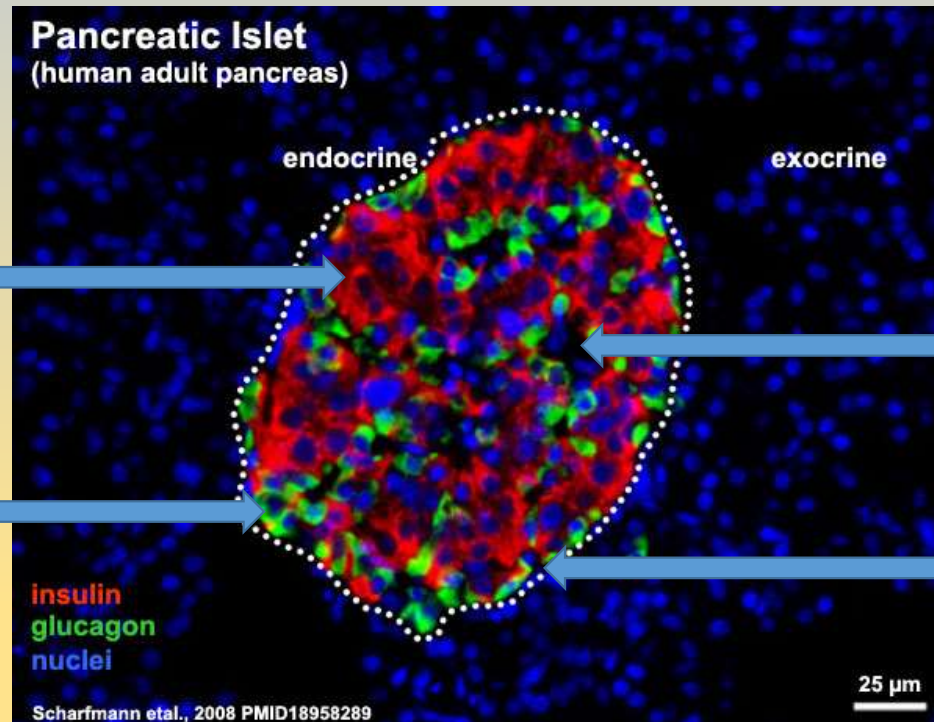
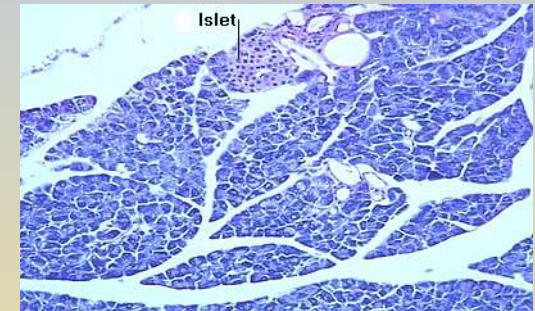


Endokrinní versus exokrinní pankreas



β buňky
- Inzulin
- Amylin
- TRH

α buňky
- Glukagon
- GLP-1

δ buňky
- somatostatin

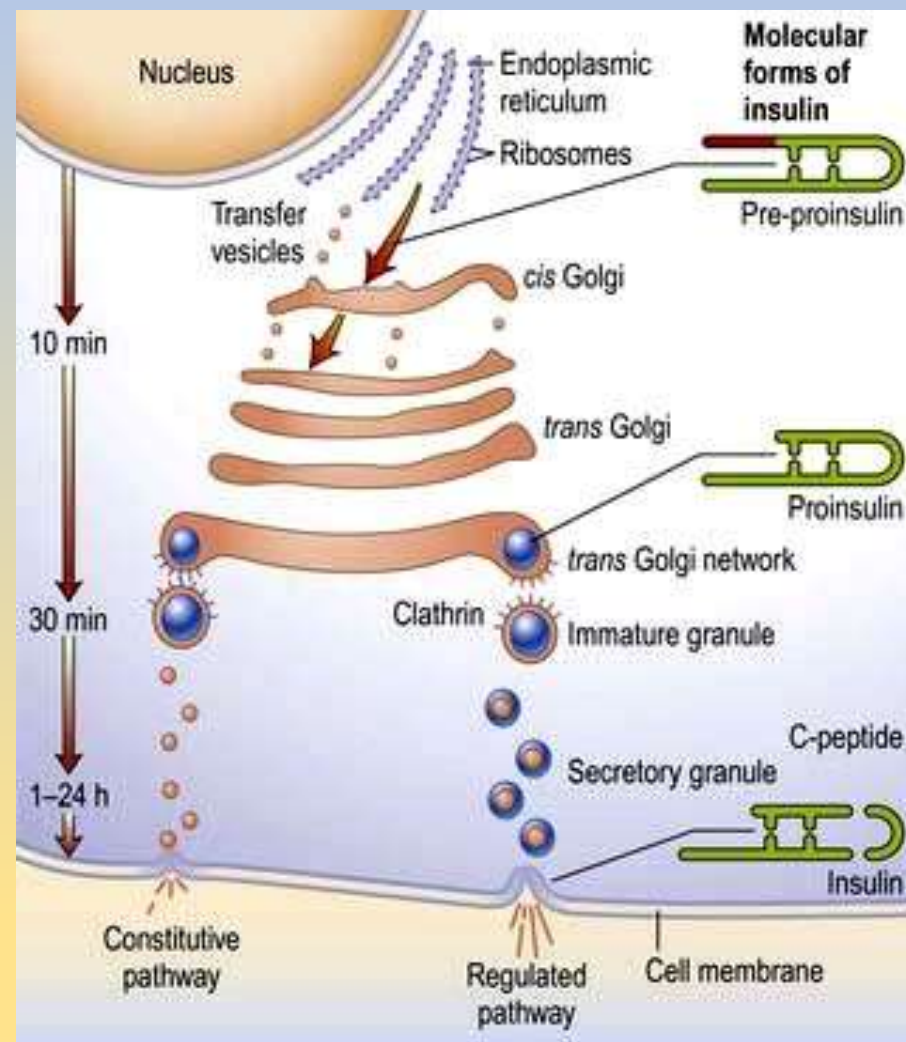
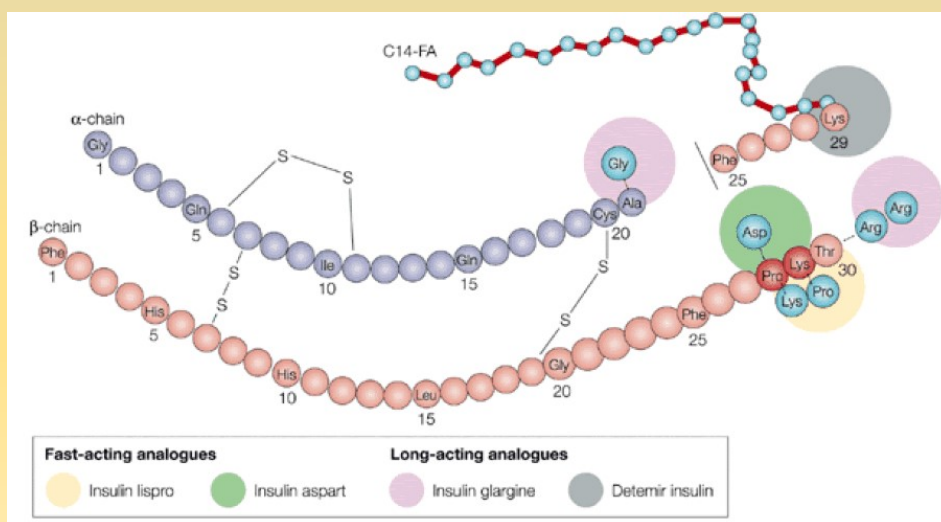
PP buňky
- Pankreatický polypeptid

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

Inzulin

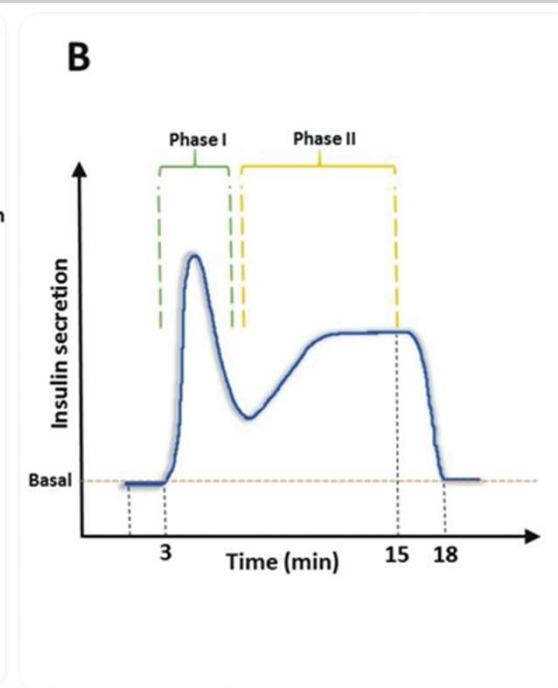
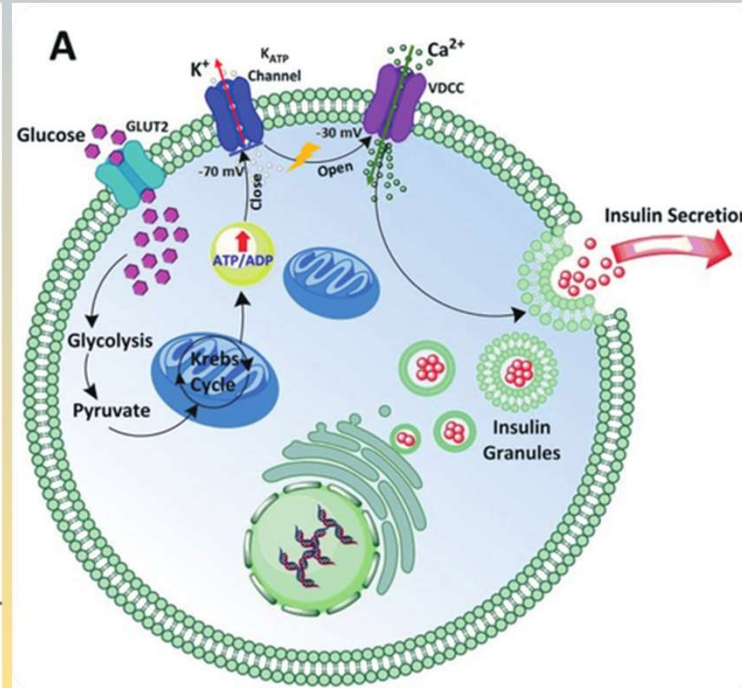
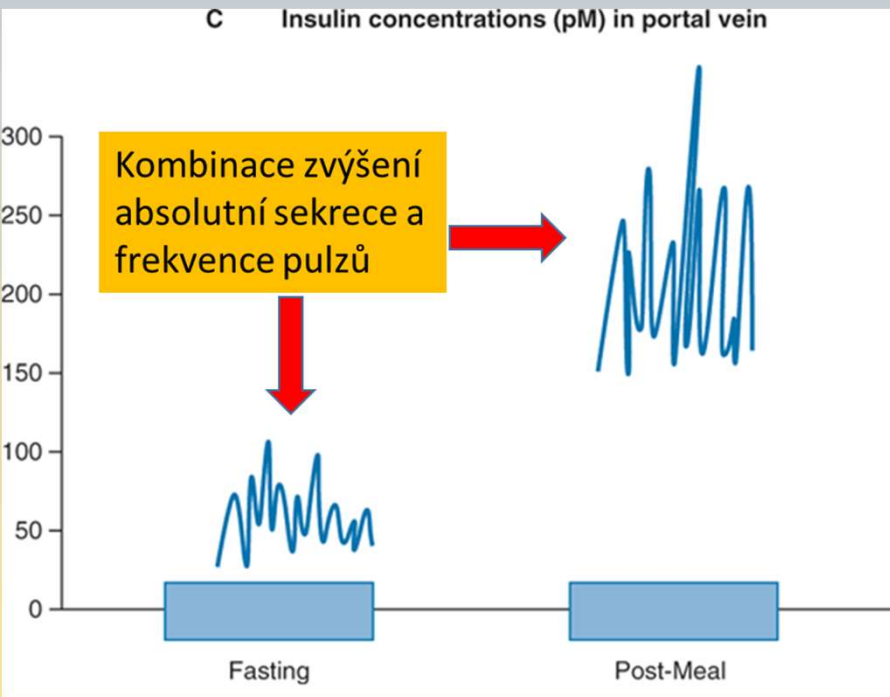
Charakteristika

- 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)



Inzulin je sekretován spolu s C-peptidem, který je ukazatelem sekreční aktivity beta buněk.

