

Historie objevu inzulínu

- ◆ **Pánové Banting a Best – 1921 – objev inzulínu**
- ◆ (extrakt z pankreatu snížil hladinu glukózy a prodloužil přežití experimentálních zvířat bez pankreasu)
- ◆ **1924 Nobelova cena: Banting a Macleod**



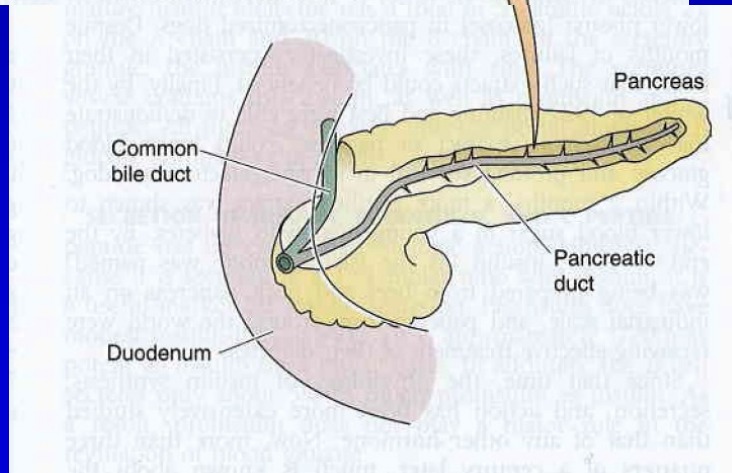
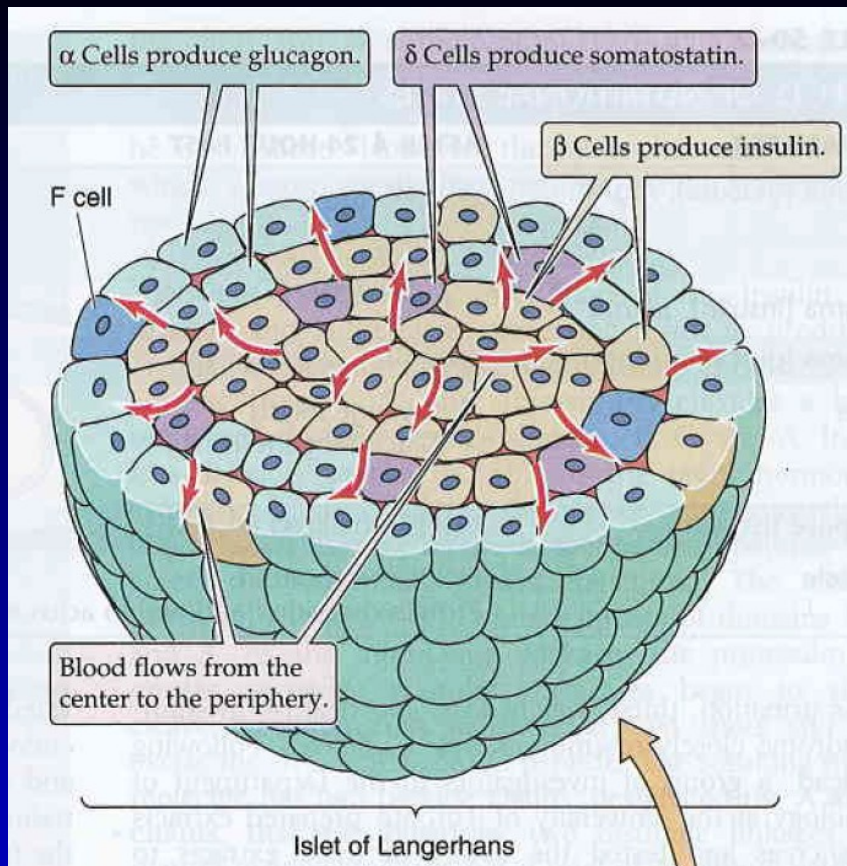
Figure 1.11 The discoverers of insulin. Clockwise from top left: Frederick G. Banting (1891–1941); James B. Collip (1892–1965); J.J.R. Macleod (1876–1935); and Charles H. Best (1899–1978). Courtesy of the Fisher Rare Book Library, University of Toronto.



Figure 1.12 Leonard Thompson, the first patient to receive insulin, in January 1922. Courtesy of the Fisher Rare Book Library, University of Toronto.

Beta buňky pankreatu sekretují:

- ◆ **Inzulin**
- ◆ **Proinzulin**
- ◆ **C peptid**
- ◆ **Amylin (nově popsáný protein – peptid - 37 AK, zpomaluje vyprazdňování žaludku, potlačuje postprandiální sekreci glukagonu, zvyšuje pocit sytosti)**



