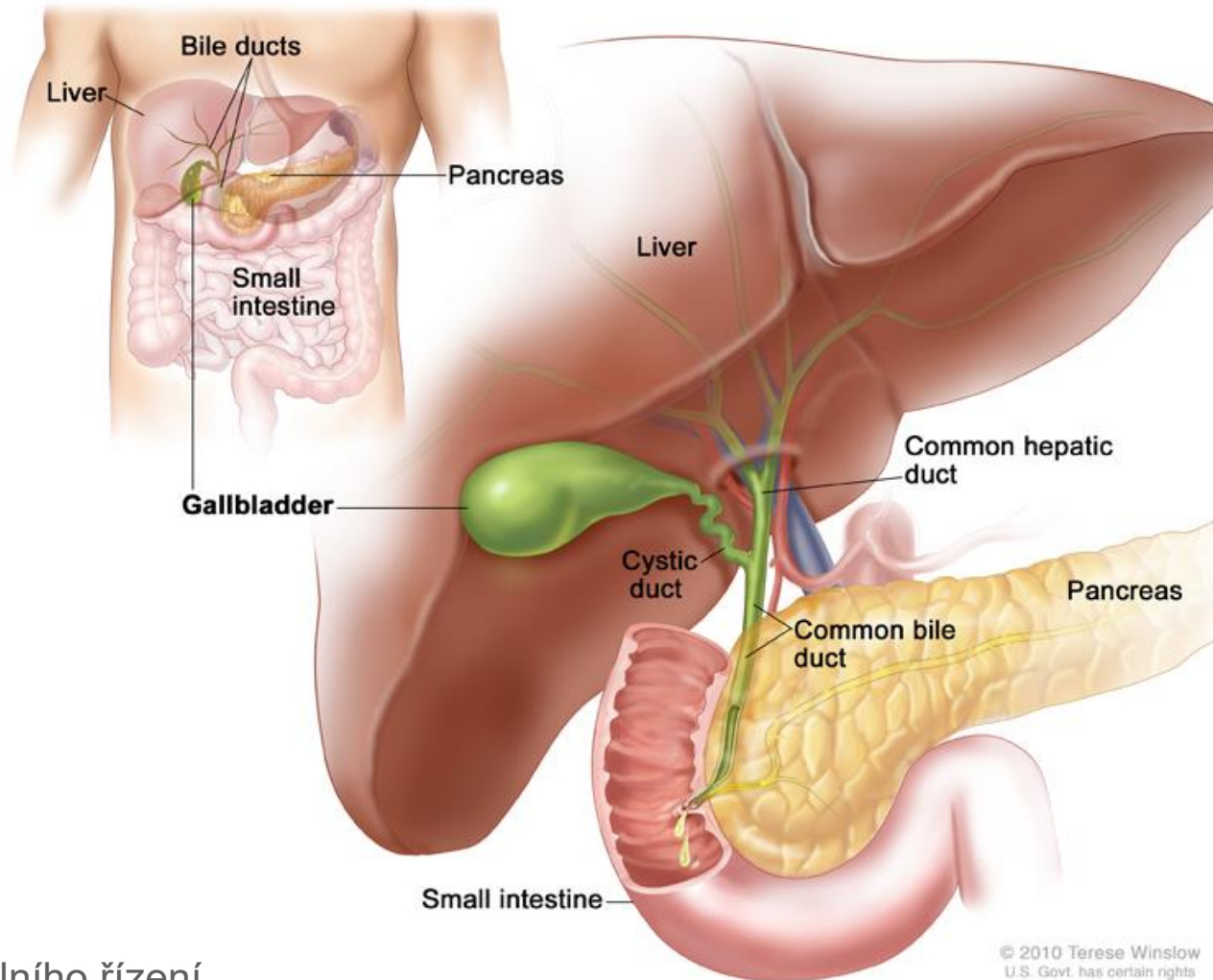
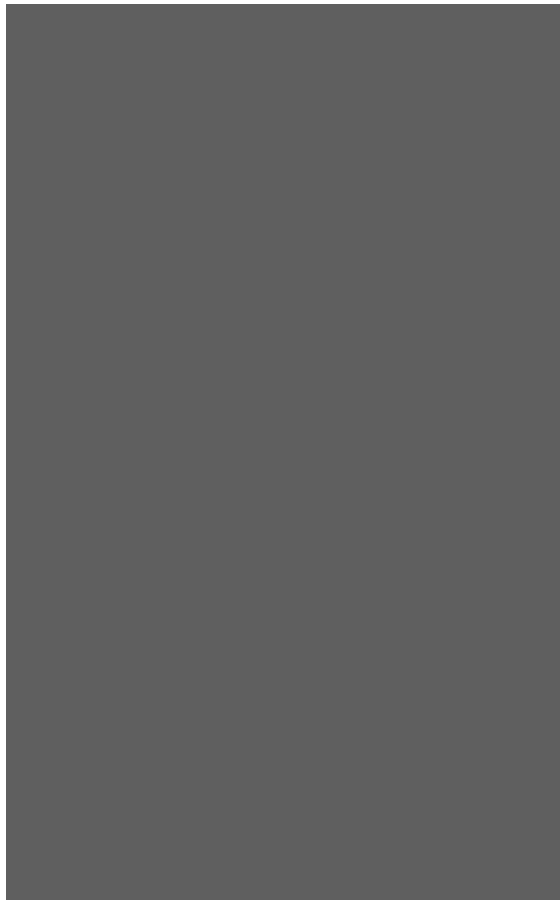
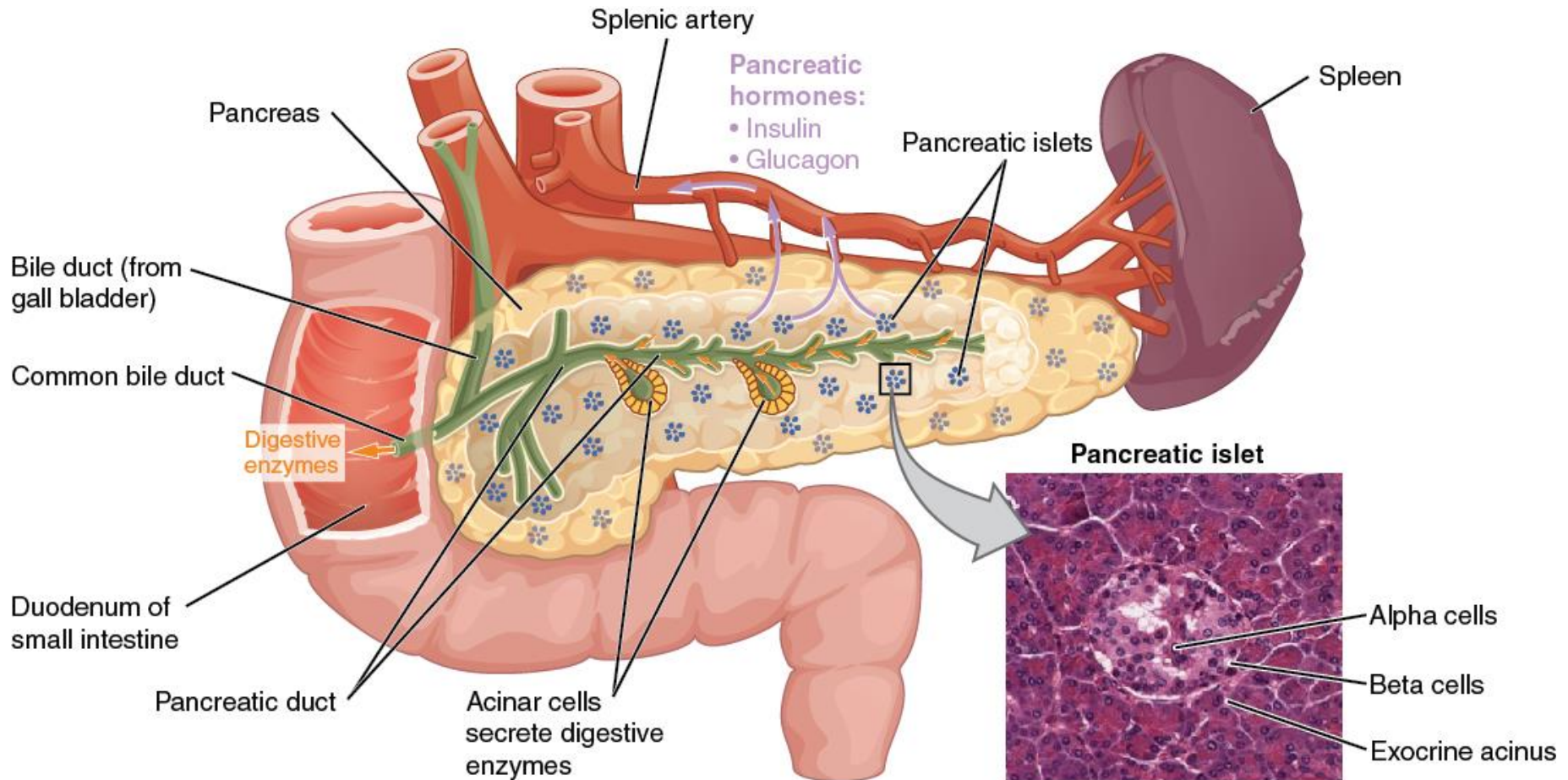


Slinivka břišní (*pancreas*)



Slinivka břišní

- za žaludkem, pod játry, hlava pankreatu vedle duodena
- cca 15 cm (*caput*, *krk*, *corpus*, *cauda*); 60-90 g
- endokrinní (1,5-4,5 % objemu) a exokrinní funkce (tvorba pankreatické šťávy: HCO_3^- a prekurzory trávicích enzymů)



Slinivka břišní – vnitřní stavba

- na povrchu jemné vazivové pouzdro vysílající septa
- hustá síť kapilár podél sept
- exokrinní alveolární žláza rozčleněná do lalůčků (*acini*) – acinární buňky s tmavou cytoplazmou (zymogenní granula) + světlé centroacinózní buňky
- **Langerhansovy ostrůvky** (cca 1-3 mil.):

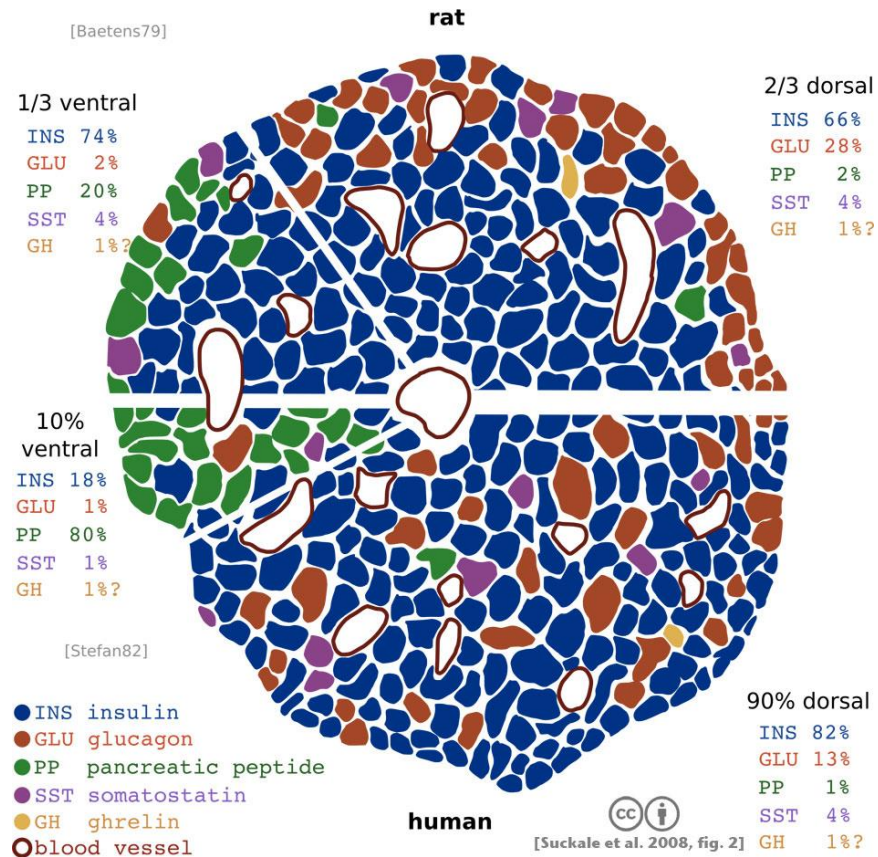
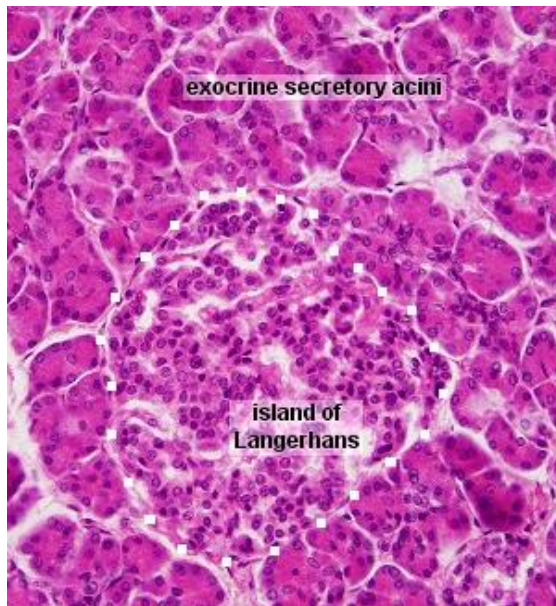
α -buňky > glukagon