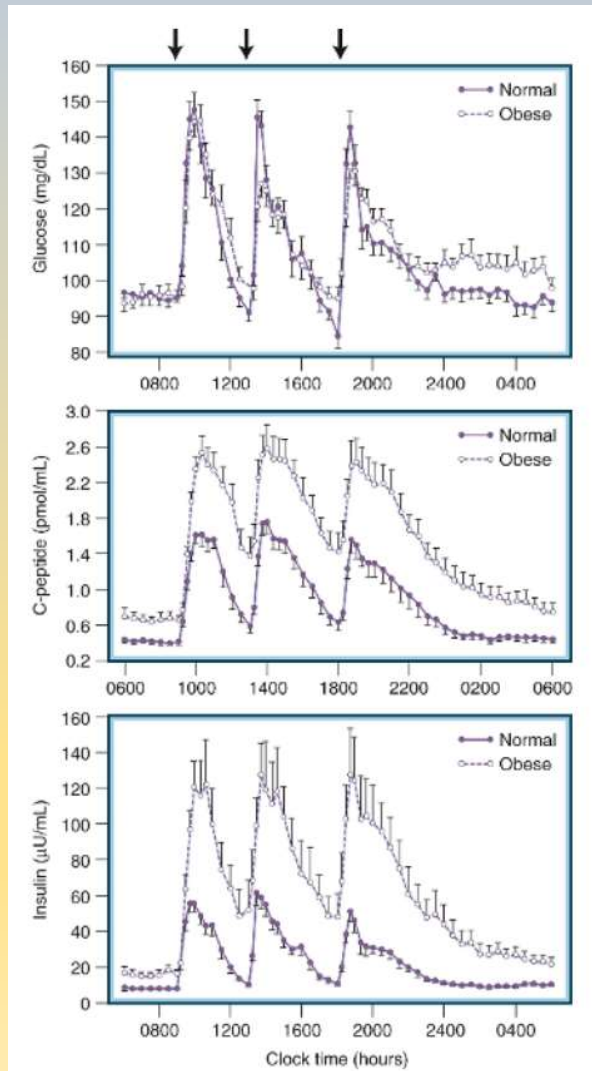
Sekrece inzulinu



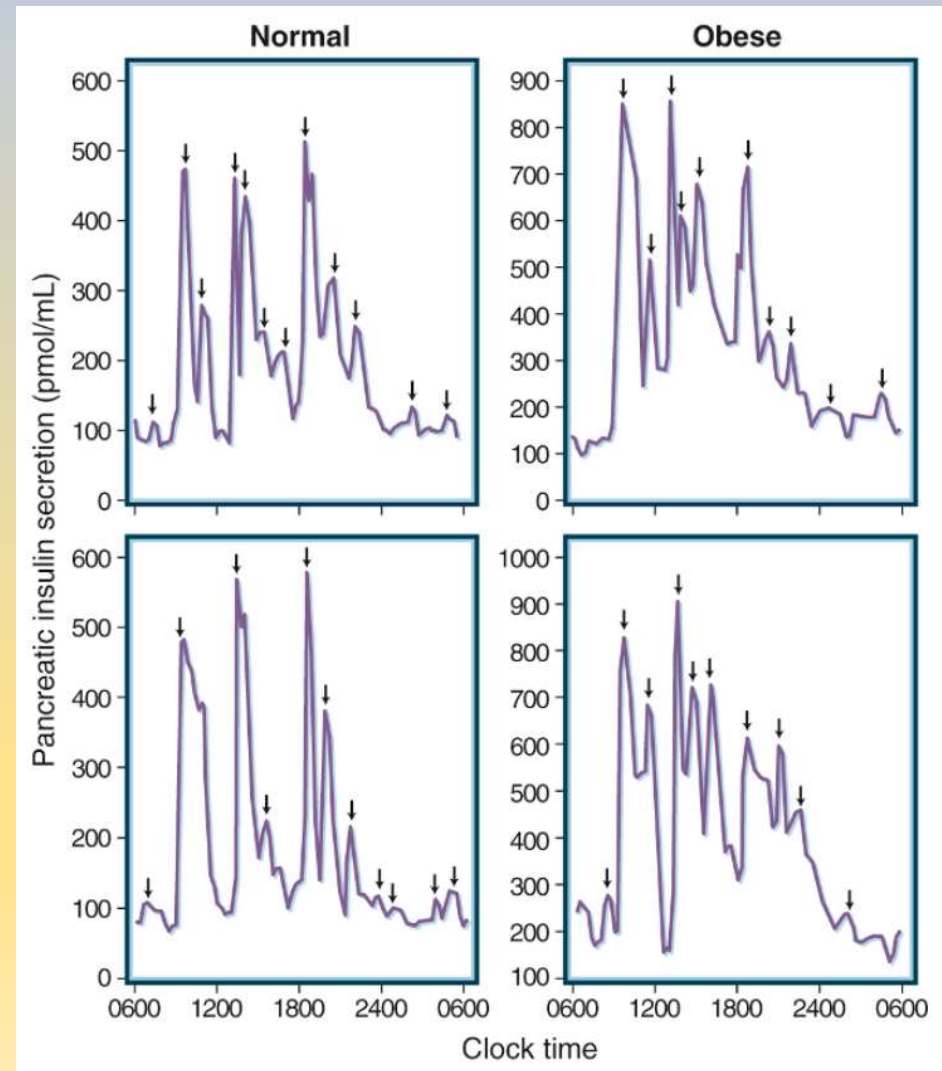
Sekrece inzulinu je pulzní a vykazuje rytmicitu. Stimulace sekrece inzulinu glukózou je bafázická. Glukóza vykazuje inkretinový efekt.

Sekrece inzulínu – „normální“ a obezní

Glykémie, inzulinémie a koncentrace C-peptidu.



Pulzní sekrece inzulínu a její rytmicita – ultradianní 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

- **Nejvýznamnější regulace sekrece inzulinu**

AMK – Leu, Arg, Lys

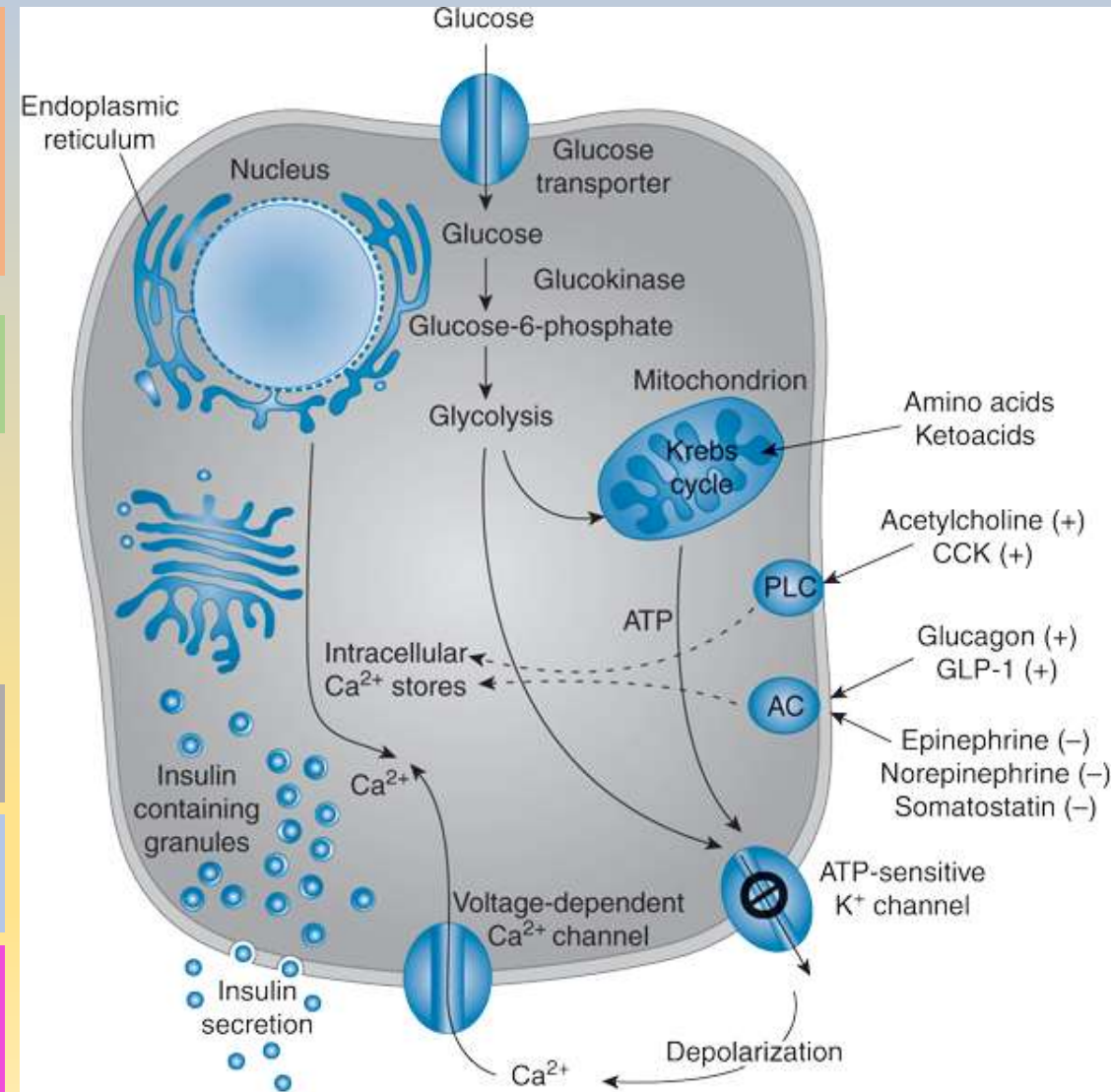
- Generování ATP
- Přímá depolarizace PM

