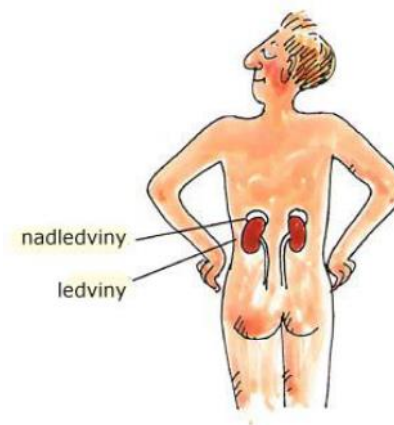
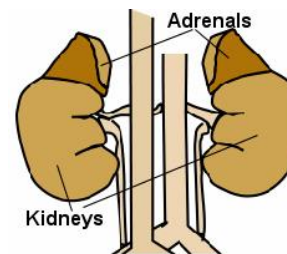


# Patofyziologie endokrinního systému III

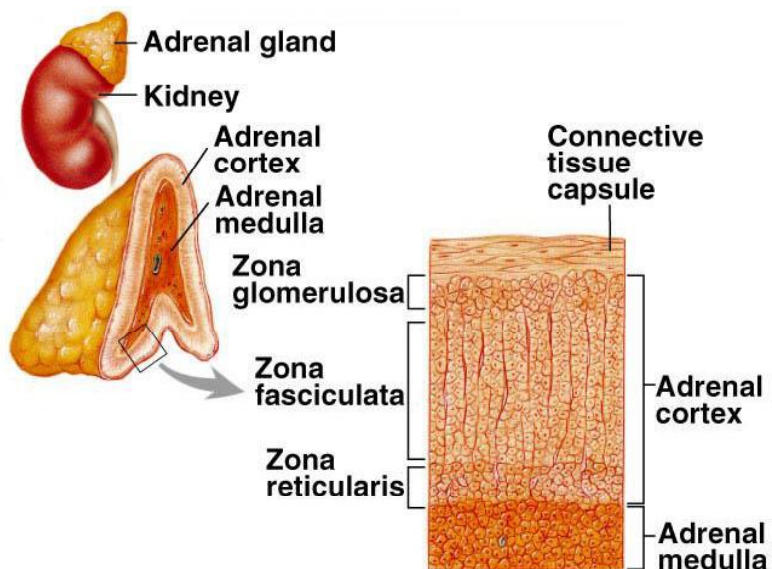
Nadledviny, štítná žláza a endokrinní pankreas (mimo diabetes)



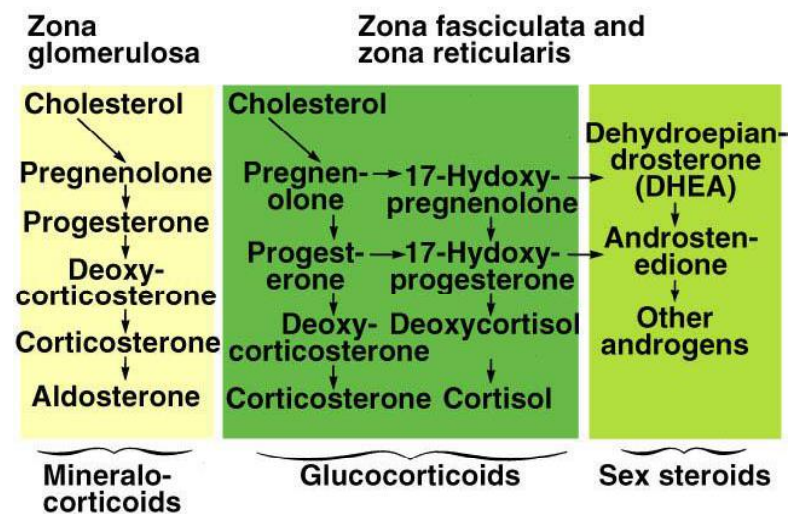
# Nadledviny



## Anatomie, histologie, fyziologie



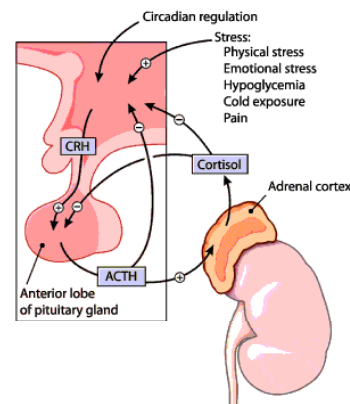
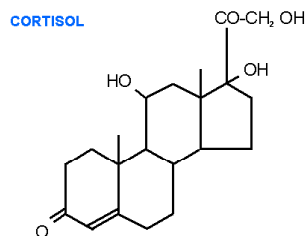
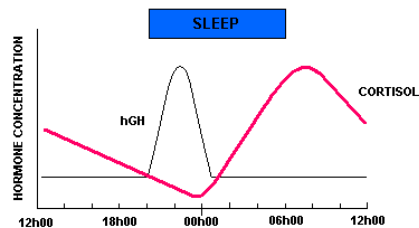
## Hormony kůry nadledvin



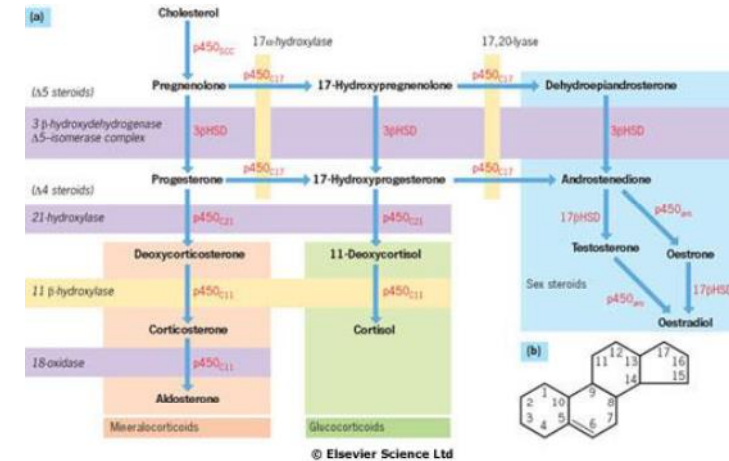
# Hormony kůry nadledvin

- regulace bazálního metabolismu, kr. tlaku a zákl. součást adaptace na stres (GC)
- udržení objemu a rovnováhy Na<sup>+</sup> a K<sup>+</sup> (MC)
- acidobazická rovnováha – exkrece H<sup>+</sup> a NH<sub>4</sub><sup>+</sup> (MC)
- biologické efekty se do značné míry překrývají
  - efekt na gen. expresi prostřednictvím HRE
    - sekvenční homologie

## Kortizol - profil & regulace

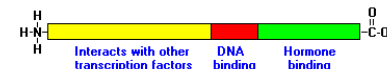
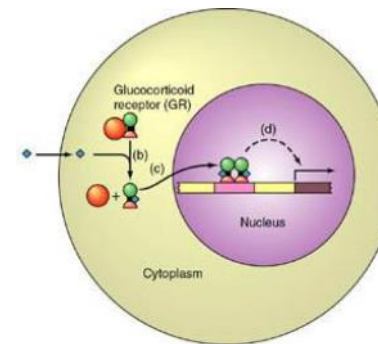


