

Diabetes mellitus



World diabetes day

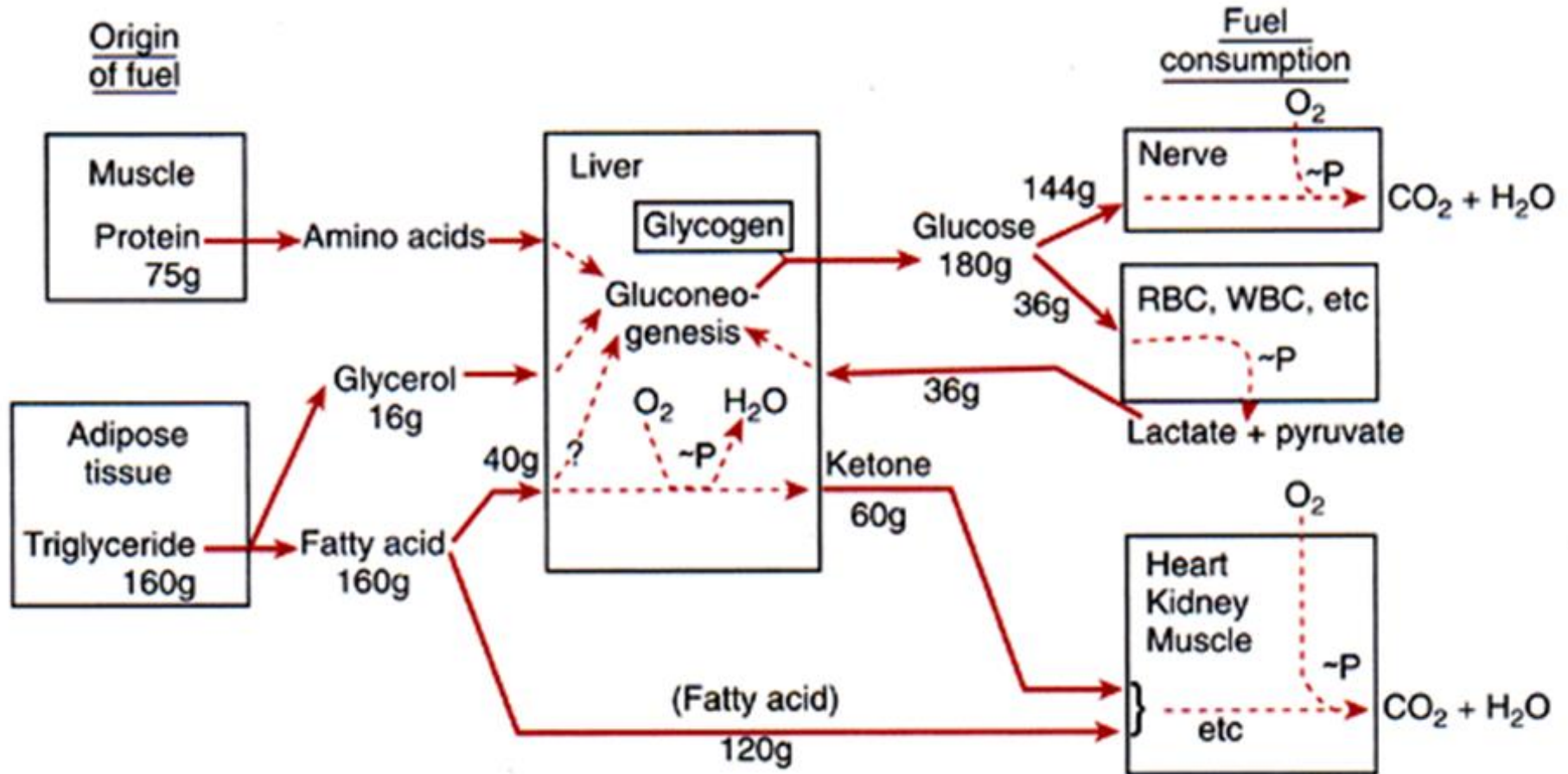


Definice DM

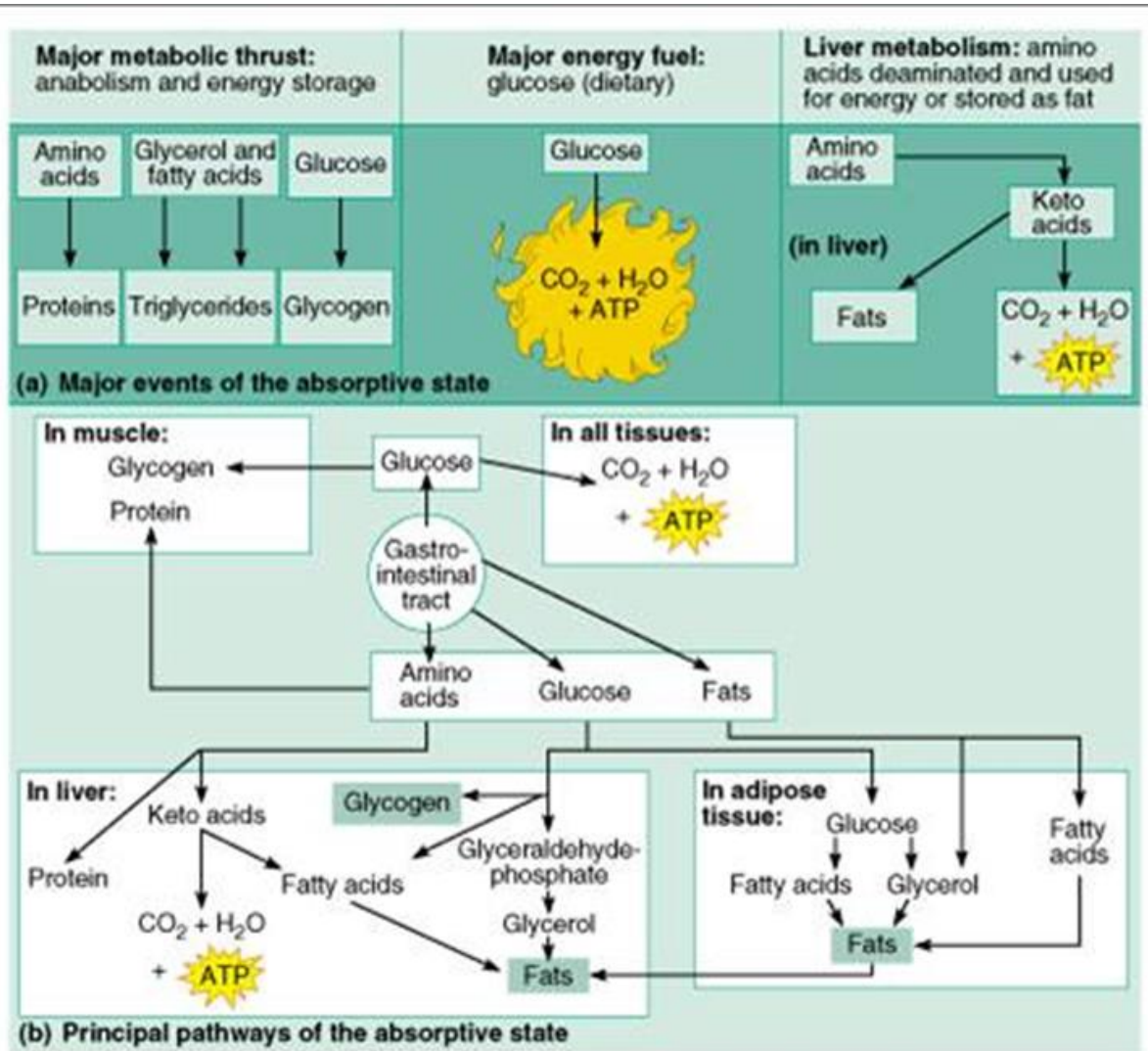
- DM je skupina metabolických onemocnění charakterizovaných **hyperglykemií** v důsledku **nedostatečného účinku inzulínu**
 - porucha sekrece inzulínu (absolutní nebo relativní)
 - porucha citlivosti k inzulínu
- extrémně vysoká hladina glykémie může akutně ohrozit člověka na životě
 - hyperosmolarita,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

Fasting state

Fasting man
(24 hours basal-1800 cal)

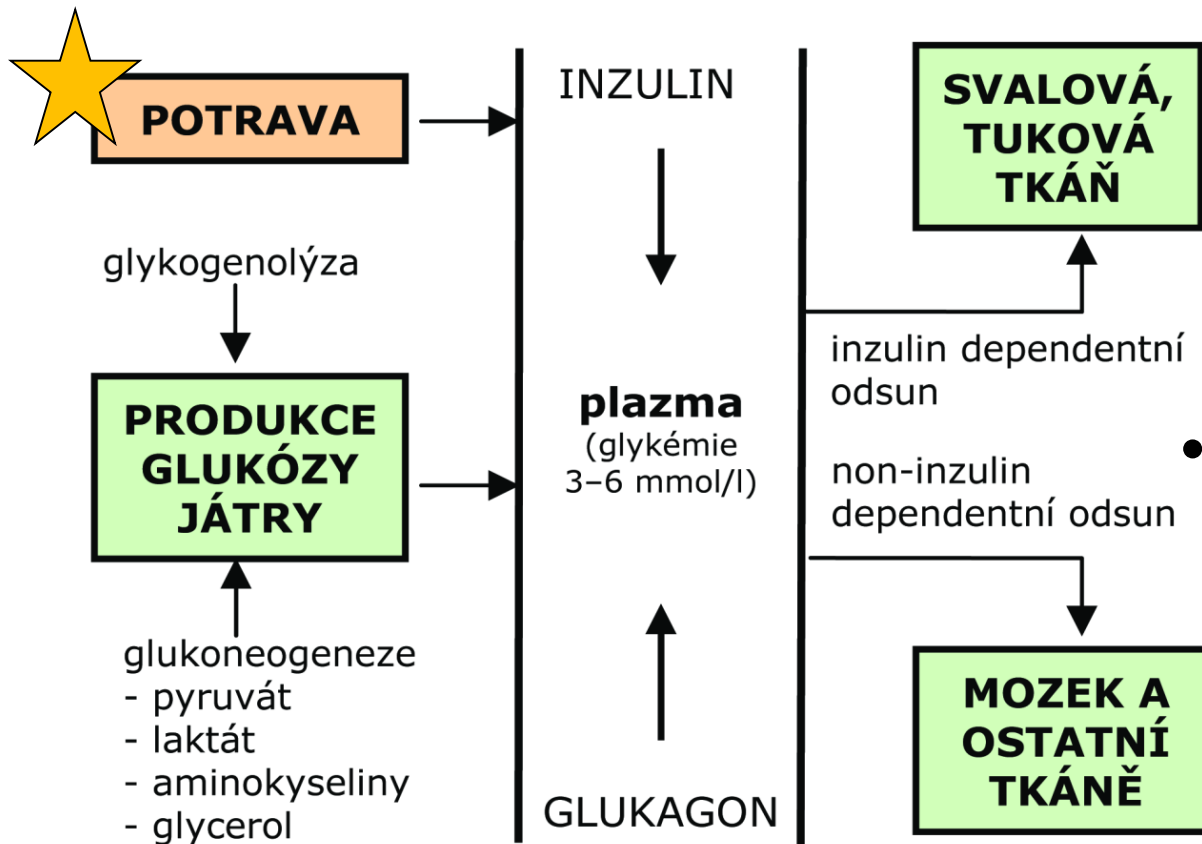


Absorptive state



Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

Regulace glykemie



- hormonální
 - hlavní
 - **inzulin**
 - **glukagon**
 - modulující
 - **glukokortikoidy**
 - **adrenalin**
 - **růstový hormon**
- nervová
 - sympatikus
 - parasympatikus

Co se děje u zdravého člověka po jídle = inzulin 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

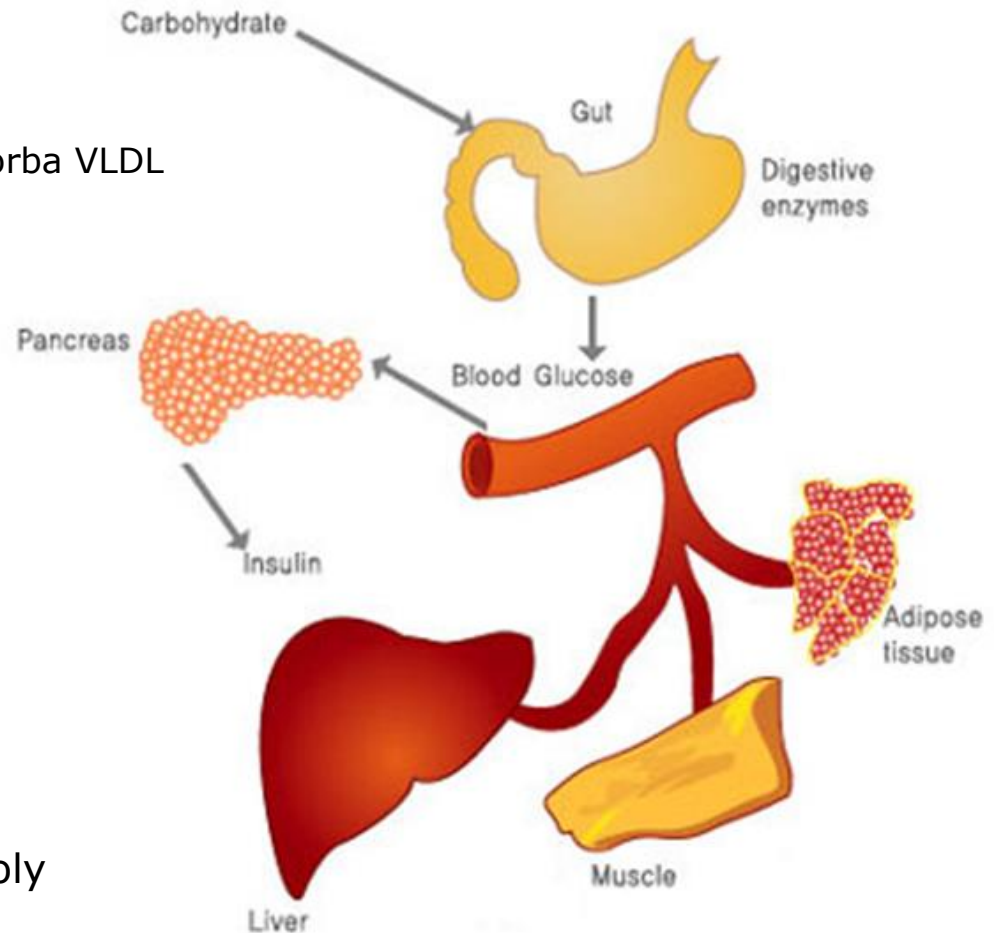
- tvorba glykogenu
- proteosyntéza
 - ↑ transport AK

• tuková tkáň

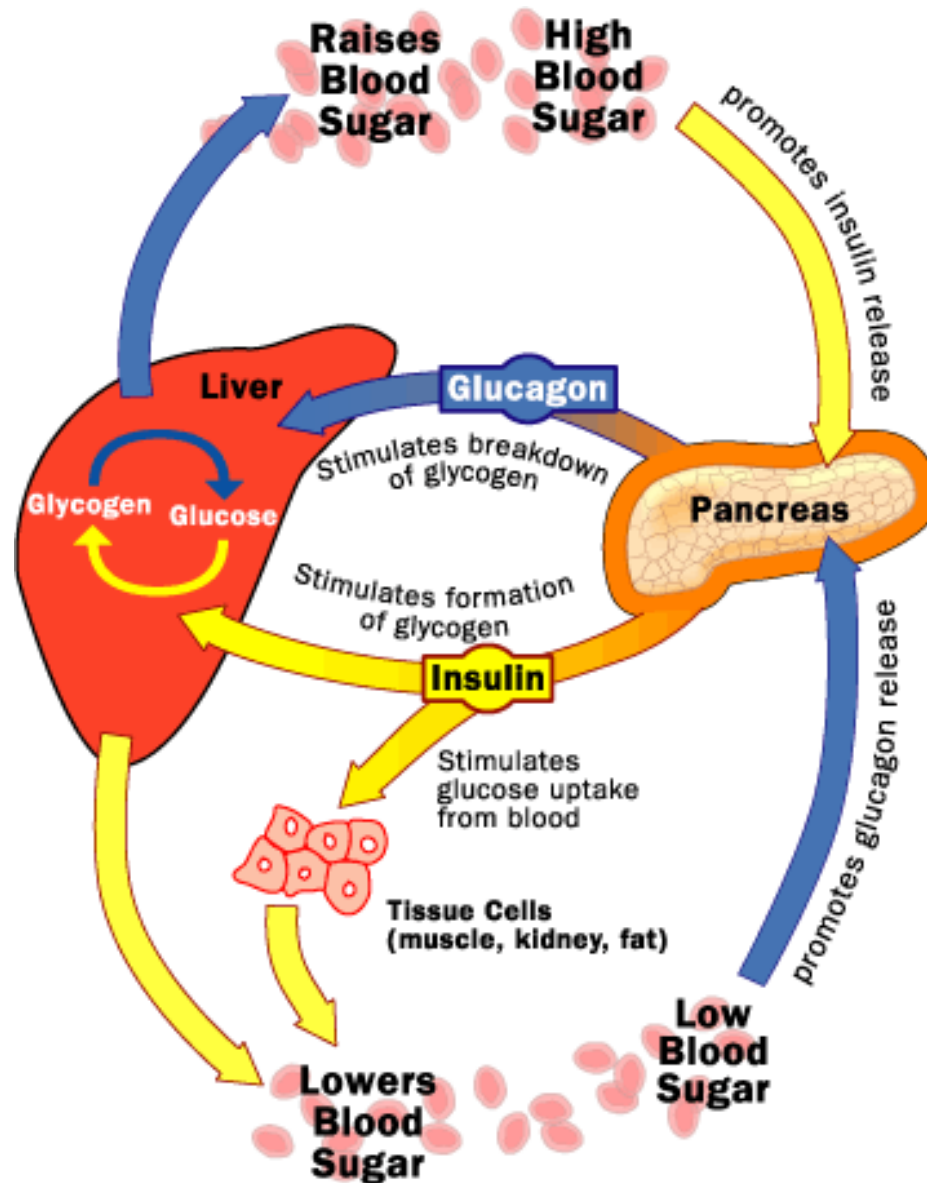
- Glc → glycerol
- stimulace adipogeneze
 - ↑ aktivity LPL
 - hydrolýza VLDL a resyntéza TAG
 - ↓ hormon-senzitivní lipáza

