

Diabetes mellitus



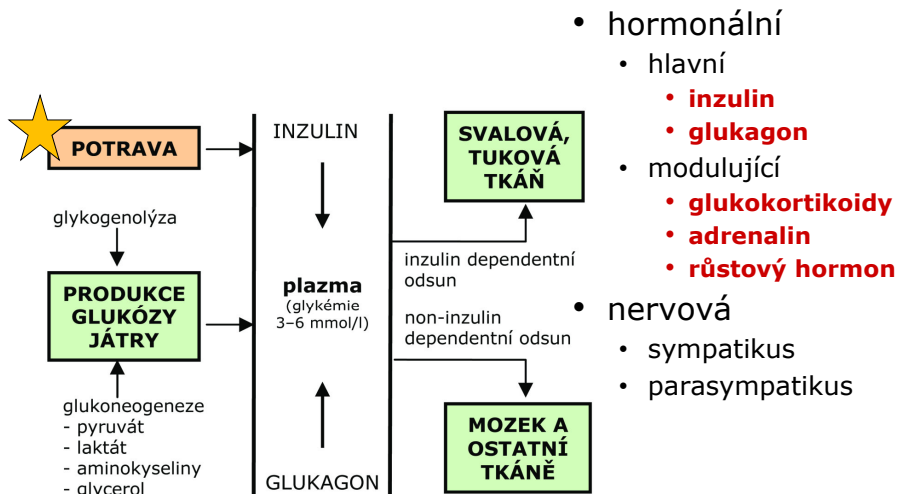
1

Definice DM

- DM je skupina metabolických onemocnění charakterizovaných **hyperglykemií** v důsledku **nedostatečného účinku inzulínu**
 - porucha sekrece inzulínu (absolutní nebo relativní)
 - porucha citlivosti k inzulínu
- extrémně vysoká hladina glykémie může akutně ohrozit člověka na životě
 - hyperosmolarita, dehydratace, porucha pH
- chronická hyperglykemie** vede ke vzniku **pozdních projevů** (= diab. komplikací)
 - sítnice
 - ledviny
 - nervy
 - velké cévy

2

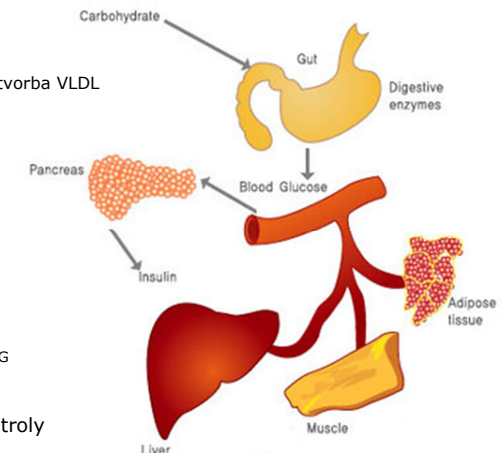
Regulace glykemie



3

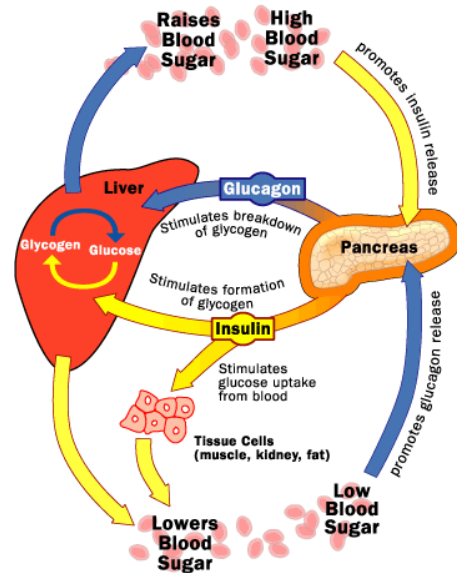
★ Co se děje u zdravého člověka po jídle = inzulín organizuje alokaci a utilizaci makronutrient

- játra**
 - stimulace tvorby glykogenu (do cca 5% váhy jater)
 - ↑ hexokináza, fosfofruktokináza, glykogensyntáza
 - ↓ G-6-P-kináza
 - útlum glukoneogeneze
 - ↓ PEPCCK
 - tvorba tuku
 - ↑ syntéza MK (z acetyl-Co-A) a tvorba VLDL
 - proteosyntéza
 - ↑ transport AK
 - inhibice ketogeneze
- sval**
 - tvorba glykogenu
 - proteosyntéza
 - ↑ transport AK
- tuková tkáň**
 - Glc → glycerol
 - stimulace adipogeneze
 - ↑ aktivity LPL
 - hydrolyzáza VLDL a resyntéza TAG
 - ↓ hormon-senzitivní lipáza
- mozek**
 - inzulín zapojen v signalizaci kontroly apetitu/sytosti



4

Kontraregulace inzulin/glukagon



5

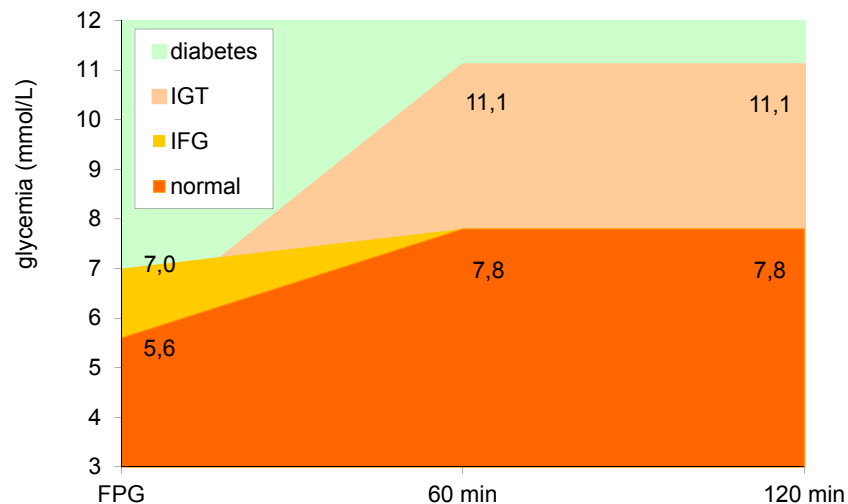
Diagnostika DM, PGT a HGN

- pro diabetes svědčí
 - (1) klasické **symptomy** diabetu + **náhodná glykemie** ≥ 11.1 mmol/l (vše žilní plazma)
 - náhodná = kdykoliv během dne bez ohledu na poslední jídlo
 - symptomy zejm. polyurie a polydipsie
 - (2) **FPG** (fasting plasma glucose) ≥ 7.0 mmol/l
 - nalačno = min. 8 h od posledního jídla
 - (3) **2-h PPG** (postprandial glucose) ≥ 11.1 mmol/l během oGTT
 - oGTT: odběr FPG, pak vypít 75g glukózy rozpuštěné ve vodě, stanovení glykemie za 60 a 120 minut
- porušená glukózová tolerance (PGT, angl. IGT)
 - vyloučení < 7.8 mmol/l
 - 2-h PPG $\geq 7.8 - < 11.1$ mmol/l během oGTT
- porušená (hraniční) glykemie nalačno (HGN, angl. IFG)
 - diabetes vyloučen při FPG ≤ 5.6 mmol/l
 - FPG $\geq 5.6 - < 7$ mmol/l