# Biosyntéza steroidů



- p450 enzymy jsou lokalizovány v mitochondriích, každá katalyzuje několik kroků
- 3βHSD (hydroxysteroid dehydrogenáza) je lokalizována v cytoplasmě ve vazbě na endoplasmatické retikulum
- 17βHSD a p450aro jsou exprimovány zejm. v gonádách

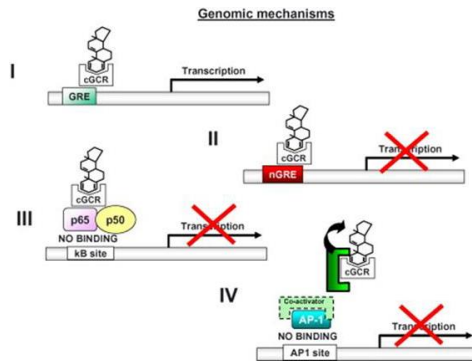
## Steroidní receptor



- aktivace receptoru
  - konformační změny a uvolnění z inhibičního komplexu s Hsp90, 56, 70
  - homodimerizace
- vazba na hormon-responsivní elementy (HRE)
  - krátké specifické sekvence DNA v promotorech
  - fosforylace
- indukce transkripce
  - vazba na HRE usnadňuje vazbu TF na TATA box
    - komplex hormon-receptor-HRE tedy funguje jako **enhancer**

# Účinek GK – genomické efekty

- většina metabolických účinků GK je realizována genomicky
  - aktivace receptoru
    - po vazbě GK v cytoplasmě nastává konformační změna a uvolnění z inhibičního komplexu s Hsp → translokace do jádra a homodimerisace
  - efekty:
    - (1) **transaktivace** = vazba na GRE
      - krátké specifické sekvence DNA (promotory genů) → transkripce [I]
    - (2) **transreprese** = vazba na negativní GRE (nGRE) [III], interakce s jinými TF [III] nebo jejich koaktivátory [IV]
      - represe transkripce nebo blokáda působení TF (např. AP-1, NFκB, ...)
  - sled událostí po vazbě GK an receptory trvá min. 20-30min – pozdní efekty ve srovnání s peptidovými hormony nebo non-genomickými účinky GK
  - afinita steroidních receptorů (pro GK, aldosteron, estradiol) není specifická!!
    - např. GK se pohotově váží MR v mozku, v ledvině ale ne (degradace)



# Metabolické efekty GK – zvýšený obrat volných a skladovaných substrátů

Tkáň/orgán	Fyziologické efekty	Důsledky nadprodukce
Játra	↑ <b>Jaterní glukoneogeneze</b> (↑ Glc) (stimulace klíč. enzymů – pyruvátkarboxyláza, PEPCK, G6Páza)	porucha glukózové tolerance/diabetes mellitus
	<b>jaterní lipogeneze</b> (↑ MK a VLDL) (stimulace klíč. enzymů acetyl-CoA-karboxyláza a syntetáza MK)	steatóza/steatohepatitida
Tuková tkáň	↑ <b>lipolýza v subkutánní tuk. tkáni</b> (↑ VMK) (aktivace HSL a inhibice LPL)	insulinová rezistence ve svalu (kompetice VMK s Glc o oxidaci)
	↓ <b>vychytávání Glc</b> (down-regulace IRS, inhibice PI3K, Glut4 translokace aj.)	insulinová rezistence v důsledku interference s post-receptorovou signalizací v insulinu
	↑ <b>diferenciace adipocytů viscerální tuk. tkáně</b> (exprese GR a 11βHSD1 je rozdílná v podkožní a viscerální tuk. tkáni)	trunkální (abdominální) obezita, metabolický syndrom
Kosterní sval	↓ <b>vychytávání Glc</b> (down-regulace IRS, inhibice PI3K, Glut4 translokace aj.)	insulinová rezistence v důsledku interference s post-receptorovou signalizací v insulinu
	↑ <b>proteolýza, ↓ proteosyntéza</b> (↑ AK) (protisměrný efekt k IGF, aktivace ubiquitin/proteasom degradace, ↑ myostatin a glutamin syntetáza)	svalová atrofie, slabost, steroidní myopatie (totéž kost – osteoporóza)
Pankreas (β bb.)	↓ <b>sekrece insulinu</b> (suprese GLUT2 a K <sup>+</sup> kanálů, apoptóza)	porucha glukózové tolerance/diabetes mellitus

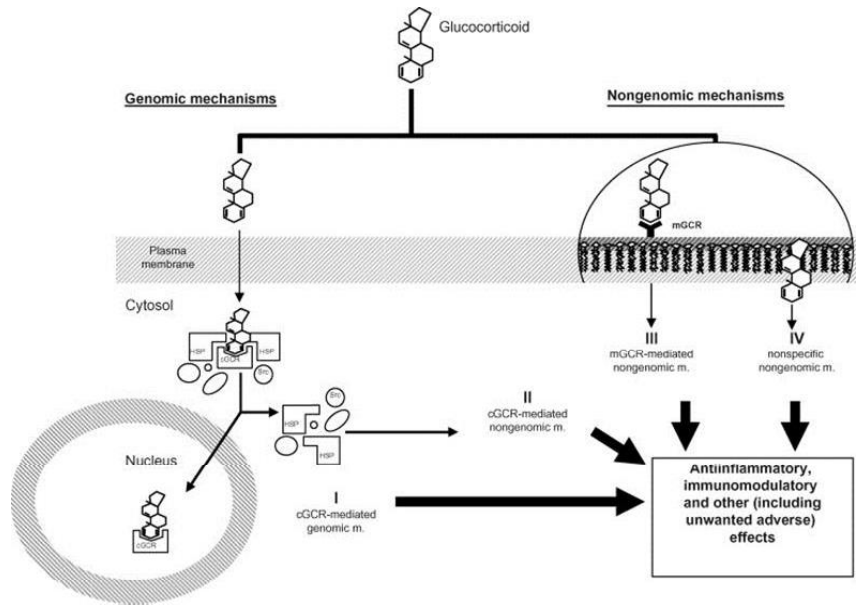
# Další fyziologické efekty GC

- Gastrointestinální trakt
  - ↓ vstřebávání kalcia, ↓ tvorba žaludečního hlenu (↓ prostaglandiny)
    - osteoporóza, žaludeční vřed
- Imunitní systém (protizánětlivé účinky)
  - ↓ cvtokiny a lymfokiny, prostaglandiny, histamin; ↓ počtu lymfocytů a ↑ granulocytů
    - imunosuprese
- Oběhový systém
  - ↑ srd. výdeje a perif. rezistence
    - hypertenze
- Ledviny
  - ↑ glom. filtrace, ↑ retence Na
- Chování
  - nejasný mechanismus
    - deprese, psychózy
- Embryonální a neonatální vývoj
  - surfaktant a dozrávání plis fétu; indukce jaterních a gastrointestinálních enzymů
    - nezralost plic novorozenců