• mozek

- inzulin zapojen v signalizaci kontroly apetitu/sytosti



Kontraregulace inzulin/glukagon

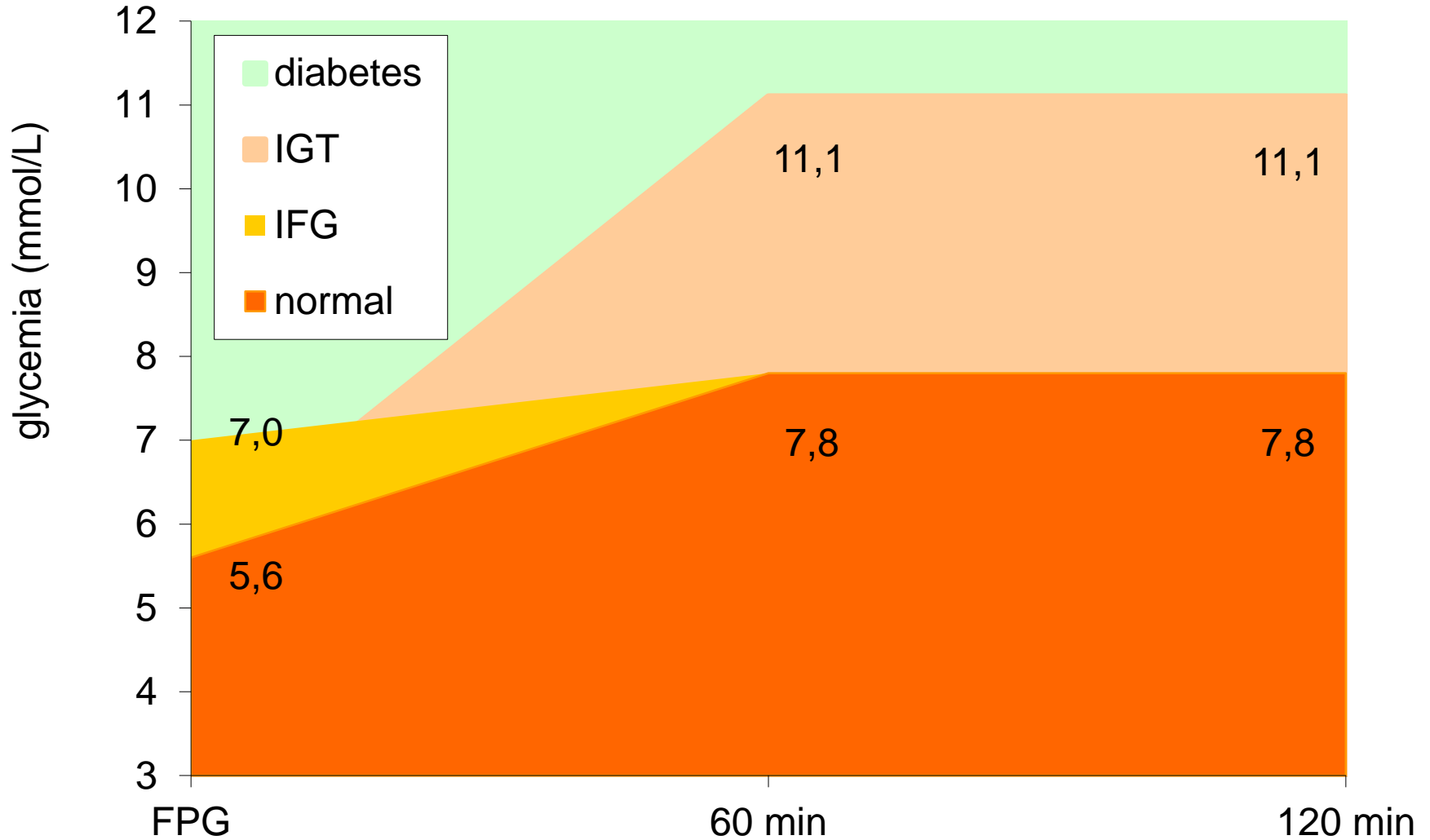


Diagnostika DM, PGT a HGN

- 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

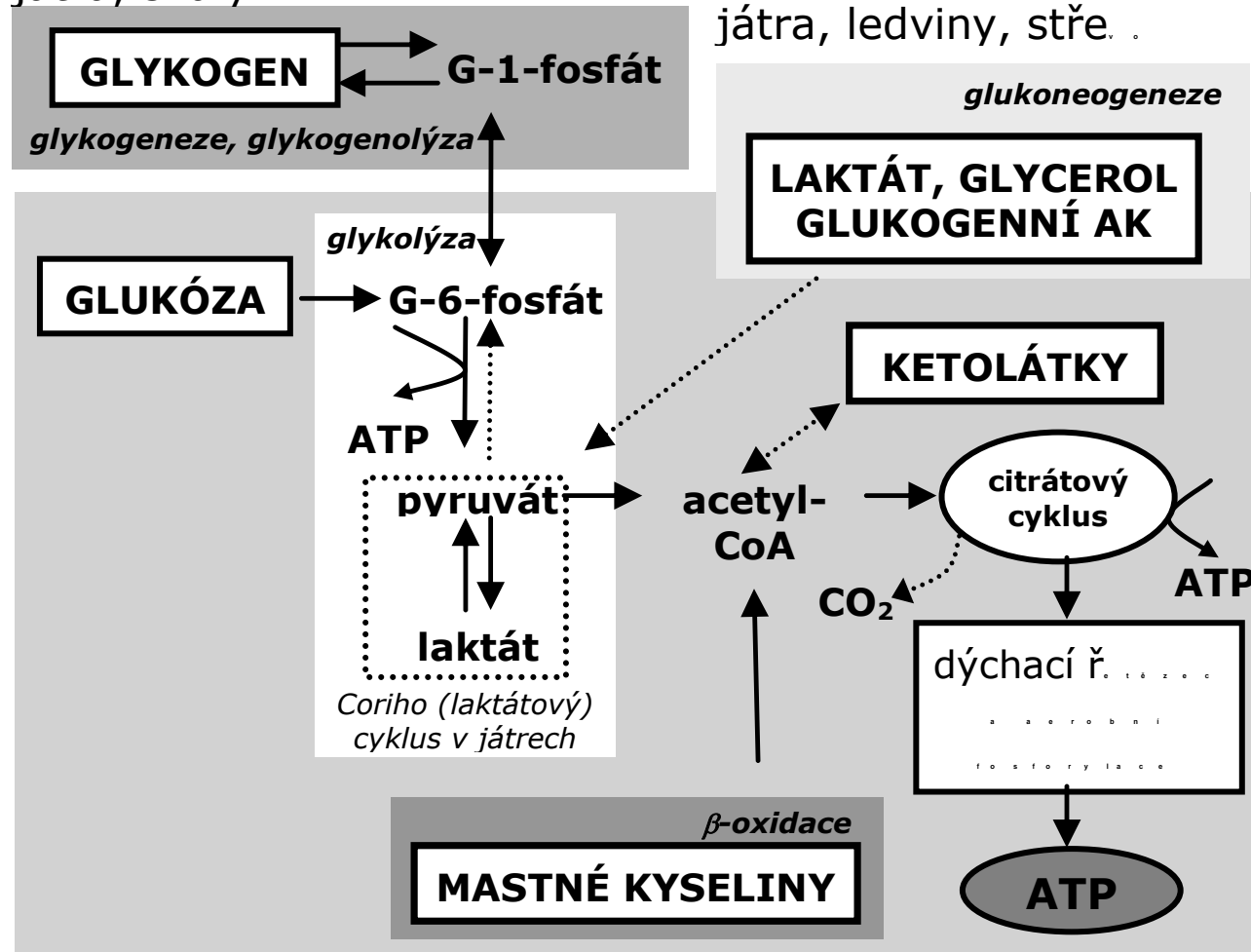


Interpretace glykemie



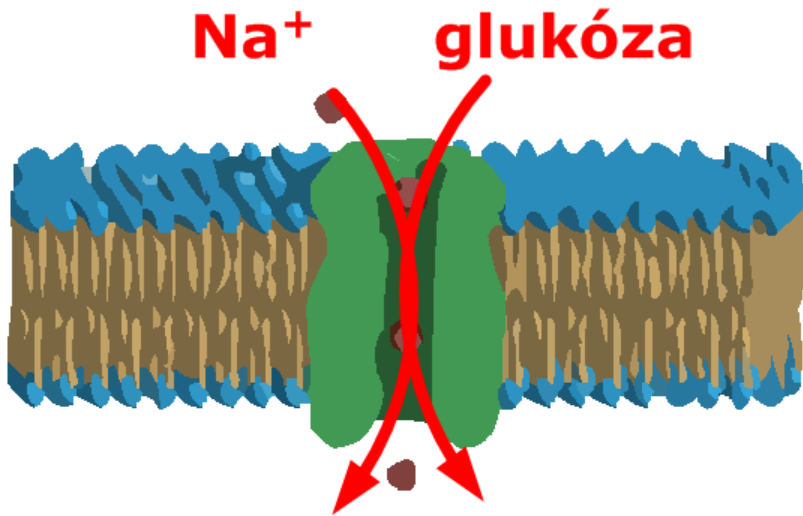
Vzájemné přeměny látek v intermediárním metabolismu

játra, svaly

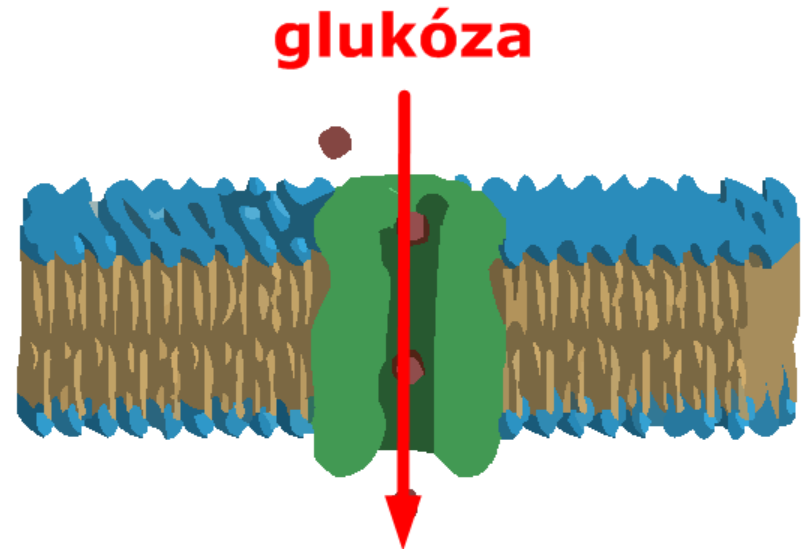


- zopakovat!!!
 - intermediární metabolismus, citrátový cyklus, ox. fosforylace
 - glukoneogeneze není prostým obrácením reakcí glykolýzy
 - min. glykolýza je nezbytná pro metabolismus MK (a AK)
 - cyklus glukózy a MK (Randlův) ve svaly
 - lipolýza
 - ketogeneze

Jak se dostává glukóza do buňky ???



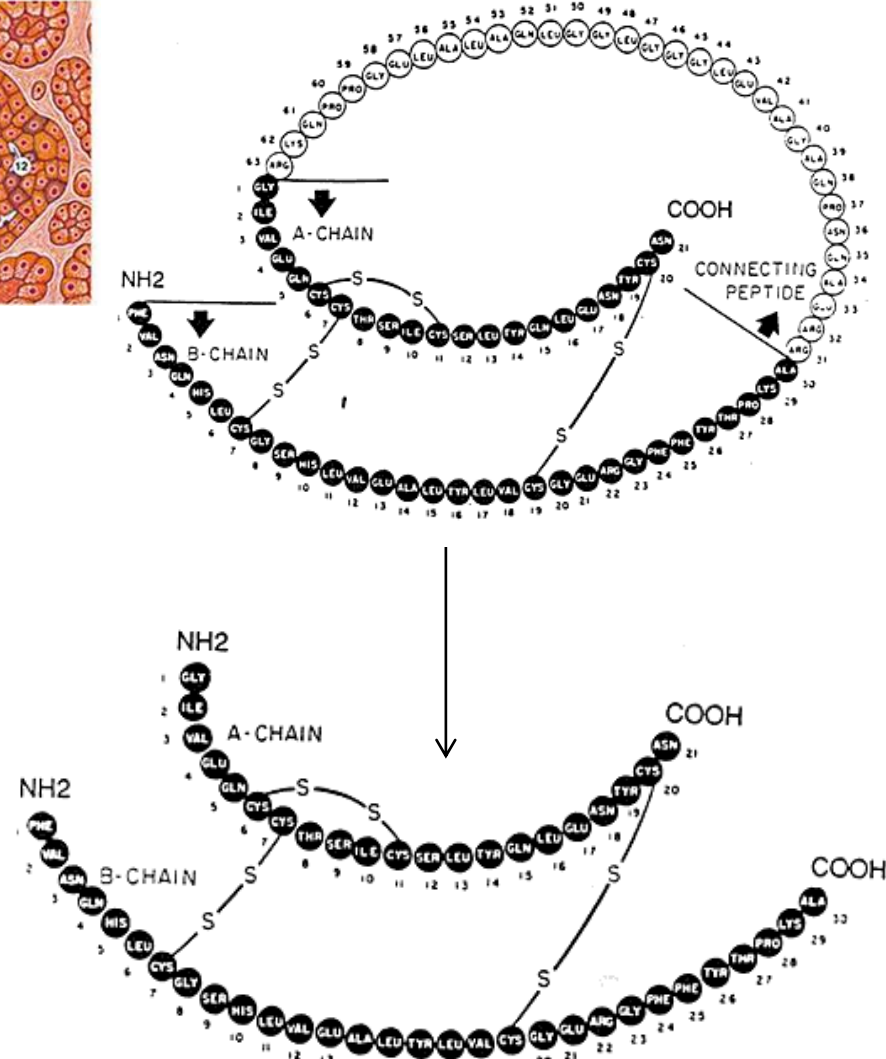
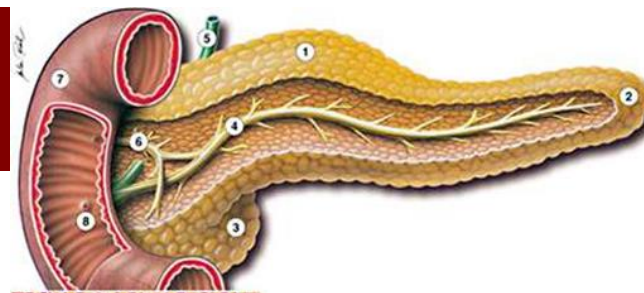
symport (SGLT)