Modifikace translace mRNA

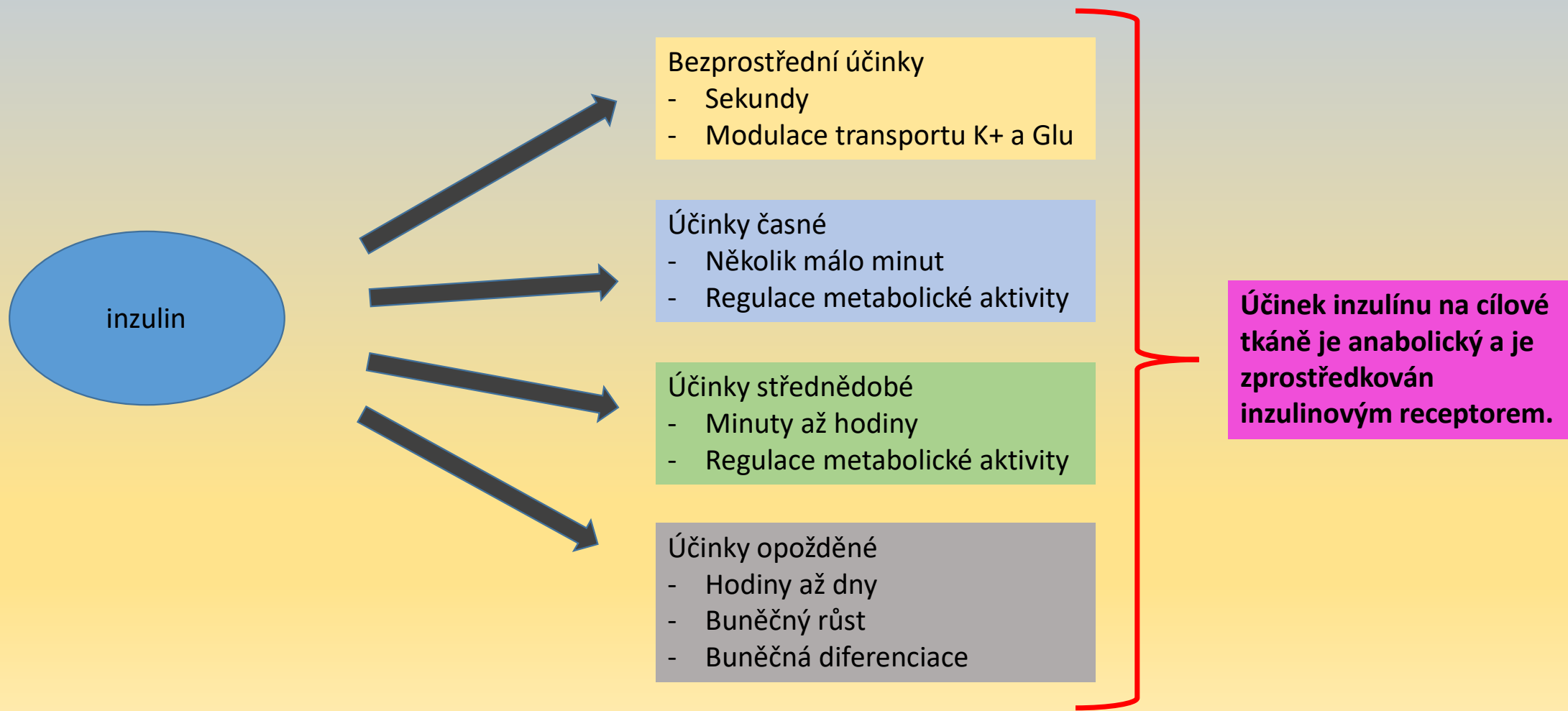
- Glu – (+) mRNA

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)

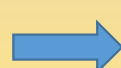
α podjednotky =
vazba ligandu

β podjednotky =
TK aktivita

Endocytóza
IR



Acidifikace
endosomu

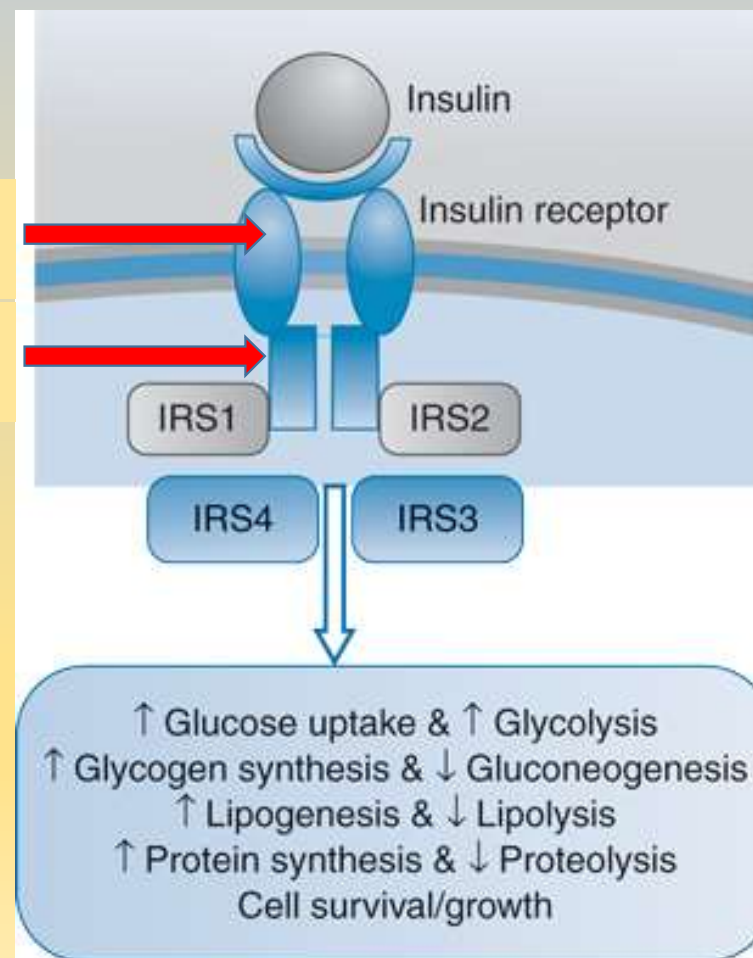


Disociace
inzulínu



Fosforylace
Degradace I

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.



Bezprostřední účinky inzulínu na cílové tkáně

Transportér	Expres	Funkce
GLUT1	<ul style="list-style-type: none">- Ubikvitární- Ery, endoteliální 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, epiteliální 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. Děje se tak prostřednictvím inzulín-dependentních GLUT transportérů.

Časné a střednědobé účinky inzulínu

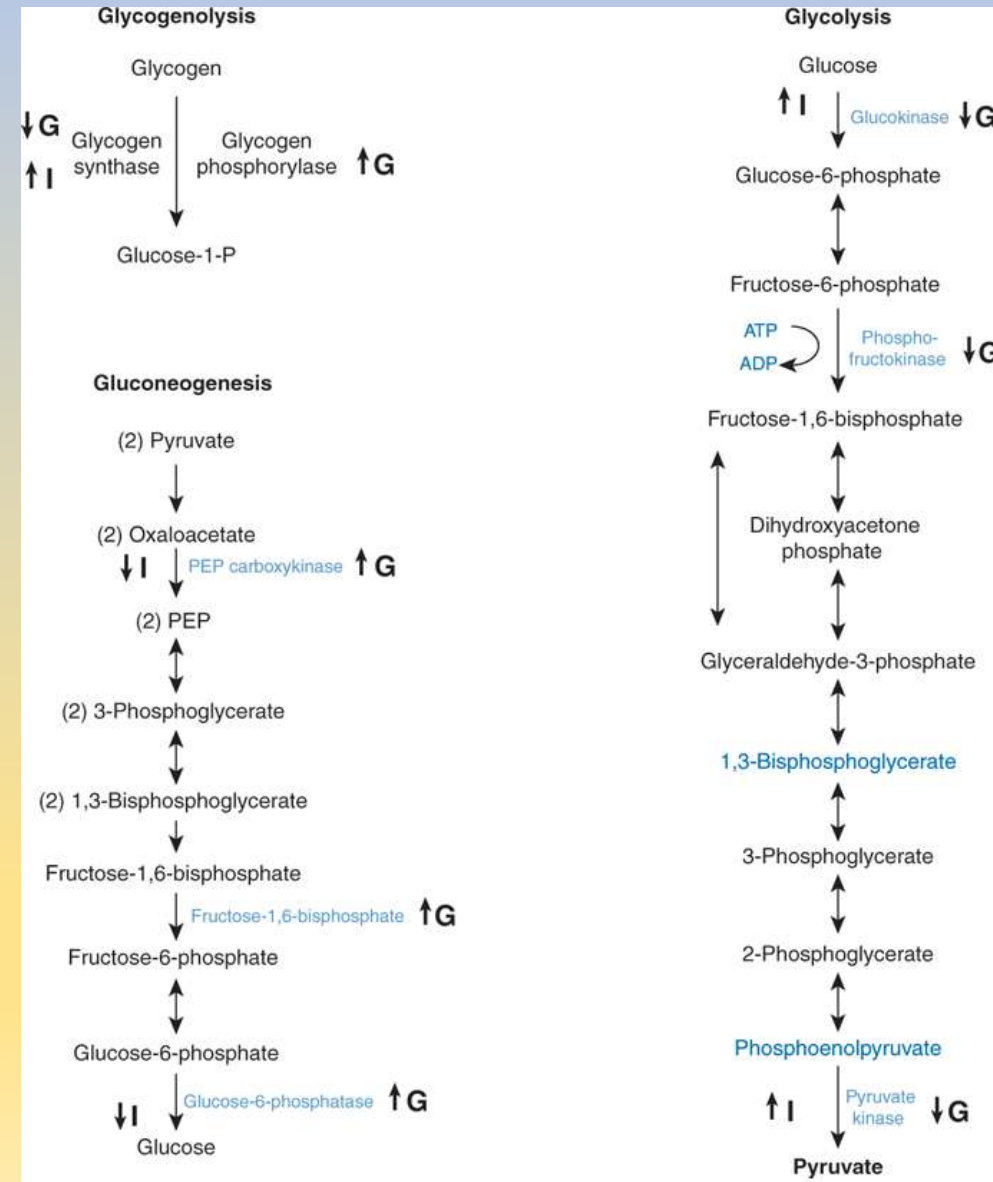
- Dány fosforylací enzymů zapojených do metabolických drah
- Kosterní svaly, tuková tkáň a játra

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

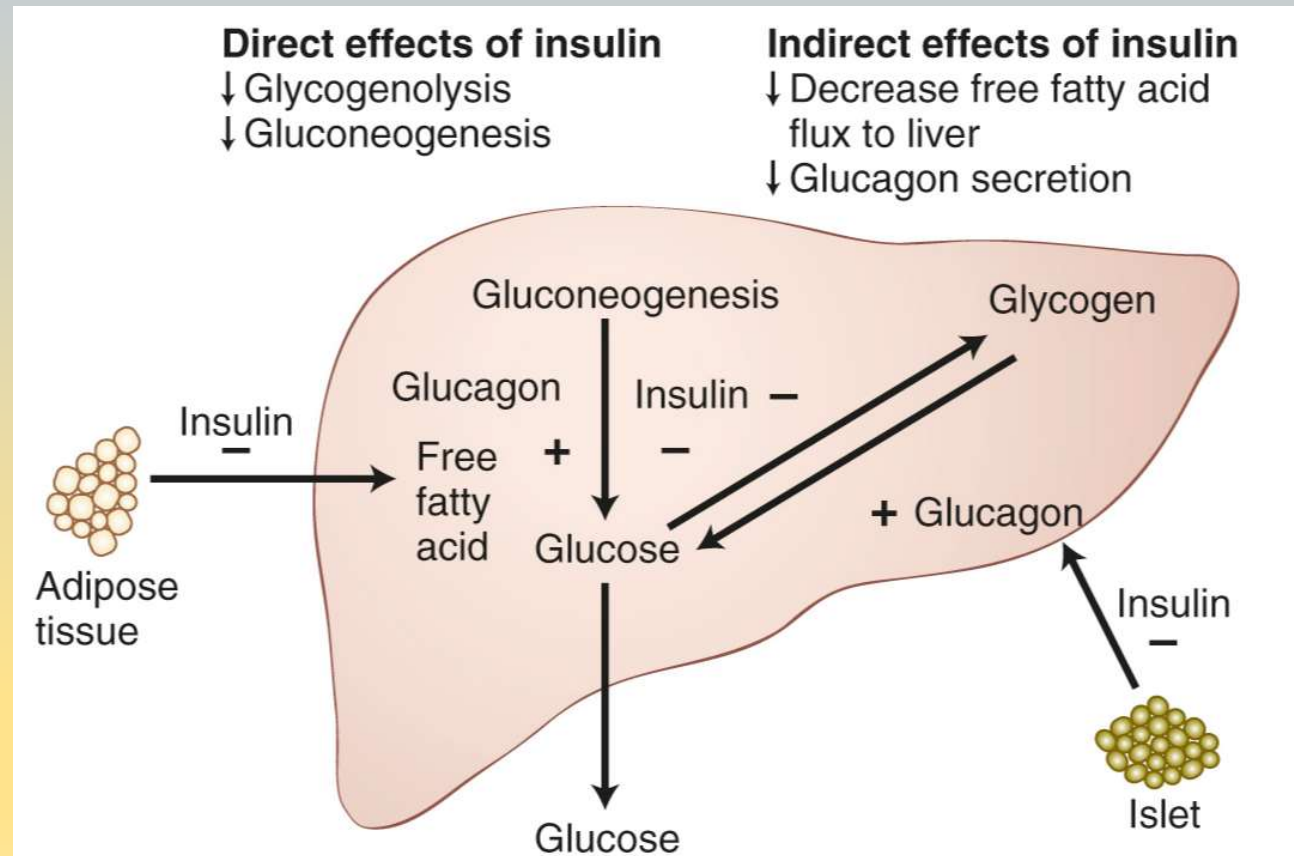
- Játra
- Stimulace exprese enzymů zapojených do využití Glu (glukokináza, pyruvát kináza) a lipogenních enzymů
- Inhibice enzymů zapojených do tvorby Glu (fosfoenolpyruvát karboxykináza, glukóza-6-fosfatáza)
- Stimulace syntézy glykogenu
- Stimulace syntézy malonylkoenzymu A – inhibice syntézy ketolátek