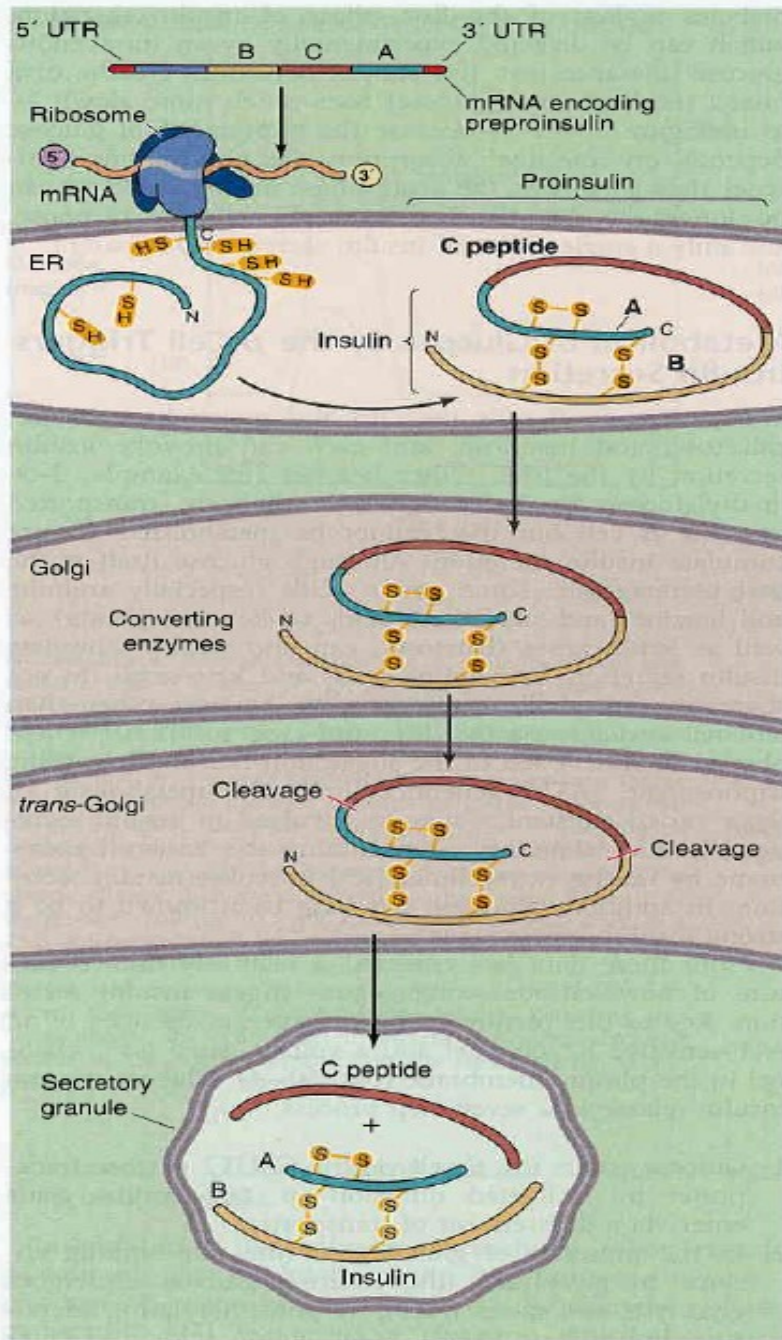


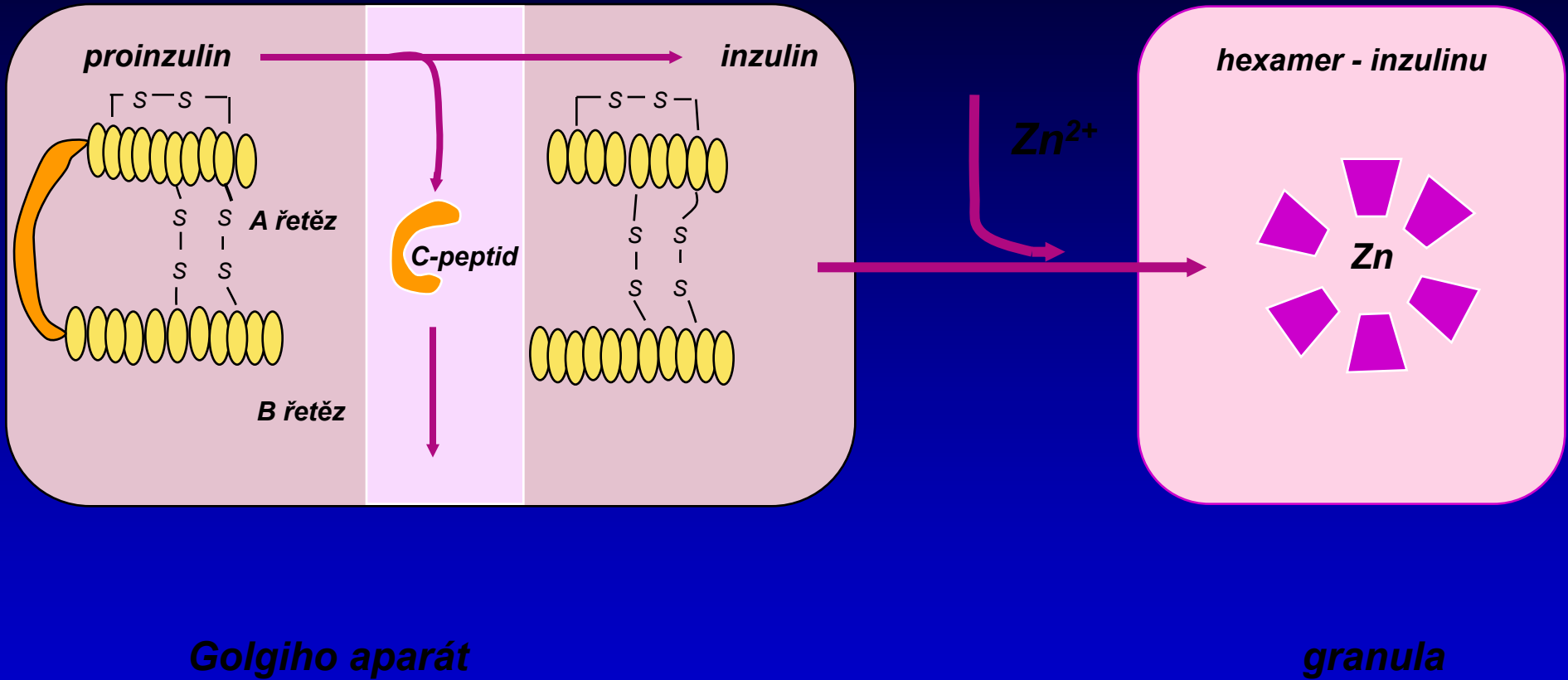
FIGURE 50-2. Synthesis and processing of the insulin molecule. The mature mRNA of the insulin gene product contains a 5' untranslated region (UTR); nucleotide sequences that encode a 24-amino acid leader sequence, as well as B, C, and A peptide domains; and a 3' UTR. Together, the leader plus the B, C, and A domains constitute preproinsulin. During translation of the mRNA, the leader sequence is cleaved in the lumen of the rough endoplasmic reticulum. What remains is proinsulin, which consists of the B, C, and A domains. Beginning in the trans-Golgi, proteases cleave the proinsulin at two sites, releasing the C peptide as well as the mature insulin molecule, which consists of the B and A chains that are connected by two disulfide bonds. The secretory granule contains equimolar amounts of insulin and the C peptide, as well as a small amount of proinsulin. These components all are released into the extracellular space during secretion. ER, endoplasmic reticulum; mRNA, messenger RNA.

