

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Molekulární biologie a biochemie organismů



Bára Pokorná

Endokrinní buňky pankreatických ostrůvků: Jejich dynamická souhra v patofyziologickém kontextu
Endocrine pancreatic islet cells: Their dynamic interplay in pathophysiological context

Bakalářská práce

Vedoucí práce: RNDr. Lydie Plecítá, Ph.D.

Praha, 2025

Poděkování patří mé školitelce RNDr. Lydii Plecité, Ph.D. za trpělivost a vlídný přístup.

Prohlašuji, že jsem tuto bakalářskou práci vypracovala sama z uvedené literatury a na základě konzultací se svou školitelkou.

Praha 2025

Bára Pokorná

ABSTRAKT

Homeostáza glykémie je přísně regulována endokrinními α -, β -, γ -, δ - a ϵ -buňkami Langerhansových ostrůvků, které produkují hormony glukagon, insulin, pankreatický polypeptid, somatostatin a ghrelin. Tyto buněčné typy mají své mechanismy, pomocí nichž reagují na hladinu glukózy v krvi, avšak metabolismus jednotlivých buněk je velmi odlišný od pozorovaného metabolismu celého ostrůvku. Za regulaci výlevu hormonů zodpovídá komplexní komunikace mezi buňkami, kterou nelze pozorovat u oddělených buněk. Izolované β -buňky mají sníženou schopnost výlevu insulinu a synchronizace vápníkových oscilací, čímž se ztrácí charakteristická dvoufázová sekrece tohoto hormonu. U rozptýlených α -buněk lze pozorovat zcela opačné reakce na hladinu glykémie než u α -buněk v ostrůvku in situ. Při zvýšené koncentraci glykémie mají izolované α -buňky tendenci secernovat glukagon, a naopak při nízké hladině glukózy v krvi je jeho výlev inhibován. Tato pozorování pouze zdůrazňují nezbytnou roli mezibuněčných interakcí pro správnou funkci pankreatického ostrůvku, a tedy i regulaci glykémie. Nepříznivý poměr produkovaných hormonů je následkem narušení křehké rovnováhy komunikačních drah, což nevyhnutelně vede k závažnému civilizačnímu onemocnění - k cukrovce. Mezibuněčné interakce v Langerhansově ostrůvku zahrnují komunikaci přes mezerové spoje, cévní a nervový systém, primární řasinky a parakrinní či juxtakrinní dráhy. V této bakalářské práci se věnuji popisu funkcí jednotlivých endokrinních buněčných typů, jejich vzájemné komunikaci a následkům narušení jejich interakcí.

Klíčová slova: Langerhansovy ostrůvky, mezibuněčná komunikace, cukrovka, regulace glykémie, pankreatické hormony

ABSTRACT

Blood glucose homeostasis is tightly regulated by the endocrine α -, β -, γ -, δ - and ϵ -cells of the islet of Langerhans, which produce the hormones glucagon, insulin, pancreatic polypeptide, somatostatin and ghrelin. Each of these cell types has its own mechanisms via which they react to the glucose concentration in the blood. However, the dispersed cells have a completely different metabolism than the intact islet. Complex communication among the cells is responsible for regulating the islet hormone secretion, which cannot be observed in dispersed cells. Separated β -cells have attenuated insulin secretion and are unable to synchronize their calcium oscillations resulting in the loss of distinct biphasic insulin secretion. Dispersed α -cells react in a completely opposite way to the α -cells in the intact islet. They release glucagon when blood glucose is elevated and inhibit its secretion at low blood glucose concentrations. These observations emphasize fundamental role of the intercellular interactions for the physiological function of the pancreatic islet and thus for the regulation of blood glucose levels. The imbalance of hormone secretion from the islets of Langerhans is a direct consequence of disturbed communication pathways and ultimately leads a lifestyle-related disease of modern civilization – diabetes. Intercellular interactions include communication via gap junctions, blood vessels, the neuronal system, primary cilia as well as paracrine and juxtacrine signaling. In this bachelor thesis, I describe the function of the individual endocrine cells, their communication and the effects that results from the disruption of these interactions.

Key words: Islets of Langerhans, intercellular communication, diabetes, regulation of blood glucose, pancreatic hormones

SEZNAM ZKRATEK

A	α -buňky
AC	adenylátcykláza
ADP	adenosin difosfát
Akt	proteinkináza B
Art	tepna
AS160	GTPázu aktivující protein pro protein Rab10
ATP	adenosin trifosfát
B	β -buňky
BMP4	bone morphogenic protein 4
cAMP	cyklický adenosin monofosfát
CG	celiakální ganglia
CICR	Ca^{2+} -indukovaný výlev Ca^{2+}
CRE	cAMP response element
CREB	cAMP response element binding protein
CRH	kortikoliberin
CTGF	růstový faktor pojivové tkáně
D	δ -buňky
DMNX	dorzální motorové jádro X. hlavového nervu
DRG	dorzální kořenová ganglia
EGF	epidermální růstový faktor
EGFR	receptor epidermálního růstového faktoru
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
F	γ -buňky
GAP	GTPázu aktivující protein
GDP	guanison difosfát
GHS-R	growth hormone secretagogue receptor
GLP-1	glucagon-like peptide 1
GLP-1R	receptor glucagon-like peptidu
GLP-2	glucagon-like peptide 2
GLUT	glukózový transportér
GPCR	receptor spřažený s G-proteinem

GRP	polypeptid uvolňující gastrin
GSV	vezikly obsahující GLUT
GTP	guanosin trifosfát
HGF	hepatocytární růstový faktor
HLA systém	systém „human leukocyte antigen“
IAA	intraostrůvková přívodná tepna
IL-1 β	interleukin 1 β
IL-6	interleukin 6
IPG	intrapankreatická ganglia
IRS-1	substrát insulinového receptoru
mRNA	messenger RNA
NCAM	Ca ²⁺ nezávislé neurální adhezivní molekuly
NG	nodózní ganglion
NGF	nervový růstový faktor
NTS	jádro solitárního traktu
p27	protein 27
p85	protein 85
PACAP	pituitární adenylátcyklázu aktivující polypeptid
PC	prohormon konvertáza
PDK	3-phosphoinositide-dependent protein kinase
PDL	ligace pankreatického ductu
PIP ₂	fosfatidylinositol difosfát
PIP ₃	fosfatidylinositol trisfosfát
PKA	protein kináza A
PP	pankreatický polypeptid
PP-buňky	γ -buňky
PTEN	phosphatase and tensin homolog
RyR3	ryanodinový receptor 3
sER	sarkoplazmatické retikulum
SH2	Src (sarcoma) homology 2
SMAD	supressor of mothers against decapentaplegic
SMG	vrchní mezenterická ganglia

SRP	signal recognition particle
SSTR	somatostatinový receptor
T1DM	diabetes mellitus typu 1 / cukrovka typu 1
T2DM	diabetes mellitus typu 2 / cukrovka typu 2
TGFβ1	transformující růstový faktor β1
TGFβR	receptor pro transformující růstový faktor beta
UCN3	urokortin 3
V	žíla
VEGF	vaskulární endotelový růstový faktor
VGCC	napětově závislý Ca ²⁺ kanál
VIP	vazoaktivní střevní peptid

OBSAH

1	ÚVOD.....	1
2	ANATOMIE SLINIVKY.....	1
2.1	FUNKCE ENDOKRINNÍCH BUNĚK.....	3
2.1.1	α -BUŇKY.....	3
2.1.1.1	SEKRECE GLUKAGONU.....	4
2.1.1.2	FUNKCE GLUKAGONU.....	4
2.1.2	β -BUŇKY.....	5
2.1.2.1	SEKRECE INSULINU.....	5
2.1.2.2	FUNKCE INSULINU.....	6
2.1.3	γ -BUŇKY (PP-BUŇKY).....	7
2.1.3.1	SEKRECE PANKREATICKÉHO POLYPEPTIDU.....	8
2.1.3.2	FUNKCE PANKREATICKÉHO POLYPEPTIDU.....	8
2.1.4	δ -BUŇKY.....	8
2.1.4.1	SEKRECE SOMATOSTATINU.....	9
2.1.4.2	FUNKCE SOMATOSTATINU.....	10
2.1.5	ϵ -BUŇKY.....	10
2.1.5.1	SEKRECE GHRELINU.....	10
2.1.5.2	FUNKCE GHRELINU.....	10
2.2	NERVOVÁ SÍŤ.....	11
2.3	CÉVNÍ SÍŤ.....	12
2.4	IMUNITNÍ SYSTÉM.....	14
3	KOMUNIKACE MEZI ENDOKRINNÍMI BUŇKAMI.....	15
3.1	KOMUNIKACE PŘES „GAP JUNCTION“.....	15
3.2	PARAKRINNÍ KOMUNIKACE.....	16
3.3	JUXTAKRINNÍ KOMUNIKACE.....	17
3.4	KOMUNIKACE PŘES PRIMÁRNÍ ŘASINKY.....	18
3.5	KOMUNIKACE CÉVNÍ SÍŤÍ.....	18
3.6	KOMUNIKACE NERVOVOU SÍŤÍ.....	19
4	PATOLOGICKÉ ZMĚNY V KOMUNIKACI.....	19
4.1	DIABETES MELLITUS TYPU 1.....	19
4.2	DIABETES MELLITUS TYPU 2.....	21
5	ZÁVĚR.....	22
6	SEZNAM LITERATURY.....	23

1 ÚVOD

Slinivka (pankreas) je jediný orgán lidského těla s „duálním charakterem“. Má totiž jak exokrinní, tak endokrinní funkci. Exokrinně působí při produkci trávicích enzymů a neutralizační látky uhličitanu sodného a jejich sekreci do duodena. Součástí slinivky jsou také pankreatické (Langerhansovy) ostrůvky. Langerhansovy ostrůvky hrají v organismu zcela zásadní roli. Pomocí sekrece hormonů jako jsou insulin a glukagon udržují homeostázu glukózy. V této práci se budu zabývat endokrinní funkcí slinivky, konkrétně popíši rozdíly ve složení ostrůvků mezi člověkem a hlodavcem, mezibuněčnou komunikací v rámci jednoho Langerhansova ostrůvku a jeho patologiemi v kontextu s civilizačním onemocněním cukrovkou typu 1 a 2 (diabetes mellitus). Patologie zmíněného onemocnění je z různých důvodů způsobena nedostatkem insulinu. Když byla dysfunkce či ztráta insulin produkujících β -buněk Langerhansova ostrůvku identifikována jako příčina cukrovky a následně byl peptid insulin úspěšně izolován, mělo se za to, že byl nalezen lék na cukrovku. V průběhu posledních desetiletí se však ukazuje, že tato představa byla mylná a skutečnost je mnohem složitější. Proto bych se ve své bakalářské práci chtěla věnovat jednotlivým buněčným typům, jež se v ostrůvku nachází, a jejich vzájemné komplexní spolupráci. Právě narušení jejich křehké rovnováhy hraje klíčovou roli v rozvoji diabetu melitu zejména typu 2. Mým záměrem je poukázat na důležitou roli nejen β -buněk, ale i ostatních buněčných typů v rozvoji této patologie. Porozumění složité provázanosti a spolupráci buněk tvořící Langerhansovy ostrůvky by mohlo otevřít dveře možným terapeutickým cílům, hlavně v kritickém bodě rozvoje cukrovky typu 2 - prediabetu.

