

PATOFYZIOLÓGIA

DIABETES MELLITUS

prof. MUDr. Mária Pallayová, PhD.

maria.pallayova@upjs.sk

Ciele prednášky

- Porozumieť normálnej regulácii glykémie a tomu, ktoré orgány sa na nej podieľajú.
- Odlišovať patofyziológiu T1DM, T2DM, gestačného diabetu a špecifických foriem diabetu.
- Vysvetliť mechanizmy DKA, HHS, hypoglykémie a chronických mikrovaskulárnych aj makrovaskulárnych komplikácií.
- Prepojiť mechanizmy ochorenia s triedami liekov, technológiami a klinickým rozhodovaním.
- Na konci vedieť rozobrať dva modelové klinické prípady a formulovať diferenciálnu diagnostiku.

Definícia

- Diabetes mellitus predstavuje heterogénnu skupinu metabolických ochorení, ktorých spoločným menovateľom je **chronická hyperglykémia**. Tá vzniká buď pri **nedostatočnej sekrécii inzulínu**, pri **poruche účinku inzulínu**, alebo pri kombinácii oboch mechanizmov.
- Dlhodobá hyperglykémia následne poškodzuje cievy, nervy, obličky, oči a ďalšie orgánové systémy; z pohľadu zubného lekára je významné najmä to, že zhoršuje stav parodontu, hojenie rán a odolnosť voči infekciám v dutine ústnej.

Prečo je diabetes pre modernú medicínu kľúčový

Epidémia, multiorgánové následky, ekonomické dôsledky

- Podľa IDF žilo v roku 2024 s diabetom približne 589 miliónov dospelých, teda asi 1 z 9 dospelých na svete.
- Vyše 40 % prípadov zostáva nediagnostikovaných, takže komplikácie sa často rozvíjajú už pred stanovením diagnózy.
- Patofyziológia komplikácií nezačína až po „oficiálnej diagnóze“, diabetes je dlhé roky tichá systémová choroba, základné ochorenie naprieč internou medicínou, nefrológiou, oftalmológiou, neurológiou, chirurgiou aj pôrodníctvom.
- Viac ako 90 % tvorí T2DM, no T1DM, gestačný diabetes a sekundárne formy majú vysokú individuálnu morbiditu.
- Diabetes zásadne zvyšuje riziko CKD, retinopatie, neuropatie, aterosklerózy, srdcového zlyhávania a infekcií.
- Z pohľadu systému zdravotnej starostlivosti ide o paradigmatický príklad ochorenia, pri ktorom je prevencia aj včasná intervencia lacnejšia než liečba komplikácií.

Aktuálne globálne čísla

589 miliónov dospelých s diabetom

252 miliónov nediagnostikovaných

853 miliónov odhad do roku 2050

≥ 90 % prípadov tvorí T2DM

HISTÓRIA DIABETES MELLITUS

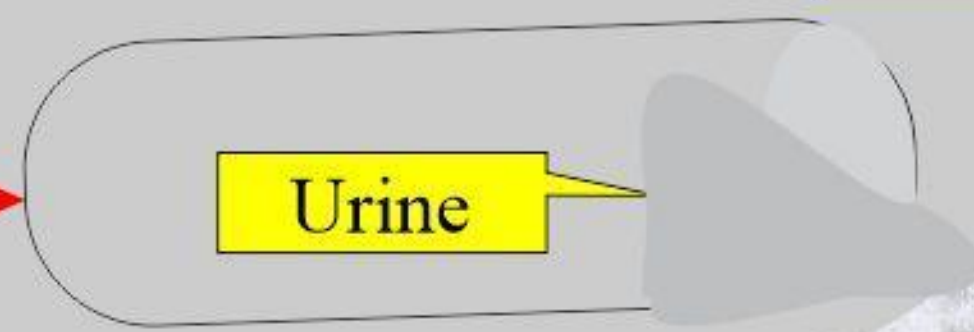


Prehistorické obdobie

- nie je známe, kedy cukrovka ako ochorenie prvýkrát postihla človeka
- na južnej Morave a priľahlom území JZ Slovenska pred vyše 20 tisíc rokmi v období paleolitu???
- realistická soška věstonickéj Venuše – celková obezita, vzácnosť – symbol blahobytu a plodnosti (symbol kultu plodnosti z doby kamennej)

Starovek – prvé pozorovania (≈ 1500 pred n. l.) a stredovek

- **Staroveký Egypt** – v Ebersov papyrus (≈ 1550 pred n. l.)
 - opisuje ochorenie s nadmerným močením, prvý opis cukrovky ako ochorenia, pri ktorom chorý trpí veľkým smädom a stále močí, pričom sa jeho „telo rozpúšťa a močom odchádza preč“
- **India (Ajurvéda, sanskritská literatúra)**
 - označenie „*madhumeha*“ = „medový moč“
 - lekári si všimli, že moč priťahuje mravce
 - choroba bola **klinicky rozpoznaná**, ale bez pochopenia mechanizmu, rozlišovanie 2 foriem diabetu



Urine was dropped on the ground
If urine contains sugar, then ants
will be attracted to it



Antika – pomenovanie choroby

1.-2. storočie n. l.

- Aretaeus z Kapadócie
 - prvý použil termín „**diabetes**“ („*pretekanie*“) podľa gréckeho slova diabainó (pretekať cez niečo)
 - opis: „telo sa rozpúšťa do moču“
 - v tomto období choroba bola **vzácná a smrteľná**, liečba prakticky neexistovala
 - Galenos – diéta, telesné cvičenie, hydroterapia
9. stor. n. l. – Avicena – komplikácie – diabetická noha



Aretaeus of Cappadocia, 150 AD

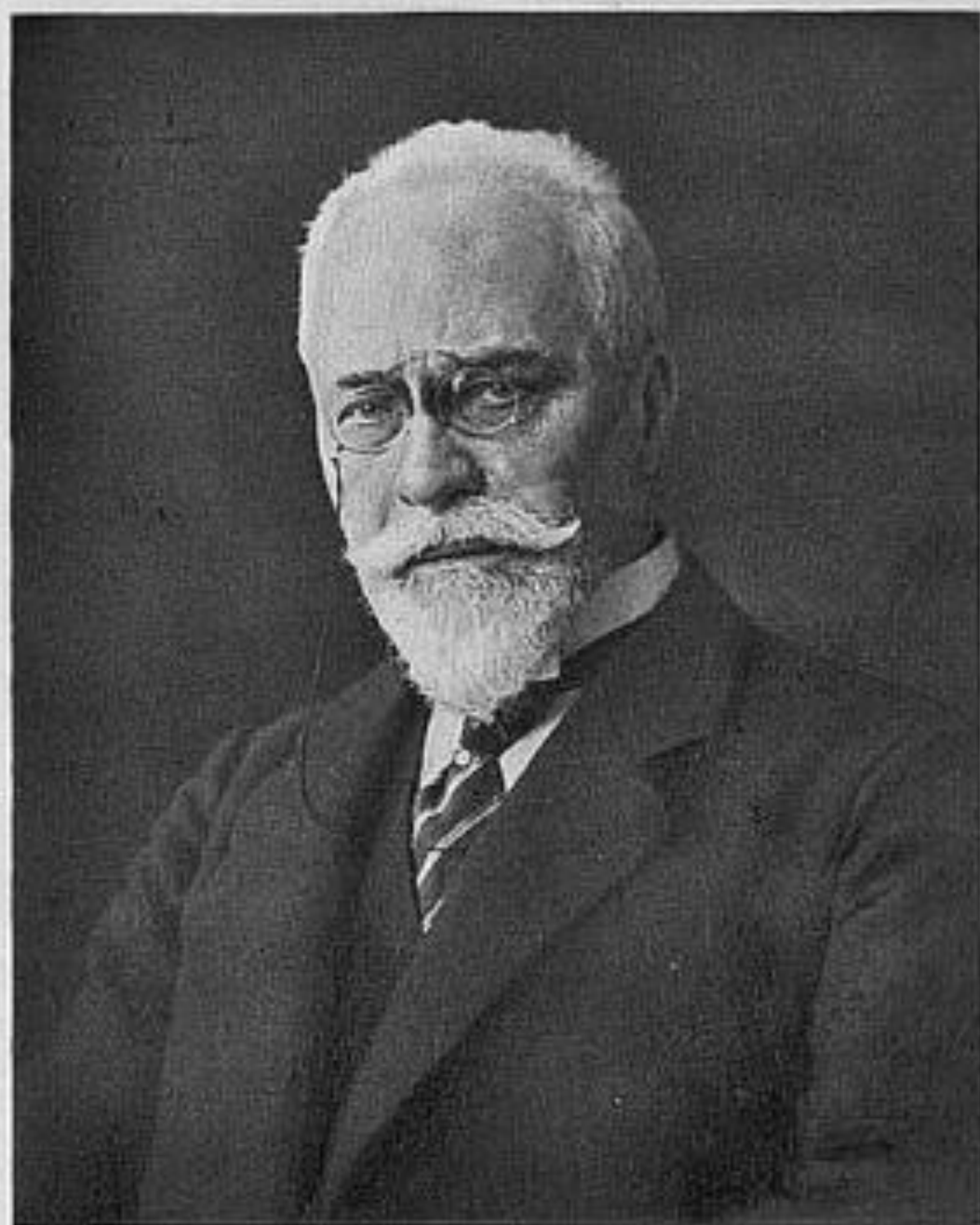
“Diabetes is a remarkable disorder, and not one very common to man. It consists of a moist and cold wasting of the flesh and limbs into urine... the secretion passes in the usual way, by the kidneys and the bladder. It is of improbable, also, that something pernicious, derived from other disease which attack the bladder and kidneys may sometimes prove the cause of this affliction. The patients never cease making water, but the discharge is as incessant as a sluice let off. This disease is chronic in character, and is slowly engendered, though the patient does not survive long when it is completely established for the marasmus produced is rapid and death is speedy.”

Novovek

Vedecký výskum cukrovky

- 1674 – Thomas Willis – odlíšil diabetes od iných polyurických stavov; ochutnával moč a zistil, že je sladký, pridal označenie „mellitus“ (medový, sladký), rozlíšenie diabetes mellitus vs. diabetes insipidus, stále len symptomatická diagnostika
- 1869 – Paul Langerhans – opísal ostrovčeky pankreasu
- 1889 - Oskar Minkowski a Joseph von Mering → odstránenie pankreasu u psa → vznik diabetu, prvý dôkaz, že pankreas súvisí s diabetom
- 1909 – Jean de Meyer – hypotetický hormón znižujúci hladinu cukru v krvi – názov inzulín





UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DEN
DIABETES MELLITUS
NACH
EXSTIRPATION DES PANKREAS.

VON
O. MINKOWSKI,
A. O. PROFESSOR AN DER UNIVERSITÄT ZU STRASBURG.

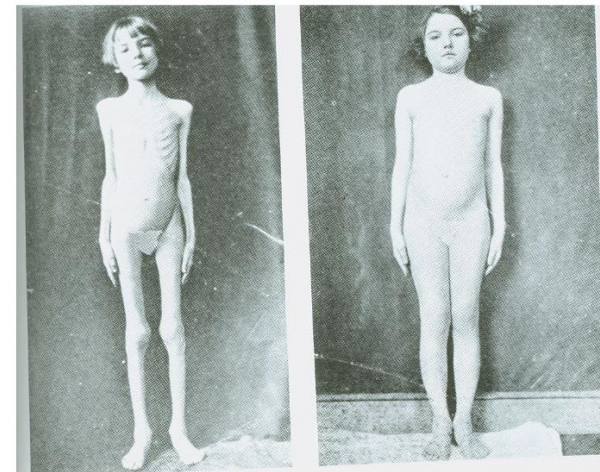
Aus dem Laboratorium der medizinischen Klinik zu Straßburg i. E.
SONDERABDRUCK.



20. storočie – revolúcia: inzulín

- Frederick Banting a Charles Best (1921)
 - izolácia **inzulínu** z pankreasu psa, hormón pôvodne nazvaný isletín účinne znižoval hyperglykémiu psov s experimentálnou cukrovkou
- prvý pacient:
 - Leonard Thompson
- 1923 – Nobelova cena za objavenie inzulínu
- diabetes sa mení z **fatálneho ochorenia na liečiteľné**

Insulin does not belong to me,
it belongs to the world.
~ Frederick Banting



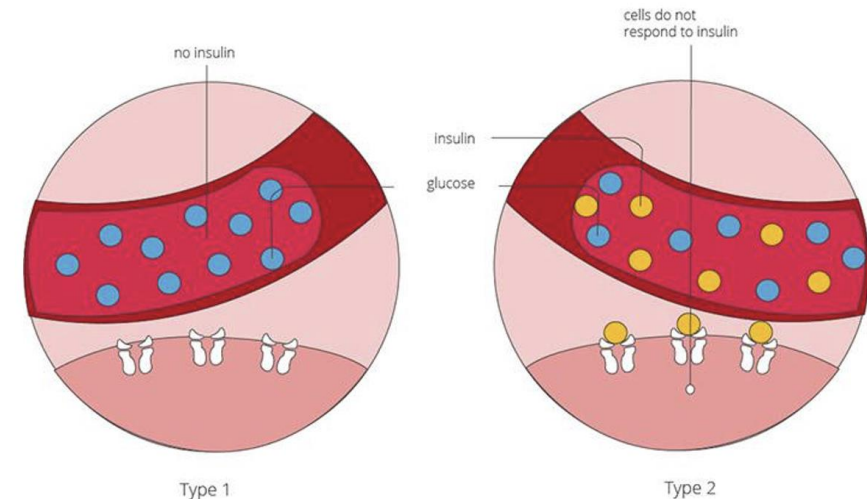
Druhá polovica 20. storočia – pochopenie patofyziológie

- rozlíšenie:
 - **DM 1. typu** – autoimunitná deštrukcia β -buniek
 - **DM 2. typu** – inzulínová rezistencia
- objavy:
 - inzulínový receptor
 - mechanizmy signalizácie