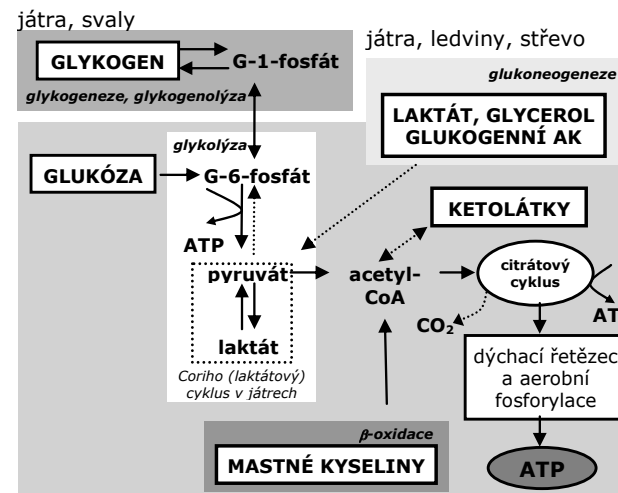


6

Interpretace glykemie



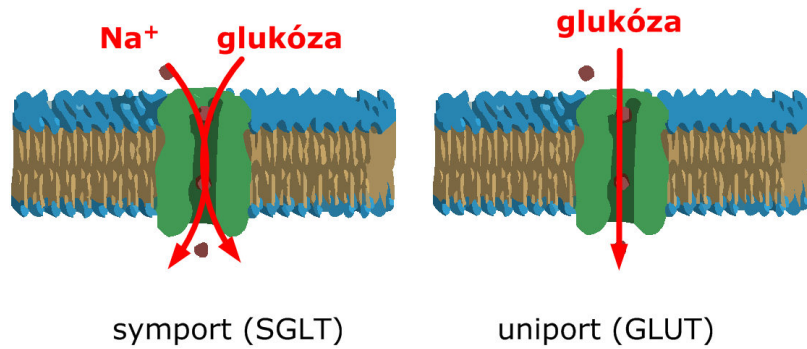
Vzájemné přeměny látek v intermediárním metabolismu



- **zopakovat!!!**
- intermediární metabolismus, citrátový cyklus, ox. fosforylace
- glukoneogeneze není prostým obrácením reakcí glykolýzy
- min. glykolýza je nezbytná pro metabolismus MK (a AK)
- cyklus glukózy a MK (Randlův) ve svalu
- lipolýza
- ketogeneze

8

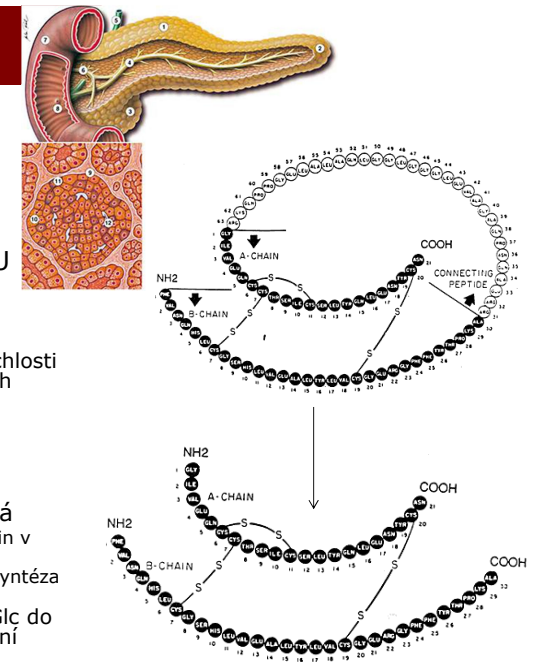
Jak se dostává glukóza do buňky ???



9

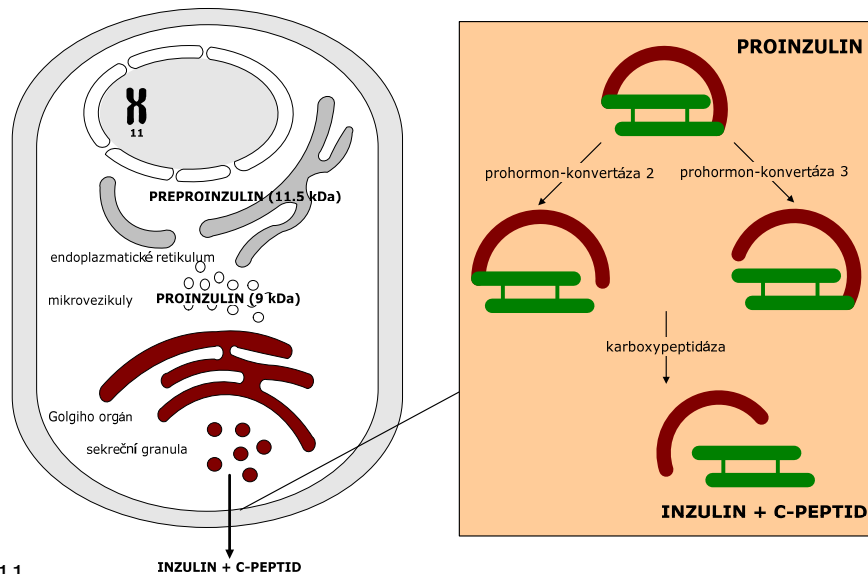
Inzulin

- exocytózou z B-bb LO do portální krve
 - 50% inzulínu (ale ne C-peptidu!!) odbouráno při prvním průchodu játry
- celková denní produkce u zdravého člověka ~20-40 U
 - ~1/2 tvoří **bazální** (postabsorptivní) sekrece = pulzatilní (5-15 min)
 - zásadní pro "vyladění" rychlosti produkce glukózy v játrech (glukoneogeneze) podle okamžité glykemie
 - při poruše hyperglykemie nalačno
 - ~1/2 **stimulovaná** (postprandiální) = bifazická
 - časná fáze (hotový inzulín v sekrečních granulech)
 - pozdní fáze (packing & syntéza de novo)
 - nutná pro norální odsun Glc do inzulín-dependenčních tkání



10

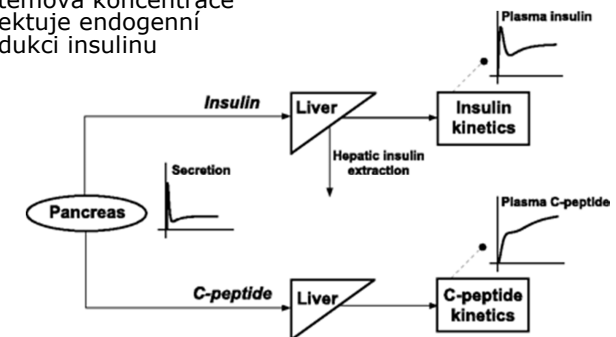
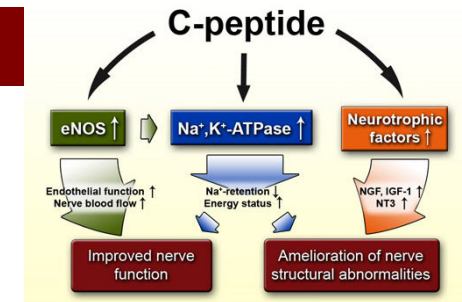
Syntéza inzulínu



