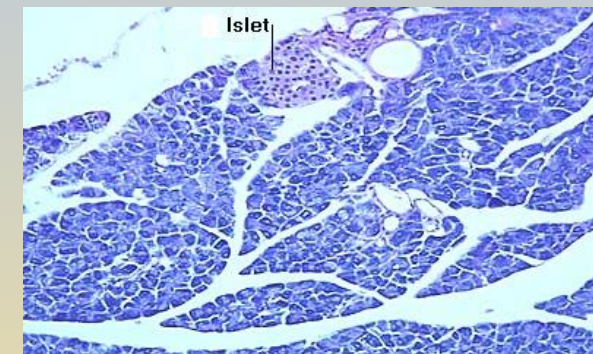
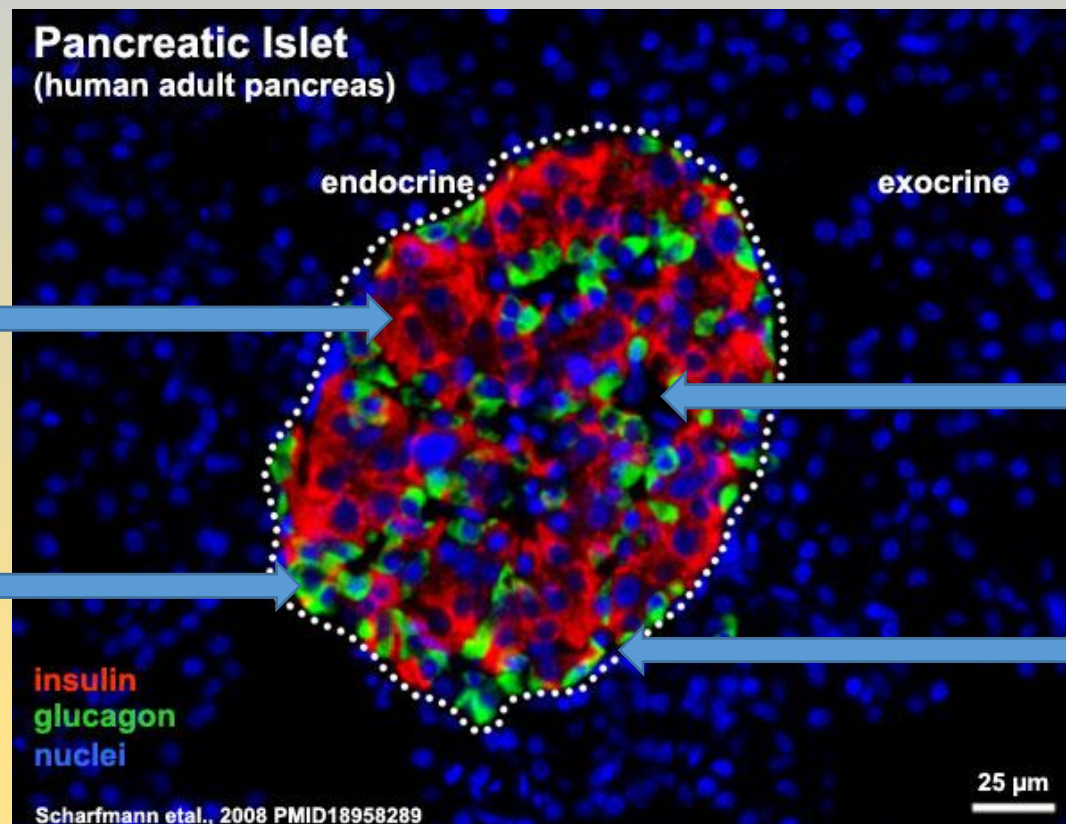


Endokrinní versus exokrinní pankreas



δ buňky
- somatostatin

PP buňky
- Pankreatický polypeptid

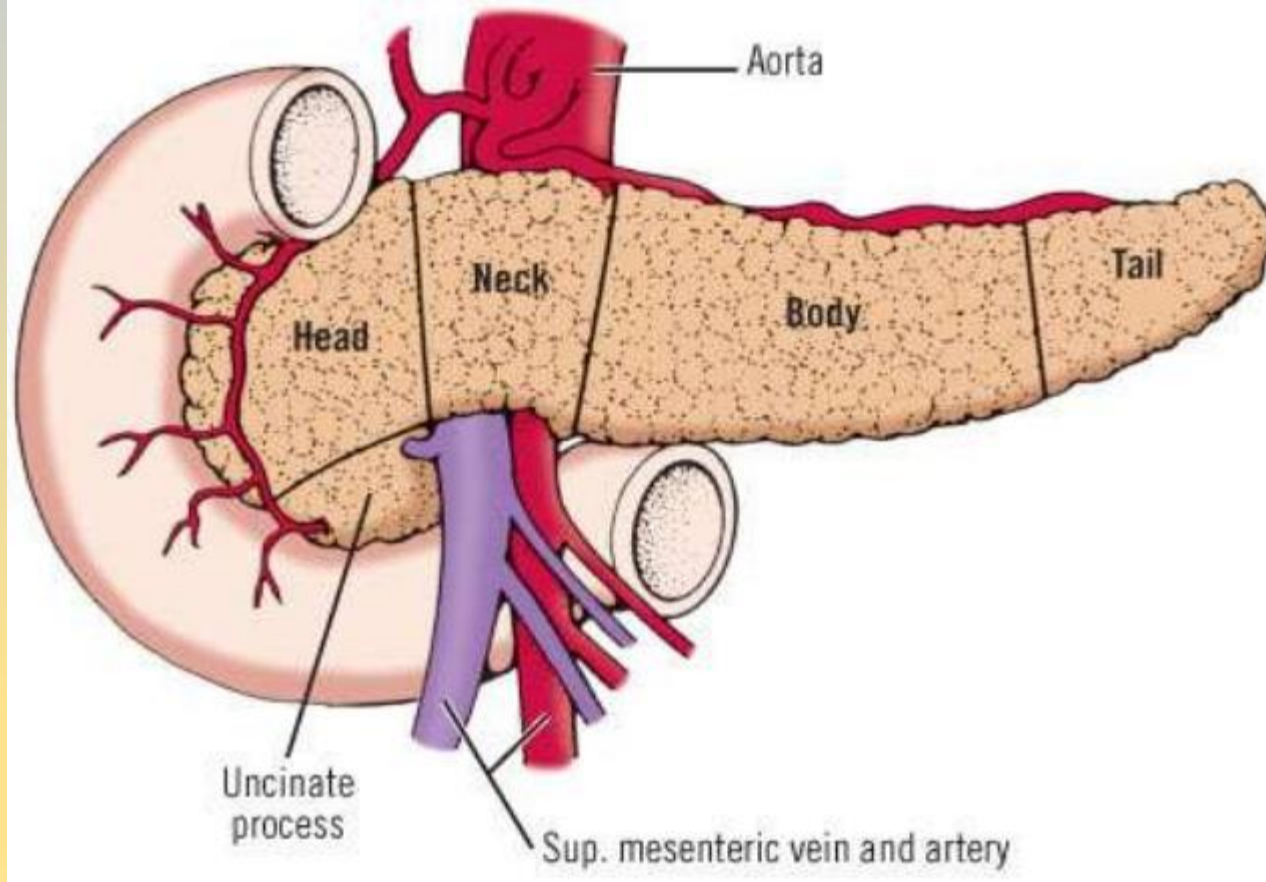


β buňky
- Inzulin
- Amylin
- TRH

α buňky
- Glukagon
- GLP-1

Pankreatické ostrůvky představují 1 – 2 % pankreatu, ale průtok krve nimi představuje 10 – 15 %.

Inervace pankreatu



parasympatikus



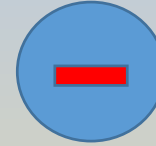
CGRP
Substance P
(senzorické n.)

Acetylcholin

VIP

PACAP (pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide)

GRP



Bazální sekrece I
Glu-stimulovaná sekrece I
(α -AR)
Somatostatin

sympatikus

Neuropeptid Y

Galanin

Noradrenalin



Glukagon
PP

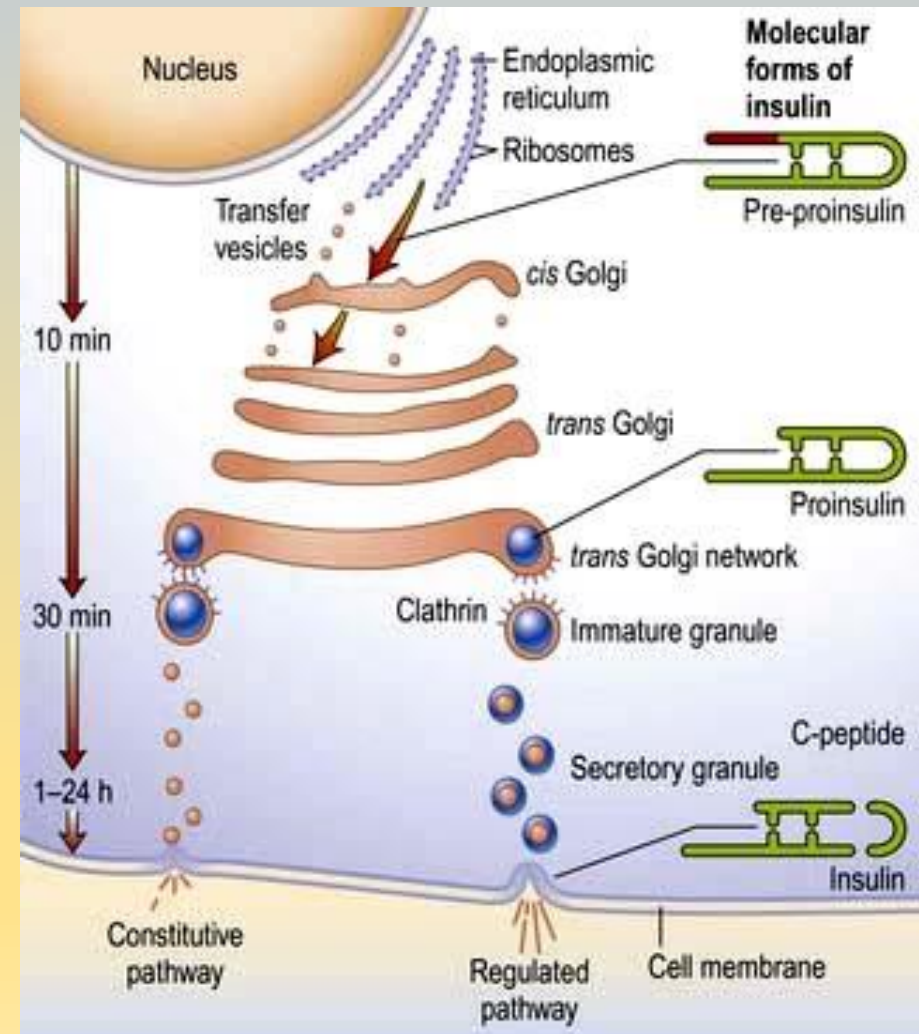
Inzulin

Charakteristika

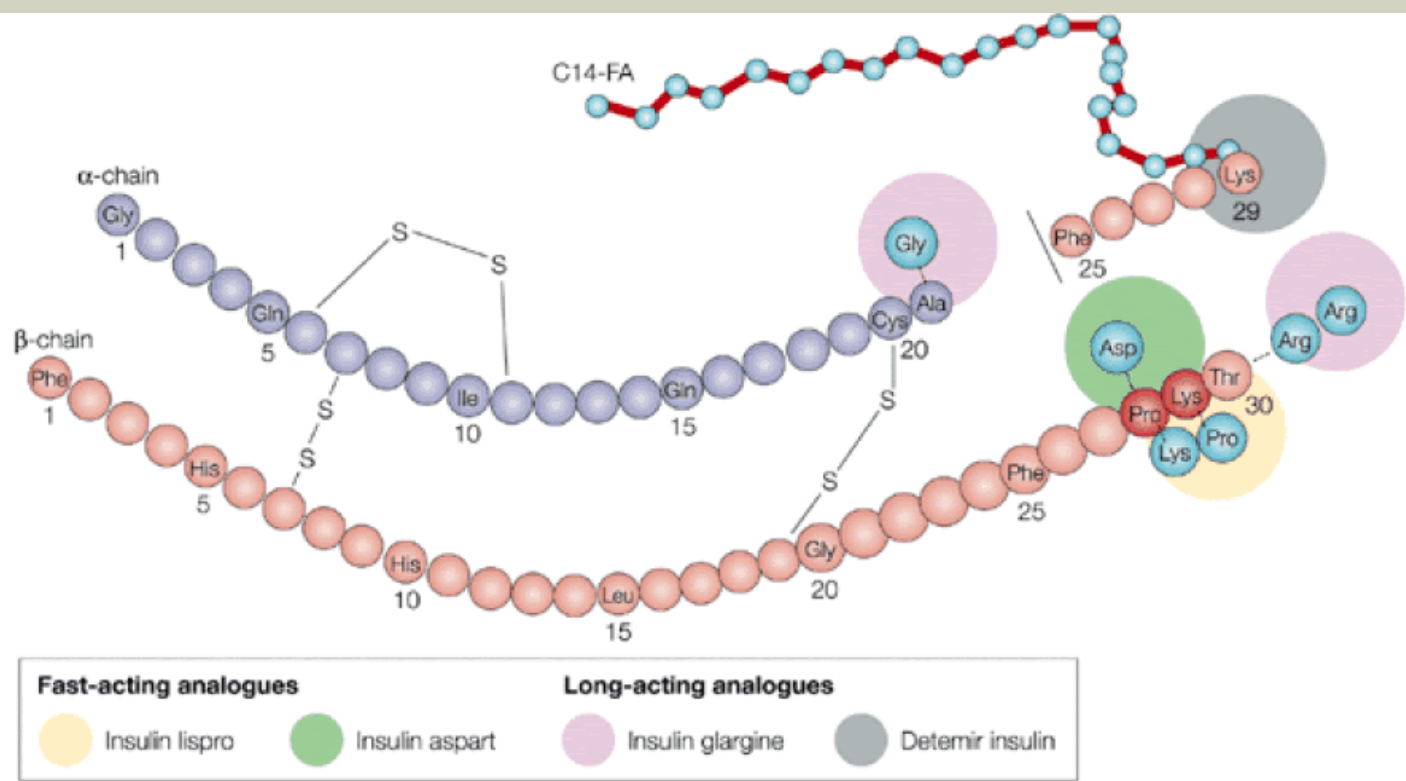
- Polypeptid
- Sekreční granula – volný inzulin a C-peptid
- Dva typy sekrečních granul:
 - Rychle sekretovatelné (5 %)
 - Rezervní pool (95 %)
- Poločas 3 – 8 min
- Degradace - játra (až 50 %), ledviny, cílové tkáně (inzulinové proteázy)

Sekrece inzulinu

- Inzulin a C-peptid (cca 1:1)
- C-peptid = ukazatel sekreční kapacity pankreatu (poločas cca 35 min)
 - Možná biologická aktivita
 - Regulace renálních funkcí
 - Možná funkce v nervovém systému



Klinický přesah – struktura inzulínu a analoga



RELATIVE EFFECTS OF INSULIN ANALOGS

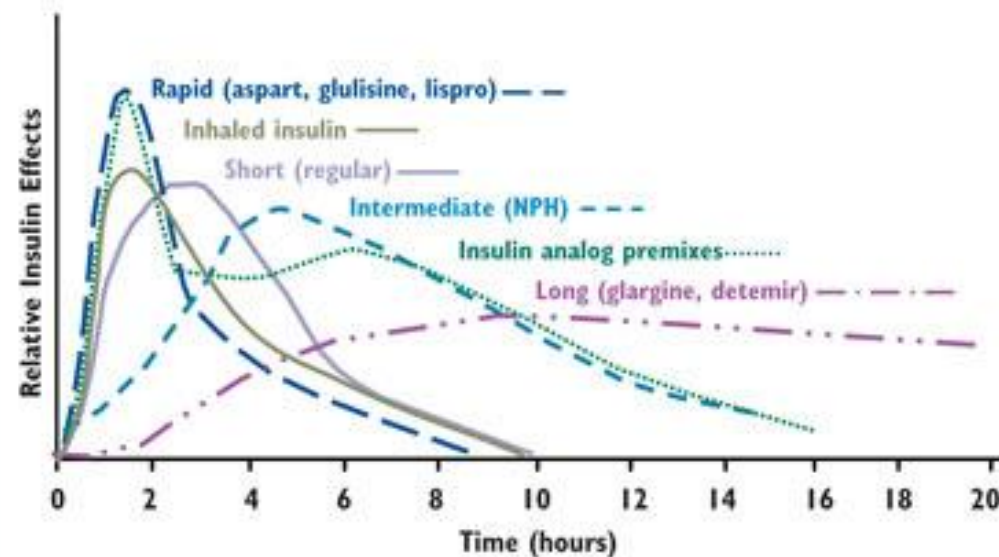
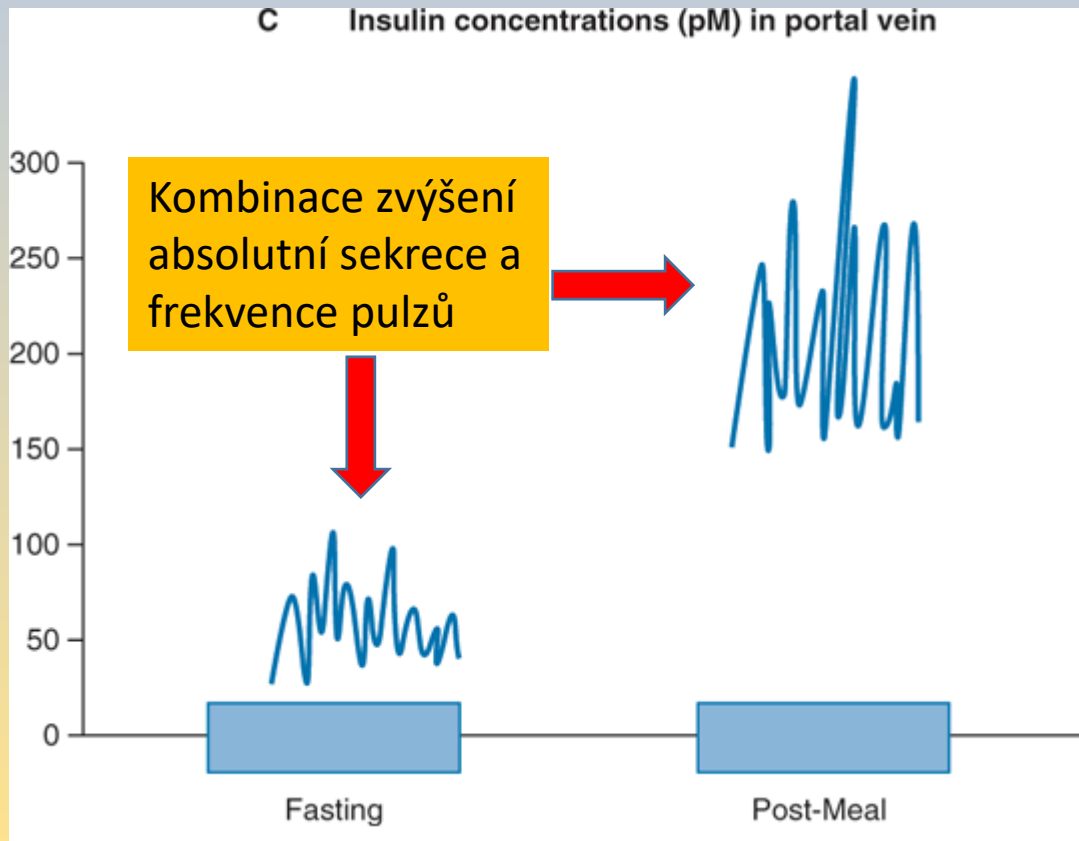