2 ANATOMIE SLINIVKY

S narůstajícím množstvím lidí trpících cukrovkou vzrostl i zájem o studium složení a funkční organizace pankreatických ostrůvků. Pro potenciální aplikaci primárních vědeckých poznatků také v aplikované medicíně je klíčová znalost odlišností mezi ostrůvky lidí a hlodavců, nejčastěji používaných zvířecích modelů.

Pankreatické ostrůvky tvoří maximálně čtyři objemová procenta celkového objemu pankreatu. Zbýlých 96-99 % má exokrinní funkci. Tyto ostrůvky mohou mít velmi variabilní tvar, od kruhového po naprosto nepravidelný. Výrazně se liší i jejich velikost, jež koreluje s počtem buněk. Lidské ostrůvky mají ~1500 buněk a ~50-500 μm v průměru (Olehnik et al. 2017), zatímco u hlodavců bylo naměřeno 100-200 μm (Dybala a Hara 2019).

V Langerhansově ostrůvku se nachází pět hlavních buněčných typů: α -, β -, δ -, γ - (nebo také PP) a ϵ -buňky. Všechny tyto endokrinní buňky produkují různé polypeptidové hormony.

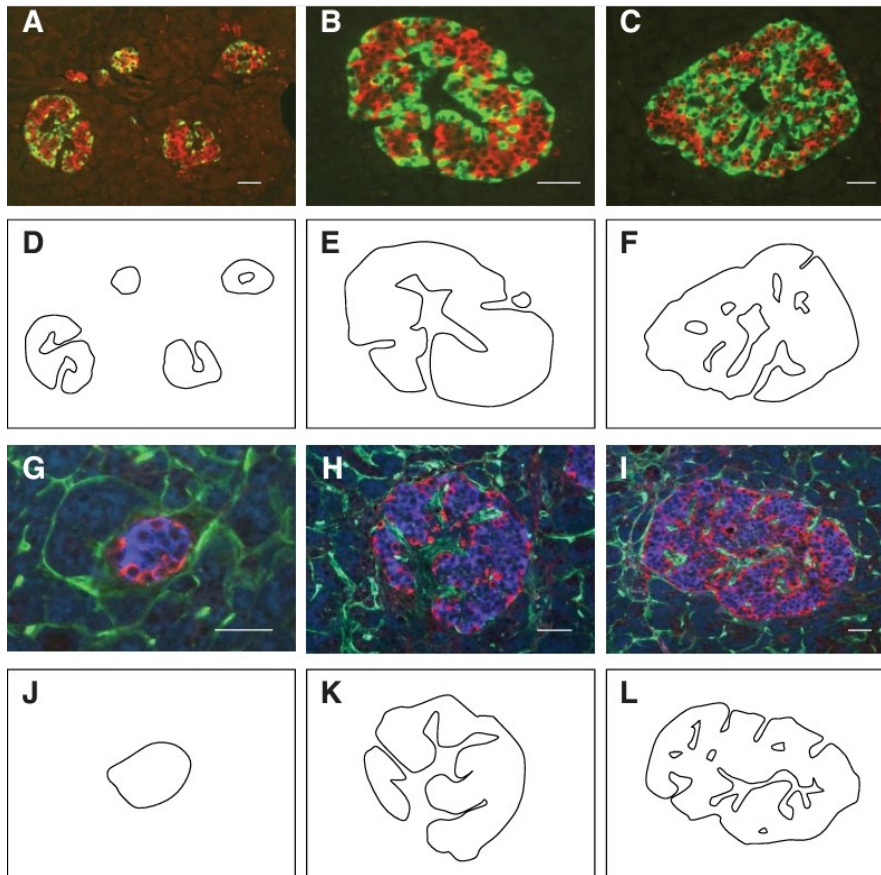
Zajímavý je také fakt, že hlodavčí ostrůvky mají v celém pankreatu více β -buněk (75-80 %) než lidé (55-75 %), kteří naopak oplývají více α -buňkami (tvoří 15-20 % u hlodavců a 30-45 % u lidí). Mnohem méně je γ - a δ -buněk (~10 %) a nejvzácnější jsou ϵ -buňky, jejichž počty se odhadují na <1 % z celé pankreatické populace (Brissova et al. 2005). Za zmínku stojí, že se v zadní části hlavy lidské slinivky nachází ostrůvky, kde 70 % ze všech endokrinních buněk tvoří γ -buňky. Tato oblast byla identifikována i u jiných savců, avšak její funkce zůstává neznámá (Quay 1957).

Lidské ostrůvky jsou více variabilní než hlodavčí v kontextu struktury a umístění buněčných typů v rámci ostrůvku. V hlodavčích pankreatických ostrůvcích se nachází β -buněčné „core“, α - a δ -buňky jsou uloženy na periferii.

Toto uspořádání u hlodavců bylo nazváno „mantle-core“ strukturou. Shluk β -buněk tvoří jádro („core“) uprostřed ostrůvku a ostatní buňky se nachází u okraje („mantle“) (Brissova et al. 2005). U lidí je architektura Langerhansových ostrůvků komplikovanější a nejasnější (Bosco et al. 2010). Ke studiu pankreatických ostrůvků se používají nejrůznější metody, od histochemie (Baskin 2015) přes imunochemii (Yalow a Berson 1960) až po elektronovou mikroskopii (Halban et al. 1982). Použití dané metody a značné individuální rozdíly v anatomii jednotlivců by mohly být důvodem vysoké variability výsledků.

Ostrůvek člověka, který netrpí cukrovkou, může mít 52-75 % β -buněk. Tento velký rozptyl v zastoupení β -buněk v ostrůvku se zdá být závislý na jeho velikosti. Pomocí peroxidázového barvení Langerhansových ostrůvků (alespoň 50 μm v průměru) ze sedmi dárců bylo naměřeno 59,9 % \pm 2,8 % β -buněk ve velkých ostrůvcích (177 \pm 10 buněk) a 74 % \pm 1,5 % β -buněk ve středně velkých ostrůvcích (Pisania et al. 2010). Tato data souhlasí s minulými výzkumy, jejichž výsledky poukazují na malý počet β -buněk a vysoký počet α -buněk ve velkých ostrůvcích (Rahier et al. 1983; Yoon et al. 2003).

V lidském pankreatickém ostrůvku bylo nalezeno několik různých architektonických typů. Malé ostrůvky (40-60 μm v průměru) mají většinou hlodavčí „mantle-core“ architekturu. U větších byly vyzorovány komplexnější struktury, jejichž vznik přímo souvisí s krevním zásobením cévními kapilárami. Kapiláry malých a hlodavčích pankreatických ostrůvků obklopují ostrůvek, zatímco u velkých je potřeba, aby jím kapiláry procházely. Nejnovější teorie tedy postulují, že lidské střední a velké ostrůvky se skládají do třívrstevných epiteliálních desek, kde dvě vrstvy α -buněk obklopují jednu vrstvu β -buněk. Rozdílné zastoupení endokrinních buněk a strukturu Langerhansových ostrůvků u člověka v závislosti na velikosti znázorňuje následující obrázek (Obr. 1). Se vzrůstající velikostí ostrůvku stoupá množství α -buněk obklopujících vnitřní populaci β -buněk. Takové uspořádání podporuje komunikaci parakrinní signalizací mezi α - a β -buňkami a zároveň nepřerušuje kontinuum střední β -buněčné vrstvy (Bosco et al. 2010). U myši převládá komunikace mezi homologními typy buněk (Cabrera et al. 2006). Jelikož dnes již víme, že α -buňky stimulují β -buňky k výlevu inzulinu za vysoké glykémie (Huypens et al. 2000), je pravděpodobné, že lidské ostrůvky jsou více citlivé ke glukóze než myši právě díky těmto vysoce specializovaným strukturám (Henquin et al. 2006). Tento model architektury lidských ostrůvků dále potvrzují studie, kde podobné struktury byly nalezeny i v myších obézních, diabetických, březích či se zánětem. Jmenované stavy se vyznačují právě vyššími požadavky na inzulin (Kim et al. 2009).



Obr. 1. Organizace lidského Langerhansova ostrůvku. A-C: barveno pro β -buňky (červeně) a α -buňky (zeleně). G-I: barveno pro β -buňky (modře), α -buňky (červeně) a CD34 značící cévy (zeleně). D-F a J-L: obrysy endokrinní tkáň (Olehnik et al. 2017).

2.1 FUNKCE ENDOKRINNÍCH BUNĚK

Endokrinní buňky pankreatu mají jeden společný cíl: pomocí syntézy a sekrece svých peptidových hormonů udržovat fyziologickou rovnováhu organismu. O β -buňkách toho dnes víme nejvíce, jelikož byly identifikovány jako zdroj insulinu, a o kterých se v minulosti nesprávně mluvilo jako o původcích cukrovky.

2.1.1 α -BUŇKY

α -buňky produkují glukagon, což je 29 aminokyselin dlouhý peptid (Bromer et al. 1957) syntetizovaný z dlouhého prekurzoru nazývaného preproglukagon (Han et al. 1986). Enzym prohormon konvertáza 2 (PC2), jenž je přednostně exprimován v α -buňkách, má na starost sestřížení preproglukagonu na glukagon a velký proglukanový fragment (Furuta et al. 2001).

L-buňky střeva, konkrétně lačnicku, kyčelníku a tlustého střeva, taktéž produkují preproglukagon, ale zde je sestřížen prohormon konvertázou 1 (PC3 nebo také PC1/3) na „glucagon-like peptide 1“ (GLP-1), GLP-2, glycentin a oxyntomodulin (Rouillé et al. 1997).

2.1.1.1 SEKRECE GLUKAGONU

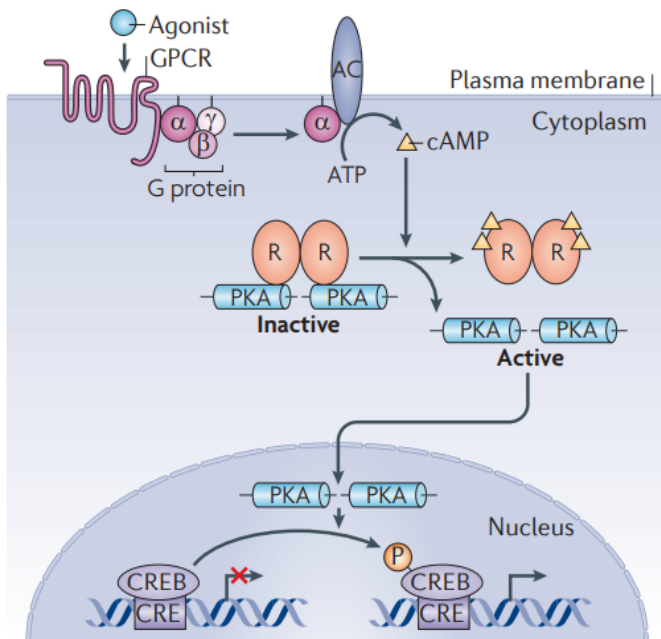
Glukagon je vyléván do krve v odpovědi na nízkou hladinu glykémie, na dlouhodobé hladovění (vyznačující se vyšší hladinou aminokyselin a mastných kyselin v krvi) nebo na fyzickou námahu. Naopak hyperglykémie a GLP-1 jeho výlev inhibuje. Jeho sekrece je regulována jak endokrinními, tak parakrinními a nervovými drahami.