# Mechanismus působení GK na imunitní systém

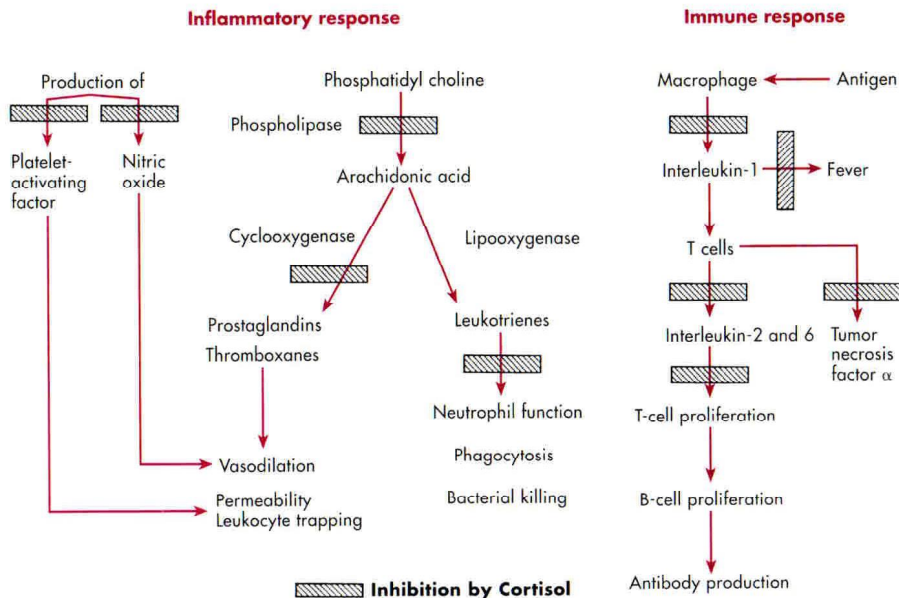
- viz obrázky dále
- (A) genomické efekty [I]
  - transaktivace a transreprese celé řady proteinů zúčastněných v imunitních reakcích
- (B) non-genomické efekty – celá řada efektů je tak rychlých, že se nedá vysvětlit genomickými efekty
  - sekvestrace proteinů cGR [II]
    - např. kináz (MAPK) → blokáda jejich působení
  - mGR [III] – multi-proteinové komplexy s jinými membránovými receptory → blokáda působení
    - např. růstové faktory
    - alternativně, indukce apoptózy
  - přímá interakce GK s buněčnými membránami [IV] → interkalace do membrány → stabilizace
    - inhibice Na/Ca výměníku
    - “proton leak” v mitochondriích → pokles ATP
      - ↓ ATP-dependentních procesů v imunitním systému (cytokineze, migrace, fagocytóza, prezentace antigenu, syntéza protilátek, cytotoxicita, ...)

# Shrnutí GK a imunitní systém



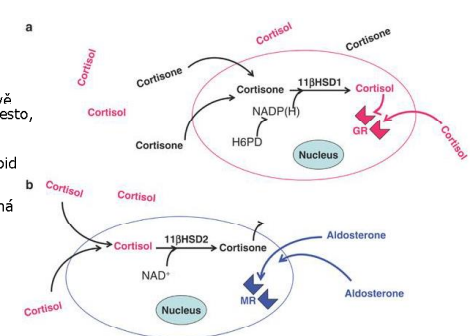
Efekt GK na buňky imunitního systému	
Monocyty / makrofágy	↓ počet cirkulujících bb. (↓ myelopoéza, ↓ uvolňování) ↓ exprese MHC-II molekul a Fc receptorů ↓ syntéza pro-zánětlivých cytokinů (např. IL-1, -2, -6, TNFα) a prostaglandinů
T lymfocyty	↓ počet cirkulujících bb. (apoptóza, redistribuce) ↓ produkce a účinek IL-2
Granulocyty	↑ počet cirkulujících neutrofilů ↓ počet cirkulujících bazofilů a eosinofilů
Endotelové bb.	↓ cévní permeabilita ↓ exprese of adhezních molekul ↓ produkce IL-1 a prostaglandinů
Fibroblasty	↓ proliferace ↓ produkce fibronektinu a prostaglandinů

## Shrnutí – efekt GK na imunitu

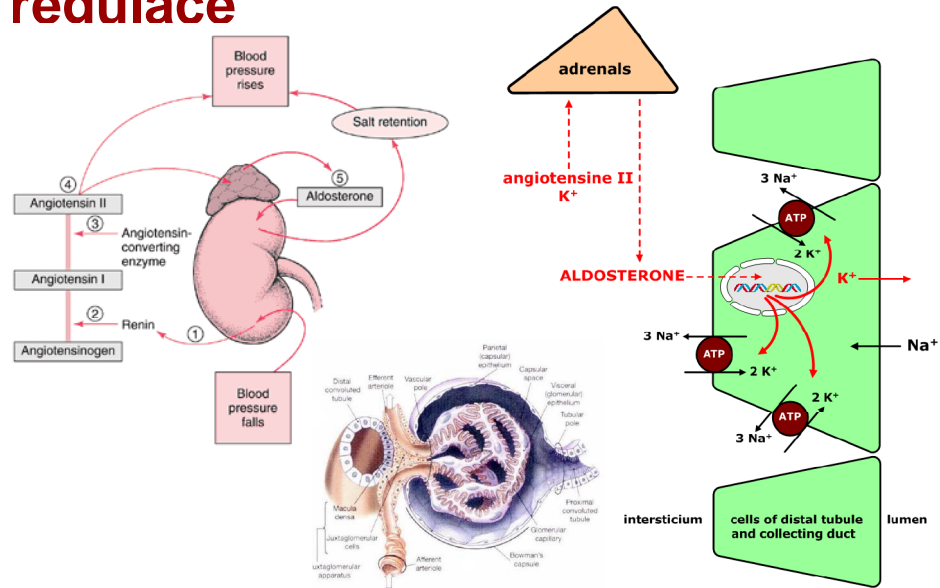


## Periferní modulace dodávky GK

- prostřednictvím enzymů katalyzujících konverzi aktivní a neaktivní formy GK
- (a) **11β hydroxysteroid dehydrogenáza typu 1 (11βHSD1)**
  - působí jako reduktáza, regeneruje kortizol z kortisonu → ↑ intracelulární koncentraci kortizolu
    - zejm. v játrech a tukové tkáni
    - 11βHSD1 je vyšší v ve viscerálním než podkožním tuku → viscerální tuk je tedy flexibilnějším poolom energie, ale zase je citlivěji suprimovatelná (což hraje roli v rozvoji abdominální obezity u Cushingova syndromu)
  - ko-lokalizována s GR (v játrech a tuk. tkáni) a tak lokálně amplifikuje efekt kortizolu
    - 11βHSD1 overexprese u myši vede k obezitě, zatímco 11βHSD1 knock-out myši jsou rezistentní k obezitě i při přejídání
    - tkáňově-specifické inhibitory 11βHSD1 by mohly být terapeuticky využitelné u metabolického syndromu a obezity
  - patologie spojené s 11βHSD1
    - Cushingův syndrom – vyšší exprese 11βHSD1 ve visc. tuku, ale zároveň vyšší suprese GK vede k převaze lipolýzy v podkožním tuku a jeho kumulaci ve viscerálním
    - kongenitální deficit 11βHSD1 (apparent cortison reductase deficiency) → kompenzační aktivace HPA osy → nadbytek adrenálních androgenů → oligomenorea, hirsutismus u žen
    - overexprese 11βHSD1 v subkutánním tuku (kongenitální nebo získaná) vede k lipodystrofii
    - deficit 11βHSD1 hraje roli v patogenezi syndromu polycystických ovarií (PCOS) → kompenzační aktivace HPA osy → hyperandrogenismus → oligomenorea, hirsutismus, cystická ovaria
  - regulace: hladovění, kortisol, další hormony
- (b) **11β hydroxysteroid dehydrogenáza typu 2 (11βHSD2)**
  - působí jako dehydrogenáza, degraduje kortizol na kortison → ↓ intracel. koncentraci kortizolu
    - zejm. v ledvině = degradaci kortizolu umožňuje tkáňově specificky preferenční působení aldosteronu na MR i přesto, že konc. plazm. kortizolu >>> aldosteronu
  - patologie spojené s 11βHSD2
    - kongenitální deficit 11βHSD2 (apparent mineralocorticoid excess) → monogenní forma hypertenze
    - 11βHSD1 je exprimována v placentě (udržuje nižší hladiny kortizolu ve fetální cirkulaci) – deficit napomáhá některým těhotenským komplikacím (preeclampsie, IUGR, ...) a možná hraje roli při tzv. 'fetálním či metabolickém programování'