β -buňky > inzulin

PP (γ -/F) buňky > pankreatický polypeptid

δ -buňky > somatostatin

ϵ -buňky > ghrelin



Slinivka břišní – endokrinní funkce

- hormony putují portální krví do jater:
 1. **ukládání živin** přijatých v potravě (glykogen, tuk)
 2. **mobilizace energetických rezerv** během hladovění, fyzické aktivity a stresu (glukagon, adrenalin)
 3. **udržování glykemie**
 4. **stimulace růstu**

- látková a parakrinní regulace aktivity:
 - adrenalin** aktivuje α -buňky (glukagon) a inhibuje β -buňky (inzulin)
 - glukóza** inhibuje α -buňky (glukagon) a aktivuje β -buňky (inzulin)
 - glykogen** aktivuje α -buňky (glukagon)
 - somatostatin** inhibuje α - (glukagon) a β -buňky (inzulin)

Inzulin

- 1869 Paul Langerhans** – popsány Langerhansovy ostrůvky v pankreatu
- 1889 Oscar Minkowski** – souvislost mezi pankreatem a diabetem (operace psů)
- 1920 Frederick Banting a Charles Best** – extrakce čistého isletinu z pankreatu psů
(objev bezúplatně předali Torontské univerzitě za pronájem laboratoře)
- 1922** první inzulinem léčený diabetik na světě
(14letý Leonard Thompson)
- 1923** Nobelova cena za fyziologii a lékařství
(Banting a Macleod)
- 1958** Nobelova cena za chemii
(Frederick Sanger za popis struktury inzulinu)



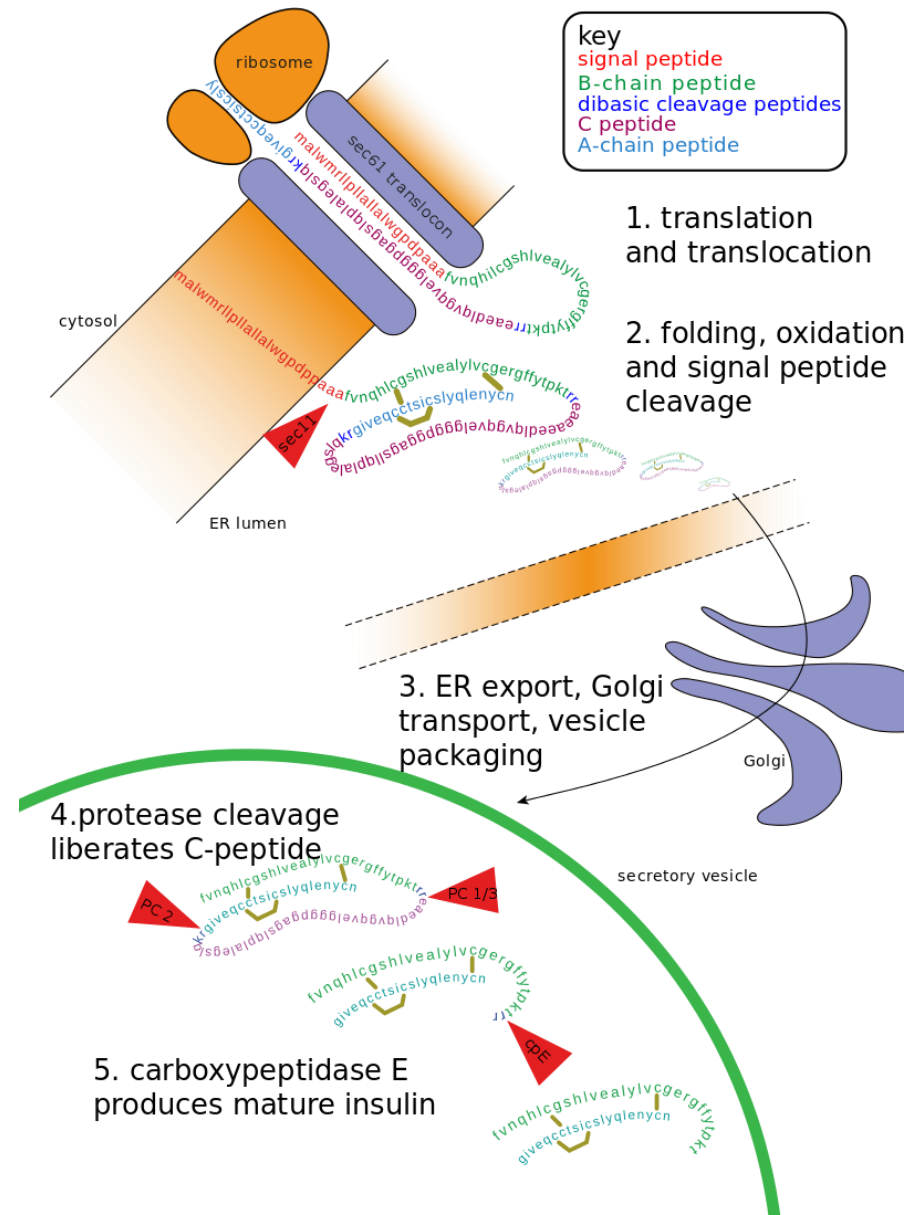
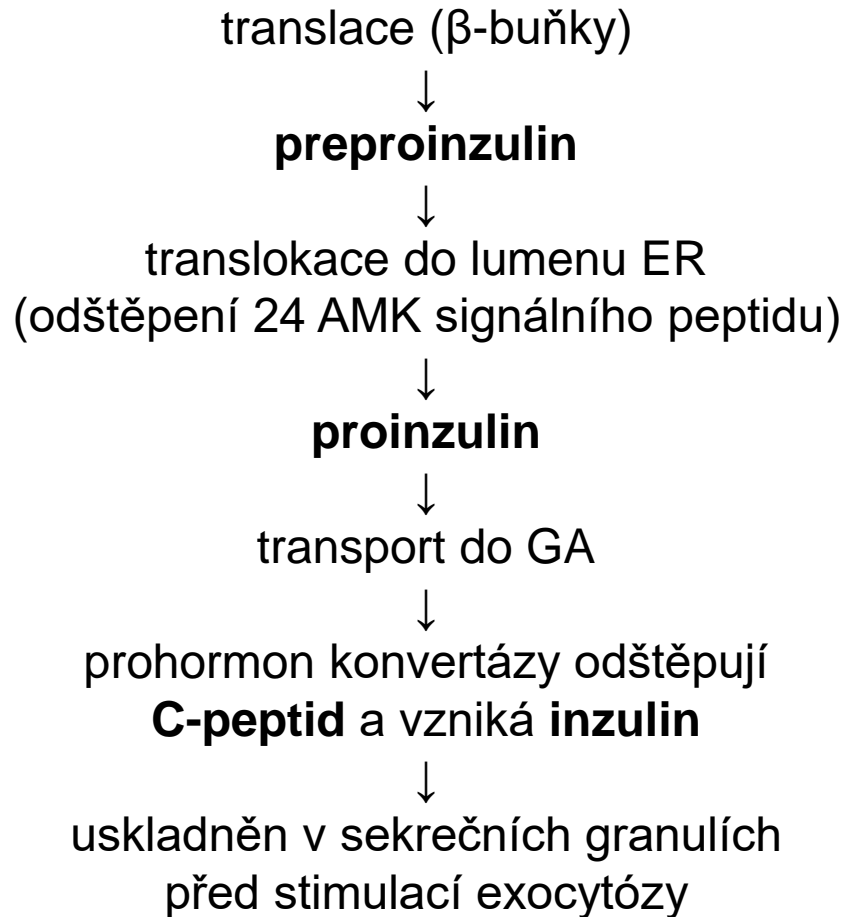
Inzulin

- peptid složený z 51 AMK (6 kDa)
- řetězce A a B spojené dvěma disulfidickými vazbami
- preproinzulin > proinzulin (84 AMK) > odštěpení C-řetězce > inzulin
- poločas rozpadu 5-8 min
- odbouráván v játrech a ledvinách (endocytóza komplexu inzulin-receptor)
- uvolňování inzulinu v pulzech, hlavním podnětem **zvýšení glykemie**
- mechanismus uvolnění inzulinu:

↑ glukóza v plazmě > ↑ glukóza v β -buňkách (GLUT2) > ↑ oxidace glc (Krebsův cyklus) > ↑ ATP > zavření ATP-řízených K^+ kanálků > depolarizace > otevření potenciálem řízených Ca^{2+} kanálků > ↑ Ca^{2+} v buňce > exocytóza inzulinu a otevření K^+ kanálků

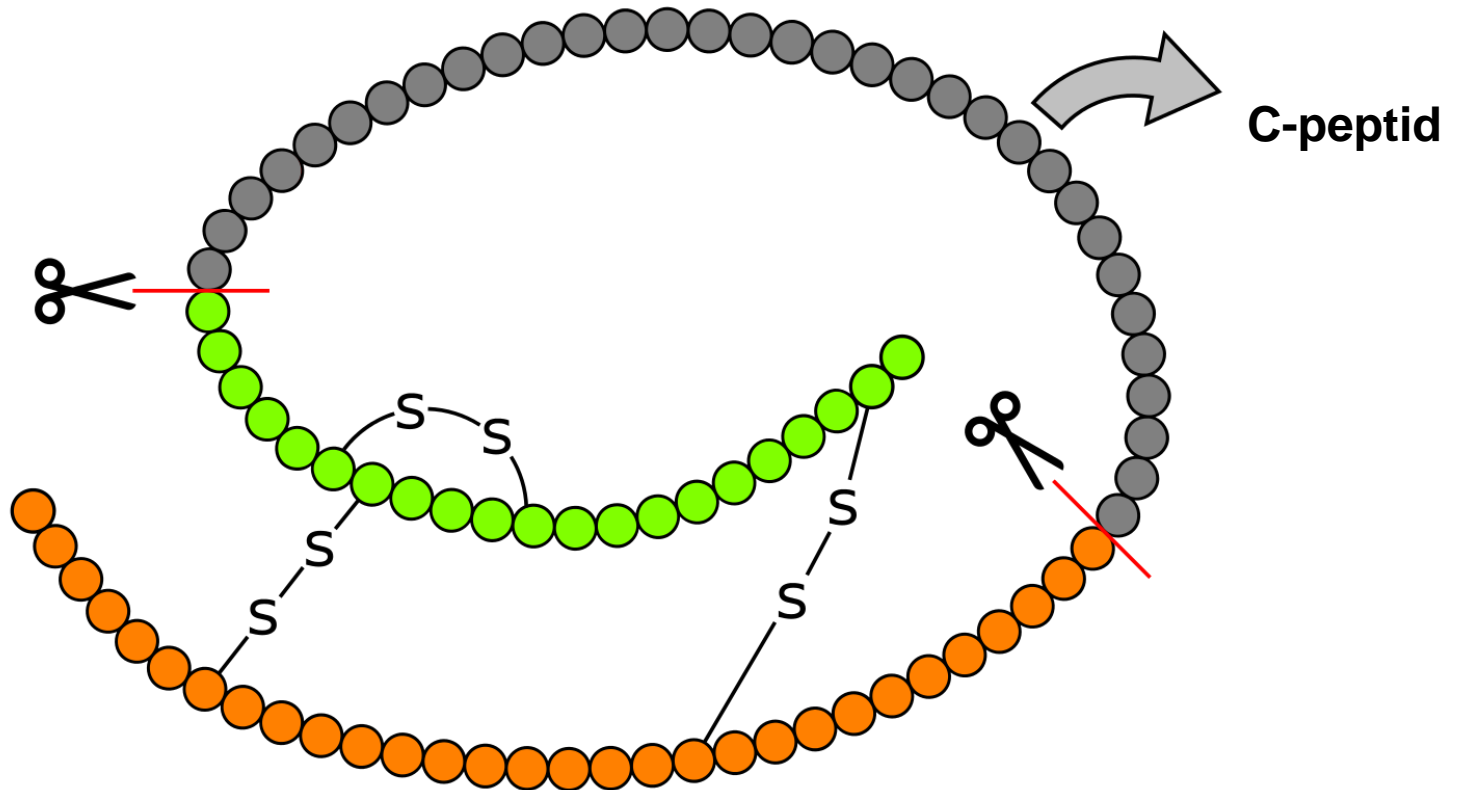
- stimulace přes cholinergní vlákna bloudivého nervu, gastrin, sekretin, GIP (gastric inhibitory polypeptide/enterogastron), GLP-1 (glucagon-like peptide/enteroglukagon)
- výdej dále zvyšují některé AMK, volné mastné kyseliny, některé hypofyzární a steroidní hormony
- tlumen adrenalinem (aktivace sympatiku při hladovění, glc receptory v CNS), noradrenalinem, somatostatinem, galatinem