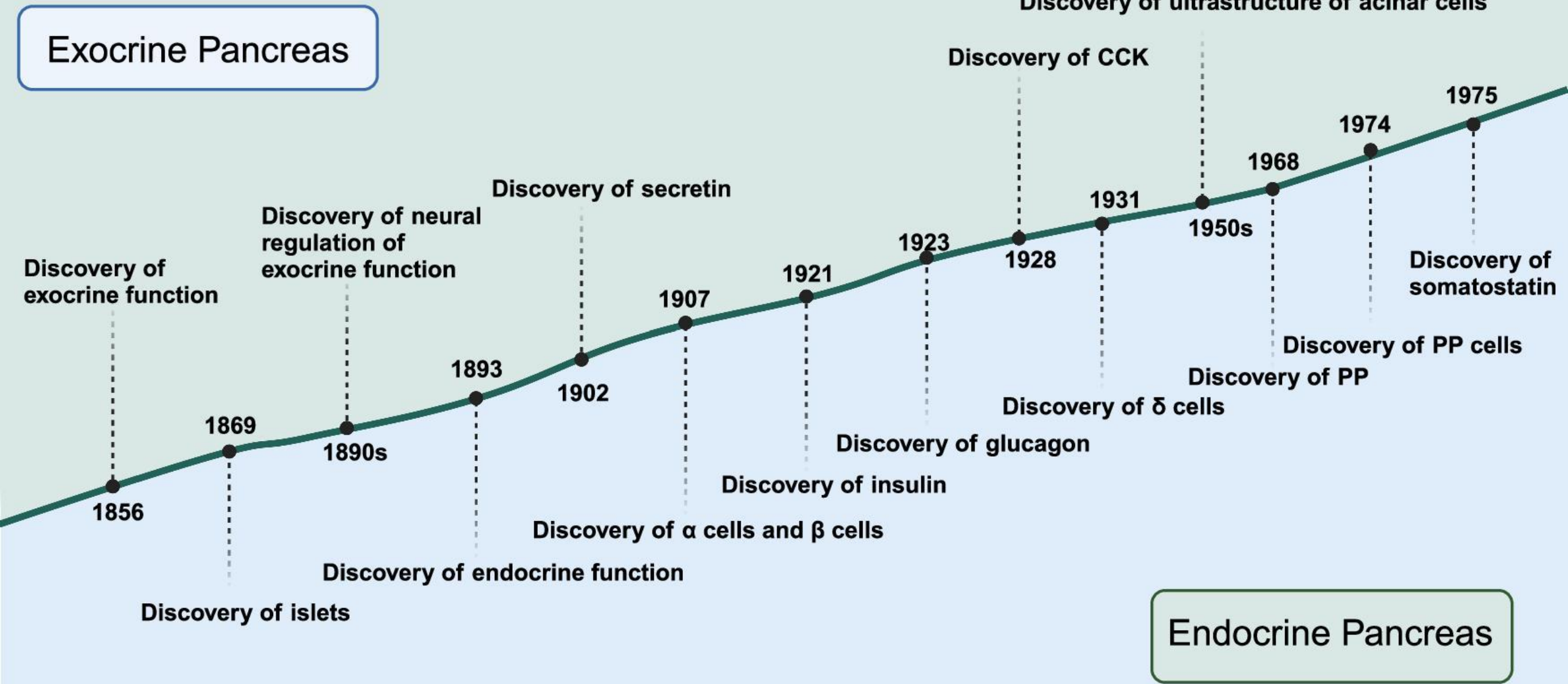
1955 – F. Sanger – presne opísal štruktúru molekuly inzulínu (Nobelova cena 1958)

1966 – G. Katsoyannis - chemická syntéza inzulínu

- vznik:
 - glukomerov
 - perorálnych antidiabetík



Historical Discoveries and Milestone Events in Pancreatic Research

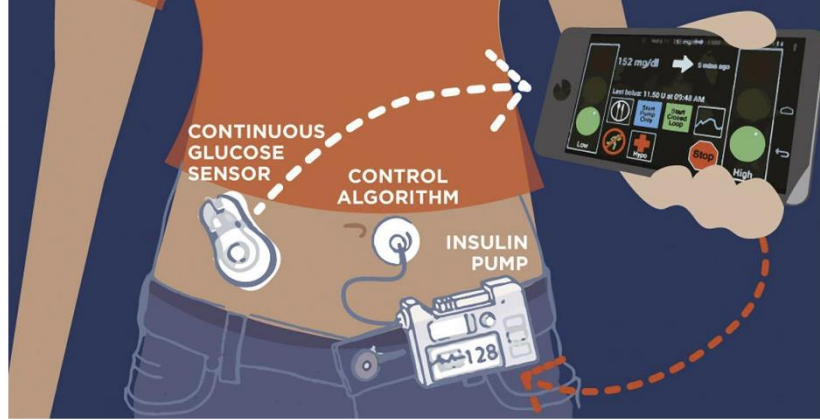
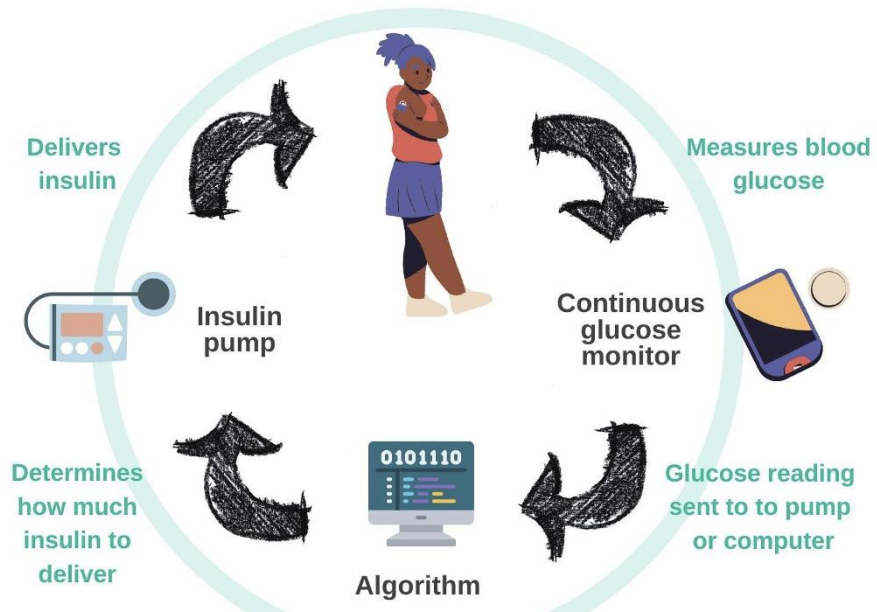


Exocrine Pancreas

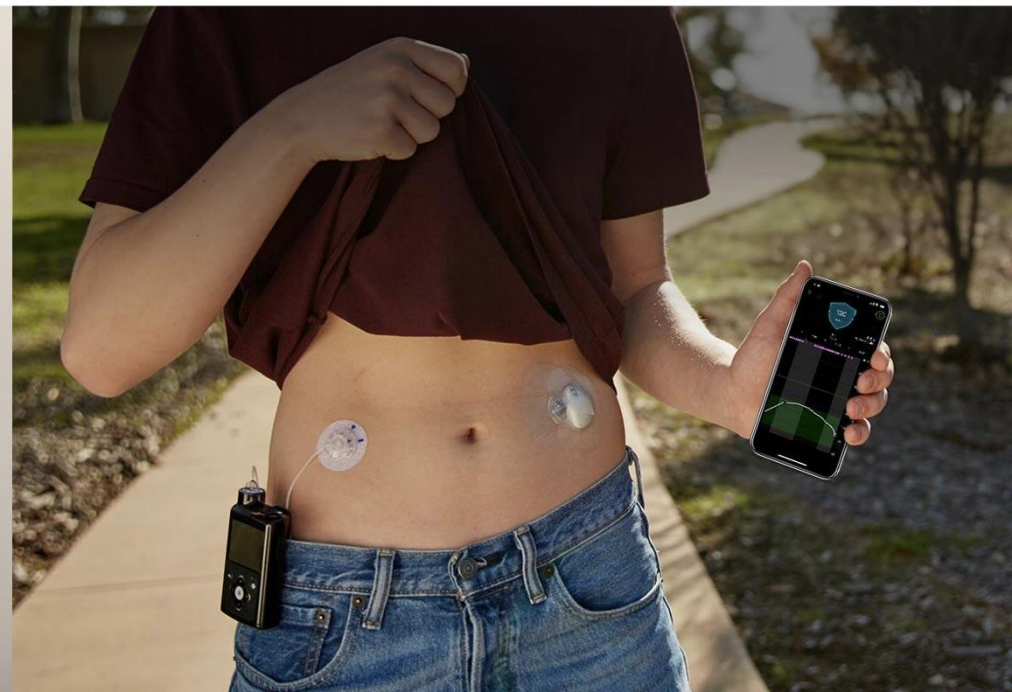
Endocrine Pancreas

21. storočie – moderná éra

- technológie:
 - CGM (continuous glucose monitoring)
 - inzulínové pumpy
 - „umelý pankreas“
- liečba:
 - GLP-1 agonisty
 - SGLT2 inhibítory
- výskum:
 - génová terapia
 - transplantácia ostrovčekov



How does a closed-loop artificial pancreas system work?



Fyziologický základ

- *normálna homeostáza glukózy*

inzulín a glukagón ako regulačná os

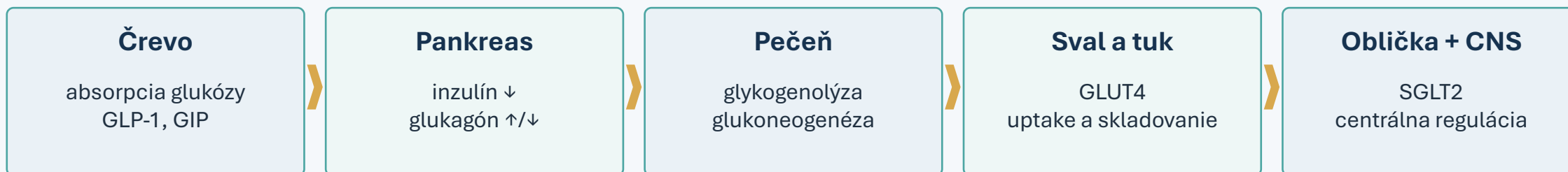
časový rozdiel medzi lačnením a postprandiom

orgánová komunikácia: pankreas – pečeň – sval – tuk – črevo – oblička – CNS

- *väčšina následných „patologických“ dejov je vlastne extrémom alebo zlyhaním bežných fyziologických regulačných mechanizmov*

Normálna glukózová homeostáza

Dynamická rovnováha medzi príjmom, produkciou a utilizáciou glukózy



- **v postprandiálnom stave** rastie inzulínová sekrécia, klesá glukagón, pečeň sa prepína z produkcie glukózy na jej uskladňovanie a sval s tukovým tkanivom zvyšujú príjem glukózy cez GLUT4
- **pri lačnení** je fyziologické, že pečeň glukózu produkuje.
- Diabetes nevzniká len z „nedostatku inzulínu“, ale aj z neschopnosti utíšiť hepatálnu produkciu glukózy alebo z neschopnosti periférie glukózu využiť.
- Úloha obličky - pri hyperglykémii prestáva byť iba pasívnym filtrom, stáva sa aktérom cez glukózový prah a SGLT2.
- **Glykémia je výsledkom súčtu orgánových tokov, nie izolovanej funkcie pankreasu.**

β -bunka pankreasu: senzor glukózy a časovač anabolizmu

Čo musí fungovať, aby bola sekrécia inzulínu normálna

- Glukóza vstupuje do β -bunky, zvyšuje ATP/ADP pomer, uzatvára KATP kanály, depolarizuje membránu a otvára Ca^{2+} kanály.
- Ca^{2+} -závislá exocytóza uvoľní inzulín v dvojfázovom profile: rýchla prvá fáza a pomalšia druhá fáza.
- Inzulínová sekrécia je modulovaná inkretínmi, autonómym nervovým systémom, aminokyselinami a mastnými kyselinami.
- Funkčná β -bunka neznamena len schopnosť produkovať inzulín, ale aj správne reagovať na tempo a amplitúdu metabolického stimulu.
- V T2DM je často prítomná skorá strata prvej fázy sekrécie ešte pred plne rozvinutou chronickou hyperglykémiou (postprandiálna hyperglykémia býva skoršia než trvalá glykémia nalačno).

Kľúčové body β -bunky

glukózový senzor

KATP- Ca^{2+} exocytóza

prvá vs. druhá fáza sekrécie

inkretínová amplifikácia

β-bunka pankreasu: senzor glukózy a časovač anabolizmu

Čo musí fungovať, aby bola sekrécia inzulínu normálna

KATP–Ca²⁺–exocytóza = základný mechanizmus sekrécie inzulínu z β-buniek pankreasu:

- **Vzostup glukózy v krvi** → glukóza vstúpi do β-bunky.
- Zvýši sa tvorba **ATP**.
- **ATP uzatvára KATP kanály** (ATP-senzitívne draslíkové kanály).
- Tým sa zníži výstup K⁺ z bunky a vznikne **depolarizácia membrány**.
- Depolarizácia otvorí **napäťovo riadené Ca²⁺ kanály**.
- **Ca²⁺ vstúpi do bunky**.
- Vzostup intracelulárneho Ca²⁺ spustí **exocytózu inzulínových granúl**.

Vzostup ATP → uzáver KATP kanálov → depolarizácia membrány → otvorenie Ca²⁺ kanálov → vstup Ca²⁺ → exocytóza inzulínu

Kľúčové body β-bunky

glukózový senzor

KATP–Ca²⁺ exocytóza

prvá vs. druhá fáza sekrécie

inkretínová amplifikácia

Inzulínová signalizácia v cieľových tkanivách

Kde sa rodí inzulínová rezistencia

- Viazanie inzulínu na receptor aktivuje tyrozínkinázovú signalizáciu a dráhy IRS–PI3K–Akt a MAPK.
- **IRS–PI3K–Akt a MAPK** označuje dve hlavné intracelulárne signálne vetvy, ktoré sa aktivujú po väzbe **inzulínu na inzulínový receptor**:
- IRS–PI3K–Akt sprostredkuje metabolické účinky inzulínu,
- MAPK sprostredkuje rastové, proliferačné a génovo-regulačné účinky

1. IRS–PI3K–Akt dráha

Je to najmä **metabolická vetva** účinku inzulínu.

Postup:

1. Inzulín sa naviaže na receptor.
2. Aktivuje sa tyrozínkinázová aktivita receptora.
3. Fosforylujú sa **IRS proteíny** (insulin receptor substrate).
4. Aktivuje sa **PI3K**.
5. Vzniká PIP3 a aktivuje sa **Akt**.
6. Následne dochádza najmä k:
 - translokácii **GLUT4** do membrány svalových a tukových buniek,
 - zvýšenému vstupu glukózy do bunky,
 - stimulácii **glykogenézy**,
 - inhibícii **glukoneogenézy**,
 - podpore syntézy lipidov a proteínov,
 - antiapoptotickému a rast podporujúcemu účinku.

Inzulínová signalizácia v cieľových tkanivách

Kde sa rodí inzulínová rezistencia

- Viazanie inzulínu na receptor aktivuje tyrozínkinázovú signalizáciu a dráhy IRS–PI3K–Akt a MAPK.
- **IRS–PI3K–Akt a MAPK** označuje dve hlavné intracelulárne signálne vetvy, ktoré sa aktivujú po väzbe **inzulínu na inzulínový receptor**:
- IRS–PI3K–Akt sprostredkuje metabolické účinky inzulínu,
- MAPK sprostredkuje rastové, proliferačné a génovo-regulačné účinky

2. MAPK dráha

Je to skôr mitogénna a proliferačná vetva účinku inzulínu.

Postup:

1. Aktivácia inzulínového receptora
2. Aktivácia adaptorových proteínov
3. Aktivácia Ras
4. Aktivácia kaskády **MAPK** (Raf–MEK–ERK)
5. Výsledkom je:
 - zmena génovej expresie,
 - rast a proliferácia buniek,
 - diferenciácia,
 - podpora remodelácie tkanív.

Schematické znázornenie signálnej dráhy inzulínu. Inzulín sa viaže na inzulínový receptor, čo vedie k aktivácii IRS-1 a PI3K. PI3K katalyzuje premenu PIP₂ na PIP₃, ktorý aktivuje PDK1. PDK1 spolu s mTORC2 fosforyluje a aktivuje Akt. Aktivovaný Akt podporuje translokáciu GLUT4 na plazmatickú membránu, čím zvyšuje príjem glukózy a inhibuje GSK-3, čím stimuluje aktivitu glykogénsyntázy a syntézu glykogénu.

