

Diabetes mellitus



1

World diabetes day



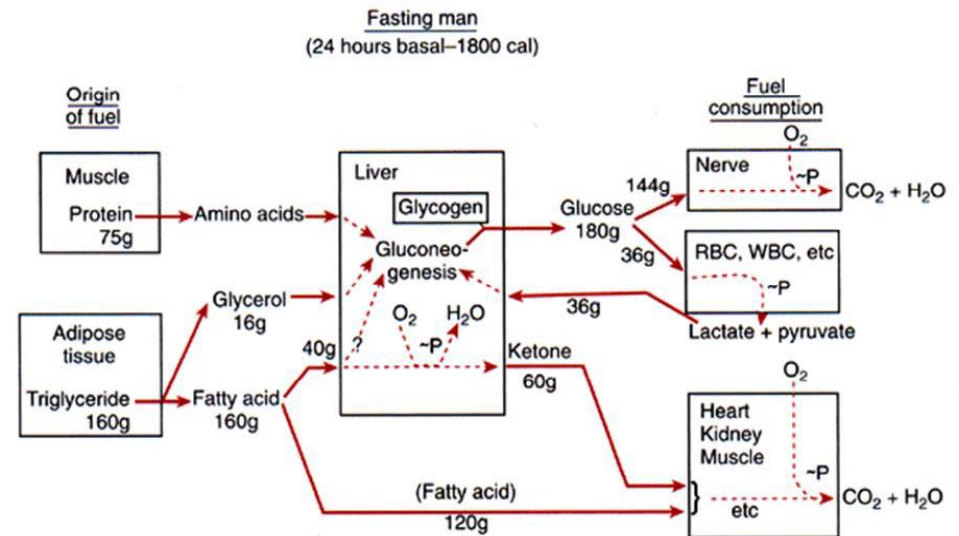
2

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

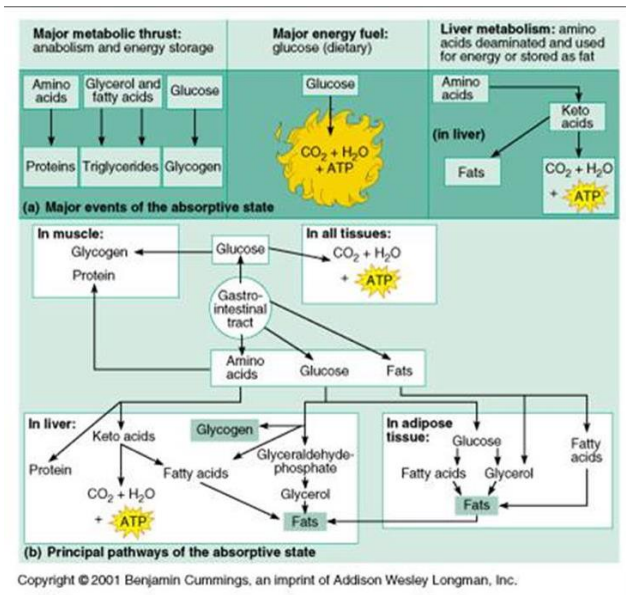
3

Fasting state



4

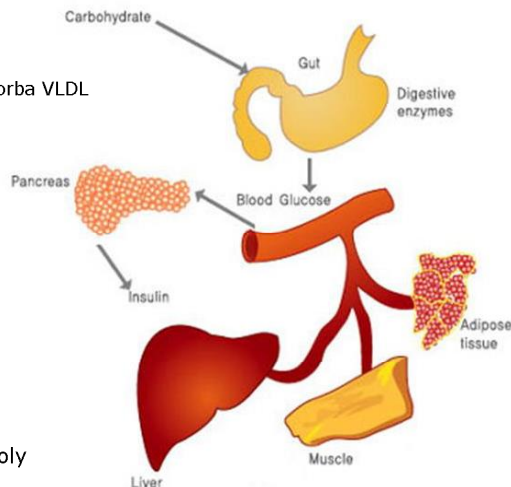
Absorptive state



5

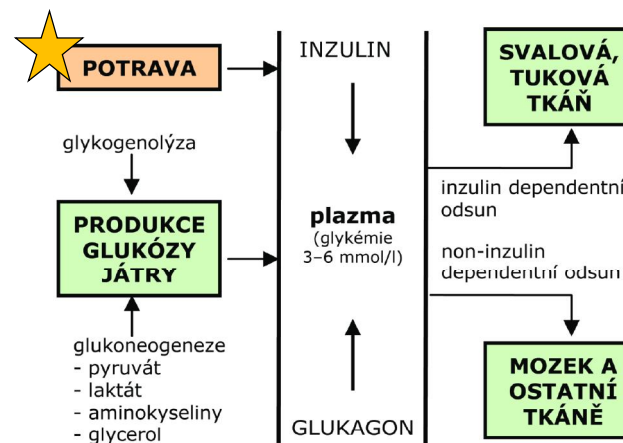
Co se děje u zdravého člověka po jídle = inzulín organizuje alokaci a utilizaci makronutrient

- **játra**
 - stimulace tvorby glykogenu (do cca 5% váhy jater)
 - ↑ hexokináza, fosfofruktokináza, glykogensyntáza
 - ↓ G-6-P-kináza
 - útlum glukoneogeneze
 - ↓ PEPCK
 - 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
 - ↑ aktivita LPL
 - hydrolyza VLDL a resyntéza TAG
 - ↓ hormon-senzitivní lipáza
- **mozek**
 - inzulín zapojen v signalizaci kontroly apetitu/sytosti



7

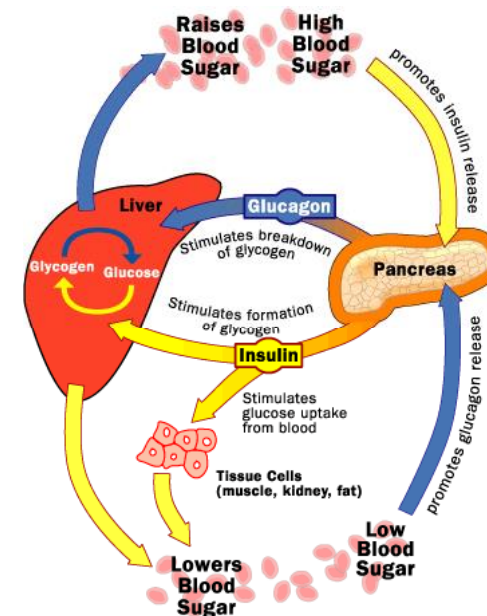
Regulace glykemie



- hormonální
 - hlavní
 - inzulín
 - glukagon
 - modulační
 - glukokortikoidy
 - adrenalin
 - růstový hormon
- nervová
 - sympatikus
 - parasympatikus