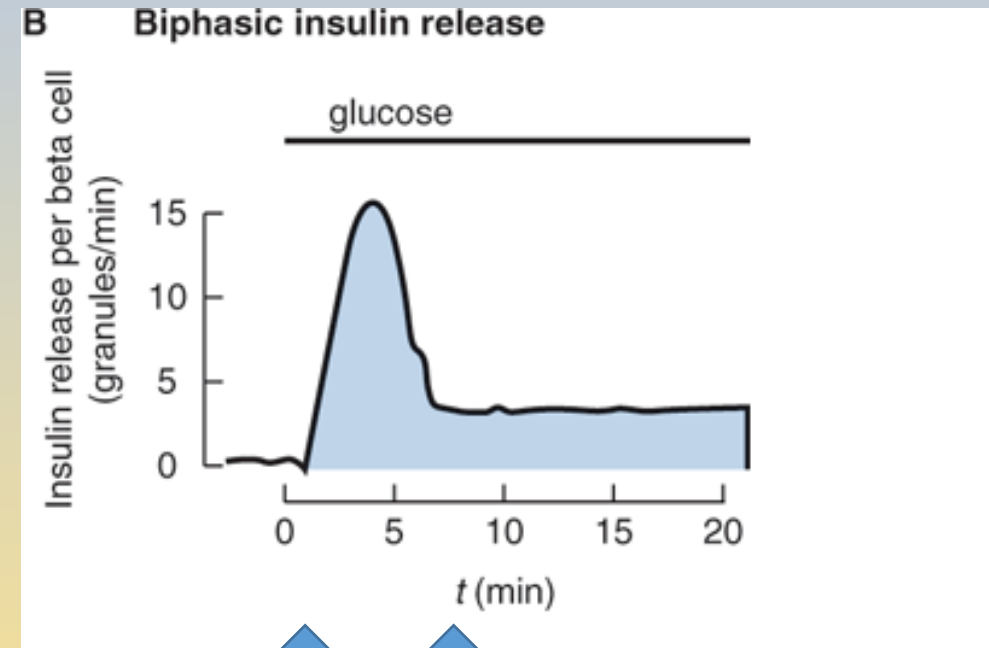
Figure 1. Representative time action profiles of selected exogenous insulins. Source: References 25, 26.

Sekrece inzulínu



Pulzní sekrece

- Udržení maximální biologické odpovědi
- Potlačení jaterní glukoneogeneze
- Uptake adipocyty



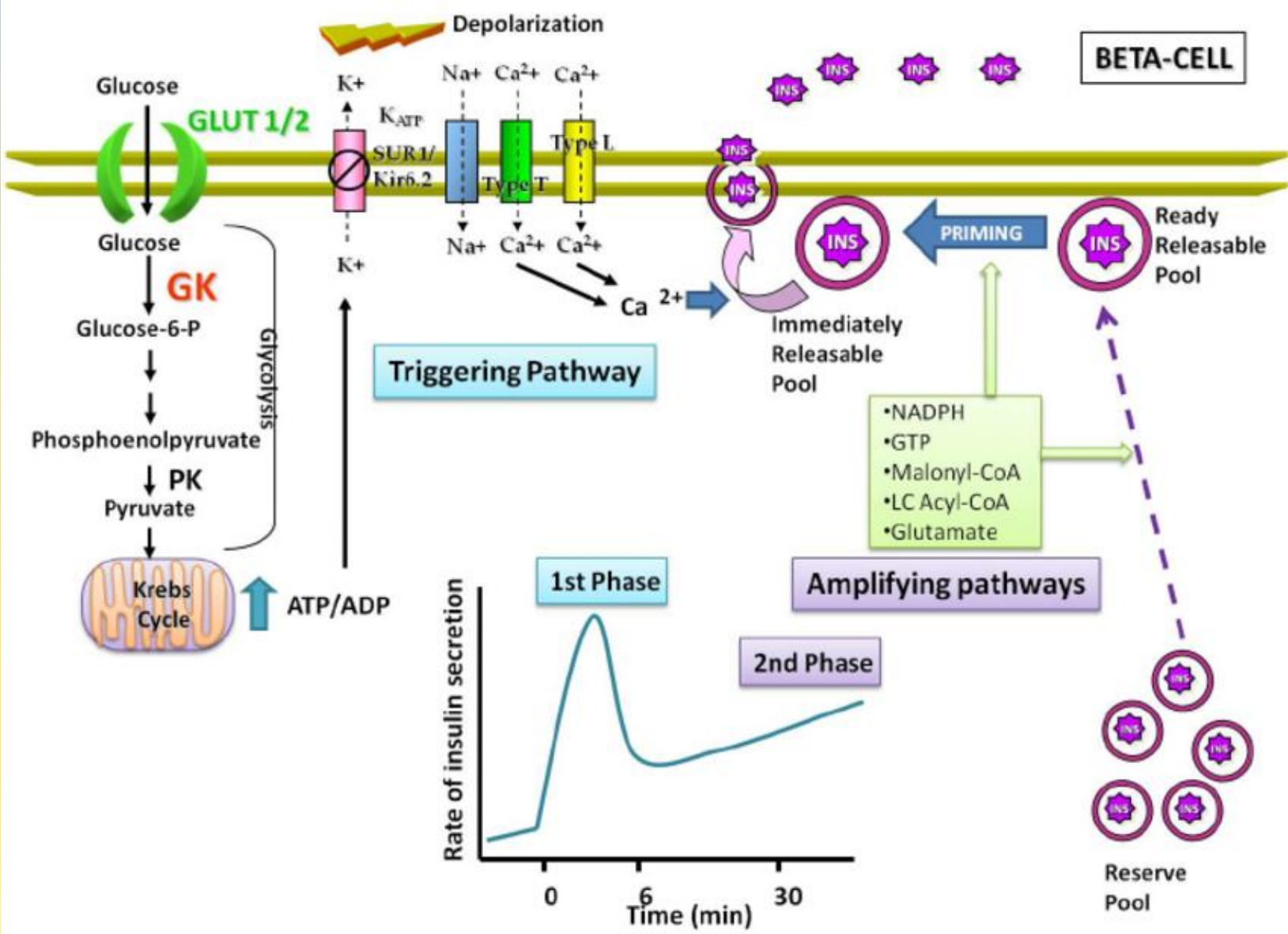
1. pool

2. pool

Sekrece inzulínu jednotlivými β buňkami je synchronizovaná

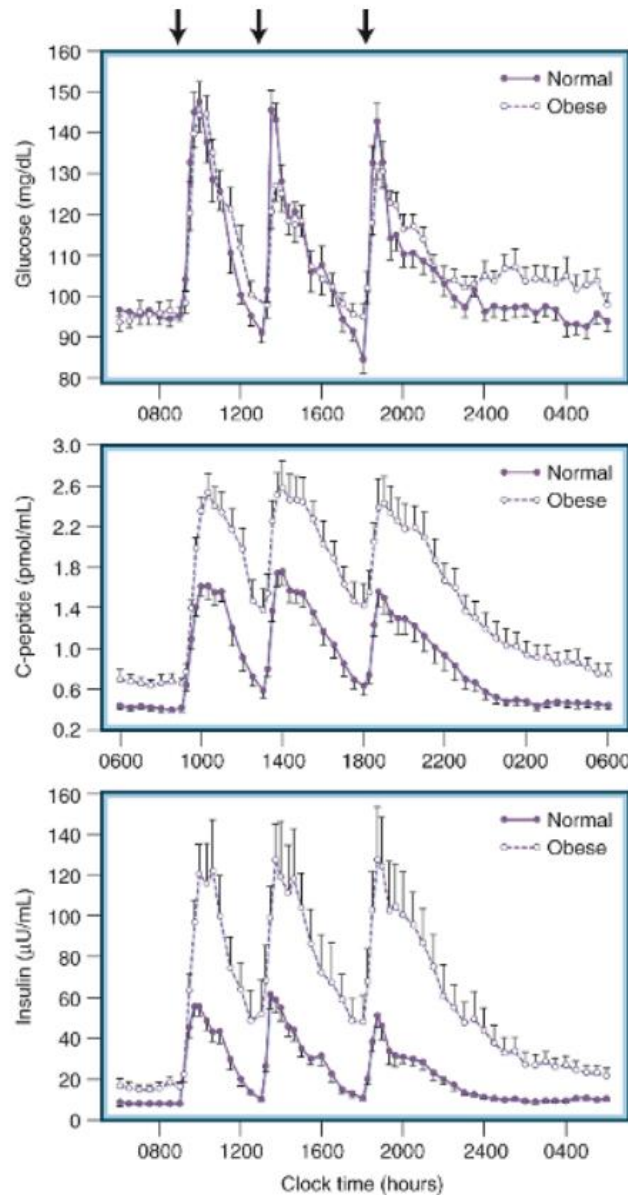
Sekrece inzulínu je pulzní a vykazuje rytmicitu. Stimulace sekrece inzulínu glukózou je bafázická. Glukóza vykazuje inkretinový efekt.

Bifázická sekrece inzulínu

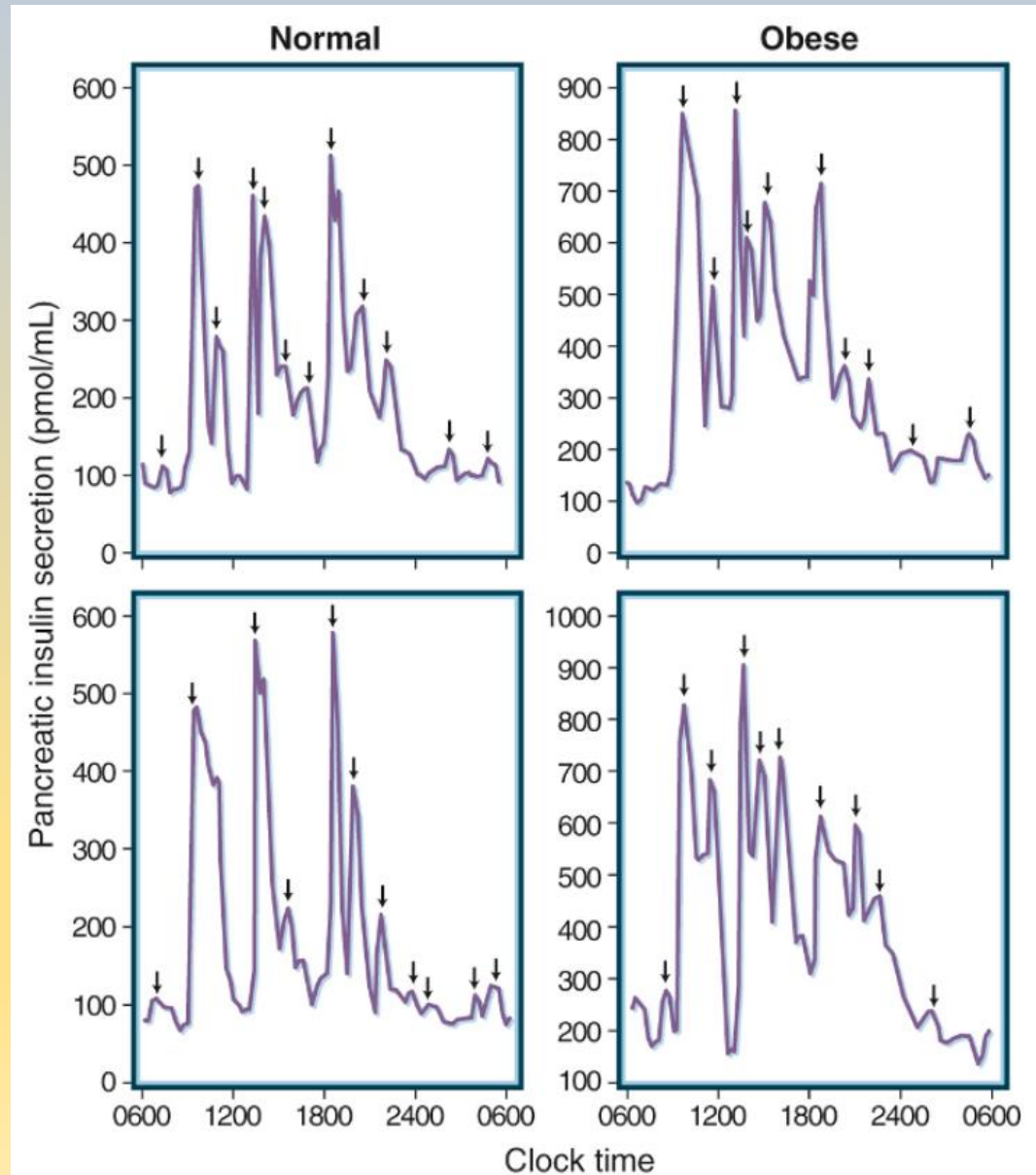


Sekrece inzulínu – „normální“ a obezní

Glykémie, inzulínémie a koncentrace C-peptidu.