Inzulin: syntéza



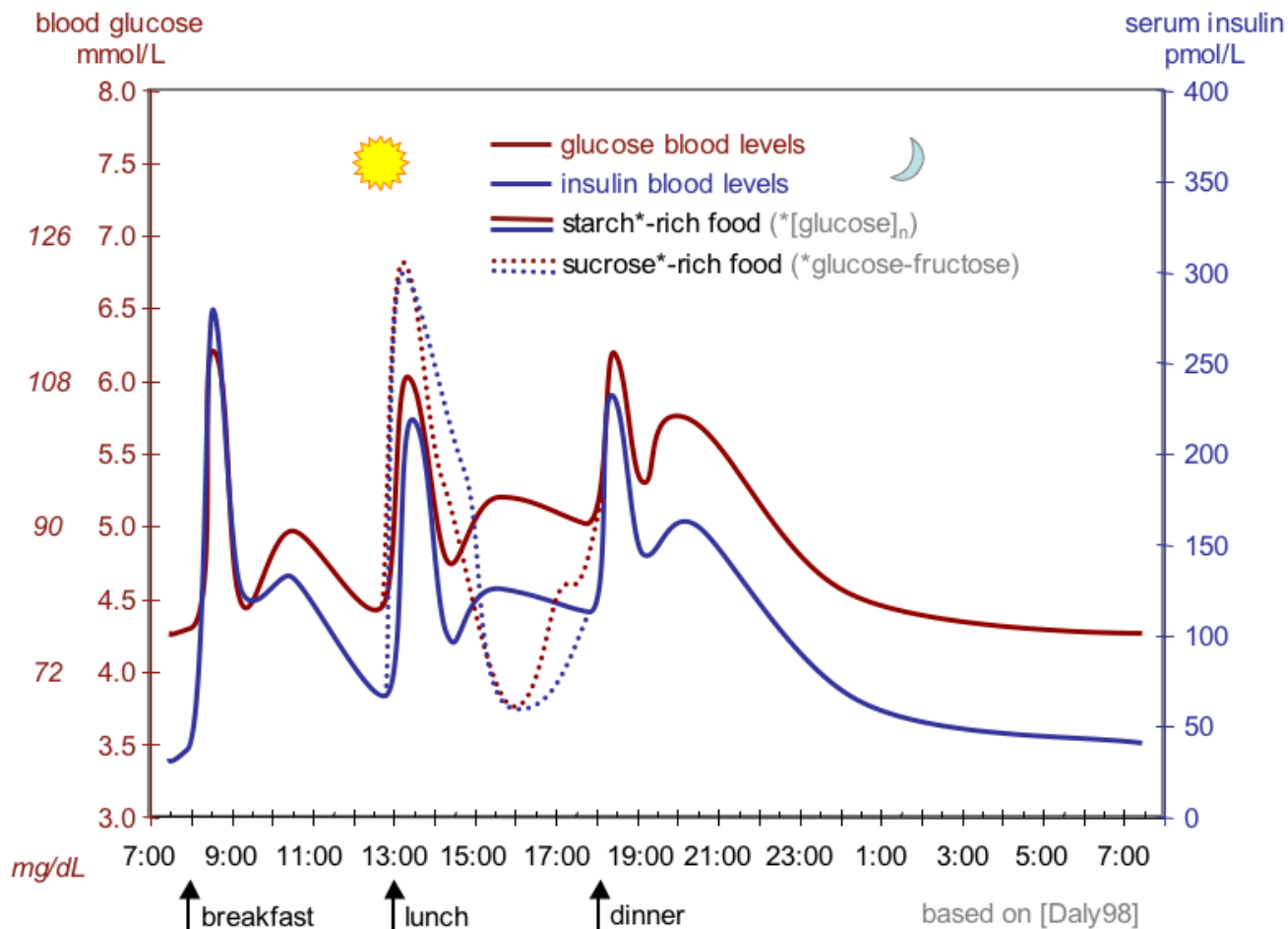
Inzulin: syntéza

- řetězec A z 21 AMK a stabilizovaný disulfidickým můstkem
- řetězec B z 30 AMK
- řetězce spojeny dvěma disulfidickými můstky

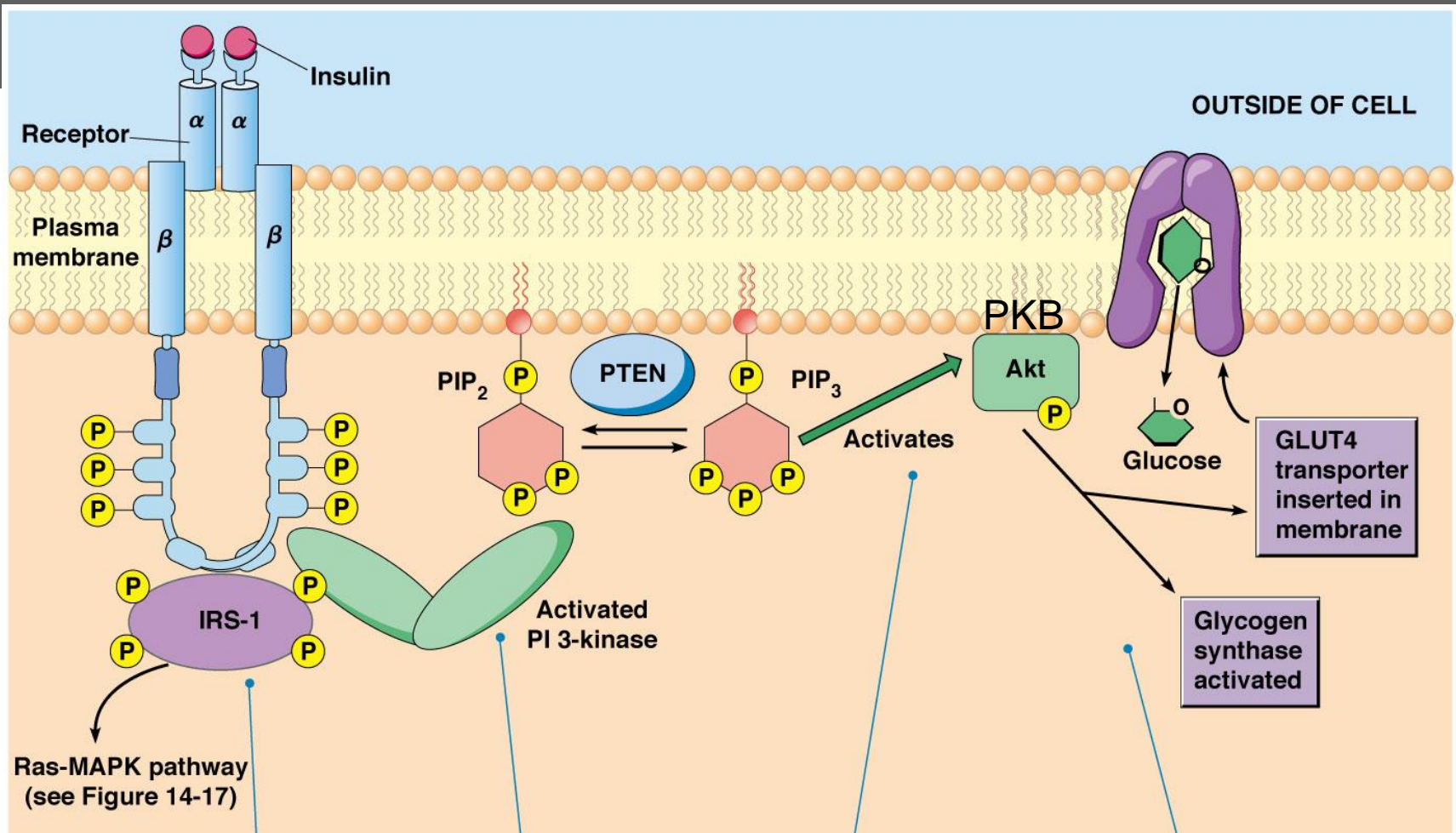


Inzulin: aktivita a působení

- pulzní uvolňování na základě glykemie
- slinivka zdravého dospělého člověka obsahuje cca 6 - 10 mg inzulínu, z čehož se denně spotřebují přibližně 2 mg



Inzulin: aktivita a působení



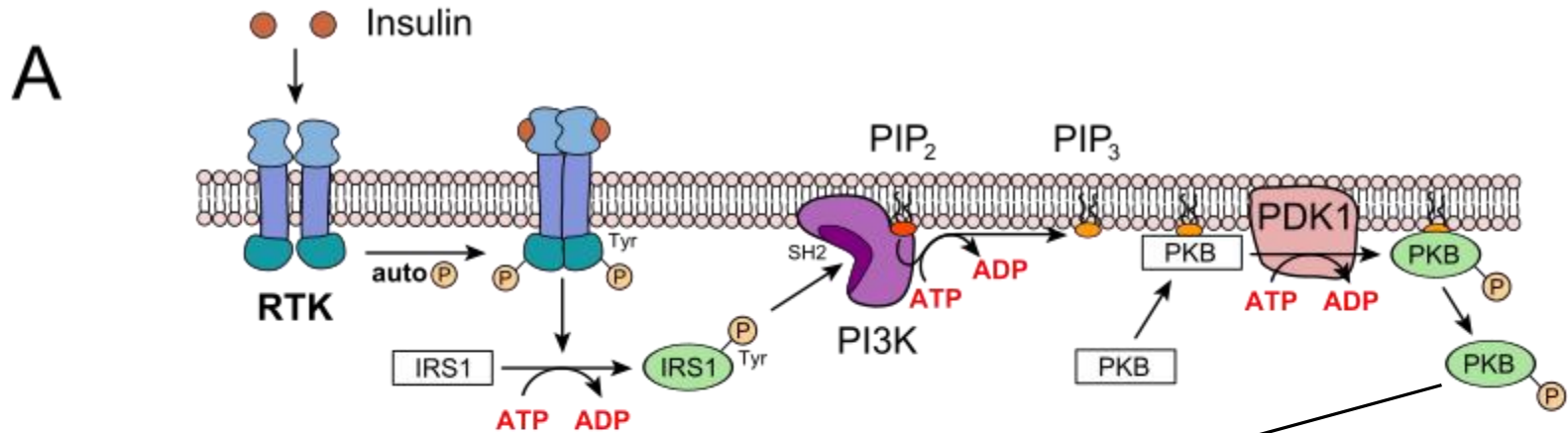
1 When the insulin receptor binds insulin, the activated receptor phosphorylates the IRS-1 protein. IRS-1 can lead to recruitment of GRB2, activating the Ras pathway.

2 IRS-1 activates PI 3-kinase, which catalyzes the addition of a phosphate group to the membrane lipid PIP_2 , thereby converting it to PIP_3 . PTEN can convert PIP_3 back to PIP_2 .

3 PIP_3 binds a protein kinase called Akt, which is activated by other protein kinases.

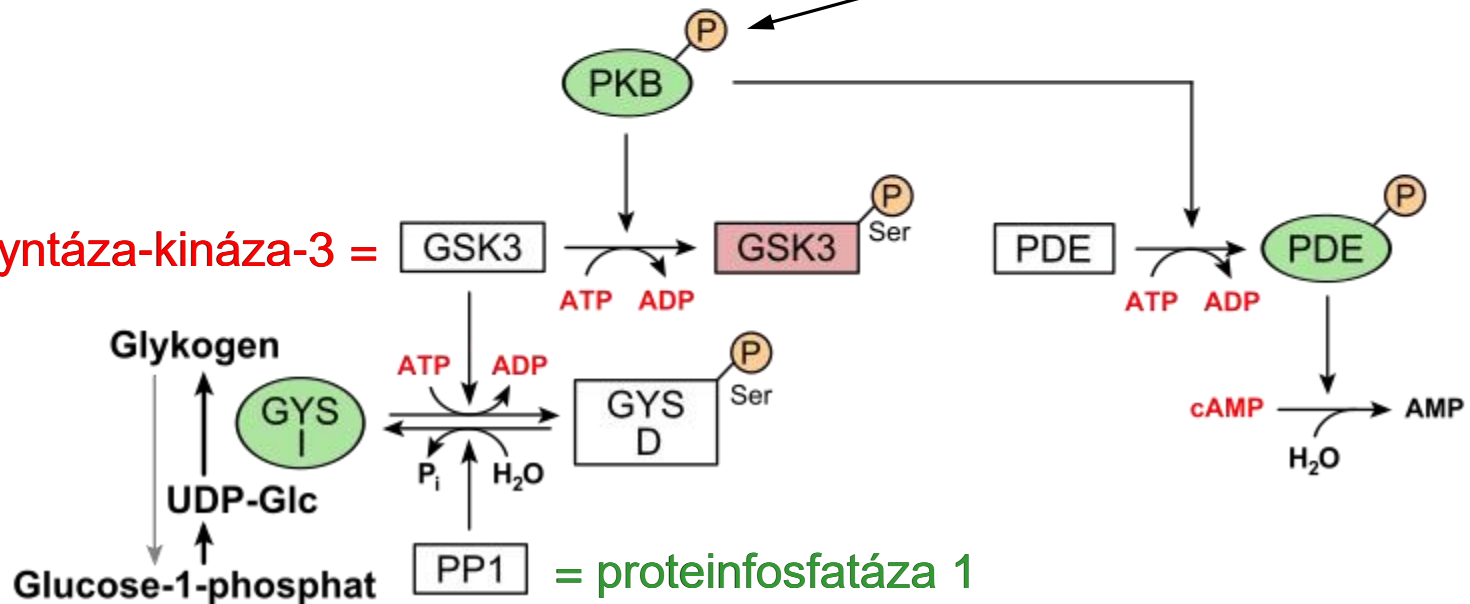
4 Akt catalyzes phosphorylation of key proteins, leading to an increase in glycogen synthase activity and recruitment of the glucose transporter, GLUT4, to the membrane