11

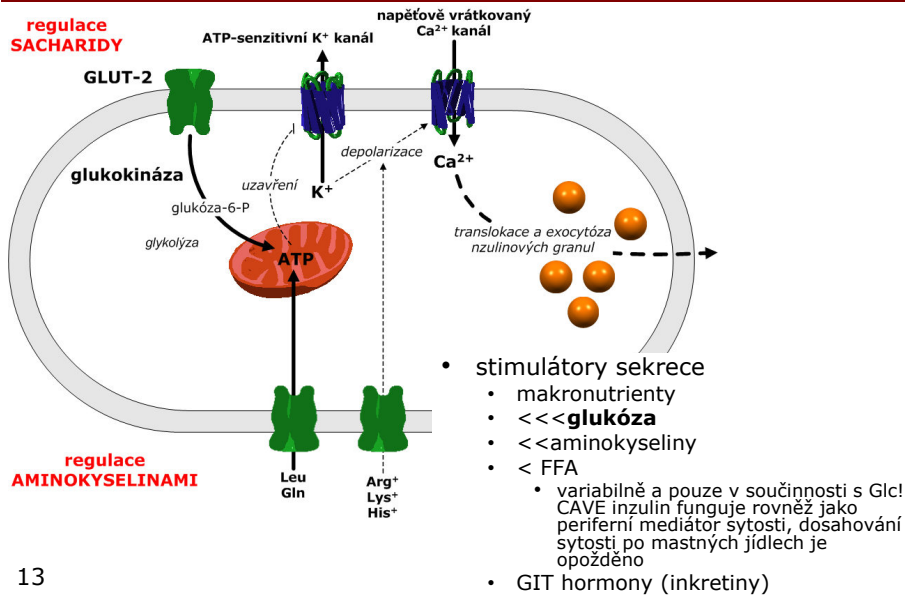
C peptid

- aktivita
 - určité benefiční vaskulární efekty (oxid dusnatý)
- zejm. diagnostické využití
 - ekvimolární inzulínu
 - na rozdíl od inzulínu C-peptid není degradován z portální krve játry
 - systémová koncentrace reflektuje endogenní produkci inzulínu



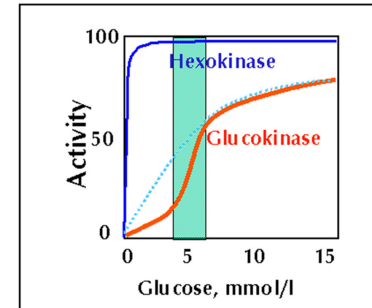
12

Stimulace sekrece inzulínu



13

Hexokináza vs. glukokináza

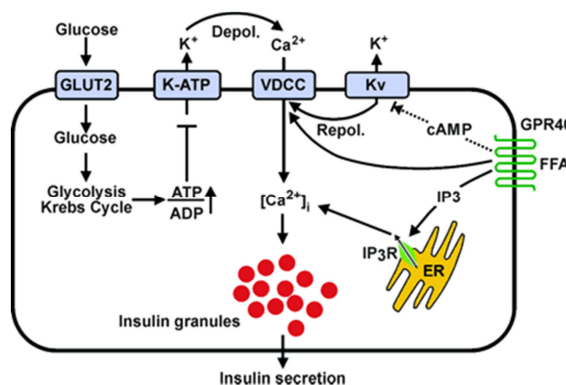


- hexokináza** (ubikvitárně kromě jater a b-buněk pankreatu)
 - activity increases with increased glucose but activity is inhibited by increased G6P
 - levels of enzyme are constitutive
 - only generates ATP when energy is required
- glukokináza** (hepatocyty a b-buňky)
 - is not normally active because its K_m is lower than normal blood glucose levels
 - eating food increases glu in blood, activates glucokinase which converts glu to glycogen and fatty acids
 - activity increases with increased glucose but is not inhibited by increased glu6PO4
 - the levels of the protein are regulated by insulin
 - rate of reaction is driven by substrate-glucose not by demand for product-G6P
 - allows all glu available to be converted to G6P and then if excess present, it is converted to glycogen and from there to triglycerides and fatty acids

14

NEFA a inzulínová sekrece

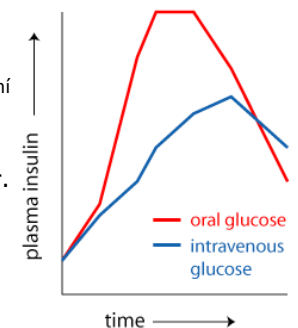
- NEFA vstupují do buněk (vč. B-bb.)
 - přímo difuzí přes membránu (MK s krátkým řetězcem) → metabolizace (oxidace) → ATP ... sekrece inzulínu
 - prostřednictvím receptoru (GPR40) → rovněž potenciace sekrece (viz obrázek)
- ale dlouhodobá expozice NEFA, zejm. nasyceným (palmitát), vede k supresi sekrece inzulínu a zániku B-buněk



15

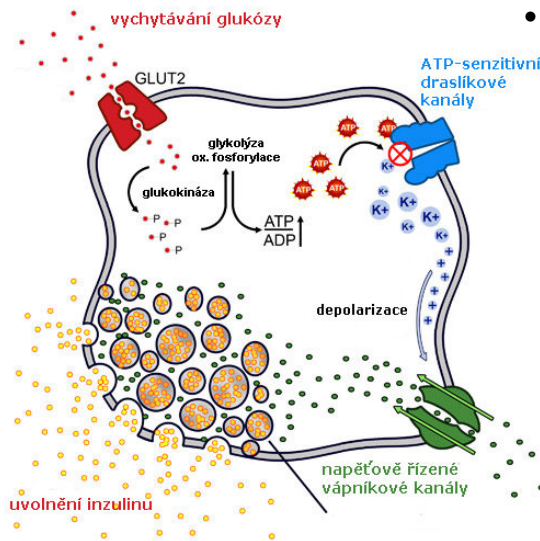
Inkretiny – enteroinzulární osa

- hormon GIT zvyšující sekreci inzulínu ještě před vzestupem glykémie (= **inkretinový efekt**)
 - sekrece inzulínu po orální Glc >> po i.v. Glc
 - při hypoglykémii – pokud je pacient ještě při vědomí – podat Glc per os
- “dopředný” regulační mechanismus – anticipace vzestupu Glc
- 2 hl. inkretinové hormony produkované endokr. bb. tenk. střeva
 - GIP** (glucose-dependent insulinotropic peptide či gastric inhibitory peptide)
 - GLP-1** (glucagon-like peptide-1)
- léčba inkretinovými analogy u T2DM (kvůli opožděnému efektu Glc na stimulaci sekrece Inz)
 - GLP-1 analog - exenatid (GLP-receptor agonista)
 - DPP-4 inhibitory (dipeptyl peptidáza 4 - proteolytická degradace inkretinů) - gliptiny
- zlepšení Glc-stimulované sekrece inzulínu po jídle
- suprese postprandiálního uvolnění glukagonu
- zpomalení vyprazdňování žaludku
- protektce β -bb. před apoptózou



16

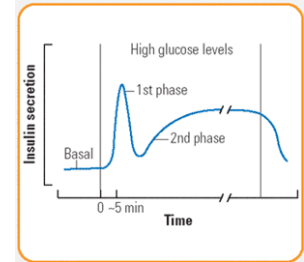
Shrnutí – „glukostat“



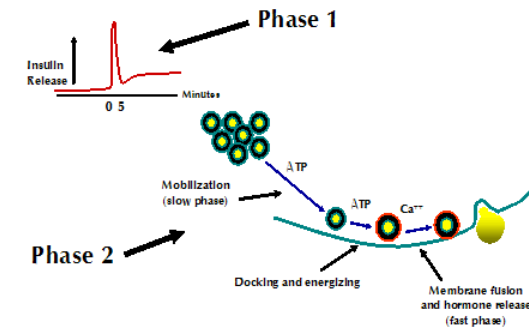
- B-bb. LO
- GLUT2
 - propouští při jakkoliv malém konc. gradientu na rozdíl od GLUT1
- glukokináza
 - allostericky neinhibovatelná na rozdíl od hexokinázy
- ATP-dependenční K⁺ kanál
- napětově řízený Ca²⁺ kanál