6

Kontraregulace inzulín/glukagon



8

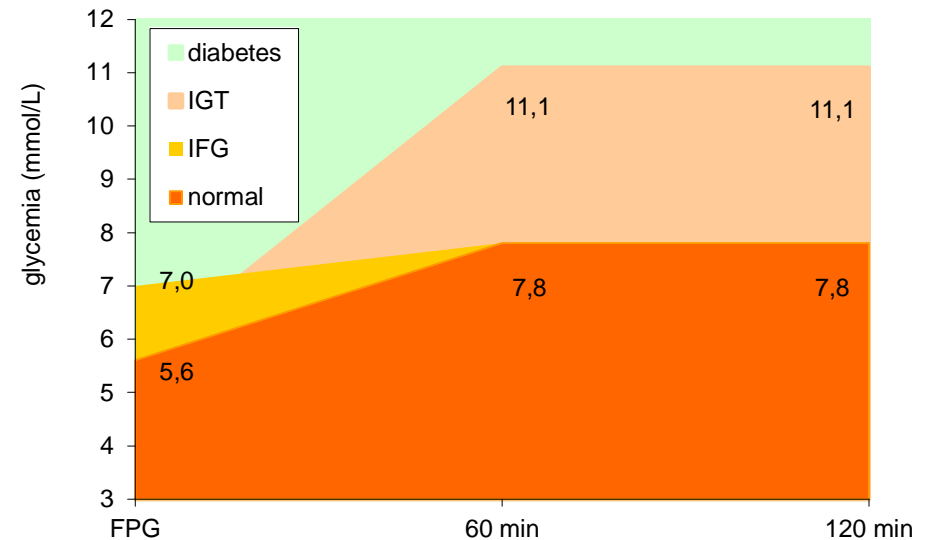
Diagnostika DM, PGT a HGN

- 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 vypítí 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 ≥ 7.8 - < 11.1 mmol/l během oGTT
- porušená (hraniční) glykemie nalačno (HGN, angl. IFG)
 - diabetes vyloučen při FPG ≤ 5.6 mmol/l
 - FPG ≥ 5.6 - < 7 mmol/l



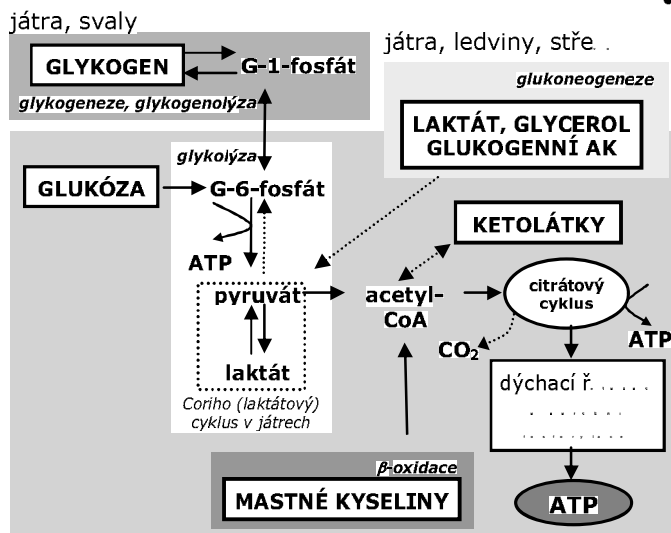
9

Interpretace glykemie



10

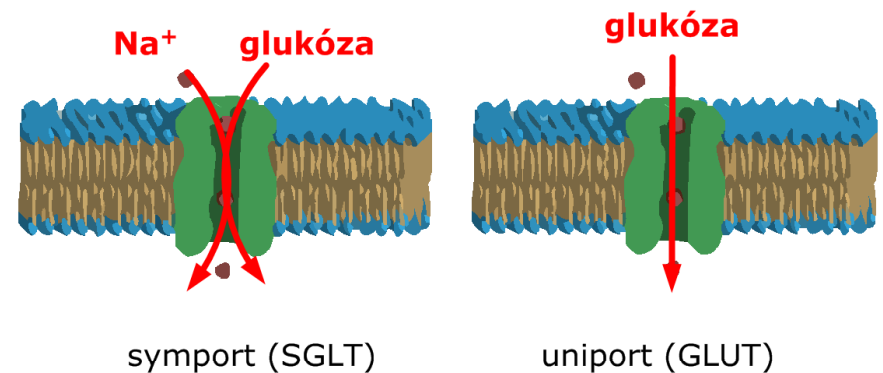
Vzájemné přeměny látek v intermediárním metabolismu



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

11

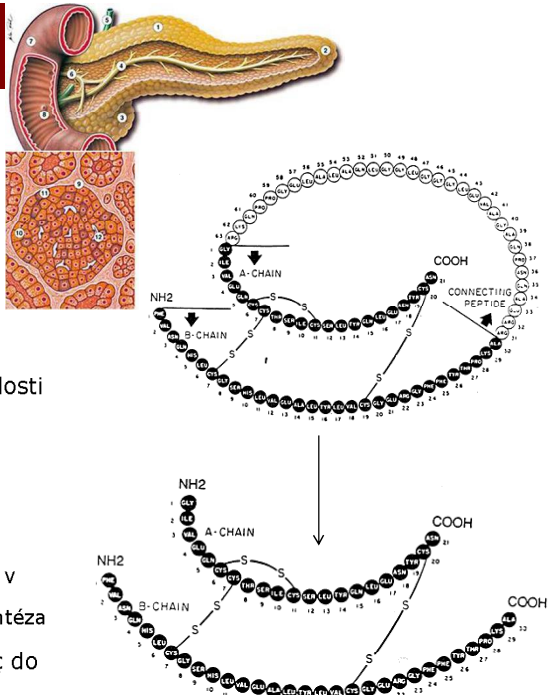
Jak se dostává glukóza do buňky ???



12

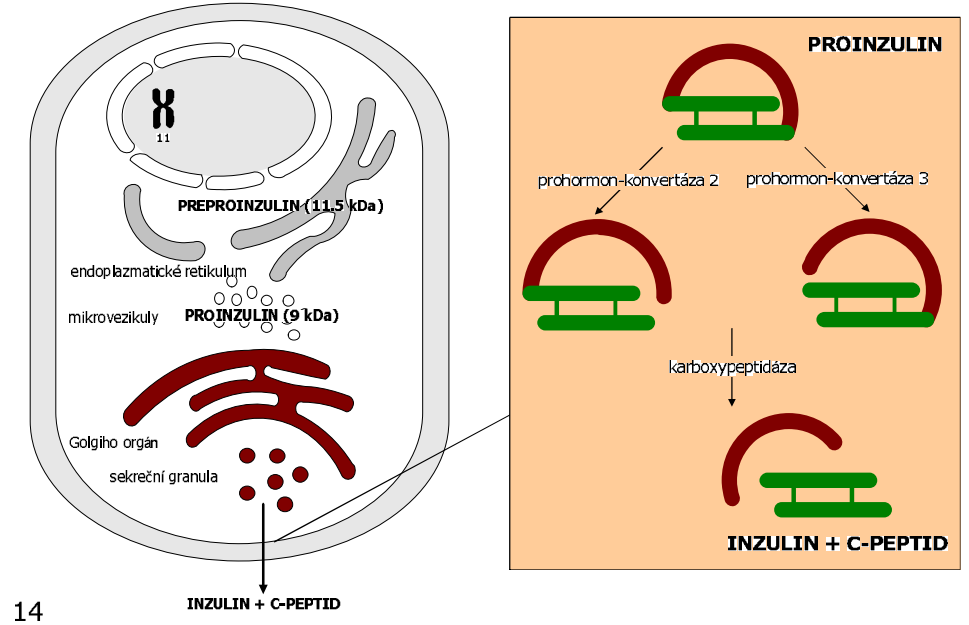
Inzulin

- 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 = pulzativní (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