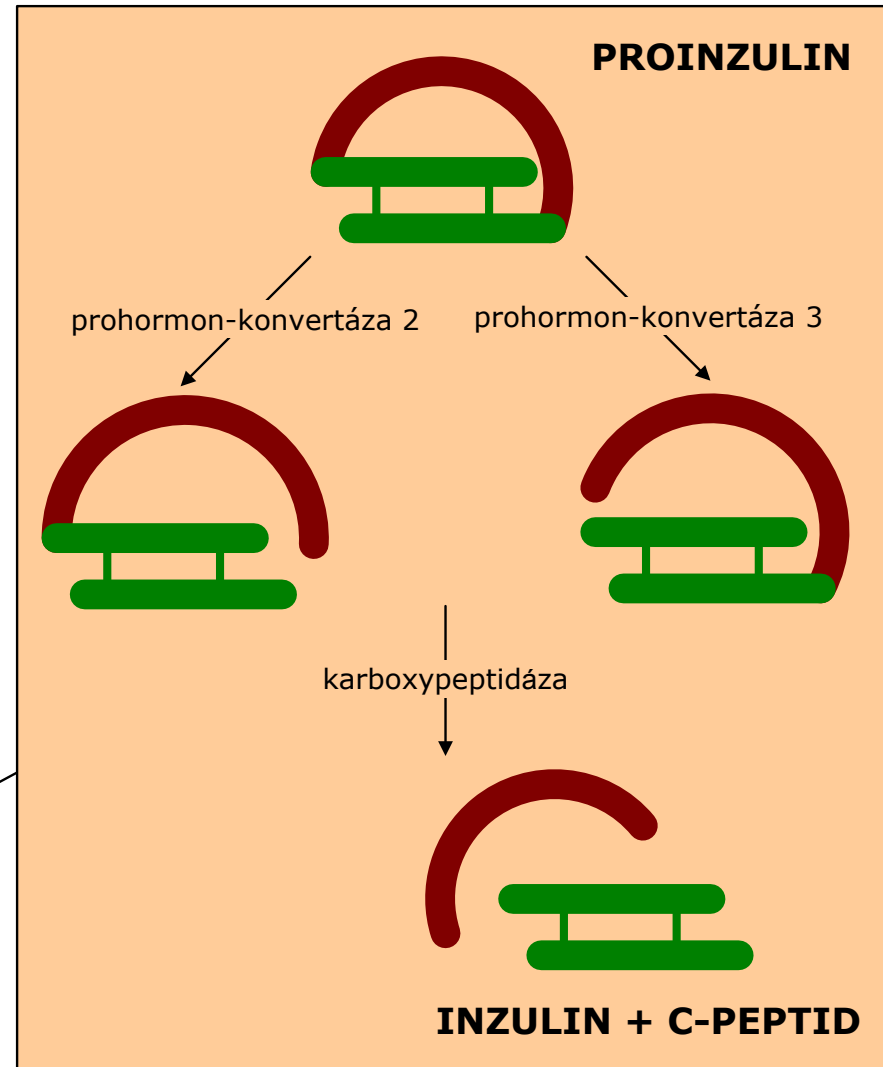
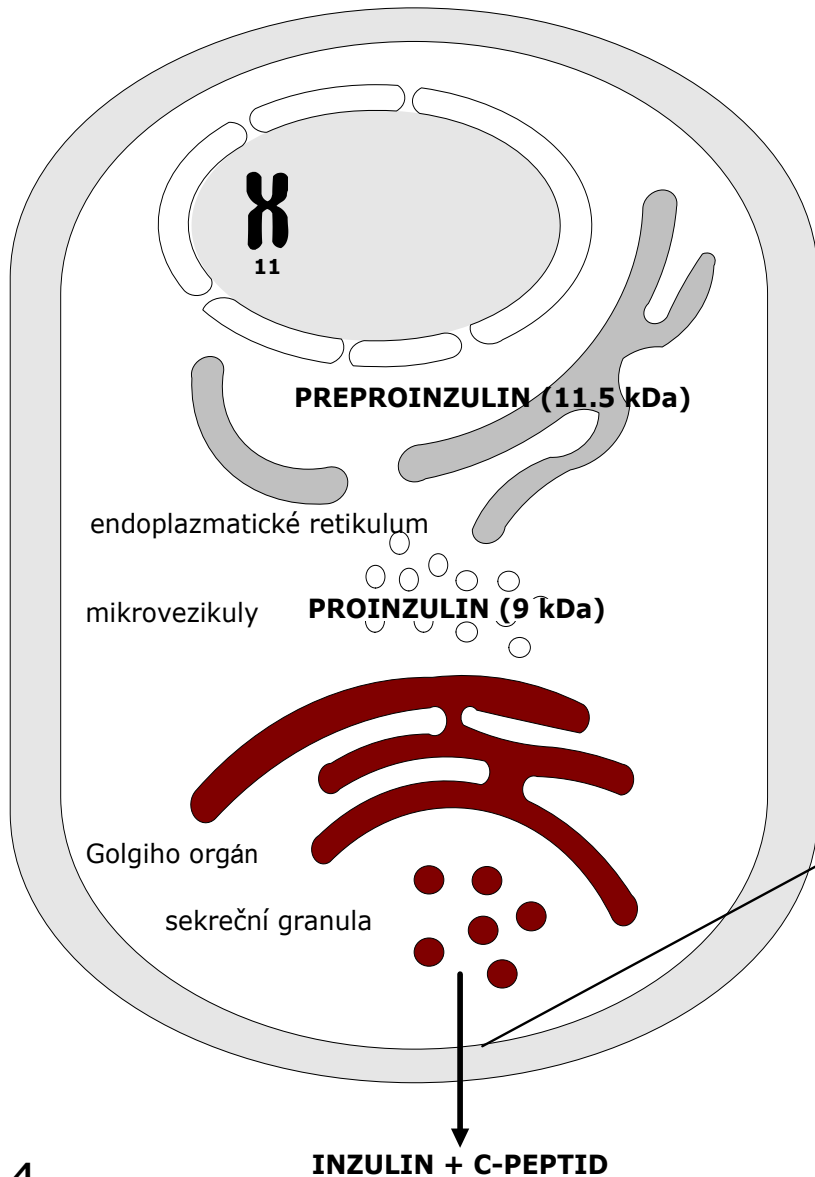
uniport (GLUT)

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-dependentních tkání

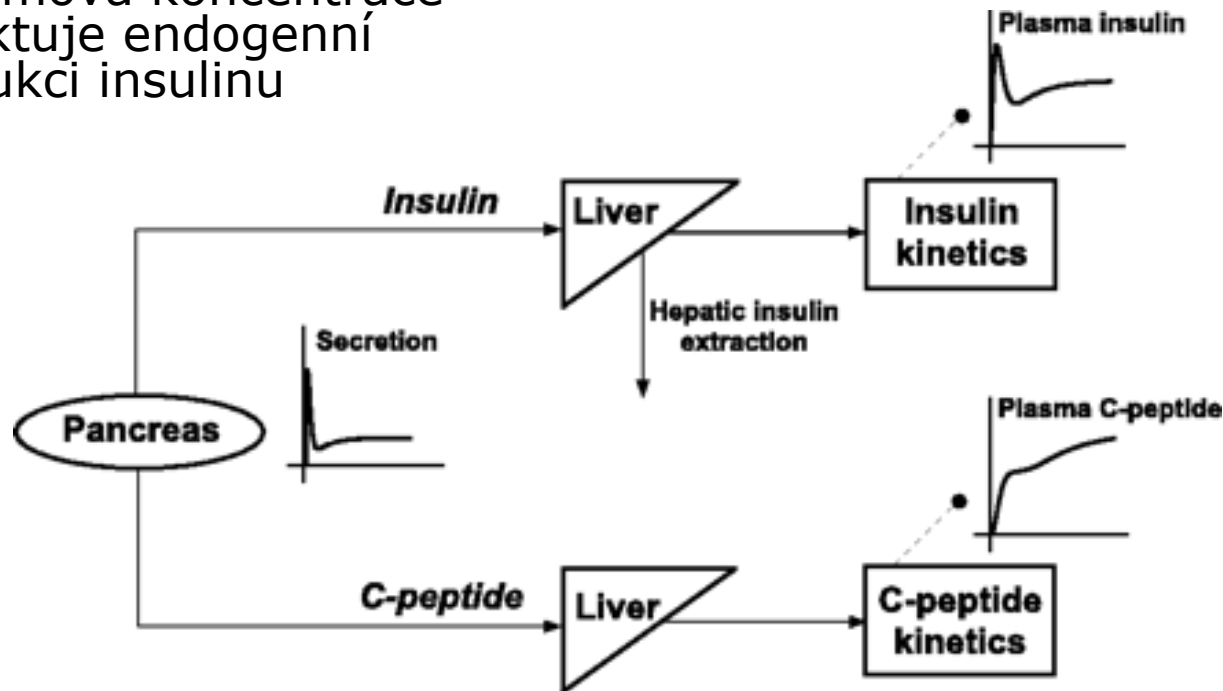
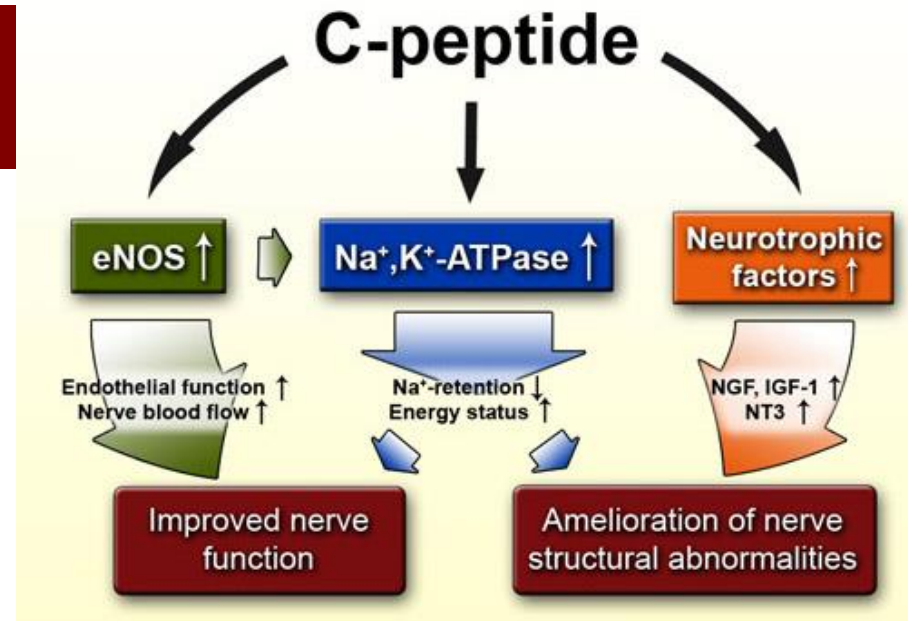