Inzulin: aktivita a působení



B

glykogensyntáza-kináza-3 =



Inzulin: aktivita a působení

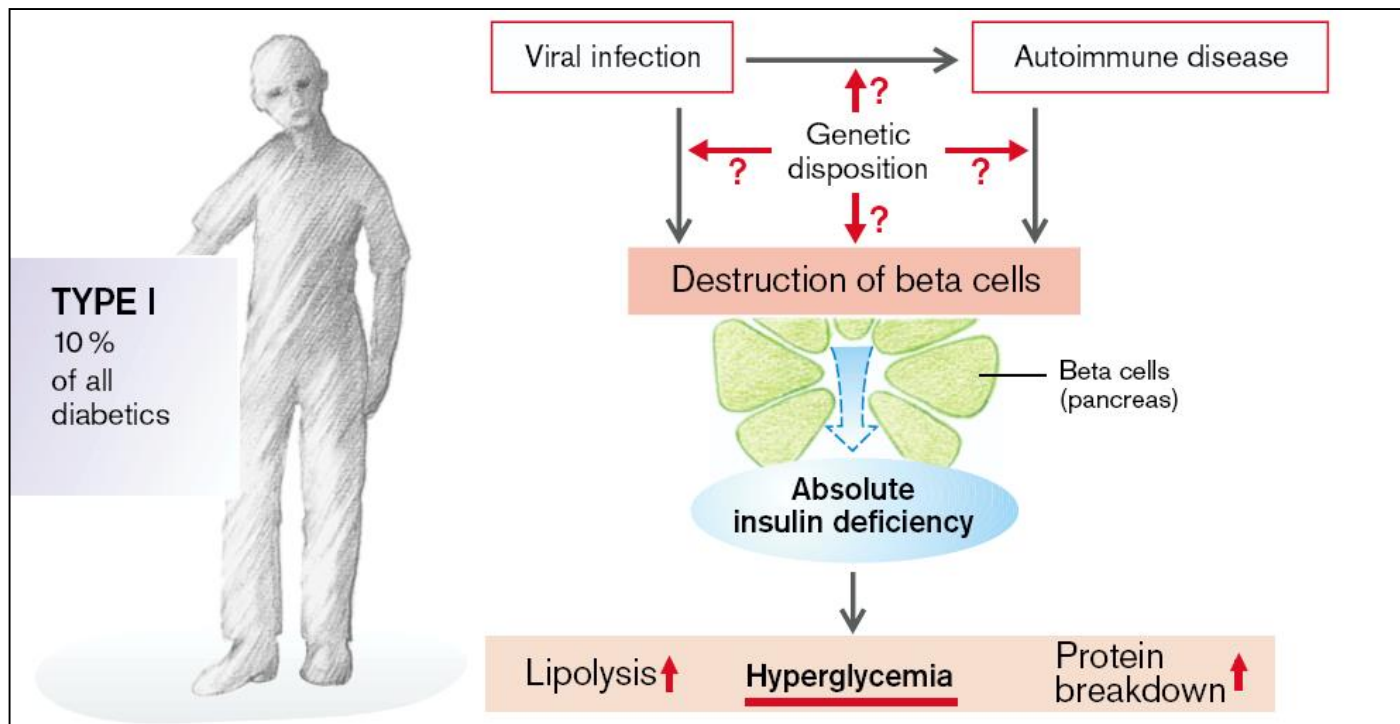
- mezi jídly koncentrace cca 57-79 pmol/l
- vazba na heterotetramerní receptory ($\alpha_2\beta_2$)
- α extracelulární, vazba inzulinu
- β transmembránová, receptorová tyrozinkináza

vazba inzulinu > autofosforylace β > spojení s inzulinovým receptorovým substrátem 1 (IRS-1) a jeho fosforylace > fosforylace intracelulárních proteinů s SH2-doménami (protein kináza Akt) > zvýšení aktivity glykogen syntázy a zabudování glukózových transportérů GLUT4 do buněčné membrány

- **snižuje glykémii**
- **podporuje růst (Ras-MAPK) a anabolismus** (tvorba tuku, ukládání glc do zásoby v játrech a AMK do bílkovin v kosterním svalstvu)
- v játrech indukce enzymů zodpovědných za glykolýzu a syntézu glykogenu, inhibice glukoneogeneze
- **zabudování GLUT4 do membrány kosterních svalů**
- stimuluje Na^+/K^+ -ATPázu a podporuje tak vstup K^+ přijatého s potravou do buněk

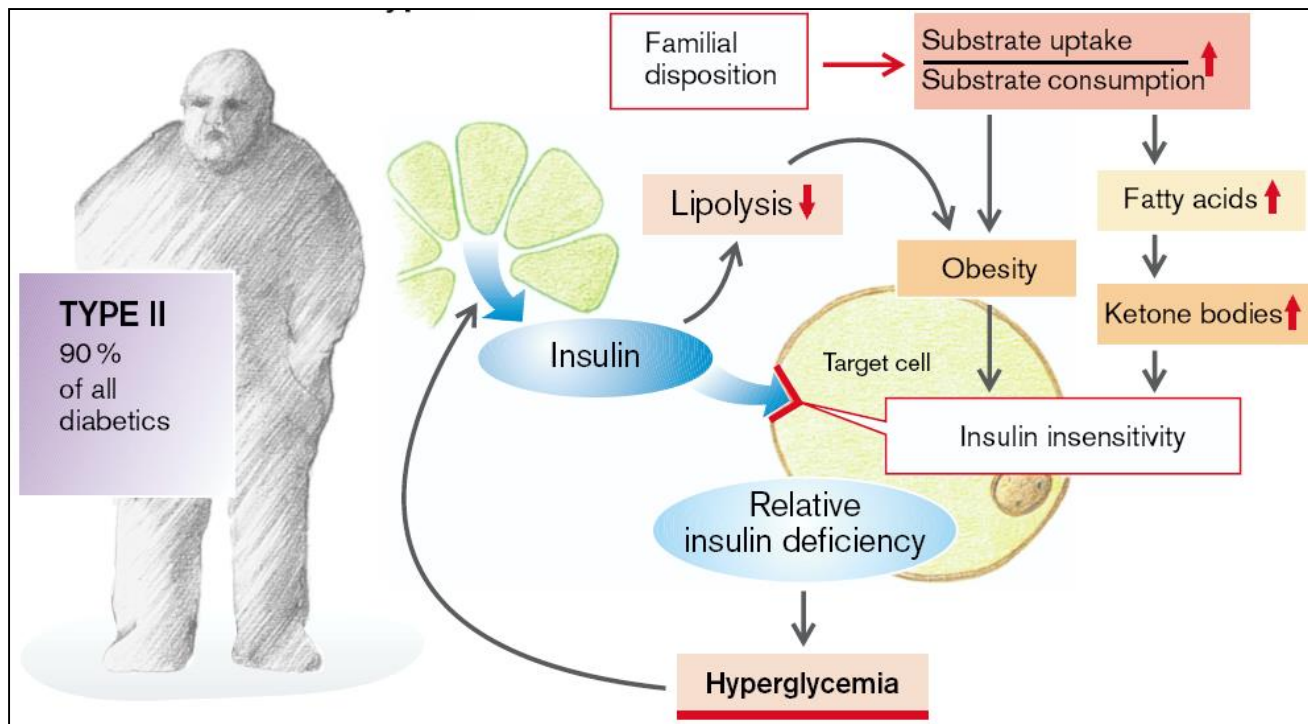
Diabetes mellitus typu I: inzulin dependentní (IDDM), juvenilní diabetes

- nedostatek inzulínu
- poškození β -buněk, např. po působení toxických látek nebo vlivem autoimunitního onemocnění (často je příčinou jeho vzniku virová infekce)
- většina pacientů má prokazatelné protilátky proti tkáni Langerhansových ostrůvků nebo inzulínu
- genetické predispozice (častěji u určitých typů HLA)
- pacientům je podáván inzulín



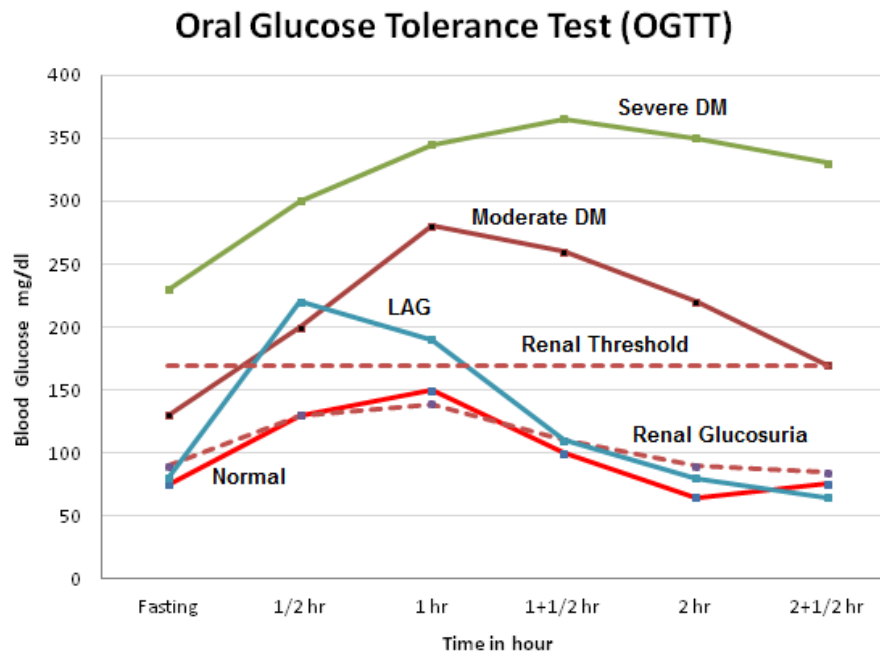
Diabetes mellitus typu II: non insulin dependent (NIDDM), stařecký diabetes

- snížená citlivost cílových orgánů na inzulin > relativní nedostatek inzulinu
- spojeno s normální nebo dokonce vyšší tvorbou inzulinu
- genetické predispozice, obezita, autoantilátky proti inzulinu nebo jeho receptorům
- při genetickém defektu glukokinázy (katalyzuje fosforylaci glukózy na glukóza-6-fosfát) vzniká diabetes typu II už v mladém věku (**MODY** = *maturity onset diabetes of the young*)
- úprava životosprávy, podávání inzulinu jen v těžších případech



Další typy diabetes mellitus:

- zejména při působení hormonů podporujících růst a reakci na stresové stavy:
 - somatotropin (růstový hormon)
 - hormony štítné žlázy
 - glukokortikoidy (Cushingova choroba – **steroidní diabetes**)
 - adrenalin
 - gestageny a lidský placentární laktogen (**těhotenský diabetes**)
 - glukagon
- za normálních okolností působí tyto hormony synergisticky a působením proti inzulinu udržují glykemii v normě



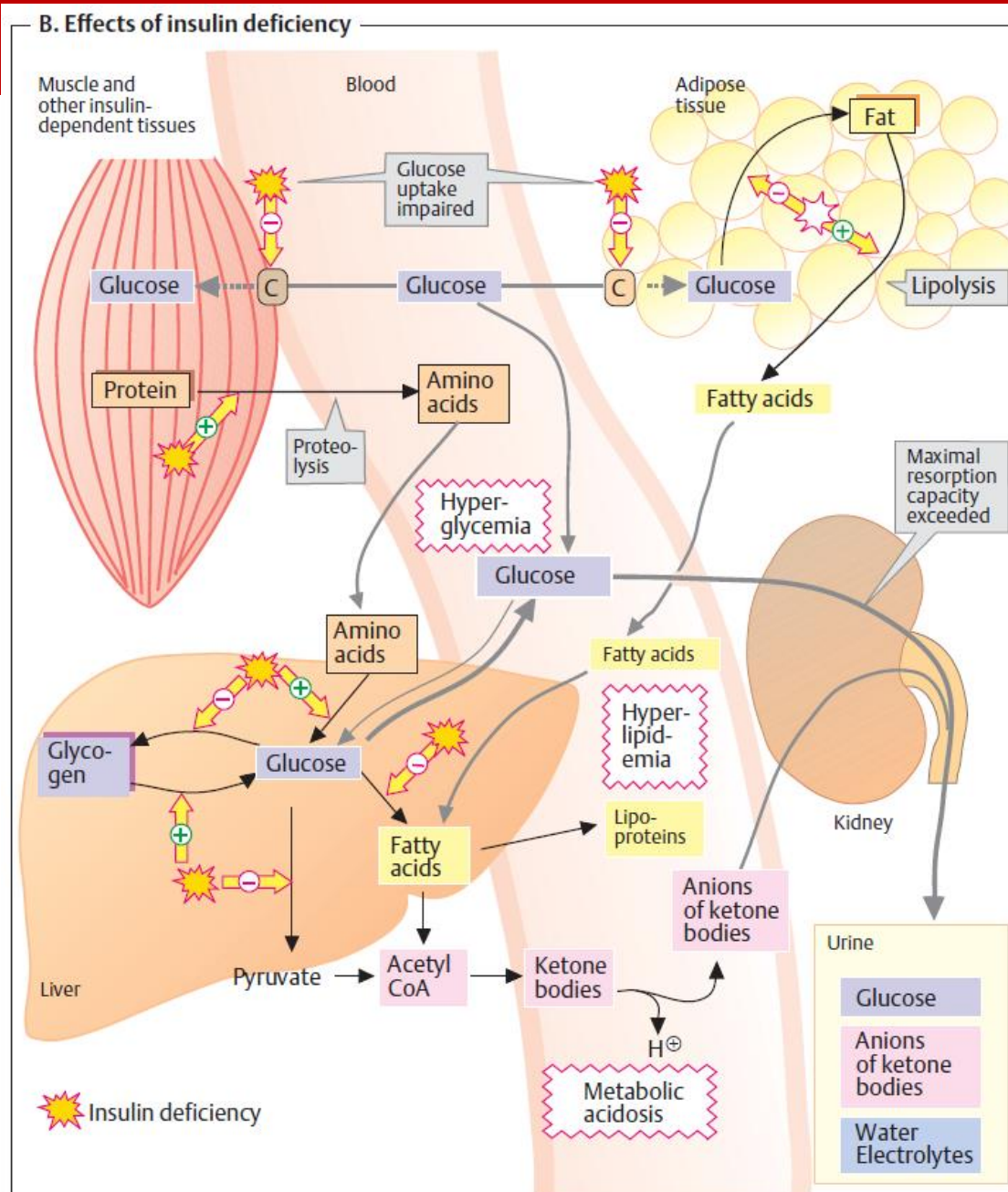
LAG – hypertyreóza, těhotenství

Inzulin: akutní nedostatek

- hlavním důsledkem je **hyperglykemie**
- vysoká hladina krevního cukru > hyperosmolarita mimobuněčného prostředí > vylučování glukózy močí spojené se ztrátami vody, Na^+ a K^+ > **dehydratace** > **pocit žízně**
- ztráty iontů (Na^+ , K^+ , Mg^{2+}) a fosfátu močí > poruchy přenosu signálu a svalová slabost
- kompenzace ztrát vody aldosteronem vede k dalším ztrátám K^+
- **štěpení svalových bílkovin na AMK** > ubývání hmotnosti a svalová slabost
- **lipolýza v tukové tkáni** > vyšší koncentrace mastných kyselin v krvi > přeměna na kyselinu acetoctovou a β -hydroxymáselnou v játrech > acidóza > **hluboké dýchání** (Kussmaulovo) a rozpad na ketonické látky (**acetonový zápach z úst**)