Exocytóze váčků s glukagonem předchází série signálů, jež vede k depolarizaci α -buněčné membrány. Pankreatická α -buňka importuje glukózu z krve pomocí GLUT1 transportérů a transformuje ji na adenosin trifosfát (ATP). Pokud poklesne hladina glukózy v krvi, sníží se její hladina i uvnitř buňky. Následkem tohoto jevu se sníží i koncentrace ATP v buňce, což mírně inhibuje ATP dependentní K^+ kanál, jež se uzavře. Koncentrace iontů K^+ převládá uvnitř buňky a jeho pozitivním nábojem je membrána α -buňky částečně depolarizována. Depolarizace otevírá napětově závislé Ca^{2+} kanály typu N (Rorsman et al. 1989), které ji posílí a otevrou se napětově závislé Na^+ kanály. Vtok Na^+ iontů do buňky signalizuje výlev dalších Ca^{2+} iontů z endoplazmatického retikula. Zvýšená koncentrace Ca^{2+} aktivuje „soluble N-ethylmale-imide-sensitive factor-attachment protein receptors“ (SNARE) proteinové komplexy na váčcích a plazmatické membráně α -buňky a tím zprostředkuje exocytózu. Repolarizaci buňky následně zajišťují napětově závislé K^+ kanály a Na^+/K^+ ATPáza. Druh napětově závislého K^+ kanálu repolarizující membránu závisí na druhu organismu. Jsou to buď Ca^{2+} dependentní (také pomalé či „rectifying“), nebo A-proudové kanály (Müller et al. 2017)*.

2.1.1.2 FUNKCE GLUKAGONU

Glukagon hraje klíčovou roli při udržování konstantní hladiny glukózy v období hladovění pomocí signálu k aktivaci glykogenolýzy a glukoneogeneze v játrech. Účinkuje přes glukagonový receptor (transmembránový receptor sedmkrát procházející membránou asociovaný s G-proteinem) nacházející se zejména na membránách hepatocytů (Svoboda et al. 1994), ale i dalších buněk včetně β -buněk.

Glukagon v hepatocytech aktivuje glukoneogenezi díky signální dráze trimerních (Obr. 2) i monomerních G-proteinů. Obě tyto dráhy vedou k aktivaci „cAMP response“ elementů (CRE), které jsou poblíž promotoru pro cílové geny (Altarejos a Montminy 2011)*. Cílové geny zahrnují např. fosfoenolpyruvát karboxylázu (Uebi et al. 2010) a glukóza-6-fosfát fosfatázu (Wynshaw-Boris et al. 1986). Inhibice glykogeneze probíhá přes inaktivaci glykogen syntázy její fosforylací. Protein kináza A (PKA) je rovněž aktivována zvýšenou koncentrací cyklického adenosin monofosfátu (cAMP) v buňce a fosforyluje glykogen syntázu na alosterických místech (Camici et al. 1984). Tím výrazně podporuje její inaktivaci.



Obr. 2 Signální dráha glukagonového receptoru, který je spřažený s trimerním G-proteinem (GPCR). Glukagon (agonist) se váže na svůj receptor, čímž se aktivuje G-protein. α podjednotka stimuluje adenylyl cyklázu (AC) k produkci cyklického adenosin monofosfátu (cAMP), který váže regulační podjednotky (R) protein kinázy A (PKA), jež disociují od enzymu. Ten se stává aktivním a translokuje do jádra, kde fosforyluje „cAMP-responsive element (CRE)-binding protein“ (CREB). Následkem je transkripce genů, které mají CRE element (Altarejos a Montminy 2011)*.

2.1.2 β -BUŇKY

Jsou nejdéle známým pankreatickým buněčným typem a secernují hormon insulin, jenž byl prvním objeveným peptidovým hormonem. Insulin se skládá z dvou aminokyselinových řetězců A a B spojených disulfidickými vazbami. „A“ řetězec je složen z 21 aminokyselin a „B“ ze 30. Tyto řetězce propojují dva disulfidické můstky na pozicích A7-B7 a A20-B19. Řetězec A je navíc intramolekulárně propojen dalším disulfidickým můstkem na pozici A6-A11 (Ryle et al. 1955). První již peptidový prekurzor insulinu se nazývá preproinsulin, který se skládá z proinsulinu (insulin s neodštěpeným C-peptidem), na jehož N-konci je připojeno 24 hydrofobních aminokyselin (Shields 1981). Tento hydrofobní signál je rozpoznán „signal recognition particle“ (SRP), která zprostředkovává kotranslační translokaci preproinsulinu do drsného endoplazmatického retikula. Zde je okamžitě odstřižena hydrofobní signální sekvence signální peptidázou (Patzelt et al. 1978) a z peptidu se stává proinsulin. Ten je v endoplazmatickém retikulu skládán za pomoci chaperonů (např. thiolové reduktázy). Složený proinsulin dále postupuje sekretonickou drahou do Golgiho aparátu a nematurovaných váčků. V nich je sestřižen prohormon konvertázou na insulin a C-peptid. Oba produkty jsou spolu s dalšími molekulami skladovány v sekretonických granulích (Orci et al. 1985).

Tvorba insulinu je převážně závislá na hladině glukózy v krvi. Její zvýšené množství je nutné pro stabilizaci insulinové mRNA (Welsh et al. 1985).

2.1.2.1 SEKRECE INSULINU

Aby mohly β -buňky pohotově reagovat na změny glykémie, obklopují kapiláry, které jsou v endokrinní tkáni větší a mají asi desetkrát více fenestrací než kapiláry exokrinní tkáně. Výhodou zvýšeného množství fenestrací je rychlá difuze insulinu do krve (Henderson a Moss 1985). Cesta k výlevu insulinu začíná u rozpoznání hladiny glykémie. Pankreatické β -buňky mají nízkoafinitní a vysokoafinitní GLUT1 transportéry (hlodavci GLUT2), pomocí nichž zvýšená koncentrace

glukózy difunduje dovnitř buněk (Orci et al. 1989). Po vstupu do buňky je glukóza fosforylována glukokinázou. Tento enzym sice není tak rychlý jako známá hexokináza (i když patří do její rodiny), ale za to není inhibován svým produktem, což jí umožňuje fungovat i při vysokých koncentracích jejího substrátu (Meglasson a Matschinsky 1986)*. Dále je princip výlevu insulínu podobný sekreci glukagonu. Při vysoké hladině glukózy v β -buňce se jejím metabolismem zvedá koncentrace ATP, na niž reaguje ATP dependentní K^+ kanál a uzavírá se. To způsobí depolarizaci, která otevírá napětově závislé Ca^{2+} kanály typu L (Wiser et al. 1999) a následně napětově závislé Na^+ kanály. Množství Ca^{2+} iontů v cytoplazmě je signálem pro SNARE komplexy, jež zprostředkovávají exocytózu váček s insulínem.

Sekrece insulínu je dvoufázová. Výše popsanou signální drahou se vylévá „readily releasable pool“ insulínu (pouze asi 12 % sekretonických granulí), který je připraven v těsné blízkosti cílové membrány. Jeho výlev je nazýván první fází. Ta nastává okamžitě po vtoku Ca^{2+} iontů do buňky a trvá cca 10 minut (Olofsson et al. 2002). Následuje druhá fáze, která nemá tak vysoké maximum koncentrace insulínu, ale dlouhodobě udržuje jeho koncentraci v krvi pravidelnými pulzy (Eddlestone et al. 1985). Váčky druhé fáze dostaly označení „reserve pool“ a před prvotním impulsem k výlevu (první fázi) jsou lokalizovány hlouběji v cytoplazmě. Váčky „reserve poolu“ jsou během první fáze rekrutovány k místu výlevu, avšak jejich mechanismus exocytózy zatím nebyl objasněn (Ohara-Imaizumi et al. 2007).

Mnoho detailů ohledně dvoufázového výlevu insulínu zůstává tajemstvím, ale jeho studium je čím dál tím důležitější, jelikož ztráta první fáze sekrece je stav nazývaný prediabetes (Fujita et al. 1975).

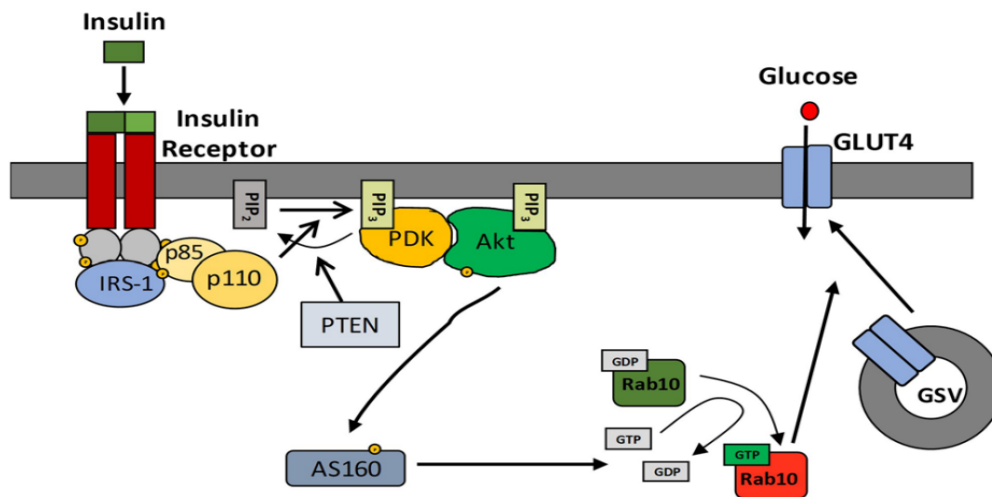
2.1.2.2 FUNKCE INSULINU

Mezi tkáně citlivé k insulínu, které mají na svých membránách insulinový receptor, patří např. jaterní, nervová, svalová a tuková tkáň (Fantin et al. 1999).

Centrální nervová soustava v reakci na tento hormon reguluje chuť k jídlu a energetický výdej. Po registraci insulínu se v hypotalamu snižuje exprese neuropeptidu Y a „agouri-related“ proteinu, což jsou orexigenní molekuly (Obici et al. 2002) a zároveň se zvedá exprese pro-opiomelanokortinu, který je anorexigenní (Joly-Amado et al. 2012). Odpověď centrální nervové soustavy na insulín zahrnuje také potlačení glukoneogeneze (Diggs-Andrews et al. 2010) a aktivaci termogeneze v hnědé tukové tkáni (Sanchez-Alavez et al. 2011).

