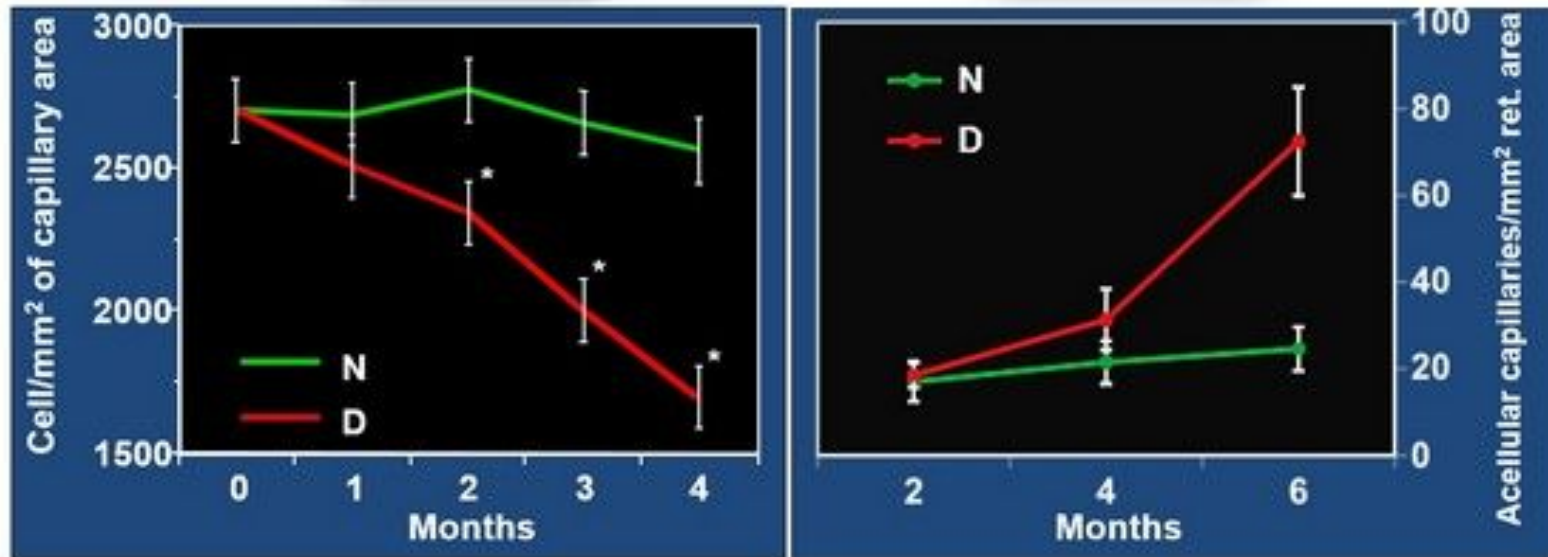
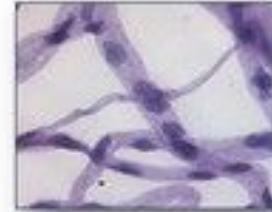
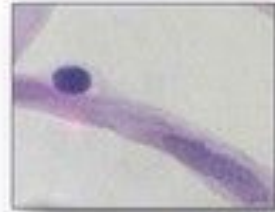
PG- pericīti; AC- acelulāri kapilāri;
MA- mikroaneirisma