# Mineralokortikoidy – efekty a regulace

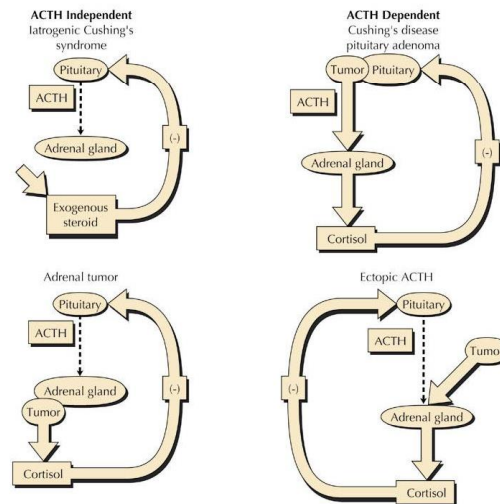


# Poruchy funkce kůry nadledvin

- Hyperfunkce (hyperkortikalismus)
  - Cushingův syndrom (ev. nemoc)
  - hyperaldosteronismus (Connův syndrom)
- Hypofunkce (hypokortikalismus)
  - perif. insuficience
  - porucha produkce ACTH
    - hypopituitarismus
  - enzymový defekt syntézy kortizolu

# Cushingův syndrom/nemoc

- Etiologie
  - tumor kůry nadledvin
  - ACTH-produkující hypofyzární tumor (Cushingova nemoc)
  - ektopická produkce ACTH
    - malobuněčný karcinom plic
  - nadbytek CRH z tumoru hypotalamu
  - ektopická sekrece CRH-produkujícího tumoru

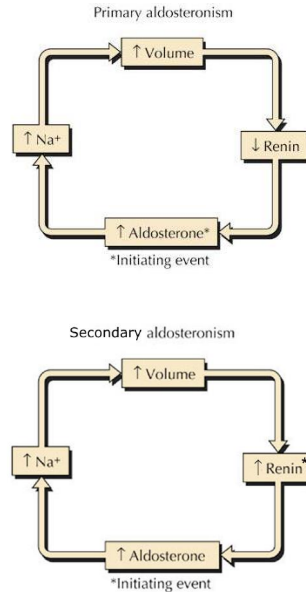


# Cushingův syndrom



# Hyperaldosteronismus

- Etiologie
  - primární hyperaldosteronismus
    - unilaterální adenom (Connův syndrom)
      - ◀ 70%, benigní tumor
    - bilaterální adrenální hyperplazie
  - sekundární hyperaldosteronismus
    - ↑ RAAS
    - ↑ ACTH
  - terciární hyperaldosteronismus
    - snížené odbourávání aldosteronu - jaterní onemocnění
- Projevy
  - retence Na<sup>+</sup> (hypernatremie)
    - hypertenze
  - ztráty K<sup>+</sup> (hypokalemie)
    - únava, malátnost
  - metab. alkalóza



# Addisonova choroba

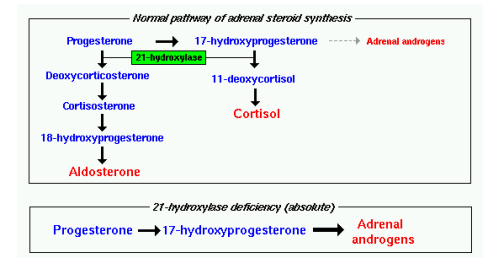
- primární porucha kůry nadledvin (Addisonova choroba)
  - autoimunní (typ II hs) destruktivní proces zpravidla v celém rozsahu kortexu
    - ◀ při postupné destrukci kůry nadledvin zpočátku snížená tolerance stresu
    - ◀ adrenální insuficience se manifestuje až v okamžiku zničení ~90% žlázy
  - je snížena produkce kortizolu, aldosteronu a adrenálních androgenů
  - může vyústit v těžký život ohrožující stav (tzv. Addisonská krize)
- Symptomy
  - slabost (↑K)
  - anorexie, hypotenze (↓Na)
  - nevolnost, průjem nebo konstipace (↑Ca)
  - zvracení
  - hypoglykemie
  - bolest břicha (lymfocytóza)
  - ztráta váhy
  - hyperpigmentace
    - u primárních (POMC → MSH → melanocyty)

# Oboustranná insuficience kůry nadledvin

- Etiologie
  - primární - autoimunní - porucha kůry nadledvin (Addisonova choroba)
  - TBC
  - ischemie při hypotenzi/šoku
  - nekróza při meningokokové sepsi (Waterhouse-Friderichsen)
  - vrozený enzymatický defekt
  - porucha produkce ACTH

# Adrenogenitální syndrom

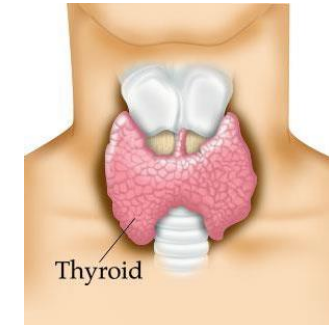
- synonymum: kongenitální adrenální hyperplazie (CAH)
- vrozený (AR) defekt enzymů metabolismu glukokortikoidů
  - v 95% případů deficit 21-hydroxylázy
  - v 5% deficit 11-hydroxylázy a dalších enzymů
- kompenzatorní ↑ ACTH vede k hyperplazii kůry a stimuluje produkci androgenů (DHEA a androstendionu), které jsou v periférii konvertovány na testosteron
  - virilizace u dívek
  - nadměrná maskulinizace a infertilita u chlapců