Ve svalové, jaterní a tukové tkáni insulín reguluje jejich odběr glukózy z krve. Tohoto efektu docílí pomocí tzv. GLUT4 translokace, což je proces inkorporace GLUT4 transportérů do plazmatické membrány těchto tkání (Suzuki a Kono 1980).

Insulinový receptor patří do skupiny receptorových tyrosin kináz růstových faktorů (Yu et al. 1987). Tato skupina receptorů je velmi konzervovaná a její členové často regulují významné dlouhodobé buněčné procesy jako je diferenciaci a buněčné dělení. Už jen příslušnost insulinového receptoru k této skupině vypovídá o jeho nezbytné roli v organismu.



Obr. 3 Schéma signální dráhy ústící v GLUT 4 translokaci. Insulinový receptor je tyrosinkináza, která se dimerizuje a autofosforyluje po vazbě insulínu. Takto aktivovaný receptor rekrutuje a fosforyluje „insulin receptor substrate 1“ (IRS-1) na jeho tyrosinových zbytcích, na něž se pak může vázat dimerická kináza fosfatidylinositol trisfosfátu (PIP₃) pomocí SH2 domén na své p85 podjednotce. Kináza PIP₃ katalyzuje fosforylací fosfatidylinositol bisfosfátu (PIP₂) na PIP₃ u cytoplazmatické membrány, což může být vráceno pomocí „phosphatase and tensin homolog“ (PTEN) fosfatázy. Na to reaguje na PIP₃ dependentní kináza (PDK) fosforylací a aktivací protein kinázy B (Akt). Aktivovaná Akt fosforyluje a inaktivuje GTPázu aktivující protein (GAP) pro Rab10 (AS160), což umožní kontinuální aktivaci Rab10, který hraje hlavní roli při přemísťování váčků s GLUT4 k plazmatické membráně a vystavení GLUT4 na buněčný povrch (Carmichael et al. 2019).

Translokace GLUT4 se docílí pomocí signální dráhy začínající vazbou insulínu na insulinový receptor a jeho autofosforylací. Zde se vážou „scaffold“ adaptérové proteiny, které tvoří komplexy pod cytoplazmatickou membránou. Tím se aktivují kinázy PIP₃, jež transformují fosfatidylinositol bisfosfát (PIP₂) na fosfatidylinositol trisfosfát (PIP₃). PIP₃ aktivuje další kinázy a jejich substráty, které hrají zásadní roli v přesunu váčků s GLUT4 na cytoplazmatickou membránu (Obr. 3) (Carmichael et al. 2019).

2.1.3 γ -BUŇKY (PP-BUŇKY)

„Pancreatic polypeptide“ (PP)- neboli γ -buňky jsou další důležitou součástí pankreatické endokrinní tkáně. Produkují pankreatický polypeptid (PP), který má 36 aminokyselin, a patří do stejné rodiny Y-polypeptidů jako např. neuropeptid Y a peptid YY (Tatemoto 1982). PP v krvi cirkuluje hlavně jako dimer. Jeho hlavním účelem je inhibice sekrece enzymů, bikarbonátu a vody ze slinivky do střeva. Potlačuje sekreci žluči, peristaltické stahy střev a dle dávky stimuluje či inhibuje sekreci žaludeční kyseliny (Lin et al. 1977). Všechny tyto účinky mají za následek pozvolný růst hladiny živin v krvi.

PP však působí i lokálně na okolní endokrinní tkáň, inhibuje zde výlev glukagonu z α -buněk u myši (Aragón et al. 2015). Přispívá také k udržování glykémie, protože v hepatocytech reguluje expresi insulinových receptorů (Seymour et al. 1996).

Výlev pankreatického polypeptidu je dvoufázový, stejně jako výlev inzulínu, a je zvláště asociován s přijímáním proteinové či tučné potravy (Solomon 1985)*.

2.1.3.1 SEKRECE PANKREATICKÉHO POLYPEPTIDU

První fáze výlevu pankreatického polypeptidu z γ -buněk je čistě závislá na cholinergním signálu X. hlavového nervu (*n. vagus*) (Schwartz et al. 1978). Druhá fáze se zdá být regulována detekcí proteinů (Wilson et al. 1978), lipidů (Adrian et al. 1978) a sacharidů (Marco et al. 1978) v gastrointestinálním traktu. Sekrece PP je také pod kontrolou dalších hormonů, např. somatostatin funguje jako její inhibitor (Marco et al. 1977) a cholecystokinin jako stimulant (Adrian et al. 1977). Koncentrace PP se v krvi zvyšuje při hypoglykémii, a naopak snižuje při hyperglykémii (Floyd et al. 1977).

Přesná signální dráha vedoucí k výlevu PP zůstává neodhalena. Jedním z důvodů může být vysoká podobnost Y-peptidů, tudíž konstrukce specifické protilátky pro „enzyme-linked immunosorbent assay“ (ELISA) je komplikovaná a protilátky často váží i ostatní polypeptidy z této rodiny. Dalším problémem při stanovení signální dráhy je velmi nízký počet γ -buněk ve slinivce (Saito et al. 2022).

2.1.3.2 FUNKCE PANKREATICKÉHO POLYPEPTIDU

Všechny Y-peptidy jsou přirozenými ligandy Y-peptidových receptorů, avšak PP má největší afinitu k Y4 receptoru (Saito et al. 2022). Y4 receptory se nachází převážně v periferních tkáních, ale část z nich lze najít i v mozku (Bard et al. 1995). Tyto receptory jsou součástí anorexigenní dráhy regulující chuť k jídlu a výdej energie (Tasan et al. 2009). Spolu s Y2 receptory mají též vliv na úzkost, depresi a modulaci emocionálních reakcí. Zde na Y4 receptory působí, kromě pankreatického polypeptidu, i neuropeptid Y (Painsipp et al. 2008).

Ve slinivce se PP chová insulinostaticky (Zhu et al. 2023)*, inhibuje sekreci glukagonu (Aragón et al. 2015) i somatostatinu (Kim et al. 2014). Ukazuje se, že pankreatický polypeptid spolu s neuropeptidem Y chrání β -buňky před poškozením DNA a následnou apoptózou (Khan et al. 2017).

Nedávný výzkum naznačuje, že γ -buňky mohou transdiferenciovat do β -buněk. Insulin secernující β -buňky, které pochází z γ -buněčné linie, mají omezenou Ca^{2+} excitabilitu v reakci na glukózu a nachází se ve větším počtu u pacientů s cukrovkou typu 1 (Fukaishi et al. 2021).

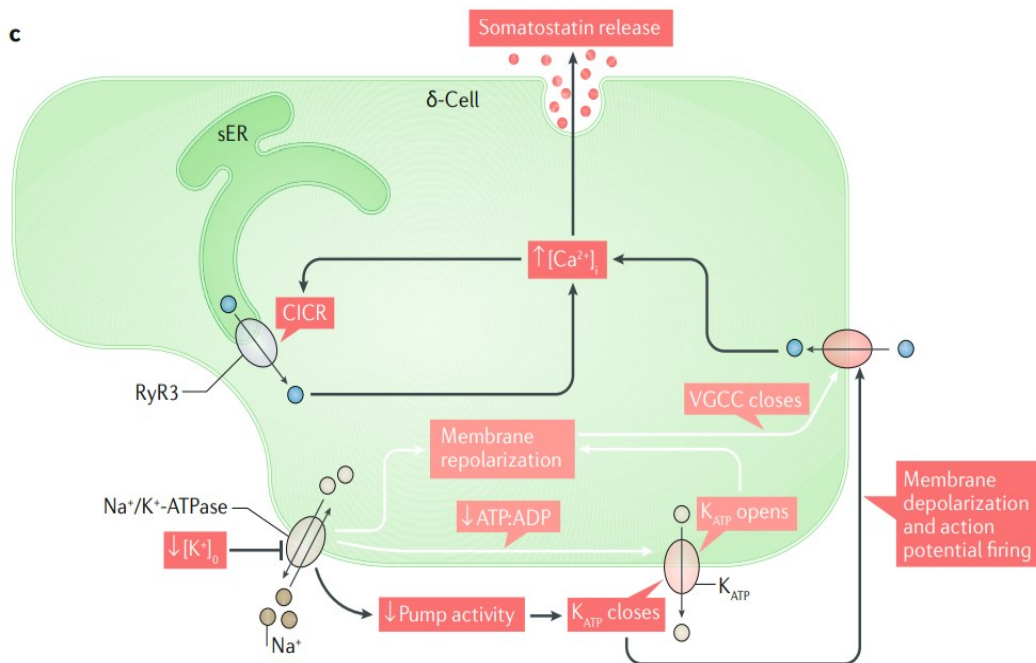
2.1.4 δ -BUŇKY

δ -buňky jsou třetím nejčastějším buněčným typem, jež se nachází v endokrinním pankreatu. Produkují hormon somatostatin, který parakrinně zodpovídá za regulaci výlevu inzulínu a glukagonu v odpovědi na příjem živin (Hauge-Evans et al. 2009). Mají specifickou morfologii podobnou neuronu s mnoha výběžky, díky kterým mohou interagovat jak s α -, tak s β -buňkami (Zhang et al. 2007).

2.1.4.1 SEKRECE SOMATOSTATINU

Somatostatin vzniká z preprosomatostatinu (116 aminokyselin dlouhý peptid), který se v endoplazmatickém retikulu štěpí na prosomatostatin. Ten postupuje Golgiho aparátem a je nakládán do váčků, kde z prohormonu vzniká somatostatin-14 (14 aminokyselin dlouhý) a somatostatin-28 (28 aminokyselin dlouhý). V krevním oběhu existuje somatostatin v oxidované cyklické formě, jež uskutečňuje jeden disulfidický můstek. Somatostatin-14 je více abundantní v nervovém systému, avšak v různých částech mozku se poměry obou forem mohou lišit. Též je přítomen v Langerhansových ostrůvcích. Somatostatin-28 je preferenčně secernován mukózními D-buňkami trávicího traktu (Tulassay 1998)*.

Výlev somatostatinu probíhá podobně jako výlev insulinu, avšak výlev Ca^{2+} z endoplazmatického retikula hraje významnější roli. δ -buňky odpovídají sekreci somatostatinu na zvýšenou hladinu glukózy (obdoba signální dráhy sekrece insulinu) či hypokalémii (Zhang et al. 2007) (Obr. 4), jež je důsledkem výlevu insulinu (Rorsman a Huisling 2018).