13

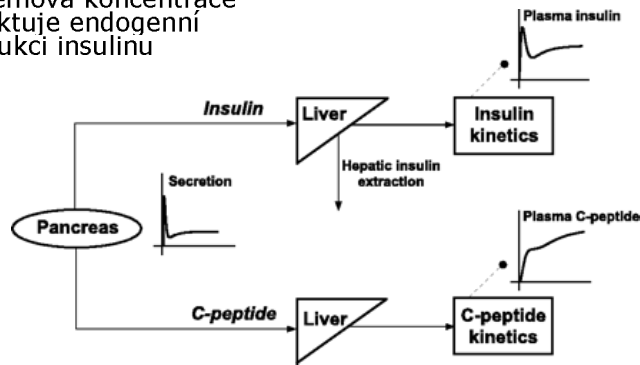
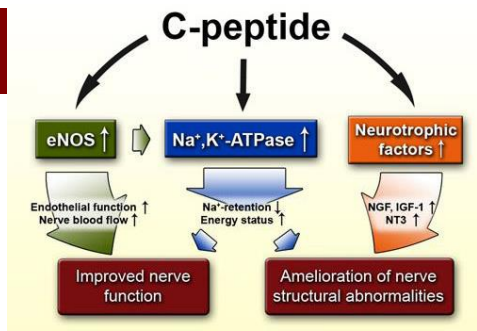
Syntéza inzulínu



14

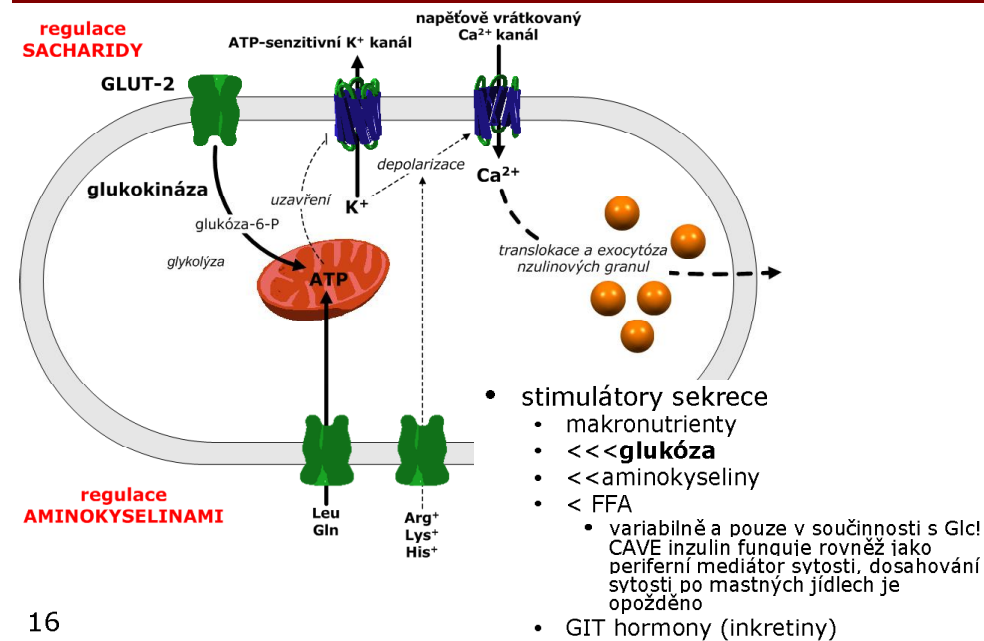
C peptid

- 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



15

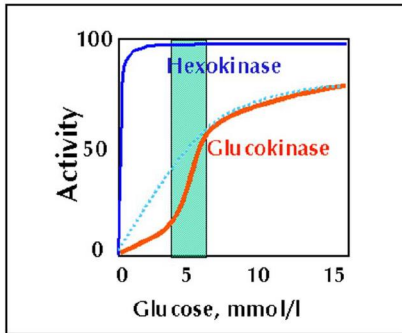
Stimulace sekrece inzulínu



16

- stimulatory sekrece
 - makronutrienty
 - <<< **glukóza**
 - << aminokyseliny
 - < FFA
 - variabilně a pouze v součinnosti s Glc!
 - CAVE inzulín funguje rovněž jako periferní mediátor sytosti, dosahování sytosti po mastných jídlech je opožděno
 - GIT hormony (inkretiny)

Hexokináza vs. glukokináza

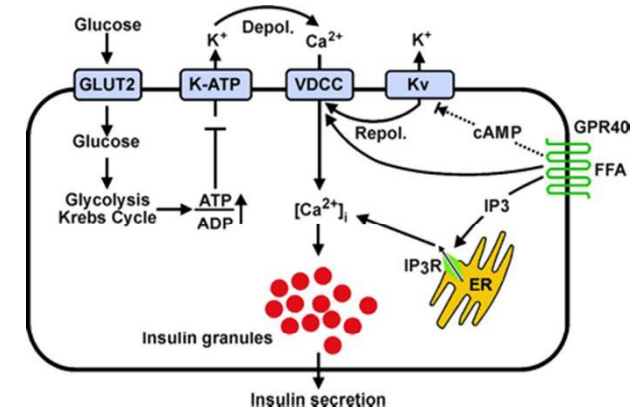


- **hexokináza** (ubikvitárně kromě jater a b-bunek pankreatu)
 - activity increases with increased glucose but activity is inhibited by increased G6P
 - levels of enzyme are constitutive
 - only generates ATP when energy is required
- **glukokináza** (hepatocyty a b-buňky)
 - is not normally active 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

17

NEFA a inzulínová sekrece

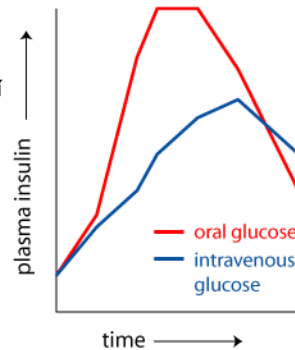
- NEFA vstupují do buněk (vč. B-bb.)
 - přímo difuzí přes membránu (MK s krátkým řetězcem) → metabolizace (oxidace) → ATP ... sekrece inzulínu
 - prostřednictvím receptoru (GPR40) → rovněž potenciace sekrece (viz obrázek)
- ale dlouhodobá expozice NEFA, zejm. nasyceným (palmitát), vede k supresi sekrece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