Pulzní sekrece inzulínu a její rytmicita – ultradienní rytmy



Regulace sekrece inzulinu

β buňky pankreatu = neuroendokrinní integrátor, odpověď na:

- Plasmatické hladiny substrátů (AA, Glu)
- PC hormonů (inzulin, GLP-1, somatostatin, adrenalin)
- PC neurotransmiterů (noradrenalin, acetylcholin)

Glu

- Tvorba ATP – změna poměru ATP/ADP – uzavření ATP-senzitivních K^+ IK – inhibice efluxu K^+ - depolarizace – otevření napěťově řízených Ca^{2+} IK – exocytóza

AMK – Leu, Arg, Lys

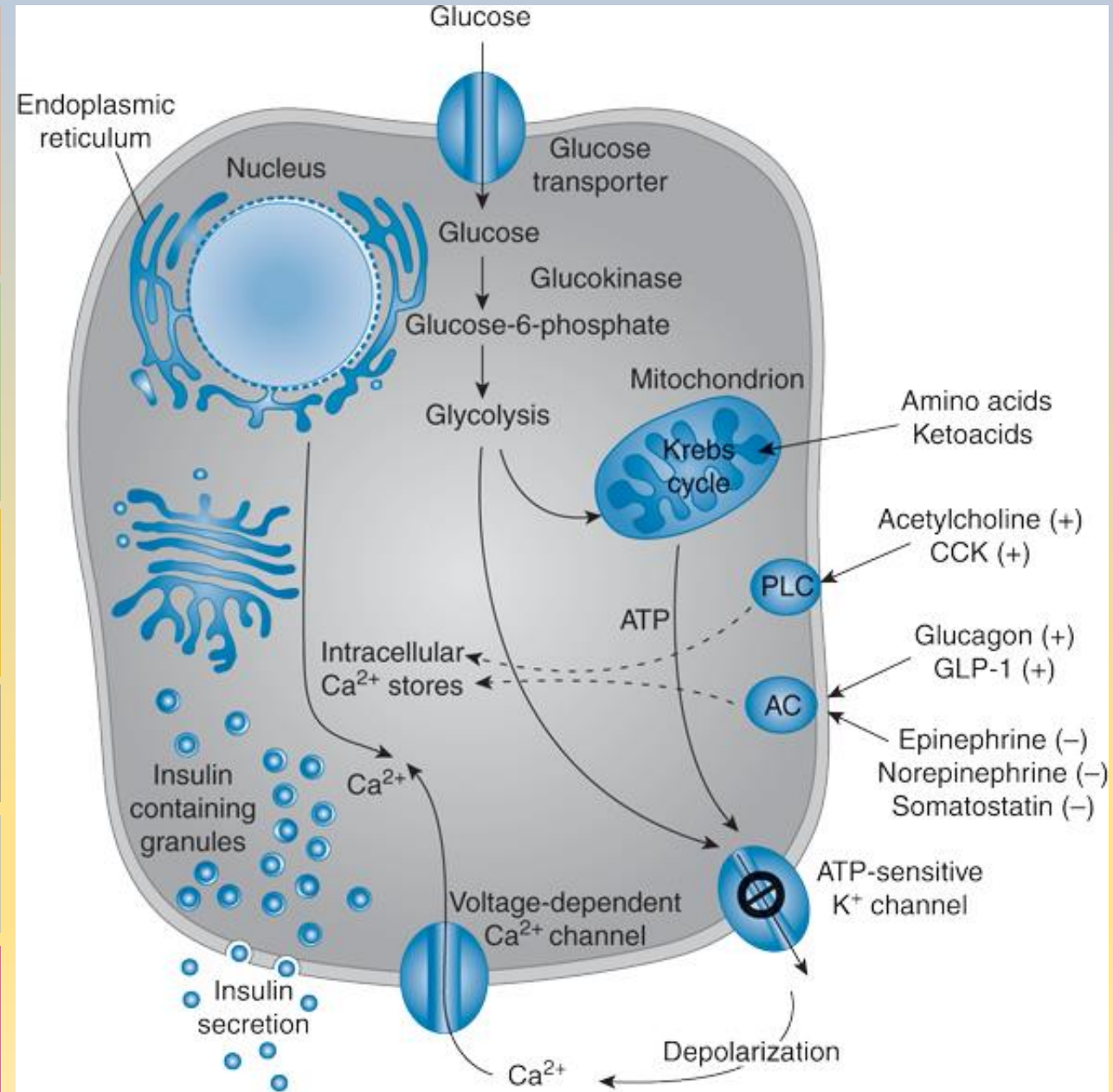
- Generování ATP
- Přímá depolarizace PM

Modifikace translace mRNA

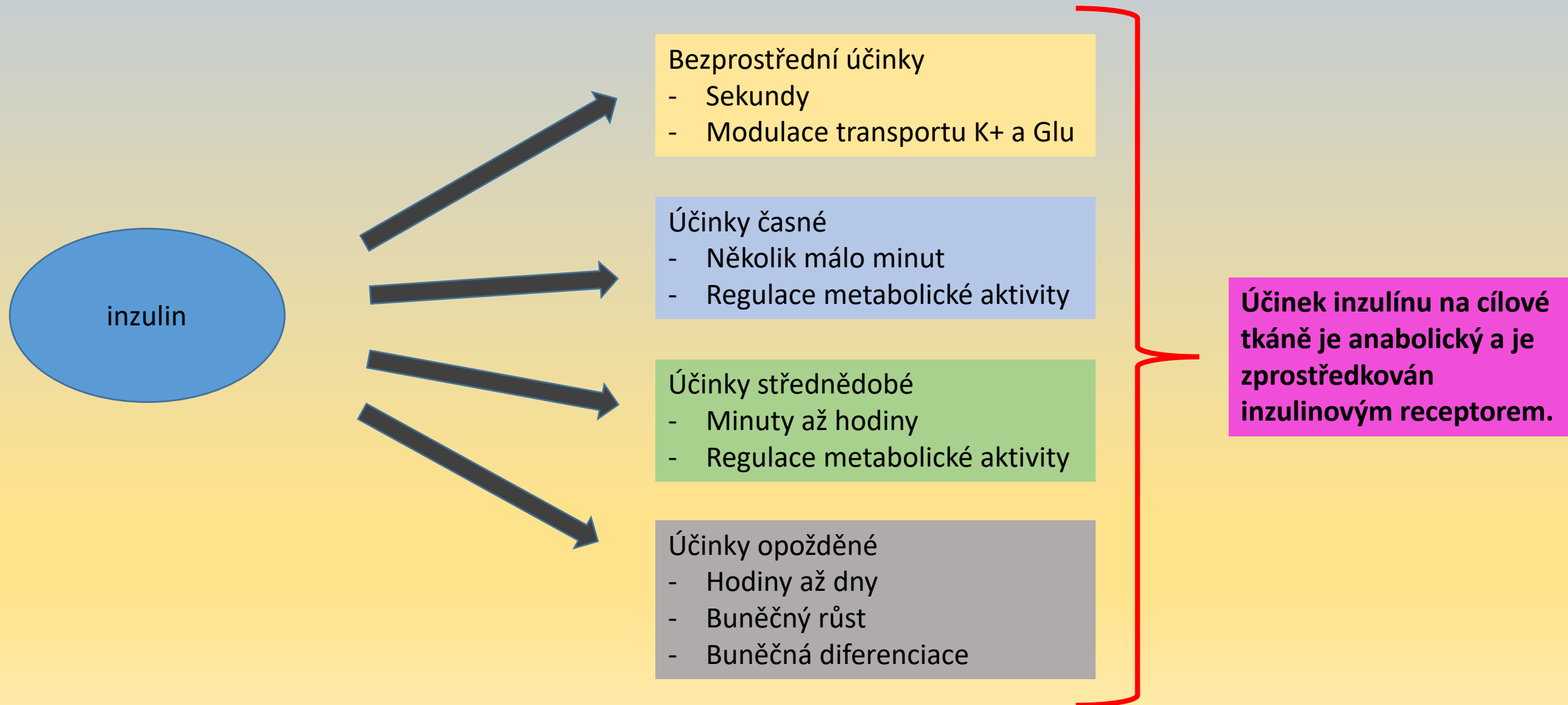
- Glu – (+) mRNA

Další: - GH, VIP, sekretin, gastrin, glukokortikoidy, prolaktin, placentální laktogen, pohlavní hormony

Glukóza je hlavním stimulem pro sekreci inzulinu. Glukóza má permissivní účinek na sekreci dalších modulátorů sekrece inzulinu.



Fyziologické účinky inzulínu



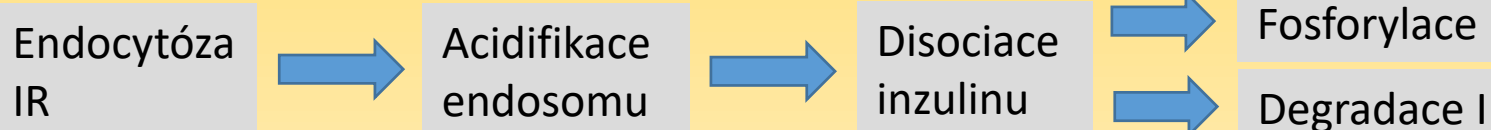
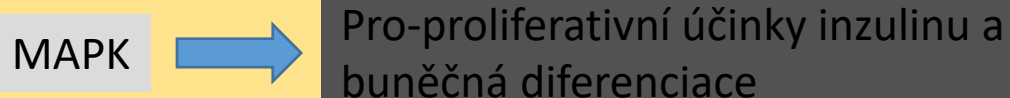
Inzulínový receptor

Charakteristika

- 2 α a 2 β podjednotky
- TK aktivita
- Fosforylace IRS 1-4 (insulin receptor substrate)
- Interakce s dalšími buněčnými substráty
- PI3K (fosfatidylinositol-3-kináza)
- MAPK (mitogen-activated protein kinase)



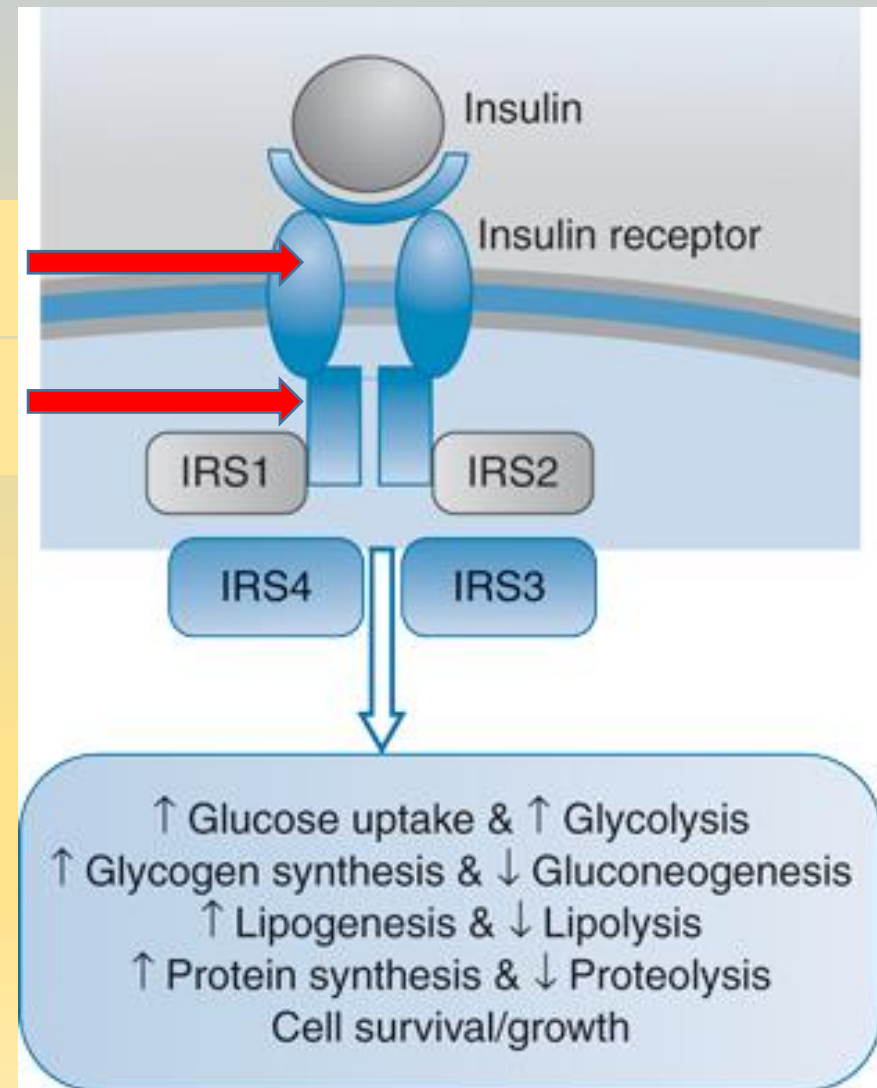
- Metabolické účinky – transport Glu, glykolýza, syntéza glykogenu, regulace proteosyntézy
- Buněčný růst, silný antiapoptický signál



Počet dostupných IR je ovlivněn cvičením, dietou, vlastním inzulínem a dalšími hormony. Obezita a chronická hyperinzulinémie indukuje významné snížení počtu IR, cvičení a hladovění naopak významné zvýšení počtu IR.

α podjednotky = vazba ligandu

β podjednotky = TK aktivita



Bezprostřední účinky inzulínu na cílové tkáně

Utilizace glukózy

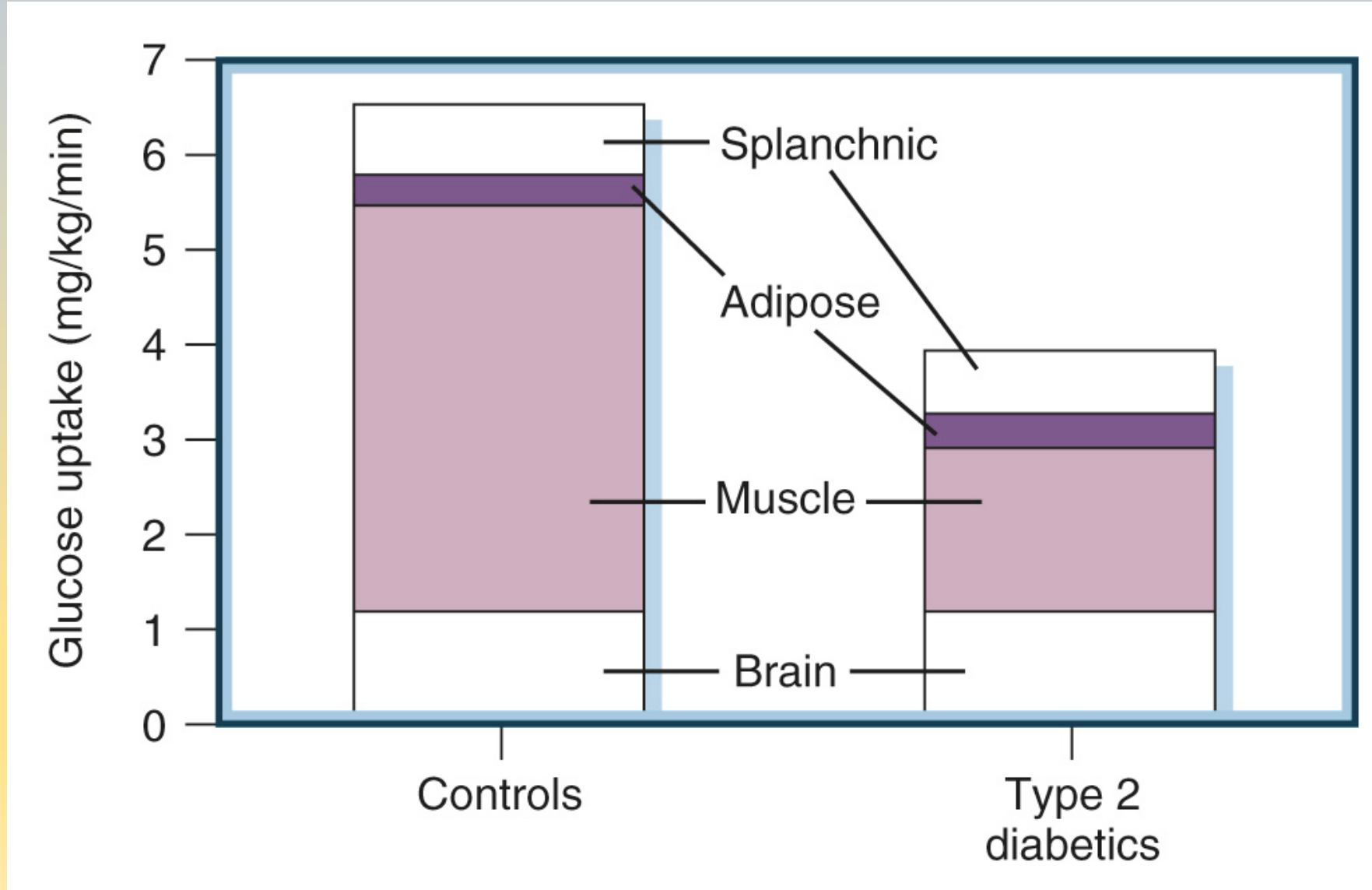
- Cca 40 % glukózy v těle
- Cca 80 – 90 % kosterní svaly
- Tuková tkáň - adipocyty
- **GLUT4**

Zatímco **GLUT1** je zodpovědný za bazální uptake glukózy kosterními svaly a adipocyty, **GLUT4** je stimulovaný inzulínem a odpovídá za inzulínem stimulovaný uptake glukózy.

Transportér	Exprese	Funkce
GLUT1	<ul style="list-style-type: none">- Ubikvitární- Ery, endotheliální buňky (CNS), placenta, ledviny, tlusté střevo- Kosterní svaly, adipocyty	<ul style="list-style-type: none">- Bazální uptake Glu
GLUT2	<ul style="list-style-type: none">- β buňky pankreatu- Játra, tenké střevo, ledviny	<ul style="list-style-type: none">- Glu senzor- Uptake Glu při vysokých koncentracích cirkulující Glu
GLUT3	<ul style="list-style-type: none">- Primárně neurony- Dále placenta, játra, epitelální buňky GIT	<ul style="list-style-type: none">- Bazální uptake Glu- Zásadní význam pro CNS
GLUT4	<ul style="list-style-type: none">- Kosterní svaly a adipocyty- Vezikula!	<ul style="list-style-type: none">- Inzulínem stimulovaný uptake Glu
GLUT5	<ul style="list-style-type: none">- Jejunum, spermie	<ul style="list-style-type: none">- Transport Fru

Utilizace glukózy je nejvýznamnějším bezprostředním účinkem inzulínu.