INZULIN

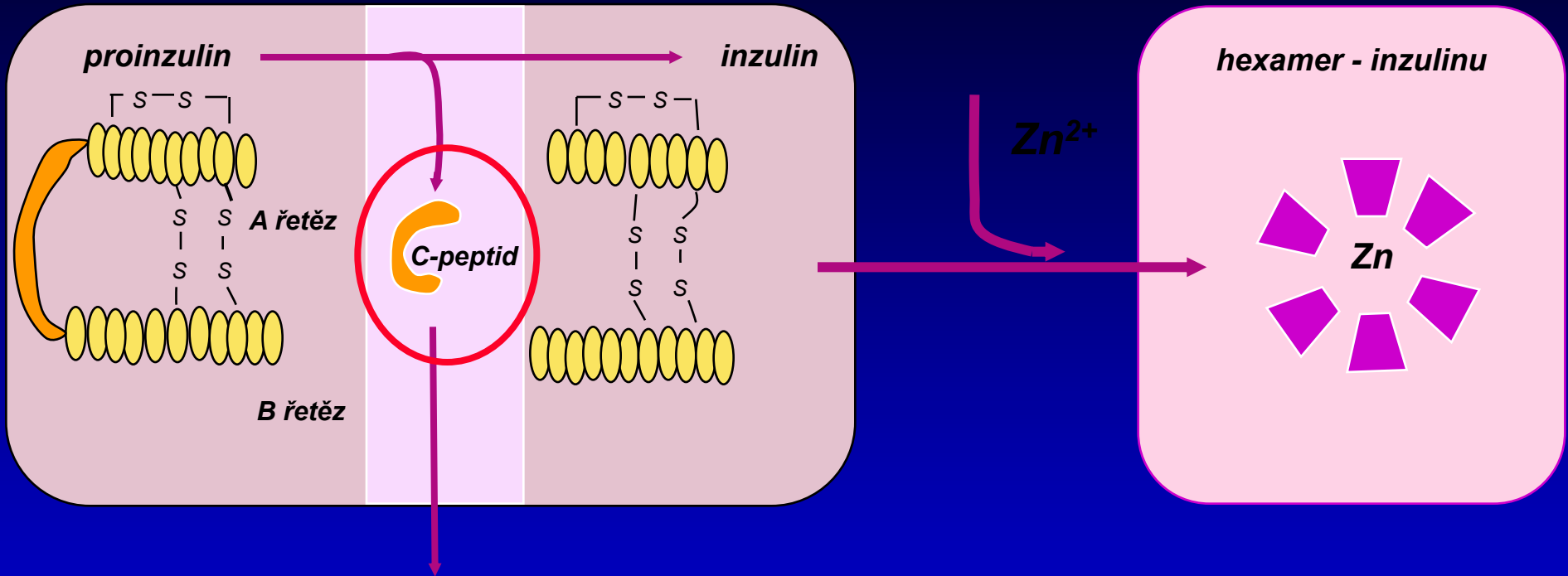
- ◆ **Polypeptid**
- ◆ **Signál pro sekreci: zvýšená hladina glukózy v krvi**
- ◆ **Hlavní úloha: snížit glykémii, zvýšit využití glukózy těmito mechanismy:**
 - **zvýšením prostupnosti membrán pro glukózu**
 - **zvýšením tvorby glykogenu**
 - **zvýšení tvorby tuků z glukózy (lipogeneze)**

Tvorba a skladování inzulínu

Beta - buňka



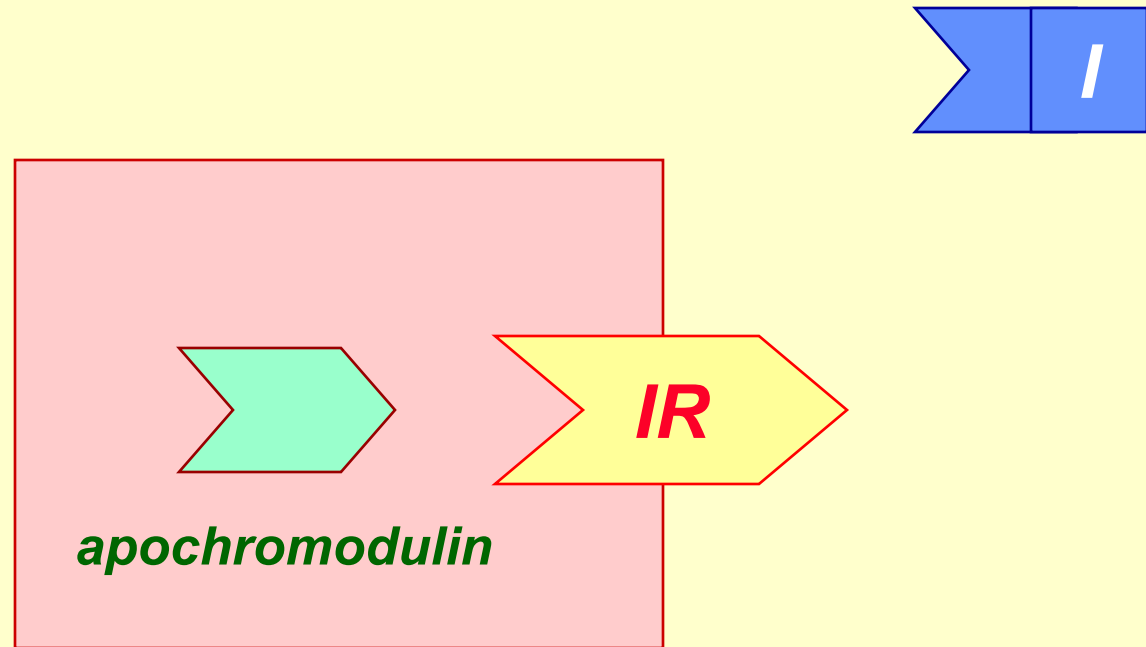
Beta - buňka



- zlepšuje prokrvení
- zvyšuje difuzi v oblasti kapilár
- zlepšuje vstup O_2 a glukózy do buňky