Stimulovaná sekrece inzulínu

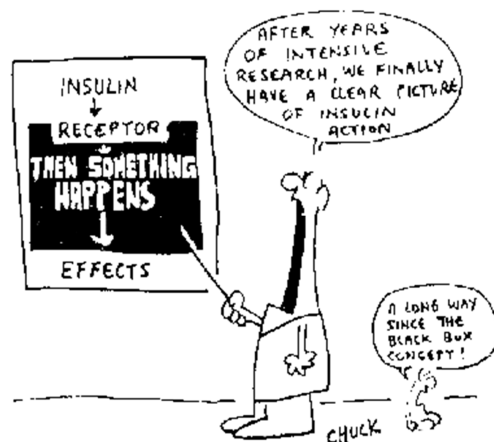
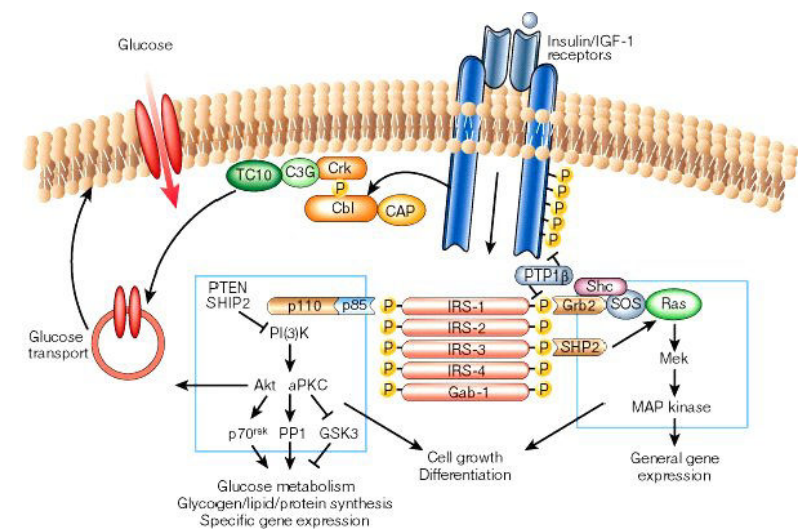
- bifazičnost sekrece inzulínu není zřejmě in vivo tak jednoznačná, záleží hlavně na rychlosti a absolutní velikosti vzestupu glykemie
 1. fáze – Glc/K_{ATP}-dependenční
 2. fáze – ostatní sekretagoga



Insulin Secretion is Biphasic

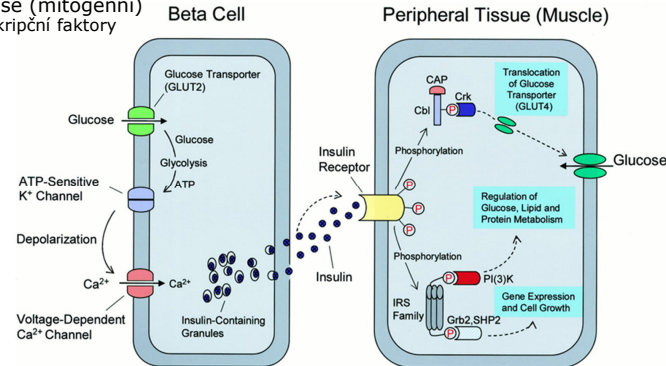


Inzulínový receptor - detail



Inzulínový receptor - simple

- inzulínový receptor je Tyr-kináza
- signální transdukce spočívá v sérii fosforylací intracelulárních proteinů, aktivaci dalších kináz a konečně fosforylací (tj. aktivaci či inhibici) přísl. enzymu
- hlavní efekty v i-dependenčních tkáních
 - (1) ↑ "uptake" glukózy = translokace **GLUT4** (ve svalových a tukových buňkách)
 - (2) metabolický: IRS → PI-3-K → PDK → PKB (=Akt)
 - GSK (glykogen-syntáza-kináza) → ↑ **glykogensyntéza**
 - cAMP fosfodiesteráza → **inhibice lipolýzy**
 - ↓ **glukoneogeneze**
 - (3) ↑ gen. exprese (mitogenní)
 - MAPK → transkripční faktory

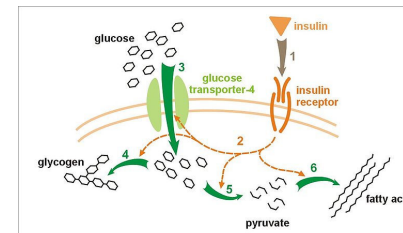


21

Z hlediska působení inzulínu rozeznáváme tkáně:

- inzulín-senzitivní**
 - (1) **kost. svaly a myokard + (2) tuk. tkáň**
- inzulín-insenzitivní**
 - všechny tkáně** (vč. svalů, tuku a jater)

- integrace **GLUT4** do cytopl. membrány
- facil. difuze glc a násl. tvorba zásob

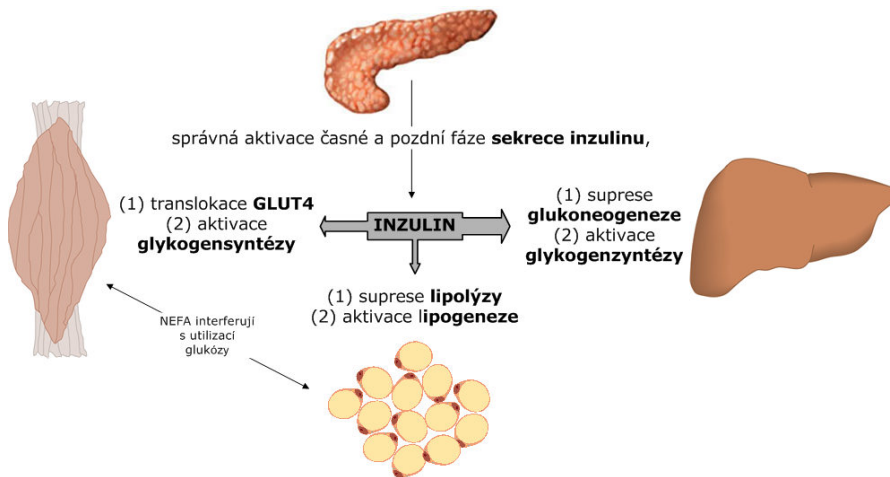


- vychytávání glukózy je realizováno facilitovanou difúzí pomocí **GLUT1, 2, 3, 5, ...** permanentně lokalizovaných v membráně
- transport glukózy tak závisí na
 - koncentračním spádu
 - typu a hustotě transportérů
 - intenzitě glykolýzy

- (3) **játra**
 - metabolické účinky**
 - stimulace glykogenolýzy
 - inhibice glukoneogeneze

22

Souhrn hlavních metabolických efektů inzulínu



23

Patofyziologie DM

- DM je heterogenní syndrom charakterizovaný **hyperglykemií** způsobenou funkční **deficiencí účinku inzulínu**, a to buď v důsledku
 - jeho úplného chybění = absolutního deficitu
 - destrukce β buněk Langerhansových ostrůvků**
 - relativního deficitu
 - pre-receptorová porucha
 - receptorová porucha
 - post-receptorová porucha, tj. inzulínová rezistence v cílové tkáni + sekundární selhání β buněk Langerhansových ostrůvků**
- prevalence DM
 - v celkové populaci cca 5%
 - nad 65 let je to již >20%
 - roste celosvětově

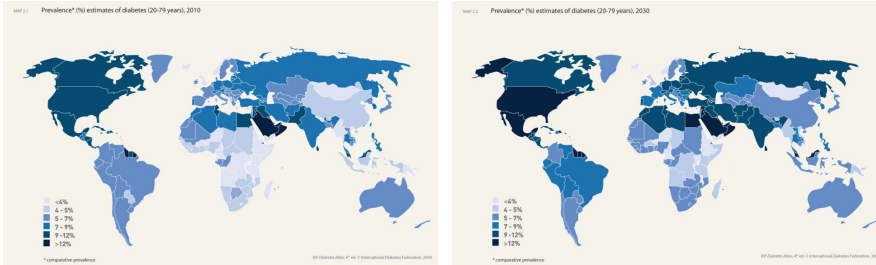
24

Prevalence (%) diabetu (populace 20-79 let)