IRS-1, substrát inzulínového receptora 1;

PI3K, fosfatidylinositol 3-kináza;

PIP₂, fosfatidylinositol 4,5-bisfosfát;

PIP₃, fosfatidylinositol 3,4,5-trisfosfát;

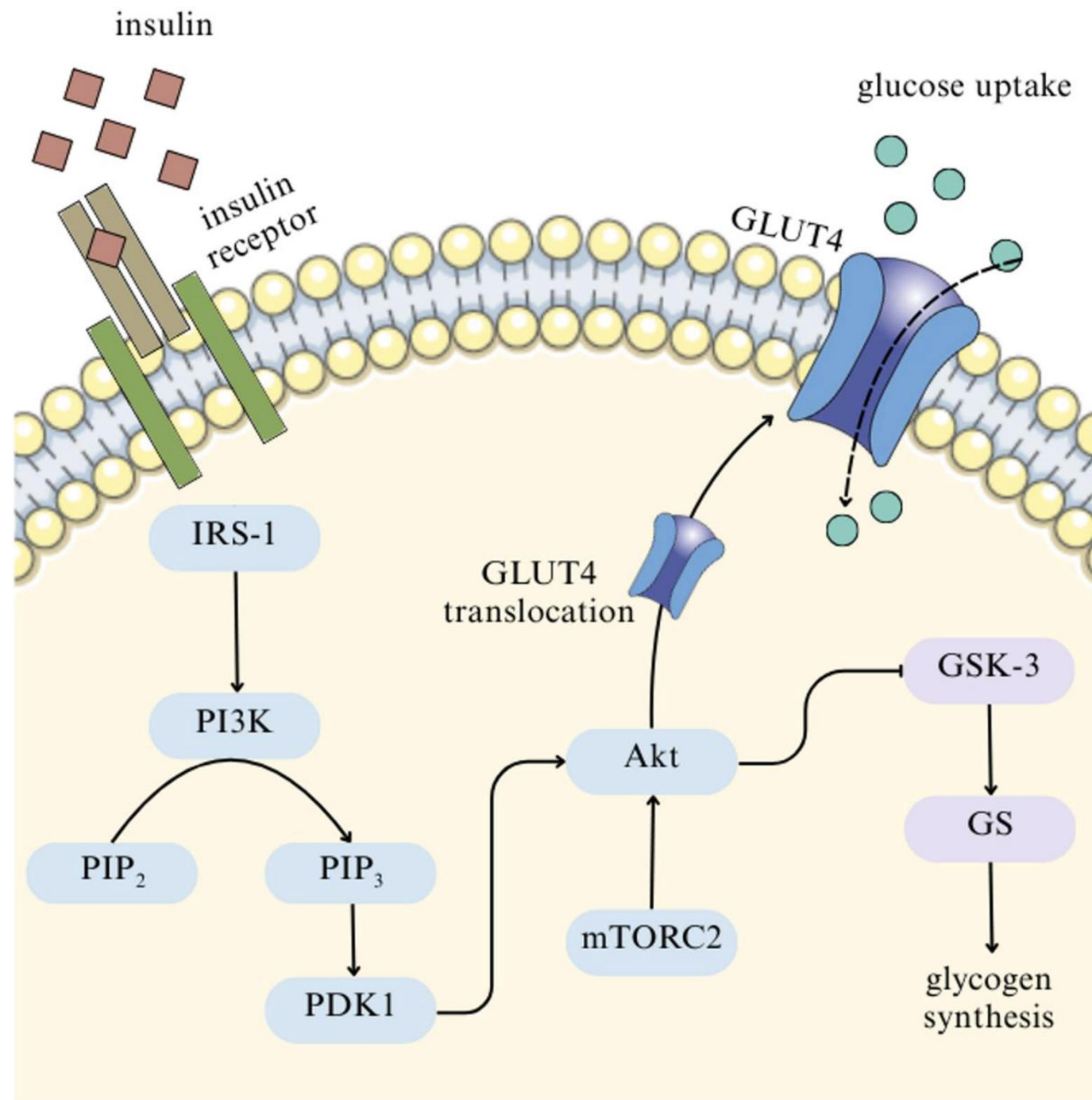
PDK1, fosfoinozítid-dependentná kináza 1;

mTORC2, mechanistický cieľ rapamycínového komplexu 2;

Akt, proteínkináza B;

GLUT4, transportér glukózy 4;

GSK-3, glykogénsyntázakináza-3.



Inzulínová signalizácia v cieľových tkanivách

Kde sa rodí inzulínová rezistencia

Význam v patofyziológii DM

- Pri **inzulínovej rezistencii** býva viac porušená najmä **IRS–PI3K–Akt vetva**, teda metabolický účinok inzulínu, zatiaľ čo **MAPK vetva** môže byť relatívne zachovaná. To je dôležité, lebo:
- znižuje sa utilizácia glukózy,
- rastie hepatálna produkcia glukózy,
- pretrváva dysfunkcia endotelu,
- súčasne môžu zostať zachované niektoré proliferačné a proaterogénne účinky inzulínu.

Inzulínová signalizácia v cieľových tkanivách

Kde sa rodí inzulínová rezistencia

- Viazanie inzulínu na receptor aktivuje tyrozínkinázovú signalizáciu a dráhy IRS–PI3K–Akt a MAPK.
- Metabolické účinky – translokácia GLUT4, inhibícia lipolýzy a tlmenie hepatálnej glukoneogenézy – závisia najmä od osi PI3K–Akt.
- Sérová nadbytočná energia, zápal, ektopické lipidy a serínová fosforylácia IRS narúšajú signál ešte pred samotným transportom glukózy.
- Inzulínová rezistencia nie je binárny jav; môže byť selektívna a tkanivovo špecifická.
- V klinike to vysvetľuje, prečo môže mať pacient súčasne hyperglykémiu, hyperinzulinémiu, steatózu pečene aj pretrvávajúcu lipogenézu.
- porucha v signalizačnej dráhe vedie k zníženému príjmu glukózy v svalu, k pretrvávajúcej tvorbe glukózy v pečeni a k nedostatočnému utlmeniu lipolýzy v tukovom tkanive
- „selektívna“ inzulínová rezistencia = pečeň je rezistentná voči potlačeniu glukoneogenézy, ale súčasne ostáva relatívne citlivá na lipogénne signály

Miesta zlyhania signálu

receptor / IRS

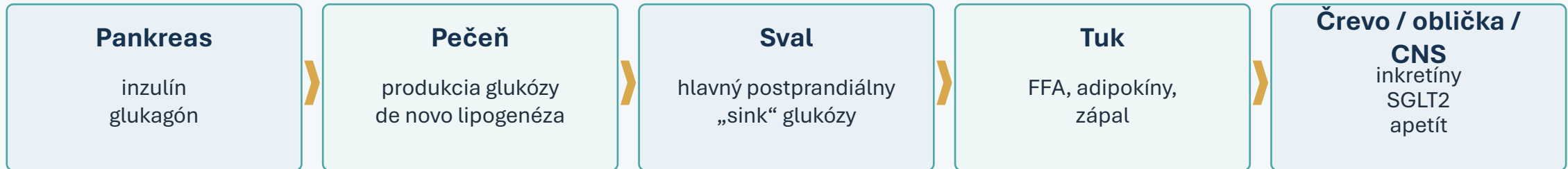
PI3K–Akt dráha

GLUT4 translokácia

selektívna hepatálna rezistencia

Orgánová sieť pri regulácii glykémie

Diabetes je porucha medziorgánovej komunikácie



Multiorgánový koncept T2DM - pri diabete sa vždy pýtame, ktorý orgán dominuje fenotypu pacienta. **Pečeň** určuje glykémiu nalačno, sval je kľúčový po jedle, tuk zásobuje organizmus voľnými mastnými kyselinami a zápalovými mediátormi, črevo upravuje odpoveď inkretínmi, oblička moduluje spätné vstrebávanie glukózy a CNS ovplyvňuje príjem potravy aj energetický výdaj. V tomto rámci sa diabetes javí ako zlyhanie koordinácie, nie ako izolovaná porucha jedného hormónu.

Klasifikácia a diagnostika

Hyperglykémia je syndróm; diagnóza „diabetes“ ešte neurčuje mechanizmus.

4 základné diagnostické kategórie

kritériá diagnózy a prediabetu

klinické varovné znaky nesprávnej klasifikácie

Rovnaké laboratórne kritériá môžu viesť k veľmi odlišným patofyziologickým diagnózam. To je dôvod, prečo je dôležité myslieť na vek, BMI, rýchlosť nástupu symptómov, autoimunitu, rodinnú anamnézu, lieky, tehotenstvo aj pankreatické ochorenia.

Klasifikácia

Poznámka

- **terminológia ešte nie je úplne zjednotená vo všetkých zdrojoch**
- ADA v štandardoch na rok 2026 naďalej vychádza z konvenčných klinických kategórií diabetu
- IDF v roku 2025 oficiálne uznala **malnutrition-related diabetes mellitus** ako **type 5 diabetes** a ešte len buduje formálne diagnostické kritériá a terapeutické odporúčania pre túto jednotku

Aktuálna klasifikácia diabetes mellitus

- **Typ 1 diabetes mellitus** – autoimunitne podmienený diabetes s deštrukciou β -buniek pankreasu a s absolútnym alebo takmer absolútnym nedostatkom inzulínu.
- **Typ 2 diabetes mellitus** – diabetes založený na kombinácii inzulínovej rezistencie a postupného zlyhávania β -buniek; ide o najčastejší typ diabetu a podľa WHO tvorí viac než 95 % všetkých prípadov diabetu vo svete.
- **Hyperglykémia prvýkrát zistená v gravidite** – sem patrí jednak **gestačný diabetes mellitus**, jednak **diabetes v gravidite** na úrovni diagnostických kritérií pre manifestný diabetes. WHO dlhodobo rozlišuje tieto dve situácie a v roku 2025 vydala aj prvé samostatné globálne odporúčania pre starostlivosť o ženy s diabetom v tehotenstve.
- **Iné špecifické typy diabetu** – najmä **monogénové formy** a diabetes pri **poškodení alebo odstránení pankreasu**, napríklad pri pankreatitíde, cystickej fibróze alebo po pankreatektómii.
- **Type 5 diabetes** – novozaradená jednotka uznaná IDF v roku 2025; ide o diabetes spojený s chronickou podvýživou, predtým označovaný ako malnutrition-related diabetes mellitus. Keďže oficiálne diagnostické kritériá sú ešte vo vývoji, v súčasnosti ide o **novú, medzinárodne uznanú, ale stále dopracúvanú klinickú entitu**.

Základná klasifikácia diabetes mellitus

Klinická kategória musí odrážať patogenézu

Kategória	Dominantný mechanizmus	Typické klinické znaky
T1DM	Autoimunitná alebo idiopatická strata β -buniek \rightarrow absolútny deficit inzulínu	rýchlejší nástup, ketóza/DKA, nižší C-peptid, autoprotiátky
T2DM	Inzulínová rezistencia + progresívna β -bunková dysfunkcia	obezita/viscerálna adipózia, dlhá latentná fáza, komorbidity
Gestačný diabetes	Tehotenstvom navodená inzulínová rezistencia pri nedostatočnej β -bunkovej kompenzácii	diagnóza v gravidite, riziko pre matku aj plod
Iné špecifické typy	Monogénové formy, exokrinný pankreas, endokrinopatie, lieky, posttransplantačný diabetes	netypický vek, rodinný vzorec, pankreatitída, steroidy atď.

Základná klasifikácia je jednoduchá, ale jej nesprávne použitie vedie k chybnému manažmentu. Najmä v dospelom veku môžu byť T1DM, LADA, MODY alebo pankreatogénny diabetes chybné zaradené ako T2DM.

„Je tento pacient inzulínorezistentný, inzulínopenický, alebo oboje?“ Práve táto otázka je klinicky produktívnejšia než samotná nálepka.

Zdroje:

- ADA. *Diagnosis and Classification of Diabetes—2026.**
- ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Screening, Staging, and Strategies to Preserve Beta-Cell Function in T1D.*
- WHO. *Diabetes fact sheet, 2024.**

Diagnostické kritériá diabetu a prediabetu

Hyperglykémia sa diagnostikuje laboratórne, mechanizmus sa určuje klinicky

Test	Diabetes mellitus	Prediabetes / intermediálna dysglykémia
HbA1c	≥ 6,5 % (48 mmol/mol)	5,7–6,4 %
Glykémia nalačno	≥ 7,0 mmol/l (126 mg/dl)	5,6–6,9 mmol/l
2-h OGTT	≥ 11,1 mmol/l (200 mg/dl)	7,8–11,0 mmol/l
Náhodná glykémia + symptómy	≥ 11,1 mmol/l	nepoužíva sa

Samotné diagnostické kritériá hovoria o prítomnosti dysglykémie, nie o type diabetu. Pri HbA1c - situácie, keď je interpretácia nespoľahlivá: anémia, hemoglobínopatie, gravidita, rýchly obrat erytrocytov, niektoré renálne a hepatálne stavy. To je prakticky dôležité najmä v urgentnej medicíne a pri diferenciálnej diagnostike novo zistenej hyperglykémie.

Zdroje:

- ADA. Diagnosis and Classification of Diabetes—2026.
- IDF Global Clinical Practice Recommendations for Type 2 Diabetes, 2025.
- WHO. Use of Glycated Haemoglobin in the Diagnosis of Diabetes Mellitus.

Prediabetes, glukotoxicita a lipotoxicita

Prechod od rizika k manifestnému ochoreniu

- Prediabetes je stav, v ktorom už jestvuje metabolická dysregulácia, endoteliálne poškodenie a čiastočná β -bunková dysfunkcia.
- Prediabetes nie je len „mierne zvýšený cukor“, ale biologický stav s reálnym vaskulárnym a metabolickým dopadom.
- Bludný kruh: Chronicky zvýšená glukóza podporuje oxidačný stres, tvorbu AGE, aktiváciu PKC a mitochondriálne poškodenie.
- Nadbytok voľných mastných kyselín a ektopický tuk zhoršujú inzulínovú signalizáciu a sekréciu inzulínu.
- Glukotoxicita a lipotoxicita sa navzájom zosilňujú a vytvárajú sebaposilňujúcu metabolickú slučku.
- Klinický význam: čím skôr zasiahne intervencia, tým väčšia je šanca na spomalenie alebo reverziu dysglykémie.

Patologická slučka

hyperglykémia

oxidatívny stres

β -bunkové poškodenie

vyššia hyperglykémia

Typ 1 diabetes mellitus

Model absolútneho inzulínového deficitu a autoimunitného poškodenia β -buniek.

genetická susceptibilita a spúšťače

staging od autoimunity po klinický diabetes

mechanizmus DKA ako dôsledok absolútnej inzulínopénie

Autoimunitný T1DM:

- deštrukcia beta buniek, ktorá vedie i k absolútnemu deficitu inzulínu
- najvyššia incidencia vo Fínsku (29,5/100 000) a najnižšia v Japonsku (1,6/100 000)

IDIOPATICKÝ T1DM :

- Nie je možné dokázať autoimunitný charakter deštrukcie beta buniek (častejší u Aziatov a Afričanov)

Definícia

- Diabetes mellitus 1. typu je väčšinou autoimunitné ochorenie charakterizované deštrukciou β -buniek pankreasu sprostredkovanou T-lymfocytmi. Na jeho vzniku sa podieľa genetická predispozícia (HLA-DR3, DR4) a environmentálne faktory. Výsledkom je absolútny nedostatok inzulínu, čo vedie k hyperglykémii, zvýšenej lipolýze a ketogenéze, pričom typickou komplikáciou je diabetická ketoacidóza.