Pericītu zudums izraisa vazoregresiju normoglikēmiskā PDGF-B +/- modelī

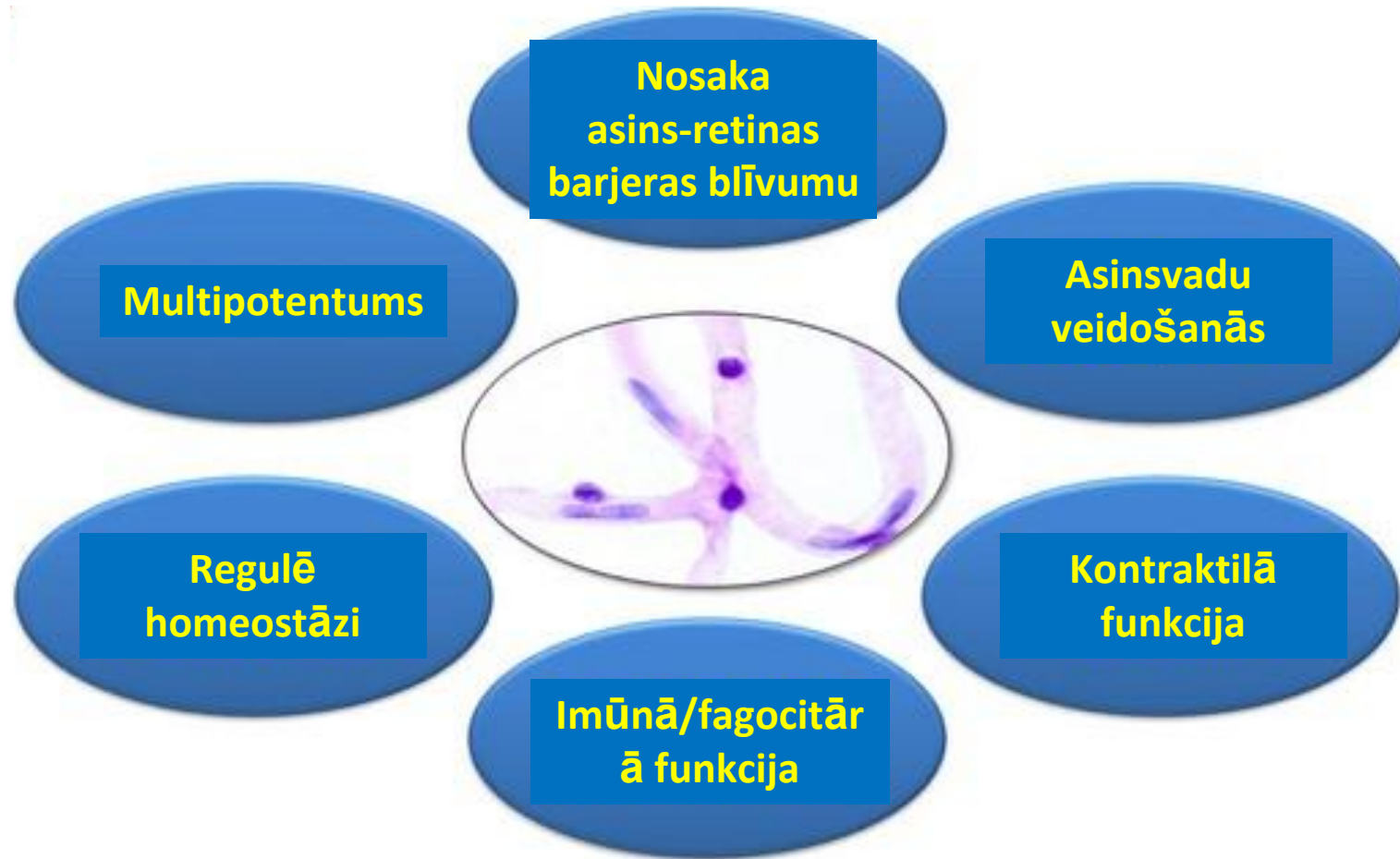


PDGF-B- platelet derived growth factor B

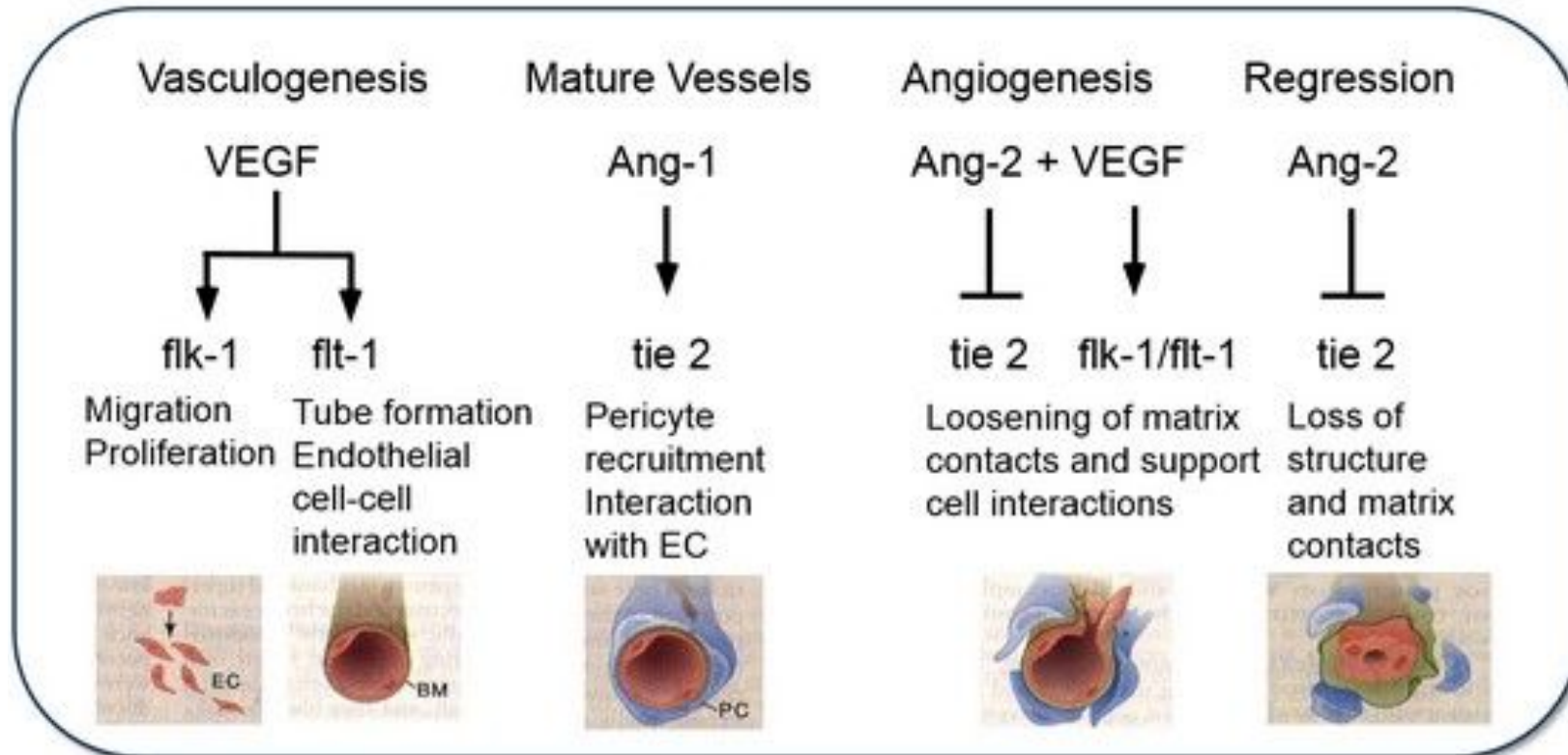
Streptozotocīna peļu modelis: pericītu zudums un vazoregresija laika intervālā