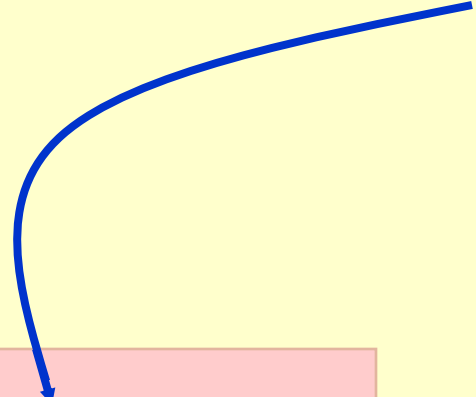
poločas rozpadu 25 minut

Úloha chromu

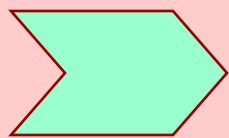


Vincent J. B.: J. Nutr. 130: 715 – 718, 2000

transferrin-Cr

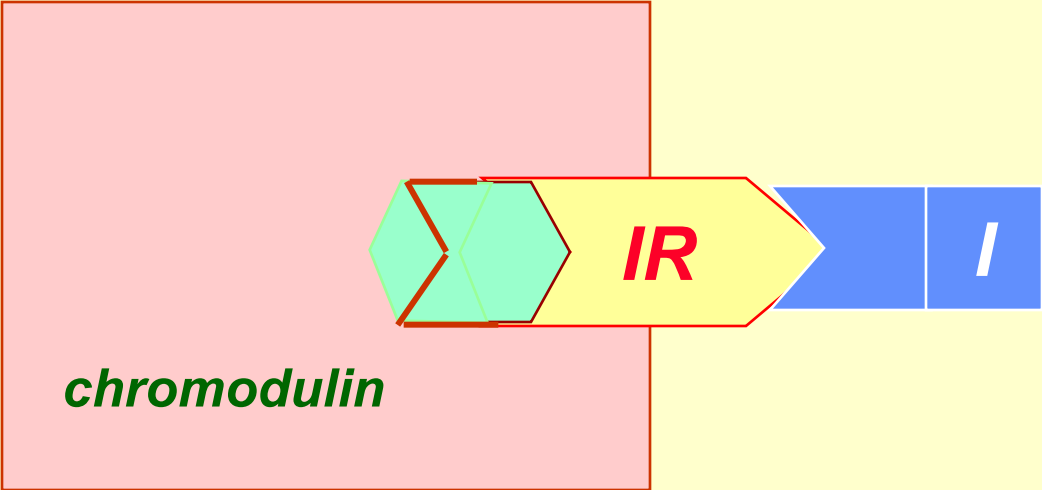


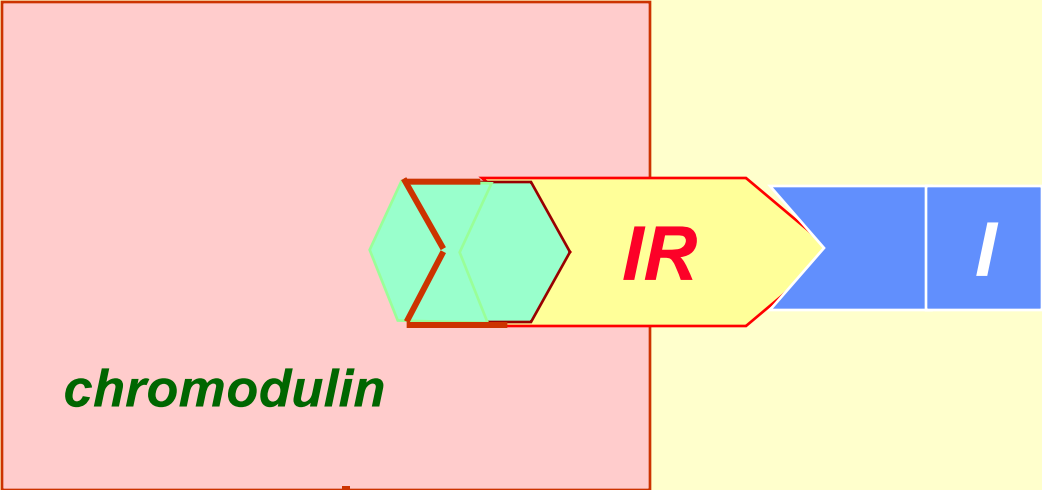
Cr^{3+}



apochromodulin



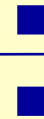
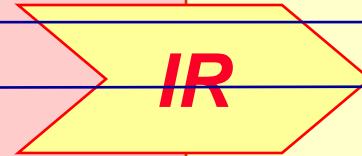
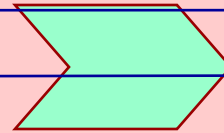
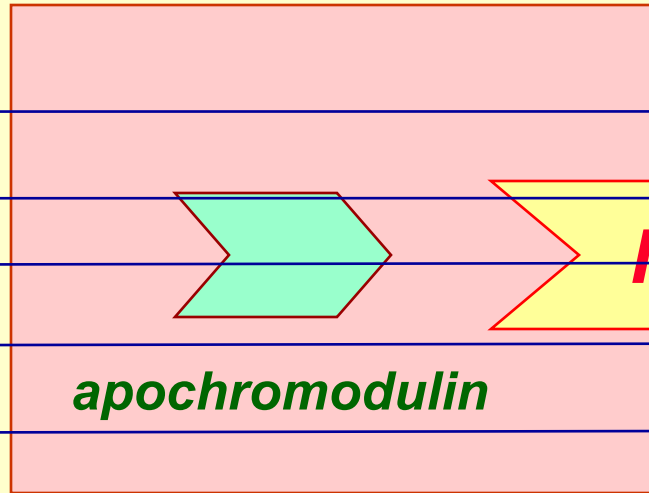
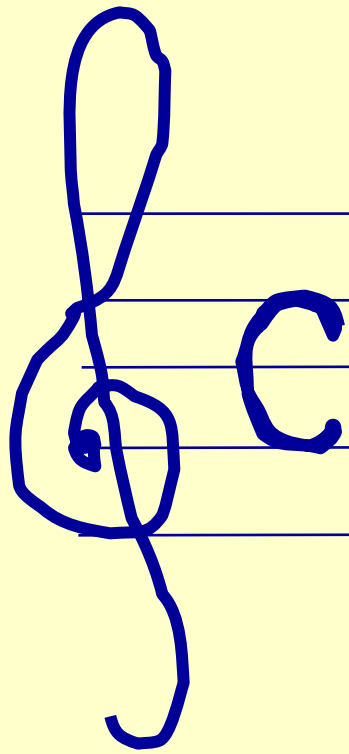