Imunopatogenéza T1DM

Od genetickej predispozície k deštrukcii β -buniek

- Kľúčovú úlohu hrá HLA-konštelácia a ďalšie gény ovplyvňujúce prezentáciu antigénu a imunitnú toleranciu.
- Autoimunitný proces vedie k vzniku ostrovčekových autoprotilátok (IAA, GAD, IA-2, ZnT8) a T-lymfocytovej deštrukcii β -buniek.
- Predklinické štádiá môžu trvať mesiace až roky; klinická manifestácia nastáva až po kritickom poklese funkčnej β -bunkovej masy.
- Ekologické a infekčné spúšťače sú pravdepodobne dôležité, ale u jednotlivca býva ich podiel ťažko dokazateľný.
- Výsledkom je absolútny alebo takmer absolútny deficit inzulínu s vysokou tendenciou ku ketogénéze.

Mechanistický sled

genetická náchylnosť

zlom tolerancie

autoimunitná inzulitída

β -bunková strata

Základná charakteristika

- autoimunitné ochorenie
- selektívna deštrukcia β -buniek pankreasu
- výsledok \rightarrow absolútny deficit inzulínu

Genetická predispozícia

- silná asociácia s:
 - HLA triedy II:
 - HLA-DR3
 - HLA-DR4
- genetika \neq dostatočná príčina
 - treba aj **environmentálny trigger**

Spúšťacie faktory (environmentálne)

- vírusové infekcie:
 - Coxsackie B
 - rubeola
- toxíny / strava (diskutované)
- „hygienická hypotéza“
- spúšťajú **autoimunitnú odpoveď**

Hygienická hypotéza (hypotéza „starých priateľov“)

- sa v kontexte vzniku **diabetes mellitus 1. typu (DM1T)**, používa na vysvetlenie prudkého nárastu autoimunitných ochorení v rozvinutých krajinách
- **Nedostatok stimulov pre imunitu:** Hypotéza predpokladá, že príliš čisté prostredie, znížený kontakt s mikróbmi, parazitmi a infekciami v ranom detstve (vdďaka vysokej úrovni hygieny, očkovaníu a antibiotikám) vedie k tomu, že imunitný systém sa „nudí“.
- **Autoimunitná reakcia:** Keďže imunitný systém nemá dostatok prirodzených patogénov, na ktoré by reagoval, začne byť hyperaktívny a „zaútočí“ na vlastné tkanivá – v prípade DM1T na beta-bunky pankreasu, ktoré produkujú inzulín.
- **Nárast prípadov:** Táto teória vysvetľuje, prečo výskyt DM1T stúpa najmä v krajinách s vysokým životným štandardom a lepšou hygienou, kde je kontakt s niektorými typmi baktérií obmedzený.

Hygienická hypotéza (hypotéza „starých priateľov“)

Súvisiace fakty:

- **Črevná mikroflóra:** Dôležitú úlohu zohráva nerovnováha v črevnej mikroflóre, ktorá môže byť ovplyvnená práve moderným životným štýlom a nedostatkom prirodzených mikrobiálnych podnetov.
- **Ochranné faktory:** Naopak, kontakt s prírodou, zvieratami alebo infekcie v detstve môžu imunitný systém „trénovať“ a pôsobiť preventívne proti vzniku autoimunity.
- **Výskyt:** Diabetes 1. typu sa v posledných rokoch manifestuje častejšie, čo podporuje hygienickú hypotézu ako jednu z príčin tohto vzostupu.

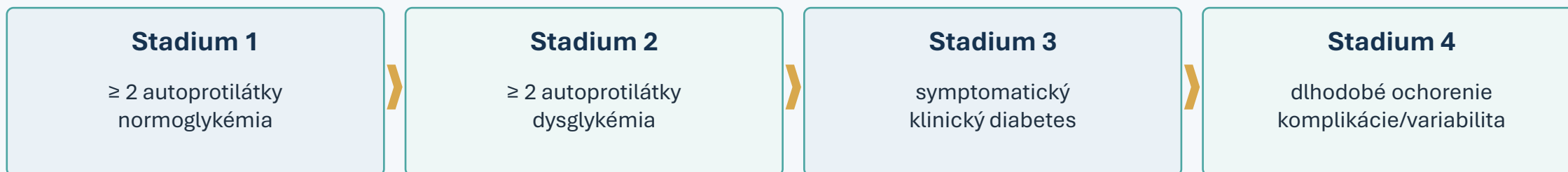
Autoimunitná reakcia

Mechanizmus:

- prezentácia antigénov β -buniek (APC)
- aktivácia **T-lymfocytov (CD4+, CD8+)**
- infiltrácia pankreasu \rightarrow **inzulitída**
- cytotoxické poškodenie β -buniek

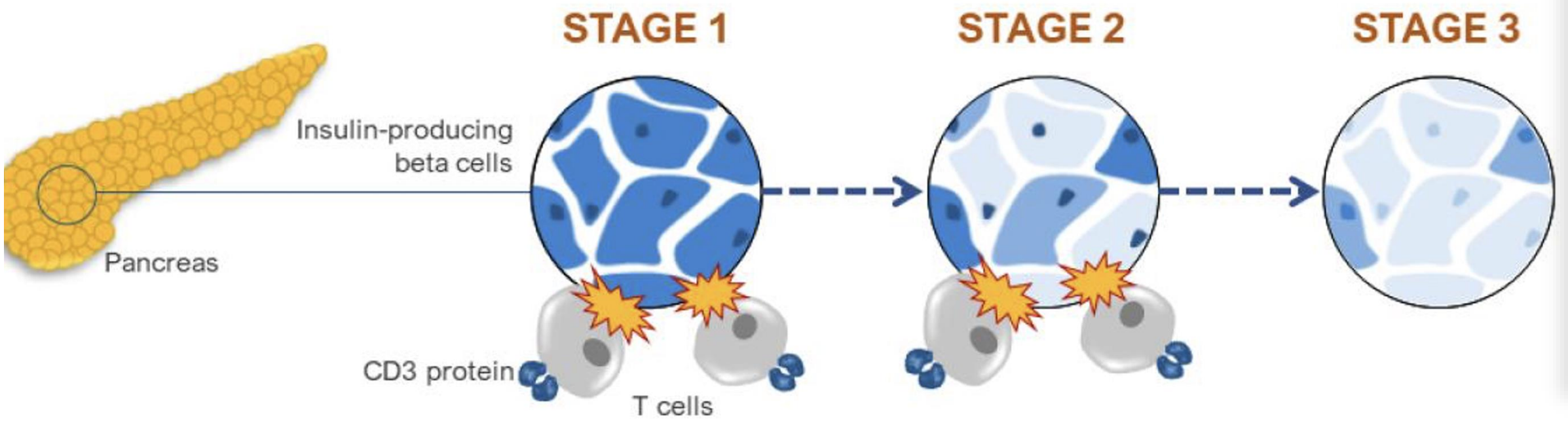
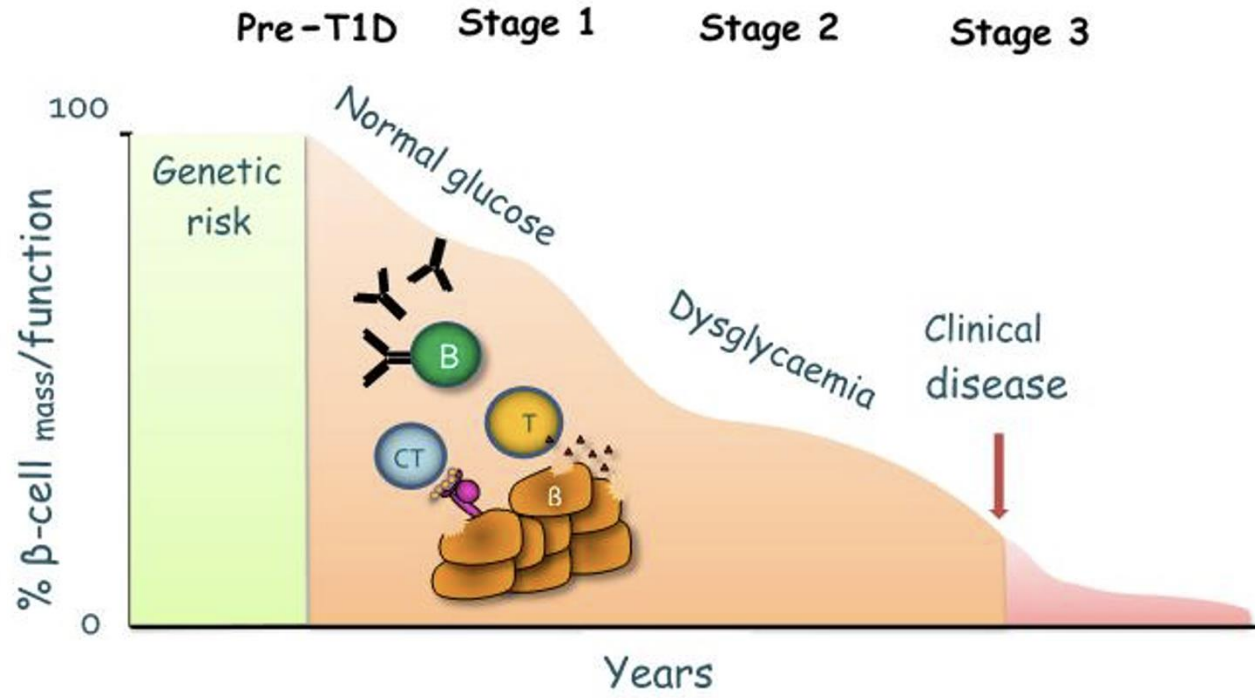
Staging T1DM a význam skríningu

Moderný koncept: T1DM začína pred hyperglykémiou



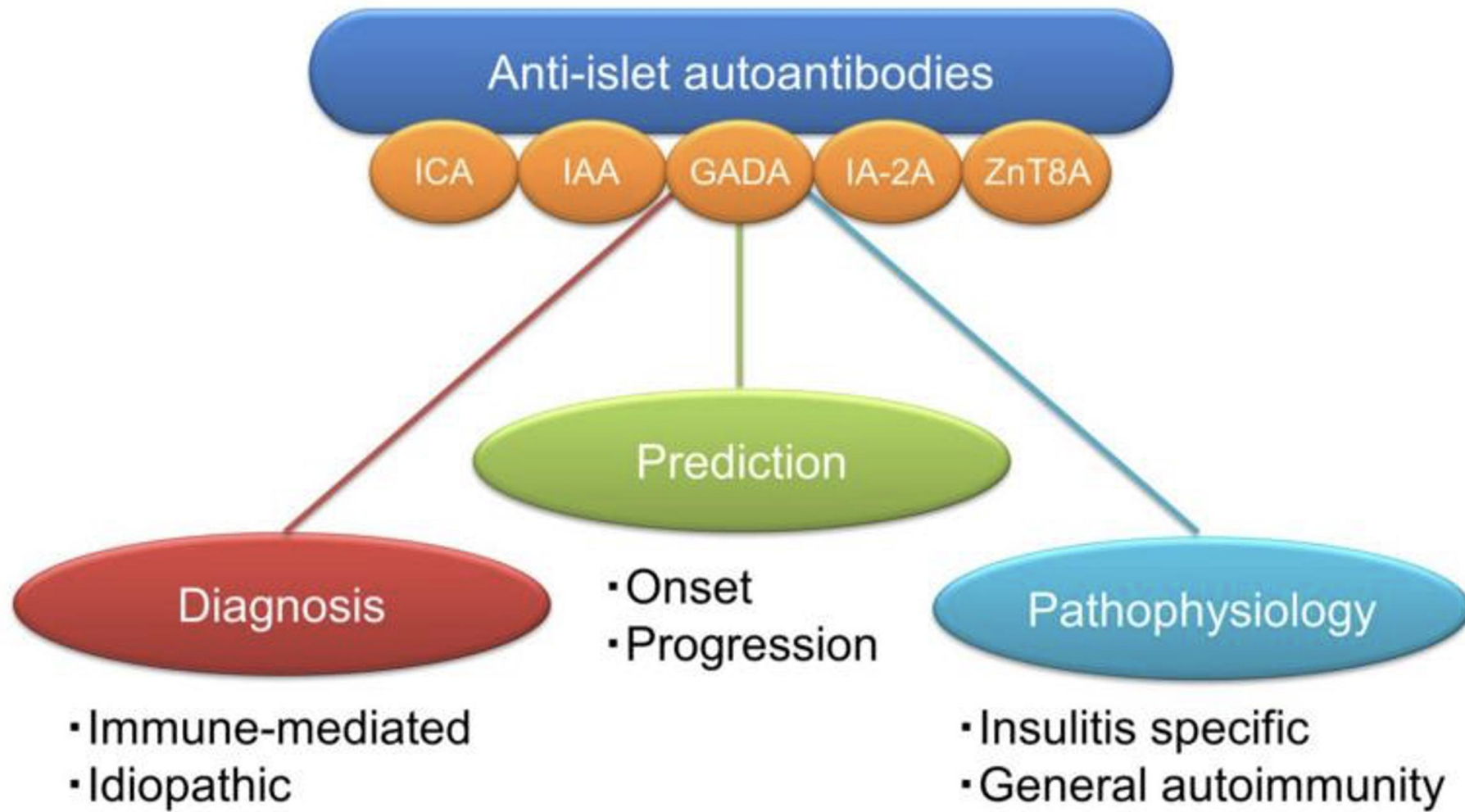
Skríning rizikových osôb umožňuje znížiť DKA pri manifestácii a otvára priestor pre včasné intervencie. Viacnásobná pozitívna autoantibóková odpoveď významne zvyšuje pravdepodobnosť progresie k manifestnému diabetu. Praktický význam skríningu spočíva v edukácii, monitorovaní a nižšom riziku manifestácie v DKA.