Inzulin a kosterní svaly

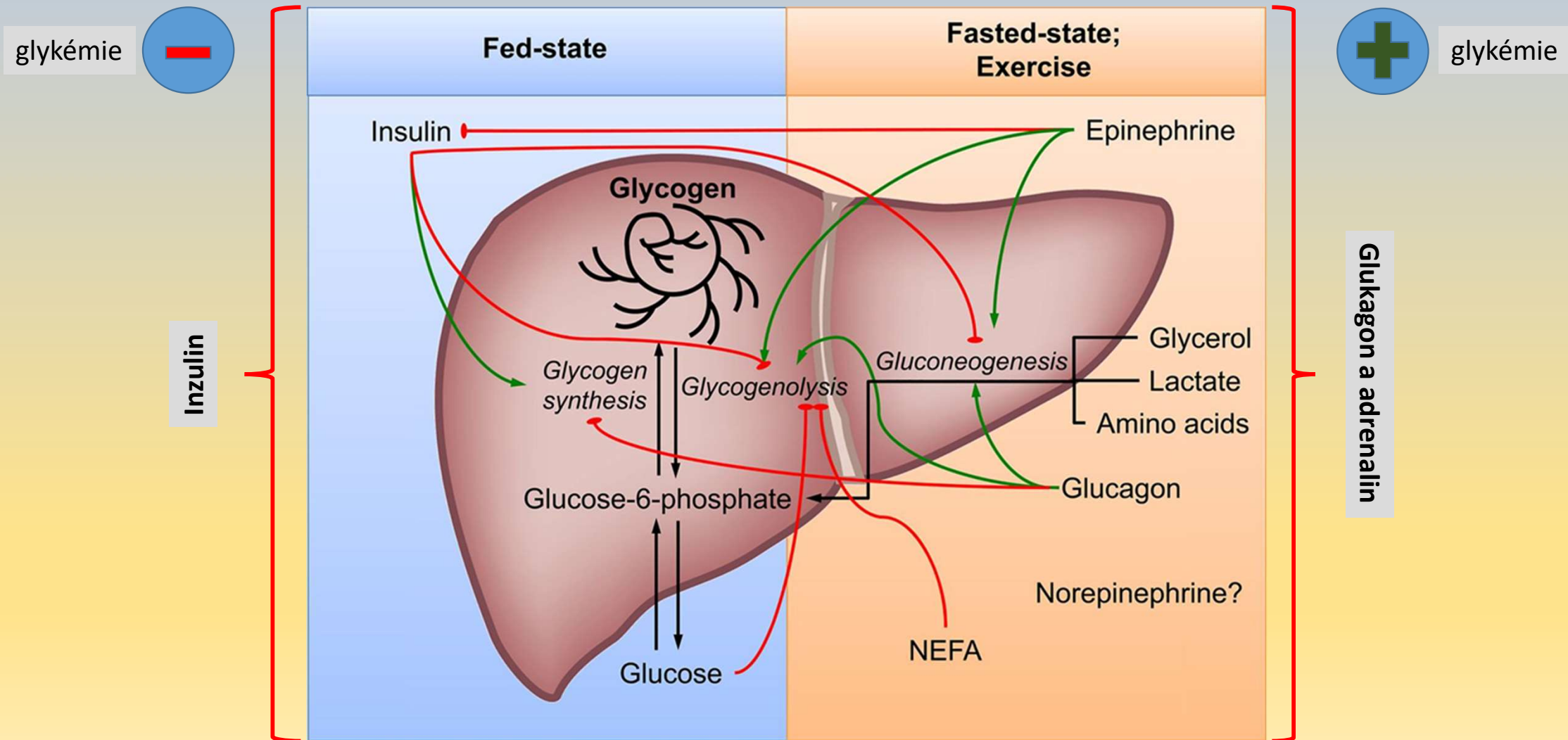
- (+) uptake glukózy (GLUT4)
- (+) syntéza glykogenu
- (+) transport AMK
- (+) translace mRNA
- (-) degradace proteinů
- (+) preference tukových zásob
- mechanismus - Fosforylace mTOR
- **Významný anabolický efekt!**

Inzulín a játra



Význam GLUT2!