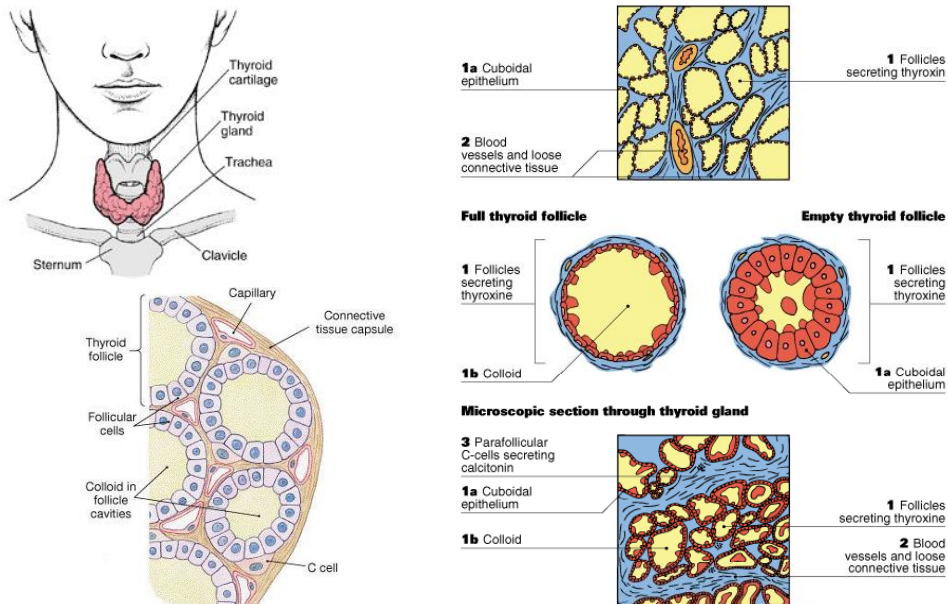
# Poruchy dřeně nadledvin

- produkce katecholaminů
  - adrenalin (90%)
  - noradrenalin (10%)
  - dopamin
- Hyperfunkce – v důsledku hormon produkujícího nádoru (feochromocytom)
  - projevy:
    - hypertenze
    - tachykardie (typicky záchvatovitá)
    - bolesti hlavy
    - hyperglykemie

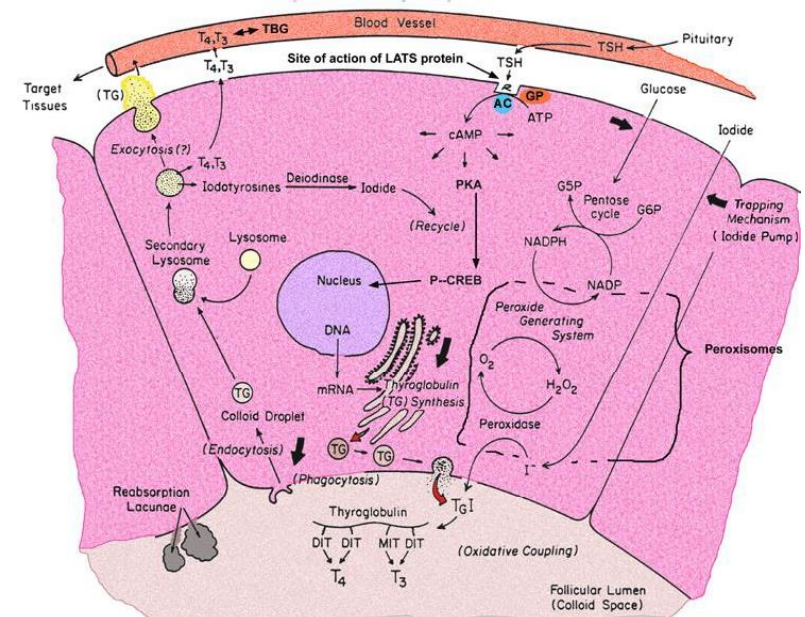
# Štítná žláza



## Anatomie, histologie, fyziologie

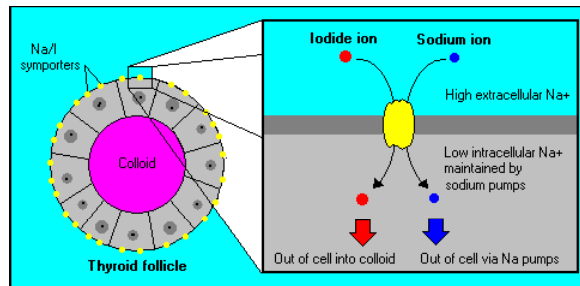
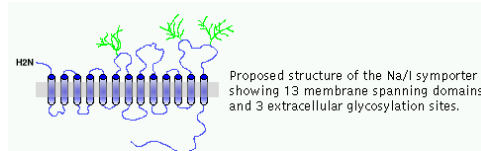


## Syntéza hormonů folikulární buňkou

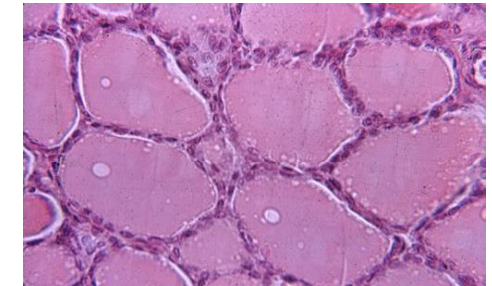
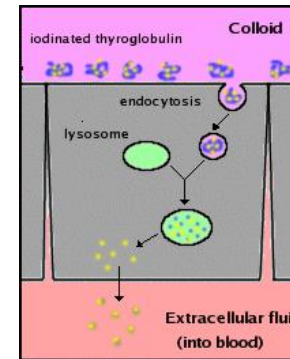
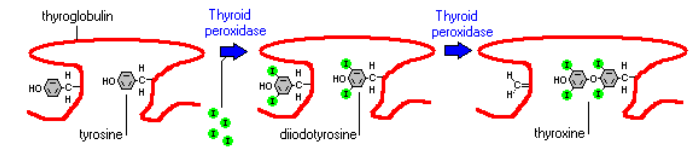


# Natrium-iodid symportér

- symport s  $\text{Na}^+$  proti velkému konc. gradientu iodidu vyžaduje rovněž velký gradient  $\text{Na}^+$
- aktivní transport !!! ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATP-áza)