- imunomodulačné pokusy, teplizumab v kontexte oddialenia progresie u vybraných rizikových osôb

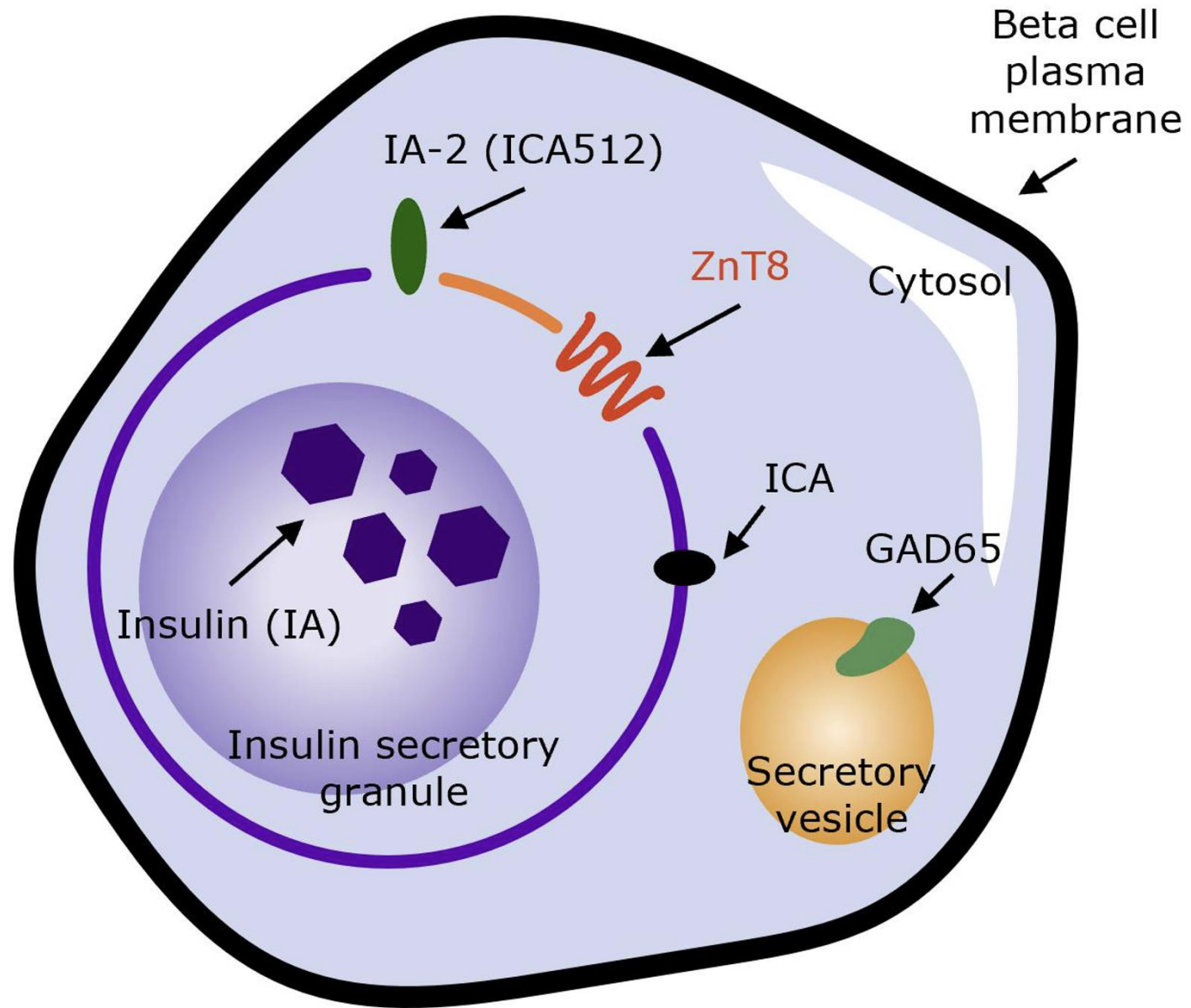


Autoprotilátky

- skupina protilátok proti Langerhansovým ostrovčekom pankreasu (ICA)
 - anti-GAD65 (GADA), protilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutámovej
 - anti-IA-2, protilátky proti tyrozínfosfatáze
 - IAA, protilátky proti inzulínu
- anti-ZnT8A, protilátky proti transportéru zinku 8
- markery autoimunity
 - Prevalencia anti – GAD u detských aj dospelých pacientov s DM 1 je 70 – 80%.
 - Potvrdenie anti – GAD u jedincov má 65 – 90 % senzitivnosť pre rozvoj DM 1 do 5 – 10 rr. So stúpajúcim vekom začiatku DM 1 narastá hodnota anti – GAD.
 - Na predikciu rizika pre DM 1, sa odporúča kombinácia min. 2 protilátok: GAD a IAA alebo GAD a IA - 2A. Riziko rozvoja DM 1 pri kombinovanom výskyte protilátok GAD a IAA do 5 rr. je 68% a pri GAD a IA-2A 86%.



BETA CELL-SPECIFIC AUTOANTIGENS



Deštrukcia β -buniek

- progresívna strata buniek
- klinické príznaky až keď:
 - zničených \approx **80–90 % β -buniek**
- vznik:
- hyperglykémie
- ketogenézy

- Na začiatku je inzulitída nedeštruktívna (regulovaná Th2 a Th3lymfocytmi)
- Neskôr vplyvom vonkajších faktorov (stres, infekcia) dôjde k prevahe Th1 lymfocytov, inzulitída sa stane deštruktívnou a rozvinie sa diabetes
- Faktory, ktoré spúšťajú celý autoimunitný proces, môžu byť odlišné od faktorov, ktoré precipitujú rozvoj deštruktívnej inzulitídy a následne diabetu

- inzulitída deštruktívna – prevažuje bunkový typ imunitnej odpovede sprostredkovaný T-cytotoxickými lymfocytmi, NK bunkami a makrofágmi; úloha voľných kyslíkových radikálov v deštrukcii
- DM sa manifestuje po deštrukcii 80-90% beta-buniek (pri deštrukcii 50-60% sa môže objaviť IFG alebo PGT)
 - manifestácia v puberte (vrchol 12 rokov)
 - sezónny charakter
 - dlhé predklinické obdobie

Charakter inzulitídy a rýchlosť deštrukcie beta buniek sú rôzne:

- **Rýchlo progredujúca forma inzulitídy**

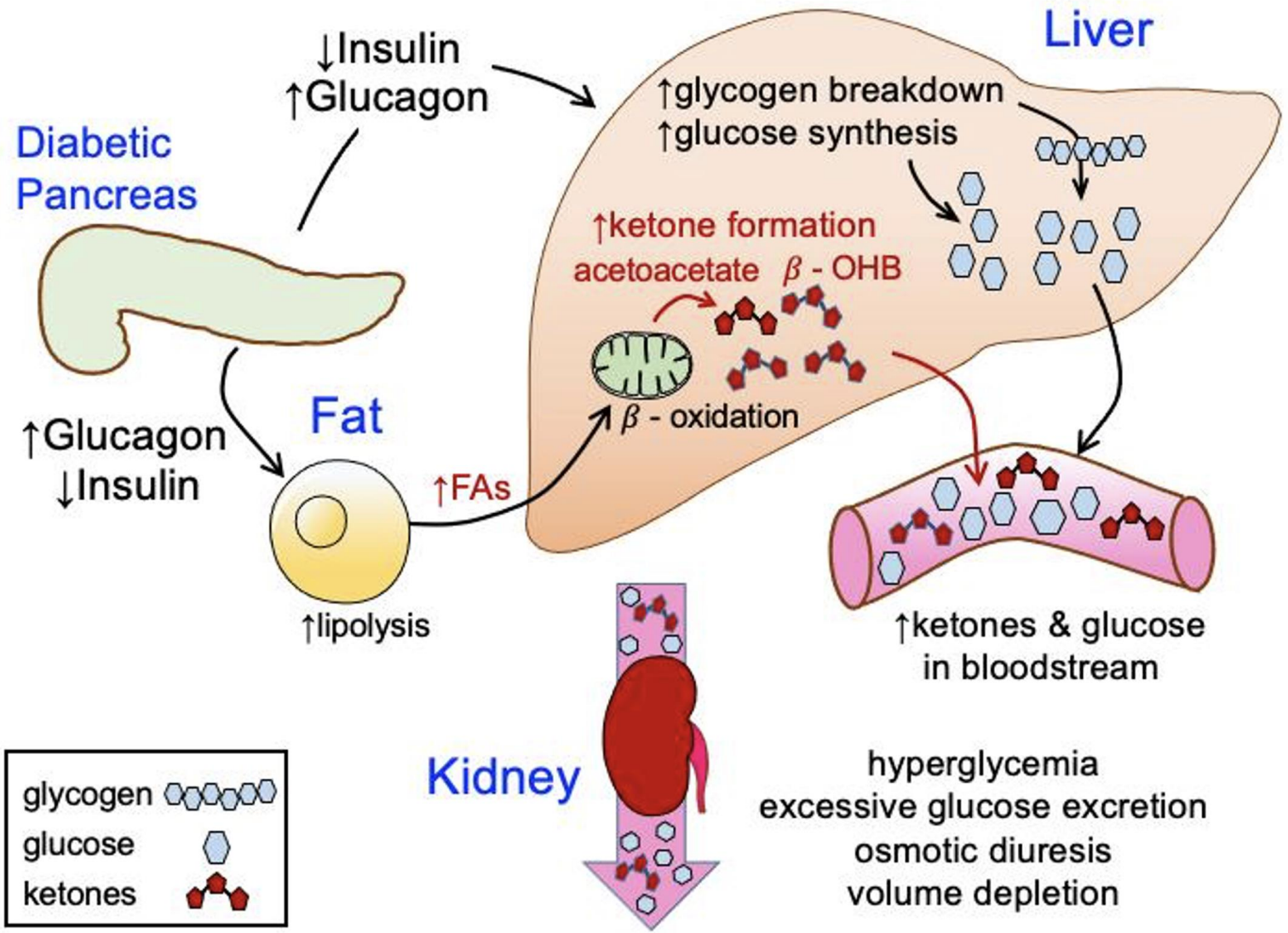
- u detí (môže aj v dospelosti)
- inzulitída trvá rádovo týždne až mesiace
- progreduje do deštrukcie väčšiny beta buniek
- manifestácia diabetu dramatická s klasickými príznakmi
- sklon k rozvoju ketoacidózy
- potreba inzulinoaterapie od začiatku ochorenia

- **Pomaly progredujúca forma inzulitídy**

- inzulitída trvá roky až desaťročia
- manifestácia diabetu v dospelosti
- LADA (latent autoimmune diabetes in adults)
- neprejavuje sa typickými príznakmi DM 1. typu
- nemá sklon ku ketoacidóze
- častá zámena za DM 2. typu – nesprávna terapia len diétou a PAD – uspokojivá kompenzácia v dôsledku pretrvávania určitej minimálnej sekrécie inzulínu (beta bunky sú deštruované pomalšie)
- tiež vyžaduje liečbu inzulínom

Metabolické dôsledky

- **1. ↓ inzulín → ↓ utilizácia glukózy**
- sval, tuk → „hladovanie buniek“
- **2. ↑ glukoneogenéza (pečeň)**
- ešte viac zvyšuje glykémiu
- **3. lipolýza**
- ↑ voľné mastné kyseliny
- **4. ketogenéza**
- vznik ketolátok → **ketoacidóza**



Diabetická ketoacidóza (DKA)

- typická pre DM1
- mechanizmus:
 - inzulín ↓
 - glukagón ↑
- výsledok:
 - metabolická acidóza
 - dehydratácia
 - Kussmaulovo dýchanie

Prečo vzniká DKA: patofyziologická logika

Absolútny deficit inzulínu + nadbytok kontraregulačných hormónov

- inzulín potláča katabolizmus
- Nedostatok inzulínu odblokuje lipolýzu, proteolýzu a hepatálnu glukoneogenézu; glukagón, katecholamíny, kortizol a GH proces ďalej zosilňujú.
- Voľné mastné kyseliny sú v pečeni oxidované na ketolátky; pri prekročení pufračnej kapacity vzniká metabolická acidóza.
- Hyperglykémia vyvolá osmotickú diurézu, dehydratáciu, stratu sodíka, draslíka a ďalších elektrolytov.
- Celkový deficit draslíka býva veľký aj vtedy, keď je sérový draslík na začiatku normálny alebo zvýšený.
- Spúšťačom býva infekcia, vynechanie inzulínu, manifestácia T1DM, infarkt, gravidita alebo SGLT2 inhibítorom asociovaná euglykemická DKA.

Bludný kruh DKA

inzulín ↓

lipolýza ↑

ketolátky ↑

acidóza + dehydratácia

Pacient neumiera na samotnú glykémiu, ale na kombináciu acidózy, dehydratácie, hyperosmolality a elektrolytových porúch. Zdôraznenie rizika zdanlivo normálneho sérového draslíka.

Typ 2 diabetes mellitus

Heterogénny syndróm kombinujúci inzulínovú rezistenciu a progresívnu β -bunkovú dysfunkciu.

sval, pečeň, tuk a β -bunka

incretínový systém, oblička a CNS

prečo T2DM nie je len dôsledok obezity

Rôzni pacienti môžu mať odlišný pomer inzulínovej rezistencie a β -bunkového zlyhávania. To vysvetľuje rozdielny klinický fenotyp aj rozdielnu odpoveď na liečbu.

Definícia

- Diabetes mellitus 2. typu je metabolické ochorenie charakterizované kombináciou inzulínovej rezistencie a relatívneho nedostatku inzulínu. Inzulínová rezistencia vzniká najmä v svaloch, tukovom tkanive a pečeni a je úzko spojená s obezitou a chronickým zápalom. Spočiatku dochádza ku kompenzačnej hyperinzulinémii, ale postupne nastáva dysfunkcia β -buniek v dôsledku gluko- a lipotoxicity, čo vedie k rozvoju hyperglykémie.

T2DM ako heterogénne multisystémové ochorenie

Nie jedna choroba, ale spoločný fenotyp viacerých porúch

Patofyziologický mechanizmus: inzulínová rezistencia a beta bunková dysfunkcia

- najčastejší typ diabetu
- prevalencia je vyššia u černochoch, Japoncov a tichomorských národov ako u belochoch
- prevalencia vo vyspelých krajinách neustále rastie – epidémia diabetu
 - nezdravý životný štýl (prejedanie, málo pohybu, obezita)
 - chudobní a menej vzdelaní obyvatelia vyspelých krajín
- najvyššia prevalencia – severoamerickí Pima Indiáni (80% populácie)

Rizikové faktory:

- genetická predispozícia (významnejšia ako u DM 1. typu)
- obezita – najdôležitejší rizikový faktor (obezni majú 10x vyššie riziko ako neobézni)
- životný štýl (inaktivita, prejedanie)
- vyšší vek

Dedičnosť:

- konkordancia u jednovaječných dvojčiat je 80%, riziko pre príbuzného 1.stupňa je 10-15%
- Častejší výskyt u žien s predchádzajúcim gestačným diabetom, u jedincov s hypertenziou a dyslipidémiou

T2DM ako heterogénne multisystémové ochorenie

Nie jedna choroba, ale spoločný fenotyp viacerých porúch

- T2DM vzniká, keď β -bunka nedokáže dlhodobo kompenzovať inzulínovú rezistenciu.
- Niektorí pacienti majú dominantnú viscerálnu adipozitu a inzulínovú rezistenciu, iní relatívne skoré zlyhanie β -buniek.
- Dôležitú úlohu majú ektopické ukladanie tuku, zápal nízkeho stupňa, mitochondriálna dysfunkcia a poruchy črevno-mozgovej osi.
- V klinike preto T2DM často koexistuje s MASLD, hypertenziou, dyslipidémiou, CKD a kardiovaskulárnym ochorením.
- Patofyziológia sa vyvíja roky až desaťročia pred samotným zachytením diabetu v ambulancii (β -bunka musí dlhodobo zvyšovať sekréciu inzulínu, aby prekonala periférnu rezistenciu. Keď kompenzačná kapacita zlyhá, objaví sa hyperglykémia, ide o časový proces: spočiatku organizmus kompenzuje, neskôr dekompenzuje.)

Dominantné osi T2DM

inzulínová rezistencia

β -bunková insuficiencia

ektopický tuk

kardiorenálno-metabolické súvislosti

Svalová inzulínová rezistencia

Prečo rastie postprandiálna glykémia

- Skeletálny sval je najväčší cieľový orgán pre postprandiálnu utilizáciu glukózy.
- Pri inzulínovej rezistencii klesá translokácia GLUT4 a znižuje sa schopnosť svalovej bunky ukladať glukózu ako glykogén.
- Prispievajú ektopické intramyocelulárne lipidy, ceramidy, zápalové signály, fyzická neaktivita a mitochondriálna dysfunkcia.
- Výsledkom je výraznejšia postprandiálna hyperglykémia a sekundárne vyššia potreba inzulínu.
- Cvičenie zlepšuje príjem glukózy čiastočne aj inzulín-independentnými mechanizmami, preto má výnimočný patofyziologický význam.