Sytost versus hladovění

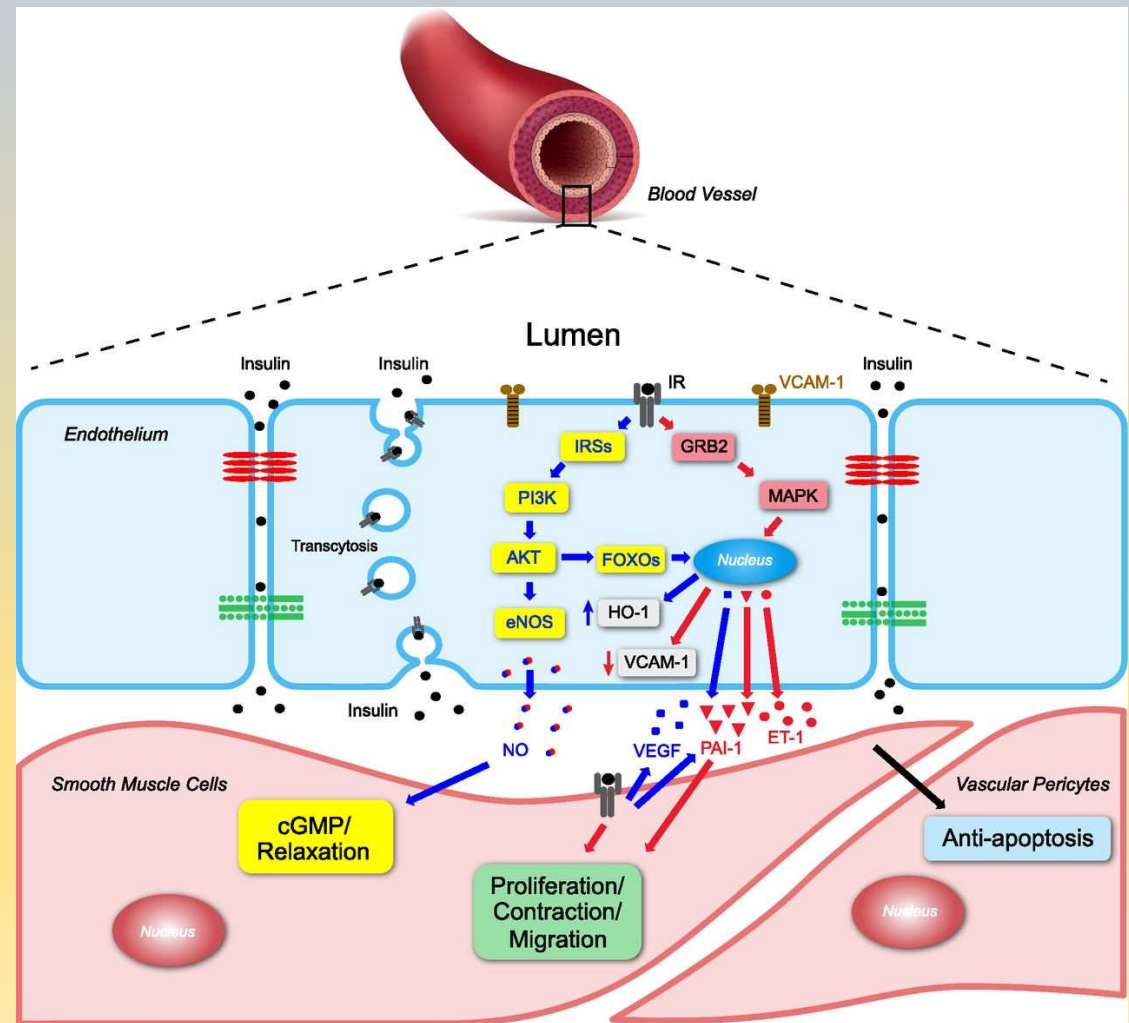


Opožděné účinky inzulinu

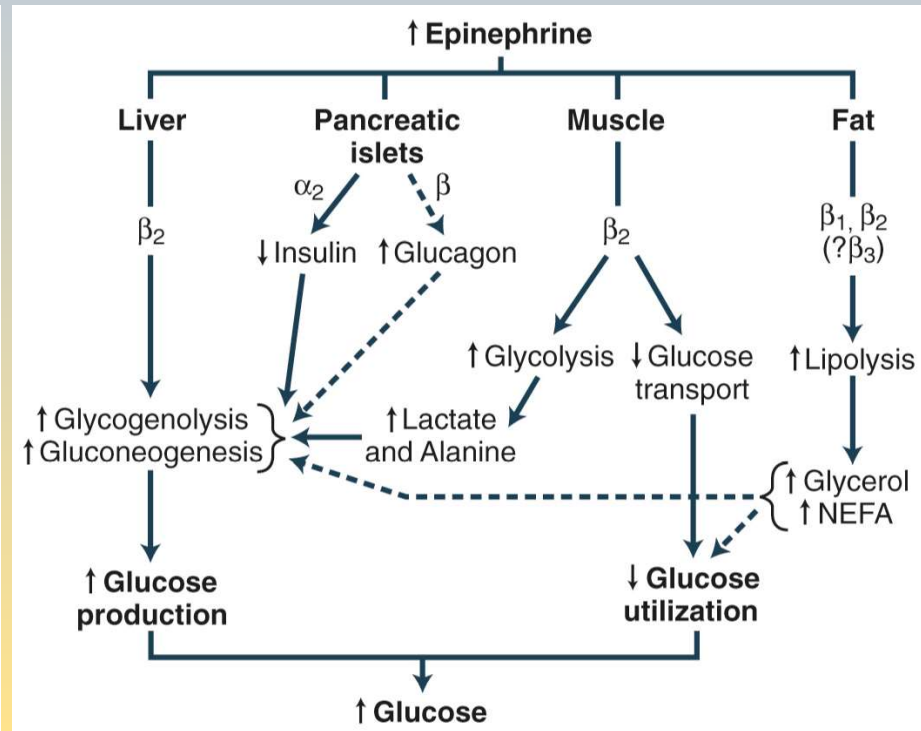
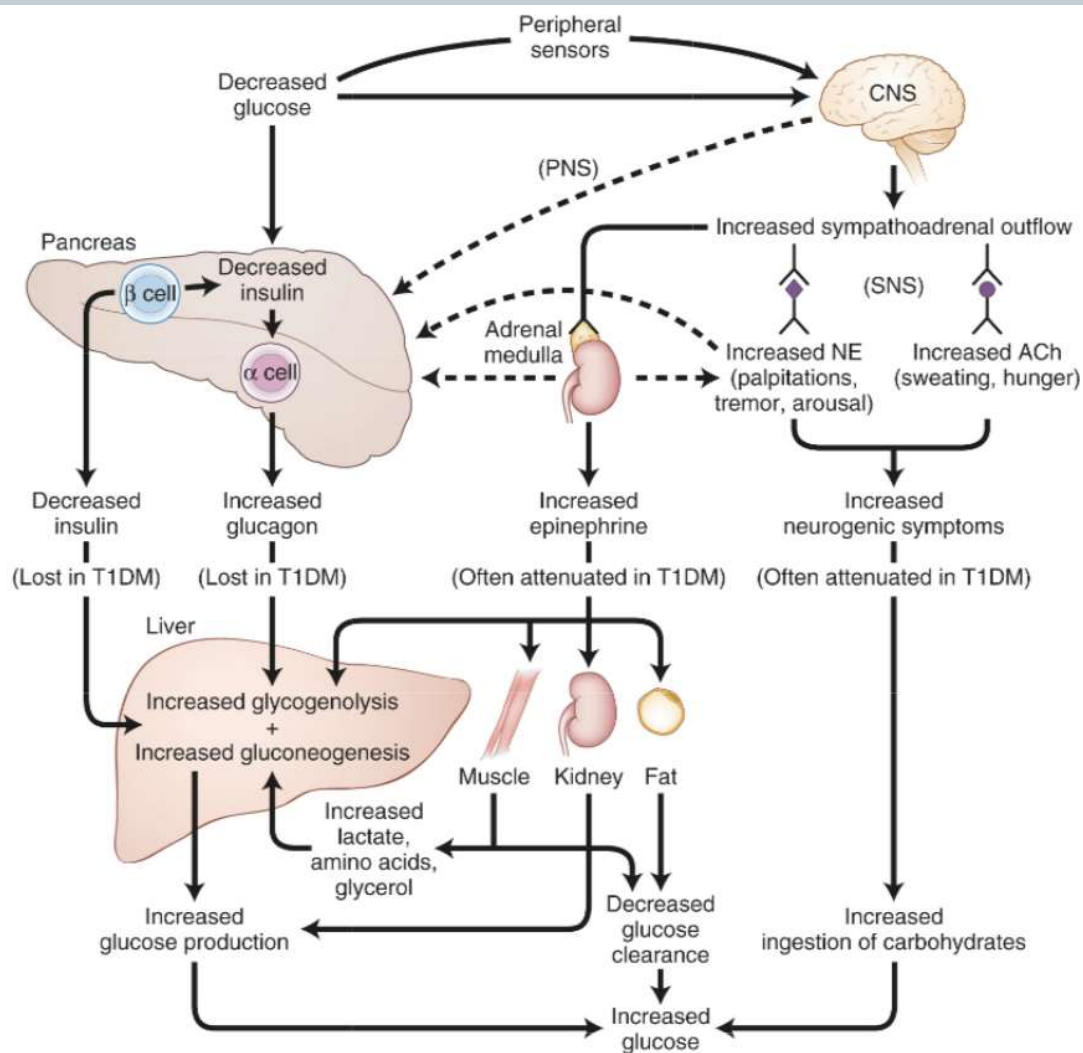
- Syntéza lipogenních enzymů
- Inhibice enzymů glukoneogeneze
- MAPK kaskáda
 - Prorůstový účinek – (+) buněčný růst
 - Mitogenní účinek

Klinický přesah

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

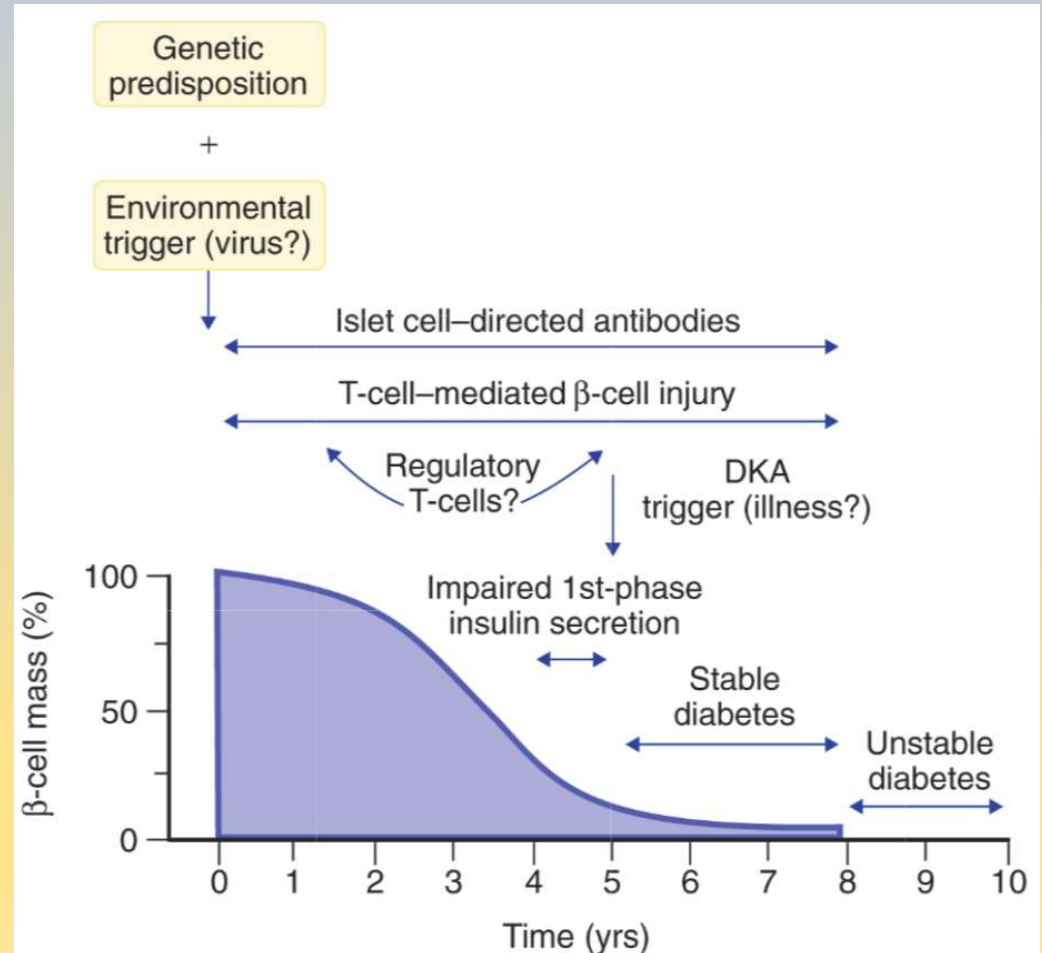
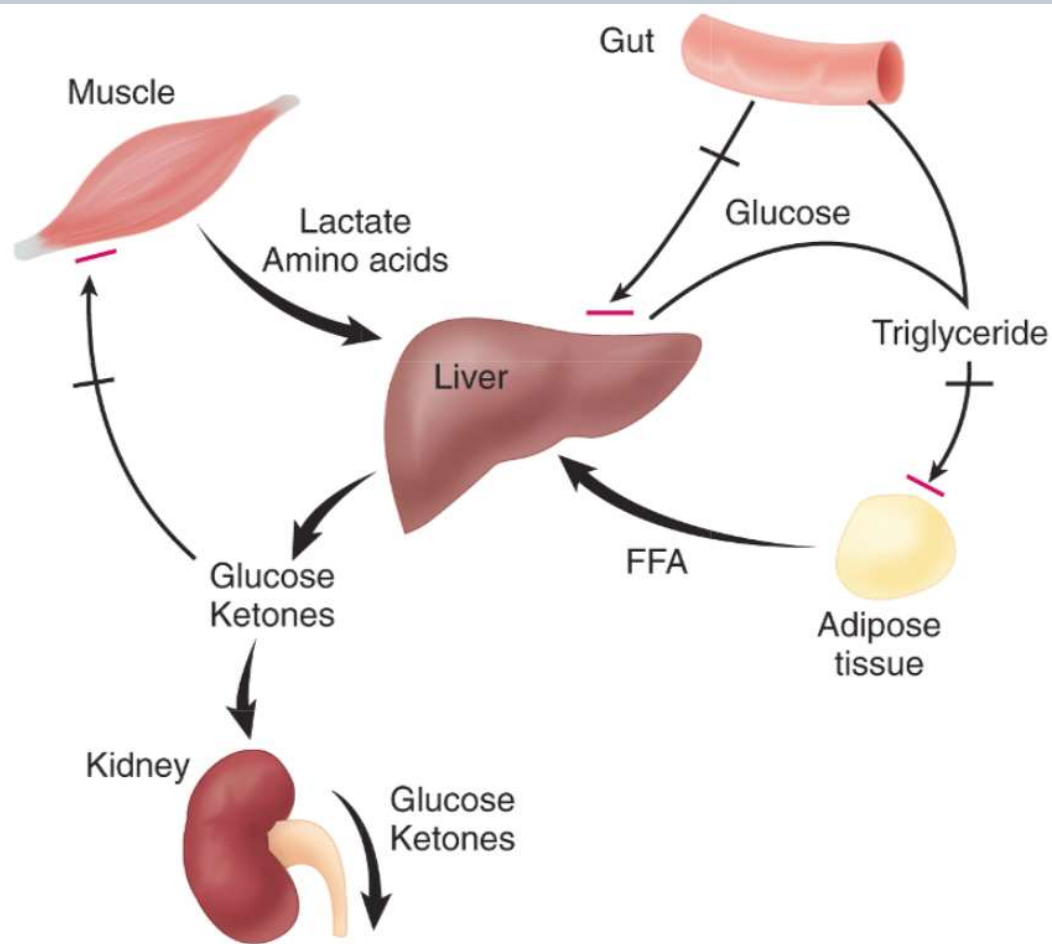


Hypoglykémie a mechanismy zabraňující hypoglykémii



Vegetativní nervový systém představuje významný mechanismus zabraňující hypoglykémii. Adrenalin připravuje tělo na bezprostřední výkon, mobilizuje tedy energetický substrát – glukózu – jako zdroj energie. Další významné hormony regulující glykémii jsou RH a glukokortikoidy.