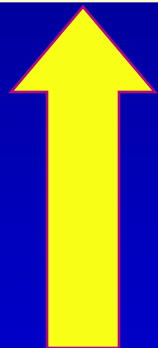
chromodulin

snížení koncentrace inzulínu

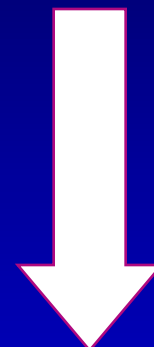
inzulin-senzitivní buňky



glukagon
katecholaminy
glukokortikoidy
růstový hormon



glykémie



Inzulin

DIABETES MELLITUS

„Epidemie 21.století“

„Chronické progredující onemocnění“

„Vaskulární nemoc“

Table 1.1 Milestones in the clinical descriptions of diabetes and its complications.

Clinical features of diabetes

Ebers papyrus (Egypt, 1500 BC)	Polyuric state
Sushrut and Charak (India, 5th century BC)	Sugary urine; thin and obese patients distinguished
Aretaeus (Cappadocia, 2nd century AD)	Polyuric state named "diabetes"
Chen Chuan (China, 7th century)	Sugary urine
Avicenna (Arabia, 10th century AD)	Sugary urine; gangrene and impotence as complications

Diabetic ketoacidosis

William Prout (England, 1810–1820)	Diabetic coma
Adolf Kussmaul (Germany, 1874)	Acidotic breathing

Hyperlipidemia

Albert Heyl (Philadelphia, 1880)	Lipemia retinalis
----------------------------------	-------------------

Retinopathy

Eduard von Jaeger (Germany, 1855)	General features
Stephen Mackenzie and Edward Nettleship (England, 1879)	Microaneurysms
Edward Nettleship (England, 1888)	New vessels, beading of retinal veins
Julius Hirschberg (Germany, 1890)	Classification of lesions; specific to diabetes

Neuropathy and foot disease

John Rollo (England, 1797)	Neuropathic symptoms
Marchal de Calvi (France, 1864)	Neuropathy is a complication of diabetes
William Ogle (England, 1866)	Ocular nerve palsies in diabetes
Frederick Pavy (England, 1885)	Peripheral neuropathy
Julius Althaus (Germany, 1890)	Mononeuropathy
Thomas Davies Pryce (England, 1887)	Perforating foot ulcers

Nephropathy

Wilhelm Griesinger (Germany, 1859)	Renal disease in patients with diabetes
Paul Kimmelstiel and Clifford Wilson (USA, 1936)	Glomerulosclerosis associated with heavy proteinuria

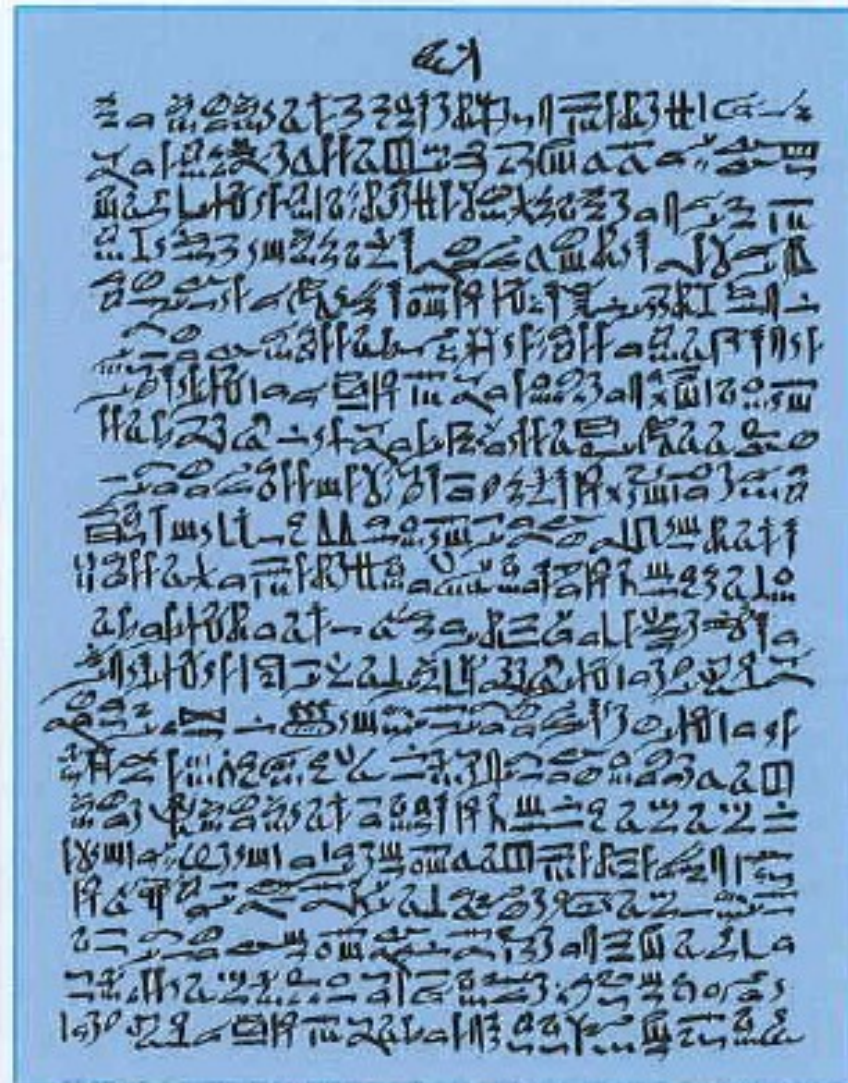
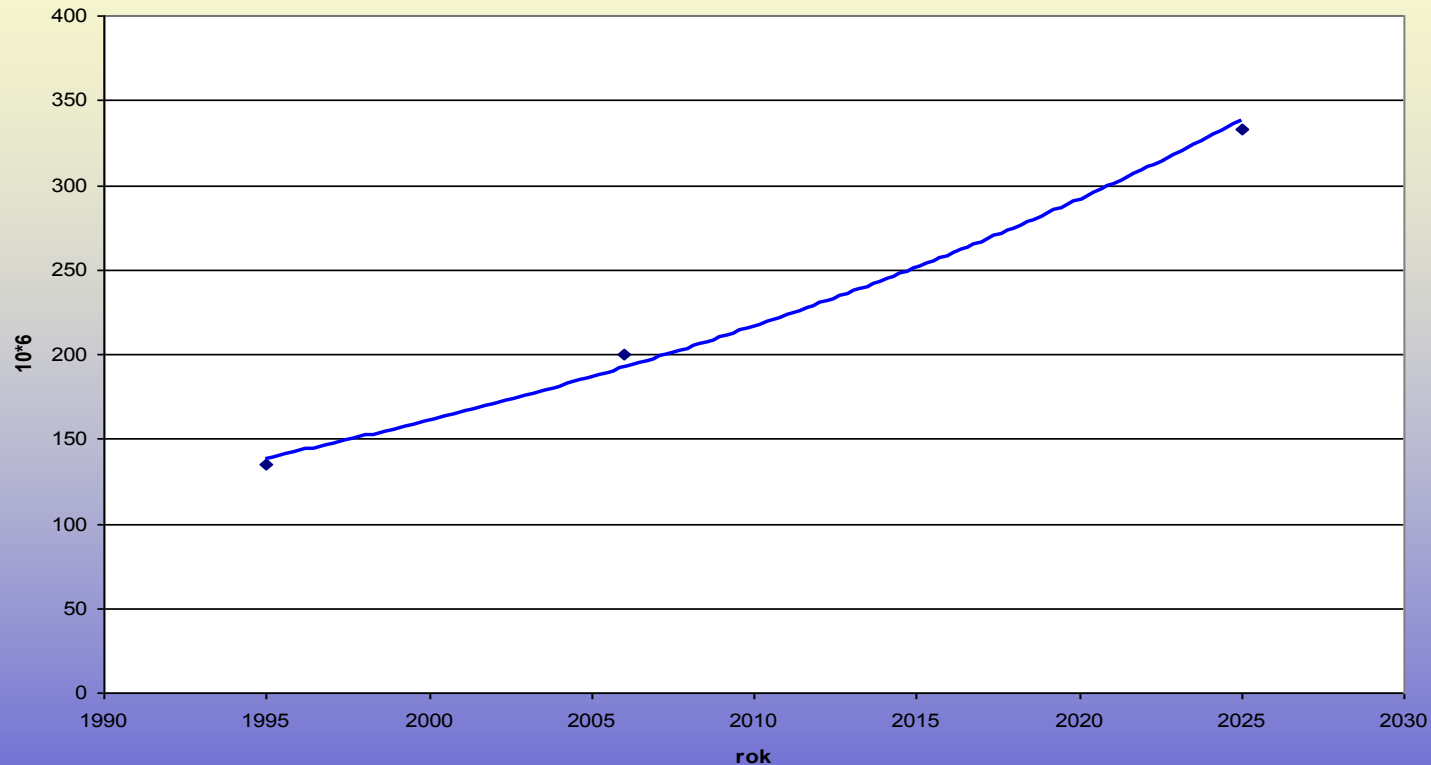