18

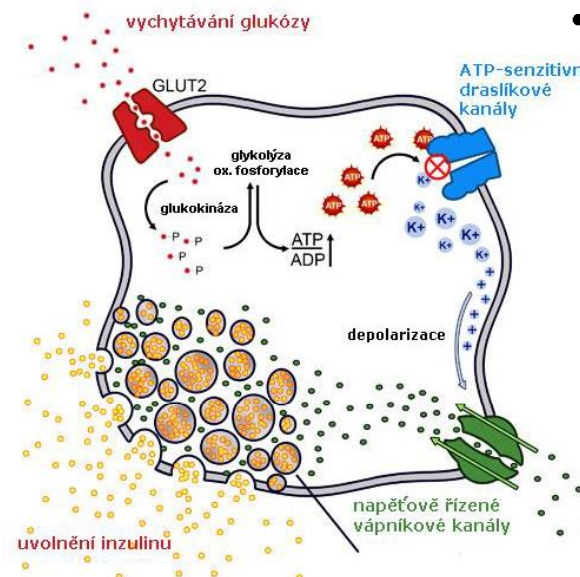
Inkretiny – enteroinzulární osa

- 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 insulintropic 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 inhibitor (difenyl pentidáza 4 - proteolytická degradace inkretinů) - gliptiny
 - zlepšení Glc-stimulované sekrece inzulínu po jídle
 - suprese postprandiálního uvolnění glukagonu
 - zpomalení vyprazdňování žaludku
 - protekce β -bb. před apoptózou



19

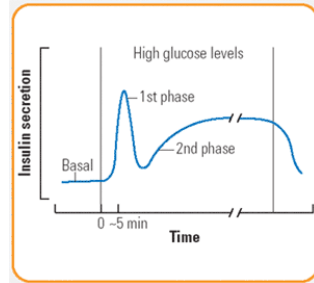
Shrnutí – „glukostat“



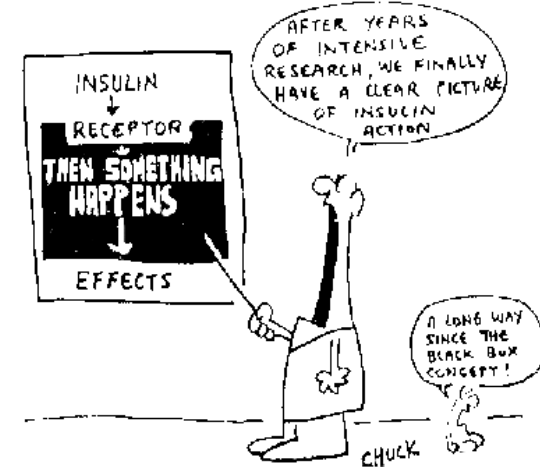
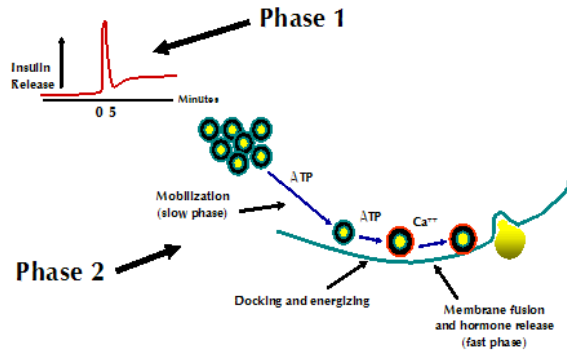
- B-bb. LO
- GLUT2
 - propouští při jakkoliv malém konc. gradientu na rozdíl od GLUT1
- glukokináza
 - allostericky neinhibovatelná na rozdíl od hexokinázy
- ATP-dependentní K^+ kanál
- napětově řízený Ca^{2+} kanál

Stimulovaná sekrece inzulínu

- bifazičnost sekrece inzulínu není zřejmě in vivo tak jednoznačná, záleží hlavně na rychlosti a absolutní velikosti vzestupu glykemie
 - 1. fáze - $\text{Glc}/\text{K}_{\text{ATP}}$ -dependentní
 - 2. fáze - ostatní sekretagoga

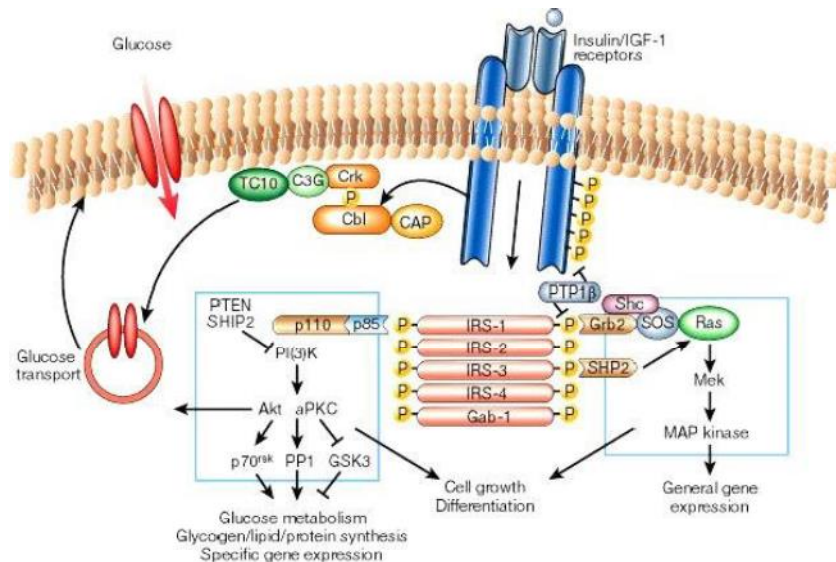


Insulin Secretion is Biphasic



22

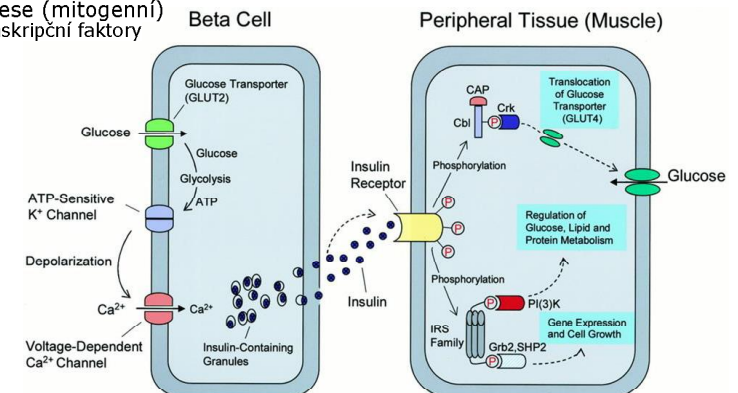
Inzulínový receptor - detail



23

Inzulínový receptor - simple

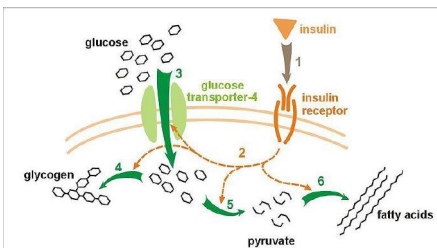
- inzulínový receptor je Tyr-kináza
 - signální transdukce spočívá v sérii fosforilací intracelulárních proteinů, aktivaci dalších kináz a konečně fosforilaci (tj. aktivaci či inhibici) přísl. enzymu
- hlavní efekty v i-dependentních tkáních
 - (1) ↑ "uptake" glukózy = translokace GLUT4 (ve svalových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