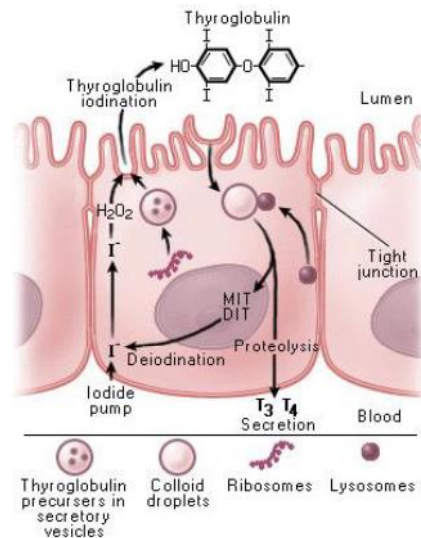


# “Organifikace” TG & “coupling” tyrosinů, uvolnění T3/T4



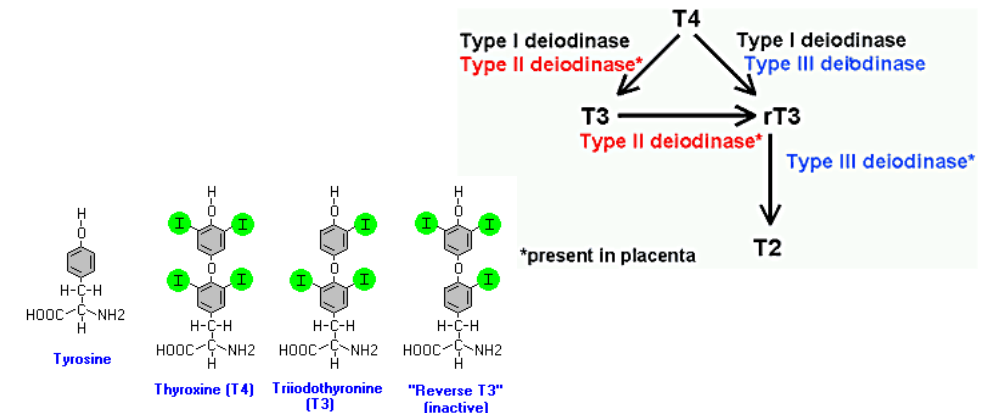
# Sekrece tyroidálních hormonů

- po stimulaci TSH se částice jodinovaného thyroglobulinu vrací do folikulárních bb. **endocytózou**
- endocytické váčky fúzí s lysozomy za vzniku endozomu
- proteázy lysozomu štěpí peptidové vazby mezi jodinovanými rezidui a thyroglobulinem za vzniku T3, T4, MIT a DIT
- volný T3 a T4 přestupuje membrán a je uvolněn do kapilární mikrocurkulace
  - T4 částečně dejodován
  - vazba na TBG (75%), transthyretin (15%) a albumin (10%)
- MIT a DIT uvolněny do cytoplazmy, jod uvolněn deiodinázami a znovu použit
- periferní deiodinace
  - játra, ledviny, ostatní



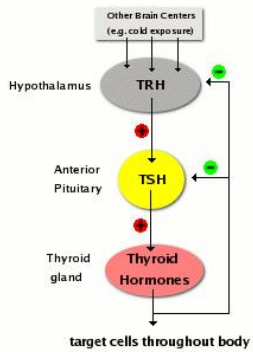
# Periferní konverze T4 na T3

- biologický efekt:  $\text{T3} \ 10\times \gg \text{T4} > \text{rT3}$
- enzymatická konverze dejodázami
  - tkáňová a orgánová specifita





# Kontrola T3/T4 produkce

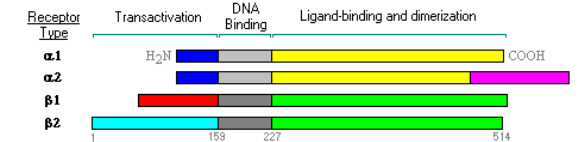


- **hypotalamus:**
  - TRH
  - somatostatin
- **hypofýza:**
  - TSH
  - vazba TSH na TSH-R stimuluje:
    - ☛ syntézu iodidového transportéru
    - ☛ thyroideální peroxidázy
      - » přeměna iodidu na atom iodu
    - ☛ syntézu thyroglobulinu
    - ☛ rychlost endocytózy koloidu
- **autoregulace**
  - vychytávání a transport jodu

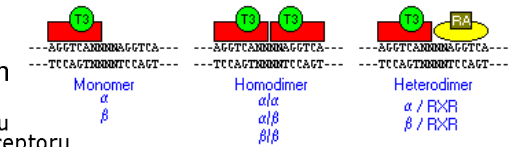


# Receptory tyroidálních hormonů

- fungují jako hormony-aktivované transkripční faktory
  - ovlivnění genové exprese
    - na rozdíl od steroidů váží receptory tyroid. hormonů DNA i v nepřítomnosti hormonu a v tomto stavu fungují jako represory transkripce
- kódovány 2 geny, ozn. alfa a beta
  - primární transkripty obou genů jsou navíc alternativně sestřihovány do 4 isoform:  $\alpha$ -1,  $\alpha$ -2,  $\beta$ -1 a  $\beta$ -2
    - tkáňově a časově (stadia vývoje) specifická exprese isoform

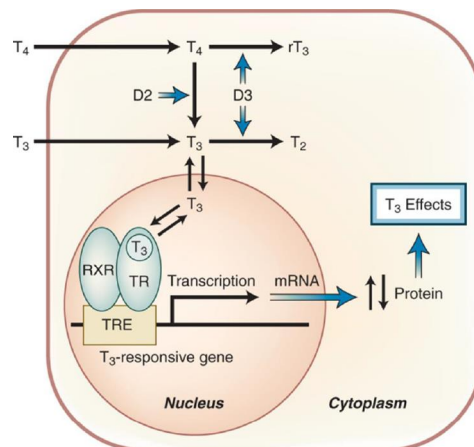


- THR se váže na repetitivní sekvenci DNA - thyroid (T3) response elements (TREs)
  - THR se váže na TRE jako mono-, homo- nebo heterodimer s retinoid X receptorem (RXR)
    - heterodimer má nejvyšší afinitu k vazbě - hl. funkční forma receptoru

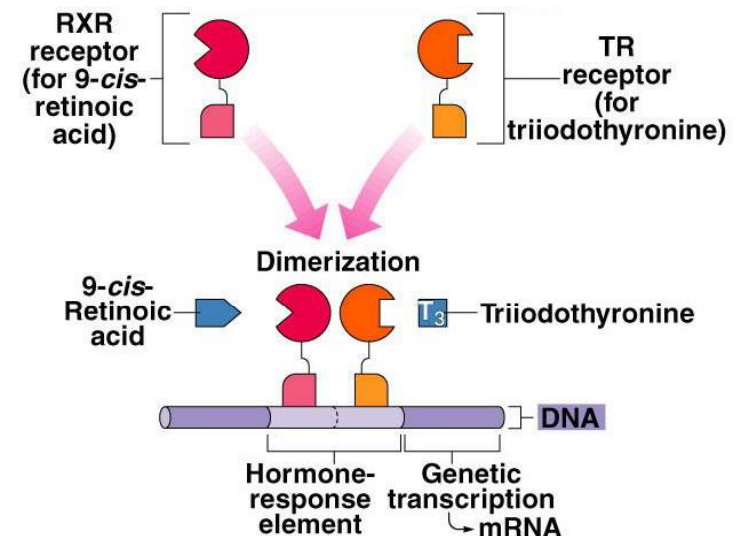


# Receptory tyroidálních hormonů

- po vazbě T3 změna represorového komplexu (bez T3) na aktivátorový komplex (s T3)
  - exprese genů (enzymů) s velmi širokým spektrem účinků
- kromě pozdních (genomových) efektů se předpokládají i akutní (negenomické) účinky vazbou na
  - mitochondrie
  - membránové proteiny

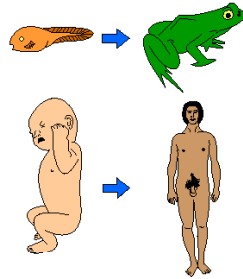


# T3 účinek na transkripci genů



# Fyziologické efekty T3/T4

- **vývoj**
  - zásadní efekt na terminální stadium diferenciacie mozku, tvorbu svnapsí, růst dendritů a axonů a myelinizaci
  - v těhotenství jsou zvýšené nároky na št. žlázu
    - u žen se subklinickým hypotyreoidismem může těhotenství manifestovat poruchou
- **růst**
  - růstová retardace
  - účinek hormonů št. žláz na růst je nerozlučně propojen s růstovým hormonem
- **metabolizmus**
  - zvýšení bazálního metabolismu
    - produkce tepla při zvýš. spotřebě O<sub>2</sub> a snížené tvorbě ATP ("rozpojení" oxidativní fosforylace)
    - tukový metabolismus
      - ☛ mobilizace tuků → zvýš. konc. FFA v plazmě
      - ☛ oxidace FFA
      - ☛ cholesterol a triacylglyceridy v plazmě inverzně koreluje s hladinami thyroideálních hormonů
    - sacharidový metabolismus
      - ☛ stimulace mnoha kroků v sacharidovém metabolismu vč. insulin-dependentního vychytávání glukózy, zvýš. glukoneogeneze a glycogenolýzy
    - proteinový metabolismus
- **ostatní efekty**
  - kardiovaskulární, CNS, reprodukce