Sval pri T2DM

GLUT4 ↓

glykogénsyntéza ↓

lipidové medziprodukty ↑

odpoveď na pohyb stále zachovaná

Hepatálna inzulínová rezistencia

Prečo je zvýšená glykémia nalačno

- Pečeň pri normálnom pôsobení inzulínu tlmí glukoneogenézu a glykogenolýzu.
- Pri hepatálnej rezistencii pečeň pokračuje v produkcii glukózy aj v situácii, keď by mala byť „vypnutá“.
- Dôležitý je prísun substrátov z lipolýzy a proteolýzy, hyperglukagonémia a steatotické preťaženie pečene.
- Selektívna hepatálna inzulínová rezistencia pomáha vysvetliť paralelnú hyperglykémiu aj pretrvávajúcu lipogenézu.
- Klinicky to vedie k zvýšenej glykémii nalačno, MASLD a zhoršenej metabolickej flexibilitate.

Pečeň pri T2DM

glukoneogenéza ↑

glykogenolýza ↑

hyperglukagonémia

steatóza a de novo lipogenéza

Dysfunkcia tukového tkaniva a adipozopatia

Tuk ako endokrinný a zápalový orgán

- Viscerálne tukové tkanivo nie je inertná zásobáreň energie; je aktívnym endokrinným a imunologickým orgánom.
- Pri hypertrofii adipocytov rastie lipolýza, uvoľňovanie voľných mastných kyselín, TNF- α , IL-6 a ďalších mediátorov zápalu.
- Klesá protektívny účinok adiponektínu a zhoršuje sa ukladanie tuku do „bezpečného“ depa.
- Prebytočná energia sa potom presúva ektopicky do pečene, svalov, pankreasu a srdca.
- Adipozopatia vysvetľuje, prečo kvalita a distribúcia tuku býva dôležitejšia než samotné BMI.

Adipozopatia

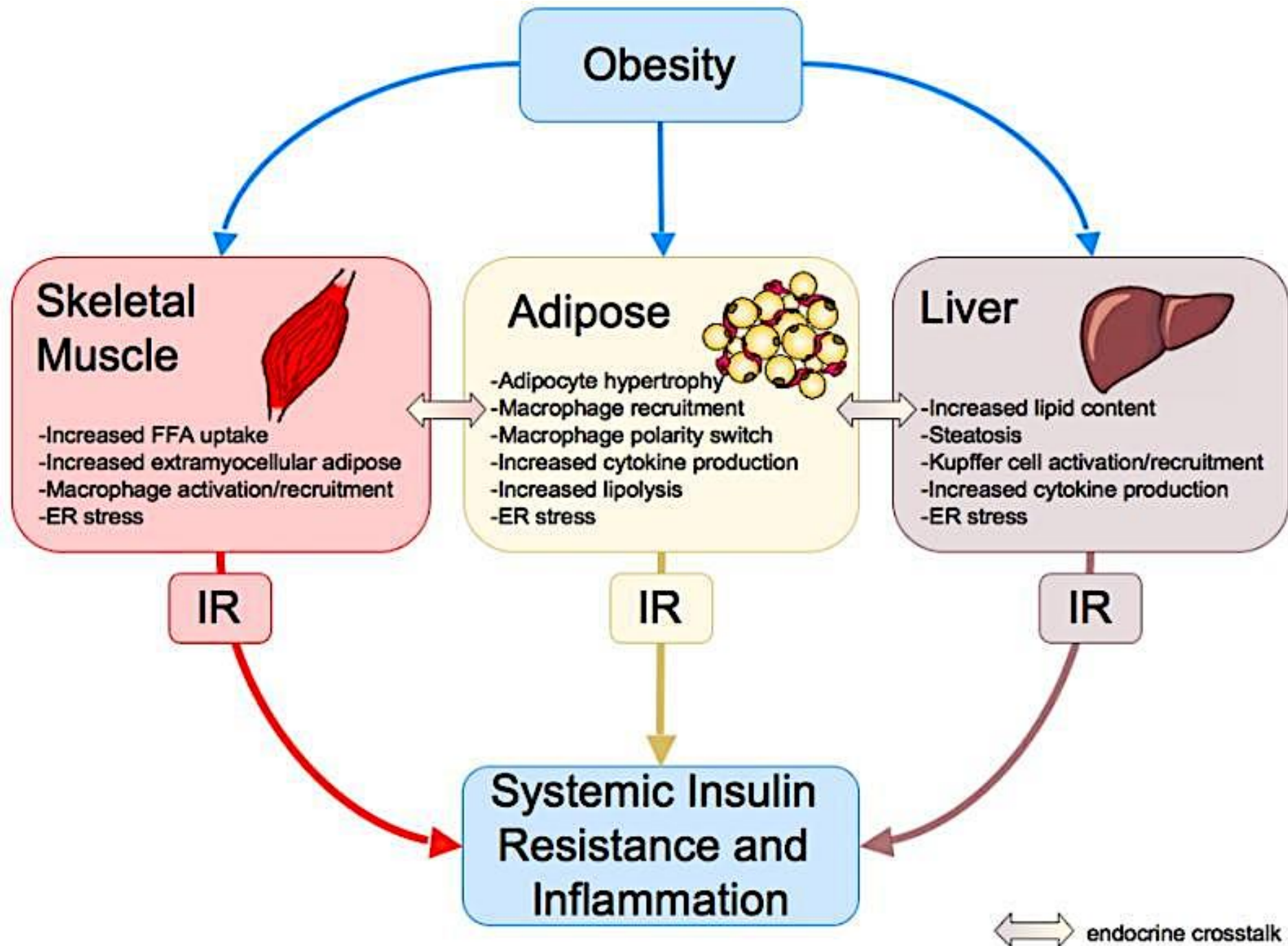
FFA \uparrow

cytokíny \uparrow

adiponektín \downarrow

ektopický tuk \uparrow

Viscerálny tuk je metabolicky nebezpečnejší než podkožný, produkuje viac zápalových a lipotoxických signálov. Adipozopatia je mechanistický most medzi obezitou a diabetom a dôvod, prečo redukcia viscerálneho tuku vedie k zlepšeniu inzulínovej senzitivity.



β -bunkové zlyhávanie a inkretínová dysfunkcia

Prečo už kompenzácia nestačí

- β -bunka sa spočiatku snaží rezistenciu kompenzovať hyperinzulinémiou, neskôr však vyčerpáva funkčnú rezervu.
- Prispievajú glukotoxicita, lipotoxicita, amyloidové ukladanie, oxidačný stres, ER-stres a dediferenciácia β -buniek.
- Inkretínový efekt je pri T2DM oslabený; postprandiálna sekrécia inzulínu je neprimeraná a glukagónová odpoveď býva nedostatočne potlačená.
- Relatívna hyperglukagonémia ďalej podporuje hepatálnu produkciu glukózy.
- Keď zlyhá β -bunková kompenzácia, nastáva prechod od inzulínovej rezistencie k manifestnému diabetu.

Body zlyhania β -bunky

prvá fáza sekrécie mizne

inkretínový efekt slabne

glukagón nie je tlmený

postupná inzulínopénia

GLP-1 receptorové agonisty a duálne inkretínové lieky zlepšujú niektoré z týchto mechanizmov práve preto, že cielia na inkretínovú a satietogénnu os.

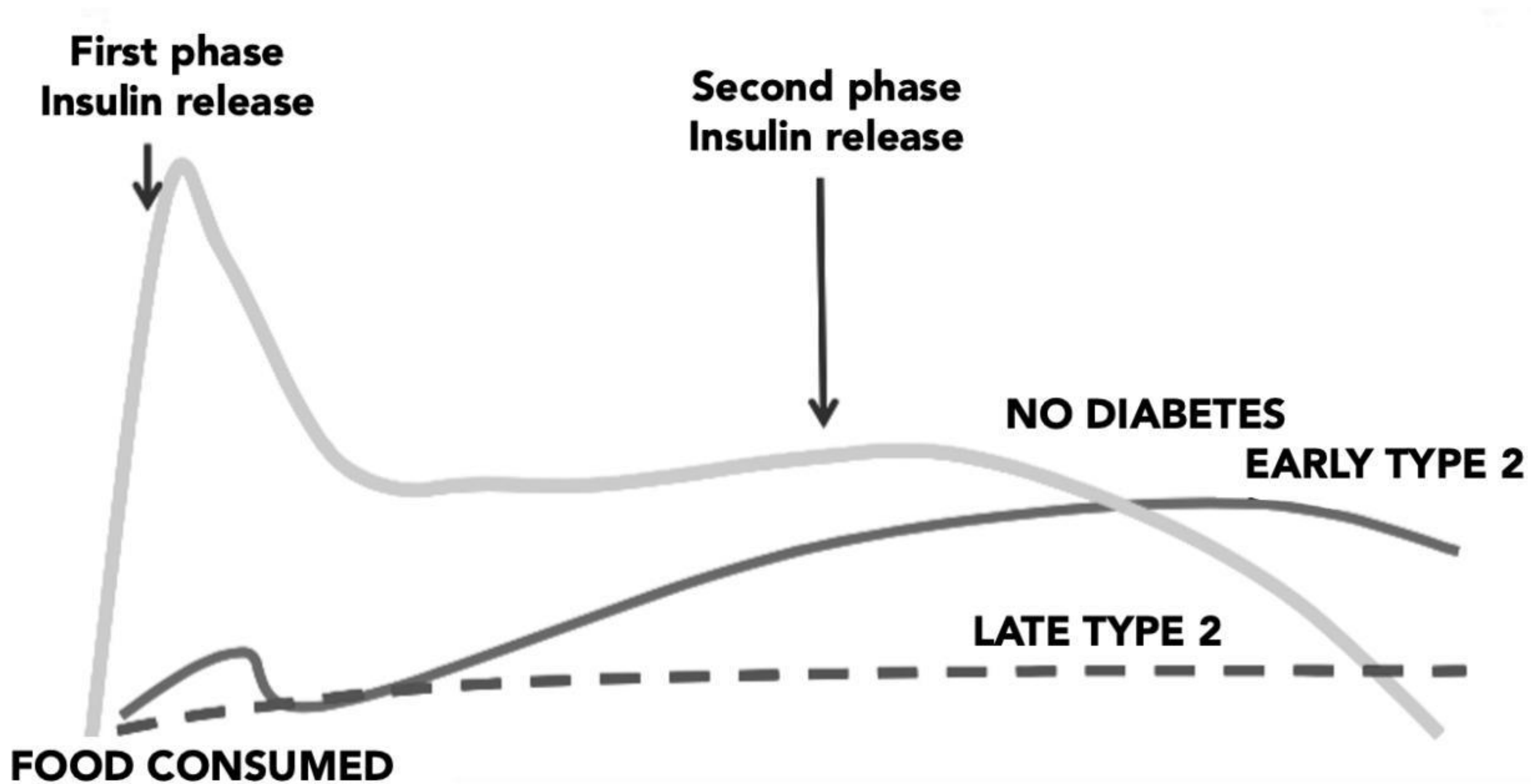
Dysfunkcia β -buniek

Mechanizmy:

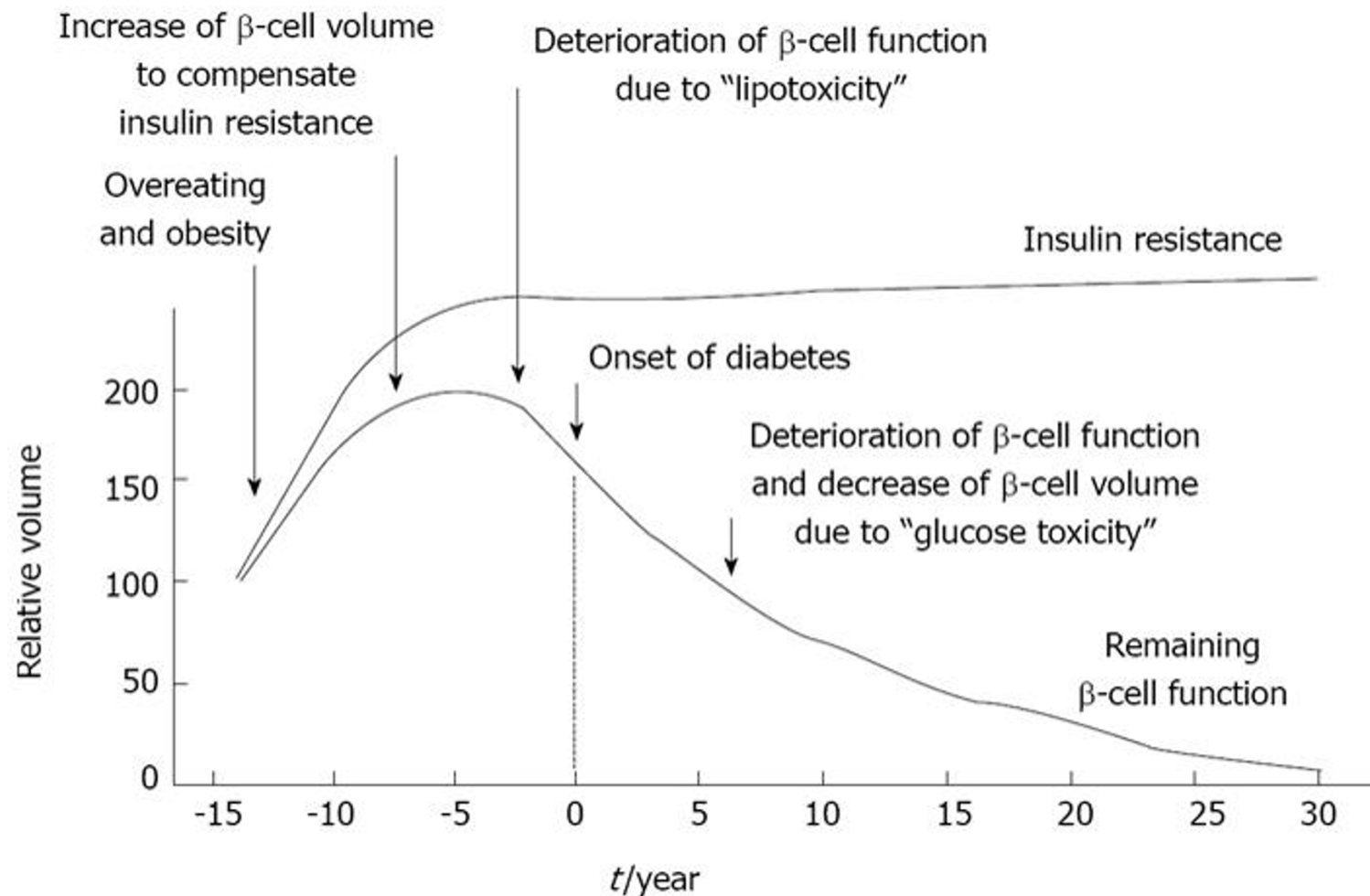
- **glukotoxicita**
- **lipotoxicita**
- oxidačný stres
- ukladanie **amyloidu (IAPP)** v ostrovčekoch

Postupne:

- ↓ sekrécia inzulínu
- strata prvej fázy sekrécie

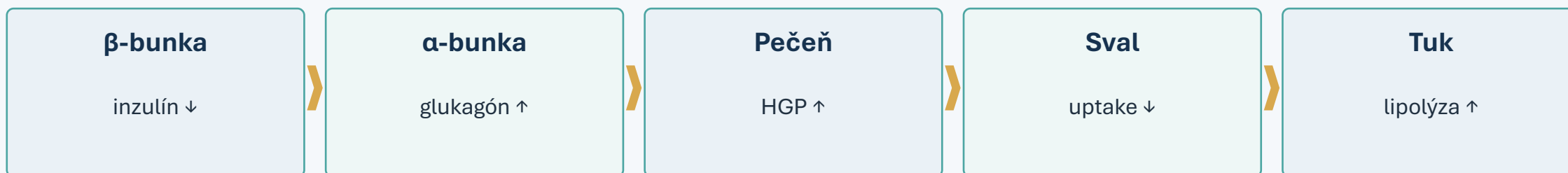


Typický priebeh diabetu 2. typu. Vývoj diabetu 2. typu je spojený s dysfunkciou pankreatických β -buniek a inzulínovou rezistenciou. Prejedanie sa a/alebo obezita vedú k rozvoju inzulínovej rezistencie a normálne β -bunky vylučujú väčšie množstvo inzulínu, aby kompenzovali zvýšenú inzulínovú rezistenciu. Následne veľké adipocyty vylučujú väčšie množstvo voľných mastných kyselín a/alebo rôznych zápalových cytokínov, ktoré postupne zhoršujú funkciu β -buniek a nakoniec vedú k vzniku diabetu. Tento proces je známy ako „lipotoxicita β -buniek“. Akonáhle sa hyperglykémia prejaví, funkcia β -buniek sa postupne zhoršuje; biosyntéza a sekrécia inzulínu sa znižujú. Tento proces je známy ako „glukózová toxicita β -buniek“, ktorá sa často pozoruje pri diabete 2. typu.