24

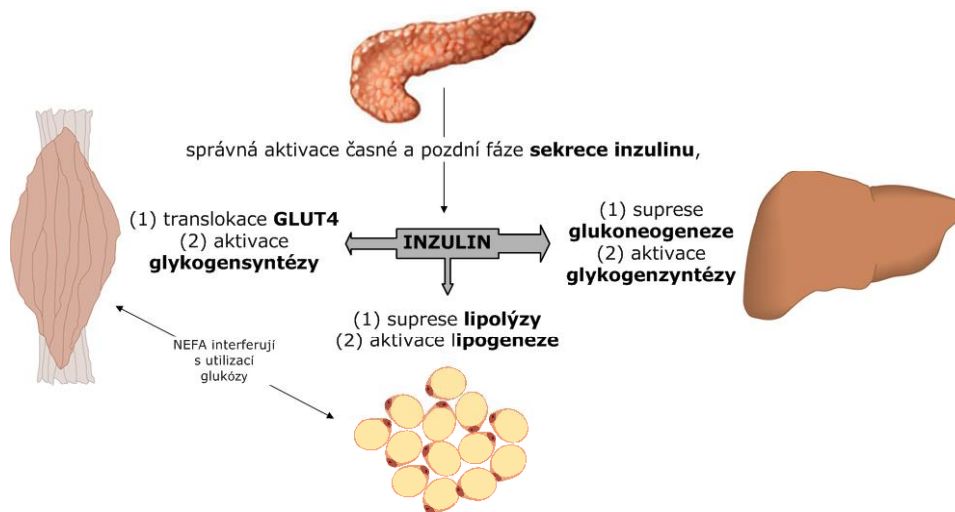
Z hlediska působení inzulínu rozeznáváme tkáně:

- **inzulin-senzitivní**
 - (1) **kost. svaly a myokard + (2) tuk. tkáň**
 - integrace **GLUT4** do cytopl. membrány
 - facil. difuze glc a násl. tvorba zásob
- **inzulin-insenzitivní**
 - **všechny tkáně** (vč. svalů, tuku a jater)
 - 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



25

Souhrn hlavních metabolických efektů inzulínu



26

Patofyziologie DM

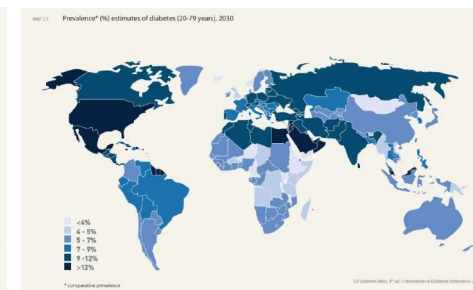
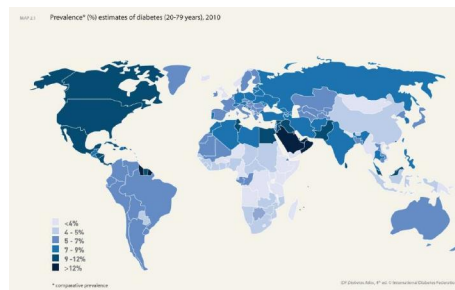
- DM je heterogenní syndrom charakterizovaný **hyperglykemií** způsobenou funkční **deficiencí účinku inzulínu**, a to buď v důsledku
 - jeho úplného chybění = absolutního deficitu
 - **destrukce β buněk Langerhansových ostrůvků**
 - relativního deficitu
 - pre-receptorová porucha
 - receptorová porucha
 - **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

27

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



28

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-Mendenhaův syndrom, lipoatrofický 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, ...

29 4. Gestační diabetes mellitus

T1DM

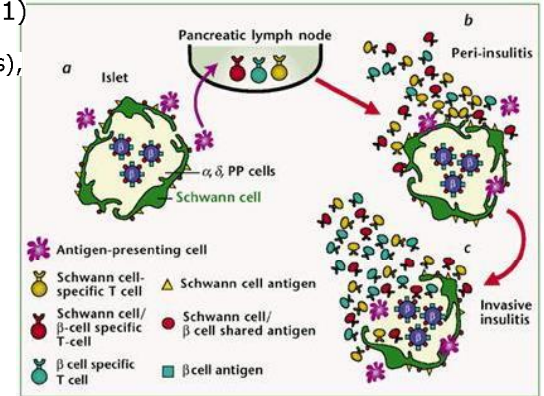
- spouštěcí faktory autoimunity**
 - určitě zevní faktorů – epidemiologická evidence - nárůst meziroční incidence o 3% příliš pro genet. změny
 - virová infekce
 - nejč. zarděnky, spalničky, coxsackie B, CMV, EBV, enteroviry, retroviry
 - mechanismus není jasný
 - cytolytické (⊗ sekvestrace antigenů)
 - vytvoření neoantigenů
 - molekulární mimikry nebo superantigeny
 - dieta - časná expozice cizorodým proteinům, zejm. proteiny kravského mléka (bovinní inzulin)
 - funguje také experimentálně u BB krys
 - 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**



31

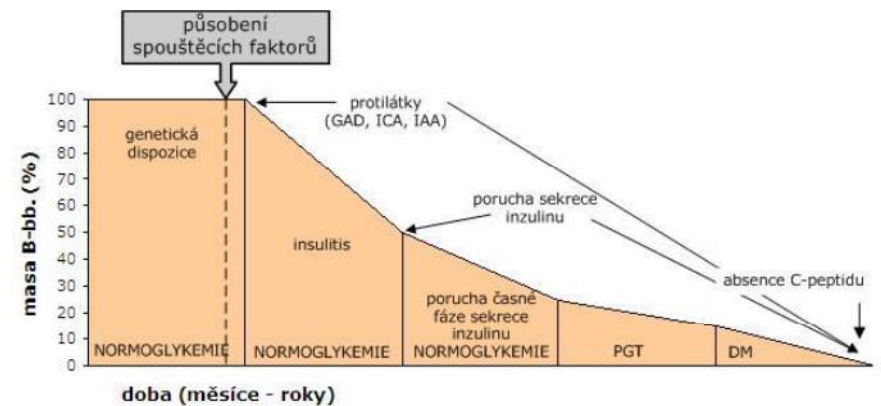
T1DM (dříve IDDM)

- 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 (insulitis), 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