Vliv inzulínu na uptake glukózy



Časné a střednědobé účinky inzulínu

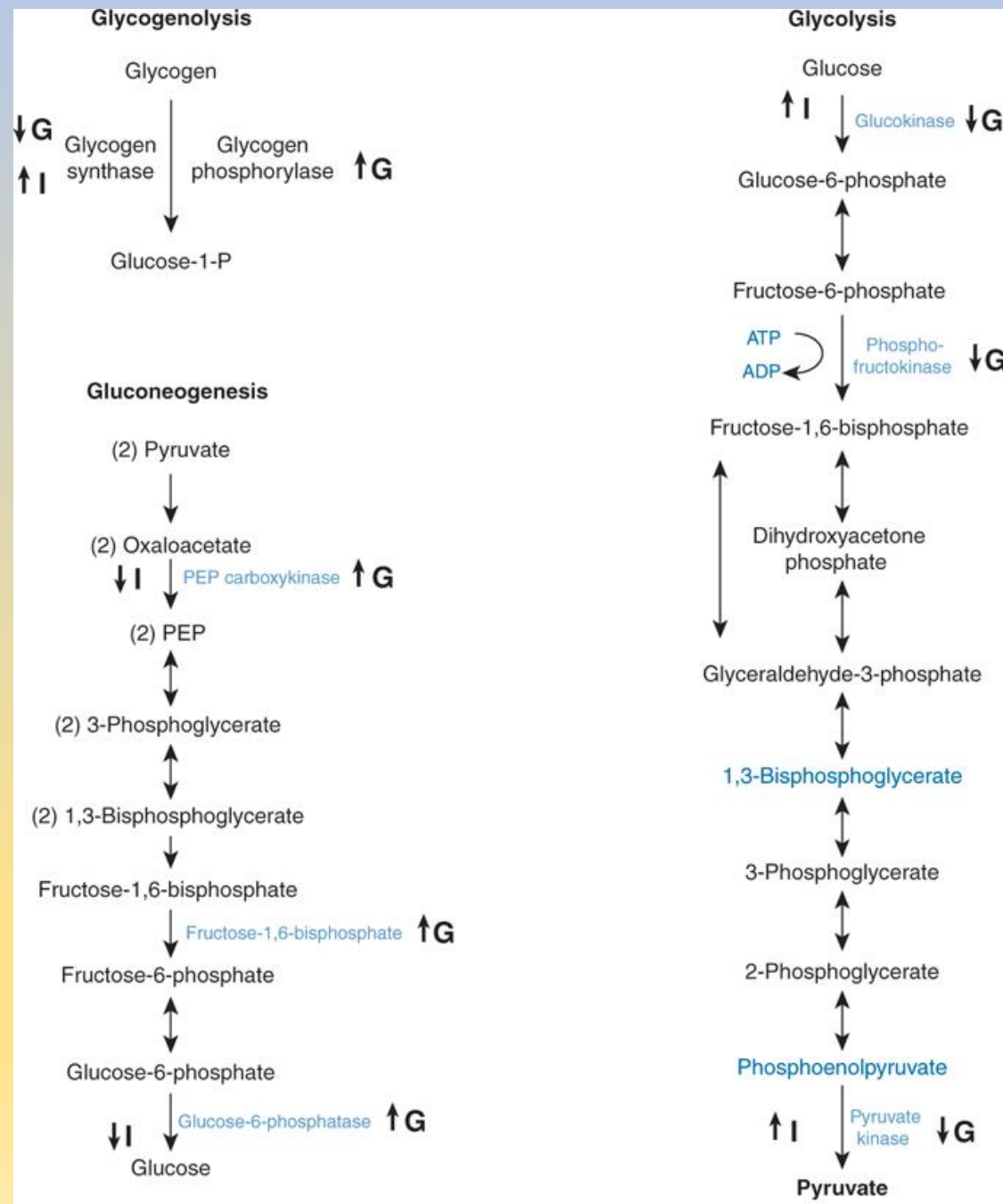
- Dány fosforylací enzymů zapojených do metabolických drah
- Kosterní svaly, tuková tkáň a játra

Tvorba ketolátek (-)

- Defosforylace hormon-senzitivní lipázy (inhibice využití triglyceridů a jejich štěpení na FFA a glycerol)
- Aktivace acetylkoenzym A karboxylázy (lipogeneze)
- Antagonizace účinku katecholaminů na lipolýzu (fosforylace a aktivace fosfodiesterázy = snížení intracelulárního cAMP)

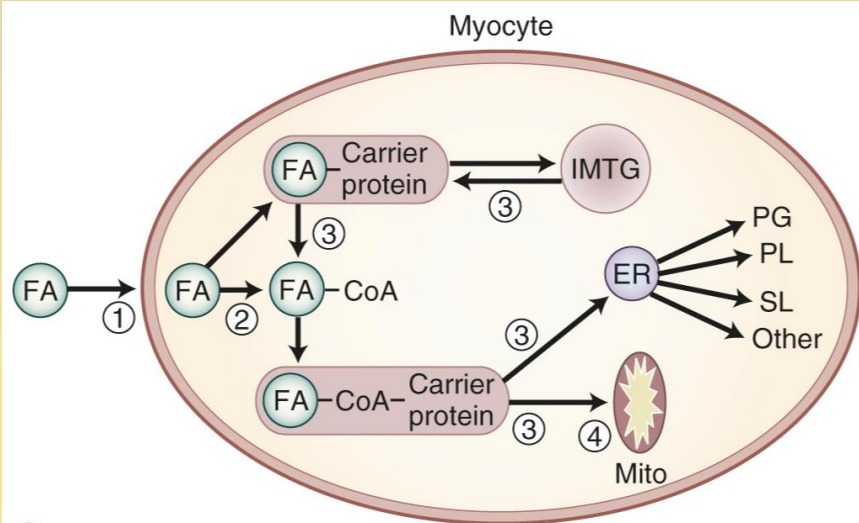
Utilizace glukózy

- Játra
- Stimulace exprese enzymů zapojených do využití Glu (glukokináza, pyruvát kináza) a lipogenních enzymů
- Inhibice enzymů zapojených do tvorby Glu (fosfoenolpyruvát karboxykináza, glukóza-6-fosfatáza)
- Stimulace syntézy glykogenu
- Stimulace syntézy malonylkoenzymu A – inhibice syntézy ketolátek

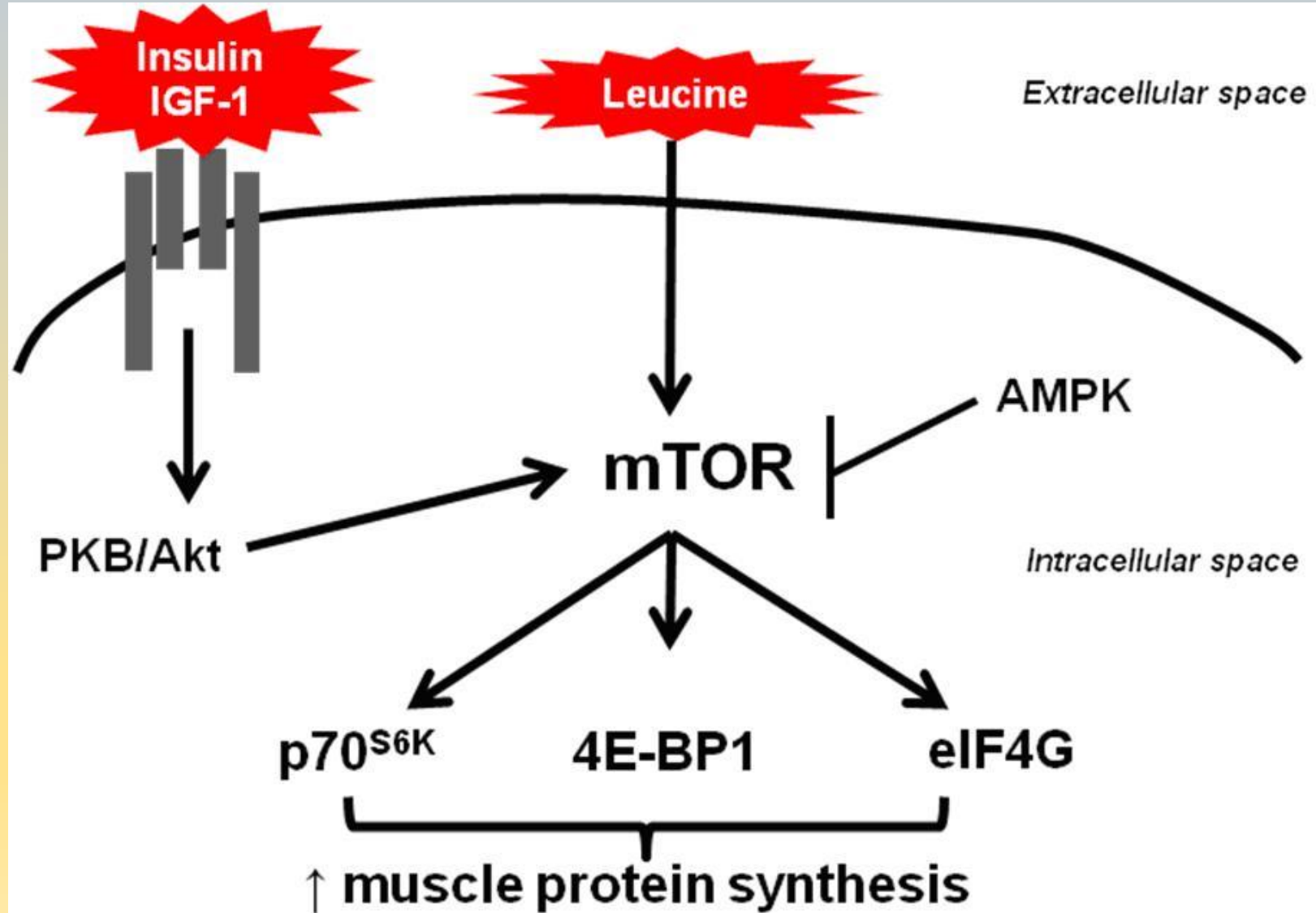


Inzulin a kosterní svaly

- (+) uptake glukózy (GLUT4)
- (+) syntéza glykogenu
- (+) transport AMK
- (+) translace mRNA
- (-) degradace proteinů
- (+) preference tukových zásob
- mechanismus - Fosforylace mTOR

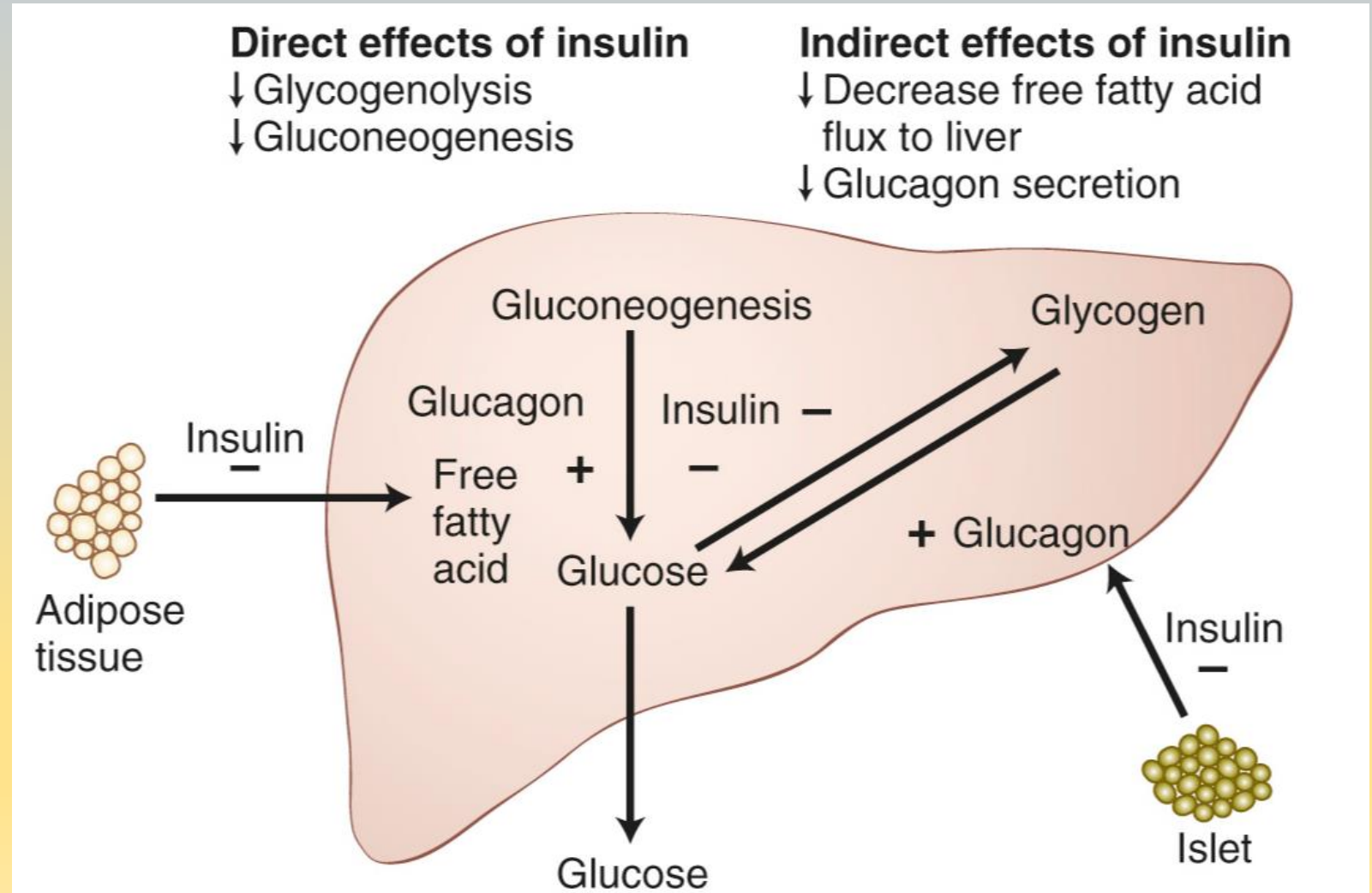


- ① Uptake
- ② Activation
- ③ Intracellular trafficking and distribution
- ④ Mitochondrial transport and oxidation

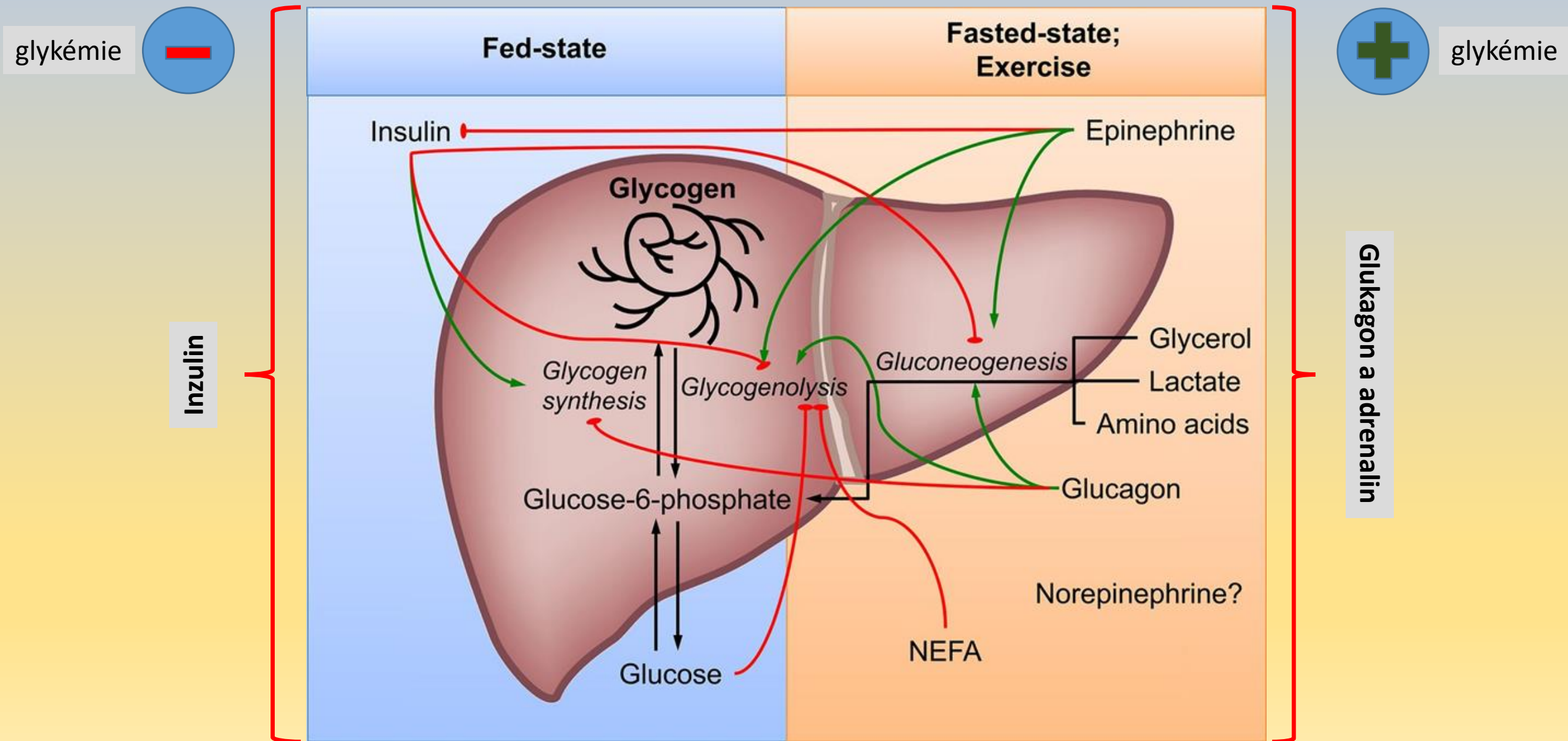


Inzulín a játra

- **GLUT2** = vstup Glu do hepatocytů
- Význam hexokinázy – vznik Glu-6-P a udržování Glu gradientu
- (+) syntéza lipidů
- (+) proteosyntéza
- (-) ketogeneze