Diabetes mellitus 1. typu



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

Diabetes mellitus 2. typu

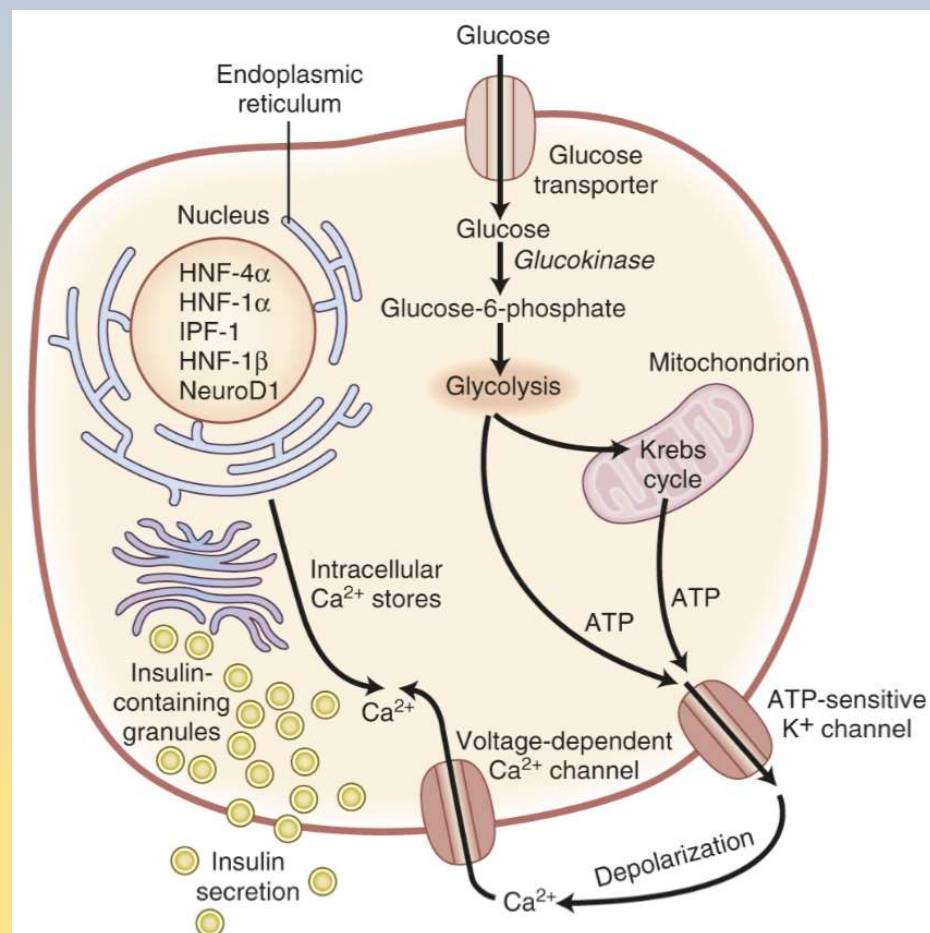
Klinický přesah

Inzulinová 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

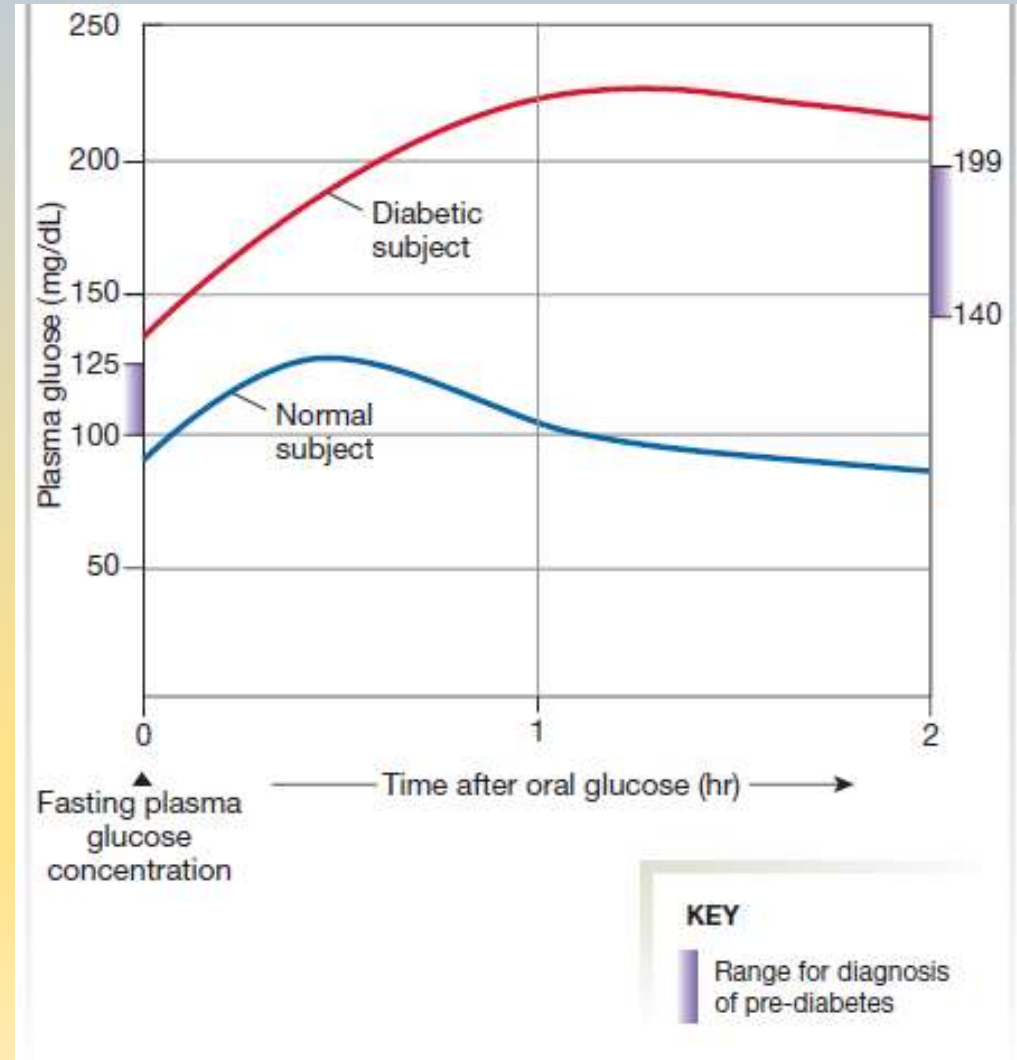
- Katabolismus tuků s tvorbou ketoláték
- Snížená syntéza MK a triglyceridů
- Zvýšená hladina volných FA
- Katabolismus MK a tvorba ketoláték

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 v 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

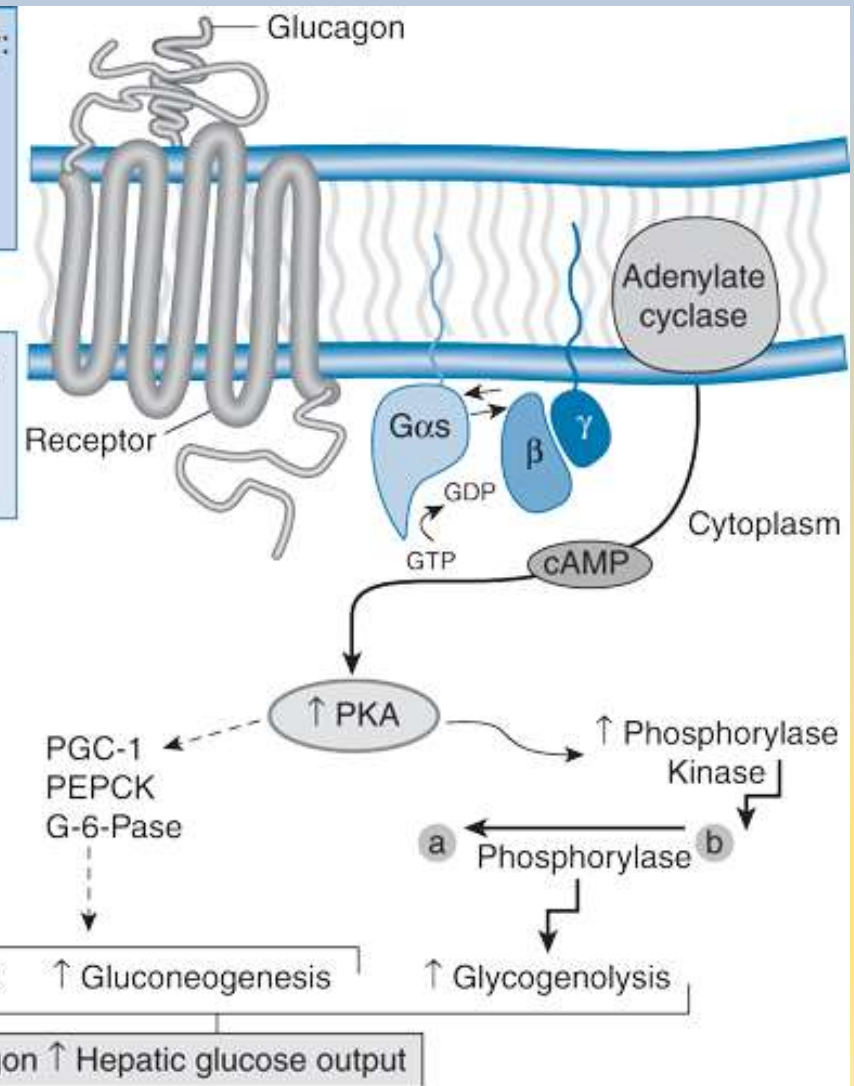
Glucagon release is stimulated by:

- 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)

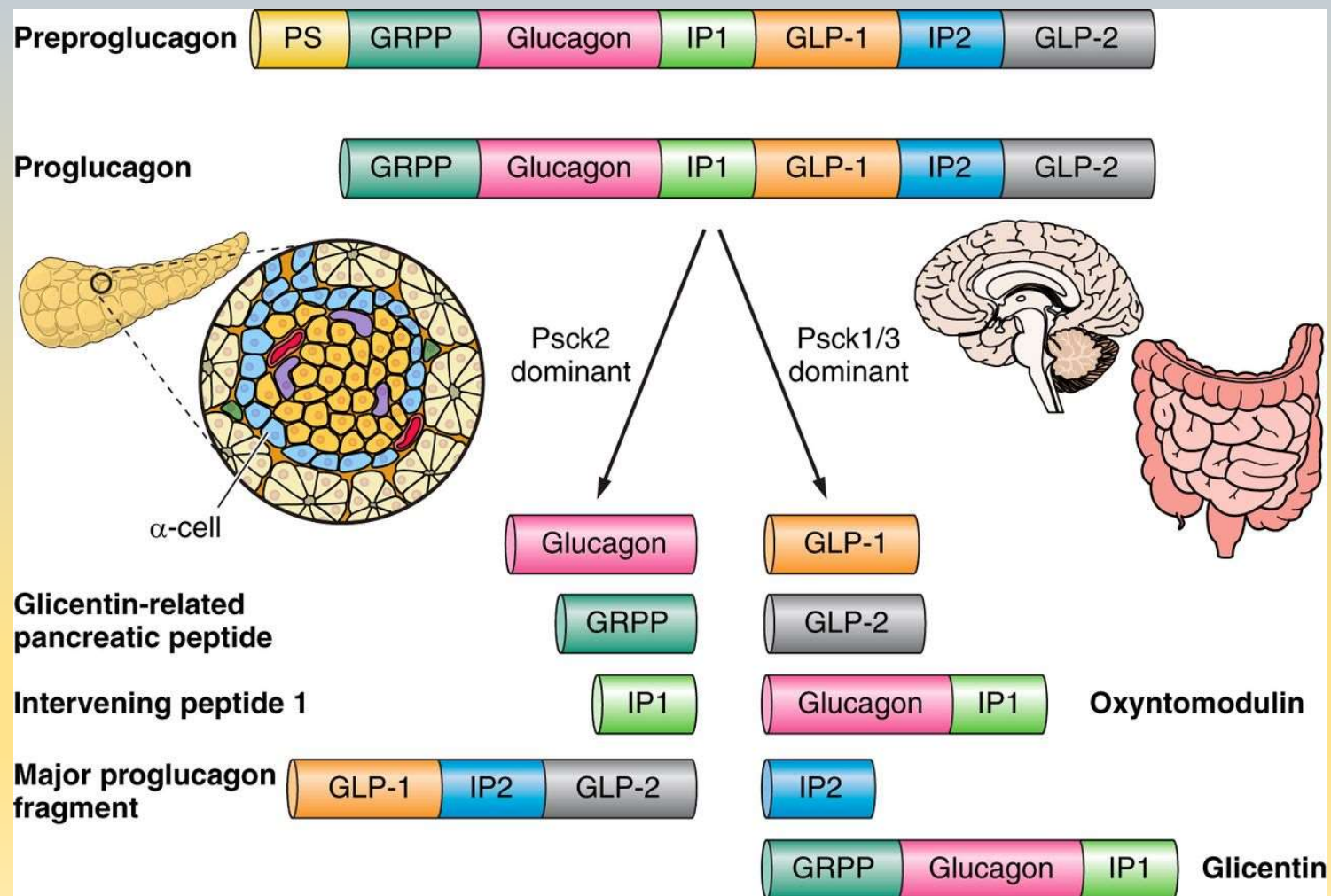
- Postprandiální sekrece
- Zvýšení výdeje energie
- (+) glukózová tolerance

GRPP

(inhibice Glu stimulované sekrece inzulinu, modulátor energetického metabolismu)

IP-1, IP-2

L-buňky
(modulace sekrece inzulinu?)