30

Dynamika T1DM



32

T2DM resp. citlivost k inzulinu

- inzulinová senzitivita = jaký efekt na glykemii vyvolá určitá dávka inzulinu
- spojitá veličina s interindividuální variabilitou
- dá se testovat:
 - hyperinzulinemický euglykemický clamp
 - počítané indexy (na zákl. vztahu glykemie a inzulinemie 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 endokrinopatiích aj.
- pokud by bylo možné rostoucí inzulinovou rezistenci nekonečně kompenzovat rostoucí sekrecí inzulinu, nikdy by nedošlo k vzestupu glykemie**
 - ale kapacita kompenzatorně zvyšovat sekreci inzulinu b-buňkami je zjevně omezená



33

Od inzulinové rezistence k T2DM

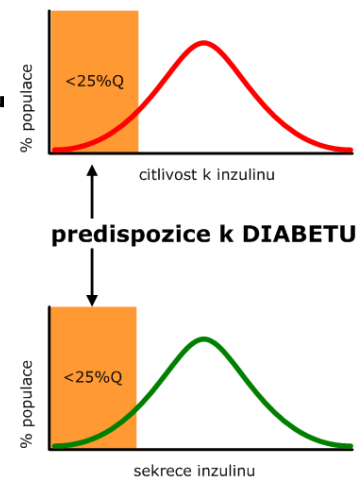
- IR = dané množství inzulinu vyvolá nižší než očekávanou odpověď cílových tkání
- příčiny
 - vrozené
 - (pre-, post- a receptorové)
 - získané
 - stárnutí
 - nedostatek nebo absence fyzické aktivity
 - dieta bohatá na tuky a jednoduché sacharidy
 - vyšší hladina volných mastných kyselin (lipotoxicita)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

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

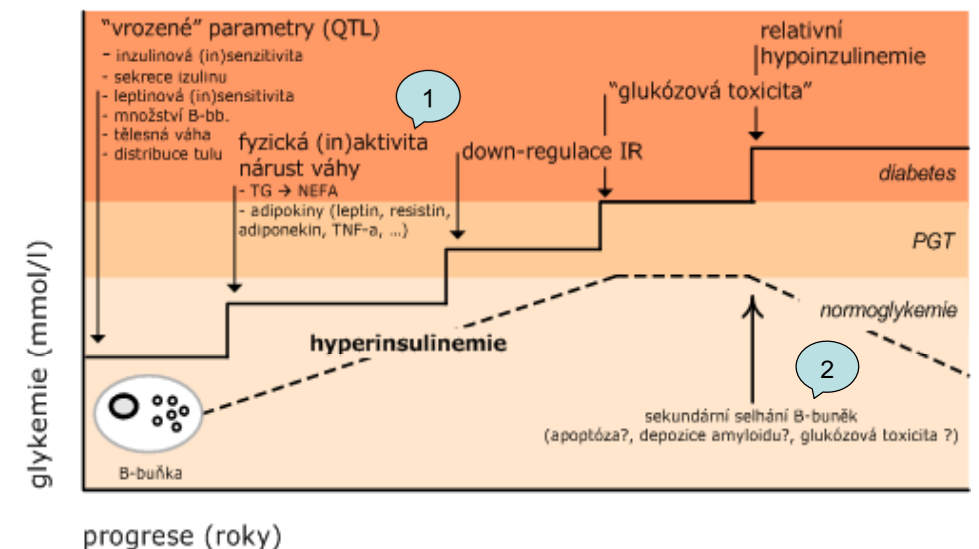
34

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 adipokínů 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
 - glukko- 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
- 3590% jedinců obézních – metabolický syndrom**

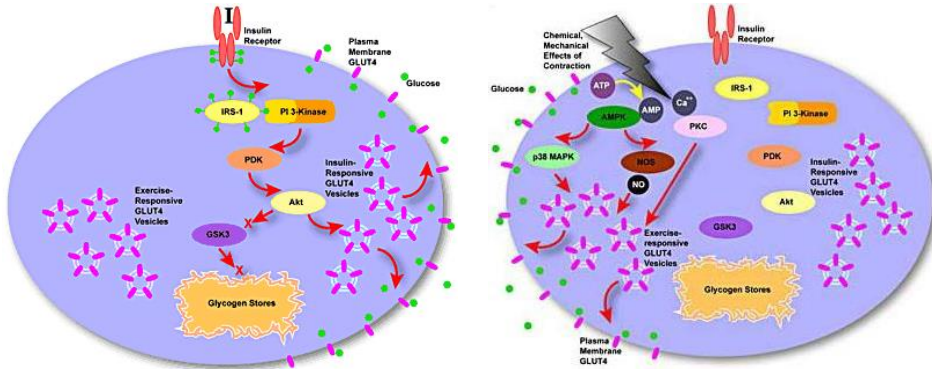


Dynamika T2DM



36

1 Inzulin- a "sport"-dependentní translokace GLUT4

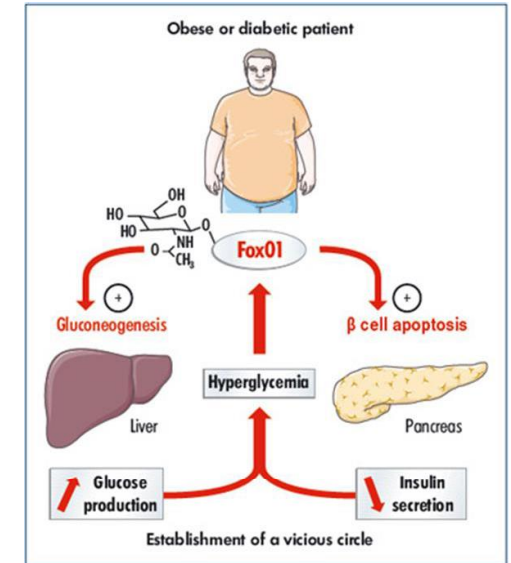


- 2 intracelulární "pools" GLUT4
 - inzulin-dependentní (viz kaskáda Inz-receptoru)
 - Ca²⁺ / NO / AMPK?-dependentní
 - tento mechanismus zodpovídá za zlepšení inzulinové senzitivity u fyzicky aktivních jedinců

37

2 Sekundární selhání β buněk

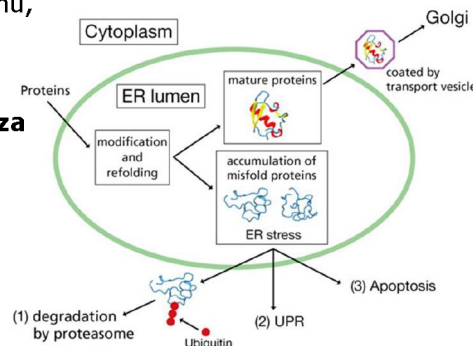
- hyperglykemie indukuje
 - oxidativní stres
 - stres endoplazmatického retikula (viz dále)
- lipotoxicita
 - krátkodobé zvýšení volných mastných kyselin (NEFA) stimuluje sekreci inzulinu
 - dlouhodobě vysoká koncentrace NEFA (které provází manifestní DM), zejm. nasycených (palmitát), vede k supresi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