Obr. 4 Schéma zobrazuje výlev somatostatinu stimulovaný hypokalémií. Snížená aktivita Na^+/K^+ ATPázy vede k depolarizaci, otevření Ca^{2+} napěťově závislých kanálů typu R a vtoku Ca^{2+} iontů do buňky. Ty zde otevírají RyR3 Ca^{2+} kanály, jež amplifikují Ca^{2+} signál, a dochází k exocytóze váčků se somatostatinem (Rorsman a Huisling 2018). Legenda: CICR – Ca^{2+} -induovaný výlev Ca^{2+} , VGCC - napěťově závislý Ca^{2+} kanál, RyR3 – ryanodinový receptor 3, sER – sarkoplazmatické retikulum.

Dále byly na membránách δ -buněk nalezeny receptory pro glukagon, GLP-1, glutamát a grehlin (Adriaenssens et al. 2016). Tyto buňky tedy integrují endokrinní, parakrinní, nutriční i nervové signály (Gao et al. 2021)*.

2.1.4.2 FUNKCE SOMATOSTATINU

Hlavní funkcí tohoto hormonu je inhibice výlevu insulínu a glukagonu. Tím zajišťuje rovnoměrnou sekreci těchto regulátorů glykémie. Pokud somatostatin a jeho inhibiční účinek chybí, sekrece insulínu a glukagonu je nepřiměřená a koncentrace glukózy v krvi kolísá (Hauge-Evans et al. 2009).

Somatostatin uskutečňuje své inhibiční vlastnosti přes somatostatinový receptor (SSTR). Na membránách lidských β -buněk to jsou SSTR1, SSTR2, SSTR3 a SSTR5 (Benner et al. 2014) na rozdíl od myších, kde inhibiční účinek zprostředkovává pouze SSTR3. SSTR2 je zodpovědný za integraci inhibičního signálu u α -buněk jak lidských, tak myších (Adriaenssens et al. 2016). SSTR je sedmkrát membránou procházející receptor spřažený s G-proteinem, ale otázka dalšího postupu signálu a reakce na něj nemá jednoznačnou odpověď. Jsou minimálně dva možné způsoby, jak může G-protein působit. Buď inhibiční alfa podjednotka snižuje koncentraci cAMP nebo je G-protein spřažen s „inwardly rectifying“ K^+ kanálem, přičemž následkem je hyperpolarizace, nebo inhibuje napětově závislé Ca^{2+} kanály či kombinace vyjmenovaných odpovědí (Hsu et al. 1991).

I samotné δ -buňky mají na svém povrchu vystavené SSTR1 a SSTR3, což umožňuje autokrinní negativní zpětnou vazbu, která zabraňuje nekontrolovanému výlevu somatostatinu (Adriaenssens et al. 2016).

2.1.5 ϵ -BUŇKY

Z endokrinních buněčných typů pankreatických ostrůvků byly ϵ -buňky a jejich hormon ghrelin objeveny jako poslední. Tyto buňky nejsou jediným zdrojem ghrelu, u dospělého člověka jsou nejvýraznějšími producenty tohoto hormonu buňky žaludku, naopak během prenatálního vývoje secernují ϵ -buňky ghrelinu nejvíce. Po narození se jejich počet graduálně snižuje a hlavní roli v produkci ghrelu přebírají buňky žaludku (Kojima et al. 1999).

2.1.5.1 SEKRECE GHRELINU

Ghrelin obsahuje 28 aminokyselin a je produkován z jeho 117 aminokyselin dlouhého prekurzoru preproghrelu. Ten je katalyticky štěpen na signální peptid, ghrelin a obestatin. Ghrelin se v krevním oběhu může nacházet buď v aktivní acylované formě, kde je na serinu 3 kovalentně vázána oktanová kyselina, nebo ve formě neaktivní, u které není serin na třetí pozici modifikován (Kojima et al. 1999). Acylace ghrelu je zcela zásadní pro jeho schopnost vázat svůj „growth hormone secretagogue“ receptor (GHS-R) a provádí ji ghrelin O-acyltransferáza (Yang et al. 2008).

2.1.5.2 FUNKCE GHRELINU

Acylovaný ghrelin (dále jen ghrelin) je důležitý regulátor funkcí ostatních buněčných typů Langerhansova ostrůvku. Po administraci ghrelu se v krvi zvyšuje hladina glukózy a zároveň snižuje koncentrace insulínu u lidí i hlodavců (Broglia et al. 2003; Dezaki et al. 2004). Při delecii ϵ -buněk se naopak zvyšuje senzitivita β -buněk ke glukóze (Dezaki et al. 2004). Těchto účinků ϵ -buňka dosahuje několika způsoby. Jednak aktivací GHS-R spřaženého s G-proteinem přímo

v β -buňkách, na níž navazuje snížení koncentrace cAMP v buňce, a jednak stimulací γ - a δ -buněk, které reagují výlevem svých příslušných hormonů, jejichž následkem je potlačení výlevu insulínu z β -buněk (Adriaenssens et al. 2016). Na druhou stranu obě formy ghrelínu podporují proliferaci β -buněk a potlačují jejich apoptózu (Granata et al. 2007). Ghrelin je velmi silný orexigenní hormon a stimuluje sekreci růstového hormonu z hypofýzy (Kojima et al. 1999).

Identifikace účinků neacylované formy ghrelínu (desacylghrelínu) se zdá být v nedohlednu. Některé studie poukazují na to, že desacylghrelin stimuluje chuť k jídlu u myši, avšak s krátkodobějším efektem než ghrelin (Toshinai et al. 2006). Jiné hlásí naprosto opačné výsledky, desacylghrelin snižuje chuť k jídlu u myši a potkanů a chová se anorexigenně (Asakawa 2005). U kuřat nebyly vyzkoušeny žádné účinky na apetit (Tachibana et al. 2011) a v neposlední řadě u karase zlatého výsledky napovídají, že desacylghrelin eliminuje účinky ghrelínu (Matsuda et al. 2006). Jelikož receptor pro desacylghrelin zatím není znám, je nemožné posoudit, zdali lze tato různá pozorování přisoudit pouze desacylghrelínu, jiným molekulám či jejich spolupráci.

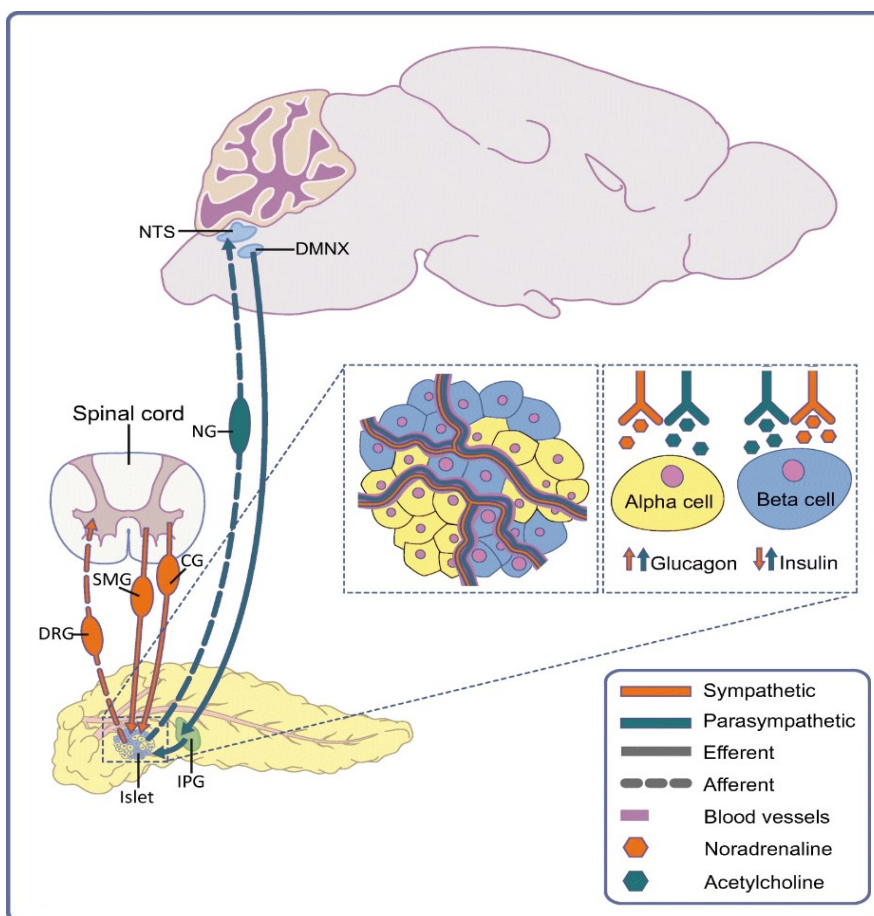
2.2 NERVOVÁ SÍŤ

Fakt, že α - a β -buňky reagují na koncentraci glukózy v krvi výlevem svých příslušných hormonů, je dlouhodobě známý. V posledních letech vyvstává na povrch důležitá role nervové sítě při regulaci glykémie (Obr. 5). Langerhansovy ostrůvky jsou hustě inervovány jak sympatickými, tak parasympatickými nervovými vlákny (Woods a Porte 1974)*.

Přesná anatomie nervové sítě, a tedy i její role v regulaci endokrinní tkáně, je druhově specifická. Lidské pankreatické ostrůvky nejsou tak hustě parasympaticky inervovány, jako myši (Rodriguez-Diaz et al. 2012). Tento jev není překvapivý vzhledem k rozdílné architektuře a velikosti ostrůvků. Parasympatické nervové synapse byly u myši nalezeny v těsném kontaktu s β -buňkami nacházejícími se ve středu ostrůvku, zatímco u lidí parasympatická vlákna jen velmi zřídka sahají až k β -buňkám (Rodriguez-Diaz et al. 2012).

Sympatické nervové synapse v lidských pankreatických ostrůvcích se nachází na buňkách hladké svaloviny cévních stěn, což poukazuje na jejich roli v regulaci průtoku krve ostrůvkem. U myši jsou sympaticky inervovány převážně α -buňky (Rodriguez-Diaz et al. 2012). Od tohoto modelu se však liší jiná studie, jež poskytuje důkazy o podobnosti lidské a myši sympatické inervace. Zde byly nalezeny sympatické nervové synapse ve středech Langerhansových ostrůvků u obou druhů (Chiu et al. 2012). Z těchto nervových zakončení se vylévá noradrenalin, neuropeptid Y a galanin. Na α -buňky působí noradrenalin přes β_2 -adrenergní receptory stimuluje výlev glukagonu. Naopak β -buňky přijímají signál α_2 -adrenergním receptorem, který potlačuje sekreci insulínu (Thorens 2011)*.

Výlev insulínu je stimulován parasympatickými vlákny (*n. vagus*). Tento efekt zprostředkovává nejen acetylcholin, ale i další neuropeptidy jako „vasoactive intestinal polypeptide“ (VIP), „pituitary adenylate cyclase activating polypeptide“ (PACAP) a „gastrin-releasing peptide“ (GRP) (Thorens 2011)*. Parasympatická vlákna jsou zodpovědná za první fázi výlevu insulínu (Balkan a Li 2000), jež nastává ještě před zvýšením koncentrace glukózy v krvi (Berthoud et al. 1981)*. VIP, PACAP a GRP stimuluje i výlev glukagonu z α -buněk (Ahrén a Falck 1991; Bloom et al. 1983; Filipsson et al. 1997).