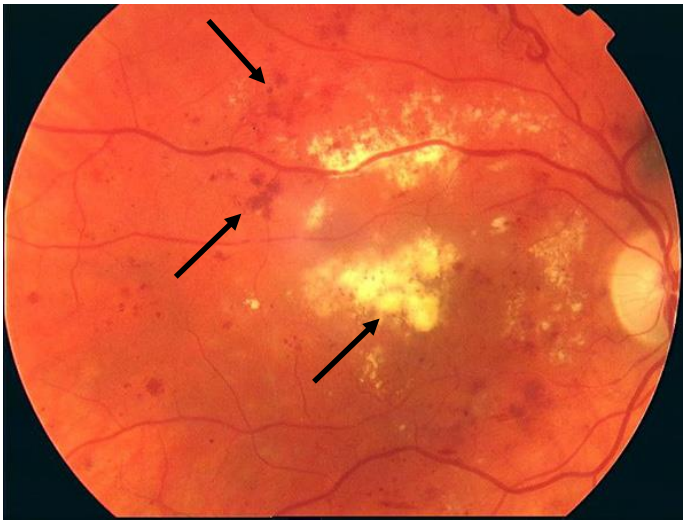
- poruchy metabolismu, elektrolytů a osmolarity mohou způsobit hyperosmolární nebo ketoacidické **kóma**
- diabetes typu I: hyperglykemie, hyperosmolarita
- diabetes typu II: hyperglykemie, hyperosmolarita, zvýšená proteolýza i lipolýza (ketoacidóza)

Inzulín: akutní nedostatek



Inzulin: chronický nedostatek

- hyperglykemie vede po několik letech až desetiletích k nevratnému poškození organismu
- glukóza v buňkách redukována na **sorbit** > hromadění v buňkách > osmotický otok buněk (**zakalení oční čočky – katarakta; poruchy nervového přenosu**)
- buňky neabsorbující glukózu (např. leukocyty) > sraštění v hyperosmolárním prostředí > oslabení imunity > vyšší pravděpodobnosti **infekce**
- glykace erytrocytů a stěn cév > **mikroangiopatie** > oslepnutí, poškození ledvin
- změny na cévách + vyšší tvorba koagulačních faktorů a podpora srážení krve + hypertenze způsobené poškozením ledvin + tuky v krvi > **makroangiopatie** > infarkt, mozková mrtvice, poškození ledvin
- syndrom diabetické nohy (mikroangiopatie + ischemie + infekce)



Terapie – syntetický inzulín

- podává se čistý inzulín v roztoku se zinkem (šest molekul inzulínu tvořících hexamer se váže na dva atomy zinku), stabilizátory a konzervanty peptidu
- dříve vepřový nebo hovězí inzulín extrahovaný z pankreatu (minimální rozdíly v AMK řetězci); dnes převážně humánní (**HM inzulín**) vyráběný pomocí genového inženýrství v *Escherichia coli* nebo *Saccharomyces cerevisiae*
- rychlé a depotní inzulíny (podle rychlosti přestupu podaného inzulínu z podkoží do krve)
- analogy inzulínu lišící se v AMK řetězci – rychlý nástup a krátké působení, nebo dlouhodobé uvolňování bez prudkého nástupu po podání
- podání subkutánně pomocí inzulínových stříkaček, per nebo pump
- aplikací 4 µg inzulínu na 1 kg hmotnosti člověka nitrožilně se sníží glykémie asi na polovinu (za předpokladu normálního účinku receptoru pro inzulín)
- kvůli degradaci není možné podávat ústně!

Druh inzulínu	Délka účinku	Prodejní název
Velmi krátce působící inzulínová analoga	2-5 hodin	Apidra, Humalog, NovoRapid
Krátce působící inzulíny („rychlý“ inzulín)	3-6 hodin	Actrapid HM, Humulin R, Insuman Rapid
Inzulíny s prodlouženou dobou účinku („dlouhý“ inzulín = NPH inzulín)	12-22 hodin	Humulin N, Insulatard HM, Insuman Basal
Velmi dlouze působící inzulínová analoga	24-36 (*48) hodin	Lantus, Levemir, Tresiba*, Abasaglar

Terapie – syntetický inzulín

Inzulínové pero

- levnější
- opakované vpichy
- více manipulace
- různé typy inzulínu



Inzulínová pumpa

- dražší
- mikrodávky zajišťující stálou hladinu inzulínu
- bolusové dávky k jídlu
- řízeno softwarem
- rychlý inzulín



Inzulin: nadbytek a hypoglykemie

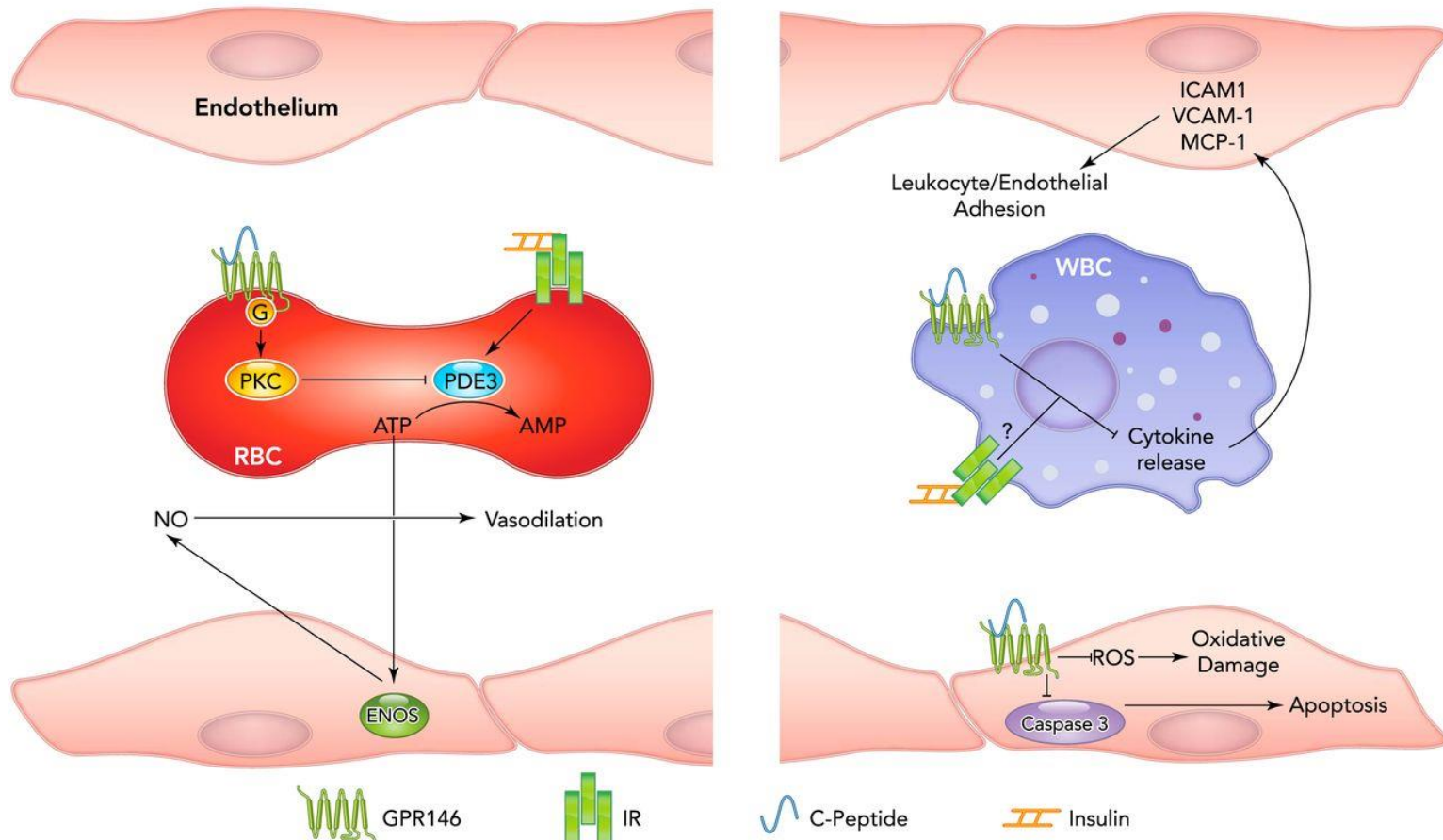
- nejčastěji způsoben podáním příliš vysoké dávky (např. pokles potřeby inzulínu při tělesné námaze)
- podávání orálních antidiabetik
- u novorozenců diabetických matek
- genetické poruchy, méně časté nádory nebo autoimunitní poruchy (protilátky vázající a postupně uvolňující inzulín)

- hypoglykemie vzniká přirozeně při intenzivní práci
- hypoglykémii může způsobit také nedostatek inzulínových antagonistů (glukagon, růstový hormon, glukokortikoidy a další)
- poruchy tvorby glukózy
- alkoholismus

- **hypoglykemie > hlad > aktivace sympatiku > zvýšení frekvence srdečního tepu, pocení, třes > křeče, ztráta vědomí > nevratné poškození mozku**

C-peptid: aktivita a působení

- vazba na buňky endotelu, nervové, fibroblasty a buňky ledvinných kanálků
- působení přes G proteiny
- ↑ eNOS, ↑ Na⁺/K⁺-ATPázy a další (např. vazodilatace, nervový přenos)
- pozitivní účinky u pacientů s diabetem I (nervová činnost, prokrvení svalů...)



Glukagon

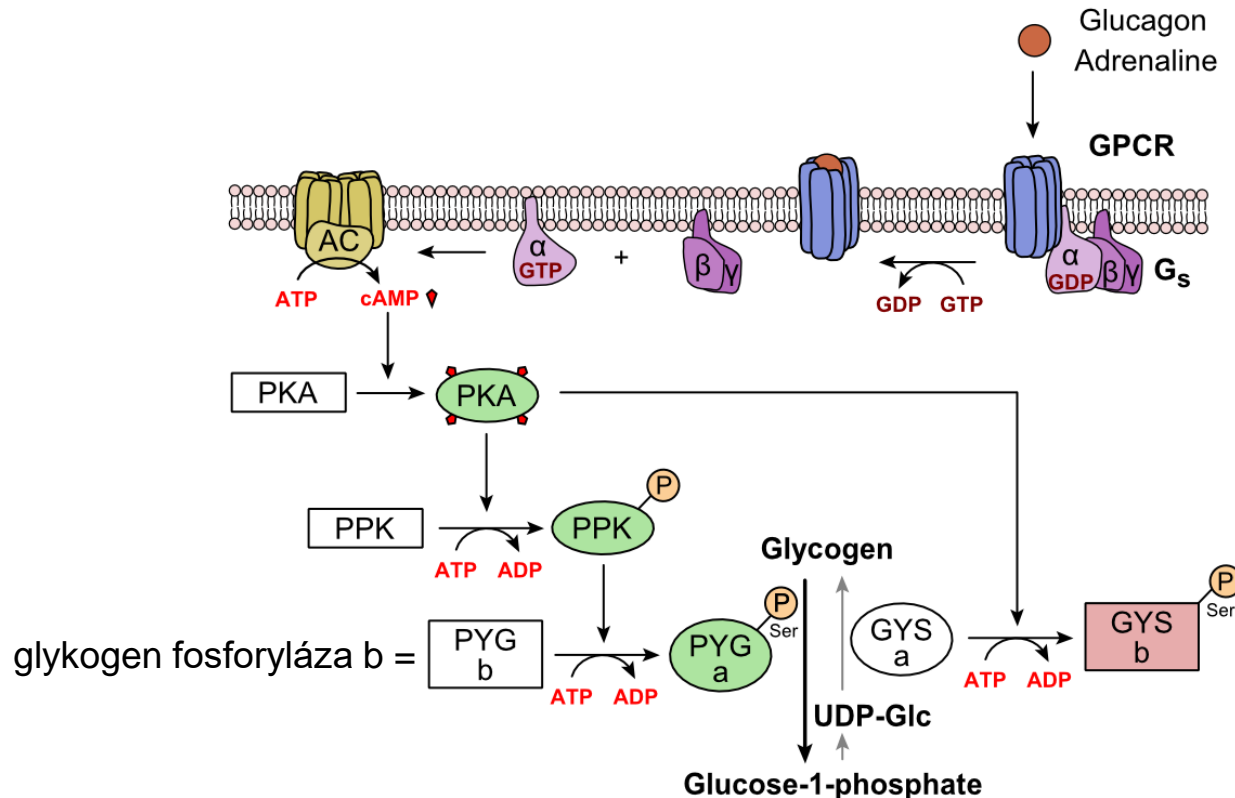
- α -buňky Langerhansových ostrůvků
- 29 AMK (3,5 kDa)
- proteinová **rodina sekretinů** (sekretin, somatoliberin, gastric inhibitory polypeptide GIP, vasoactive intestinal peptide a další)
- vznik z proglukagonu (protein konvertáza 2; v buňkách střeva může být proglukagon štěpen na alternativní produkty, např. glicentin a glukagon-like peptidy/inkretiny, které inhibují tvorbu glukagonu a posilují produkci inzulínu)
- skladován v sekrečních granulách a uvolňován exocytózou
- antagonist inzulínu (**snižování glykemie**)