2010 – 4.3 bil. (ze 7 bil.) lidí
285 mil. diabetiků
0.75 mil. diabetiků v ČR

2030 – 5.6 bil. (z 8.5 bil.) lidí
438 mil. diabetiků
1.2 mil. diabetiků v ČR

30% víc
54% víc
60% víc



25

[IDF Diabetes Atlas, 4th ed. ©International Diabetes Federation, 2009]

Klasifikace DM

1. Diabetes mellitus 1. typu (T1DM) ~5%

2. Diabetes mellitus 2. typu (T2DM) ~90%

3. Jiné specifické typy:

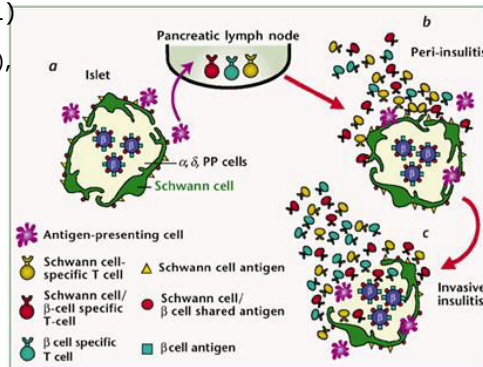
- genetické defekty B-bb
 - monogenní DM typu MODY (1 - 6)
 - mutace mitochondriální DNA
- genetické defekty způsobující inzulínovou rezistenci
 - inzulínová rezistence typu A, leprechaunismus, Rabson-Mendenhallův syndrom, lipofatrofický DM
- nemoci exokrinního pankreatu
 - pankreatitida, tumor pankreatu, cystická fibróza, hemochromatóza
- endokrinopatie
 - Cushingův syndrom, akromegalie, feochromocytom, hypertyreóza aj.
- iatrogenní DM
- jiné genetické syndromy asociované s DM
 - Downův, Klinefelterův, Turnerův syndrom, ...

26

4. Gestační diabetes mellitus

T1DM (dříve IDDM)

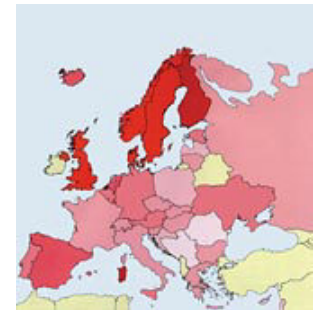
- selektivní **autoimunitní destrukce** β -bb LO u **geneticky disponovaných** jedinců spouštěná faktory prostředí
 - chrom. 6 – HLA II. třídy
 - DR3-DQ2 a DR4-DQ8
 - chrom. 11 – gen pro inzulin
 - délkový polymorfismus
 - v obou případech je důsledkem nedostatečná delece autoreaktivních T-lymfocytů v thymu a tedy **nedostatečné navození imunologické tolerance**
- cytotoxická autoimunita** (Th1) zprostředkovaná T-lymfocyty
 - časné stadium – zánět (insulitida), poté kompletní destrukce β -bb.
 - tvoří se také **protilátky** proti β buňkám (ICA, IAA, GAD)
 - jsou ale pouze markerem insulitidy (mají pouze diagnostický význam)
 - častá asociace T1DM s jinými autoimunitami
 - celiakie
 - thyreopatie
 - Addisonův syndrom



27

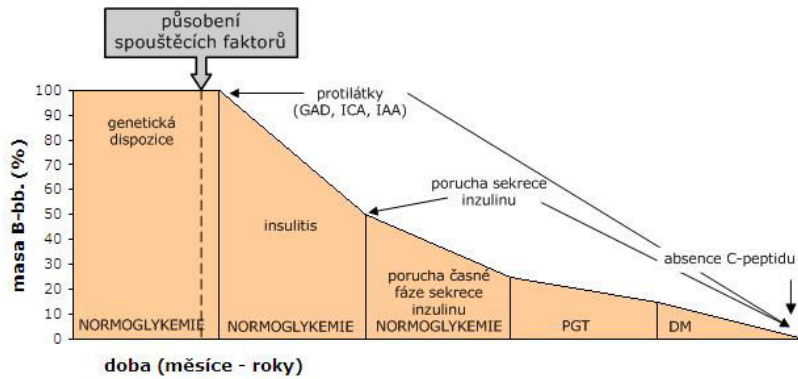
T1DM

- spouštěcí faktory** autoimunity
 - určité zevní faktory – epidemiologická evidence – nárůst meziroční incidence o 3% příliš pro genet. změny
 - virová infekce
 - nejč. zarděnky, spalničky, coxsackie B, CMV, EBV, enteroviry, retroviry
 - mechanismus není jasný
 - cytolytické (@ sekvestrace antigenů)
 - vytvoření neoantigenů
 - molekulární mimikry nebo superantigeny
 - dieta – časná expozice cizorodým proteinům, zejm. proteiny kravského mléka (bovinní inzulin)
 - funguje také experimentálně u BB krysy
 - geografické – ↓ vitamin D (vysvětlení **severojižního gradientu**?)
 - toxiny (dieta, voda, bakterie)
 - gluten???
 - dynamika
 - manifestace obvykle **v dětství**
 - v naprosté většině případů autoimunita dokončena, absolutní **závislost na exogenním inzulinu**



28

Dynamika T1DM



29

T2DM resp. citlivost k inzulinu

- inzulinová senzitivita = jaký efekt na glykémii vyvolá určitá dávka inzulinu
- spojitá veličina s interindividuální variabilitou
- dá se testovat:
 - hyperinzulinemický euglykemický clamp
 - počítané indexy (na zákl. vztahu glykémie a inzulinémie nalačno nebo při oGTT) – např. HOMA, QUICKI, ...
- mění se u celé řady stavů = **inzulinová rezistence**
 - fyziologicky v těhotenství a při zánětu
 - patologicky např. při obezitě, některých endokrinnopatiích aj.
- pokud by bylo možné rostoucí inzulinovou rezistencí nekonečně kompenzovat rostoucí sekrecí inzulinu, nikdy by nedošlo k vzestupu glykémie**
 - ale kapacita kompenzatorně zvyšovat sekreci inzulinu b-buňkami je zjevně omezená



30

Od inzulinové rezistence k T2DM

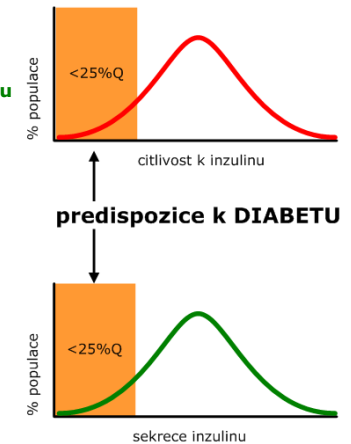
- IR = dané množství inzulinu vyvolá nižší než očekávanou odpověď cílových tkání
- příčiny
 - vrozené
 - (pre-, post- a receptorové)
 - získané
 - stárnutí
 - nedostatek nebo absence fyzické aktivity
 - dieta bohatá na tuky a jednoduché sacharidy
 - vyšší hladina volných mastných kyselin (lipotoxicita)
 - u diabetiků nebo prediabetiků hyperglykémie (glukotoxicita pro β buňky)

Prereceptorové	Receptorové	Postreceptorové
mutace genu pro inzulin	snížené množství receptorů	různé defekty v transdukcí signálu
protilátky proti inzulinu (vrozené, získané)	snížená vazba inzulinu na receptor	mutace GLUT4
akcelerovaná degradace inzulinu	receptor blokující protilátky	
	mutace genů pro inzulinový receptor	