GLP-1 a GLP-2 – významné farmakologické cíle

Charakteristika

- Neuroendokrinní L buňky

Funkce – GLP-1 (GLP1R)

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

Funkce – GLP-2 (GLP2R)

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

CNS

- Kaudální NTS – viscerosenzorické informace
- Aktivace POMC neuronů
- Inhibice příjmu potravy (anorexigenní faktor)
- Indukce pocitu nasycení

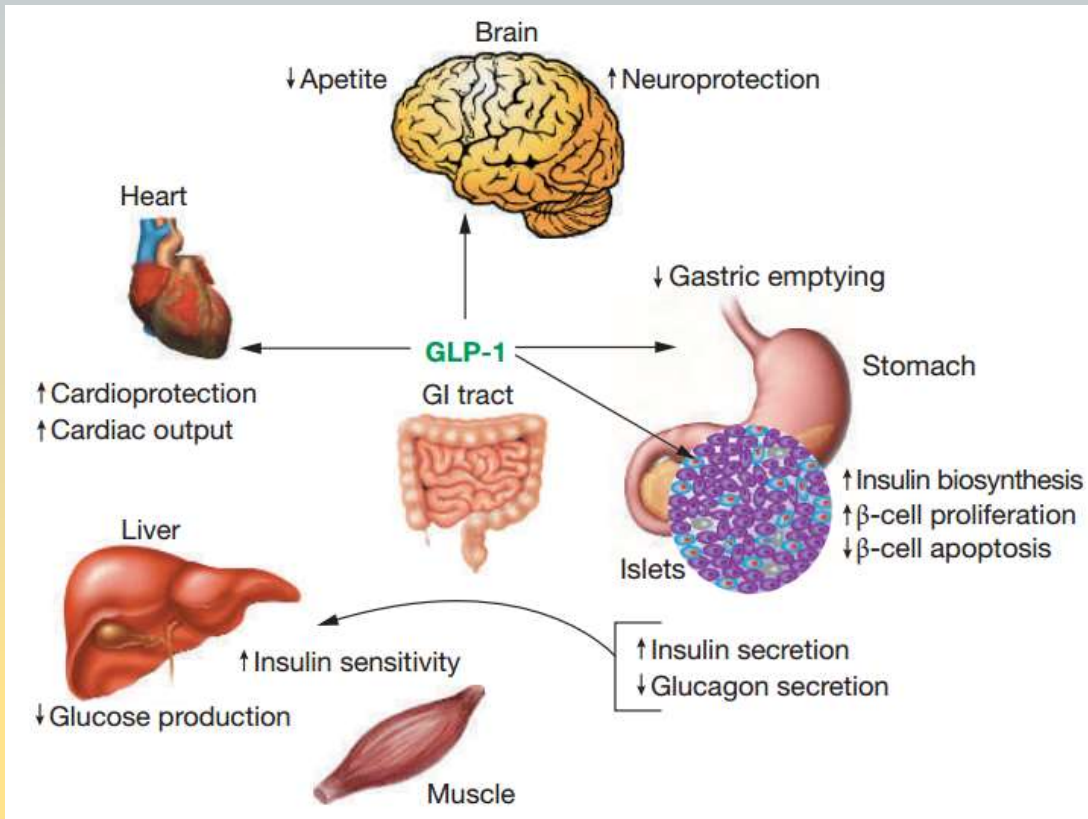
= rychlá modifikace příjmu potravy na základě metabolických substrátů (glukóza), hormonů (leptin) a neuropeptidů.

Klinický význam

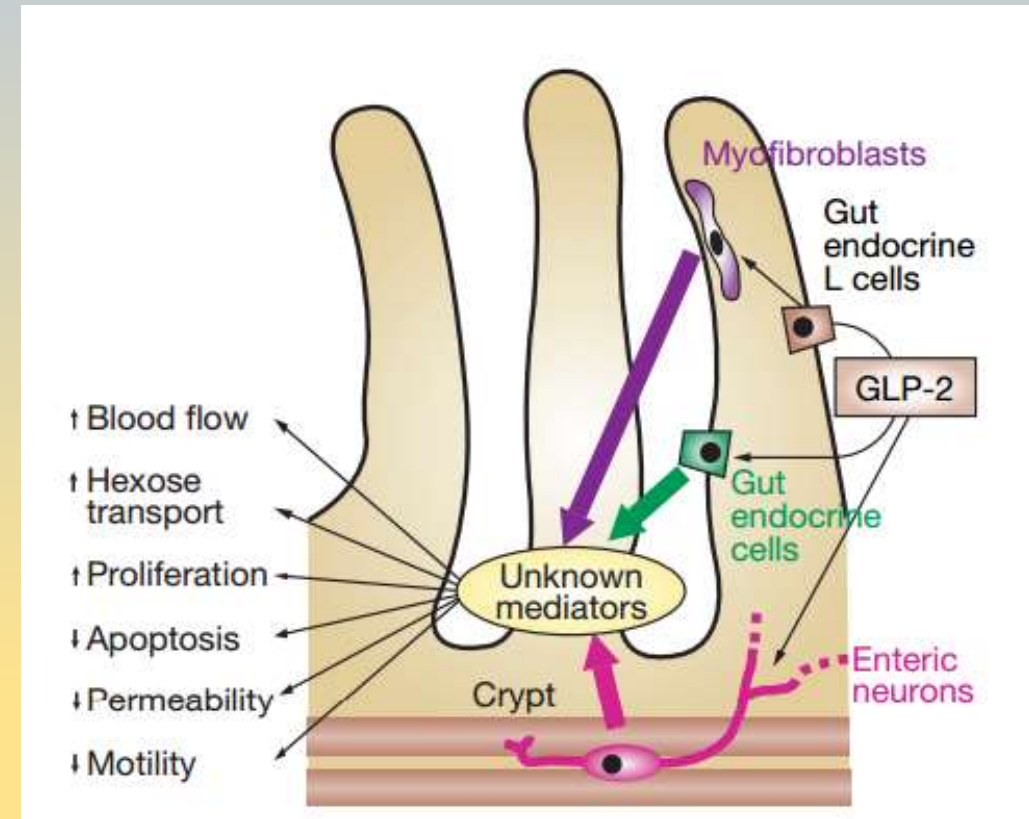
- Agonisti GLP1R – léčba DM2
 - Exenatid, lixisenatid
 - Liraglutid
 - Albiglutid, dulaglutid
- Inhibitory dipeptidyl peptidázy 4 (DPP4)
 - sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, alogliptin, linagliptin
 - DM2