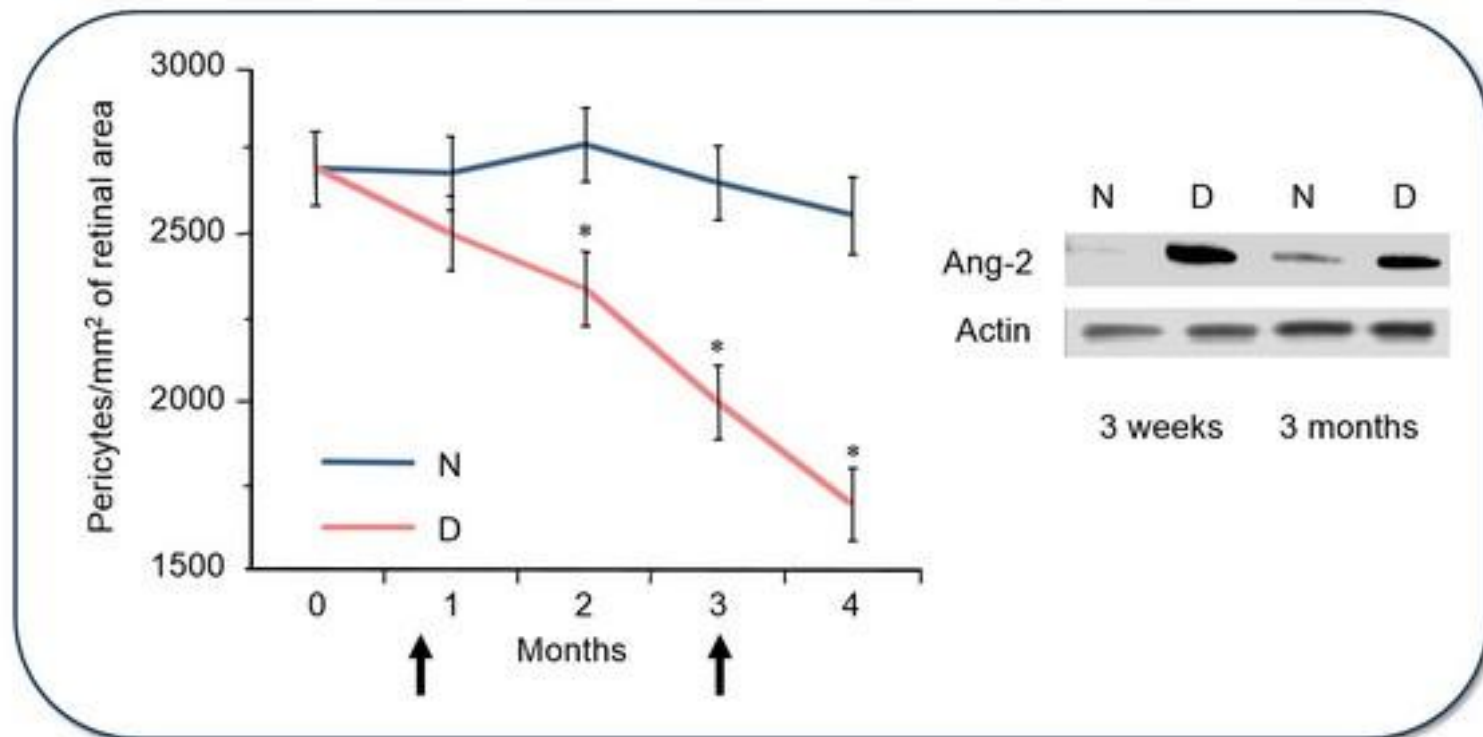
Pericītu loma tīklenes homeostāzē



Angiopoetīna -2/Tie2 kaskādes loma agrīnā diabētiskās retinopātijas stadijā

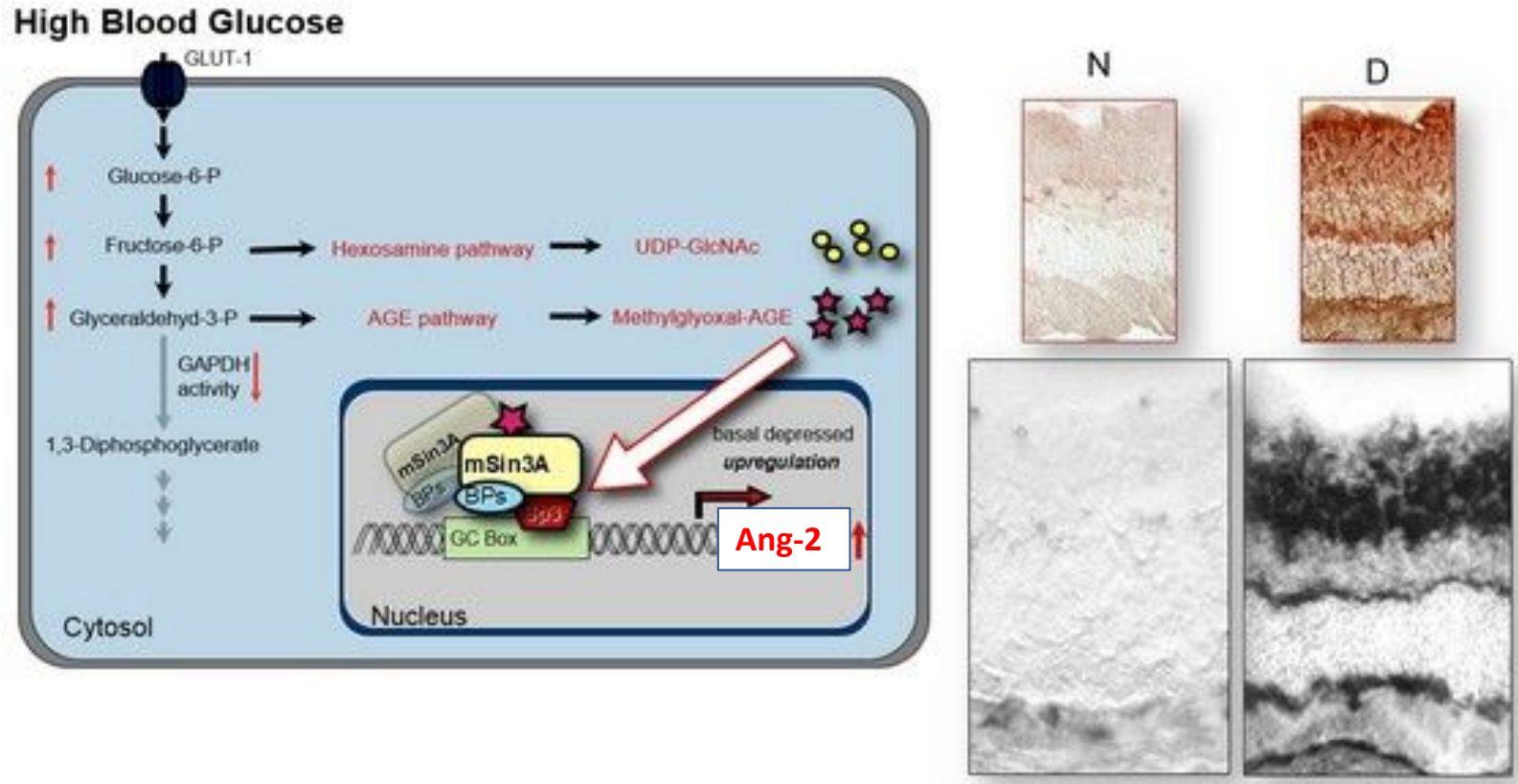


Angiopoetīnu loma tīklenes izmaiņu patoģenēzē: Ang-2 pastiprināta ekspresija pirms pericītu zuduma

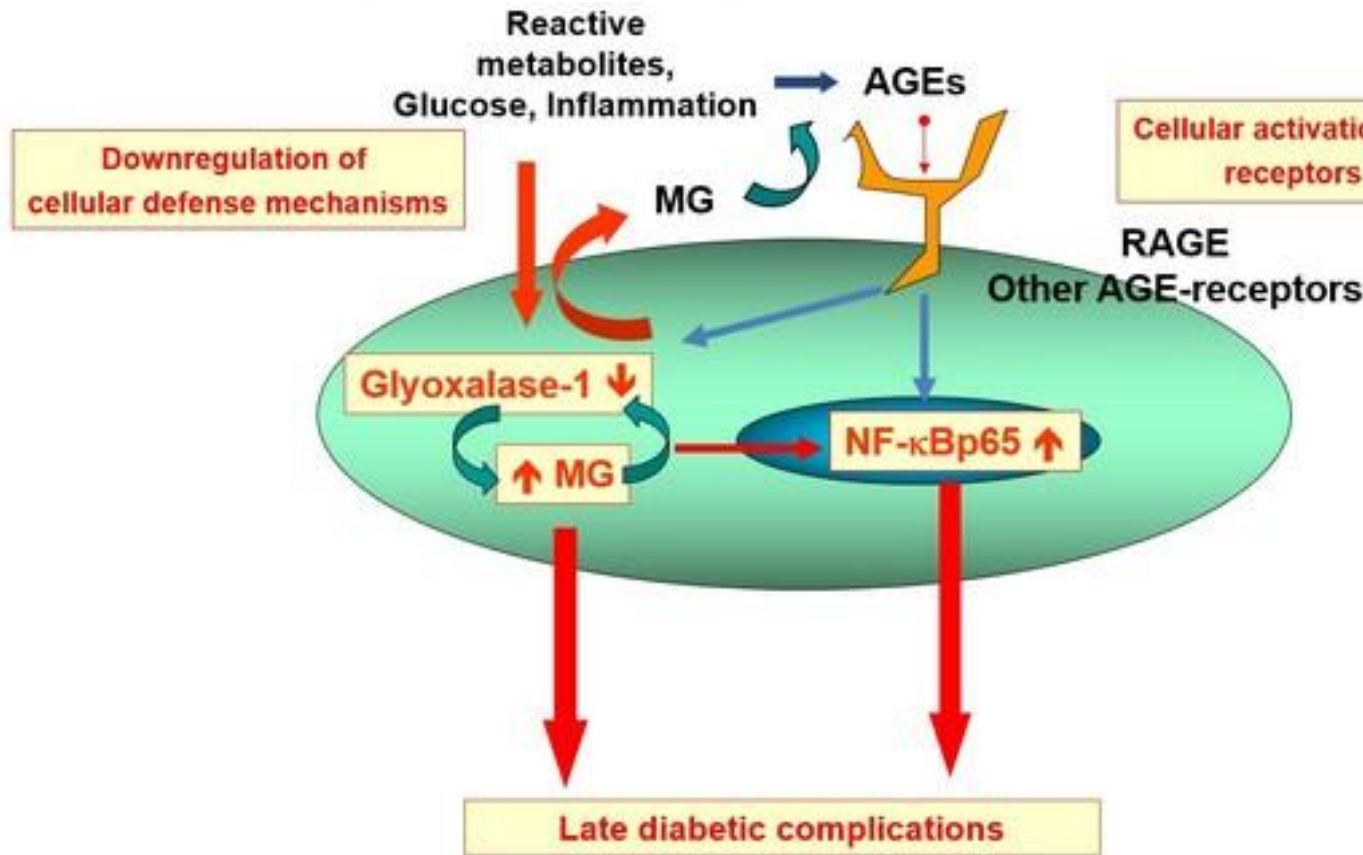


- Ang-2 intravitreālas injekcijas žurku modelī bez cukura diabēta izraisa devas atkarīgu pericītu zudumu;
- Ang-2 pastiprināta ekspresija fotoreceptoros izraisa pericītu samazināšanos;
- Pericītu zudums un vazoregresija ir mazināta diabēta peļu modelī ar Ang-2 deficītu

Angiopoetīnu -2 regulē reaktīvie metabolisma starpprodukti (pastiprināta ekspresija Millera šūnās)



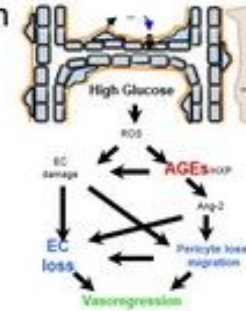
AGE-Receptors veicina komplikācijas caur p65 NF- κ B



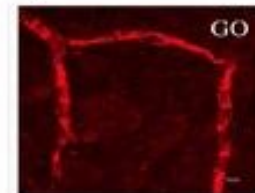
Angelika Bierhaus †, Camillo Golgi Lecture 2011