31

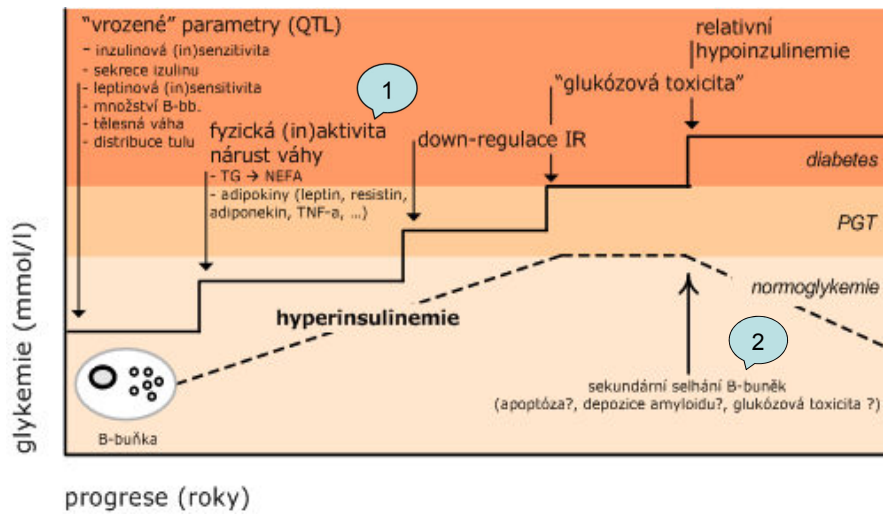
T2DM (dříve NIDDM)

- základní patofyziologickým faktorem T2DM je nerovnováha mezi sekrecí a účinkem inzulinu
 - při manifestním T2DM je současně přítomná inzulinová rezistence a porucha sekrece inzulinu**
- co je první - "slepice" nebo "vejce" ???
 - inz. rezistence
 - vrozená složka – soubor "nevýhodných" gen. variant (tzv. "střádavý genotyp")
 - získaná složka
 - kompetice glukózy a NEFA!!! (dieta)
 - efekt adipokinů z tukové tkáně (obezita)
 - ↓ mobilizace GLUT4 při fyzické inaktivitě
 - inz. sekrece
 - vrozená složka
 - menší množství B-bb. (~20-40%)
 - porucha první fáze sekrece inzulinu (~80% redukce)
 - získaná složka
 - gluko- a lipotoxicita pro B-bb.
- komplexní nemoc se vším všudy
 - genetická dispozice
 - familiární agregace, neúplná penetrance, polygenní dědičnost, ...
 - významný efekt faktorů zevního prostředí!!!
- manifestace ve stř. a vyšším věku
- 3290% jedinců obézních – metabolický syndrom**



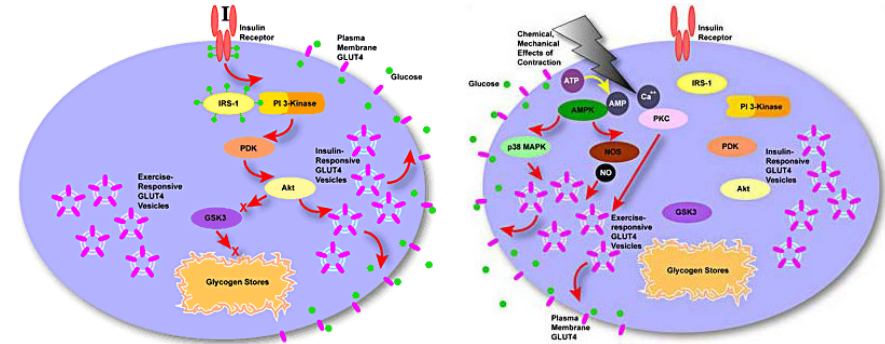
3290% jedinců obézních – metabolický syndrom

Dynamika T2DM



33

1 Inzulín- a "sport"-dependentní translokace GLUT4

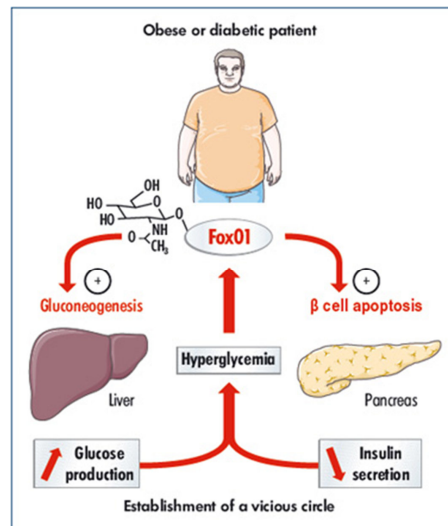


- 2 intracelulární "pooly" GLUT4
 - inzulín-dependentní (viz kaskáda Inz-receptoru)
 - Ca^{2+} / NO / AMPK?-dependentní
 - tento mechanismus zodpovídá za zlepšení inzulínové senzitivity u fyzicky aktivních jedinců

34

2 Sekundární selhání β buněk

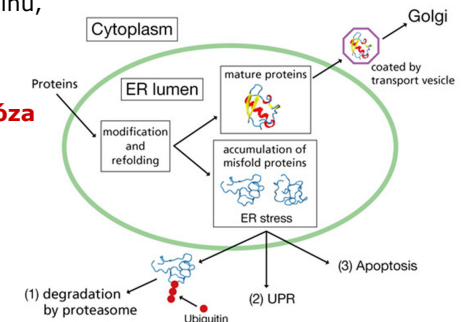
- hyperglykemie indukuje
 - oxidativní stres
 - stres endoplasmatického retikula (viz dále)
- lipotoxicita
 - krátkodobé zvýšení volných mastných kyselin (NEFA) stimuluje sekreci inzulinu
 - dlouhodobě vysoká koncentrace NEFA (které provází manifestní DM), zejm. nasycených (palmitát), vede k supresi sekrece inzulinu a zániku B-buněk
 - ↑ ceramid → apoptóza



35

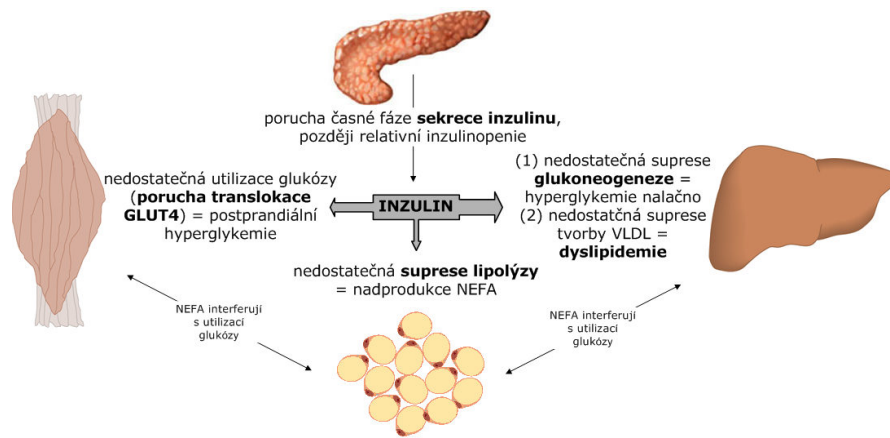
Stres endoplazmatického retikula

- organela, kde dochází k posttranslačním modifikacím proteinů, oligomerizaci, skládání (foldingu), ...
- soubor všech možných vlivů, které vyvádějí ER z homeostázy, což se projeví zejména hromaděním proteinů, které neprošli „foldingem“
 - vč. inzulínu v β-buňkách
- jako odezva se spustí signální dráhy, které se souhrnně označují jako **unfolded protein response (UPR)**
 - výsledkem je **zpomalení translace mRNA**, degradace malfoldovaných proteinů, zvýšení exprese chaperonových genů a udržení oxidativního prostředí v ER
 - v případě selhání regulačních mechanismů je spuštěna **apoptóza**