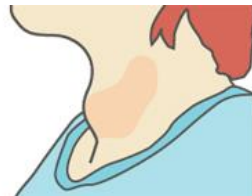


CRETINISM

AGES:		
CHRONOLOGICAL	48	38
BONE	A	5 YEARS
MENTAL	A	4

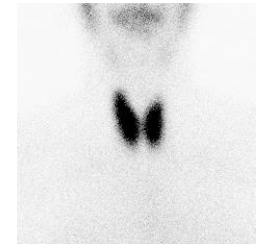
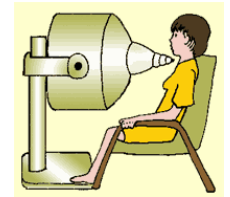
# Endokrinopatie štítné žlázy

- poruchy štítné žlázy jsou vůbec nejčastějšími endokrinopatiemi !!!!
- funkční klasifikace
  - hyperthyroidismus
    - toxická difúzní struma (Graves-Basedovova nemoc)
      - autoimunní etiologie
    - toxická nodulární struma (Plummer-Vinsonova nemoc)
      - toxický adenom
    - thyroiditis
    - primární nebo metastatický folikulární karcinom
    - TSH-produkující tumor hypofýzy
  - hypothyroidismus
    - hypotalamický nebo hypofyzární insuficience
    - autoimunní thyroiditis (Hashimotova)
- morfologická klasifikace
  - struma
    - zvětšení št. žlázy, ale různě funkční!!

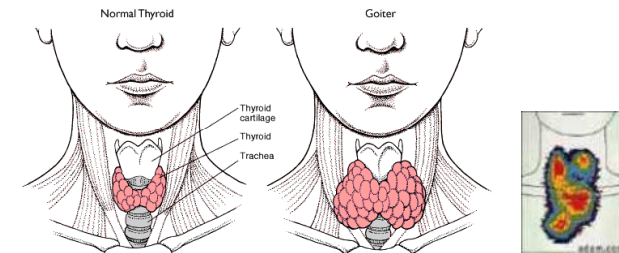


# Vyšetření funkce štítné žlázy

- sérové hladiny
  - hormony
    - TSH, T4, T3, fT4, fT3, rT3
  - protilátky
    - anti-thyroglobulin (anti-TG)
    - anti-thyroid peroxidase (anti-TPO)
  - kalkulované indexy
    - fT4/fT3, fT3/rT3
- ultrazvuk
- radionuklidový scan
  - jod (<sup>123</sup>I) nebo pertechnetát (Tc-99)
    - detekce nodulů a zhodnocení funkce
- biopsie žlázy



# Zvětšení štítné žlázy: struma



- Jakékoliv zvětšení štítné žlázy v důsledku jiném než zánět nebo tumor
  - (1) netoxická (euthyroidní)
    - příčiny
      - ☛ endemická
        - » v důsledku deficitu jodu v dietě (vnitrozemní oblasti všech kontinentů)
      - ☛ sporadická
        - » "strumigeny" v potravě (např. kapusta, soja, ořechy, špenát, ředkev)
    - forma
      - ☛ zpravidla difúzní
  - (2) toxická (vede k hyperthyroidismu, thyreotoxikóze)

# Endemická struma

- typická pro vnitrozemí, hornaté oblasti
  - postihuje ~13% populace
  - dalších ~30% v riziku manifestního deficitu
    - Himaláje (Pákistán, Indie, Nepál, Čína), Thajsko, Vietnam, Indonésie, N. Zéland, centr. Evropa (Alpy a ost. hory), Andy, centr. Afrika
- profylaxe!!!



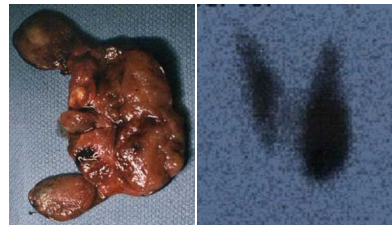
# Kretenismus

- vzniká v důsledku vrozeného deficitu hormonů št. žlázy
  - (A) neurologická forma
    - mentální retardace, hluchota, spastická obrna
      - prenatalní deficit T3 (kritický zejm. mezi 12. – 18. týdnem gestace)
  - (B) myxedematózní forma
    - těžká růstová retardace, malformace obličeje, myxedém, hypogonadismus, sterilita
      - postnatální deficit T3
      - často atrofie št. žlázy, proto se uvažuje o dalších etiolo. faktorech jako jsou toxiny (kasava, technecium atd.)

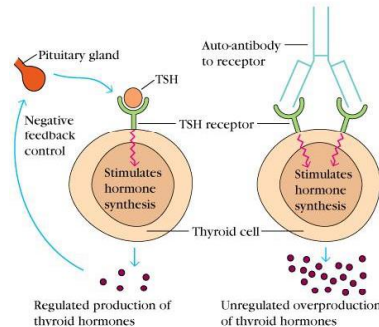


# Toxická struma

- příčina hyperthyreózy (thyreotoxikózy)
  - nodulární (Plummer-Vinson)
    - autonomní funkce jednoho nebo více adenomů ve žláze
  - difuzní (Graves-Basedow)
    - stimulace anti-TSH protilátkami (typ V hypersenzitivita) [LATS = long-acting thyroid stimulators]
- převaha žen, střední věk

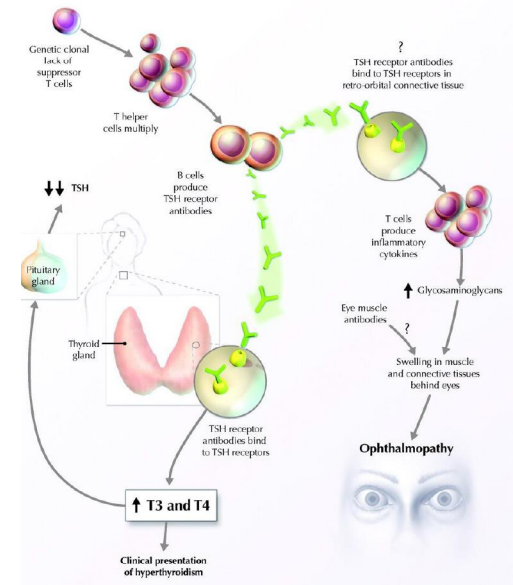


STIMULATING AUTO-ANTIBODIES (Graves' disease)