MG-metilglioksāls; GLO- Glioksalāze

MG is involved in retinal vasoregression



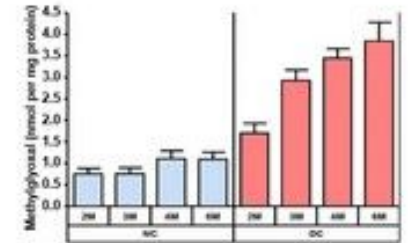
MG-H1 accumulates in retinal capillaries of Glo-1 -/ mice



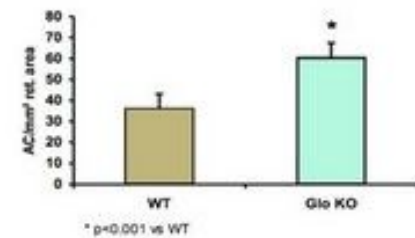
MG-H1 in retinae of non-diabetic Glo-1 -/ mice

Hammes et al., Diabetes 2011, Hammes, Fleming, Nawroth, unpublished

MG increases in STZ-diabetic rat retinae

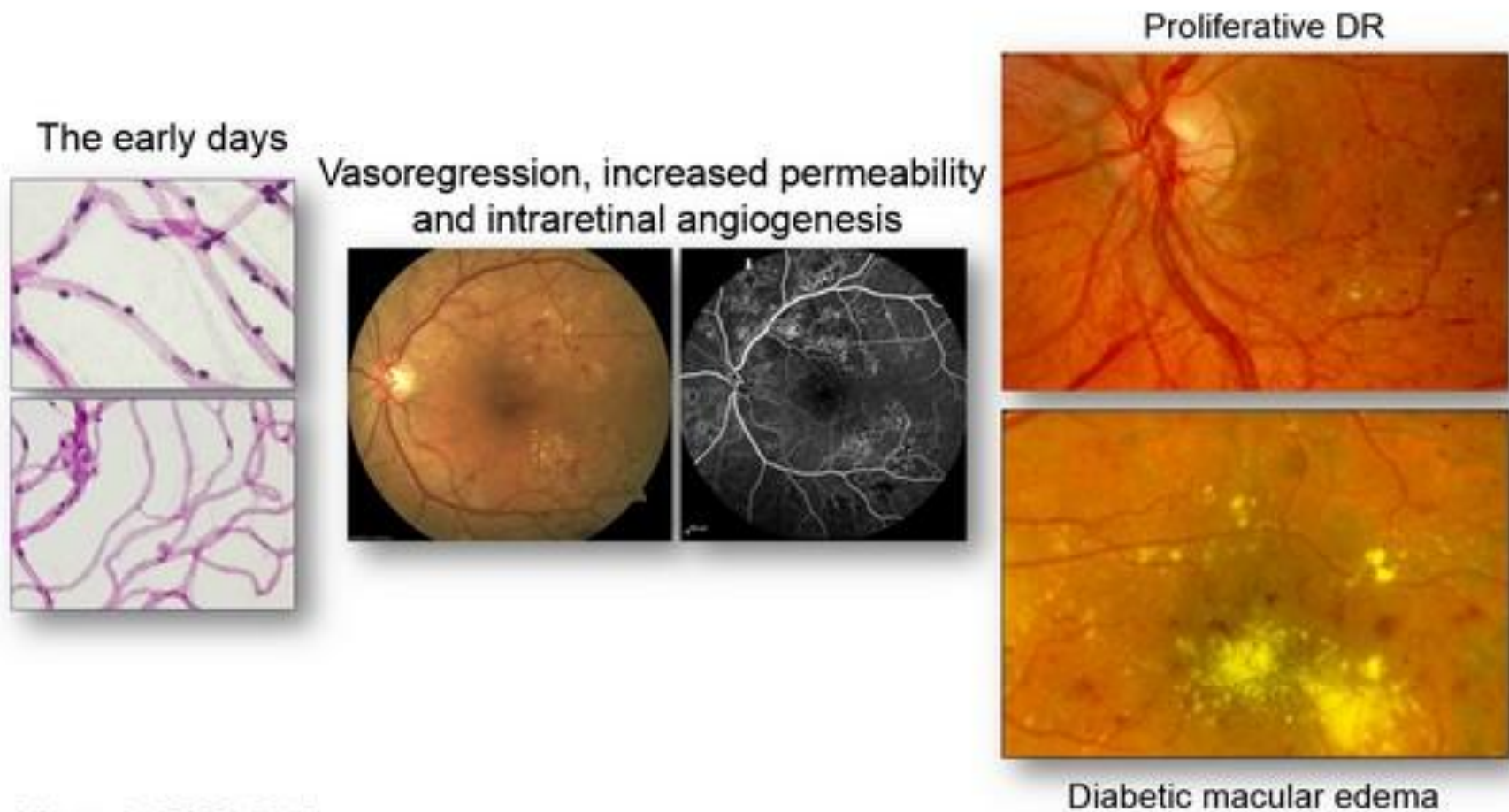


Increased vasoregression in Glo-1 -/ mice

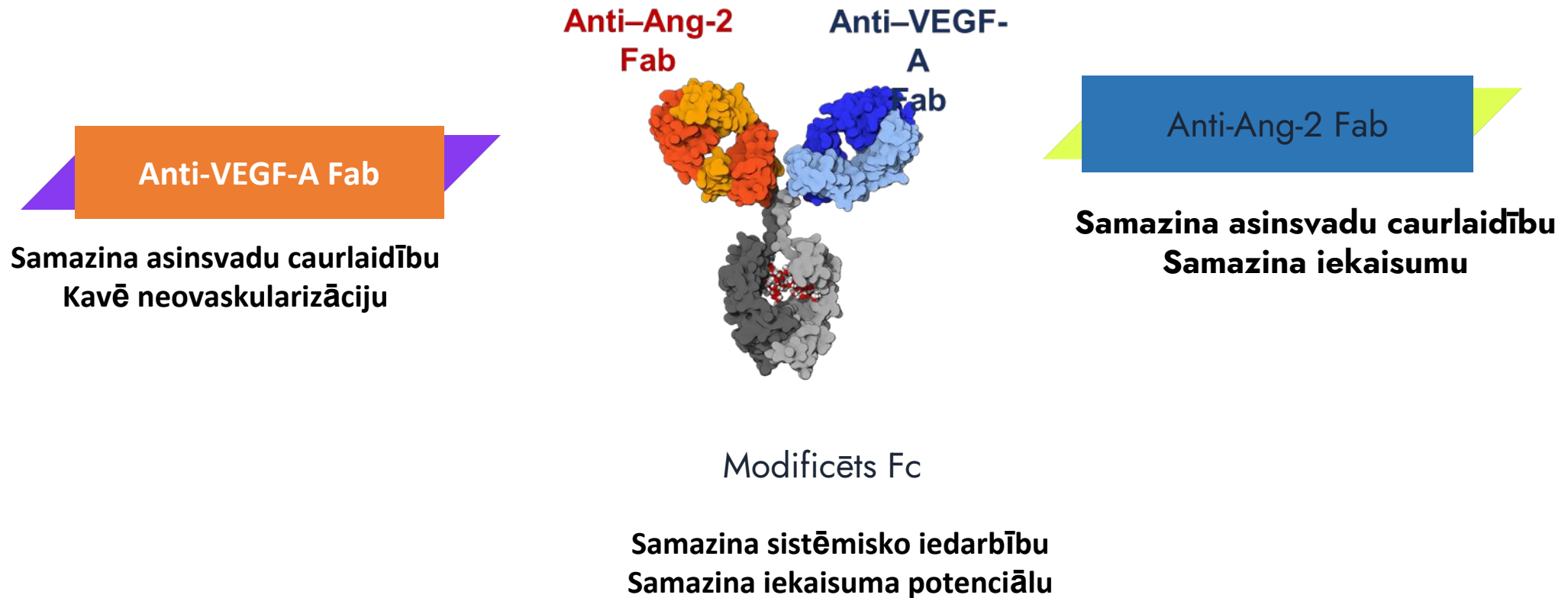


* p=0.001 vs WT

Sīko asinsvadu bojājumu progresija diabētiskas retinopātijas evolūcijā



Faricimab - pirmā bispecifiskā antivielā, kas inhibē VEGF-A un Ang-2, mazinot **2 slimības signālceļus**:



Ir svarīgi, ar ko ārstē 2. tipa cukura diabētu



2. tipa cukura diabēta vadlīnijas

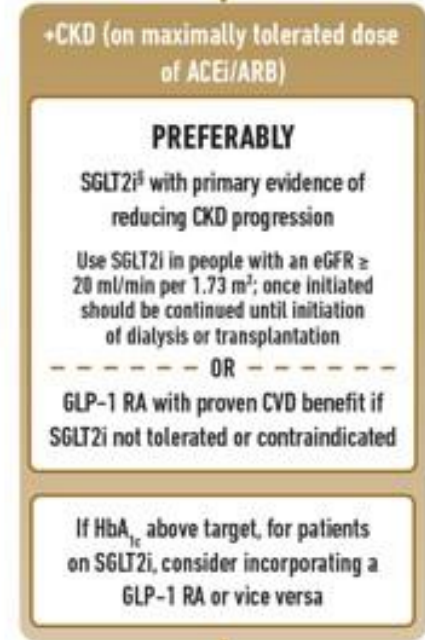
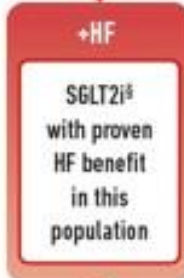
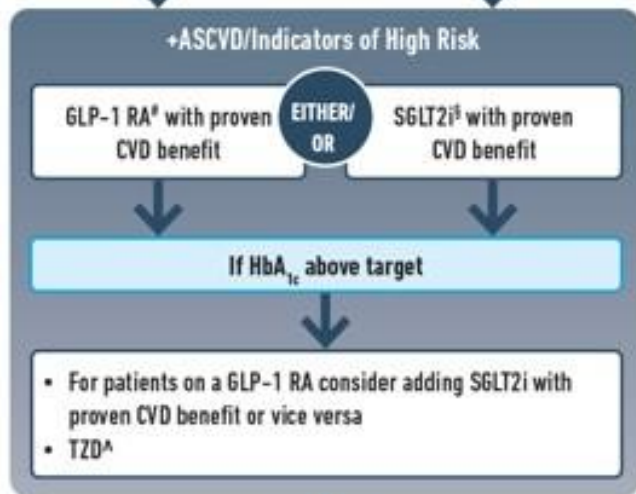
Goal: Cardiorenal Risk Reduction in High-Risk Patients with Type 2 Diabetes (In addition to comprehensive CV risk management)*

AKVS: Klīn. pētījumos definēta atšķirīgi, ietver visus pacientus ar pierādītu KVS (MI, Insults, revaskularizācija). Variabli: nestabila stenokardija, amputācija, simptomātiska vai asimptomātiska KSS

Augsta KV riska indikatori: ≥55 g.v., 2 vai vairāk RF (aptaukošanās, AH, smēķēšana, dislipidēmija, albumīnūrija)

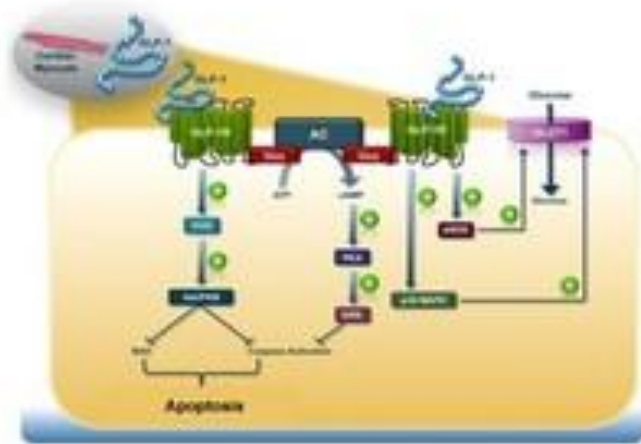
HSM: tagad vai agrāk HSM simptomi, pierādīta SMsIF vai SMrIF