Figure 1.1 The Ebers papyrus. Courtesy of the Wellcome Library, London.

DIABETES MELLITUS

Výskyt DM (celosvětově)



**V České republice – stejný trend, rok 2000 – 654 000....rok 2013 - 861 000,
nově diagnostikovaných 72 600 pacientů za 13 let; 2007-2017: 13 000 pac/rok
incidence v roce 2017: 11 nových případů DM na 1000 osob v populaci (84% DM 2)
V USA – 320 milionů obyvatel – 30 mil. má diabetes....100 mil. má prediabetes !**

Co je to diabetes?

= skupina onemocnění, jejichž základním rysem je hyperglykémie

Etiopatogeneze:

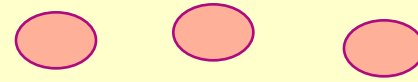
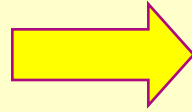
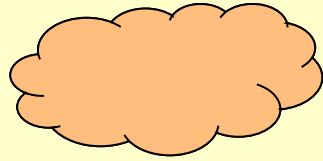
- ◆ absolutní nedostatek inzulínu
- ◆ porucha sekrece inzulínu
- ◆ inzulínová rezistence

Klasifikace

Dle WHO:

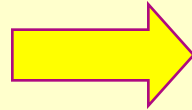
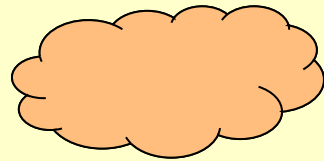
- ◆ „Prediabetes“
 - Zvýšená glykémie na lačno
 - Porušená glukózová tolerance
- ◆ DM1T
 - Imunitně podmíněný
 - Idiopatický
- ◆ DM2T
- ◆ Ostatní specifické typy diabetu
- ◆ Gestační DM

Zdravý člověk



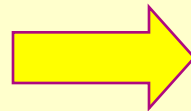
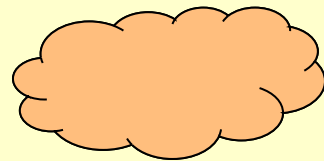
vyučování inzulínu

Diabetes mellitus 1



nepřítomnost inzulínu

Diabetes mellitus 2



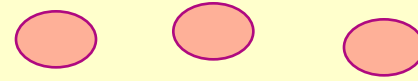
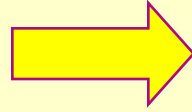
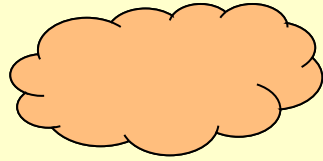
nebo



*nedostatečné
vyučování
inzulínu*

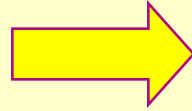
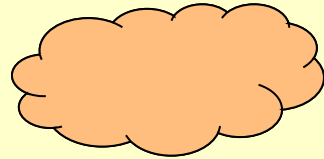
*nedostatečné
působení
inzulínu
(rezistence)*