Regulace:

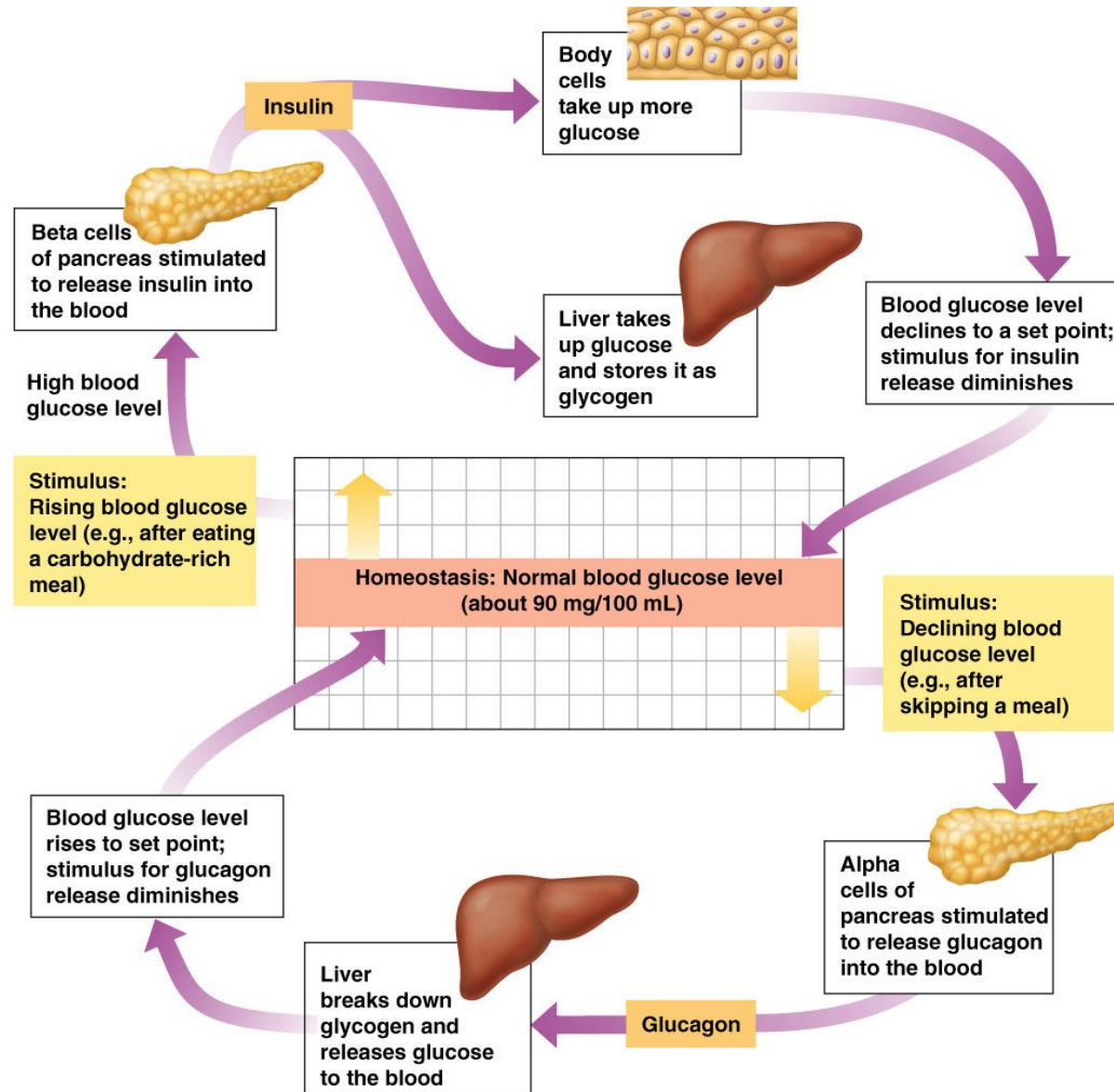
- hypoglykemie (uvolňován při hladovění a dlouhotrvající námaze)
- stimulace AMK z potravy (alanin, arginin)
- stimulace sympatikem přes β_2 -adrenergní receptory, cholecystokininem
- tlumen glukózou, vysokou koncentrací volných AMK v plazmě, inzulínem a somatostatínem

Glukagon: aktivita a působení

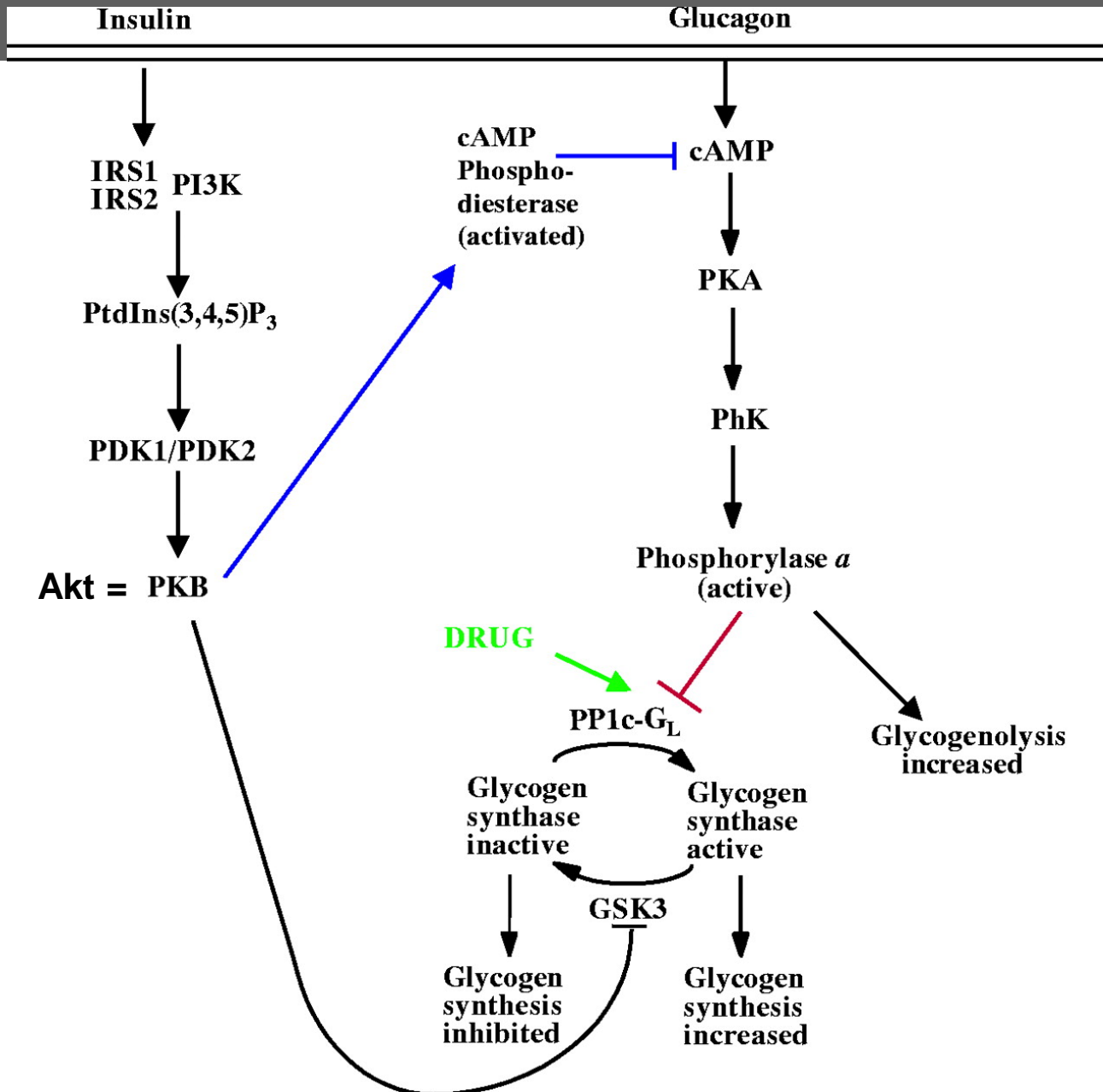
- působí přes G proteiny, cAMP, CREB
- **udržování glykemie** (zabezpečení zdroje energie v době mezi příjmy potravy a za zvýšené námahy)
- **zvýšení glykogenolýzy v játrech** (fosforylace glykogen fosforylázy b a její přeměna na aktivní formu glykogen fosforylázu a; ne ve svalech!)
- **glukoneogeneze** z laktátu, AMK a glycerolu (lipolýza)



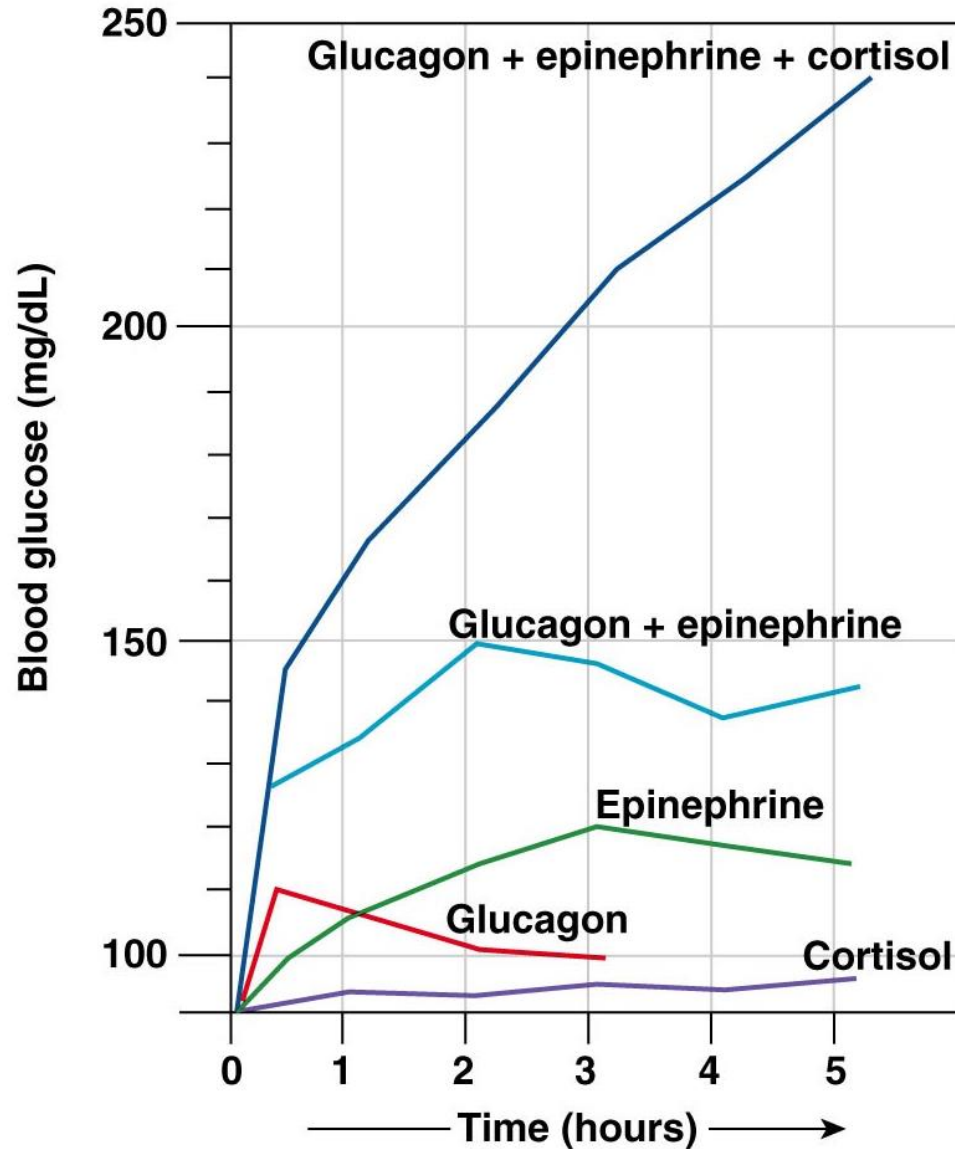
Inzulin, glukagon a glykemie



Inzulin, glukagon a metabolismus glykogeni



Synergické působení hormonů v regulaci glykemie



Somatostatin (growth hormone–inhibiting hormone)