Sytost versus hladovění

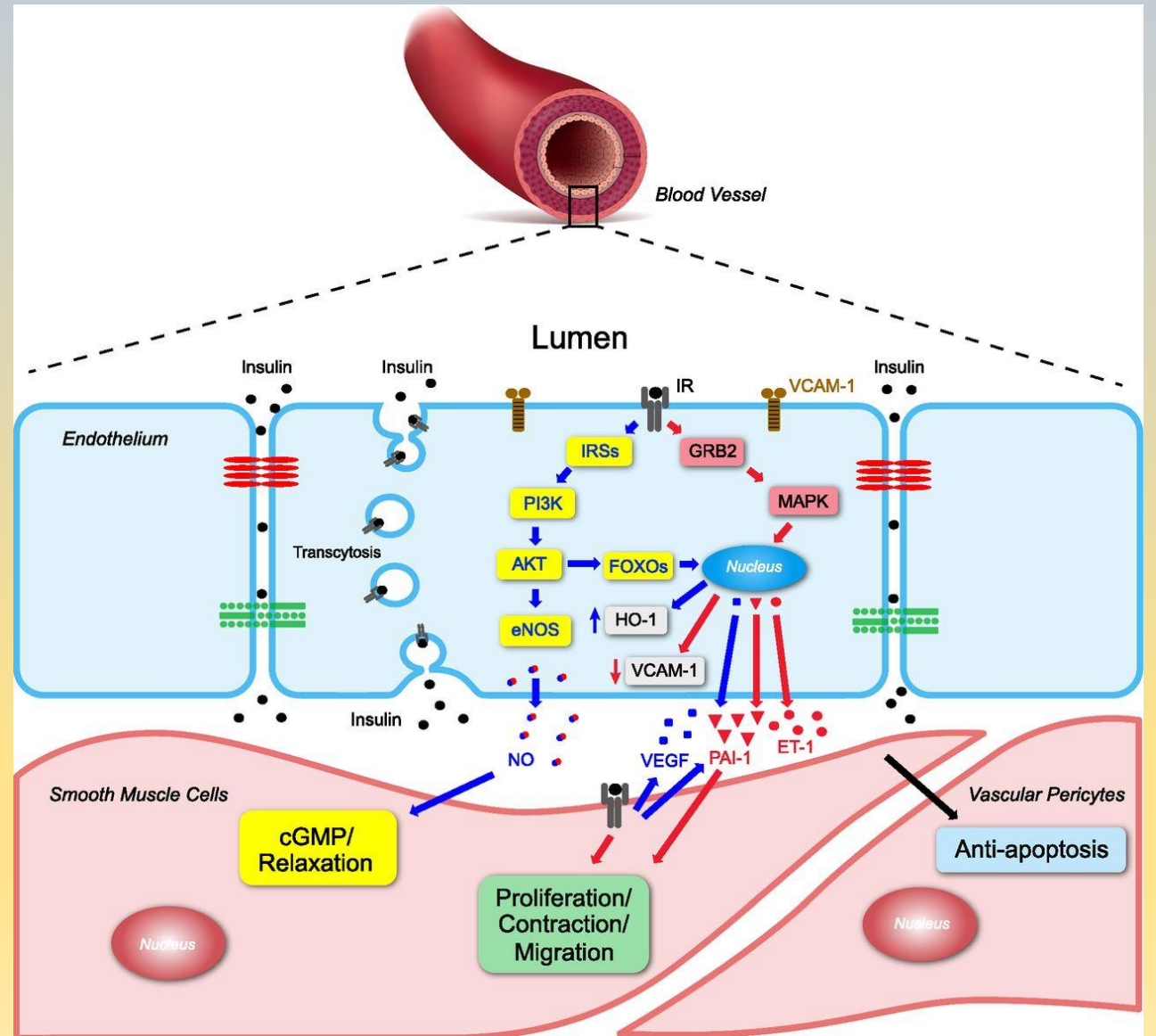


Opožděné účinky inzulinu

- Syntéza lipogenních enzymů
- Inhibice enzymů glukoneogeneze
- MAPK kaskáda
 - Prorůstový účinek – (+) buněčný růst
 - Mitogenní účinek

Klinický přesah

- Hyperinzulinémie – DM2
- Zvýšené riziko nádorových onemocnění
 - Endometrium
 - Prs
 - Tlusté střevo
 - Ledviny
- Proliferace hladké svaloviny
 - Hypertenze
 - Ateroskleróza
 - Dyslipidemie
 - Choroby CV

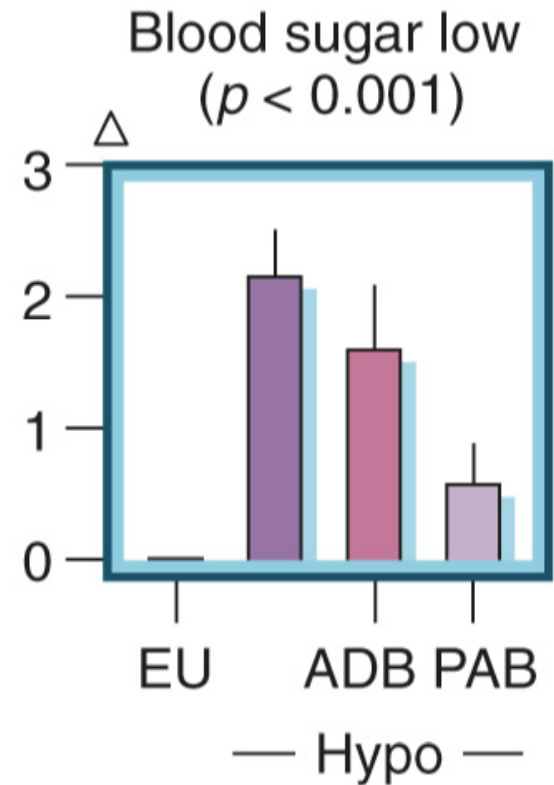


Hypoglykémie

- (-) sekrece inzulínu
- (+) sekrece glukagonu a adrenalinu (játra)
- (+) GH a kortizolu (snížení utilizace Glu)

Neurogenic

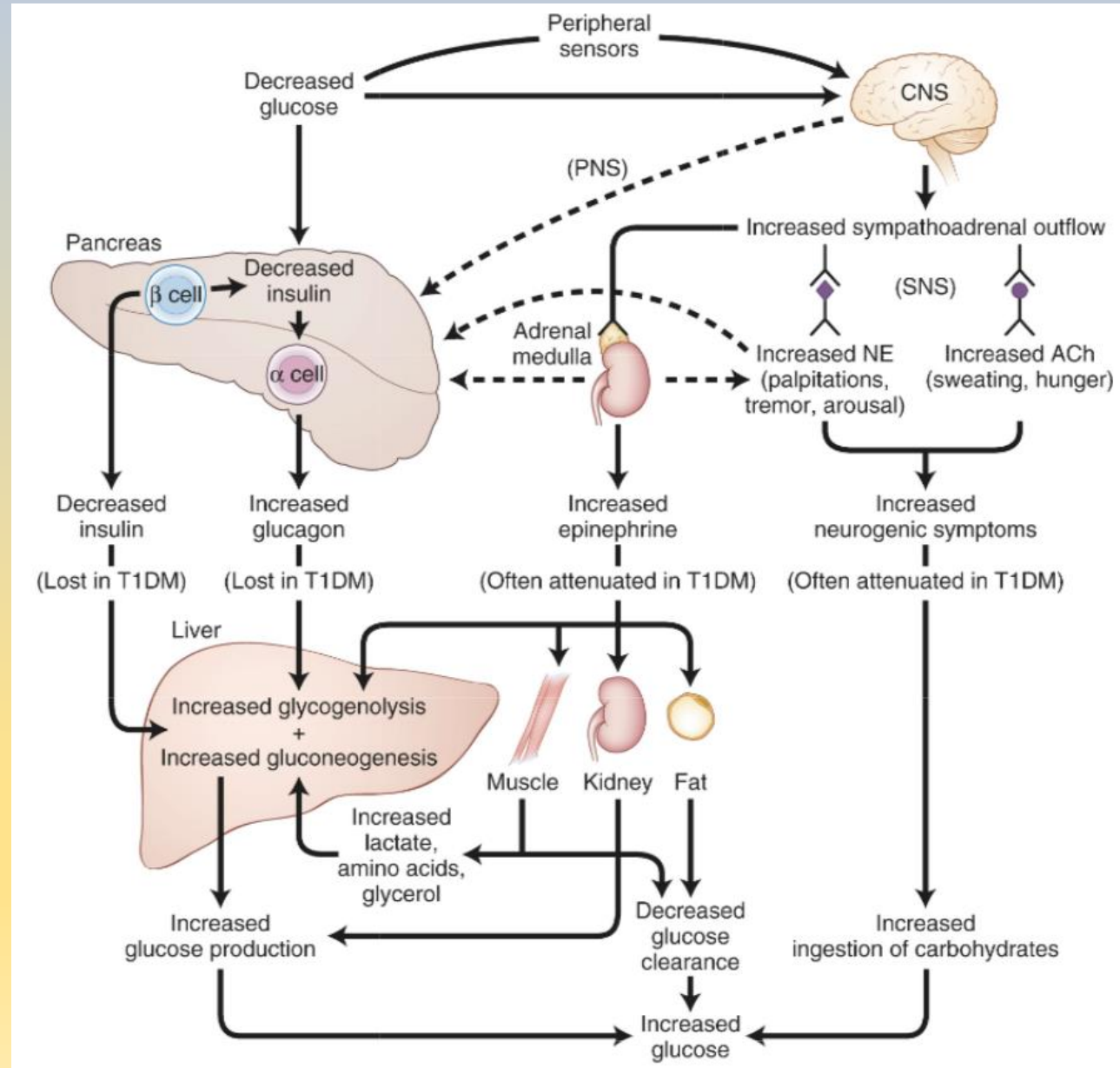
Sweaty
Hungry
Tingling
Shaky/tremulous
Heart pounding
Nervous/anxious



Neuroglycopenic

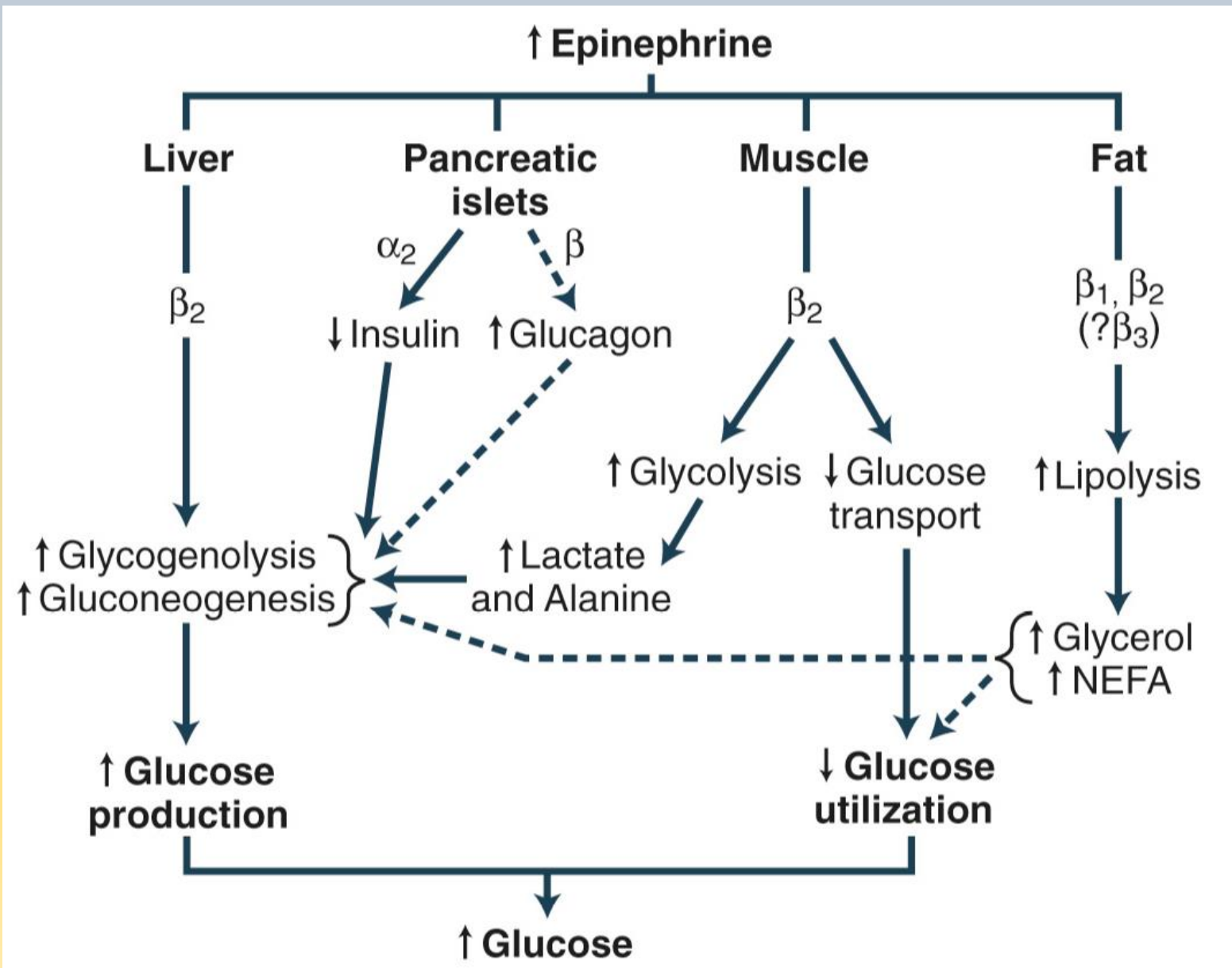
Warm
Weak
Difficulty thinking/confused
Tired/drowsy
Faint
Dizzy
Difficulty speaking
Blurred vision

Fyziologické mechanismy zabraňující hypoglykémii



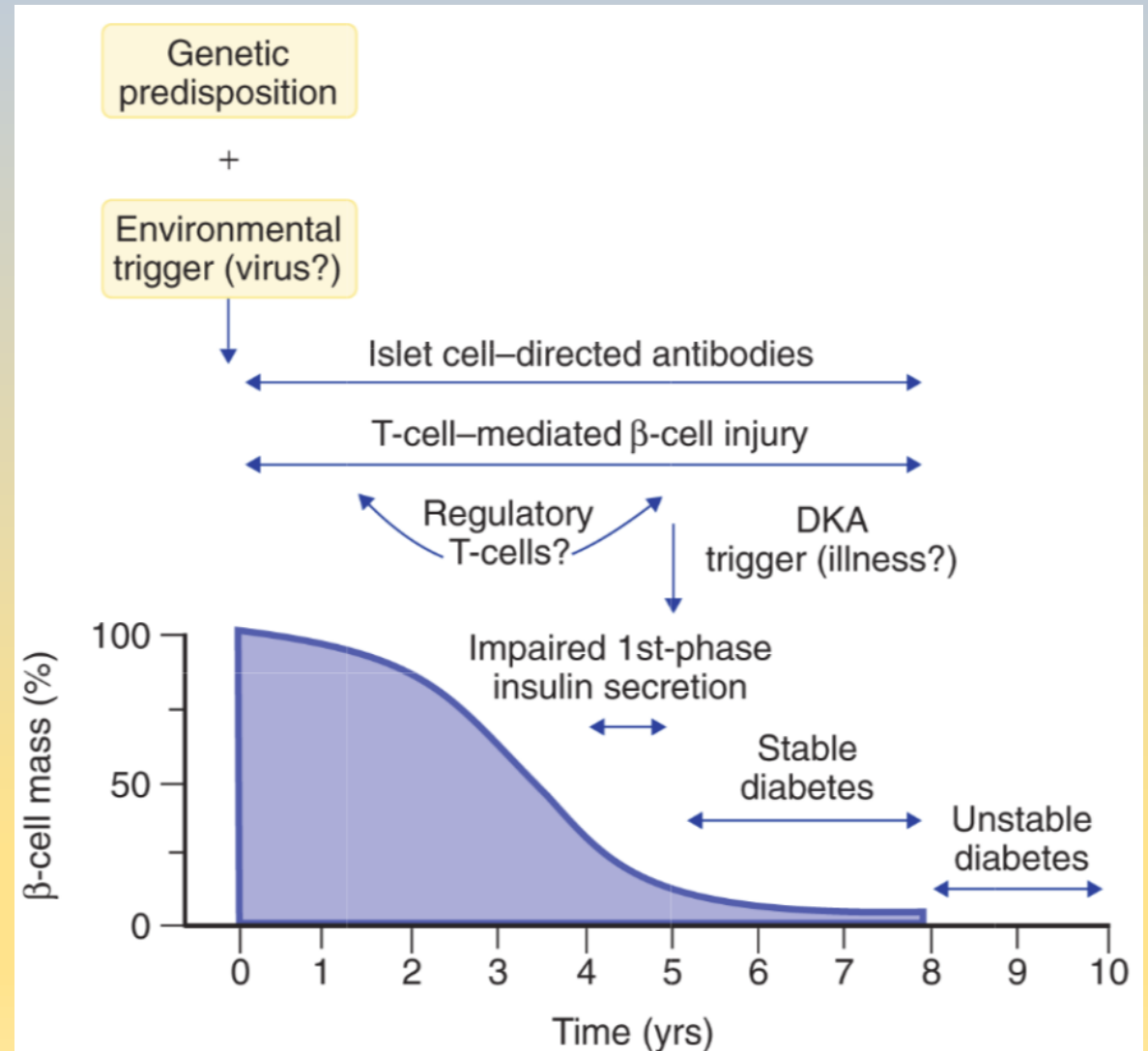
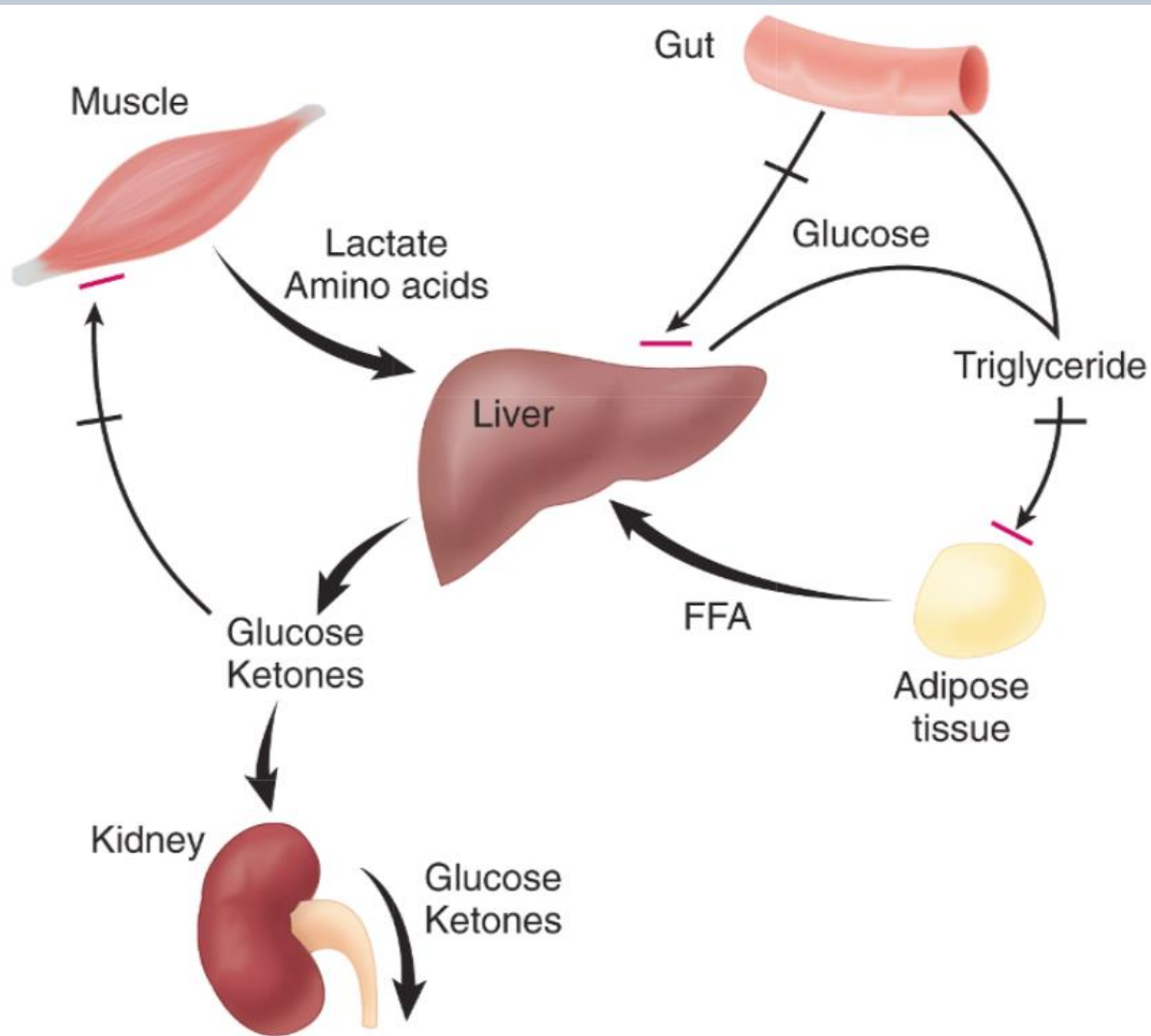
Vegetativní nervový systém představuje významný mechanismus zabraňující hypoglykémii.