38

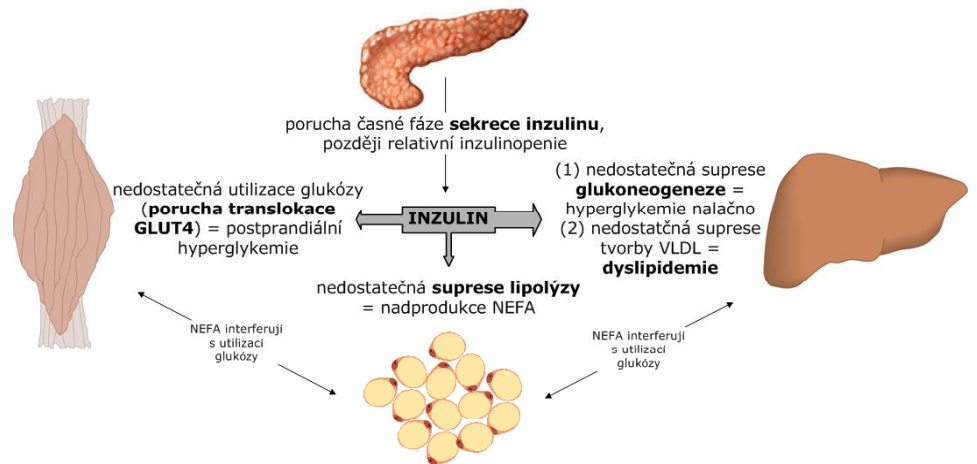
Stres endoplazmatického retikula

- organela, kde dochází k posttranslačním modifikacím proteinů, oligomerizaci, skládání (foldingu), ...
- soubor všech možných vlivů, které vyvádějí ER z homeostázy, což se projevuje zejména hromaděním proteinů, které neprošli "foldingem"
 - vč. inzulinu 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**



39

Patogeneze rozvinutého T2DM



40

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 výskytům a dobře definovaným mendelstickým 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 diferenciací β -buněk

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

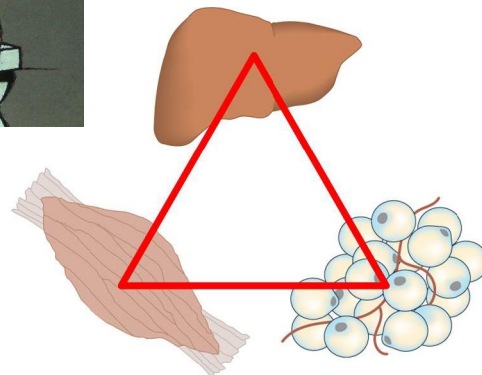
Shrnutí - základní charakteristiky T1DM, T2DM a MODY



	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
Inzulínová rezistence	ne	ano	ne
Závislost na inzulínu	ano	ne	ne
Spojení s obezitou	ne	ano	ne

42

Diabetický "triumvirát" ???



43

Akutní manifestace a dlouhodobé důsledky (komplikace) diabetu



44

Jaký efekt má rostoucí hladina glukózy v plazmě ???

OSMOLARITA = $2 \text{ Na}^+ + \text{urea} + \text{glukóza}$

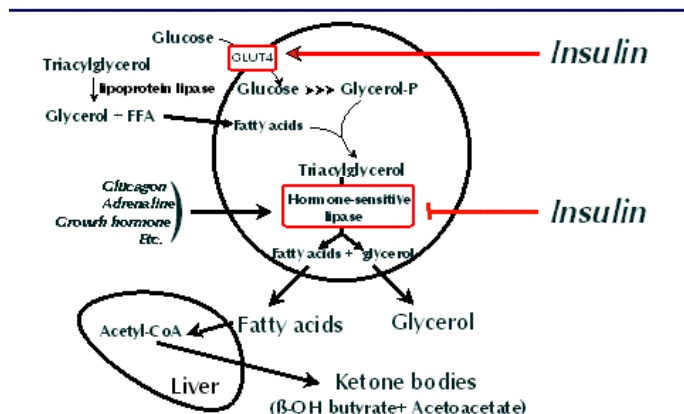
$$275 - 295 = 2 \times 140 + 2.5 + 5$$

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

45

Diabetická ketoacidóza

Insulin action in adipocytes and ketogenesis in liver



47

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 (sepse, šok, srdeční selhání)

46

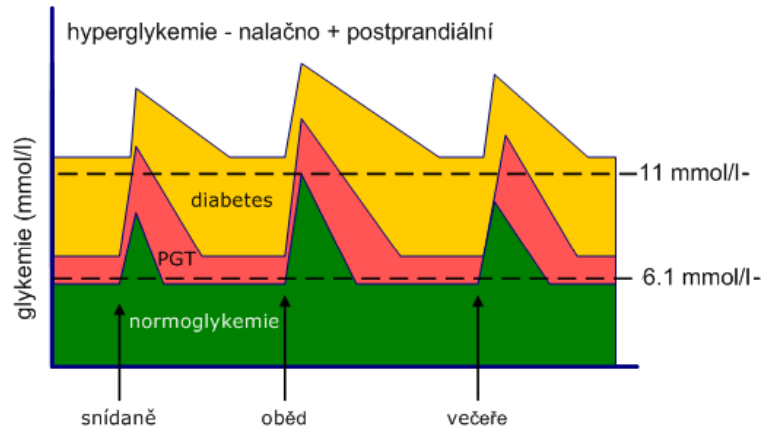
Pozdní projevy (komplikace)