Zdravý člověk



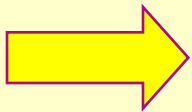
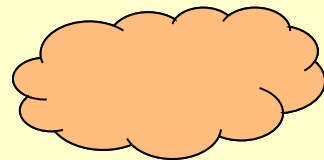
vyučování inzulínu

Diabetes mellitus 1



nepřítomnost inzulínu

Diabetes mellitus 2



nebo



*nedostatečné
vyučování
inzulínu*

*nedostatečné
působení
inzulínu
(rezistence)*

I. DM 1

Poškození beta buněk (zpravidla vede k absolutnímu chybění inzulínu)

- **Imunologický podklad**
- **Idiopatický**

II. DM 2

Předchází většinou inzulínová rezistence a tak dochází k relativnímu deficitu inzulínu mnohdy doprovázený poruchou sekrece inzulínu

III. Ostatní příčiny

- A. Genetický defekt funkce beta buněk (MODY 1,3,4,5,6,7-porucha transkripčních faktorů – MODY 3 – problematika glukokináz)**
- B. Genetický defekt účinku inzulínu**
- C. Onemocnění zevně-sekretorické části pankreatu**
- D. Onemocnění endokrinního pankreatu**
- E. Podmíněný lékově či chemicky**
- F. Infekce**
- G. Vzácné imunologicky podmíněné formy diabetu**
- H. Genetické syndromy, které jsou občas jsou spojeny s diabetem**

IV. Gestační diabetes

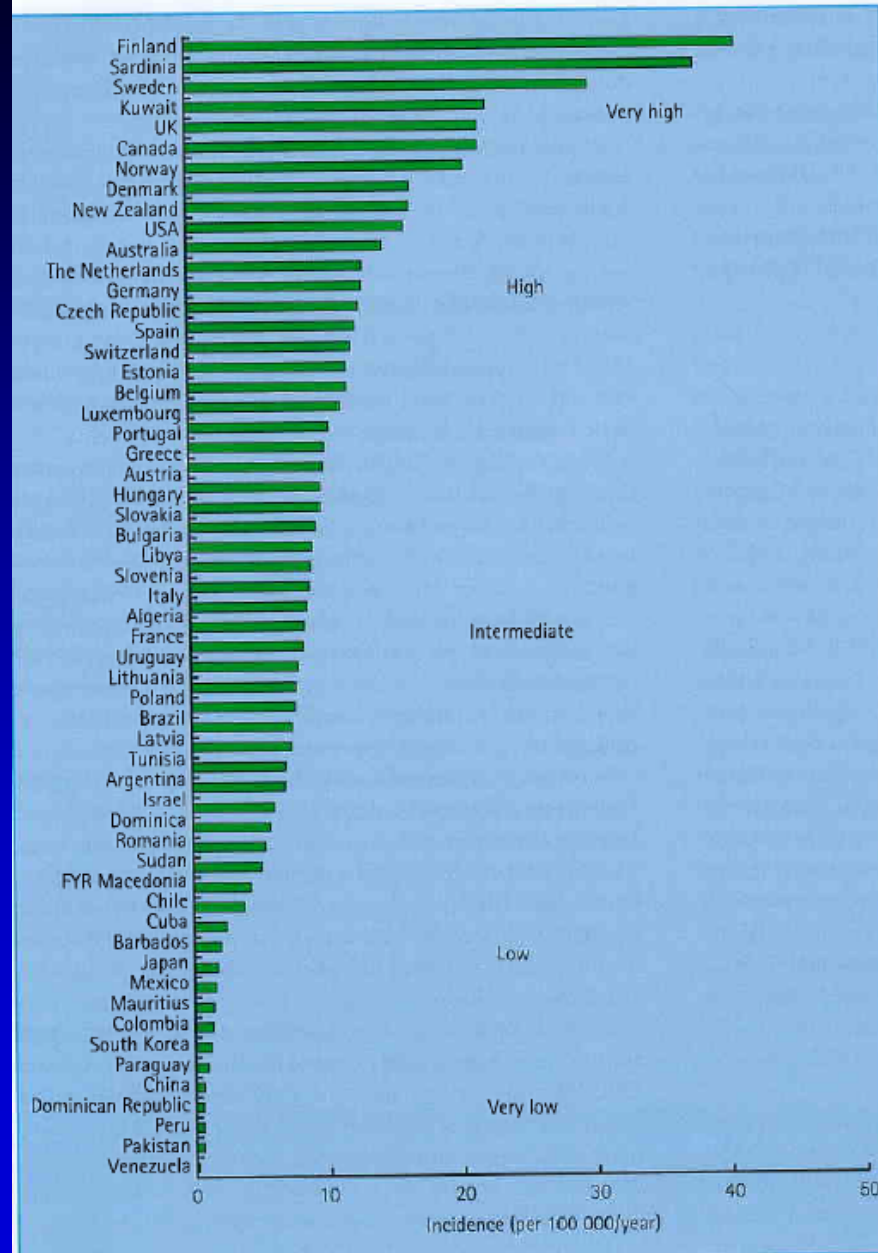


Figure 3.2 Geographic variation in childhood onset type 1 diabetes incidence rates, 1990–1999. Note that most registries were not nationwide and that several countries display within-country variation. Reproduced from the Diamond Project Group [6] with permission from John Wiley & Sons Ltd, Chichester.

KLINICKÉ ZVLÁŠTNOSTI DM 1

Manifestace často za dramatických okolností

polyurie

polydipsie

exsikóza

nechutenství

ztráta hmotnosti

úbytek tělesných sil, únava

u dětí noční pomočování

Manifestace je častá za stresových situací

zvýšený sklon k infekci, špatné hojení ran

těžké infekční onemocnění

operace

V případě výskytu ketoacidózy

bolesti břicha, nevolnost, zvracení až ketoacidotické kóma

KLINICKÉ ZVLÁŠTNOSTI DM 2

Manifestace po 40 věku, nedramatická manifestace

KLINICKÉ ZVLÁŠTNOSTI DM 2

- *neostré, zamlžené vidění*
- *snížené vnímání sladké chuti*
- *svědění nohou, mravenčení nebo znecitlivění chodidel*
- *neobvykle častá žízeň*
- *ospalost*
- *únava*
- *kožní infekce, pomalé hojení ran*
- *příznaky podobné chřipce*
- *ztráta ochlupení nohou*
- *časté denní i noční močení*

KLINICKÉ ZVLÁŠTNOSTI DM 2

velmi často doprovázen metabolickým sy

- *abdominální obezita*
- *zvýšená koncentrace triglyceridů*
- *snížená koncentrace HDL-cholesterolu*
- *TK \geq 130/85 mm Hg*
- *užívání antihypertenziv*
- *glykémie na lačno \geq 6,1 mmol/l*

přítomnost nejméně 3 faktorů – metabolický syndrom

RIZIKA DM

retinopatie

hypertenze

CMP

IM

diabetická nefropatie

diabetická neuropatie

Inkretinový efekt

Výzkumy ukázaly, že slinivka břišní produkuje a uvolňuje více inzulínu do krve, když je glukóza požitá ústy, než když je podána nitrožilně.