Syntéza inzulínu



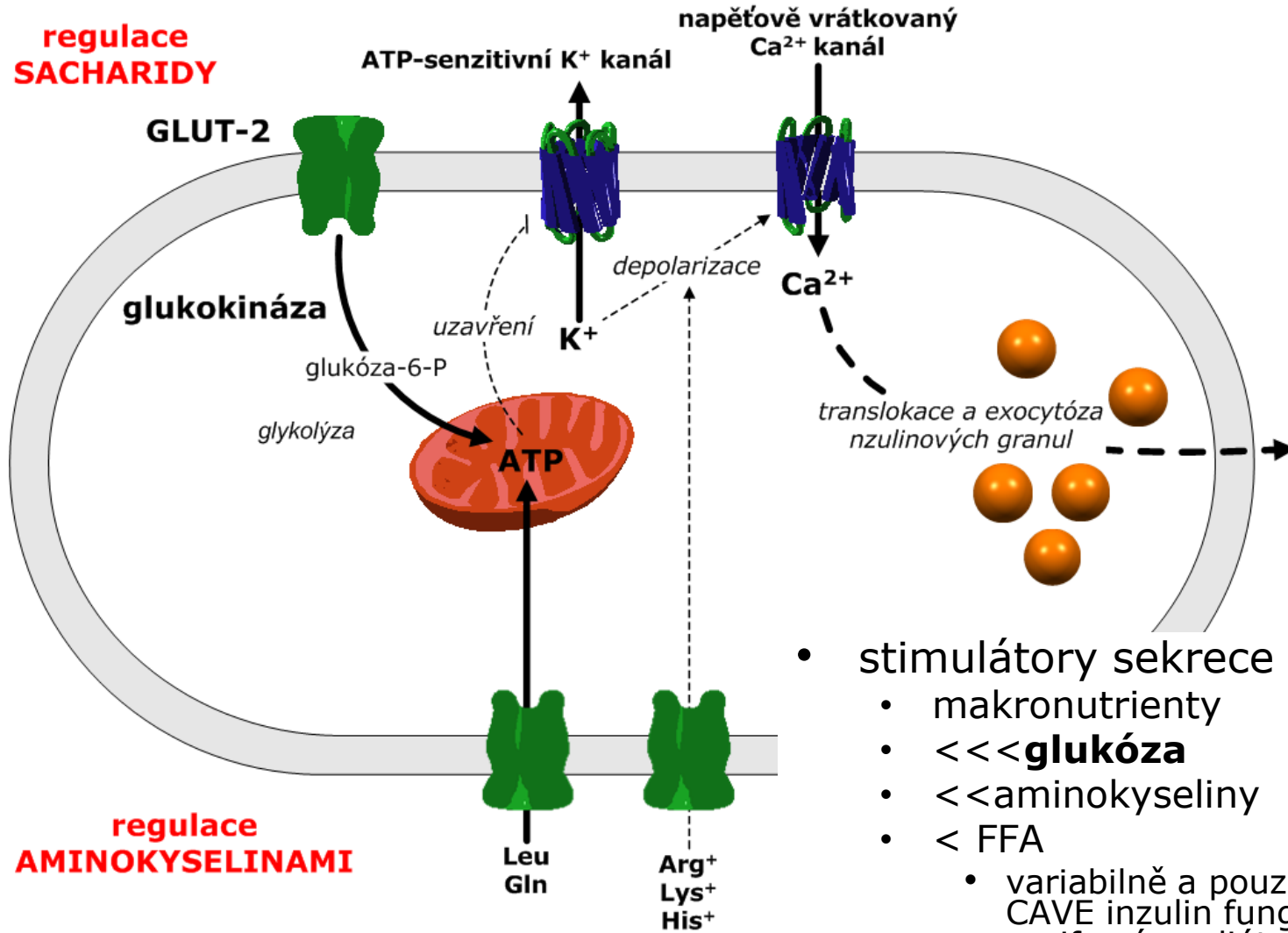
C-peptid

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



Stimulace sekrece inzulínu

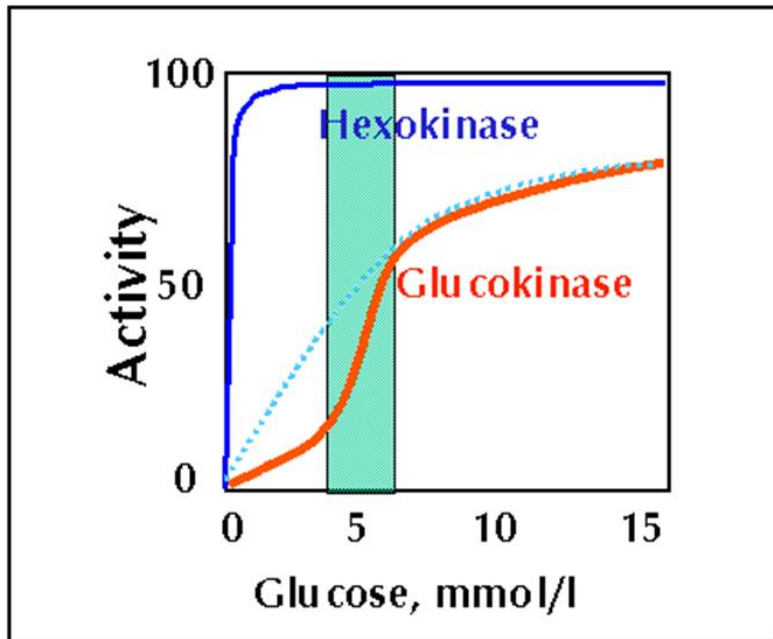
regulace
SACHARIDY



regulace
AMINOKYSELINAMI

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

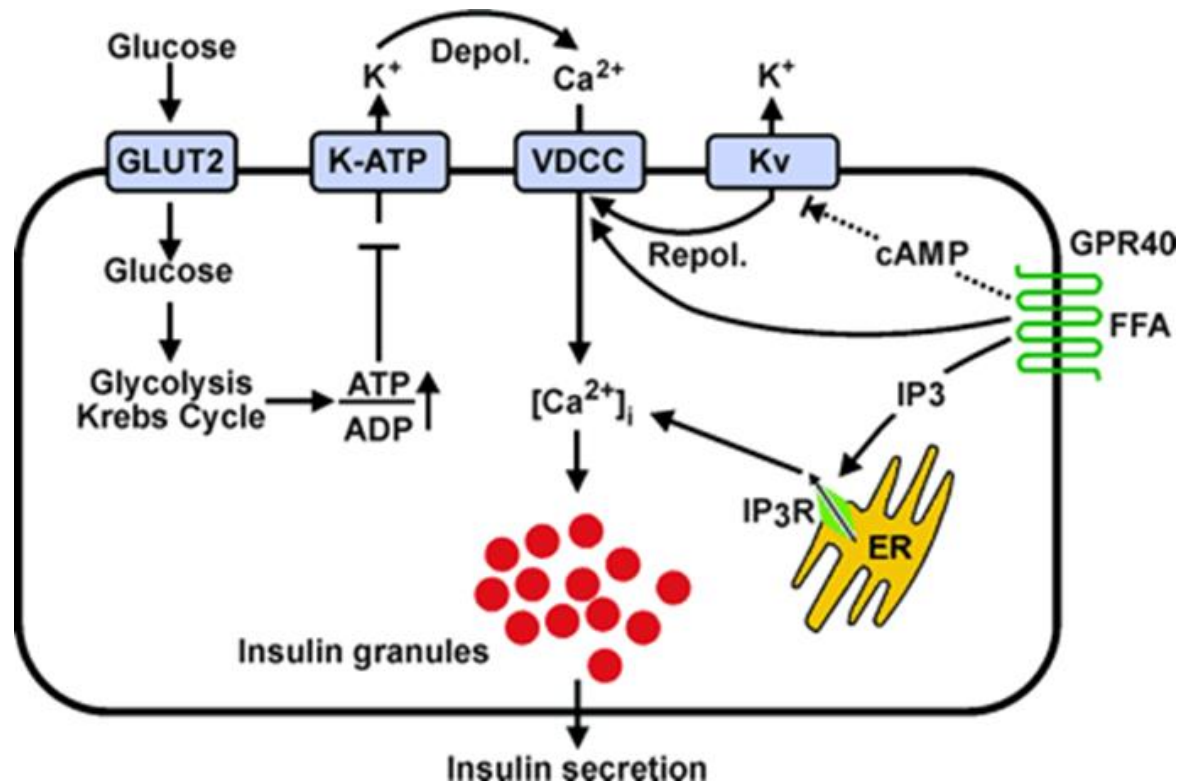
Hexokináza vs. glukokináza



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

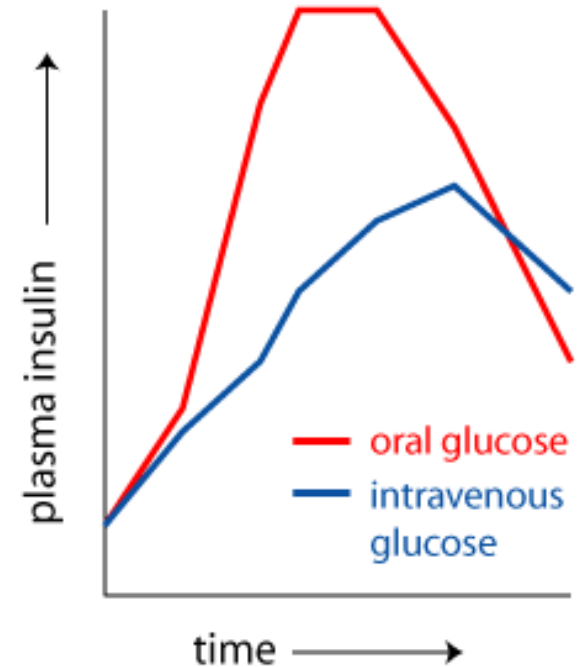
NEFA a inzulínová sekrece

- 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

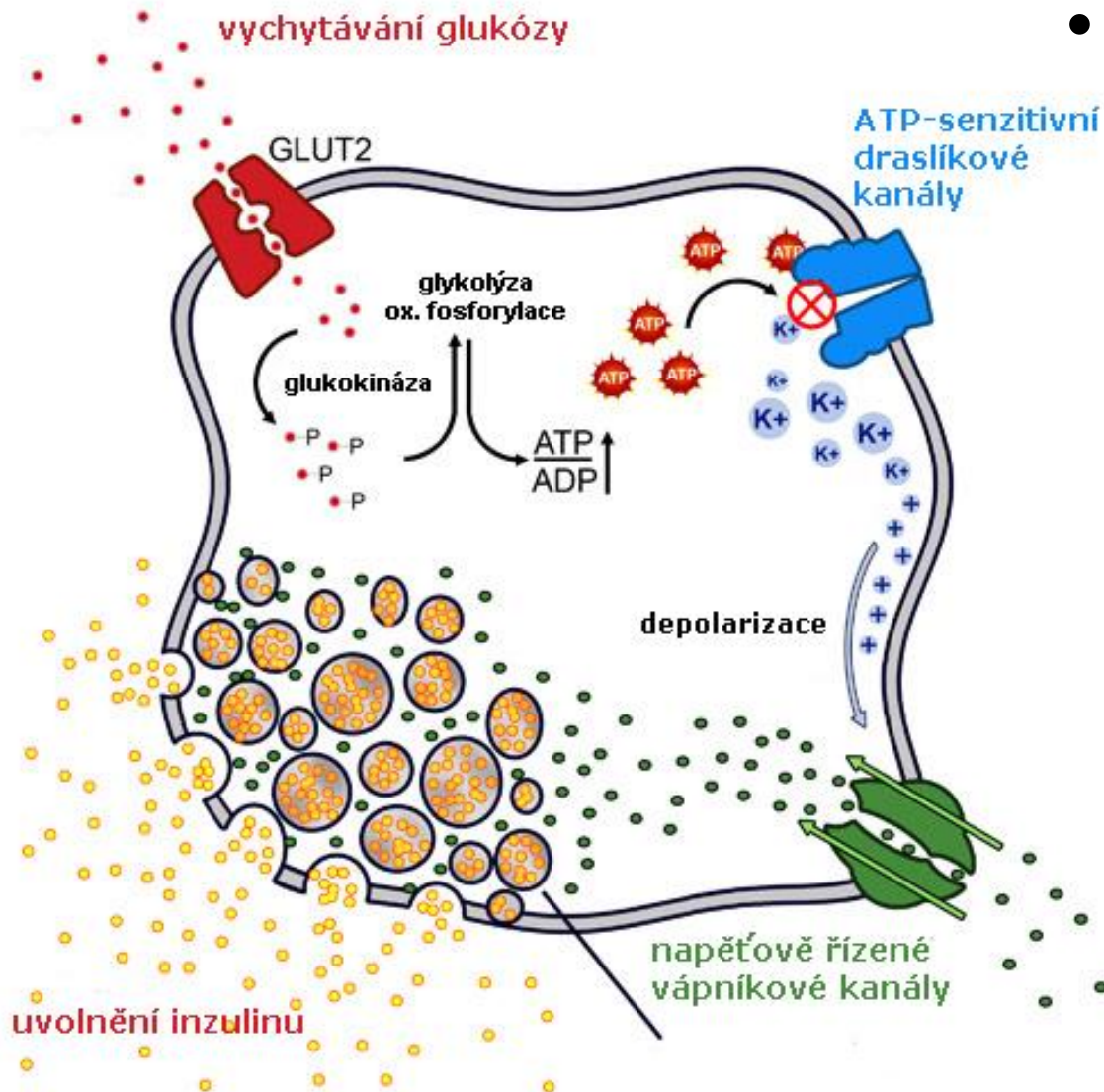


Inkretiny – enteroinzulární osa

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



Shrnutí – „glukostat“

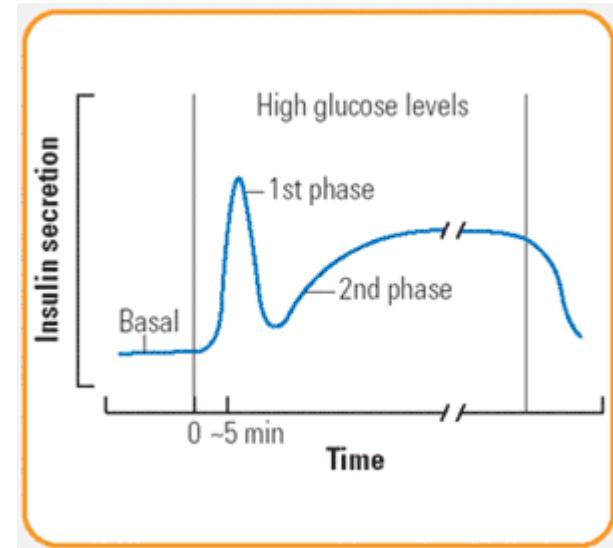
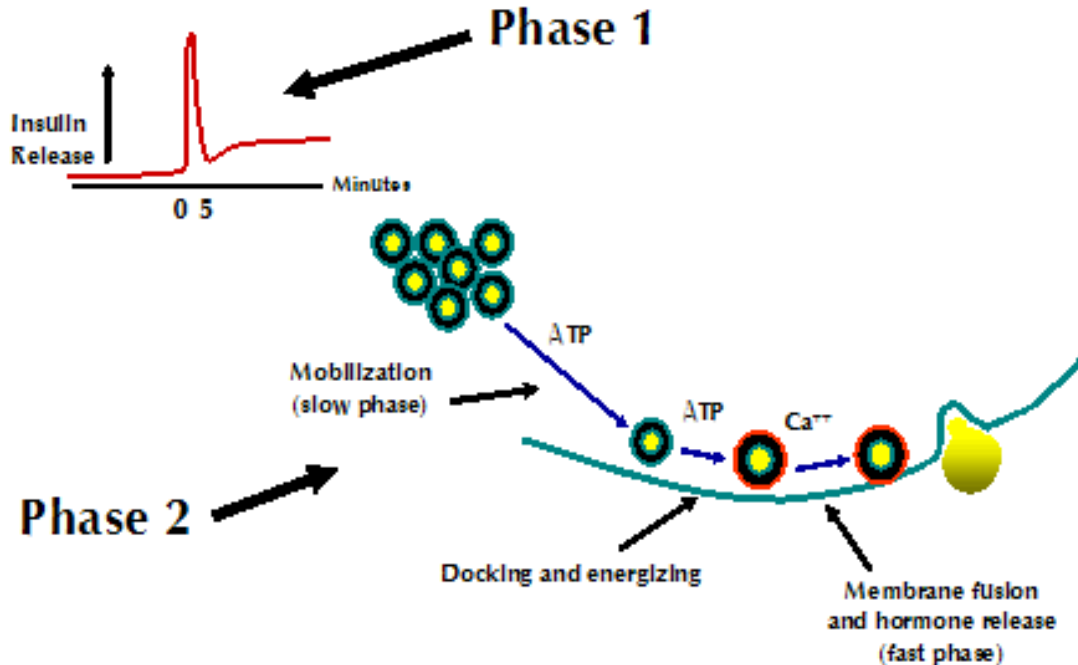


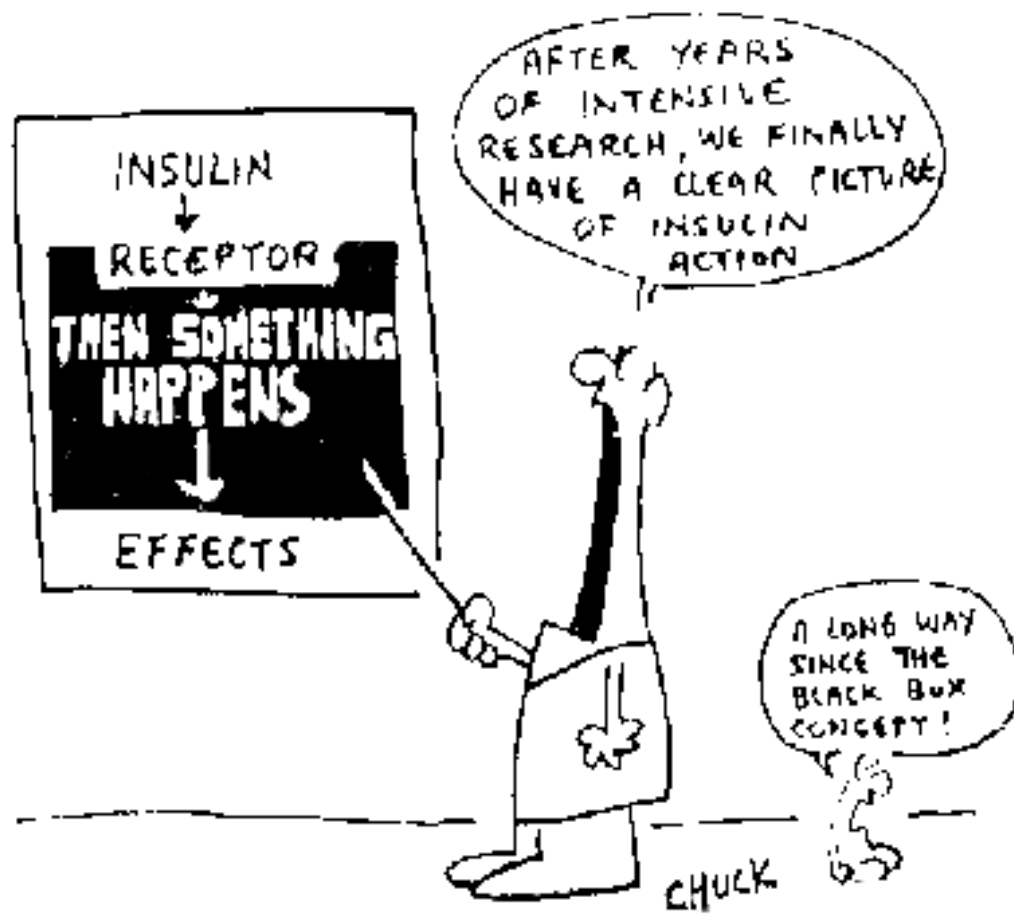
- B-bb. LO
- GLUT2
 - propouští při jakkoliv malém konc. gradientu na rozdíl od GLUT1
- glukokináza
 - allostericky neinhibovatelná na rozdíl od hexokinázy
- ATP-dependentní K⁺ kanál
- napětově řízený Ca²⁺ kanál

Stimulovaná sekrece inzulínu

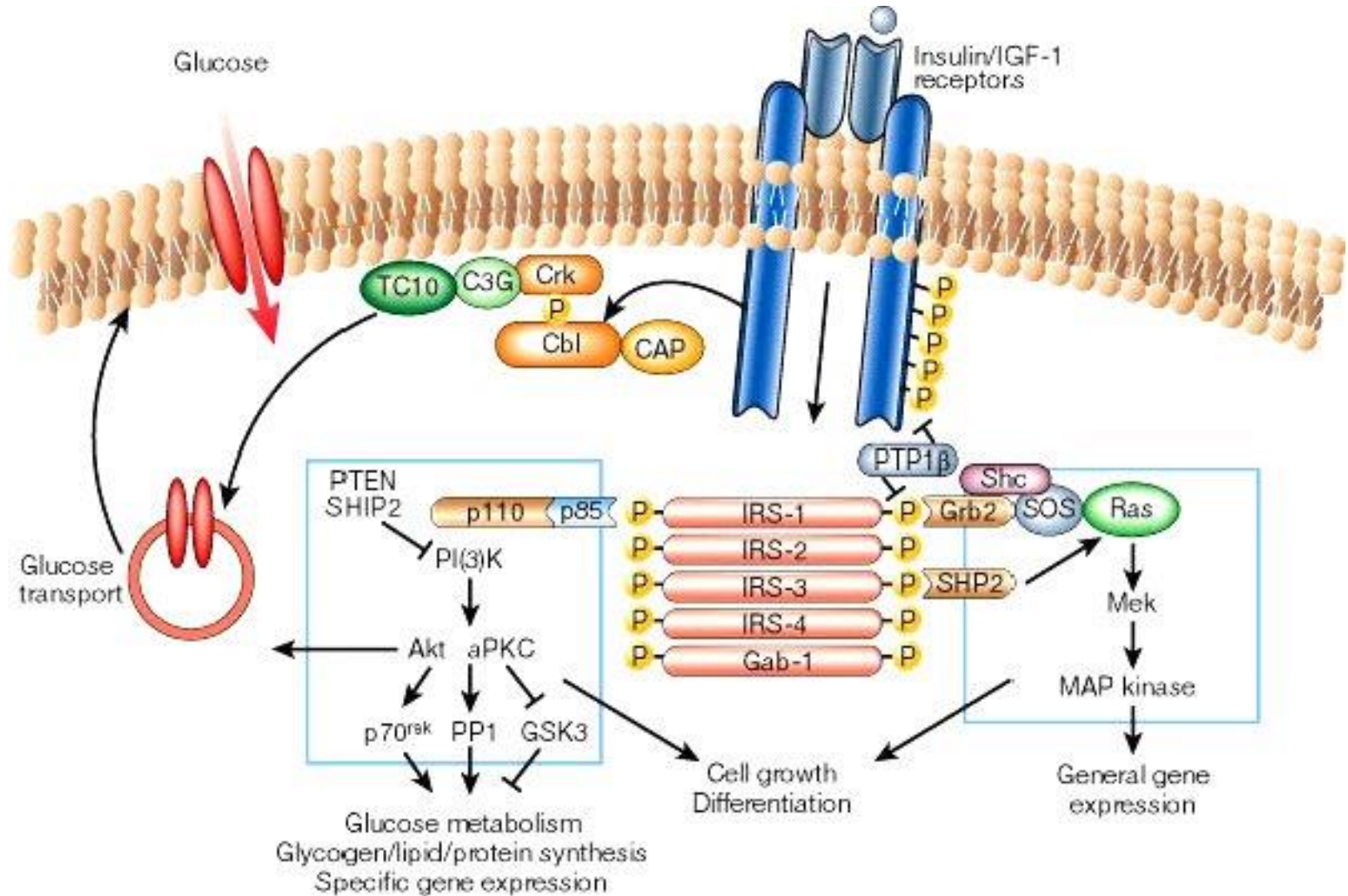
- bifazičnost sekrece inzulínu není zřejmě in vivo tak jednoznačná, záleží hlavně na rychlosti a absolutní velikosti vzestupu glykemie
 - 1. fáze – Glc/ K_{ATP} -dependentní
 - 2. fáze – ostatní sekretagoga