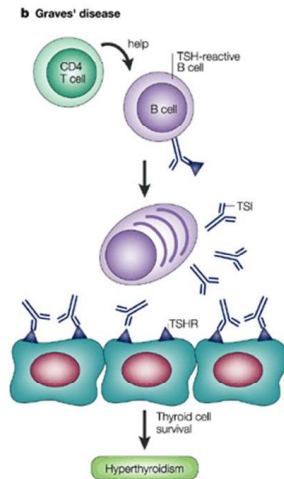
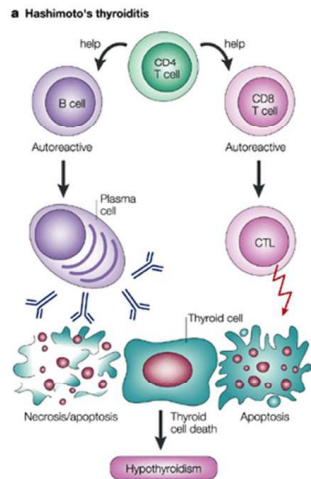
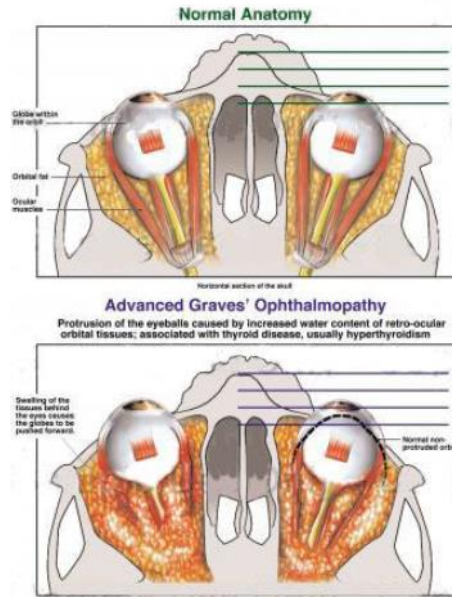


# Graves-Basedowova nemoc

- hyperthyreoidismus
- infiltrativní opftalmopatie
  - ~1/2 případů, nezávislá na T hormonech
  - postihuje periorbitální tkáň, oční svaly a tuk
- infiltrativní dermopatie
  - ~1/5 of případů
  - pretibiální myxedém



# Oftalmopatie u G-B



Nature Reviews | Immunology

A. During Hashimoto's thyroiditis, self-reactive CD4<sup>+</sup> T lymphocytes recruit B cells and CD8<sup>+</sup> T cells into the thyroid. Disease progression leads to the death of thyroid cells and hypothyroidism. Both autoantibodies and thyroid-specific cytotoxic T lymphocytes (CTLs) have been proposed to be responsible for autoimmune thyroidocyte depletion.

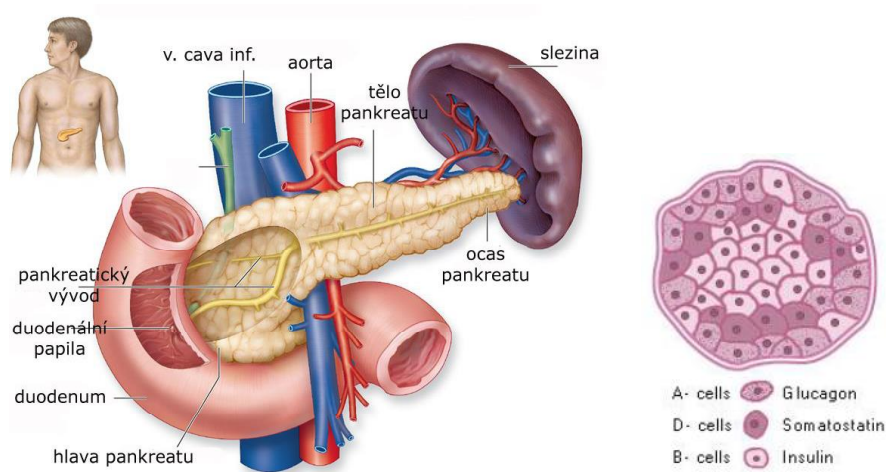
B. In Graves' disease, activated CD4<sup>+</sup> T cells induce B cells to secrete thyroid-stimulating immunoglobulins (TSI) against the thyroid-stimulating hormone receptor (TSHR), resulting in unrestrained thyroid hormone production and hyperthyroidism.

# Hypothyreoidismus

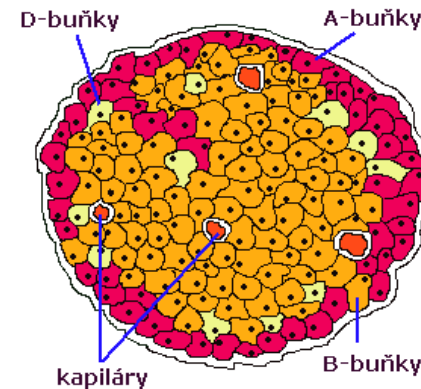
- nejčastější endokrinní porucha
  - cca 2-5% populace, u žen středního věku až 20%
  - volá po populačním screeningu
- zpravidla důsledek (auto)imunní destrukce
  - de Quervainova thyroditis
  - navazuje na virovou infekci, recidivuje
  - Hashimotova thyroditis
    - primárně autoimunitní
    - porucha centrální autotolerance (genetická dispozice vázaná na HLA), spouštěcí faktory
- v akutní fázi často transitorní hyperthyreoidismus, poté pokles funkce



# Endokrinní pankreas - Langerhansovy ostrůvky



# Langerhansovy ostrůvky

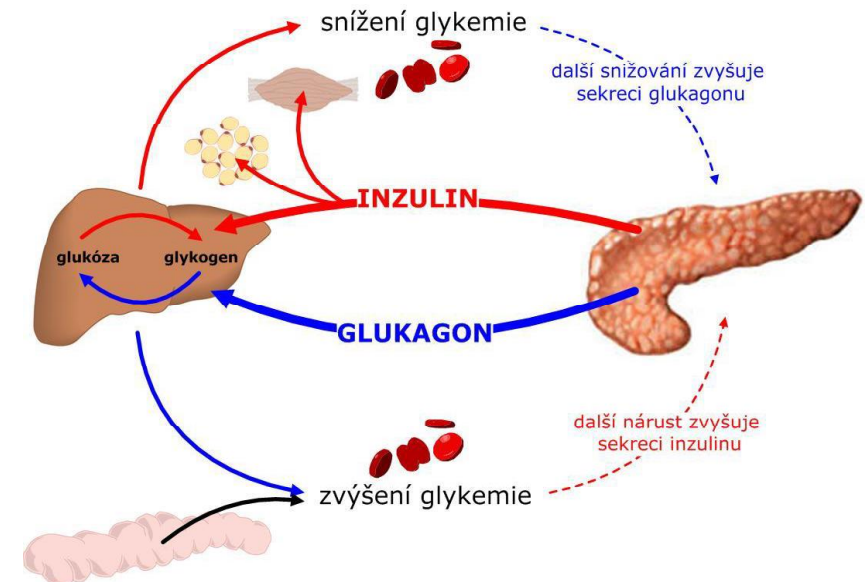


- nejvíce v ocasu pankreatu
- bohatě vaskularizovány
  - krev do v. portae
  - inervovány sympatikem a parasympatikem
- A ( $\alpha$ )-bb.
  - glukagon
  - GLP-1 a GLP-2
- B ( $\beta$ )-bb.
  - inzulin
  - amylin
- D ( $\delta$ )-bb.
  - somatostatin
  - gastrin
  - VIP
- F-bb.
  - pankreatický polypeptid

## 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 inzulinu
- sekrece stimulována
  - AK v potravě, katecholaminy, glukokortikoidy
- efekty – především v játrech
  - $\uparrow$  glykogenolýzy, oxidace MK, glukoneogeneze, ketogeneze

## Kontraregulace inzulin/glukagon



# Endokrinopatie LO

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