36

Patogeneze rozvinutého T2DM



37

Další typy DM

- **LADA** (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) = **slow-onset T1DM**
 - diagnóza > 30 let věku, zpravidla mylně jako T2DM
 - zpočátku dobře kontrolovatelný dietou a PAD, nevede k diabetické ketoacidóze
 - postupně však závislost na inzulínu (měsíce – 1 rok)
 - pozitivní protilátky (autoimunita), nízký C-peptid
 - negativní rodinná anamnéza T2DM
- **MODY** (Maturity-onset diabetes of the young) – cca 5% T2DM
 - skupina **monogenních** diabetů s familiárním výskytem a dobře definovaným mendelistským způsobem dědičnosti (zpravidla AD), časnou manifestací (dětství, adolescence či časná dospělost) a bez vztahu k obezitě
 - cca 6 typů (MODY1-6)
 - patofyziologie: geneticky podmíněná **dysfunkce β-buněk** ale dlouhodobě měřitelný C-peptid bez známek autoimunity
 - dvě podskupiny
 - MODY v důsledku mutací v **glukokináze** (MODY2)
 - glukokináza = "glukózový senzor" (vázne uvolňování a produkce inzulínu)
 - lehčí forma bez výrazného rizika pozdních komplikací
 - MODY v důsledku mutací v **transkripčních faktorech** (ostatních 5 typů)
 - těžké defekty β-buněk progresivně vedoucí k diabetu se závažnými pozdními následky
 - postižena glukózou stimulovaná tvorba a uvolnění inzulínu a proliferace a diferenciace β-buněk

MODY	lokus	gen	produkt	prim. defekt	závažnost	komplikace
1	20q	<i>HNF4A</i>	hepatocyte nuclear factor-4α	pankreas	vysoká	časté
2	7p	<i>GCK</i>	glukokináza	pankreas/játra	mírná	vzácně
3	12q	<i>TCF1 (HNF1A)</i>	hepatocyte nuclear factor-1α	pankreas/ledviny	vysoká	časté
4	13q	<i>IPF1</i>	insulin promoter factor-1	pankreas	vysoká	?
5	17q	<i>TCF2 (HNF4B)</i>	hepatocyte nuclear factor-1β	pankreas/ledviny	vysoká	renální
6	2q32	<i>NEUROD1</i>	NEUROD1	pankreas	vysoká	?

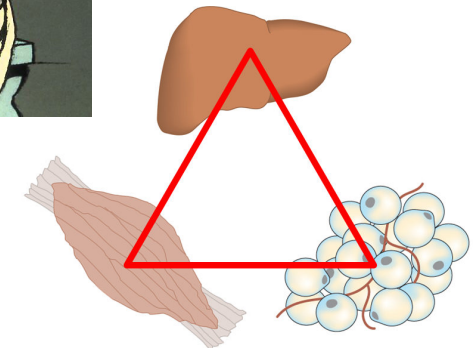
Shrnutí - základní charakteristiky T1DM, T2DM a MODY



	T1DM	T2DM	MODY
Nástup	mládí (výjimečně v dospělosti LADA)	dospělost	mládí
Gen. predispozice	ano (oligogenní)	ano (polygenní)	ano (monogenní)
Klinická manifestace	často akutní	pozvolná či náhodné zjištění	pozvolná
Autoimunitní proces	ano	ne	ne
Inzulinová rezistence	ne	ano	ne
Závislost na inzulínu	ano	ne	ne
Spojení s obezitou	ne	ano	ne

39

Diabetický "triumvirát" ???



40

Akutní manifestace a dlouhodobé důsledky (komplikace) diabetu



41

Jaký efekt má rostoucí hladina glukózy v plazmě ???

OSMOLARITA = 2 Na^+ + urea + glukóza

$$275 - 295 = 2 \times 140 + 2.5 + 5$$

$$> 300 = 2 \times 140 + 2.5 + 35$$

42

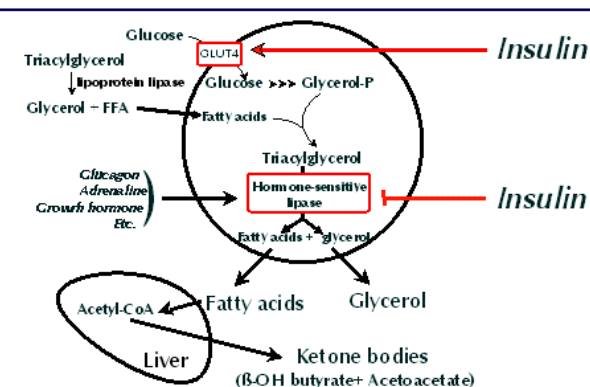
Klinický obraz manifestního DM

- důsledkem vzestupu **osmolarity** krve, **osmotické diurézy** a **dehydratace**
 - klasické příznaky
 - polyurie (nokturie)
 - žízeň
 - polydipsie
 - únavnost a malátnost
 - přechodné poruchy zrakové ostrosti
 - další příznaky
 - časté infekce močového ústrojí a kůže
 - zvýšená kazivost chrupu a paradentóza
- extrémní **hyperglykemie** ($>40 \text{ mmol/l}$, osmolalita $>350 \text{ mosmol/l}$)
 - diabetická ketoacidóza**
 - hyperketonemie, metabolická acidóza a hyperglykemie
 - hyperosmolární neketoacidotická hyperglykemie**
 - hyperglykemie, dehydratace a prerenální uremie bez výrazné ketoacidózy
 - laktátová acidóza**
 - terapii biguanidy (typ perorálních antidiabetik)
 - přidruženými hypoxickými stavy (sepsa, šok, srdeční selhání)

43

Diabetická ketoacidóza

Insulin action in adipocytes and ketogenesis in liver



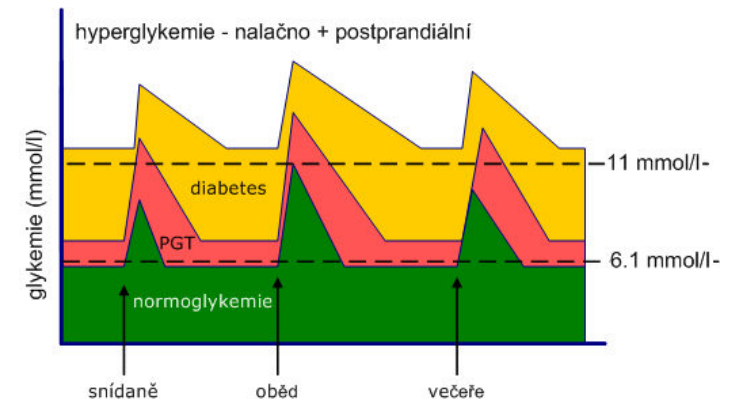
44

Pozdní projevy (komplikace)

- mikrovaskulární – specifické
 - diabetická retinopatie
 - diabetická nefropatie
 - diabetická neuropatie
 - senzorycká, motorická, autonomní
- makrovaskulární – nespecifické
 - akcelerace nemoci velkých tepen
 - ICHS, ICHDK, COM
- kombinované
 - diabetická noha
- další
 - parodontitida, katarakta, glaukom, makulární edém