Insulin Secretion is Biphasic



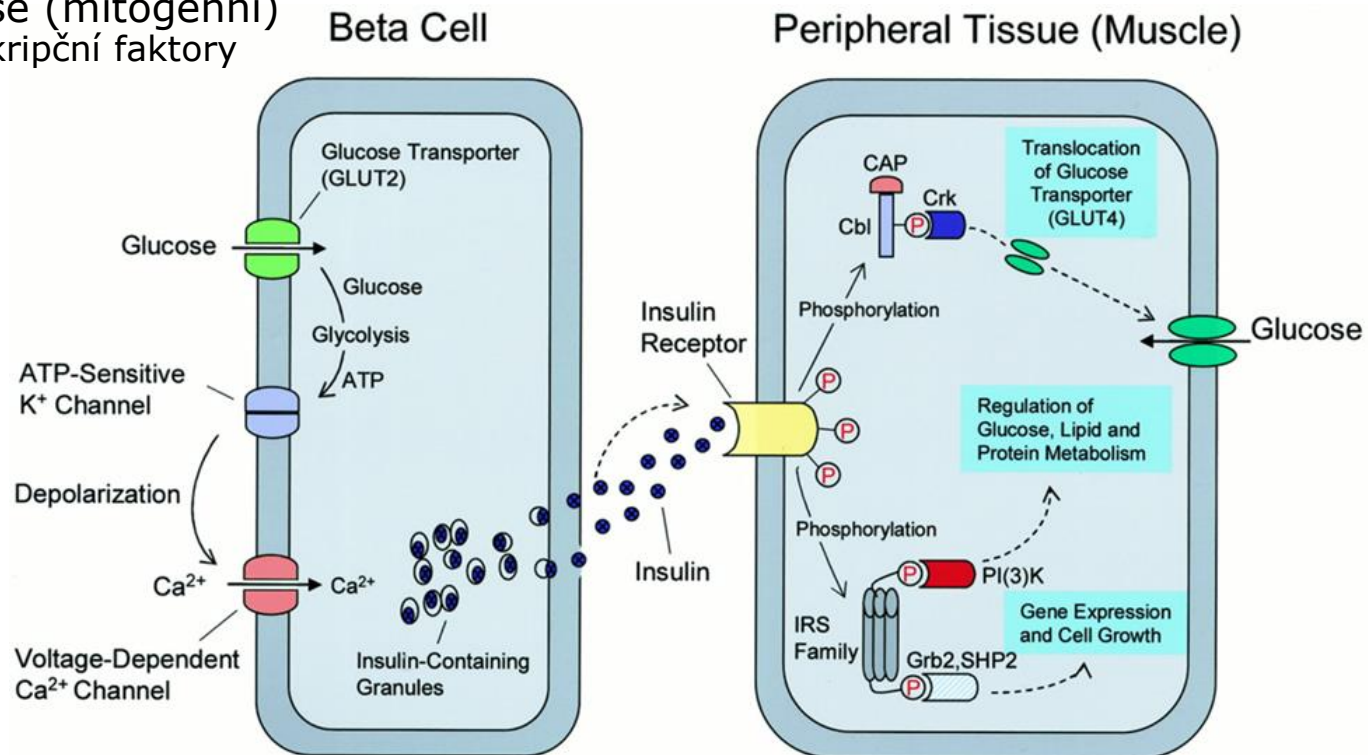


Inzulinový receptor - detail



Inzulínový receptor - simple

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

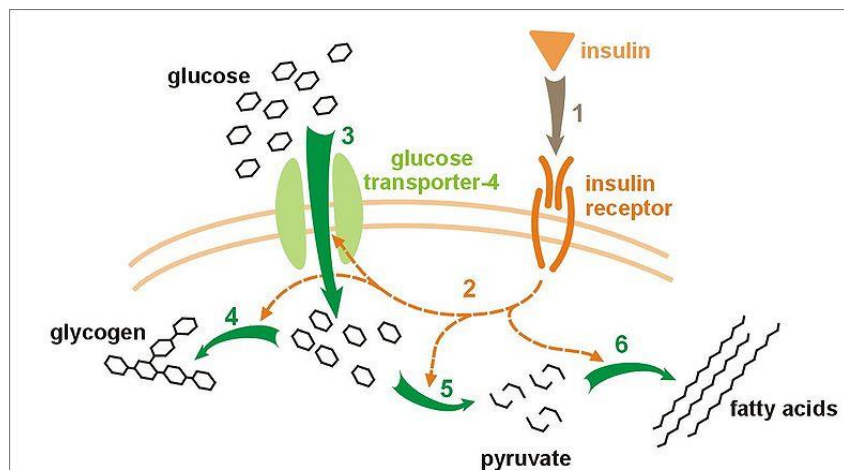


Z hlediska působení inzulínu rozeznáváme tkáně:

• inzulín-senzitivní

- **(1) kost. svaly a myokard + (2) tuk. tkáň**

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



• **(3) játra**

• **metabolické účinky**

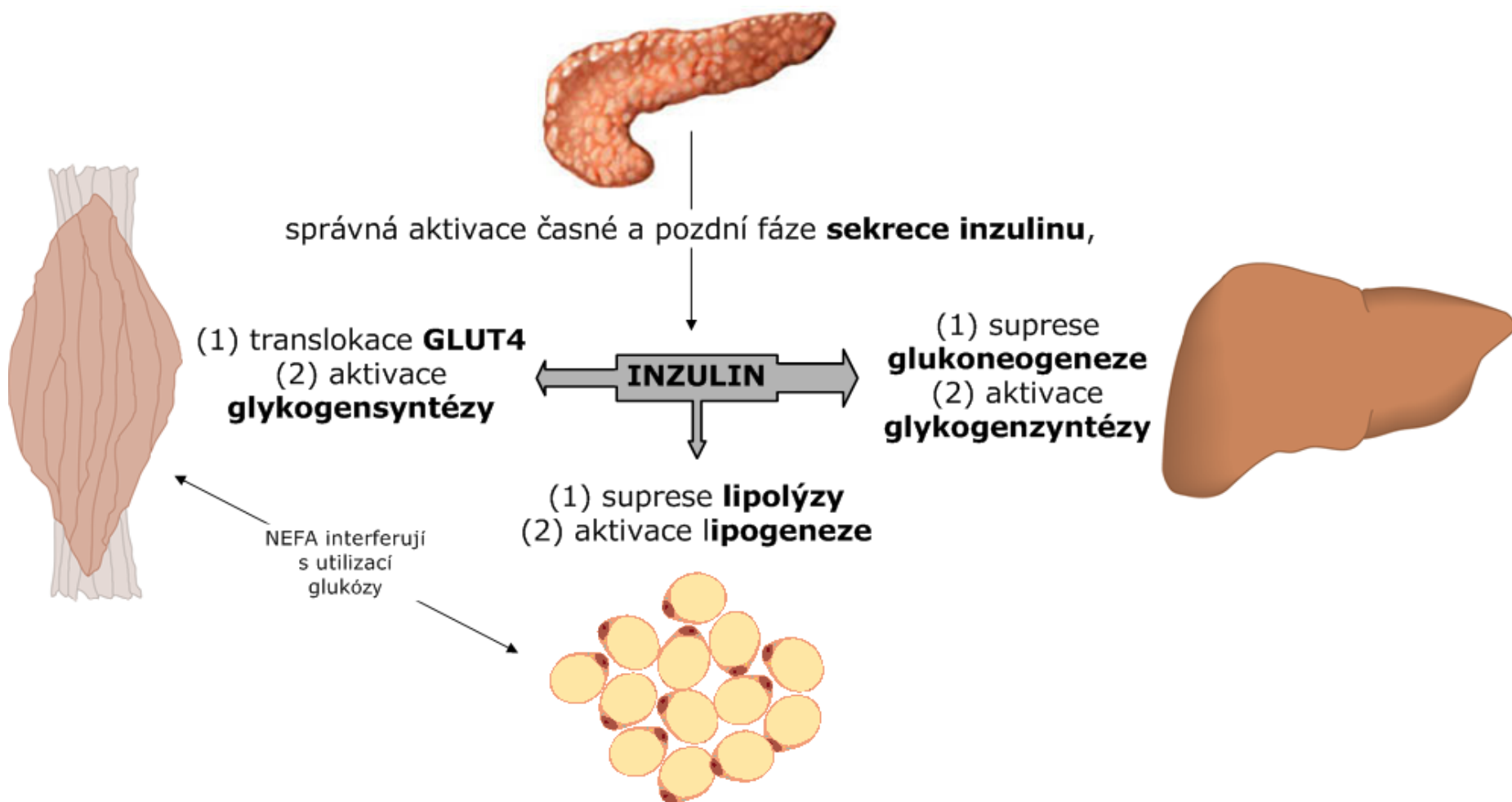
- stimulace glykogenolýzy
- inhibice glukoneogeneze

• inzulín-insenzitivní

- **všechny tkáně** (vč. svalů, tuku a jater)

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

Souhrn hlavních metabolických efektů inzulínu



Patofyziologie DM

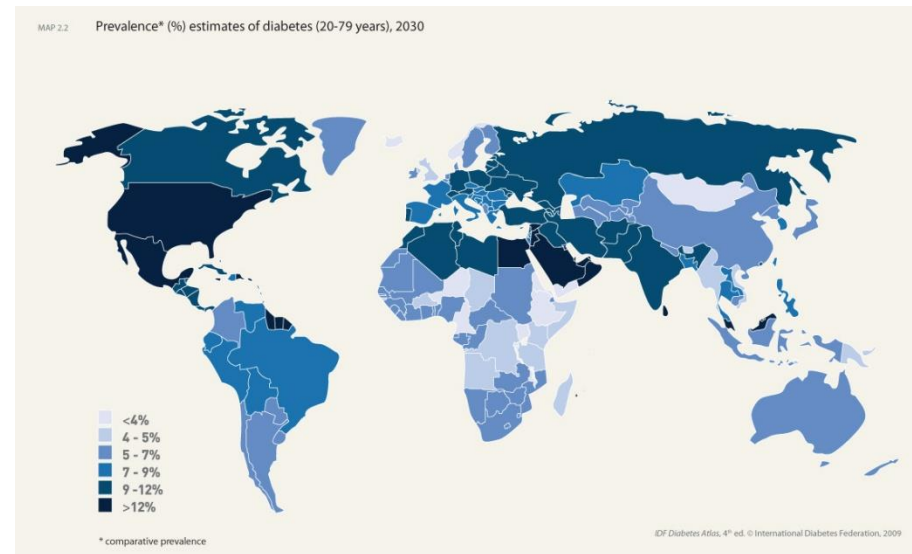
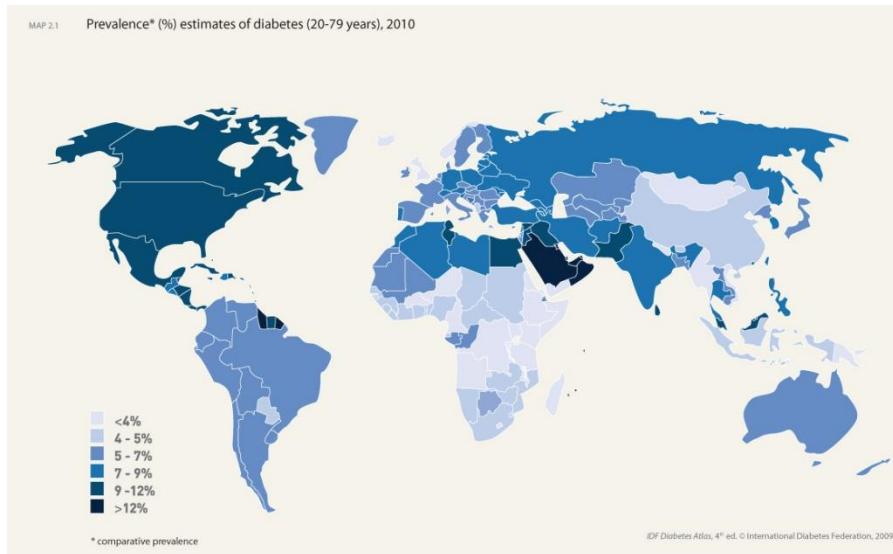
- DM je heterogenní syndrom charakterizovaný **hyperglykemií** způsobenou funkční **deficiencí účinku inzulínu**, a to buď v důsledku
 - jeho úplného chybění = absolutního deficitu
 - **destrukce β buněk Langerhansových ostrůvků**
 - relativního deficitu
 - pre-receptorová porucha
 - receptorová porucha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

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



Klasifikace DM

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

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

3. Jiné specifické typy:

a. genetické defekty B-bb

- monogenní DM typu MODY (1 - 6)
- mutace mitochondriální DNA

b. genetické defekty způsobující inzulinovou rezistenci

- inzulinová rezistence typu A, leprechaunismus, Rabson-Mendenhallův syndrom, lipoatrofický DM

c. nemoci exokrinního pankreatu

- pankreatitida, tumor pankreatu, cystická fibróza, hemochromatóza

d. endokrinopatie

- Cushingův syndrom, akromegalie, feochromocytom, hypertyreóza aj.

e. iatrogenní DM

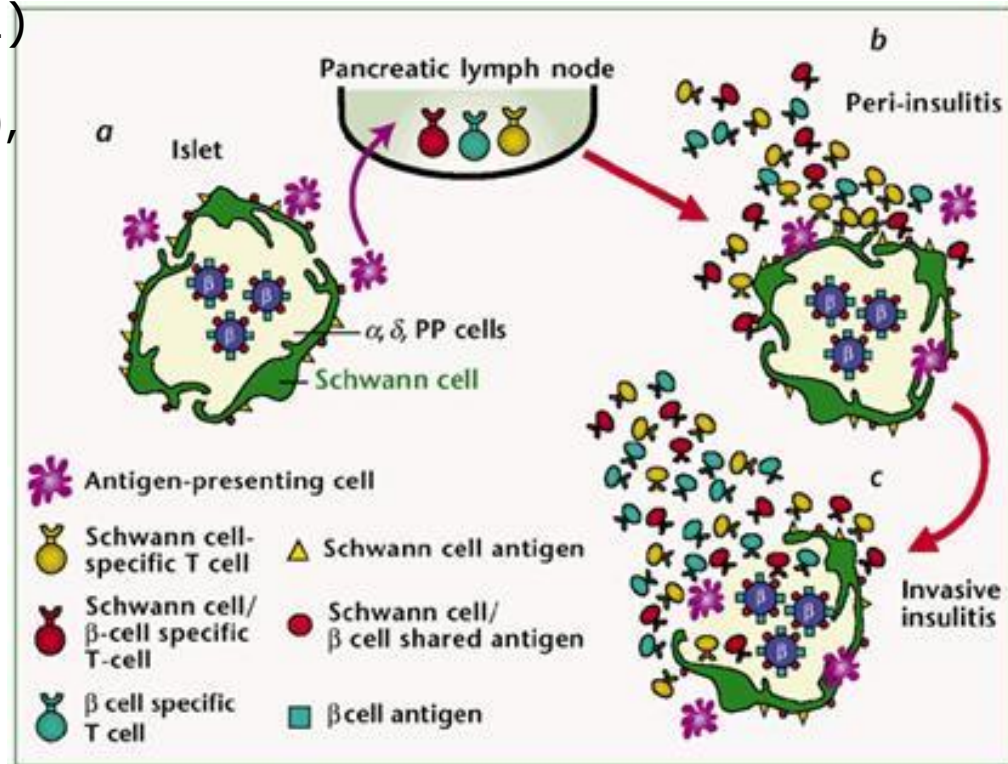
f. jiné genetické syndromy asociované s DM

- Downův, Klinefelterův, Turnerův syndrom, ...