D^M mikrovasculární – specifické

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

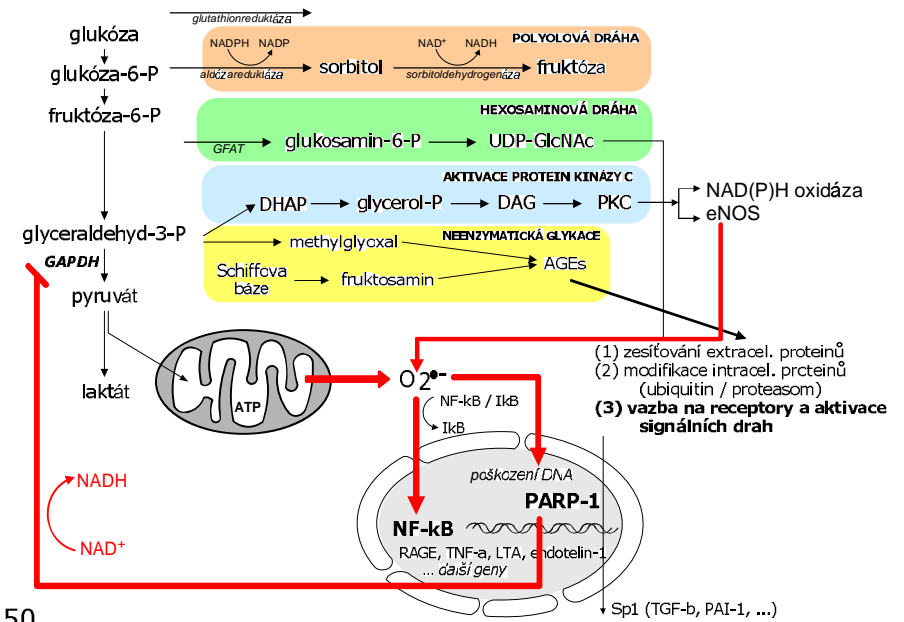
48

Chronická hyperglykemie



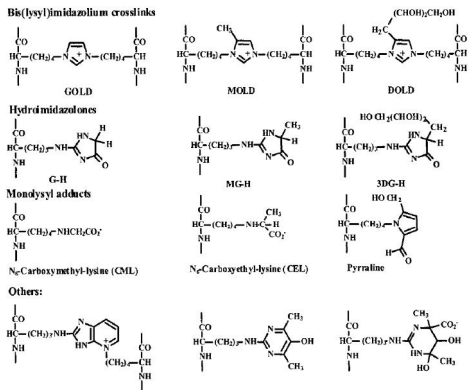
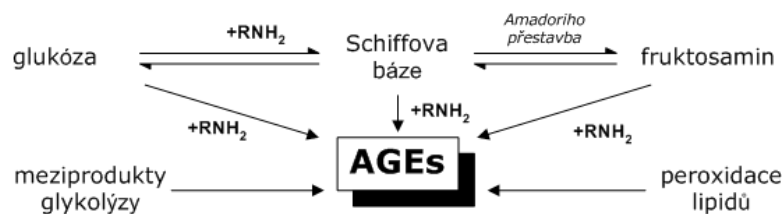
49

Patogeneze komplikací



50

Pokročilé produkty glykace (AGEs)

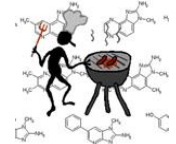


- zesíťování extracelulárních proteinů
- modifikace intracelulárních proteinů a DNA
 - ubiquitin/proteasom
- vazba na receptory a aktivace signálních drah

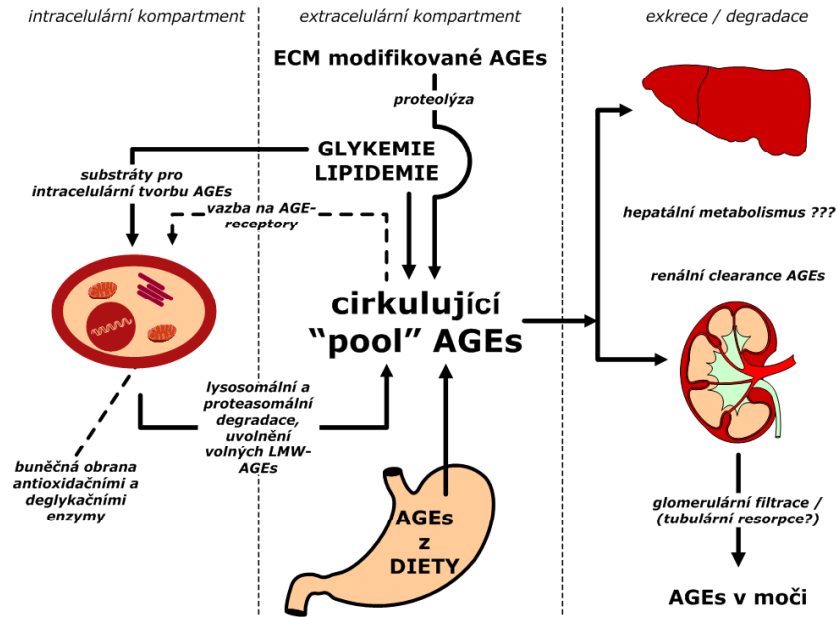
Maillardova reakce – AGEs v dietě



- 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 organizmu

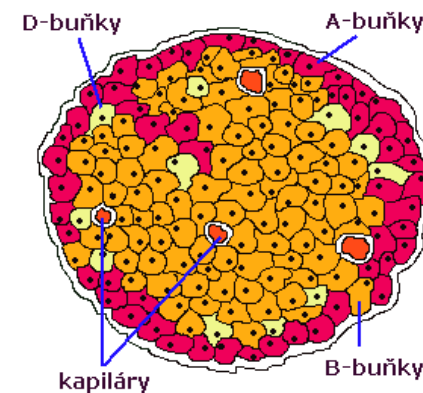
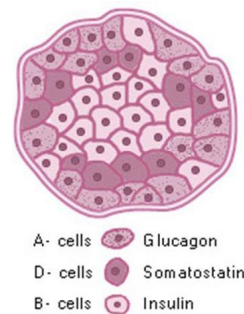


53



54

Langerhansovy ostrůvky



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

DALŠÍ ENDOKRINOPATIE VE VZTAHU K LANGERHANSOVÝM OSTRŮVKŮM

55

56

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
 - ↑ glykogenolýzy, oxidace MK, glukoneogeneze, ketogeneze

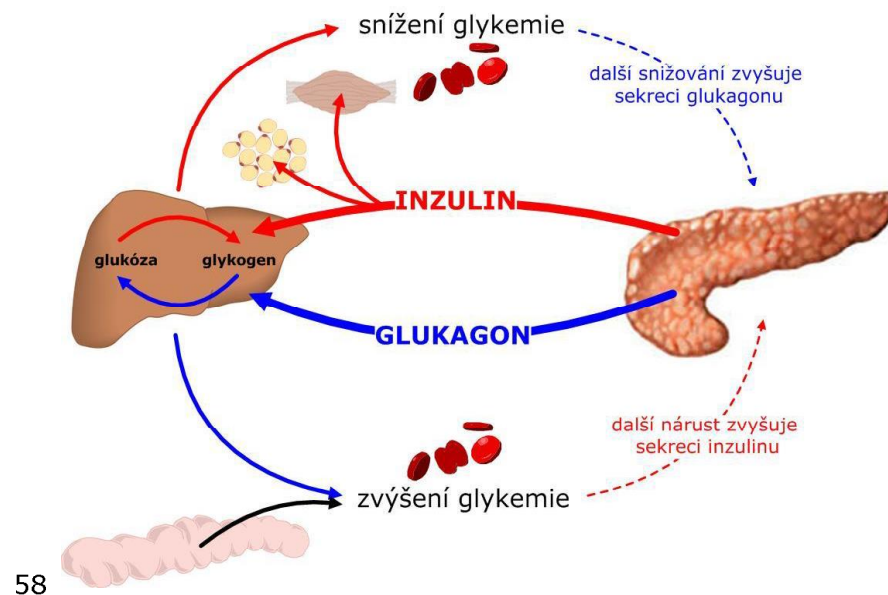
57

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

59

Kontraregulace inzulín/glukagon



58