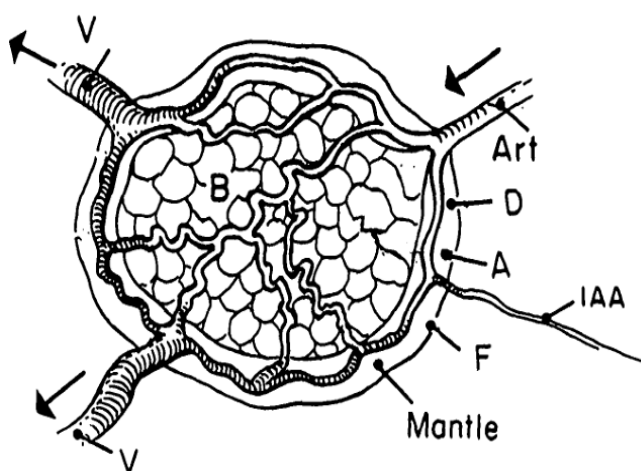
Obr. 5 Sensorická a autonomní inervace pankreatických ostrůvků. Ostrůvky (Islet) jsou inervovány eferentními (plně čáry) i aferentními (přerušované čáry) větvemi sympatického (oranžově) a parasympatického (zeleně) autonomního nervového systému. Sympatická vlákna vedou z předního míšního rohu. Těla těchto neuronů jsou v celiakálních (CG) a vrchních mezenterických (SMG) gangliích. Tato vlákna vedou podél cév do ostrůvku a z axonových terminálů uvolňují noradrenalin, jež stimuluje výlev glukagonu z α -buněk pomocí vazby na β -adrenergní receptory a inhibuje výlev insulinu z β -buněk přes aktivaci na jejich α_2 -adrenergních receptorů. Aferentní sympatická vlákna mají svá těla uložena v dorzálních kořenových gangliích (DRG) a vedou z míšních lamin I a IV. Eferentní parasympatická vlákna vedou z dorzálního motorového jádra X. hlavového nervu (DMNX) a inervují intrapancreatická ganglia (IPG), kde se přepojují. Následující cholinergní neurony stimuluji výlev glukagonu z α -buněk a umocňují sekreci insulinu z β -buněk díky aktivaci jejich acetylcholinových muskarinových receptorů. Pseudounipolární aferentní parasympatické neurony mají svá těla uložena v nodózním gangliu (NG) a jejich axonové terminály jsou lokalizovány v pankreatickém ostrůvku a jádru solitárního traktu (NTS). Při hypoglykémii se zvyšuje frekvence excitace sympatických vláken, která inhibuje sekreci insulinu, zatímco zvýšená aktivita sympatického a parasympatického systému stimuluje výlev glukagonu (Faber et al. 2020).

2.3 CÉVNÍ SÍŤ

I přes to, že endokrinní část pankreatu představuje pouze 2% hmoty z celého orgánu, přijímá 15-20 % krevního zásobení (Lifson et al. 1980). Pankreatické ostrůvky mají speciální cévní systém, jehož anatomie závisí na velikosti konkrétního

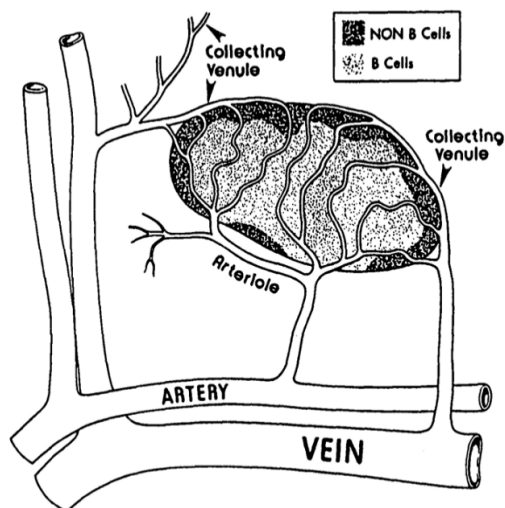
ostrůvku. Díky vysoké hustotě fenestrací v kapilárách jsou ostrůvky obtékány krví, což dovoluje rychlou výměnu živin a hormonů. Dle velikosti je každý Langerhansův ostrůvek zásobován jednou až pěti tepnami. Venózní krev odtéká jednou až šesti odvodnými žilami (Murakami a Fujita 1992).

Informace o anatomii cévního systému a toku krve endokrinní tkáně pankreatu se velmi liší. Existují však tři základní modely průtoku krve myším ostrůvkem, které se navzájem nevylučují. První model říká, že krev teče z vnějšího okraje do středu (Obr. 6). Počítá s klasickou „mantle-core“ anatomí myšího pankreatického ostrůvku, kde jsou α -buňky rozmístěny po obvodu a β -buňky shluknuty ve prostřed. Je zde možnost vlivu sekretů insulin neprodukujících buněk na β -buňky (Murakami a Fujita 1992; Ohtani et al. 1986; Ohtani 1983; Zhou a Gao 1995; Miyake et al. 1992; Fujita 1973; Ali 1984).



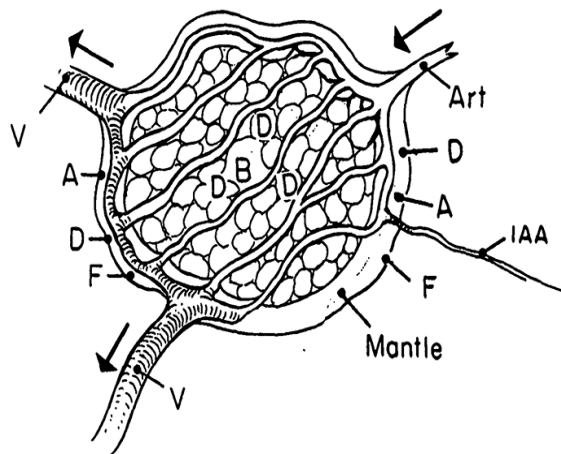
Obr. 6 První model. Na obrázku lze vidět hlodavčí pankreatický ostrůvek. Arteriální kapiláry (Art) zásobují buněčné typy nacházející se na periferii (Mantle). Zde se aferentní cévy větví. Krev dále teče hlouběji do středu ostrůvku, kde jsou shromážděny β -buňky (B), tok krve tedy směřuje od okraje ke středu. α - (A), γ - (F) a δ - (D) buňky jsou prokrveny jako první. Eferentní venózní kapiláry (V) vychází z periferie. Ostatní živočišné druhy (pes, morče, prase, kráva, člověk) vykazují smíšenou strukturu. Aferentní cévy vstupují do periferie či rovnou do středu ostrůvku. Jelikož u těchto druhů jsou α - a δ -buňky rozptýleny po ostrůvku, je možné, že i tak jsou prokrveny jako první (Brunnicardi et al. 1996). Intraostrůvková přírodní tepna (IAA).

Druhý model je přesným opakem prvního (Obr. 7). Dle tohoto modelu jsou nejdříve prokrveny insulin produkující β -buňky ve středu ostrůvku, následuje zásobení periferie a jejich buněčných typů (převážně α - a δ -buňky) (Bonner-Weir a Orci 1982).



Obr. 7 Druhý model. Znázorňuje směr toku krve ze středu k periferii (β -buňky světle, ostatní buněčné typy tmavě). Nejdříve jsou zásobeny β -buňky, následují α -buňky a nakonec δ -buňky. Aferentní tepénky (Arteriole) vstupují do středu ostrůvku mezerou v periferii. Arteriální krví jsou tedy β -buňky zásobeny jako první. Insulin a další sekrety β -buněk jsou dopravovány ze středu k okraji ostrůvku, kde mohou ovlivňovat funkci α -, γ - a δ -buněk. Produkty periferních buněčných typů opouští ostrůvek, aniž by měly vliv na β -buňky. Zde je zobrazena organizace většího hlodavčího ostrůvku (>260 μ m v průměru), kde se eferentní kapiláry spojují do sběrných vén (Collecting Venule) ještě před opuštěním ostrůvku. Z menších ostrůvků prochází eferentní cévy exokrinní tkání před spojením do sběrných vén (Bonner-Weir a Orci 1982). Tepna (ARTERY), žila (VEIN).

U třetího modelu není jasně dáno, který buněčný typ je zásoben dříve (Obr. 8). Představuje koncept průtoku krve od aferentního pólu k eferentnímu, který je zajištěn portální sítí, jež je regulována vnitřními a vnějšími branami. Vnější brány jsou lokalizovány na vstupní tepence a regulují vtok krve dovnitř ostrůvku. Vnitřní brány lze najít na kapilárách uvnitř ostrůvku. Jsou zde zodpovědné za průtok krve. β -buňky v jedné hemisféře tak mohou ovlivňovat β -buňky v druhé (Liu et al. 1993; McCuskey a Chapman 1969; Kleinman et al. 1993; Kleinman et al. 1994; Brunicardi et al. 1990).



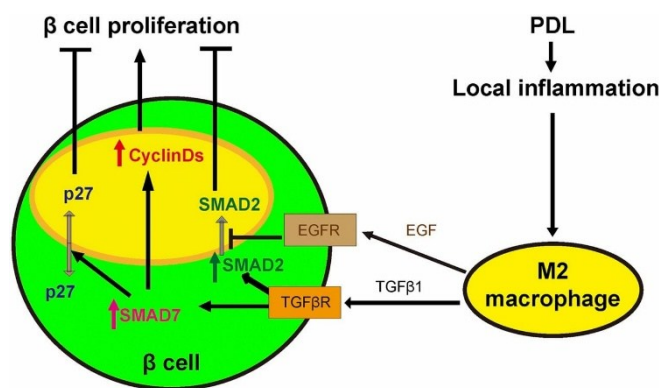
Obr. 8 Třetí model. V tomto modelu je průtok krve ostrůvkem polarizovaný a je regulován vnějšími a vnitřními branami. Krev vstupuje do ostrůvku na aferentním pólu, protéká ostrůvkem a opouští ho na eferentním pólu. Vtok krve do ostrůvku je regulován vnějšími branami, průtok ostrůvkem vnitřními. Vnější brány jsou pravděpodobně arteriální svěrače. Vnitřní brány jsou nezávisle na sobě stažitelné buňky endotelu kapilár uvnitř ostrůvku. Pankreas tedy může přivést více krve do ostrůvku v případě hyperglykémie a Langerhansův ostrůvek má schopnost odklonit nebo přivést tok krve ze svých různých oblastí. To zajistí správné vyplavování hormonů nutných k efektivnímu udržování glukózy homeostáze. Tento model počítá s regulací výlevu příslušných hormonů negativní zpětnou vazbou, ve které hlavní roli hrají δ -buňky (Brunicardi et al. 1996). Tepna (Art), žíla (V), periferie (Mantle), intraostrůvková přívodná tepna (IAA), α -buňky (A), β -buňky (B), γ -buňky (F), δ -buňky (D).