29 **4. Gestační diabetes mellitus**

T1DM (dříve IDDM)

- selektivní **autoimunitní destrukce** β -bb LO u **geneticky disponovaných** jedinců spouštěná faktory prostředí
 - chrom. 6 – HLA II. třídy
 - DR3-DQ2 a DR4-DQ8
 - chrom. 11 - gen pro inzulin
 - délkový polymorfismus
 - v obou případech je důsledkem nedostatečná delece autoreaktivních T-lymfocytů v thymu a tedy **nedostatečné navození imunologické tolerance**
- **cytotoxická autoimunita** (Th1) zprostředkovaná T-lymfocyty
 - časná 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

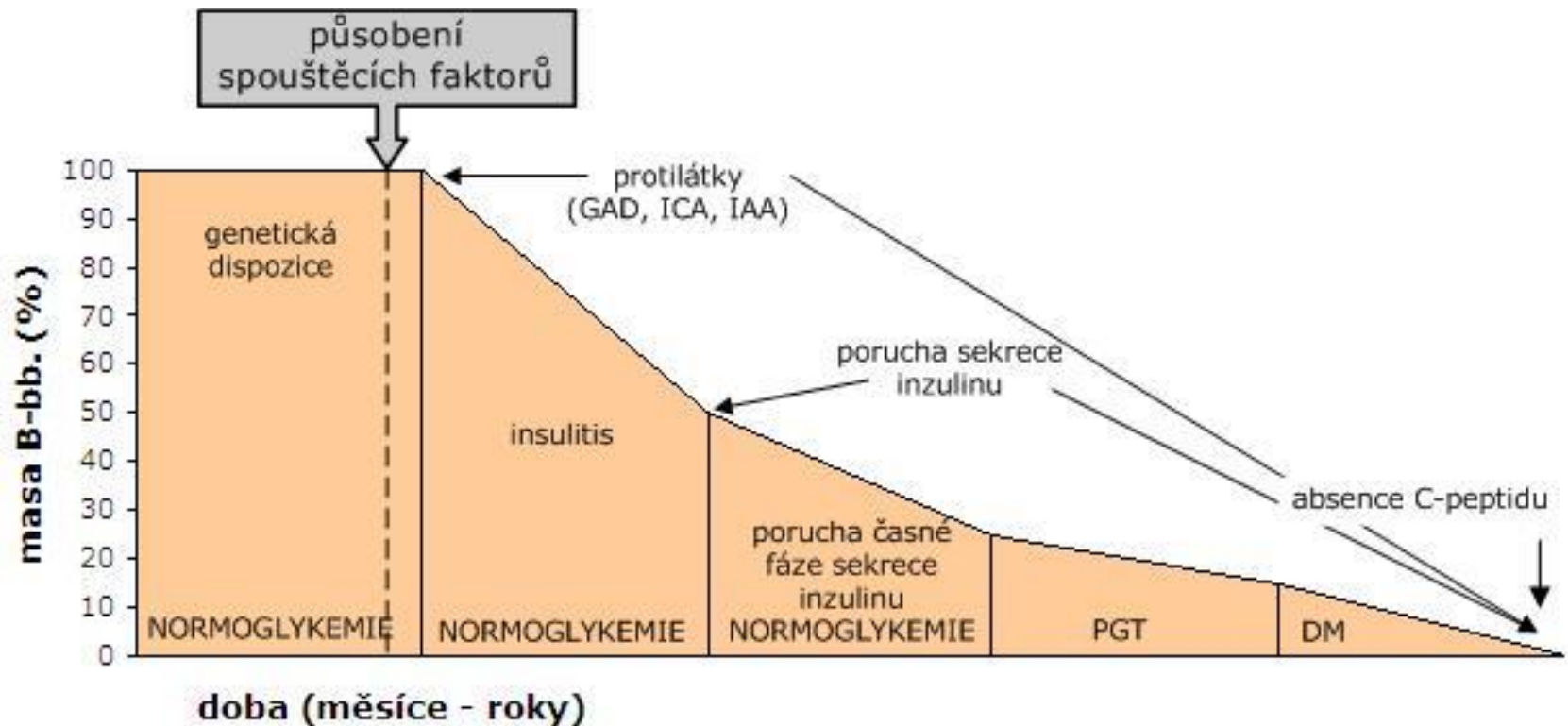


T1DM

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



Dynamika T1DM



T2DM resp. citlivost k inzulínu

- inzulínová senzitivita = jaký efekt na glykémii vyvolá určitá dávka inzulínu
- spojitá veličina s interindividuální variabilitou
- dá se testovat:
 - hyperinzulinemický euglykemický clamp
 - počítané indexy (na zákl. vztahu glykémie a inzulíemie 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 inzulínovou rezistencí nekonečně kompenzovat rostoucí sekrecí inzulínu, nikdy by nedošlo k vzestupu glykémie**
 - ale kapacita kompenzatorně zvyšovat sekreci inzulínu b-buňkami je zjevně omezená



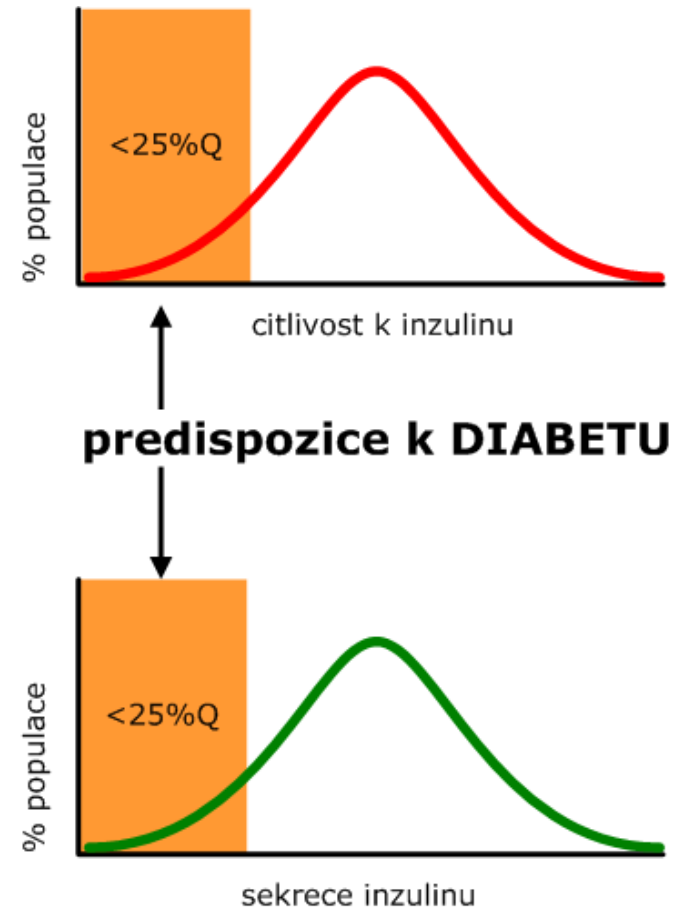
Od inzulínové rezistence k T2DM

- IR = dané množství inzulínu 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)

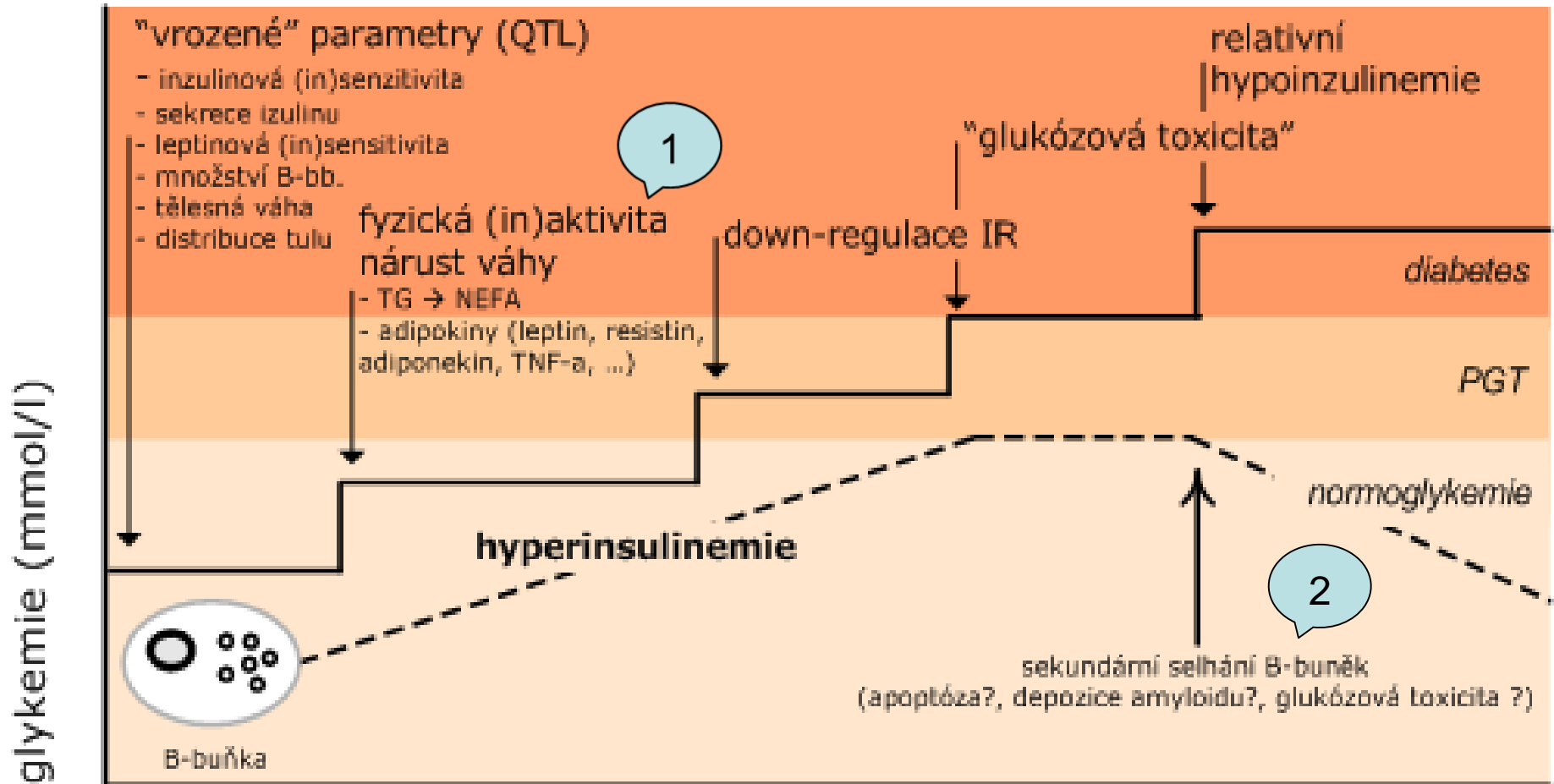
Prereceptorové	Receptorové	Postreceptorové
mutace genu pro inzulín)	snížené množství receptorů	různé defekty v transdukci signálu
protilátky proti inzulínu (vrozené, získané)	snížená vazba inzulínu na receptor	mutace GLUT4
akcelerovaná degradace inzulínu	receptor blokující protilátky	
	mutace genů pro inzulínový receptor	

T2DM (dříve NIDDM)

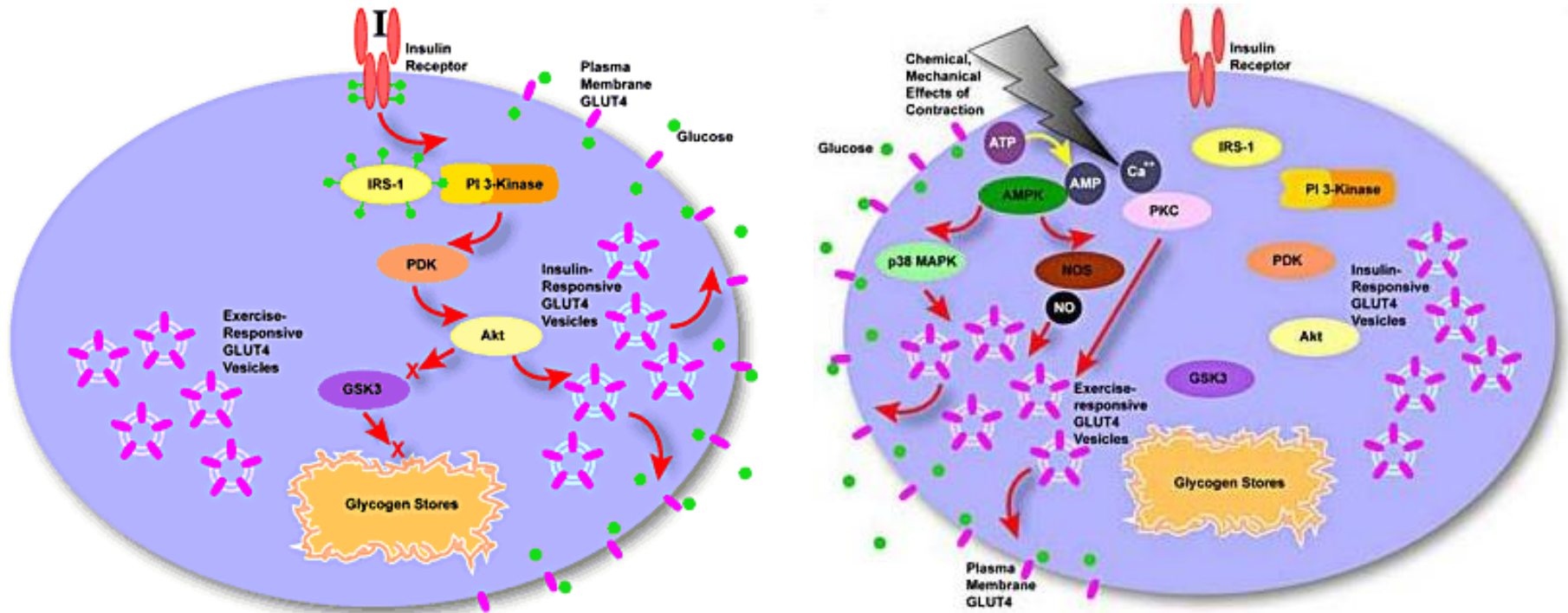
- základním patofyziologickým faktorem T2DM je nerovnováha mezi sekrecí a účinkem inzulínu
 - při manifestním T2DM je současně přítomná inzulinová rezistence a porucha sekrece inzulínu**
- co je první - "slepice" nebo "vejce" ????
 - inz. rezistence
 - vrozená složka – soubor "nevýhodných" gen. variant (tzv. "strádavý genotyp")
 - získaná složka
 - kompetice glukózy a NEFA!!! (dieta)
 - efekt adipokinů z tukové tkáně (obezita)
 - ↓ mobilizace GLUT4 při fyzické inaktivitě
 - inz. sekrece
 - vrozená složka
 - menší množství B-bb. (~20-40%)
 - porucha první fáze sekrece inzulínu (~80% redukce)
 - získaná složka
 - gluko- a lipotoxicita pro B-bb.
- komplexní nemoc se vším všudy
 - genetická dispozice
 - familiární agregace, neúplná penetrance, polygenní dědičnost, ...
 - významný efekt faktorů zevního prostředí!!!
- manifestace ve stř. a vyšším věku
- 35-90% jedinců obézních – metabolický syndrom**



Dynamika T2DM



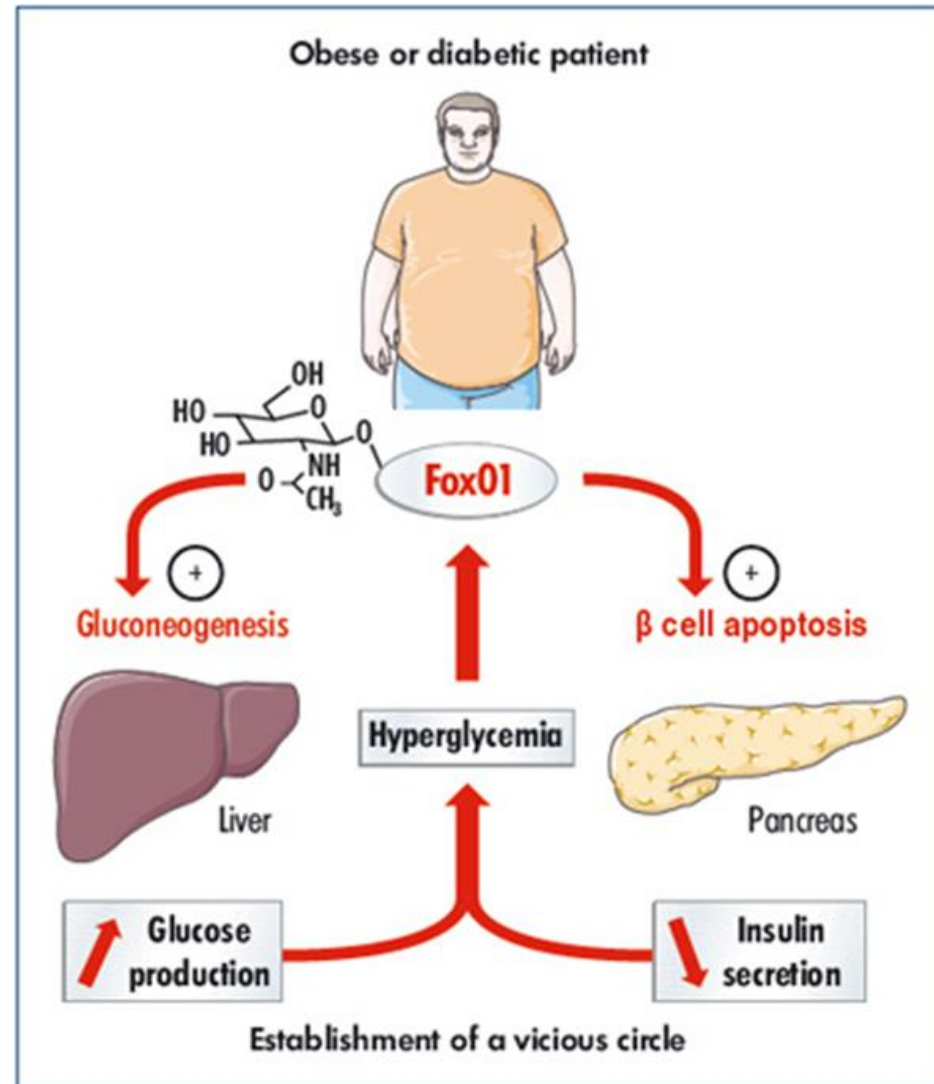
1 Inzulin- a "sport"-dependentní translokace GLUT4