- **δ-buňky Langerhansových ostrůvků, dvanáctníku a střeva + neurosekrece v hypothalamu** (inhibuje sekreci růstového hormonu v adenohipofýze)
- u člověka kódován jedním genem (jiní obratlovci většinou 6)
- homolog kortistatinu
- z preproteinu vznikají alternativním sestřihem **dvě aktivní formy** (14 a 28 AMK)
- uvolňuje se při zvýšené koncentraci glukózy a AMK (arginin) v krvi po jídle, indukce nízkým pH v žaludku
- endokrinní a parakrinní funkce

- působí přes G proteiny
- inhibice produkce hormonů adenohipofýzy (viz dříve)
- tlumí uvolňování inzulínu, glukagonu, histaminu, cholecystokinínu, gastrinu, sekretinu, motilinu a dalších gastrointestinálních hormonů
- inhibice produkce žaludeční kyseliny (antagonista histaminu), vyprazdňování žaludku, kontrakcí hladké svaloviny, průtoku krve ve střevě a exokrinní funkce pankreatu

Pankreatický polypeptid (PP)

- PP (γ - / F) buňky Langerhansových ostrůvků (především hlava pankreatu)
- 36 AMK (4,2 kDa)
- zvýšená sekrece po hladovění, cvičení, akutní hypoglykémii a po příjmu bílkovin x sekreci snižuje somatostatin a intravenózně podaná glukóza
- stimulace sekrece bloudivým nervem, cholecystokininem a gastrinem
- regulace endokrinní a exokrinní sekrece pankreatu (antagonista cholecystokininu), gastrointestinální sekrece a hladiny glykogenu v játrech
- **inhibice trávení** včetně střevní motility a vyprazdňování žaludku
- **přesná fyziologická funkce zatím není zcela jasná**
- hladina PP zvýšená u pacientů s anorexií; podání PP hlodavcům snižuje příjem potravy

Gastrointestinální trakt

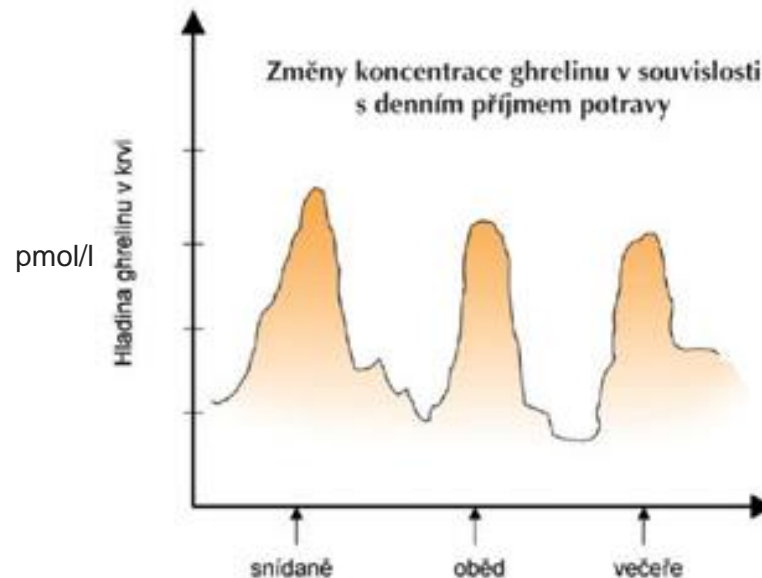
- trávicí ústrojí je největším endokrinním orgánem
- endokrinní buňky jsou v GI traktu difúzně rozšířeny

Hormony regulující trávení:

- **ghrelin/leptin**
- **cholecystokinin (CCK)**
- **gastrin**
- **sekretin**
- **motilin**
- **vazoaktivní intestinální peptid (VIP)**
- **gastrický inhibiční polypeptid (GIP)**
- **glukagonu podobný peptid (GLP-1, enteroglukagon)**
a další hormony

Ghrelin („hormon hladu“)

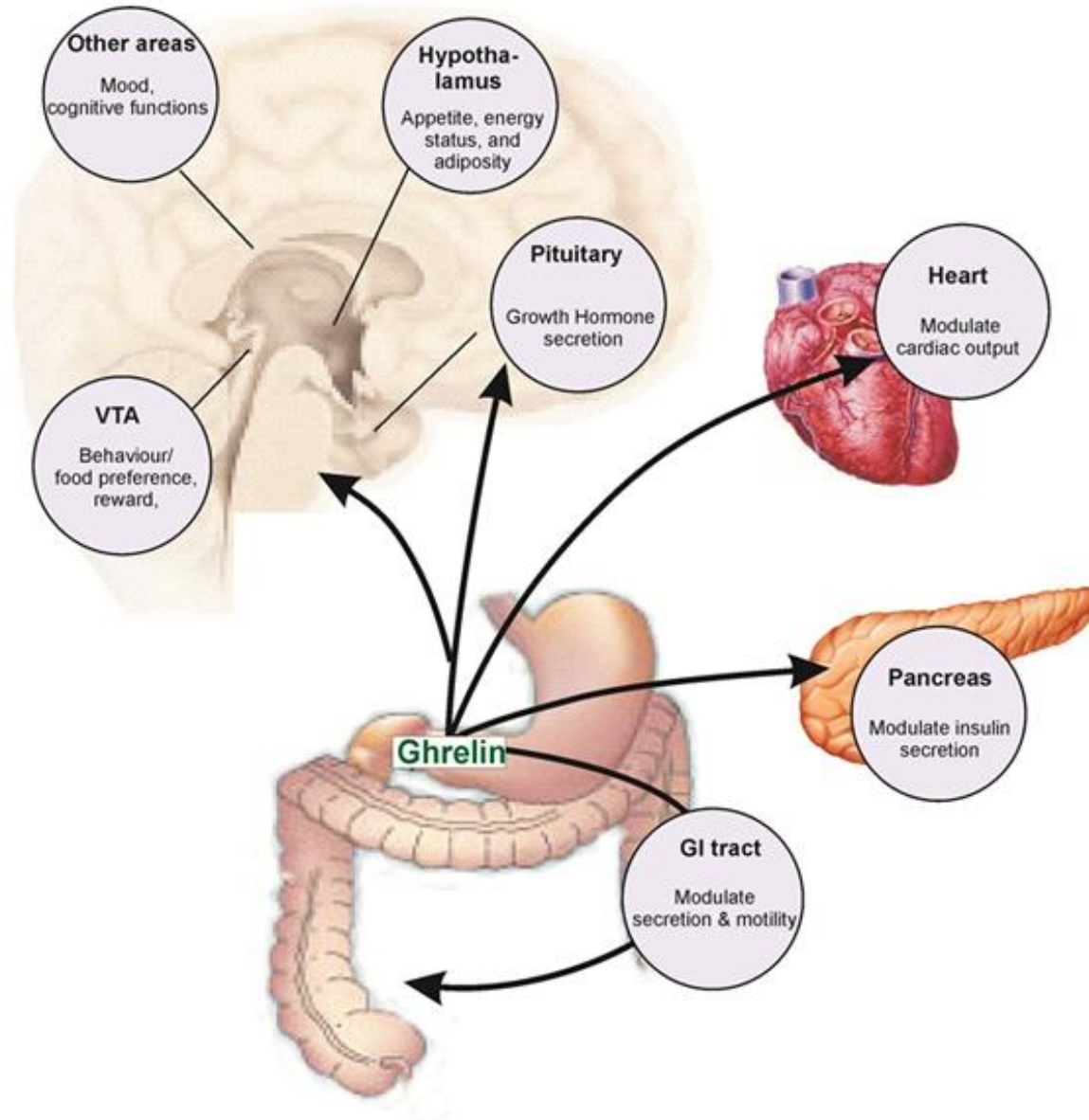
- peptid působící na CNS
- patří do rodiny motilinových peptidů
- tvorba v **žaludku a dvanáctníku**, pankreatu, tenkém střevě, plicích, gonádách, kůře nadledvin, ledvinách, placentě a mozku
- vzniká štěpením z preproghrelinu (homolog promotilinu) > proghrelin > ghrelin (28 AMK) a C-ghrelin (acylovaná forma; předpokládá se, že z něj vzniká hormon obestatin)
- sekrece při prázdném žaludku x ustává při roztažení žaludku (rychlejší po příjmu bílkovin a cukrů, než po příjmu tuků)
- je schopen přímo překonávat krevně-mozkovou bariéru



Ghrelín: aktivita a působení

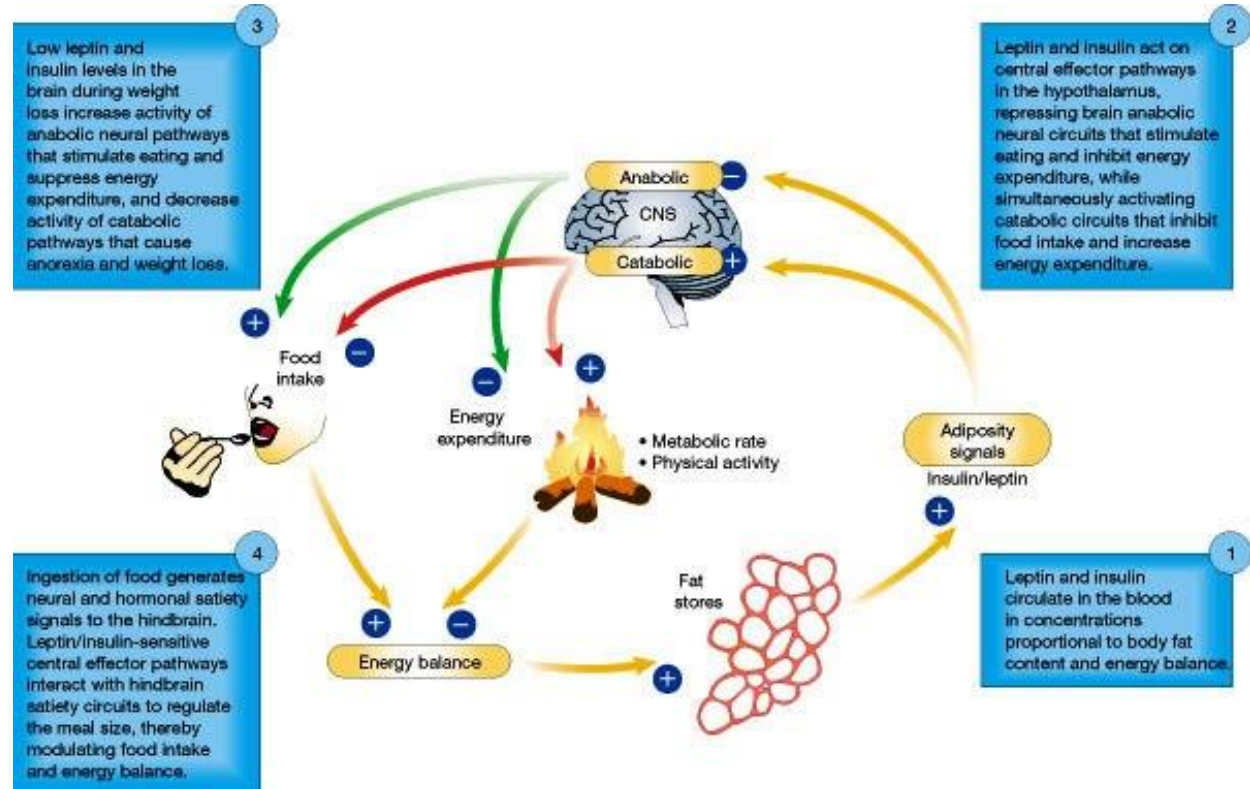
- receptory spřažené s G proteiny (buňky mají i receptory pro leptin a inzulin)
- **působí na buňky hypothalamu a zvětšuje hlad**
- aktivace cholinergního-dopaminergního okruhu zprostředkujícího **reakce odměňování a pocity chutnosti**
- dráždění *orexigenic neuropeptide Y* (NPY) a *agouti-related protein* (AgRP) neuronů > příjem potravy
- motivace vyhledávání zdrojů potravy (potvrzeno efektem injekce ghrelinu), regulátor tělesné hmotnosti
- zvyšuje produkci žaludeční kyseliny a motilitu střeva (příprava na příjem potravy)
- hospodaření s energií (snížená ATP produkce, tvorba zásob tuku a glykogenu, produkce tepla)
- antagonist leptinu a inzulinu

Ghrelin: aktivita a působení



Leptin („hormon sytosti“)

- protein o 167 AMK (16 kDa)
- produkován **adipocyty bílé tukové tkáně**, ale také v hnědé tukové tkáni, placentě, vaječnících, kosterních svalech, žaludku, kostní dřeni a dalších tkáních a buňkách
- hladina leptinu roste exponenciálně s množstvím bílého tuku
- nejvyšší koncentrace v krvi mezi půlnocí a ránem
- inzulin a emoční stres zvyšuje hladinu leptinu; snížen při spánkové deprivaci a hladovění



Leptin: aktivita a působení

- působí **proti ghrelinu**
- **receptory v obloukovitém jádru hypothalamu > regulace apetitu a energetické rovnováhy**
- 6 receptorů kódováno jedním genem
- intracelulární působení např. přes JAK-STAT a MAPK
- snížená citlivost na leptin u obézních lidí

- podrážděním nervů v hypothalamu stimuluje pocit sytosti (**inhibice *neuropeptidu Y* a *agouti-related peptidu***) a inhibuje hlad (nepřímo přes podporu syntézy α -melanocyty stimulujícího hormonu, který působí jako supresor)
- mimo hypothalamus moduluje výdej energie, aktivuje imunitní buňky, β -buňky pankreatu a působí jako růstový faktor