To dokazuje, že musí existovat ještě jiný mechanismus, který napomáhá redukovat koncentraci glukózy v krvi.

Inkretinový efekt

Tento mechanismus byl označen jako „inkretinový efekt“ a je považován za klíčový v udržování normální kontroly glykemie.

Inkretiny jsou - podobně jako inzulin – hormony.

Vznikají v rámci trávicí soustavy a uvolňují se vždy po jídle.

Poté se krevním oběhem dostávají až k cílovým tkáním

GLP-1 (glucagonlike peptid)

zpomaluje evakuaci žaludku

zpomaluje vstup živin do oběhu po jídle

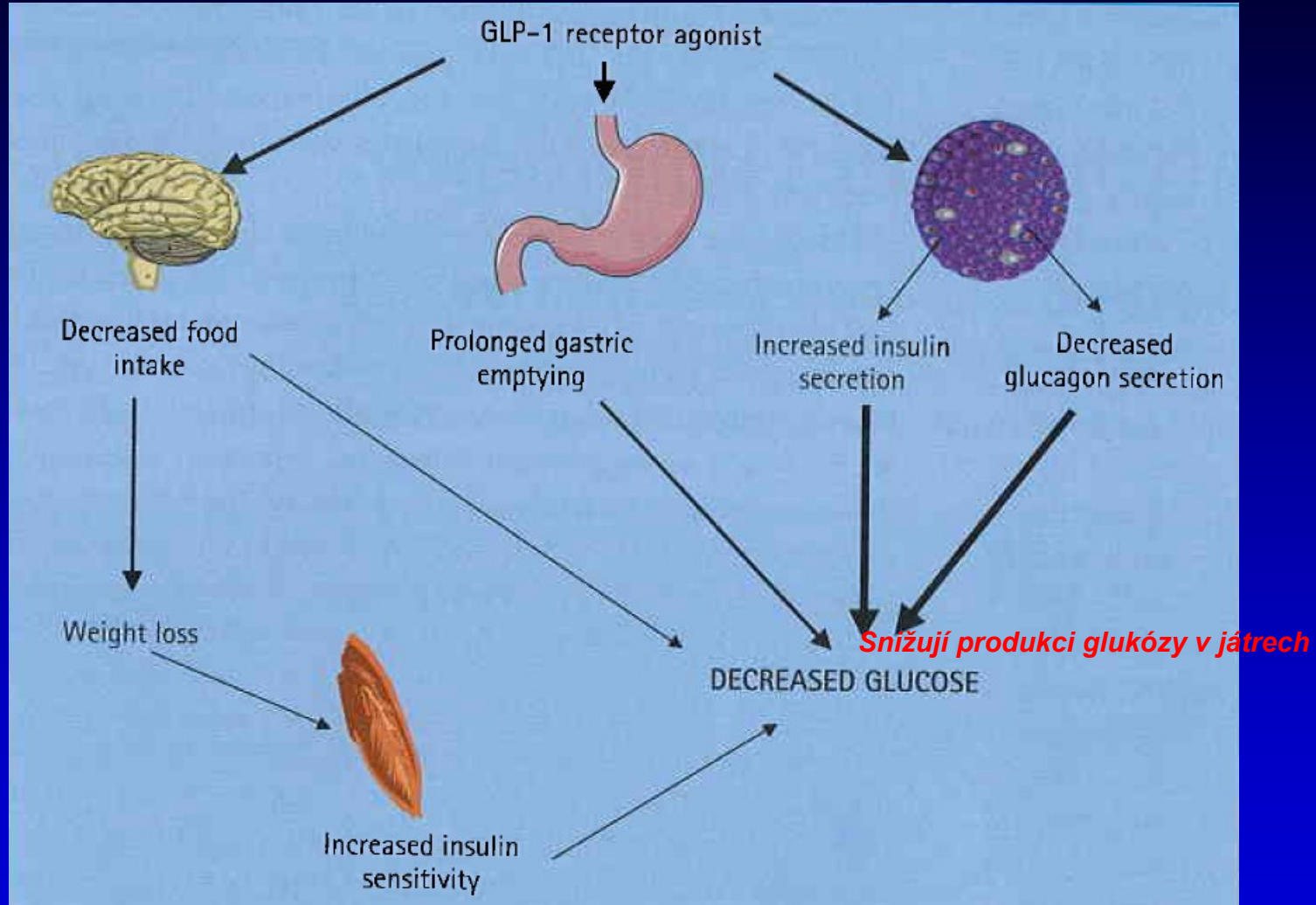
vydržíme mít delší dobu pocit sytosti - snižuje chuť k jídlu

jíme méně - vede k redukci hmotnosti

GIP – gastrický inhibiční peptid

(glukóza-dependentní inzulinotropní peptid)

GLP1 agonisté – látky, které jsou schopny vazby a aktivace receptoru pro GLP1



Terapie diabetu – možné cílové hodnoty

- ◆ **HbA1c** < 4,5% (< 6,0%)
- ◆ **Glykémie před jídlem** < 6,0 (< 7,0 mmol/l)
- ◆ **Krevní tlak** < 130/80
- ◆ **Cholesterol** < 4,5 (< 3,8)
- ◆ **BMI** 19 – 25
- ◆ **Obvod pasu ženy/muži** < 80 / <94 cm
- ◆ **Dávka inzulínu** < 0,6j/kg/den

obrázek 1 Schéma působení fixní kombinace empagliflozin + metformin