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

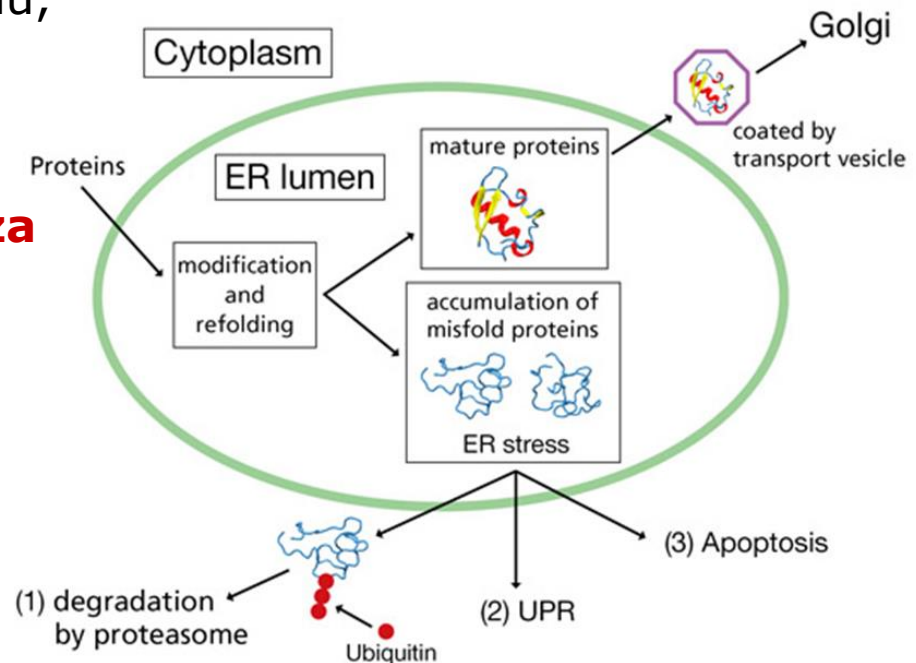
Sekundární selhání β buněk

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

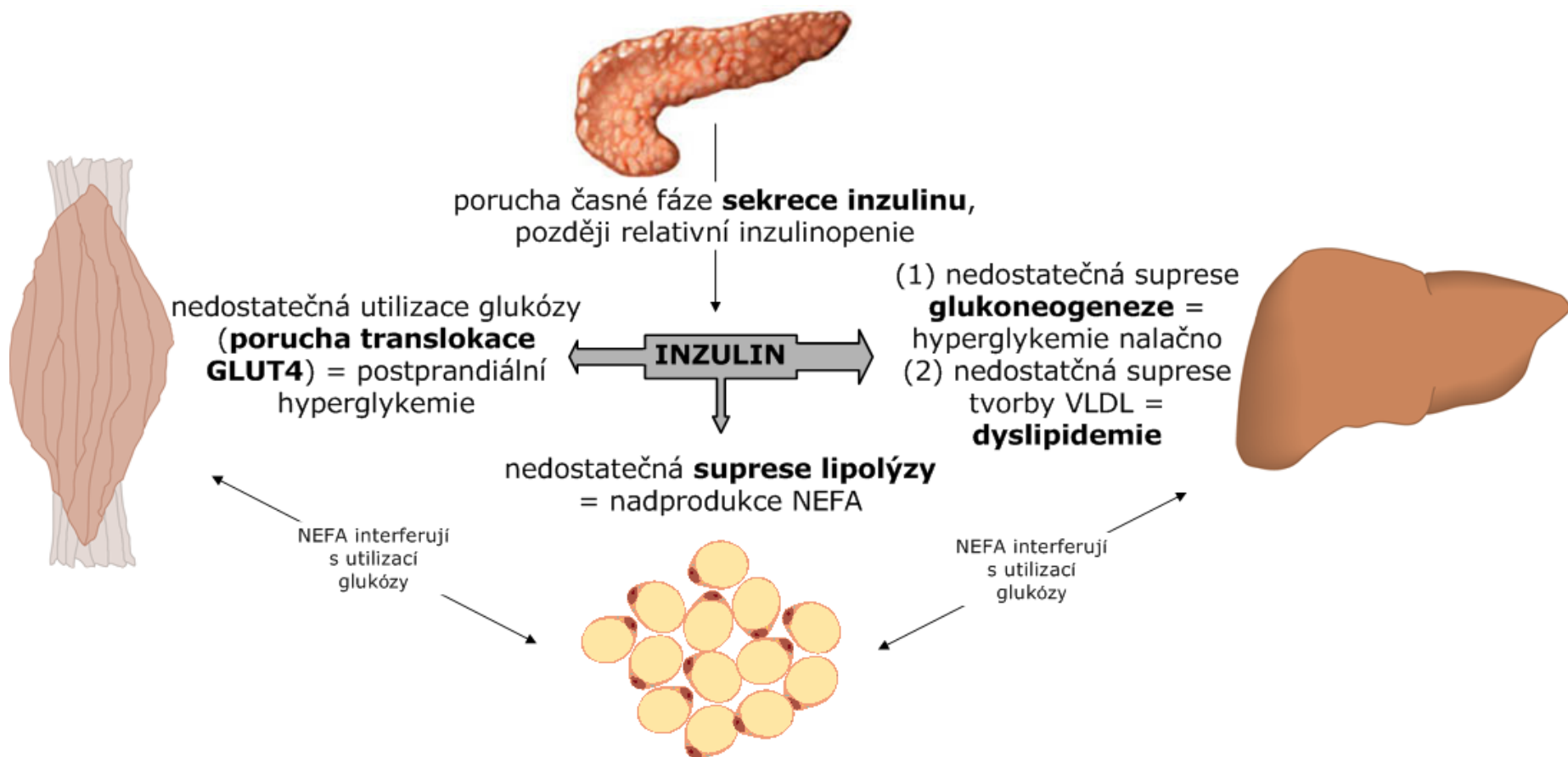


Stres endoplazmatického retikula

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



Patogeneze rozvinutého T2DM



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 inzulinu (měsíce – 1 rok)
 - pozitivní protilátky (autoimunita), nízký C-peptid
 - negativní rodinná anamnéza T2DM
- **MODY** (Maturity-onset diabetes of the young) – cca 5% T2DM
 - skupina **monogenních** diabetů s familiárním výskytem a dobře definovaným mendelistickým způsobem dědičnosti (zpravidla AD), časnou manifestací (dětství, adolescenci 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 inzulinu)
 - 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 inzulinu a proliferace a diferenciací β -buněk

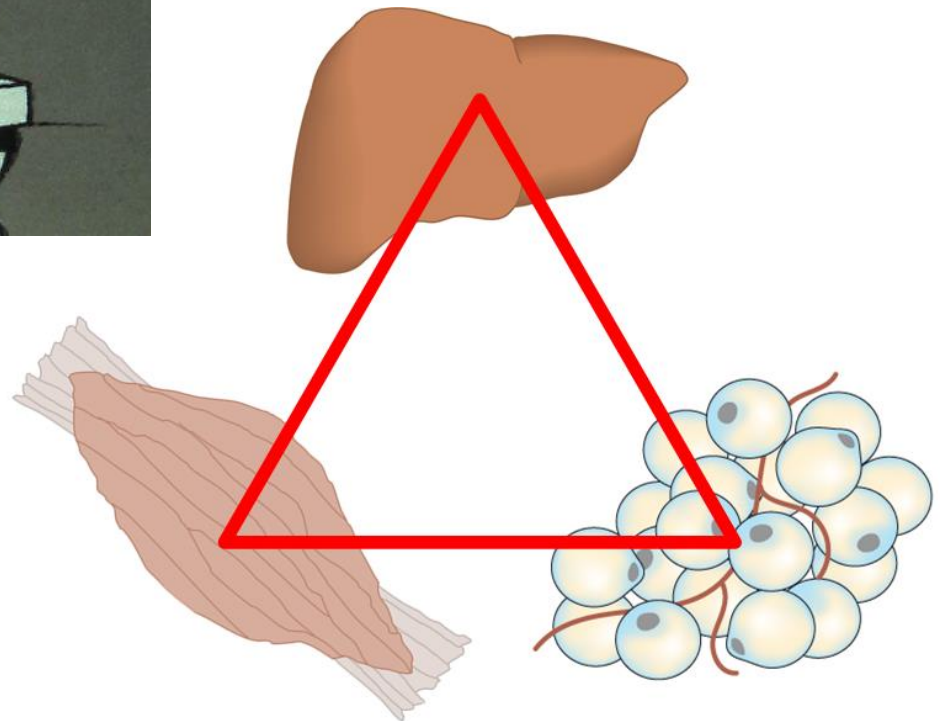
MODY	lokus	gen	produkt	prim. defekt	závaž
		<i>HNF4A</i>	hepatocyte nuclear factor-4 α	pankreas	vysoká	časté
		<i>GCK</i>	glukokináza	pancreas/játra	mírná	vzácně
		<i>TCF1 (HNF1A)</i>	hepatocyte nuclear factor-1 α	pancreas/ledviny	vysoká	časté
		<i>IPF1</i>	insulin promoter factor-1	pancreas	vysoká	?
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
Inzulinová rezistence	ne	ano	ne
Závislost na inzulínu	ano	ne	ne
Spojení s obezitou	ne	ano	ne

Diabetický "triumvirát" ???



Akutní manifestace a dlouhodobé důsledky (komplikace) diabetu



Jaký efekt má rostoucí hladina glukózy v plazmě ???

OSMOLARITA = 2 Na⁺ + urea + glukóza

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

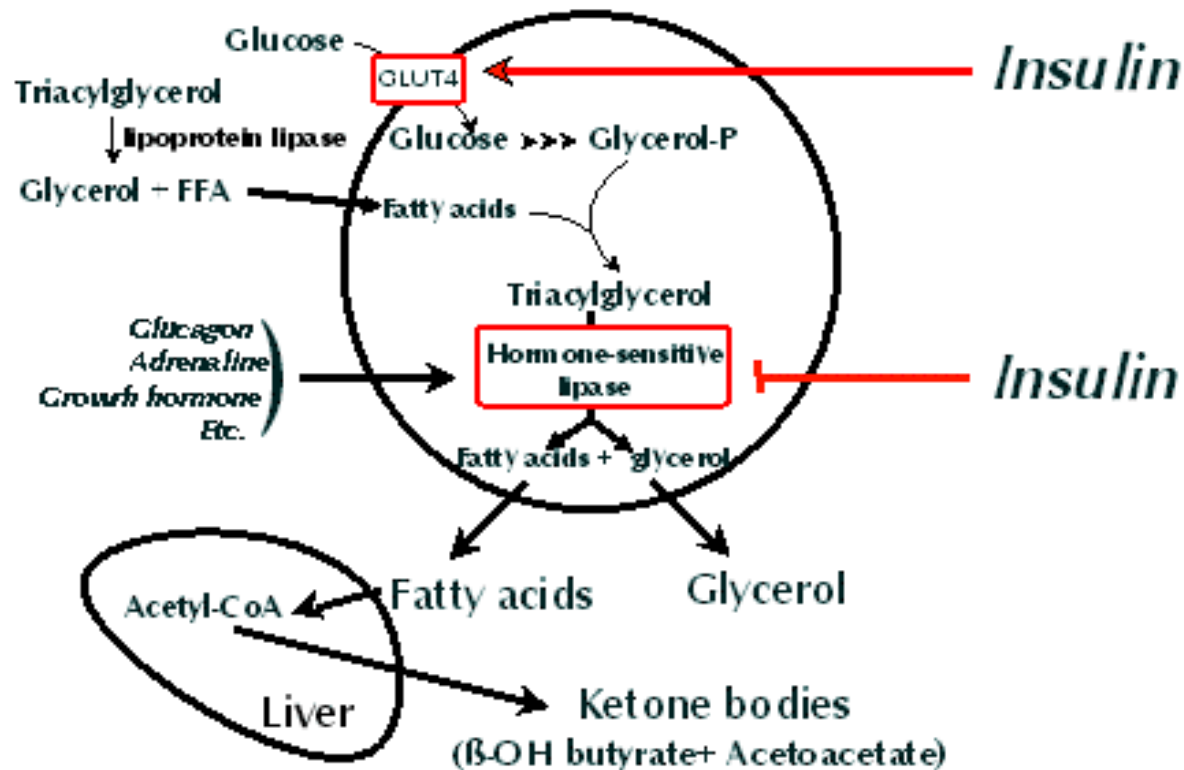
$$> \mathbf{300} = 2 \times 140 + 2.5 + \mathbf{35}$$

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 mmol/l, osmolalita >350 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)

Diabetická ketoacidóza

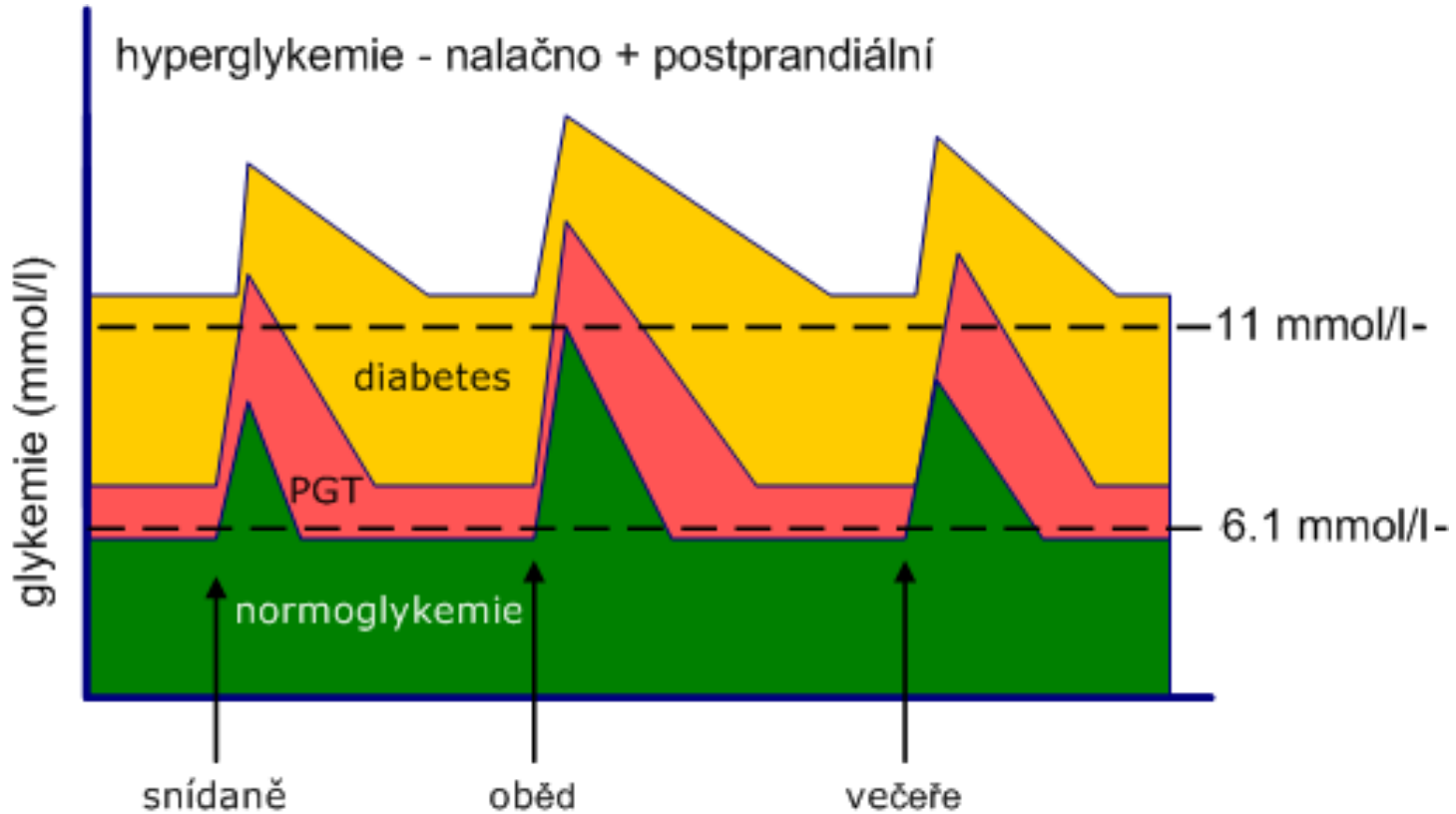
Insulin action in adipocytes and ketogenesis in liver