HNS: eGFA <60 ml/min uz 1.73m² vai albumīnūrija (AKA ≥3,0 mg/mmol/30 mg/g). Rezultāti var variēt, jāatkārto, lai noteiktu HNS diagnozi

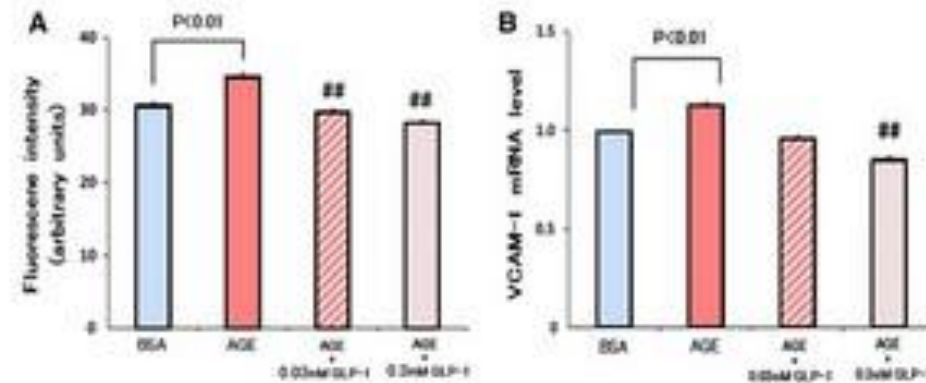


If additional cardiorenal risk reduction or glycaemic lowering needed

GLP-1 noteiktā vaskulārā aizsardzība

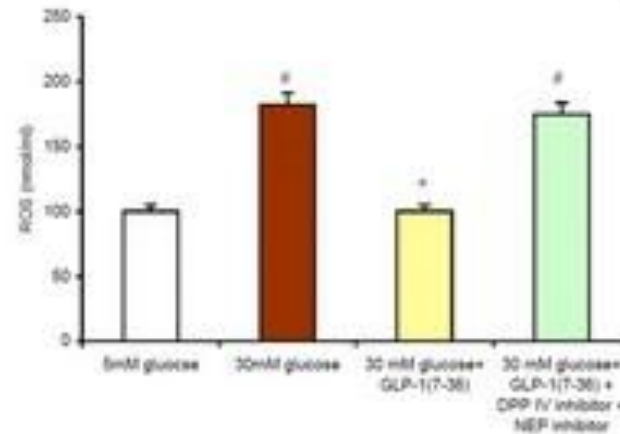


GLP-1 receptor-dependent inhibition of apoptosis



GLP-1 reduces AGE-induced inflammatory signaling

GLP-1(7-36) inhibits ROS production



Ussher & Drucker, Endocr Rev 2012
Ishibashi et al., BBRC 2010
Brownlee et al., unpublished

Hipoglikēmijas klīniskās konsekvences

Original article

Severe hypoglycaemia is a major predictor of incident diabetic retinopathy in Japanese patients with type 2 diabetes

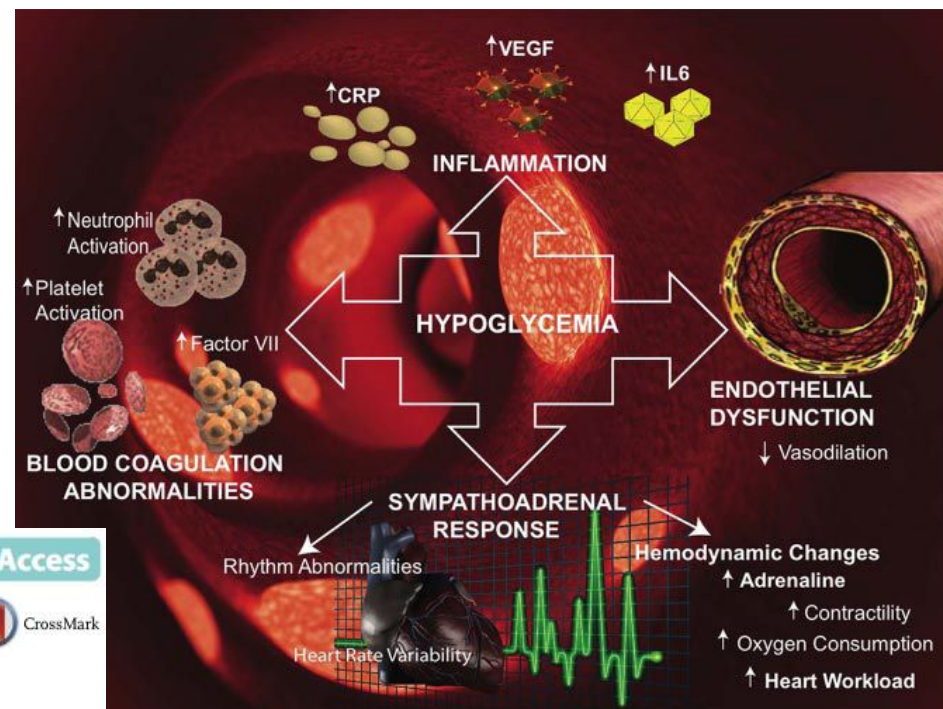
S. Tanaka^a, R. Kawasaki^{b,*}, S. Tanaka-Mizuno^c, S. Iimuro^d, S. Matsunaga^e, T. Moriya^f, S. Ishibashi^g, S. Katayama^h, Y. Ohashiⁱ, Y. Akanuma^j, H. Sone^e, H. Yamashita^k,
for the Japan Diabetes Complications Study Group