„Ominous octet“ v modernej interpretácii

T2DM presahuje dvojicu inzulínová rezistencia + β -bunkové zlyhanie



Ďalšími aktérmi sú črevo, oblička a CNS – preto moderná terapia cieľi viac než jeden orgán naraz.

„Závažná jedenástka“, zahŕňa aj zápal, dysfunkciu imunitného systému a nerovnováhu črevnej mikrobioty.

T2DM nie je lineárna porucha, ale sieťová dysregulácia. Preto aj monoterapia často časom zlyháva a kombinovaná liečba dáva biologický zmysel.

Genetika, prostredie, youth-onset T2DM a gravidita

Rovnaký fenotyp, odlišné vstupné cesty

Genetika a prostredie

- Polygénna predispozícia moduluje náchylnosť β -bunky aj inzulínovú senzitivitu.
- Urbanizácia, sedavosť, energeticky bohatá strava, spánková deprivácia a sociálne determinanty menia expozíciu riziku.
- Epigenetické zmeny môžu vysvetľovať medzigeneračný prenos rizika.

Youth-onset T2DM a GDM

- T2DM u adolescentov býva agresívnejší, s rýchlejšim poklesom β -bunkovej funkcie.
- V gravidite placentárne hormóny zvyšujú inzulínovú rezistenciu; ak β -bunka nekompenzuje, vzniká gestačný diabetes.
- GDM zvyšuje riziko T2DM u matky aj metabolického rizika u potomstva.

Gestačný DM a DM zistený počas gravidity

- WHO rozlišuje **gestačný diabetes mellitus a diabetes v gravidite**.
- Gestačný diabetes znamená hyperglykémiu nad normou, ale pod prahom diagnostiky manifestného diabetu;
- „diabetes v gravidite“ označuje situáciu, keď sú už v gravidite splnené kritériá pre diabetes mellitus ako taký.
- Toto rozlíšenie je dôležité aj prognosticky, pretože ženy po gestačnom diabete majú zvýšené riziko následného rozvoja diabetu 2. typu.

Iné špecifické typy diabetu

- **monogénový diabetes** - zriedkavejšie formy spôsobené zmenou v jednom géne. Klinicky sú najvýznamnejšie formy typu **MODY** a **neonatálny diabetes mellitus**. Bývajú nesprávne zamieňané za diabetes 1. alebo 2. typu, pričom správna genetická diagnóza môže zásadne zmeniť liečbu aj prognózu.
- **diabetes pri poškodení alebo odstránení pankreasu**. Vzniká pri pankreatitíde, cystickej fibróze, po chirurgickom odstránení pankreasu alebo pri iných ochoreniach pankreasu. Patomechanizmus - poškodený pankreas produkuje menej inzulínu, preto vzniká hyperglykémia. Pre stomatóloga je dôležité myslieť na túto skupinu najmä u polymorbídnych pacientov s gastroenterologickou alebo chirurgickou anamnézou.

Iné špecifické typy diabetu a mechanizmy akútnej dekompenzácie

Myslieť mechanisticky znamená neprehliadnúť neobvyklý diabetes

Iné špecifické typy

- Monogénové formy (MODY) – porucha β -bunky s typickým rodinným vzorcom.
- Pankreatogénny diabetes – po pankreatitíde, resekcii, cystickej fibróze či nádore pankreasu.
- Endokrinopatie a lieky – glukokortikoidy, Cushingov syndróm, akromegália, transplantácie.

Hypoglykémia a HHS

- Hypoglykémia je dôsledok relatívneho alebo absolútneho prebytku inzulínu voči aktuálnej potrebe tkanív (neuroglykopenia a autonómna odpoveď ako kľúčové patofyziologické javy)
- HHS vzniká pri ťažkej hyperglykémii a dehydratácii, keď reziduálny inzulín ešte bráni masívnej ketogenéze.
- Mozgové príznaky pri HHS sú dané najmä hyperosmolalitou.

Type 5 diabetes – nová jednotka

- medzinárodné uznanie **type 5 diabetes** - podľa IDF ide o diabetes spojený s **chronickou podvýživou**, predovšetkým v detstve a adolescencii, s následným nedostatočným vývinom pankreasu. Patomechanicky nejde ani o typický autoimunitný proces ako pri diabete 1. typu, ani o dominantnú inzulínovú rezistenciu ako pri diabete 2. typu; jadrom problému je skôr **inzulínová nedostatočnosť podmienená nedovyvinutým pankreatickým tkanivom**.
- Táto forma sa typicky opisuje u **chudých adolescentov a mladých dospelých** v krajinách s nízkymi a strednými príjmami. Diagnostické IDF kritériá ešte neboli štandardizované a práve preto vznikla v roku 2025 pracovná skupina, ktorá má vytvoriť formálne odporúčania. Ide preto o **nový, relevantný, ale ešte metodicky nedokončený klasifikačný prvok**.

Prediabetes

- **klinicky významný**, medzistupeň medzi normálnou glukózovou homeostázou a diabetom
- patofyziologicky ide najčastejšie o skorý prejav inzulínovej rezistencie a nedostatočnej kompenzačnej odpovede β -buniek
- WHO výslovne uvádza **impaired fasting glycaemia** a **impaired glucose tolerance** ako intermediárne stavy so zvýšeným rizikom progresie do diabetu 2. typu

Diagnostické kritéria

- Podľa ADA 2026 možno diabetes diagnostikovať na základe **HbA1c** alebo na základe **plazmatickej glukózy**. Medzi základné prahy patrí glykémia nalačno **≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L)**, dvojhodinová glykémia pri 75 g OGTT **≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)**, HbA1c **$\geq 6,5$ %**, alebo náhodná plazmatická glukóza **≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)** pri typických symptómoch hyperglykémie alebo hyperglykemickej kríze.
- Pri prediabete ADA uvádza glykémiu nalačno **100–125 mg/dL (5,6–6,9 mmol/L)**.

Význam pre zubné lekárstvo

- diabetes - aj ako **choroba s výrazným orálnym presahom** - vyššie riziko **parodontitídy**, pomalšieho hojenia, **xerostómie** a **kandidózy**. Zvýšená glykémia a suchosť úst navyše zvyšujú riziko kazu a infekčných komplikácií
- vzťah medzi diabetom a parodontálnym ochorením je obojsmerný: zlé parodontálne zdravie môže sťažovať kontrolu glykémie
- zubný lekár by mal pri recidivujúcej parodontitíde, zhoršenom hojení po extrakciách, častých mykotických infekciách alebo výraznej xerostómii myslieť aj na možnú poruchu glukózového metabolizmu
- v ambulantnej praxi nejde o stanovovanie diagnózy diabetu, ale o správne rozpoznanie rizikového pacienta a jeho včasné odoslanie na interné alebo diabetologické vyšetrenie

Záver

- Diabetes mellitus nie je jedno ochorenie, ale **skupina patofyziologicky rozdielnych stavov**, ktoré vedú k spoločnému fenotypu chronickej hyperglykémie.
- Klasické delenie na diabetes 1. typu, 2. typu, gestačný diabetes a iné špecifické typy zostáva v roku 2026 základom klinického myslenia. Novým prvkom je **type 5 diabetes**, ktorý odráža význam podvýživy a globálnych zdravotných nerovností v patogenéze diabetu.
- Pre zubné lekárstvo je zásadné pochopiť, že diabetes významne zasahuje do stavu parodontu, hojenia a infekčnej morbidity v dutine ústnej, a preto patrí medzi diagnózy, ktoré musí mať zubný lekár stále na zreteli.

Chronické komplikácie

Spoločné mechanizmy, odlišné orgánové fenotypy poškodenia.

endotel, oxidatívny stres a AGE

mikrovaskulárne vs. makrovaskulárne komplikácie

prečo komplikácie začínajú skôr, než ich klinicky zachytíme

Patofyziologické mechanizmy chronických komplikácií diabetu

Chronické komplikácie diabetu vznikajú ako dôsledok **dlhodobej hyperglykémie, glykemickej variability** a pri DM 2. typu aj **inzulínovej rezistencie, lipotoxicity a chronického subklinického zápalu**. Spoločným menovateľom je **nadprodukcia reaktívnych foriem kyslíka (ROS)** a následná aktivácia viacerých poškodzujúcich metabolických dráh. [diabetesjournals.... +2](#)

Hlavné mechanizmy:

- **Polyolová dráha:** nadbytok glukózy sa mení na sorbitol, spotrebúva sa NADPH, klesá antioxidačná kapacita bunky a rastie osmotický aj oxidačný stres. [PMC +1](#)
- **Tvorba AGE produktov a aktivácia RAGE receptorov:** neenzýmová glykácia bielkovín, lipidov a nukleových kyselín vedie k poruche funkcie proteínov, k zosieťovaniu extracelulárnej matrix, k zápalu a k poškodeniu endotelu. [diabetesjournals.... +2](#)
- **Aktivácia PKC:** mení vaskulárnu permeabilitu, vazomotoriku, produkciu cytokínov, adhéziu leukocytov, angiogézu a prispieva k mikrovaskulárnemu poškodeniu. [Nature +1](#)
- **Hexózamínová dráha:** mení génovú expresiu a podporuje prozápalové a profibrotické odpovede. [PMC +1](#)
- **Oxidačný stres, mitochondriálna dysfunkcia a zápal:** tieto deje prepájajú vyššie uvedené dráhy a vedú k endoteliálnej dysfunkcii, fibrotizácii a progresii orgánového poškodenia. [PubMed +2](#)

Kľúčový cievny následok je endoteliálna dysfunkcia: klesá biodostupnosť NO, rastie permeabilita cievnej steny, aktivujú sa prozápalové a protrombotické mechanizmy, zhrubujú sa bazálne membrány a zhoršuje sa mikrocirkulácia. Súčasne sa uplatňuje aj fenomén **metabolickej pamäte**, teda pretrvávanie poškodenia aj po neskoršom zlepšení glykémie. [Nature +2](#)

Spoločné mechanizmy diabetických komplikácií

Jedna hyperglykémia, viacero poškodzujúcich dráh

- Chronická hyperglykémia zvyšuje tok cez polyolovú dráhu, tvorbu AGE, aktiváciu PKC a hexosamínovej dráhy.
- Následkom sú oxidačný stres, endotelová dysfunkcia, prozápalové prostredie a poškodenie mikrocirkulácie.
- Dôležitý je aj synergický vplyv hypertenzie, dyslipidémie, albuminúrie, fajčenia a prokoagulačného stavu.
- „Metabolická pamäť“ vysvetľuje, prečo skorá dobrá kontrola prináša dlhodobý benefit aj po rokoch.
- Komplikácie sa nevyvíjajú izolovane; pacient často nesie simultánne mikrovaskulárne aj makrovaskulárne poškodenie.

Hlavné poškodzujúce dráhy

AGE

PKC

oxidatívny stres

endotelová dysfunkcia

Diabetické ochorenie obličiek (DKD)

Glomerulárna hyperfiltrácia, zápal, fibrogenéza

- Včasnou zmenou môže byť glomerulárna hyperfiltrácia a intraglomerulárna hypertenzia.
- Hyperglykémia, RAAS aktivácia, tubuloglomerulárna dysregulácia a SGLT2-dependentná reabsorpcia podporujú progresiu poškodenia.
- Následne sa rozvíja albuminúria, pokles eGFR, tubulointerstiálny zápal a fibrogenéza.
- DKD nie je len glomerulopatia; ide o kombinované glomerulárne, tubulárne, vaskulárne a zápalové poškodenie.
- Preto je ochrana obličky viazaná na glykémiu, tlak, RAAS blokádu a dnes aj na SGLT2 inhibítory a ďalšie nefroprotektívne stratégie.

Oblička pri diabete

hyperfiltrácia

albuminúria

zápal a fibrotizácia

pokles eGFR

Diabetická retinopatia

Mikrovaskulárne a neurodegeneratívne poškodenie sietnice

- Chronická hyperglykémia vedie k strate pericytov, poškodeniu kapilárnej steny a zvýšenej priepustnosti hemato-retinálnej bariéry.
- Vznikajú mikroaneuryzmy, ischemické zóny, edém a v pokročilom štádiu patologická neovaskularizácia cez VEGF signál.
- Retinopatia nie je len vaskulárna choroba; prítomná je aj neurodegenerácia a glióza.
- Riziko rastie s dĺžkou diabetu, hyperglykémiou, hypertenziou, graviditou a renálnym poškodením.
- Náhla rýchla korekcia glykémie môže prechodne zhoršiť nález, preto treba pacientov starostlivo monitorovať.

Sietnica pri diabete

pericyty ↓ (poškodenie kapilár)

bariéra poškodená (zvýšenie priepustnosti hemato-retinálnej bariéry)

ischemia + VEGF

edém / neovaskularizácia

Diabetická neuropatia a diabetická noha

Nerv, mikrocirkulácia, imunita a mechanické zaťaženie

- Periférna neuropatia vzniká pôsobením hyperglykémie, dyslipidémie, oxidačného stresu, mitochondriálnej poruchy a ischémie nervu.
- Poškodenie citlivosti zvyšuje riziko nepozorovaných mikrotraumat, deformít, tlakového poškodenia a ulcerácií.
- Autonómna neuropatia zhoršuje potenie, vazomotoriku, GI motilitu, sexuálnu funkciu aj kardiovaskulárnu odpoveď.
- Pri diabetickej nohe sa spája neuropatia, ischémia, porucha hojenia a vyššia náchylnosť na infekciu.
- Prevencia stojí na kontrole rizikových faktorov, pravidelnom vyšetrení nôh a včasnom zachytení ulcerácie.