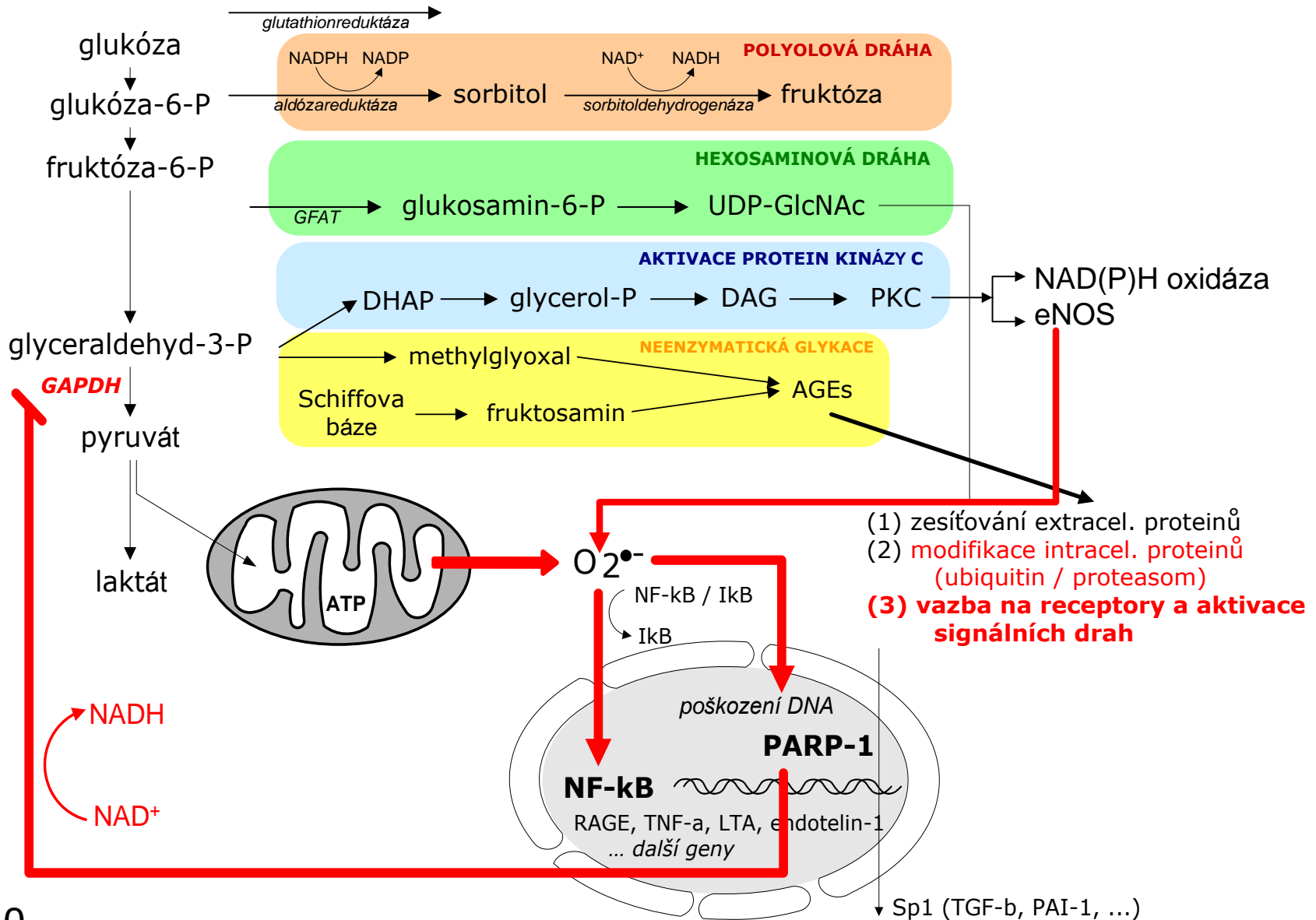
Pozdní projevy (komplikace)

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

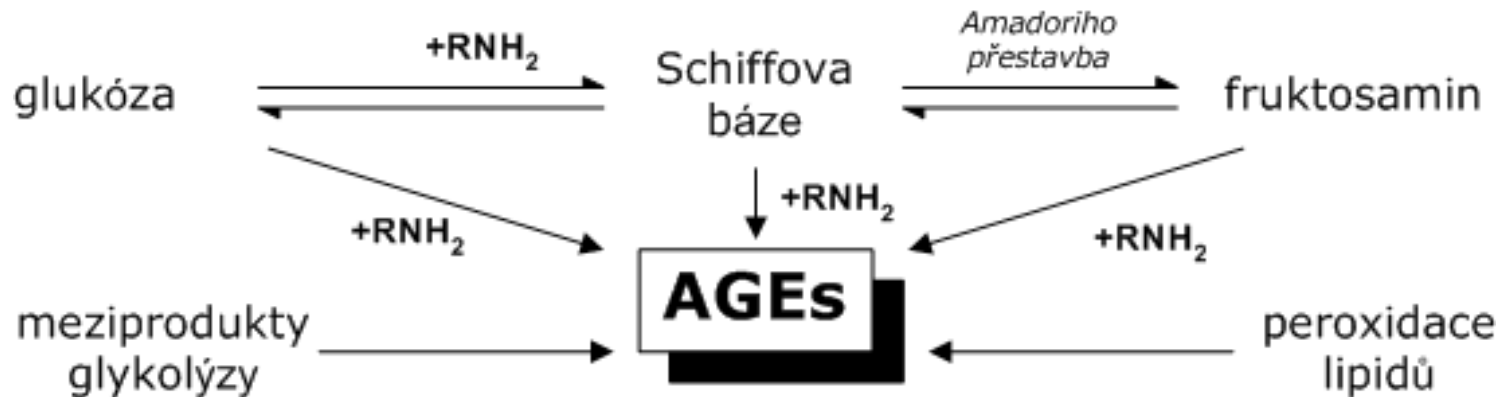
Chronická hyperglykemie



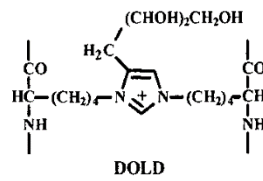
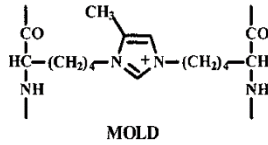
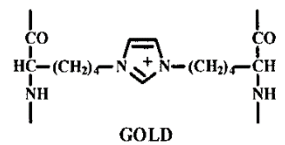
Patogeneze komplikací



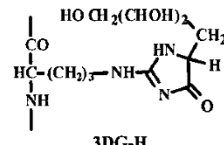
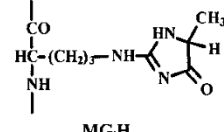
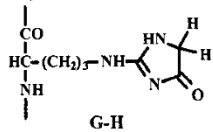
Pokročilé produkty glykace (AGEs)



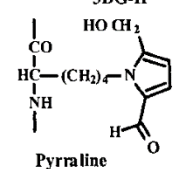
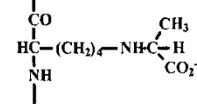
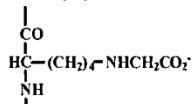
Bis(lysyl)imidazolium crosslinks



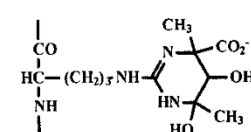
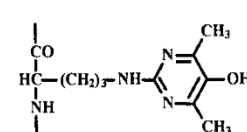
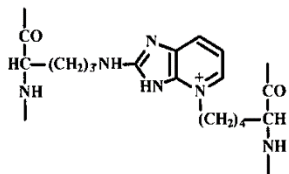
Hydroimidazolones



Mondysyl adducts



Others:



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

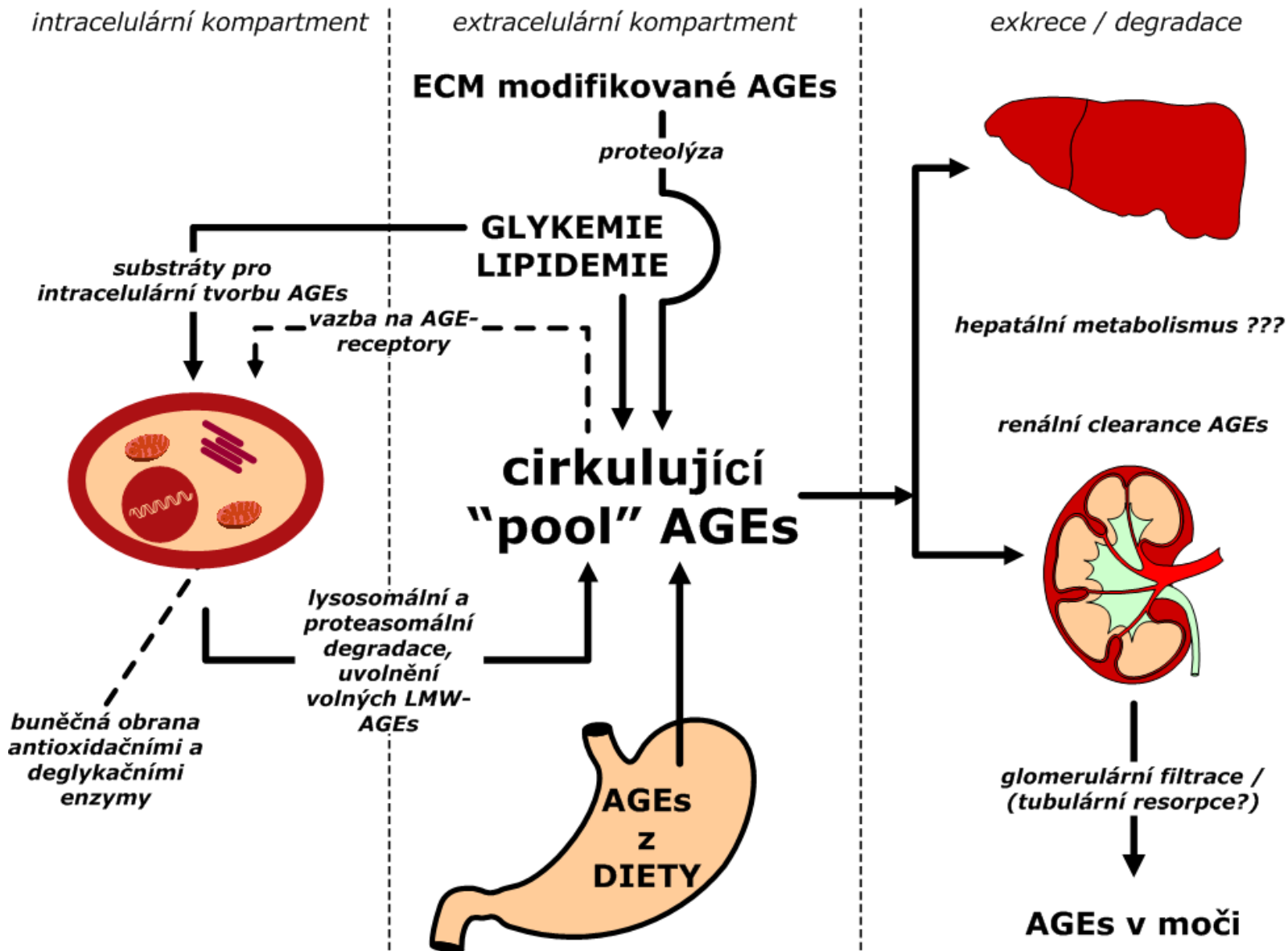
Maillardova reakce – AGEs v



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



Kinetika AGEs v organismu



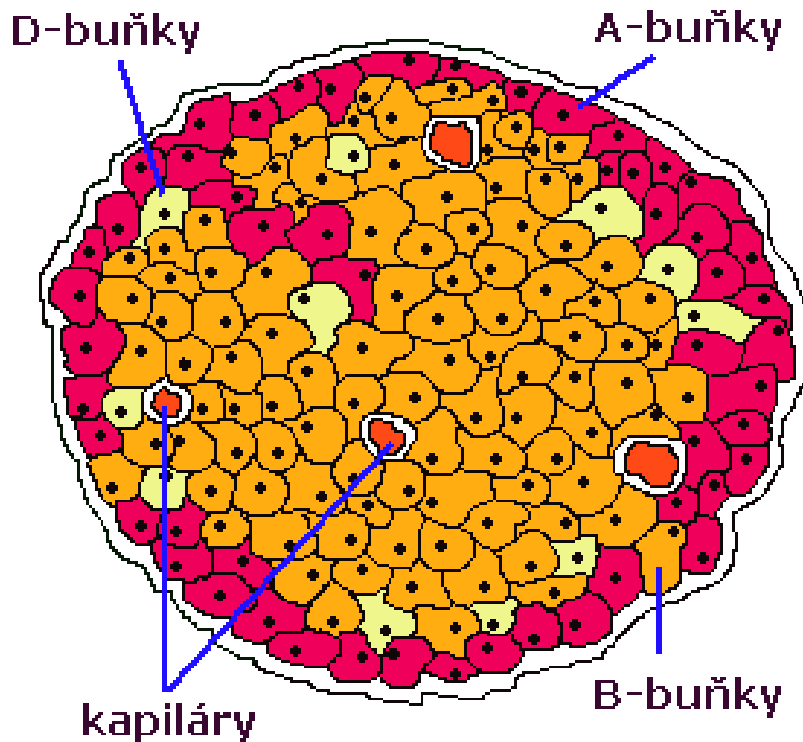




- A- cells  Glucagon
- D- cells  Somatostatin
- B- cells  Insulin

DALŠÍ ENDOKRINOPATIE VE VZTAHU K LANGERHANSOVÝM OSTRŮVKŮM

Langerhansovy ostrůvky

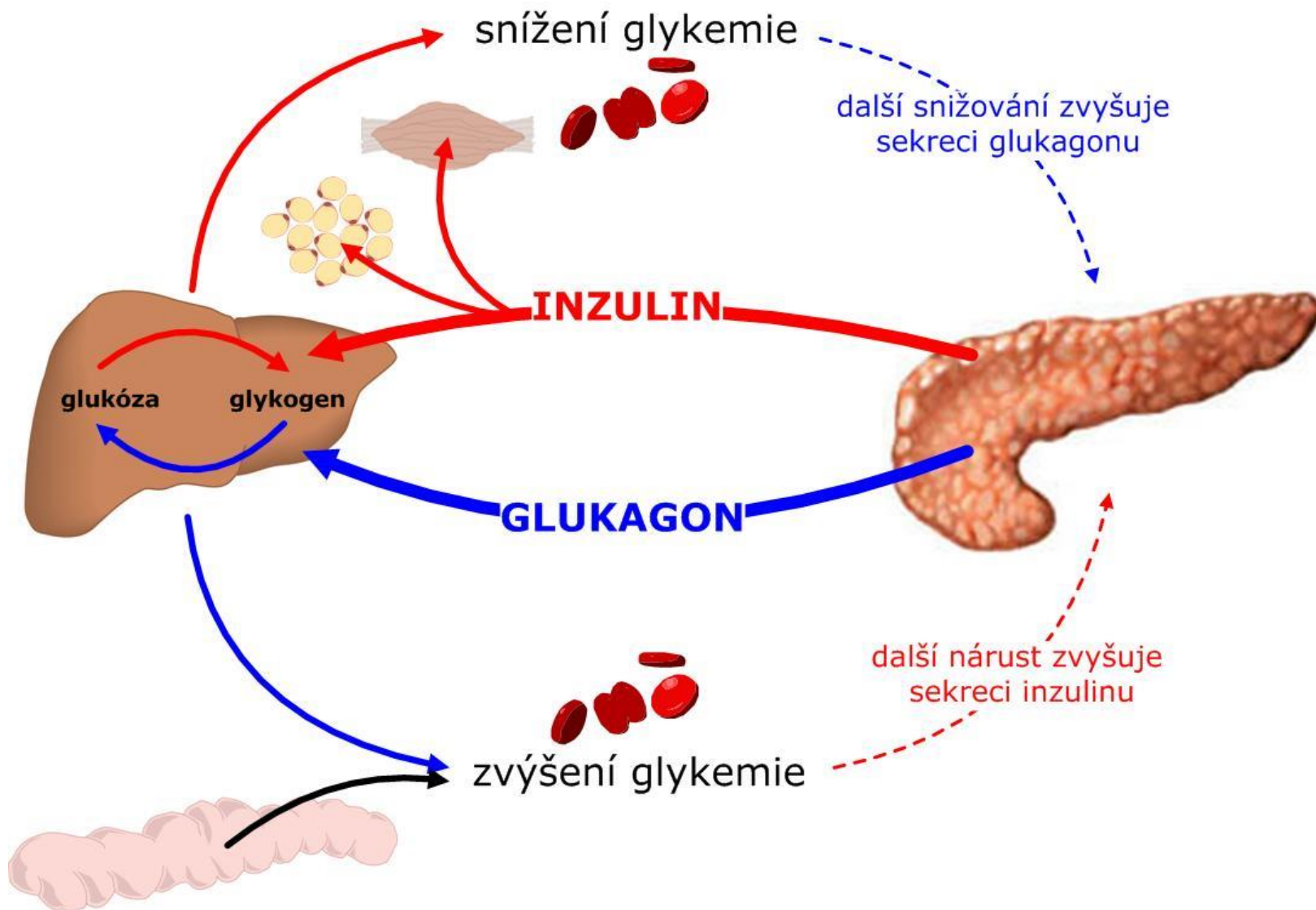


- nejvíce v ocasu pankreatu
- bohatě vaskularizovány
 - krev do v. portae
 - inervovány sympatikem a parasympatikem
- A (α)-bb.
 - glukagon
 - GLP-1 a GLP-2
- B (β)-bb.
 - inzulin
 - amylin
- D (δ)-bb.
 - somatostatin
 - gastrin
 - VIP
- F-bb.
 - pankreatický polypeptid

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

Kontraregulace inzulín/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