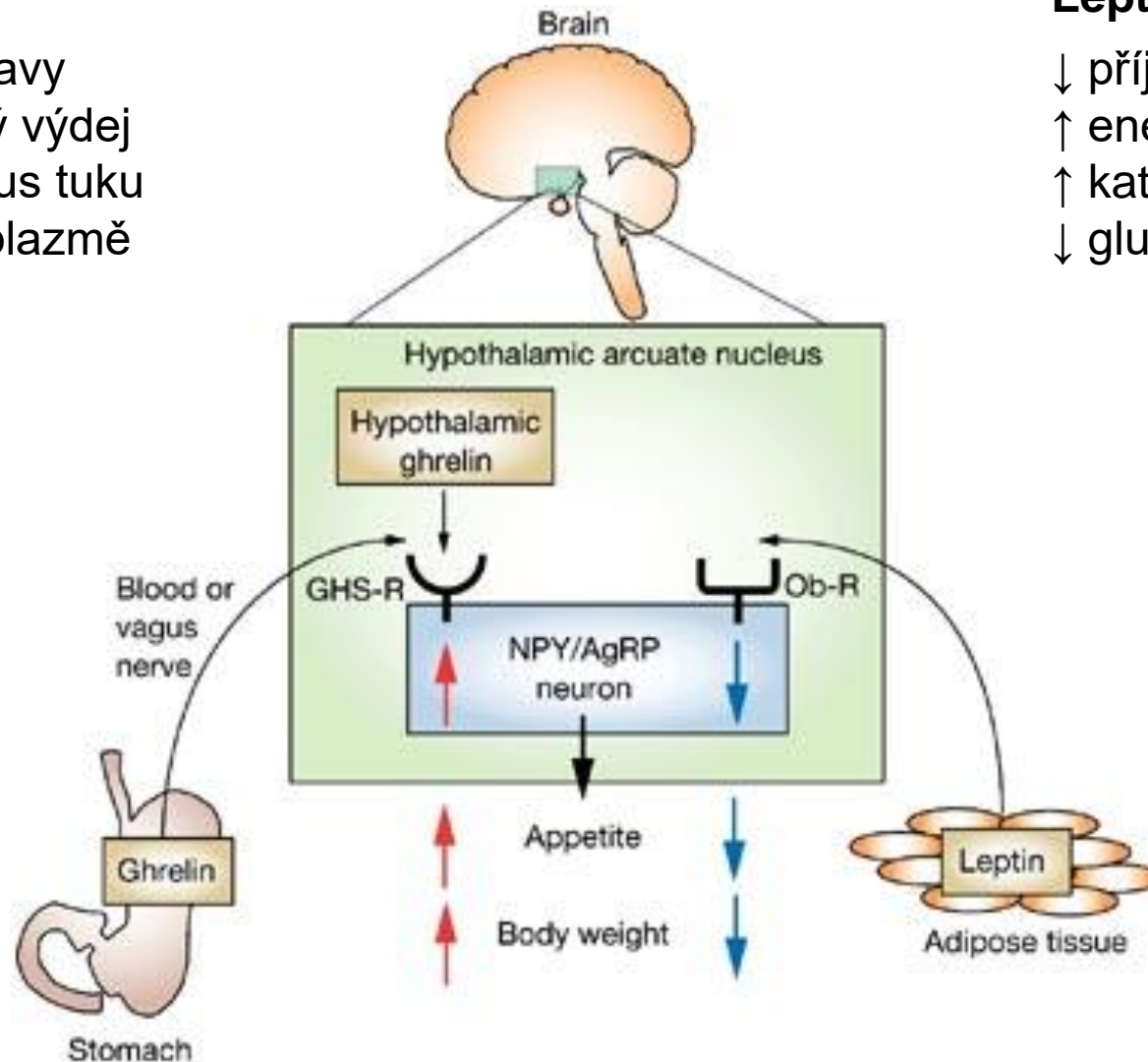
Ghrelín, leptín a kontrola metabolismmu

Ghrelín

- ↑ příjem potravy
- ↓ energetický výdej
- ↓ katabolismus tuku
- ↑ glukóza v plazmě

Leptín

- ↓ příjem potravy
- ↑ energetický výdej
- ↑ katab. tuku
- ↓ glukóza v plazmě



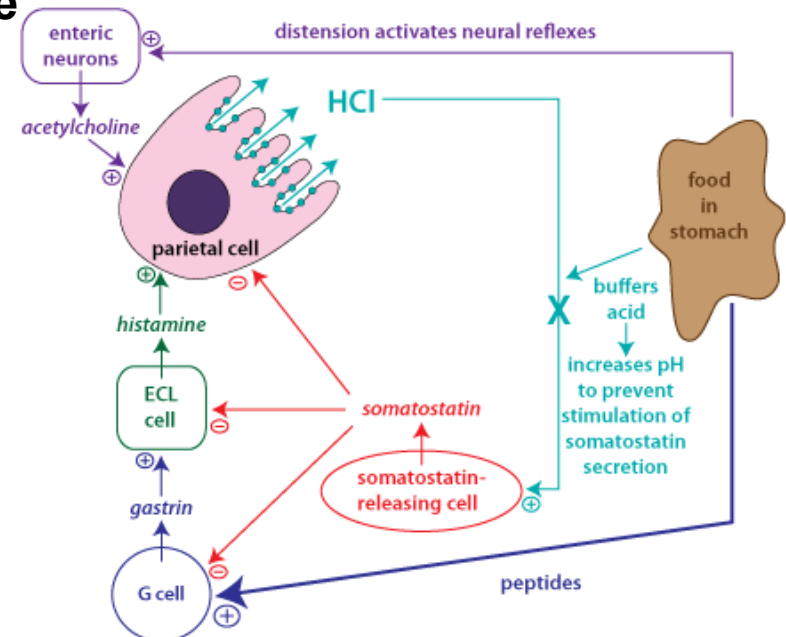
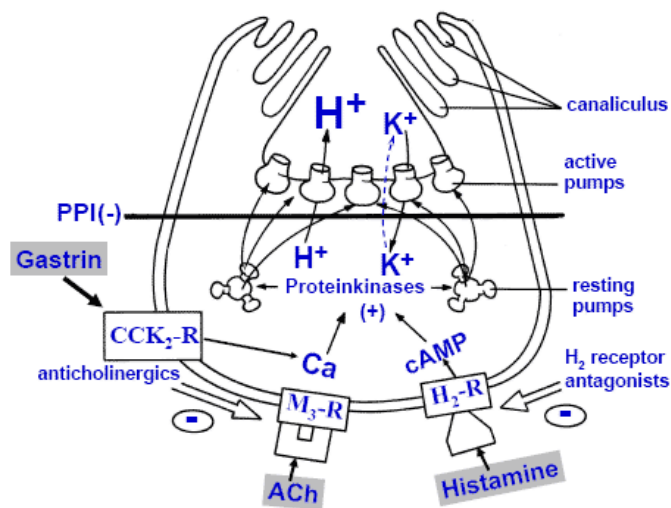
Hormony GI traktu

- peptidy
- tvořeny v endokrinních buňkách sliznice. difúzně rozšířeny
- velmi podobné svou strukturou (peptidové rodiny) > ve vyšších koncentracích podobné účinky
- řízení nervové, látkové, parakrinní i ostatními hormony
- **ovlivňují motilitu, sekreci, krevní zásobení a růst GI traktu**

<u>HORMONE</u>	<u>LOCALIZATION</u>	<u>MAIN PHYSIOLOGIC ACTIONS</u>
Gastrin	Gastric antrum, duodenum (G cells)	-stimulate secretion of gastric acid and intrinsic factor from parietal cells -stimulate secretion of pepsinogen from chief cells -promotes gastric and intestinal motility, mucosal growth
Cholecystokinin (CCK)	Duodenum, jejunum (I cells)	-stimulate gallbladder contraction -stimulates release of pancreatic enzymes -relaxes sphincter of Oddi for release of bile and enzymes -role in inducing satiety
Secretin	Duodenum, jejunum (S cells)	-stimulate secretion of HCO ₃ from pancreas -inhibits gastrin and gastric acid secretion
Vasoactive intestinal peptide (VIP)	Enteric nerves	-increases water and electrolyte secretion from pancreas and gut -relaxes smooth muscles (via nitric oxide) of the gut
Gastric inhibitory polypeptide (GIP)	Duodenum, jejunum (K cells)	-reduces gastric acid secretion and intestinal motility -stimulates insulin release
Motilin	Throughout the gut (Mo cells and ECL cells)	-increases small bowel motility (MMC during fasting) and gastric emptying
Somatostatin	Stomach, small intestine, and pancreas (D cells)	-inhibits secretion and action of many hormones, including all of the above

Gastrin

- antrum žaludku, duodenum (G buňky)
- tři formy: krátká (17 AMK, 90 %), dlouhá (34 AMK, 10 %) a minimální forma o 14 AMK
- uvolňován při roztažení žaludku, zvýšení koncentrace peptidů a AMK vzniklých štěpením bílkovin, nervové stimuly (parasymptikus, bloudivý nerv > gastrin-releasing peptide)
- tlumen nízkým pH v žaludku a dvanáctníku, somatostatinem
- **podporuje tvorbu žaludeční šťávy (HCl; přímo indukcí vkládání K^+/H^+ ATPázových pump do membrány buněk, nepřímo přes histamin), sekreci pepsinogenu a růst žaludeční sliznice**

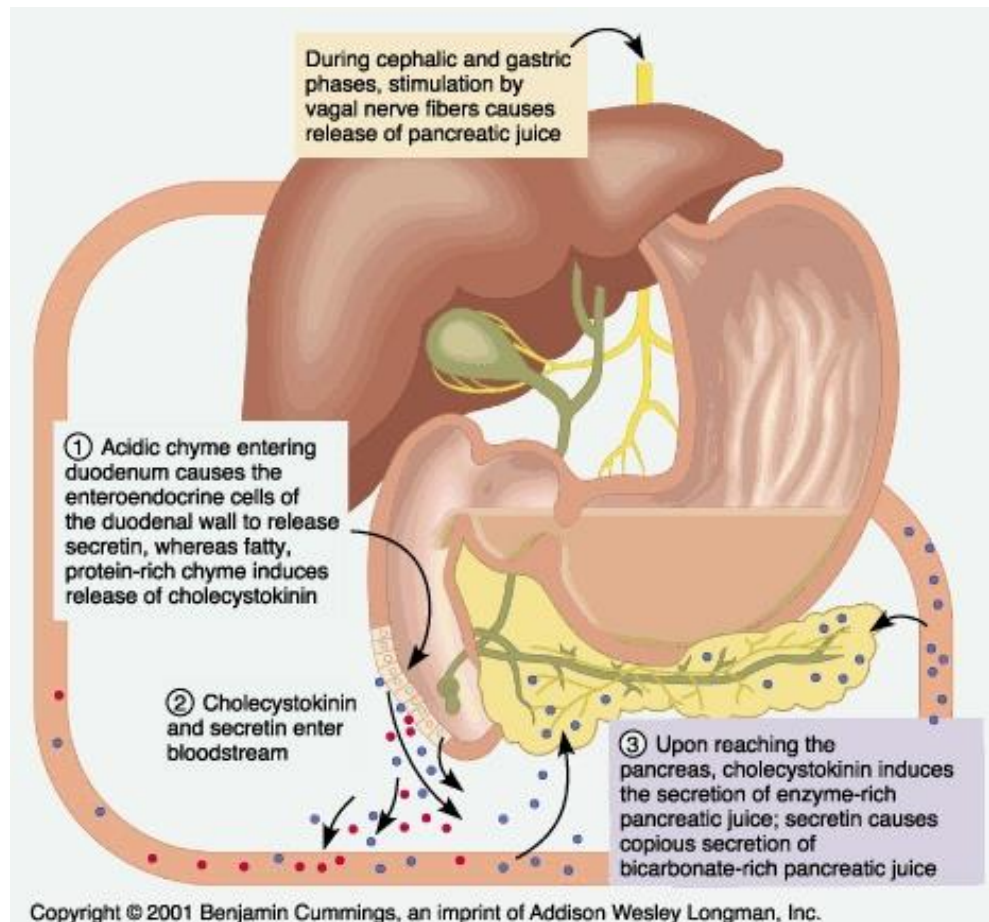


Cholecystokinin (CCK, pankreozymin)

- sliznice celého tenkého střeva (I buňky)
- gastrin/cholecystokinin family (receptory CCK A x gastrin CCK2)
- 33 AMK z preprocholecystokininu (posttranslačně vzniká i mnoho jiných forem)
- stimulace přes mastné kyseliny s dlouhým řetězcem, AMK, peptidy v lumen tenkého střeva, nervová
- **vyvolává kontrakce žlučníku, sekreci pankreatu (trávicí enzymy) a tlumí vyprazdňování žaludku**

Sekretin

- tvorba především v duodenu (S buňky)
- 27 AMK, skladován jako neaktivní prosekretin (aktivace nízkým pH)
- indukce kyselým chymem
- **tlumí sekreci HCl a růst žaludeční sliznice, stimuluje sekreci HCO_3^-**



Endokrinní regulace trávení - souhrn

- **gastrin** (HCl, pepsinogen)
- **CCK** (sekrece žluči, pankreatu): zpracování na tuky a proteiny bohaté tráveniny
- **sekretin** (sekrece pankreatu): neutralizace kyselé tráveniny
- **enterogastron** (gastrický/trávicí inhibiční polypeptid): negativní regulace trávení