2.4 IMUNITNÍ SYSTÉM

Ve slinivce se nachází rezidentní makrofágové buňky typu M1 a M2 (Calderon et al. 2015), které hrají významnou roli v udržování buněčných populací pomocí komunikace různými faktory. Nejvíce je studován jejich vliv na β -buňky, ale není pochyb o tom, že podobně napomáhají i ostatním buněčným typům v jejich fyziologické funkci.

Makrofágové buňky udržují v pankreatických ostrůvcích nízkou hladinu interleukinu 1β (IL- 1β), který umocňuje výlev insulinu, hlavně pokud se β -buňky nachází v akutním stresu (Hajmrle et al. 2016). Také podporují β -buněčnou proliferaci v poslední (regenerační) fázi zánětlivé reakce (Obr. 9) (Xiao et al. 2014).

V neposlední řadě M2 makrofágové buňky uvolňují faktor Wnt3a. Po vazbě na receptor na β -buňkách způsobuje translokaci β -kateninu do jádra, což zvyšuje koncentraci cyklinu D2 (Cao et al. 2014). Tímto vyvolává jejich replikaci.



Obr. 9 Teoretické schéma indukce proliferace β -buněk makrofágy. Ligace pankreatického ductu (PDL) způsobuje závažnou lokální zánětlivou reakci. Makrofágové typu M2 produkují vysoké hladiny transformujícího růstového faktoru β 1 (TGF β 1) a epidermálního růstového faktoru (EGF). TGF β 1 aktivuje signalizaci SMAD7 a fosforylaci SMAD2 proteinu. Translokace SMAD2 do jádra je pravděpodobně efektivně inhibována aktivací EGFR signální dráhy v odpovědi na EGF. Bez inhibičního efektu, jenž by byl způsoben SMAD2 proteinem, zesílená signalizace SMAD7 proteinem vyvolává proliferaci β -buněk, nejen díky zvýšené hladině cyklinů D1 a D2, ale i deaktivací inhibitoru buněčného cyklu p27 (Xiao et al. 2014).

3 KOMUNIKACE MEZI ENDOKRINNÍMI BUŇKAMI

Langerhansovy ostrůvky jsou funkční jednotky endokrinního pankreatu. Mezi jednotlivými buňkami probíhá intenzivní komunikace, která je zásadní pro udržení fyziologické hladiny glukózy v krvi. Disociované buňky se chovají zcela odlišně od buněk v ostrůvku. Například výlev insulinu je asi desetkrát silnější z β -buněk v ostrůvku než ze stejného počtu izolovaných β -buněk (Lernmark 1974), které navíc nejsou schopny jeho dvoufázové sekrece (Pipeleers et al. 1982). Výlev glukagonu z α -buněk v ostrůvku je inhibován glukózou, ale pokud jsou α -buňky izolovány, sekrece glukagonu roste s koncentrací glukózy, podobně jako u sekrece insulinu (Reissaus a Piston 2017). A nakonec transplantace celých pankreatických ostrůvků u myši zastaví průběh diabetu mellitu typu 1, zatímco transplantace pouze β -buněk nikoliv (Ryan et al. 2001).

V Langerhansově ostrůvku jsou známy tři druhy komunikace: elektrické synapse využívající „gap junctions“ (mezerové spoje), chemické synapse a parakrinní či juxtakrinní signalizace okolním buňkám. K přenosu signálu informace buňkám jsou využívány primární řasinky, cévní systém a nervová vlákna (Ng et al. 2021).

3.1 KOMUNIKACE PŘES „GAP JUNCTION“

Objev synchronizovaných vápníkových oscilací u myších β -buněk (Santos et al. 1991), které jsou možné pouze díky „gap junctions“ (Benninger et al. 2008), otevřel dveře zcela novému poli výzkumu vztahů mezi buňkami pankreatického ostrůvku. „Gap junctions“ jsou kanálová propojení mezi sousedními buňkami nazývané konexony, jež se skládají z hexamerů konexinu. U lidských β -buněk byly konexiny taktéž pozorovány, avšak koncentrace jejich mRNA je mnohem nižší než v myších ostrůvcích (Segerstolpe et al. 2016; Xin et al. 2016). Navzdory tomu se synchronizované Ca^{2+} pulzy lidských ostrůvků zdají mít srovnatelnou fyziologii s pulzy myších ostrůvků (Ng et al. 2021). Tento jev zatím nebyl uspokojivě vysvětlen.

β -buňky jsou velmi heterogenní buněčný typ, což je umožněno jejich vzájemnou komunikací Ca^{2+} ionty přes „gap junctions“. V rámci ostrůvku se liší v transportu glukózy (Tominaga et al. 1986), citlivosti ke glukóze (Bennett et al. 1996), vápníkové odpovědi a jeho metabolismu (Dwulet et al. 2019) a sekreci insulinu (Van Schravendijk et al. 1992). Jedním z modelů heterogenity je delece glukokinázy (glukózového senzoru) u cca 30 % β -buněk, což vede k různé metabolické citlivosti na glukózu v rámci ostrůvku (Piston et al. 1999). I přes tuto různorodost se pankreatické ostrůvky s delecí chovají stejně jako „wild-type“ ostrůvky až do kritického bodu (40-50 % buněk s glukokinázovou delecí), kde rapidně klesá excitabilita a dochází k úplnému potlačení přenosu signálu přes „gap junctions“ vápníkovými ionty (Dwulet et al. 2019).

Nynější hypotéza postuluje, že β -buňky jsou rozděleny na „hub“ a „follower“ buňky, přičemž „hub“ β -buňky tvoří rytmické vápníkové oscilace (jsou to tzv. „pacemakers“), které regulují funkci „follower“ buněk. Při dysfunkci „hub“ buněk je výlev insulinu z ostrůvku výrazně snížen (Johnston et al. 2016).

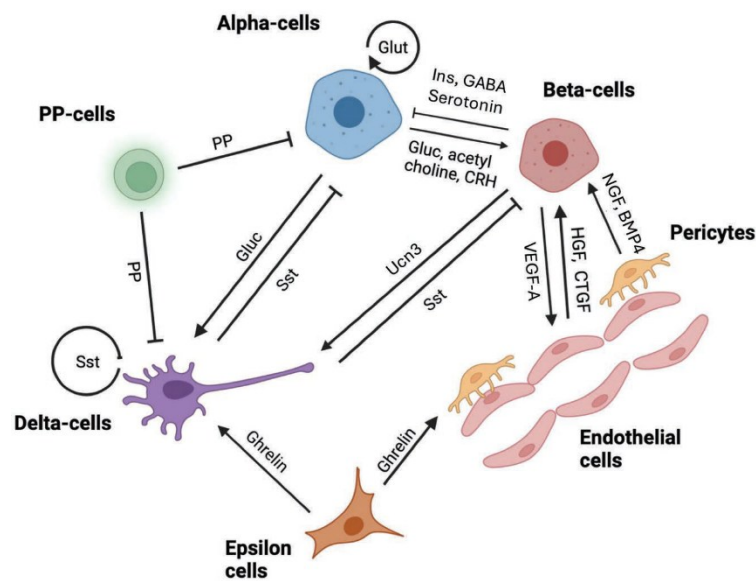
Také u α -buněk byla pozorována jistá heterogenita v intenzitě exocytózy a vápníkových odpovědí na glukózu (Shuai et al. 2016). Narozdíl od β -buněk, které se chovají jako propojené syncytium, operují α -buňky spíše jako samostatné jednotky (Huang et al. 2011). Heterogenita souvisí i s rozdílnou expresí PC1/3 a PC2, což vedlo k teorii, že exprese PC je dána stádiem diferenciaci α -buňky, kde nejmladší buňky produkují nejvíce PC1/3 (Wilson et al. 2002). Dospělost α -buněk lze s vysokou přesností kategorizovat podle jejich expresních profilů a není překvapivé, že lidské α -buňky z diabetických a nediabetických ostrůvků mají rozdílné transkriptomy (Camunas-Soler et al. 2020; Dai et al. 2022). V nedávné studii bylo u subpopulace α -buněk, která má sníženou expresi svých znaků dospělosti, naměřeno za přítomnosti GLP-1R agonisty zvýšené množství znaků, jež jsou asociovány s β -buňkami (Saikia et al. 2021). Tyto poznatky přináší naději do oblasti vývoje terapie cukrovky typu 2, avšak nejdříve je nutné porozumět diferenciaci α - a β -buněk.

3.2 PARAKRINNÍ KOMUNIKACE

Dominantním buněčným typem pankreatického ostrůvku jsou β -buňky, které zároveň produkují největší množství parakrinních faktorů počínaje již insulinem, jež signalizuje ostatním buněčným typům i β -buňkám samotným (Kawamori et al. 2009; Hauge-Evans et al. 2012). β -buňky spolu s insulinem vylévají ze sekretonických granulí Zn^{2+} ionty, serotonin, γ -aminobutyryát, glutamát, γ -hydroxybutyryát, dopamin, amylin a purinergní signální molekuly. Tyto faktory mají vliv převážně na α -buňky (Ishihara et al. 2003; Rorsman et al. 1989; Bailey et al. 2007; Li et al. 2013), ale některé mohou regulovat exocytózu hormonů i z γ - a δ -buněk (Braun et al. 2010; Veedfald et al. 2020). Insulin a dopamin jsou zároveň i autokrinní faktory. Insulin je součástí pozitivní zpětné regulace (Aspinwall et al. 1999), zatímco dopamin další výlev insulinu inhibuje (Rubí et al. 2005).

Glukagon z α -buněk signalizuje β - (Svendsen et al. 2018) a δ -buňkám (Arrojo E Drigo et al. 2019). Jeho vliv na β -buňky je zprostředkován buď přes glukagonový nebo „glucagon-like peptide 1“ receptor (GLP-1R) (Svendsen et al. 2018). Na δ -buňky působí především skrz glukagonový receptor (Segerstolpe et al. 2016). Za určitých okolností může α -buňka alternativně sestříhovat proglukagon na „glucagon-like peptide 1“ (GLP-1) prohormon konvertázou 1/3, jež běžně

produkují L-buňky střeva. GLP-1 zlepšuje funkci β -buněk a podporuje jejich proliferaci (Kilimnik et al. 2010). Produktem α -buněk je také acetylcholin, který signalizuje převážně β -buňkám (Rodriguez-Diaz et al. 2011) ale i δ -buňkám (Molina et al. 2014). Acetylcholin působí na β -buňky přes muskarinové M3 a M5 receptory a připravuje je na výlev insulinu („priming“). Naopak u δ -buněk acetylcholin inhibuje výlev somatostatinu přes muskarinový M1 receptor (Molina et al. 2014). Glutamát je dalším faktorem exocytovaným spolu s glukagonem. Jedná se převážně o pozitivní autokrinní regulátor α -buněk (Uehara et al. 2004), avšak může působit také na δ -buňky (Muroyama et al. 2004), kde stimuluje výlev somatostatinu. Ten inhibuje výlev jak glukagonu, tak insulinu (Hauge-Evans et al. 2009) (Obr. 10).