Cesta k ulcerácii

senzorická strata

deformita / tlak

porucha hojenia

infekcia a amputácia

Makrovaskulárne ochorenie pri diabete

Ateroskleróza, trombóza a endoteliálna dysfunkcia

- Diabetes urýchľuje aterogenézu kombináciou hyperglykémie, dyslipidémie, zápalu, endoteliálnej dysfunkcie a prokoagulačného stavu.
- Typická je aterogénna dyslipidémia: vysoké TG, nízke HDL a vyšší podiel malých denzných LDL častíc.
- Chronická hyperinzulinémia a inzulínová rezistencia podporujú hypertenziu, sympatickú aktiváciu a vaskulárnu rigiditu.
- Výsledkom je vyššie riziko ICHS, cievej mozgovej príhody, periférneho artériového ochorenia a náhlej smrti.
- Preto moderný manažment DM cieľi nielen HbA1c, ale aj tlak, lipidy, hmotnosť a renálne riziko.

Aterotrombotický profil

endotel poškodený

atherogénne lipoproteíny

zápal a trombóza

ISCHEMICKÉ príhody

Srdcové zlyhávanie, MASLD, infekcie a kognícia

Diabetes je ochorenie orgánovej zraniteľnosti

Kardio-hepatálne dôsledky

- Diabetes zvyšuje riziko srdcového zlyhávania aj bez preukázanej ICHS.
- Môže sa uplatniť diabetická kardiomyopatia, porucha energetiky myokardu a intersticiálna fibróza.
- MASLD predstavuje pečeňový fenotyp systémovej inzulínovej rezistencie.

Imunita a CNS

- Hyperglykémia zhoršuje funkciu neutrofilov, hojenie a obranyschopnosť proti infekcii.
- Vyššie je riziko ťažšieho priebehu infekcií kože, močových ciest aj systémových infekcií.
- Dlhodobá dysglykémia súvisí aj s kognitívnym poklesom a cerebrálnym vaskulárnym poškodením.

Gravidita, placenta a fetálne programovanie

Prečo je diabetes v gravidite dôležitý pre dve generácie

- Materská hyperglykémia zvyšuje fetálnu expozíciu glukóze; plod reaguje hyperinzulinémiou a rastovým stimulom.
- Následkom môže byť makrozómia, dystokia ramien, novorodenecká hypoglykémia a metabolická vulnerabilita.
- Pri pregestačnom diabete rastie riziko kongenitálnych malformácií, ak je glykemická kontrola v čase organogenézy zlá.
- Placenta je aktívny endokrinný orgán zvyšujúci inzulínovú rezistenciu matky v druhej polovici gravidity.
- GDM je marker budúceho diabetu a kardiometabolického rizika matky aj potomstva.

Matka – placenta – plod

inzulínová rezistencia matky

glukóza prechádza placentou

fetálna hyperinzulinémia

rastové a postnatálne následky

Transgeneračný efekt - inzulín matky placentou neprechádza, ale glukóza áno. Plod teda odpovedá vlastným inzulínom, čo podporuje rast a ukladanie tuku. Ak ide o pregestačný DM so zlou kompenzáciou v období organogenézy, vzniká navyše

Liečba prepojená s patofyziológiou

Terapia je najúčinnějšía vtedy, keď ciele dominantný mechanizmus ochorenia.

hmotnosť a energetický balans

liek podľa orgánu a rizika

technológie a nemocničná starostlivosť

Terapia viazaná na orgán
alebo proces: pečeň,
oblička, inkretínová os,
inzulínopénia, hmotnosť,
kardiorenálne riziko.

Životný štýl a redukcia hmotnosti ako patofyziologická liečba

Energetická bilancia je upstream zásah

- Redukcia hmotnosti znižuje viscerálnu adipozitu, ektopický tuk v pečeni a pankrease a zlepšuje inzulínovú senzitivitu.
- Fyzická aktivita zlepšuje využitie glukózy v svaľe, kardiorespiračnú zdatnosť, krvný tlak a tukový profil.
- Dietárne intervencie sa môžu líšiť, ale rozhodujúci je dlhodobý energetický deficit a udržateľnosť.
- U časti pacientov môže intenzívna redukcia hmotnosti viesť k remisii T2DM, najmä pri kratšom trvaní ochorenia.
- Patofyziologicky ide o zásah do samotného zdroja preťaženia, nie iba o symptomatickú korekciu glykémie.

Čo sa zlepší po úbytku hmotnosti

viscerálny tuk ↓

pečeňový tuk ↓

inzulínová citlivosť ↑

β-bunková záťaž ↓

Redukcia hmotnosti nepôsobí len cez nižší príjem kalórií, ale biologicky mení tok substrátov medzi orgánmi. Klesá prísun voľných mastných kyselín, znižuje sa hepatálna steatóza a β-bunka je menej nútená k hypersekrečnej kompenzácii.

Triedy antidiabetík podľa mechanizmu účinku

Nepamätať ako zoznam – spájať s orgánom a patofyziológiou

Trieda	Hlavný mechanizmus	Patofyziologický zmysel
Metformín	zníženie hepatálnej produkcie glukózy	cieľ na pečeň a glykémiu nalačno
GLP-1 RA / duálne inkretíny	inkretínový efekt, satieta, úbytok hmotnosti, glukagón ↓	β-bunka, CNS, hmotnosť, kardiometabolický benefit
SGLT2 inhibítory	glykozúria, natriuréza, tubuloglomerulárny efekt	oblička, srdcové zlyhávanie, CKD
Sulfonylurey / meglitinidy	stimulácia sekrécie inzulínu	užitočné pri inzulínopénii, ale vyššie riziko hypoglykémie
Tiazolidíndióny	zlepšenie inzulínovej senzitivity cez PPAR γ	cieľ najmä na periférnu rezistenciu
Inzulín	náhrada absolútneho alebo relatívneho deficitu	nevyhnutný pri T1DM a pri pokročilej inzulínopénii

Na ktorý orgán pôsobí, ktorý defekt koriguje a aké orgánové benefity navyše prináša. Moderné algoritmy už nie sú striktné glukocentrické. Napríklad SGLT2 inhibítory alebo GLP-1 receptorové agonisty volíme aj kvôli srdcu, obličke a hmotnosti.

Inzulín ako fyziologická substitúcia

Bazálna, prandiálna a korekčná zložka

- Pri T1DM je inzulín život zachraňujúca hormonálna substitúcia; pri T2DM sa pridáva pri progresívnej inzulínopénii alebo pri akútnej dekompenzácii.
- Bazálny inzulín kryje hepatálnu produkciu glukózy medzi jedlami a v noci.
- Prandiálny inzulín má napodobniť rýchlu postprandiálnu sekréciu a potlačiť glykemické vzostupy po jedle.
- Nesprávne načasovanie alebo nepomer dávky vedú k hyperglykémii, hypoglykémii a zvýšenej variabilite.
- Edukačný kľúč: inzulín treba chápať ako dynamický systém viazaný na jedlo, pohyb, chorobu a stres.

Fyziologický model

bazálna potreba

jedlové bolusy

korekčné dávky

citlivosť sa mení v čase

CGM, inzulínové pumpy a AID systémy

Technológia mení nielen monitoring, ale aj patofyziologickú kontrolu ochorenia

- Kontinuálne monitorovanie glukózy (CGM) umožňuje zachytiť čas v cieľovom rozmedzí, variabilitu a skryté hypoglykémie.
- Inzulínové pumpy a hybridné uzavreté okruhy zlepšujú dávkovanie inzulínu podľa reálneho trendu glukózy.
- V T1DM dnes technológia cieľi nielen HbA1c, ale predovšetkým zníženie variability a hypoglykémii.
- Aktuálne odporúčania rozširujú skoré používanie CGM a AID aj na širšie skupiny pacientov na inzulíne.
- Patofyziologicky ide o snahu priblížiť liečbu dynamike zdravej β -bunky, ktorú žiadny statický režim nedokáže dokonale nahradiť.

Čo technológia prináša

trend, nie len jednorazová hodnota

time in range

menej hypoglykémii

adaptívne dávkovanie

už nejde len o „predpísanie inzulínu“, ale o riadenie dynamického systému

Stresová hyperglykémia a diabetes v nemocnici

Akútne ochorenie mení potrebu inzulínu aj rizikový profil

- Akútny stres, sepsa, infarkt, chirurgia a glukokortikoidy zvyšujú hladiny kontraregulačných hormónov a inzulínovú rezistenciu.
- Aj pacient bez známeho diabetu môže mať v nemocnici významnú hyperglykémiu; tá zhoršuje výsledky liečby a prognózu.
- Cieľom nemocničnej liečby je vyhnúť sa extrémom – ťažkej hyperglykémii aj hypoglykémii.
- Perioperačne, pri NPO režime a na JIS treba myslieť na meniace sa potreby inzulínu a tekutín.
- DKA a HHS sú urgentné stavy vyžadujúce protokolizovaný prístup s dôrazom na objem, elektrolyty a inzulín.

Nemocničná dynamika

stresové hormóny ↑

inzulínová potreba ↑

NPO / steroidy / infekcia

riziko hypa pri zlepšení stavu

Kazuistika 1: manifestácia T1DM u mladého pacienta

Ako zo symptómov odvodiť mechanizmus

Anamnéza a nález

- 19-ročný muž
- 2 týždne polyúria, polydipsia, schudol 6 kg
- nauzea, vracanie, acetónový dych
- tachykardia, suché sliznice

Laboratórium

- glykémia 26 mmol/l
- pH 7,12; HCO₃⁻ 9 mmol/l
- ketóny pozitívne
- K⁺ 5,1 mmol/l, ale celkový deficit pravdepodobný

Diskusné otázky

- Ktorý hormón chýba absolútne?
- Prečo je prítomná acidóza?
- Prečo je K⁺ sérovo niekedy normálny/vysoký?
- Aké budú prvé tri liečebné kroky?

Absolútny deficit inzulínu spustil lipolýzu a ketogézu; acidóza spolu s hyperglykemiou vyvolala osmotickú diurézu a dehydratáciu; sérový draslík je klamlivý, lebo celkové zásoby sú vyčerpané. Navrhovaný postup: tekutiny, monitorovanie a korekcia elektrolytov, inzulín.

Kazuistika 2: T2DM s kardiorenálno-metabolickým rizikom

Neurčujeme iba „cukor“, ale dominantné osi poškodenia

Anamnéza a nález

- 62-ročná žena, BMI 34 kg/m²
- HT, dyslipidémia, MASLD, dyspnoe NYHA II
- albuminúria, eGFR 58 ml/min/1,73 m²
- HbA1c 8,4 %

Patofyziologické osi

- viscerálna adipozita a IR
- hepatálna produkcia glukózy
- renálne a kardiálne riziko
- pravdepodobná progresívna β -bunková insuficiencia

Diskusné otázky

- Ktoré orgány treba chrániť prioritne?
- Ktoré liekové triedy majú organoprotektívny zmysel?
- Prečo nestačí „len znížiť HbA1c“?
- Ako vysvetliť úlohu redukcie hmotnosti?

Prioritou je orgánová ochrana, redukcia hmotnosti a liek s benefitom pre srdce/obličku.

„Take-home messages“

- T1DM = autoimunitná strata β -buniek a absolútny deficit inzulínu; T2DM = kombinácia inzulínovej rezistencie a progresívneho β -bunkového zlyhania.
- Glykémia nalačno je silno viazaná na pečeň; postprandiálna glykémia na β -bunku, inkretíny a sval.
- DKA vzniká z absolútnej inzulínopénie; HHS z ťažkej hyperglykémie a dehydratácie pri zachovanej reziduálnej inhibícii ketogenézy.
- Mikrovaskulárne a makrovaskulárne komplikácie zdieľajú spoločné mechanizmy, ale každý orgán má vlastný fenotyp poškodenia.
- Moderná liečba DM je kardiorenálno-metabolická a patofyziologicky cielená, nie iba glukocentrická.

mechanizmus

orgán

akútny stav

komplikácia

cielená terapia

Vybrané odporúčané zdroje

Primárne texty pre ďalšie štúdium a prípravu prednášky

1. ADA Professional Practice Committee. Standards of Care in Diabetes—2026. Diabetes Care 2026;49(Suppl 1).
2. ADA PPCD. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes. Standards of Care in Diabetes—2026.
3. ADA PPCD. Sections 7, 9, 10, 11, 12, 15, 16. Standards of Care in Diabetes—2026.
4. IDF Diabetes Atlas, 11th edition, 2025.
5. WHO. Diabetes fact sheet. Updated 14 November 2024.
6. Abel ED et al. Diabetes mellitus—Progress and opportunities in the evolving epidemic. Cell. 2024.
7. Lu X et al. Type 2 diabetes mellitus in adults: pathogenesis, diagnosis, and treatment. Signal Transduct Target Ther. 2024.
8. Pathophysiology and Treatment of Prediabetes and Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2024.
9. Haller MJ et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Screening, Staging, and Strategies to Preserve Beta-Cell Function in T1D.
10. Phillip M et al. Consensus Guidance for Monitoring Individuals With Islet Autoantibody-Positive Pre-Stage 3 Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 2024.
11. Umpierrez GE et al. Hyperglycemic Crises in Adults With Diabetes: A Consensus Report. Diabetes Care. 2024.
12. Recent reviews on DKD, diabetic retinopathy and diabetic neuropathy (2024–2026).

Teplizumab a diabetes mellitus - Anti-CD3 (T-lymfocyty) – „reset imunity“

- moderná imunomodulačná liečba určená pre T1DM
- nejde o klasickú antidiabetickú liečbu (ako inzulín), ale o zásah do samotného autoimunitného procesu
- Teplizumab je monoklonálna protilátka proti CD3 receptoru na T-lymfocytoch:
 - moduluje aktivitu T-buniek → „vyčerpanie“ autoreaktívnych CD8+ + ↑ Treg
 - tlmí autoimunitnú deštrukciu β -buniek pankreasu
 - podporuje vznik regulačných T-lymfocytov

👉 Ciel': spomaliť alebo oddialiť nástup klinického diabetu
oddialenie manifestácie DM1T (~2–3 roky)
zachovanie C-peptidu

Štádium: najmä **predklinické (stage 2)**

Status: ✅ schválený (FDA, aj EU 2026)

👉 zatiaľ jediná terapia s reálnym *preventívnym efektom*

Indikácia

Používa sa u:

- osôb s **vysokým rizikom vzniku DM1T** (pozitivita autoprotiátok + porucha glukózovej tolerancie)
- tzv. **predklinické štádium diabetu (stage 2)**

 Schválený napr. v USA (FDA) na **oddialenie manifestácie DM1T**

Efekt

Klinické štúdie ukázali:

- oddialenie vzniku DM1T v priemere o ~2–3 roky
- u niektorých pacientov aj dlhšie

Teplizumab a diabetes mellitus

Terapia	Cieľ	Efekt na priebeh	Trvanie účinku	Klinický význam
Teplizumab	T-lymfocyty (CD3)	★★★★ oddialenie DM	roky	✓ najväčší
Abatacept	T-cell aktivácia	★★	dočasný	doplnkový
Rituximab	B-lymfocyty	★★	krátkodobý	kombinácie
AntiThymocyteGlobulin	T-lymfocyty (deplecia)	★★★★	stredný	účinný, ale toxickejší
Cytokíny	zápal	★	slabý	experiment
GAD vakcíny	antigén	★	neistý	výskum