DEBATE

Open Access

Mechanism of worsening diabetic retinopathy with rapid lowering of blood glucose: the synergistic hypothesis

Ahmadou M. Jingi¹, Aurel T. Tankeu^{1,2}, Narcisse Assene Ateba² and Jean Jacques Noubiap^{3*}



Kardiovaskulārās:

- QT intervāla pagarināšanās;
- Ātriju fibrilācija
- Paroksismāla kambaru tahikardija;
- Akūts miokarda infarkts;
- Pēkšņa nāve

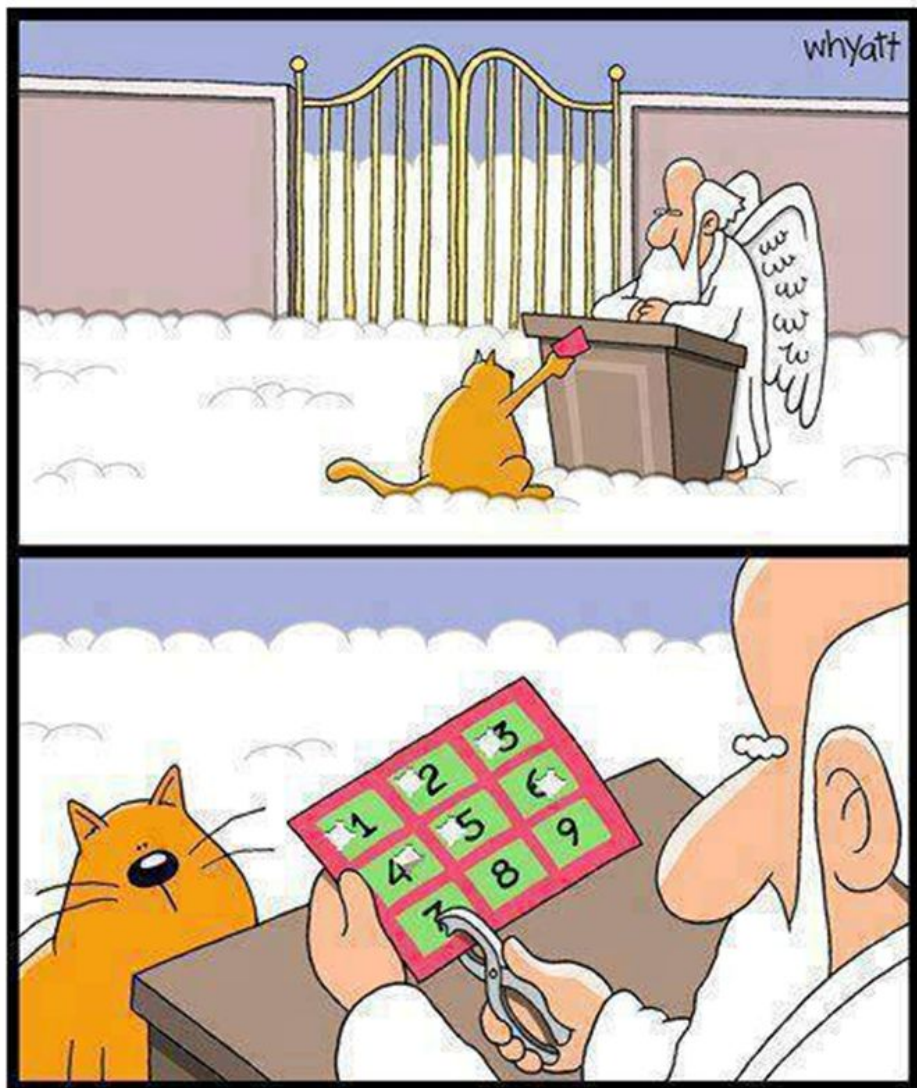
Neiropsiholoģiskās:

- Fokāli vai ģeneralizēti krampji;
- Koma;
- Hemiparēze;
- Dekortikācija;
- Kognitīvi traucējumi;
- Atomātisms, agrsija;

Varia:

- Lūzumi;
- Galvas traumas;
- Apdegumi;
- Ceļu satiksmes negadījumi;
- Apsaldējumi.

Glikēmijas klīniskie aspekti jeb «laiks normas diapazonā»»



Glikēmijas kontroles iespējas 21. g.

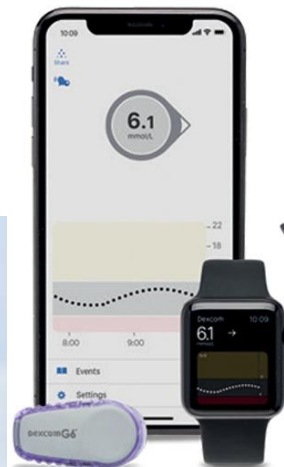
- Moderni, tuvāki fizioloģiskajai darbībai insulīna preparāti;
- Insulīna sūkņi
- Nepārtrauktas darbības glikozes monitorēšana ar trauksmes signālu
- «Noslēgtās cilpas» insulīna sūkņi



Nepārtrauktas darbības glikozes monitorēšana (CGMS)



Glikometrs





„Kādā ciemā bija vecu vecs, spēcīgs un brīnumskaists koks. Kādu dienu visi ciema iedzīvotāji drīkstēja sasiet maisiņā savas raizes, bēdas un iekārt kokā. Taču viņiem bija jāpaņem līdzī uz mājām cits, kāda svešinieka maisiņš.

Pārnākuši mājās, visi atvēra savus līdzatnestos maisiņus. Viņi bija ļoti pārsteigti- svešajos maisiņos iesietās raizes šķita daudz lielākas nekā savējās. Ātri visi atgriezās pie koka. Cilvēki karināja kokā svešos maisiņus, sameklēja savējos, gāja mājās un bija apmierināti paši ar savām problēmām.”

Indiešu leģenda