Hyperglykemický účinek adrenalinu



Adrenalin připravuje tělo na bezprostřední výkon, mobilizuje tedy energetický substrát – glukózu – jako zdroj energie.

Diabetes mellitus 1. typu



DM1 je spojena s mobilizací substrátů pro glukoneogenezi a ketogenezi ze svalů a tukové tkáně, zvýšenou glukoneogenezi a ketogenezi v játrech, stejně jako narušeným příjmem substrátů periferními tkáněmi.

Diabetes mellitus 2. typu

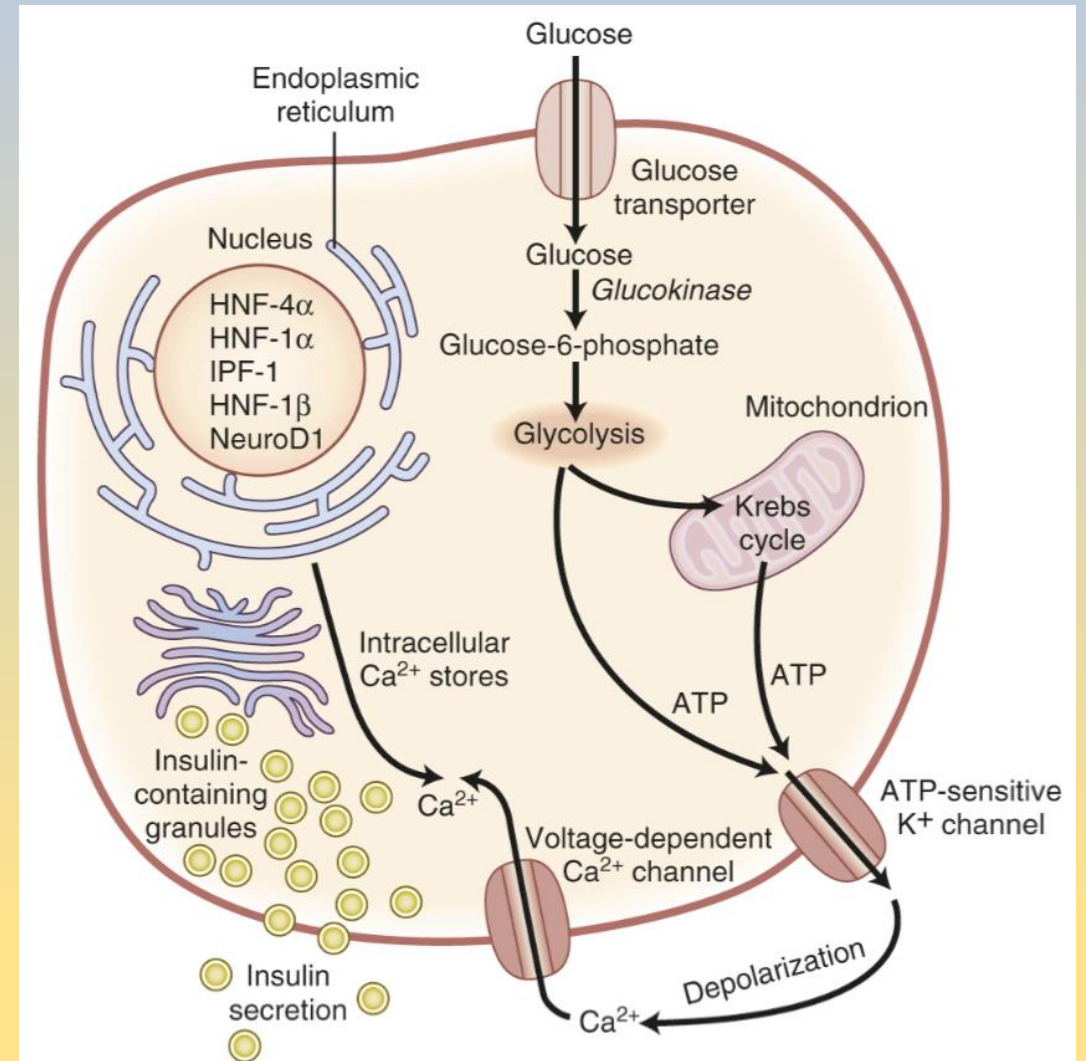
Klinický přesah

Inzulínová rezistence

- Mutace v IR genu

Defekty v sekreci inzulínu

- Mutace v genu pro inzulín (proinzulín)
- Mutace v mitochondriálních genech
- MODY (Maturity-onset diabetes of the young)
 - HNF-4 α (MODY 1)
 - Glucokinase (MODY 2)
 - HNF-1 α (MODY 3)
 - IPF1 (MODY 4)
 - HNF-1 β (MODY 5)
 - NeuroD1/BETA2 (MODY 6)



DM2 je multifaktoriální choroba spojená s rezistencí periferních tkání (svaly, tuková tkáň) k inzulínu, narušené sekreci inzulínu (zejména pod vlivem glykémie) a zvýšenou produkcí glukózy v játrech.

Diabetes mellitus 2. typu - konsekvence

Proteiny

- Katabolismus proteinů
- Negativní dusíková bilance

Tuky

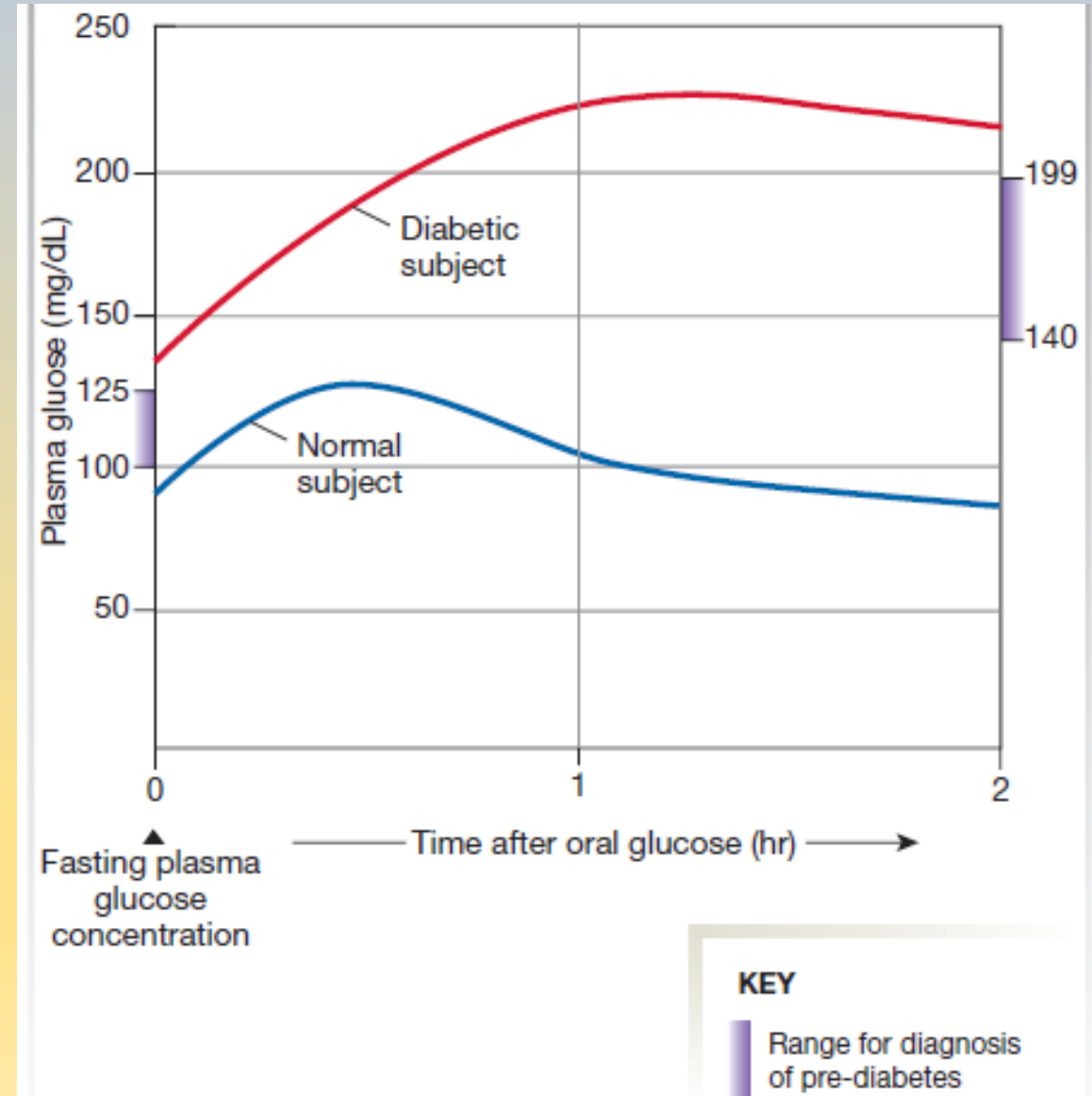
- Katabolismus tuků s tvorbou ketolátek
- Snížená syntéza MK a triglyceridů
- Zvýšená hladina volných FA
- Katabolismus MK a tvorba ketolátek

Hyperglykémie

- Glykosurie, osmotická diuréza a **polyurie**
- Zvýšená osmolarita plasmy, **polydipsie**, ADH
- Dehydratace
- Snížení objemu ECV a TK
- **Polyfágie**

Ketoacidóza

- Metabolická acidóza
- Hyperventilace
- Acidifikace moči
- Hyperkalémie



Glukagon

Charakteristika

- Peptidický hormon (29 AMK)
- Syntetizován jako proglukagon
- Pankreas
- Enteroendokrinní buňky in GIT
- CNS
- Alternativním sestřihem vznikají další peptidy, z nichž nejvýznamnější je GLP-1
- Krátký poločas (5 – 10 min)
- Degradace játry

Sekrece

- (+) AMK
- (+) hypoglykémie

Receptory

- Játra, β buňky, ledviny, srdce, tuková tkáň, cévy, CNS, žaludek, nadledviny

Funkce

- Homeostáza glukózy – antagonismus k inzulinu

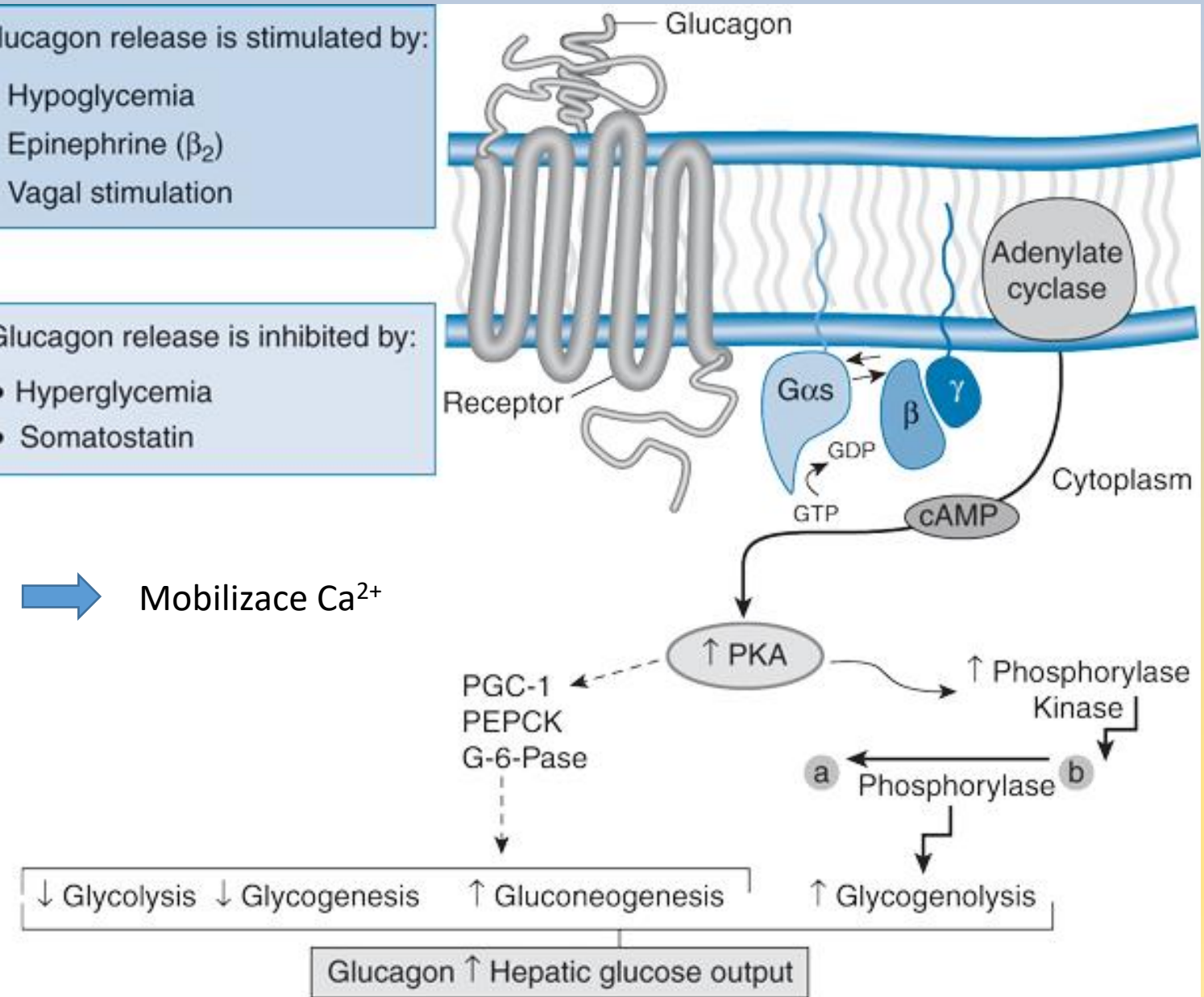
Glucagon release is stimulated by:

- Hypoglycemia
- Epinephrine (β_2)
- Vagal stimulation

Glucagon release is inhibited by:

- Hyperglycemia
- Somatostatin

➔ Mobilizace Ca^{2+}



Proglukagon – alternativní sestřih

Glicentin – L-buňky (tenké střevo)

- Stimulace sekrece inzulinu
- Inhibice žaludeční sekrece
- Trofický účinek ve střevě

Oxyntomodulin – tlusté střevo (anorexigenní faktor)

- Postprandiální sekrece
- Zvýšení výdeje energie
- (+) glukózová tolerance

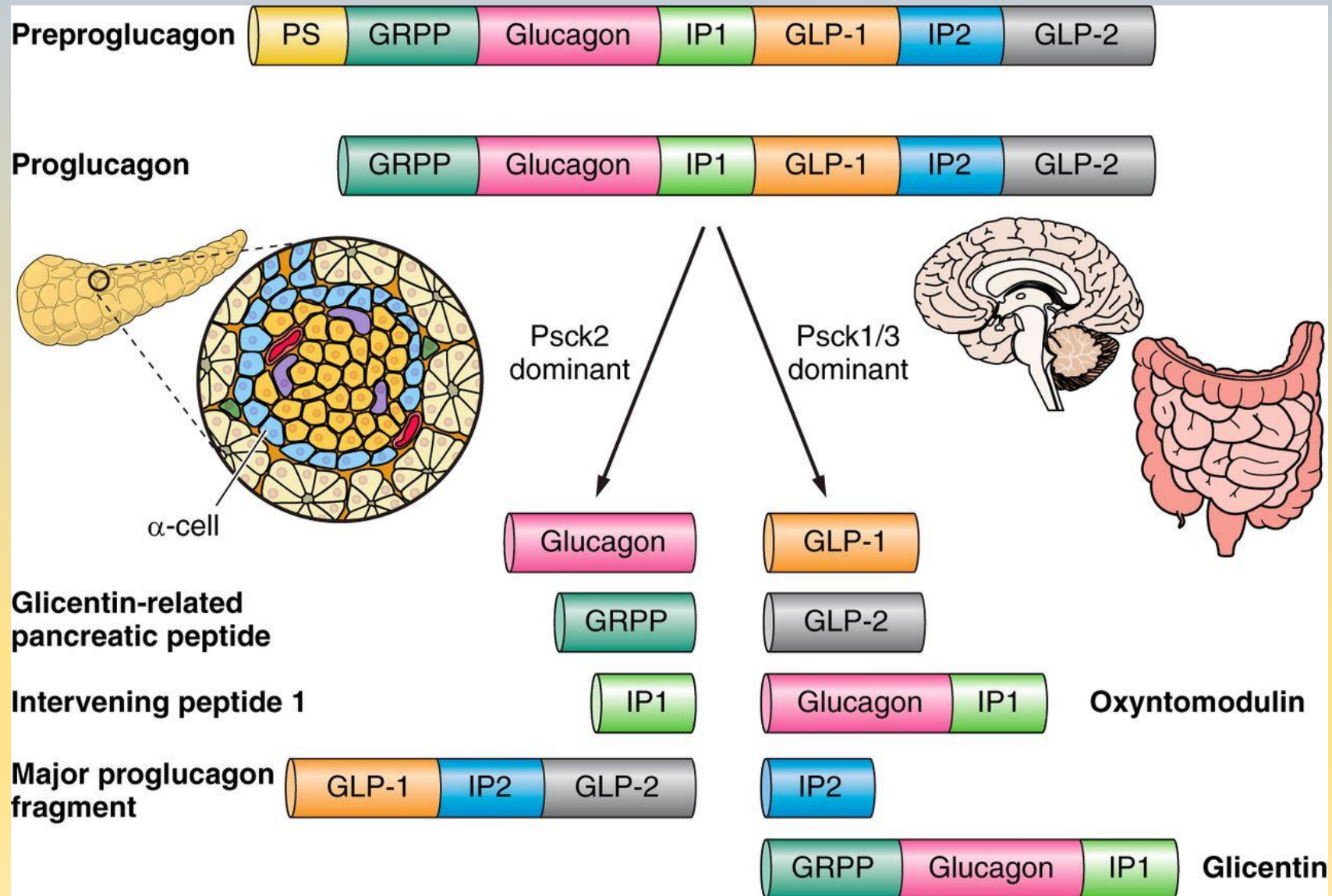
GRPP

(inhibice Glu stimulované sekrece inzulinu, modulátor energetického metabolismu)

IP-1, IP-2

L-buňky

(modulace sekrece inzulinu?)



GLP-1 a GLP-2

Charakteristika

- Neuroendokrinní L buňky

Funkce – GLP-1 (GLP1R)

- (+) sekrece inzulínu
- (-) sekrece glukagonu
- Stimulace neogeneze a proliferace LO
- Inhibice apoptózy β buněk

Funkce – GLP-2 (GLP2R)

- Inhibice motility antra
- Inhibice potravou stimulované sekrece žaludeční šťávy
- Trofický efekt (tenké střevo, kolon)
- Inhibice apoptózy enterocytů
- Stimulace toku krve a absorpce živin

CNS

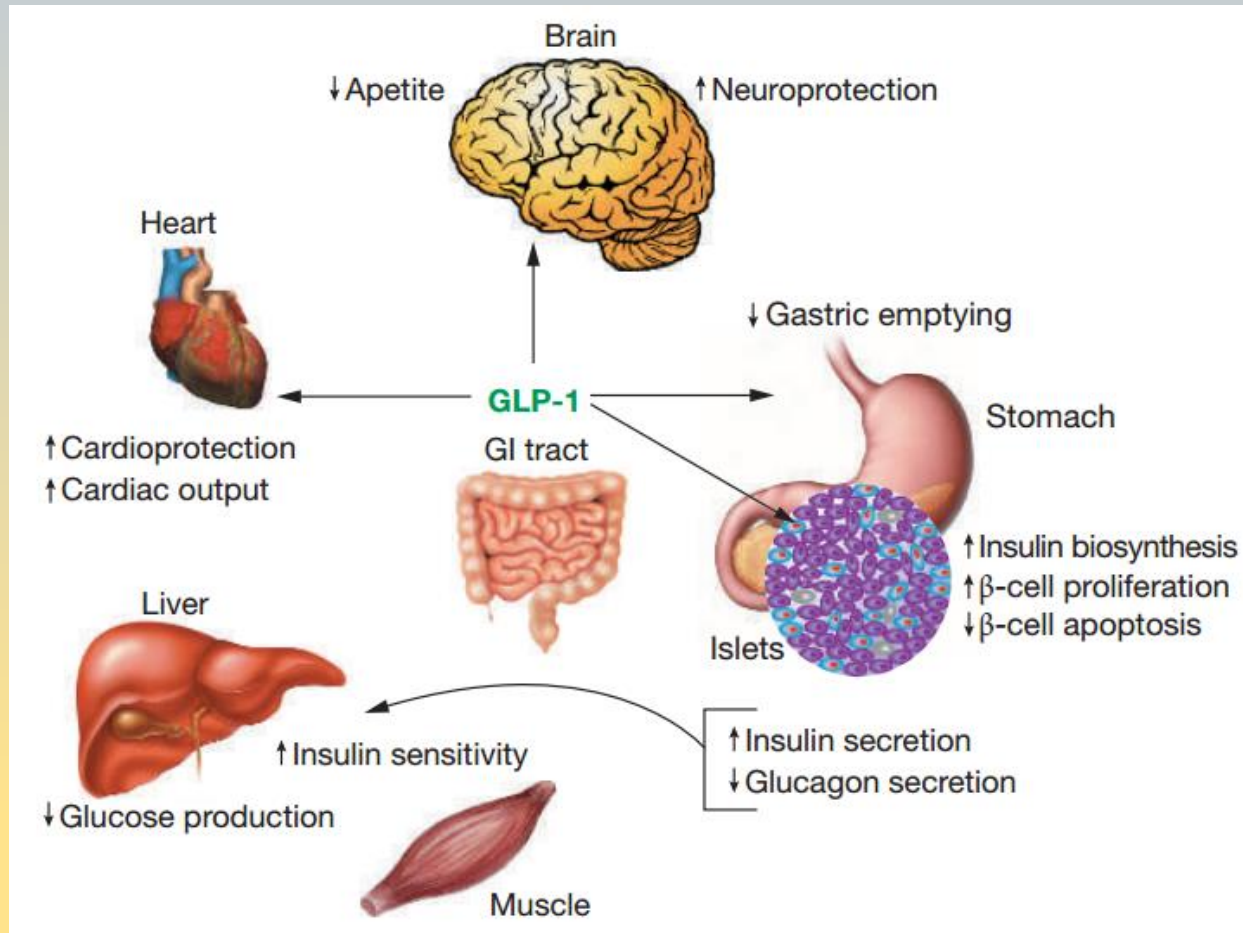
- Kaudální NTS – viscerosenzorické informace
 - Aktivace POMC neuronů
 - Inhibice příjmu potravy (anorexigenní faktor)
 - Indukce pocitu nasycení
- = rychlá modifikace příjmu potravy na základě metabolických substrátů (glukóza), hormonů (leptin) a neuropeptidů.

Klinický význam

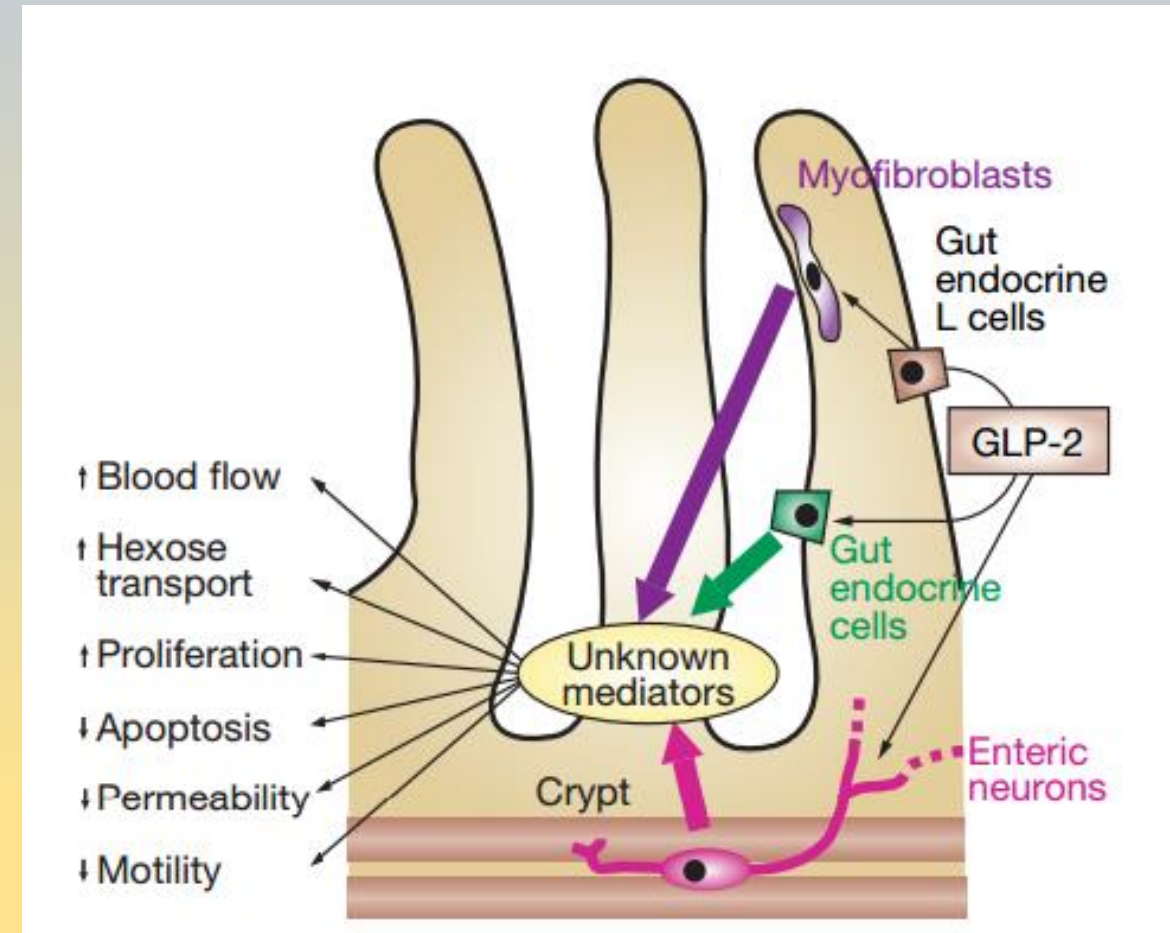
- Agonisti GLP1R – léčba DM2
 - Exenatid, lixisenatid
 - Liraglutid
 - Albiglutid, dulaglutid
- Inhibitory dipeptidyl peptidázy 4 (DPP4)
 - sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, alogliptin, linagliptin
 - DM2

GLP-1 a GLP-2 vykazují inkretinový účinek připravující sekreci inzulínu v závislosti na přítomnosti glukózy v lumen GIT.