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

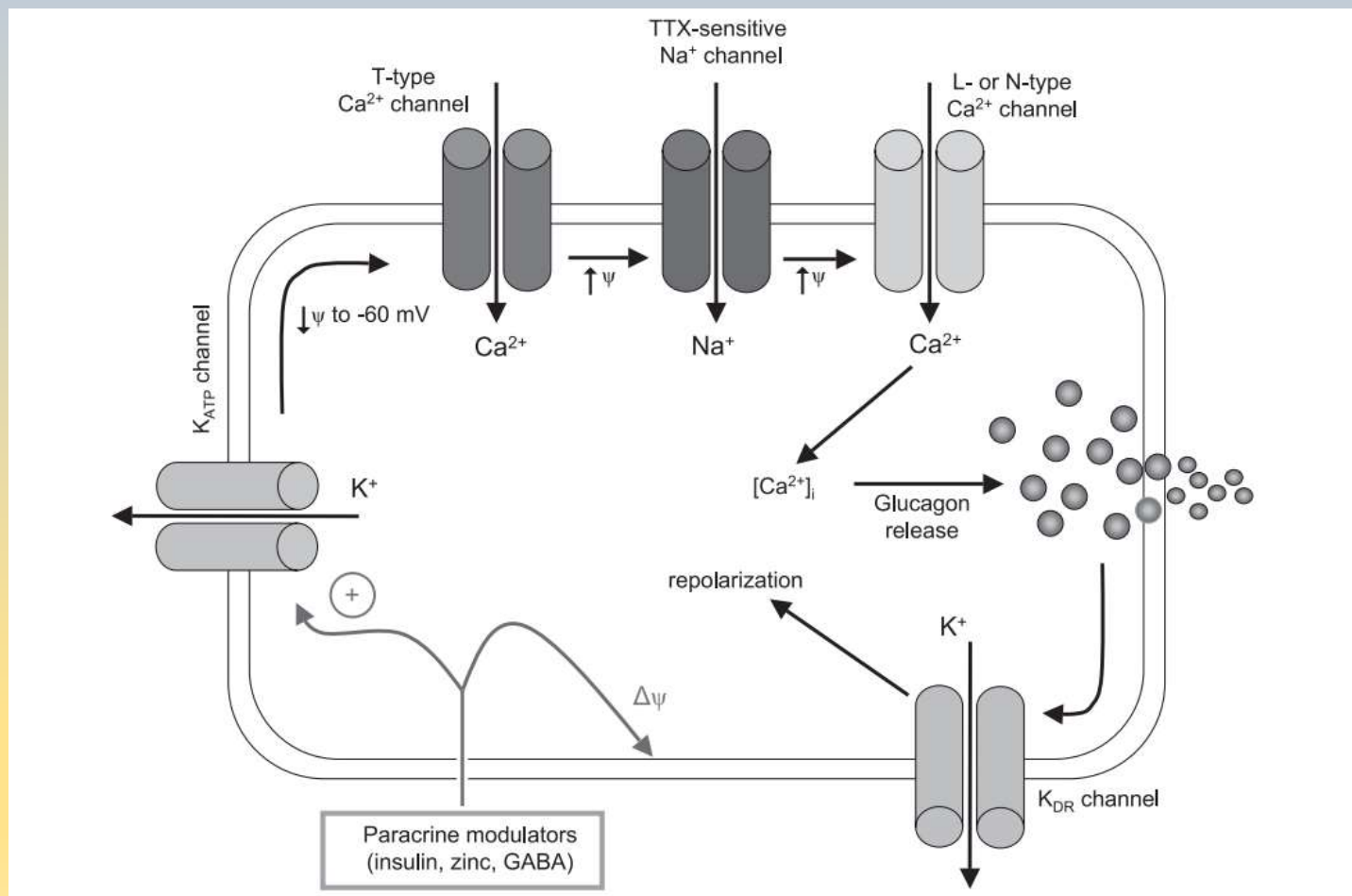


GLP-1



GLP-2

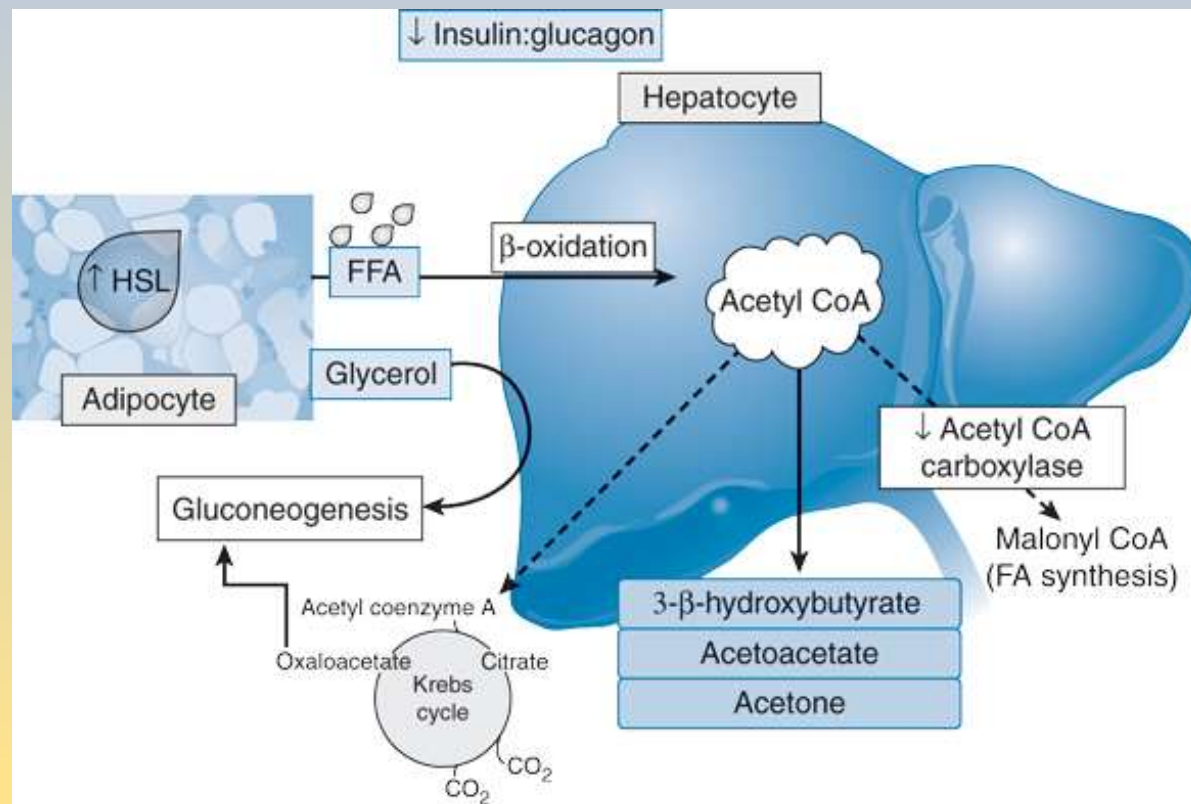
Glukagon – sekrece



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	(+) glykogenolýzy
(-) glykogen syntázy	(-) syntézy glykogenu
Inaktivace fosfofruktokinázy 2, aktivace fruktóza-6-fosfatázy	(-) glykolýzy, (+) glukoneogeneze
(-) pyruvát kinázy	(-) glykolýzy

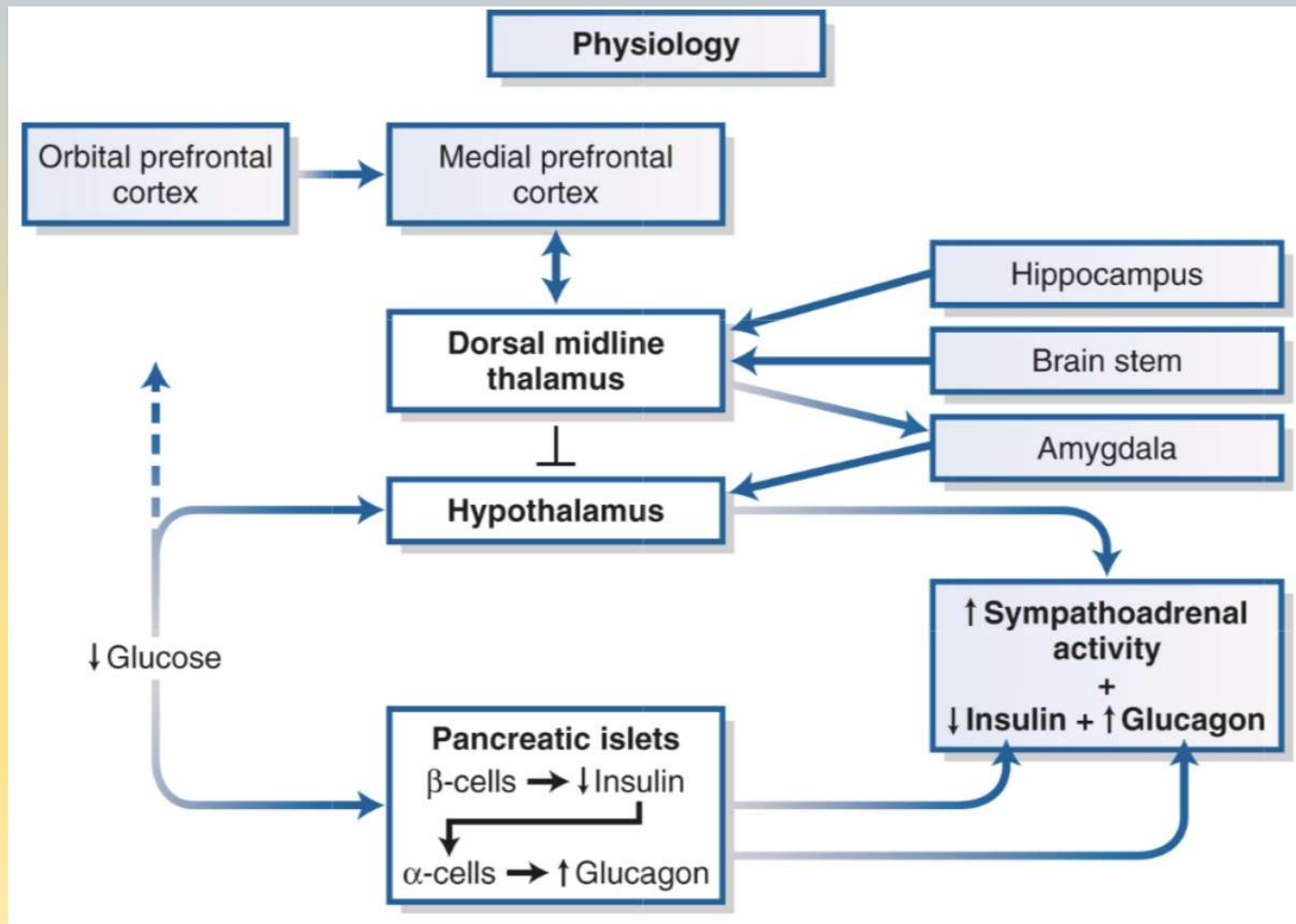


Další účinky

- 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

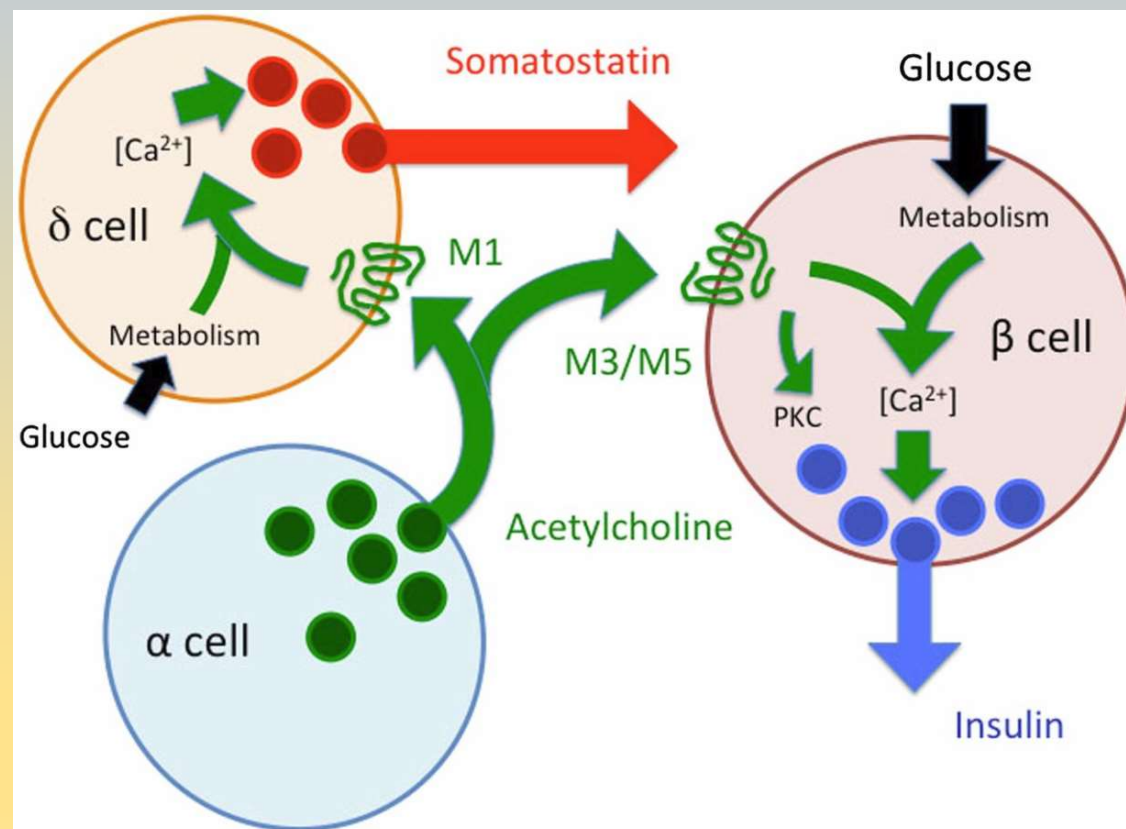
- Peptidický hormon (14 AMK)
- Sekrece stimulována:
 - Potravou bohatou na tuky (FFA)
 - Potravou bohatou na sacharidy (Glu)
 - Potravou bohatou na proteiny (AMK – Leu, Arg)

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.

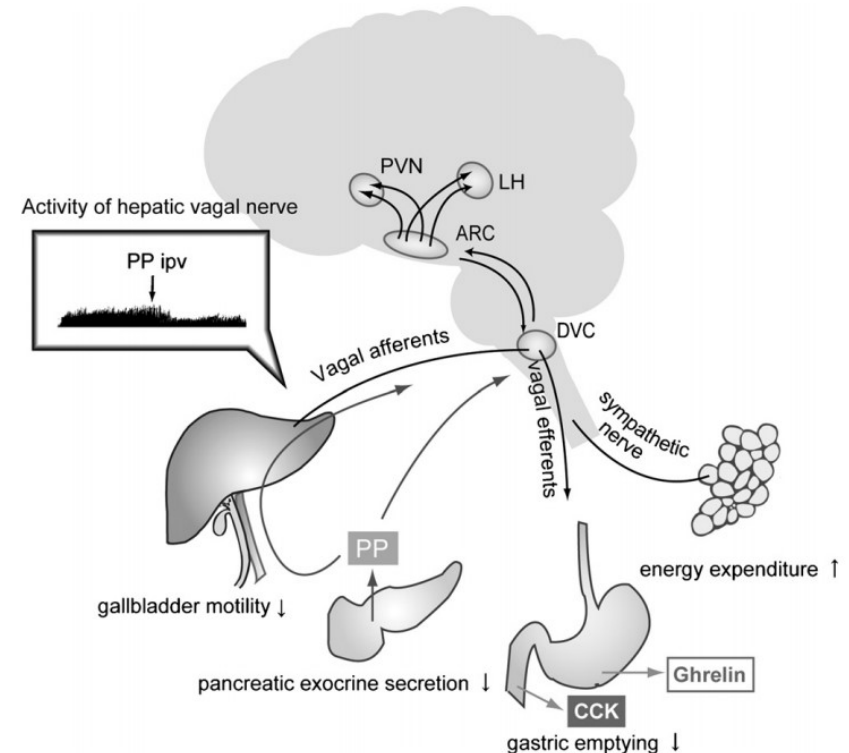
Pankreatický polypeptid - PP

Charakteristika

- Peptidický hormon (36 AMK)
- Sekrece stimulována:
 - Potravou (proteiny), distenze žaludku
 - Cvičením
 - Přímo 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