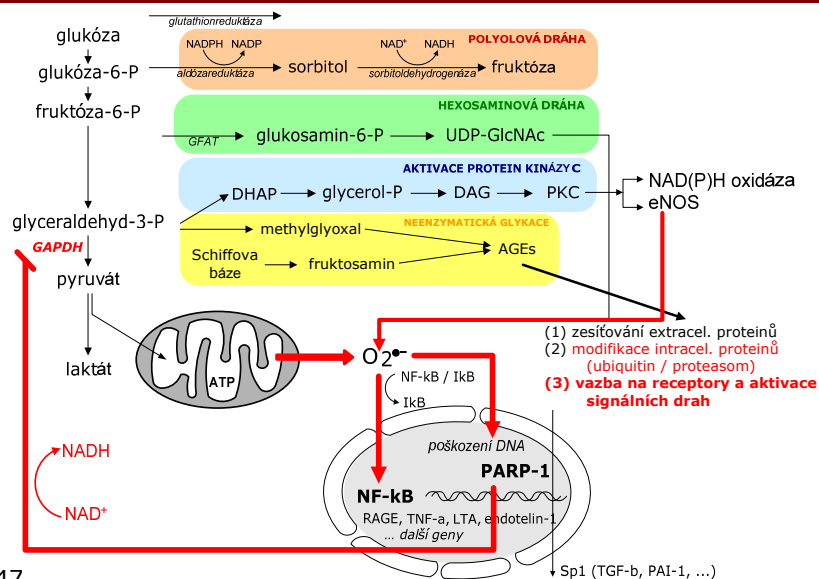
45

Chronická hyperglykemie



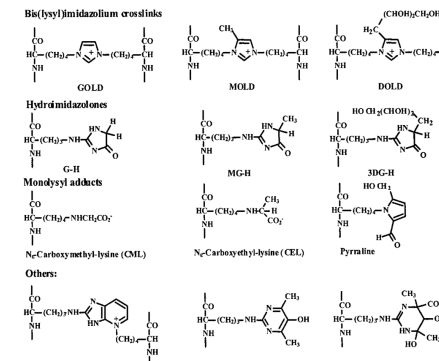
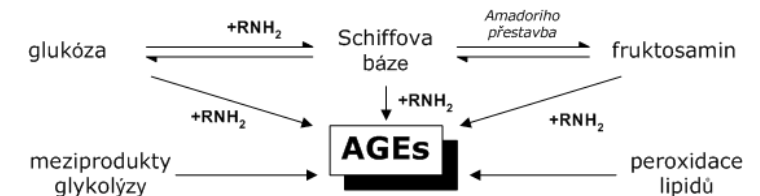
46

Patogeneze komplikací



47

Pokročilé produkty glykace (AGEs)



- zesíťování extracelulárních proteinů
- modifikace intracelulárních proteinů a DNA
 - ubiquitin/proteasom
- vazba na receptory a aktivace signálních drah

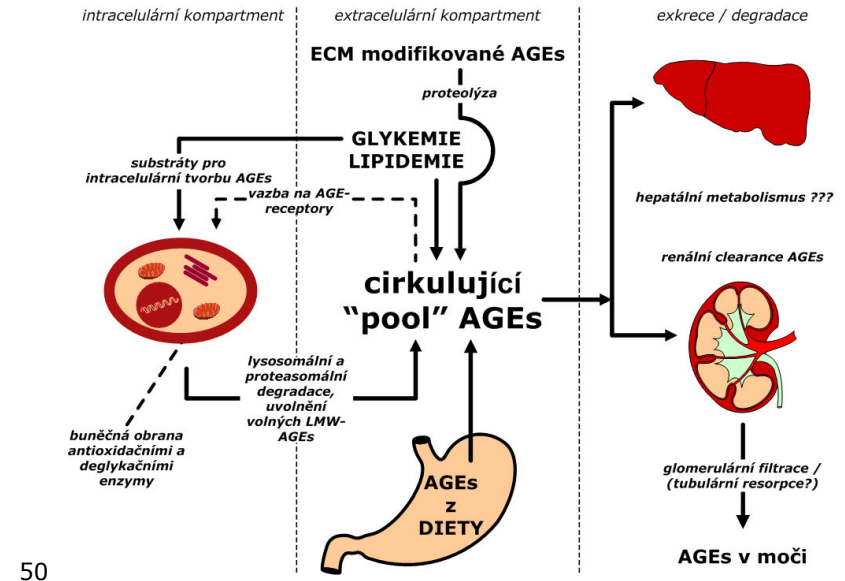
Maillardova reakce – AGEs v



- AGEs jsou podobné produktům Maillardovy reakce (MRP) vznikajícím při tepelné úpravě potravin
 - cukr + bílkovina
- Louis Camille Maillard (1878 - 1936)
 - popsal reakce probíhající při tepelné úpravě potravy ("browning"), která vede k tvorbě MRP (=AGEs)
 - ovlivňují chuťové vlastnosti, vzhled, vůni, životnost
 - biologické vlastnosti MRP
 - pozitivní – melanoidiny, polyfenoly
 - negativní – akrolein (karcinogen)



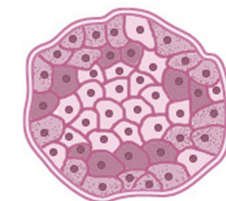
Kinetika AGEs v organismu



50



51

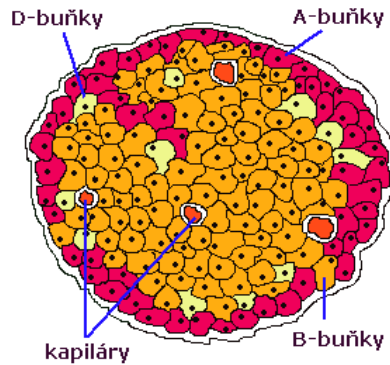


A- cells Glucagon
 D- cells Somatostatin
 B- cells Insulin

DALŠÍ ENDOKRINOPATIE VE VZTAHU K LANGERHANSOVÝM OSTRŮVKŮM

52

Langerhansovy ostrůvky



- nejvíce v ocasu pankreatu
- bohatě vaskularizováni
 - krev do v. portae
 - inervováni sympatikem a parasympatikem
- A (α)-bb.
 - glukagon
 - GLP-1 a GLP-2
- B (β)-bb.
 - inzulín
 - amylin
- D (δ)-bb.
 - somatostatin
 - gastrin
 - VIP
- F-bb.
 - pankreatický polypeptid

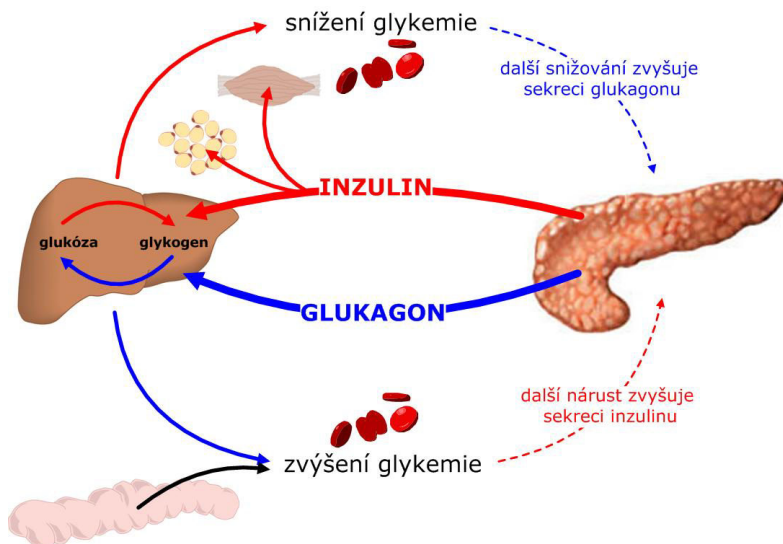
53

Glukagon

- pre-proglukagon v A-bb. LO a GIT
 - konverze na glukagon v LO
 - konverze na GLP-1 a GLP-2 v GIT
 - stimulují vylučování inzulínu
- sekrece stimulována
 - AK v potravě, katecholaminy, glukokortikoidy
- efekty – především v játrech
 - \uparrow glykogenolýzy, oxidace MK, glukoneogeneze, ketogeneze

54

Kontraregulace inzulín/glukagon



55

Endokrinopatie LO

- nedostatečná produkce hormonů
 - diabetes mellitus
 - absolutní deficit (T1DM)
 - relativní deficit (T2DM)
 - další typy DM
- nadbytek hormonů
 - inzulínom
 - opakované hypoglykemie
 - glukagonom
 - hyperglykemie
 - somatostatinom
 - VIPom
 - MEN1

56