Účinek GLP-1 a GLP-2 - přehled



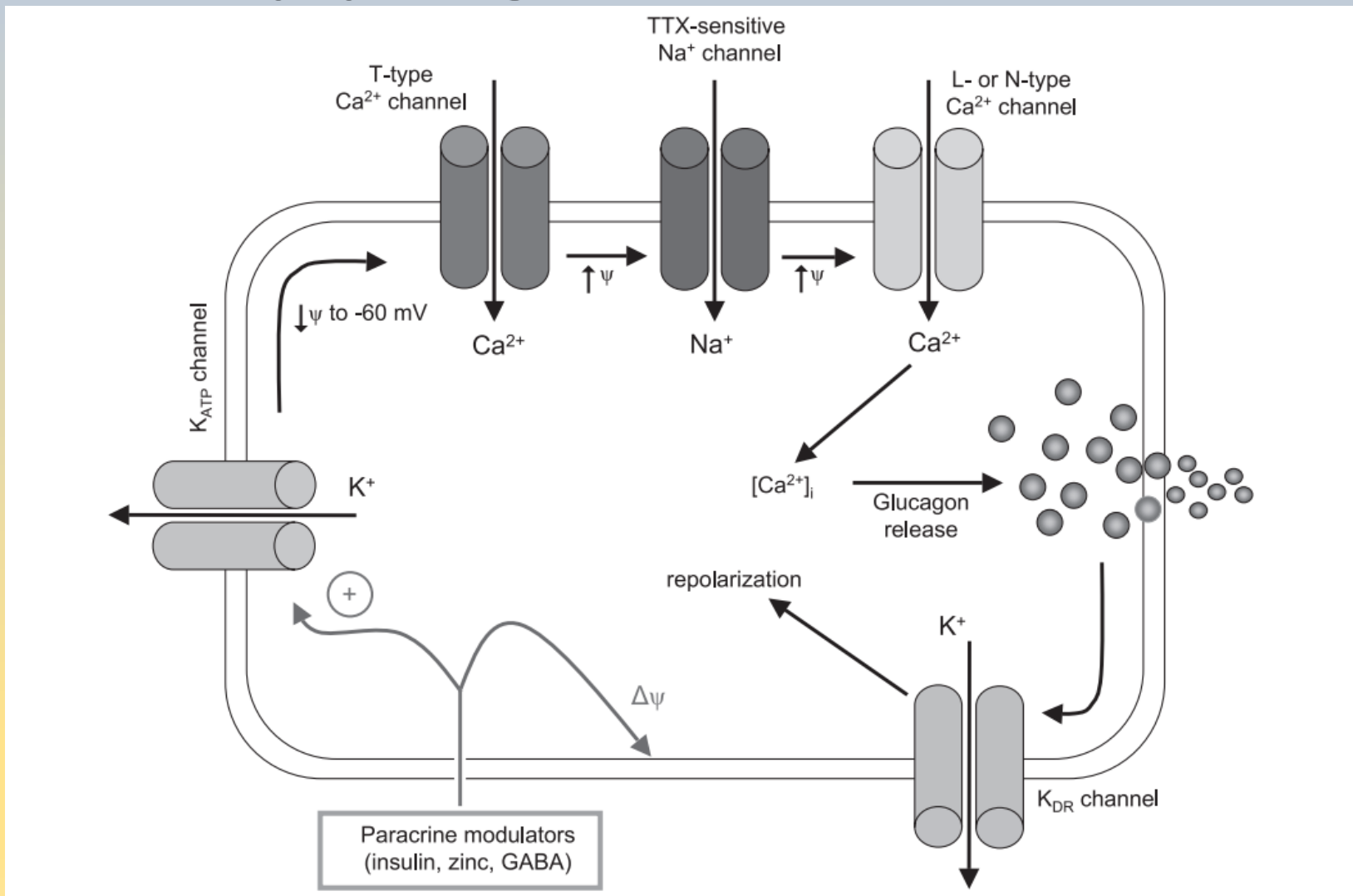
GLP-1



GLP-2

Glukagon – sekrece a její regulace

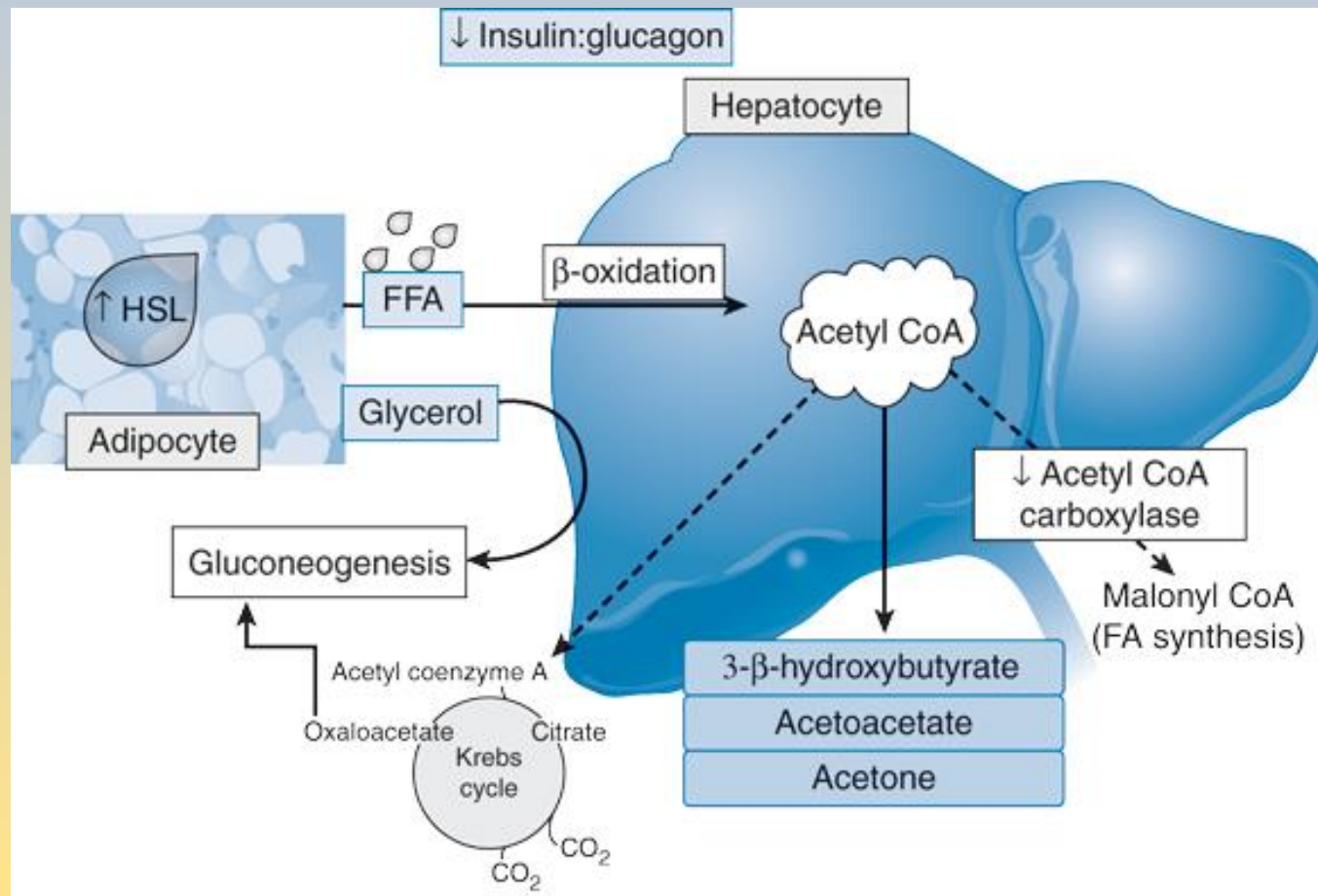
1. T-tytu Ca^{2+} IK
2. TTX-citlivé Na^+ IK
3. Aktivace L-/N-tytu Ca^{2+} IK
4. Influx Ca^{2+}
5. Sekrece glukagonu – exocytóza
6. Repolarizace – K_{DR} IK
7. K_{ATP} IK – závislost na Glu!
 1. Nízká koncentrace Glu – otevření
 2. Vysoká koncentrace Glu – změna ATP/ADP - uzavření



Sekrece glukagonu vyžaduje depolarizační kaskádu, na jejímž konci je influx vápenatých iontů a sekrece glukagonu.

Fyziologické účinky glukagonu

Cílový enzym	Metabolická odpověď
(+) exprese Glu-6-fosfatázy	Vstup Glu do cirkulace
(-) glukokinázy	Snížení vstupu Glu do glykolytické kaskády
(+) fosforylace (aktivace) glykogen fosforylázy	Stimulace glykogenolýzy
Inhibice glykogen syntázy	Inhibice syntézy glykogenu
Inaktivace fosfofruktokinázy 2, aktivace fruktóza-6-fosfatázy	Inhibice glykolýzy, stimulace glukoneogeneze
Inhibice pyruvát kinázy	Inhibice glykolýzy

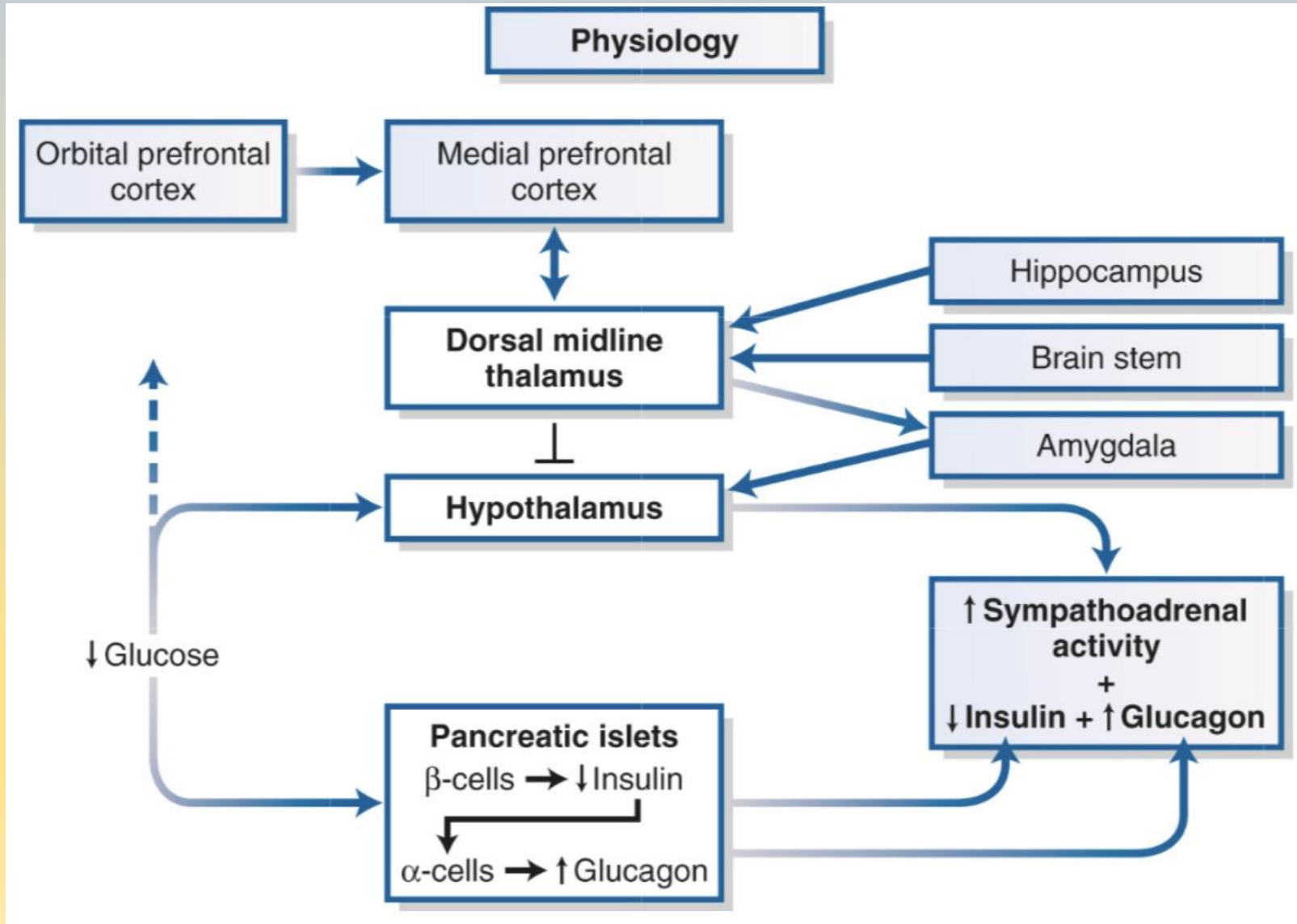


Další účinky

- Stimulace fosforylace (aktivace) hormon-senzitivní lipázy a lipolýzy – substráty pro glukoneogenezi a tvorbu protilátek
- FFA jako zdroj energie zejména pro kosterní svaly

Cílovým orgánem pro působení glukagonu jsou játra, kde stimuluje glukoneogenezi a glykogenolýzu, čímž zvyšuje glykémii.

Integrovaný účinek glukagon - inzulin



Somatostatin

Charakteristika

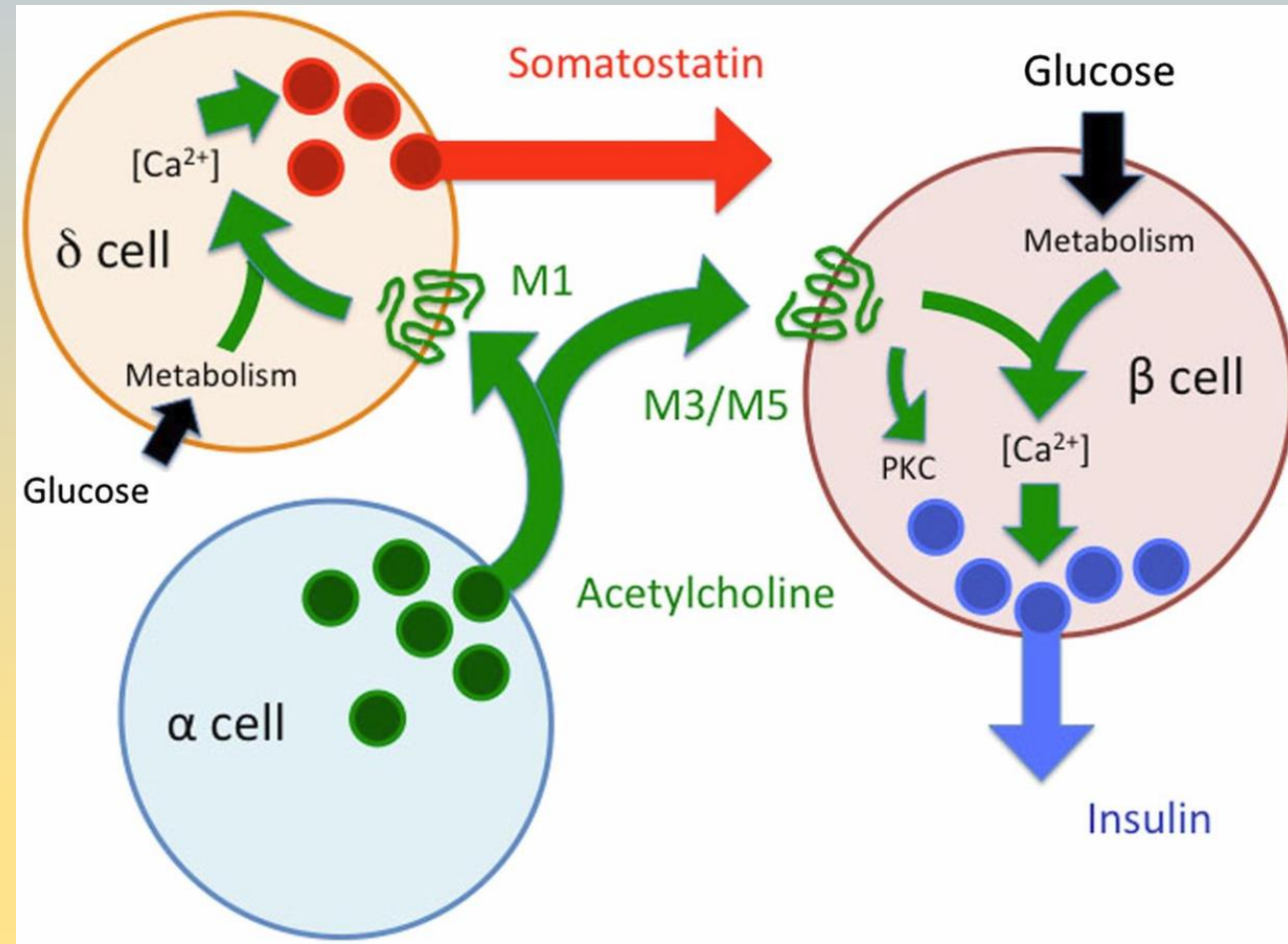
- Peptidický hormon (14 AMK)
- Sekrece stimulována:
 - Potravou bohatou na tuky (FFA)
 - Potravou bohatou na sacharidy (Glu)
 - Potravou bohatou na proteiny (AMK – Leu, Arg)

Funkce

- Parakrinní působení – (-) inzulin, glukagon, PP
- Inhibice prakticky všech exokrinních a endokrinních funkcí GIT
- Inhibice motility

Klinický význam

- Analoga somatostatinu a inzulin/glukagon-produkující nádory



Význam parakrinní cholinergní signalizace v sekreci somatostatinu – parakrinně působící acetylcholin stimuluje sekreci inzulinu, ale stimuluje i sekreci somatostatinu.

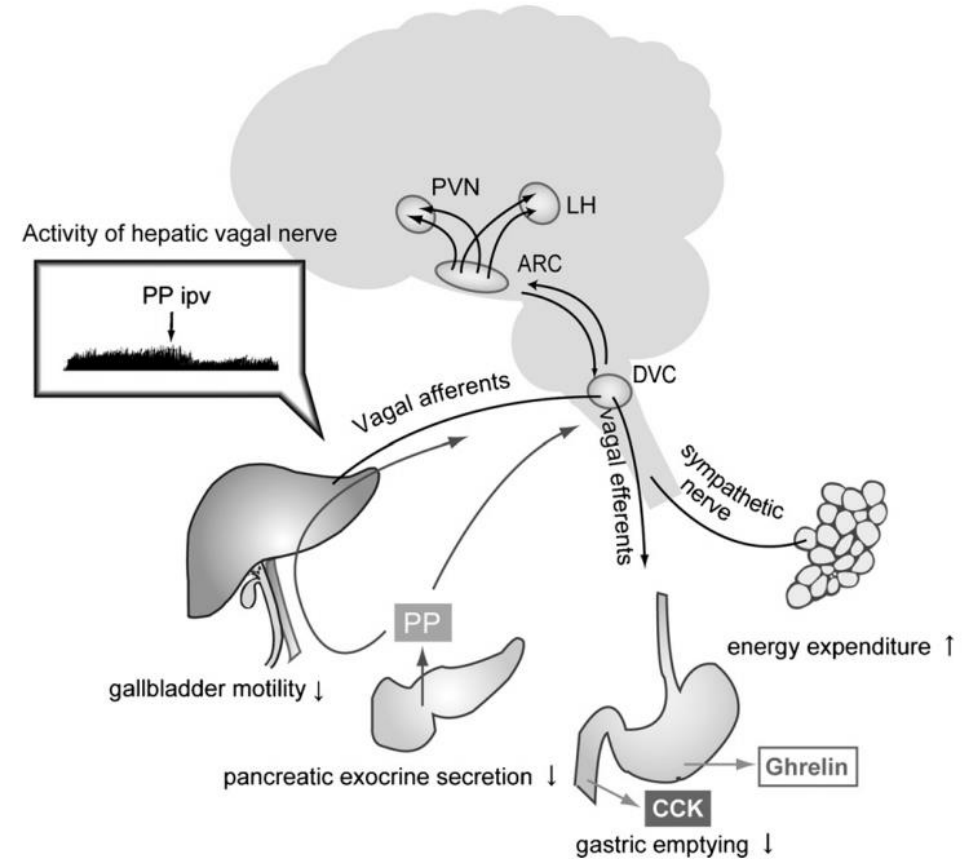
Pankreatický polypeptid - PP

Charakteristika

- Peptidický hormon (36 AMK)
- Sekrece stimulována:
 - Potravou (proteiny), distenze žaludku
 - Cvičením
 - Přímou vagální stimulací
 - Inzulínem indukovanou hypoglykemií
- Sekrece inhibována
 - Hyperglykemií
 - Bombesinem, somatostatinem
- Receptory:
 - Žaludek, tenké střevo, kolon, pankreas, prostata, enterický NS, CNS

Funkce

- Inhibice exokrinní pankreatické sekrece
- Inhibice kontrakce žlučníku
- Modulace žaludeční sekrece
- Modulace žaludeční motility
- Regulace příjmu potravy ?



Pankreatický polypeptid stimuluje výdej energie prostřednictvím sympatické stimulace hnědé tukové tkáně. Kromě toho moduluje sekreci CCK a inhibuje sekreci ghrelinu.

Amylin

Charakteristika

- Peptidický hormon (37 AMK)
- β buňky, žaludek, proximální tenké střevo
- Posttranslační modifikace (amidace)
- Sekrece společně s inzulinem a C-peptidem
- Vzestup po aplikaci:
 - p.o. a p.e. glukózy

Funkce

- Zpomalení vyprazdňování žaludku na vagálním podkladě
- Inhibice sekrece glukagonu (postprandiální)
- Svaly
 - Inhibice syntézy glykogenu
 - Stimulace glykogenolýzy, glykolýzy a produkce laktátu

Klinický význam

- Zvýšená plasmatická koncentrace při obezitě, gestačním diabetu a DM2
- Analoga amylinu v terapii DM1 a DM2 (pramlintid) – amylin-deficientní stavy