Obr. 10 Hlavní parakrinní signalizace Langerhansova ostrůvku. Insulin (Ins), glukagon (Gluc), somatostatin (Sst), pankreatický polypeptid (PP), kortikoliberin (CRH), urokortin-3 (UCN3), glutamát (Glut), vaskulární endotelový růstový faktor (VEGF), hepatocytární růstový faktor (HGF), růstový faktor pojivové tkáně (CTGF), nervový růstový faktor (NGF), kostní morfogenický protein 4 (BMP4). Šipky naznačují stimulační (→) nebo inhibiční (→) vliv (Hill a Hill 2024).

3.3 JUXTAKRINNÍ KOMUNIKACE

K juxtakrinní signalizaci je potřeba přímý buněčný kontakt. Součástí je často ligand a jeho receptor. Jednou z významných signalizací je Eph/ephrin dráha, kde buňka exprimující ephrin ligand fyzicky interaguje se sousední buňkou vystavující Eph receptor na svém povrchu. Tento systém může přenášet informaci oběma směry, jak od ligandu k receptoru, tak od receptoru k ligandu (Holland et al. 1996). Eph/ephrin signalizace je důležitá pro správnou funkci pankreatického ostrůvku. Například aktivace EphA4 receptoru na α -buňkách vede k inhibici výlevu glukagonu (Hutchens a Piston 2015). U β -buněk je významná obousměrná komunikace. Při stimulaci EphA receptoru na membráně β -buňky vede k inhibici výlevu insulinu. Naopak při aktivaci ephrinA ligandu je sekrece insulinu stimulována. Navíc EphA receptory jsou v rámci odpovědi na glukózu stahovány z membrány. To znamená, že za normální hladiny glukózy β -buňky využívají signalizaci EphA receptorem k potlačení výlevu insulinu. Při hyperglykémii otočí směr signalizace a aktivací ephrinA ligandu umocňují svůj výlev insulinu (Konstantinova et al. 2007).

Další juxtakrinní signalizace byly studovány pouze u β -buněk. Přes povrchový Fas receptor, jehož partnerem je FasL ligand, je regulován počet β -buněk a výlev insulínu (Choi et al. 2009). Různé adhezivní molekuly jako např. E- a N-kadheriny (Dahl et al. 1996) a Ca^{2+} nezávislé neurální adhezivní molekuly (NCAM) jsou v ostrůvku taktéž exprimovány. Napomáhají zde organizaci při zakládání ostrůvku, udržování jeho stavby (Cirulli et al. 1994), ale i správné funkci. Delece NCAM vede k sníženému výlevu insulínu (Olofsson et al. 2009). Zpozorovány byly také těsné spoje („tight junctions“), jejich specifická funkce však zatím není objasněna (Orci et al. 1975).

3.4 KOMUNIKACE PŘES PRIMÁRNÍ ŘASINKY

V posledních letech se ukazuje, že primární řasinky hrají velmi významnou roli v komunikaci mezi jednotlivými endokrinními buněčnými typy Langerhansova ostrůvku a udržení glukózové homeostázy (Eichers et al. 2006). Jsou schopny reagovat na různé buněčné podněty jako jsou hormony, peptidy, neurotransmitery či růstové faktory (Adamson a Hughes 2024). Byly nalezeny na skoro všech endokrinních i exokrinních buňkách pankreatu (Aughsteeen 2001; Cano et al. 2006; Gerdes et al. 2014; Yamamoto a Kataoka 1986; Hughes et al. 2020) a jsou obohaceny o různé receptory spřažené s G-proteiny (Berbari et al. 2008), tyrosinkinázové receptory nebo receptory pro transformující růstový faktor β (TGF β) (Koemeter-Cox et al. 2014; Clement et al. 2013). Chovají se jako buněčné antény přijímající extracelulární signály s následnou aktivací příslušných signálních drah. Primární řasinky regulují citlivost buněk k parakrinním signálům, což ovlivňuje následný výlev insulínu, glukagonu a somatostatínu (Hughes et al. 2020; Adamson et al. 2023). Tyto orgány také definují polaritu buňky, která je esenciální například pro produkci insulínu (Gandasi et al. 2018).

U obézních myší byla vyzpozorována špatná regulace genů asociovaných s primárními řasinkami a mnoho z těchto genů bylo spojeno s rizikem vzniku cukrovky typu 2 u člověka (Kluth et al. 2019). V jiné studii bylo prokázáno, že po odstranění primárních řasinek β -buňky silně signalizují juxtakrinní EphA/ephrinA dráhou, což vede k zhoršení schopnosti sekrece insulínu a následné intoleranci glukózy (Volta et al. 2019).

3.5 KOMUNIKACE CÉVNÍ SÍTÍ

Buňky Langerhansova ostrůvku jsou v těsném kontaktu nejen se sebou ale i s cévami (Bonner-Weir 1988). Tato anatomie není překvapivá vzhledem k tomu, jak životně důležité udržení stálé hladiny glykémie pro organismus je. S důkazy o polaritě endokrinních buněk přicházejí studie potvrzující polarizovanou exocytózu váčků s příslušnými hormony. β -buňky preferenčně vylévají insulín do tzv. endokrinní synapse, jež se skládá z bazální strany β -buňky a stěny cévy obohacené o proteiny běžně se nacházející v nervových synapsích (Gandasi et al. 2018; Low et al. 2014).

Parakrinní signalizace se neomezuje pouze na transport cévní sítě, je velmi pravděpodobné, že hormony pankreatického ostrůvku jsou dopravovány do lokálního místa účinku prostou difúzí mezibuněčným prostorem, protože koncentrace daného hormonu v krvi je většinou moc nízká na to, aby efektivně zprostředkovala signalizaci. Mezibuněčný prostor má malý objem, čímž se zvýší koncentrace signálních molekul, která by zde mohla dosahovat až 100 $\mu\text{mol/l}$ (v případě insulínu) (Jansson et al. 2016)*. Při takových hodnotách již není pohyb o schopnosti signalizace. Tuto hypotézu potvrzují

data, jež ukazují, že primární řasinky endokrinních buněk rostou spíše do mezibuněčného prostoru než k cévám (Gan et al. 2017).

3.6 KOMUNIKACE NERVOVOU SÍTÍ

Sekrece hormonů z ostrůvku se může měnit bez jakéhokoli signálu z krve, což naznačuje modulaci nervovou sítí (Veedefald et al. 2016). Jak konkrétně tato modulace probíhá zatím nebylo objasněno. Hlavní překážkou ve výzkumu tohoto způsobu komunikace jsou rozdíly v inervaci lidského a hlodavčího ostrůvku (Rodriguez-Diaz et al. 2012; Rodriguez-Diaz et al. 2011; Rodriguez-Diaz et al. 2011). Literatura se shoduje jen ve velmi málo názorech, jedním z nich je skutečnost, že celkové inervace ubývá s věkem (Proshchina et al. 2014) a že tento úbytek je urychlen cukrovkou typu 1 (Mundinger et al. 2016). Zatím byl prezentován pouze jeden model tohoto typu komunikace, který se zabývá synchronizací Ca^{2+} oscilací u β -buněk Langerhansova ostrůvku. Postuluje, že acetylcholin uvolňovaný z parasymptických nervových vláken výrazně napomáhá synchronizaci Ca^{2+} oscilací v β -buněkách i přes to, že samotný výlev acetylcholinu se v pulzech neuskutečňuje (M. Zhang et al. 2008). Tento jev lze vysvětlit teorií, jež předpokládá cholinergní stimulaci „hub“ β -buněk (Johnston et al. 2016), které reagují svou „pacemakerovou“ aktivitou.

4 PATOLOGICKÉ ZMĚNY V KOMUNIKACI

Narušení křehké rovnováhy interakcí mezi komponenty pankreatického ostrůvku vede k závažným patologiím, jejichž projevy zahrnují neschopnost udržení stálé hodnoty glykémie. Následkem je závažné civilizační onemocnění cukrovka typu 1 a 2.

4.1 DIABETES MELLITUS TYPU 1

Diabetes mellitus typu 1 (T1DM) je autoimunitní onemocnění, při kterém postupně dochází k destrukci β -buněk, což ústí v intoleranci glukózy. Jeho rozvoj byl korelován s genetickými predispozicemi, ale načasování počátku závisí na environmentálních faktorech včetně stravy, stresu a virových infekcí. Asi polovina rizikových genů leží na chromosomu 6p21 v tzv. „human leukocyte antigen“ (HLA) systému. Tyto geny jsou zodpovědné za individuální fenotyp a afinitu T-buněčných receptorů (Barrett et al. 2009; Van Lummel et al. 2016). Enterovirové infekce způsobené např. rotavirem, cytomegalovirem a coxsackievirem B4 mohou urychlit destrukci β -buněk u jedinců s genetickými predispozicemi (Vehik et al. 2019; Roep 2019; Honeyman et al. 2000; Hiemstra et al. 2001).

Nejčastějšími autoantigeny jsou insulin, glutamát dekarboxyláza, ostrůvkový antigen 2 a Zn^{2+} transportér 8 (Palmer et al. 1983; Baekkeskov et al. 1990; Payton et al. 1995; Wenzlau et al. 2007). Jejich přítomnost v séru je dobrým indikátorem již probíhajícího T1DM. Klasické dogma mající původ v hlodavčích diabetických modelech uvádí, že za ztrátu β -buněčné populace jsou zodpovědné autoreaktivní $CD8^+/CD4^+$ cytotoxické T-lymfocyty (Hänninen et al. 1992) a následný zánět v pankreatických ostrůvcích. Histologické studie pankreatů lidí s T1DM toto tvrzení vyvrací. Uvádí, že pokud jsou nějaké

vůbec nalezeny, známky zánětu jsou minimální u pacientů s chronickým onemocněním (Itoh et al. 1993; Gepts 1965; Gepts a De Mey 1978; Butler et al. 2007; Coppieters et al. 2012; Foulis et al. 1987; Junker et al. 1977; Doniach a Morgan 1973; Warren a Root 1925). Už při objevu autoimunitního původu T1DM autor uvádí, že zánět byl v pankreatu vidět pouze u nedávno diagnostikovaných pacientů v ostrůvcích, které ještě obsahovaly více než 10 % původní β -buněčné populace. Po roce od propuknutí T1DM již pozorován nebyl (Gale 2001)*. Tento a další rozdíly mezi zvířecími modely a reálným lidským onemocněním jsou hlavní překážkou při studiu molekulárních patologií u T1DM.

V reakci na stres indukovaný zánětlivými cytokiny v Langerhansově ostrůvku β -buňky začnou exprimovat geny HLA systému, což má za následek vystavování nesprávně složených či sestřižených proteinů. Díky tomu reagují imunitní buňky na nové antigeny posílením autoimunitní reakce a destrukcí β -buněk (Gonzalez-Duque et al. 2018). Při dalším narušení pankreatického mikroprostředí β -buňky samy produkují zánětlivé cytokiny jako IL-1 β a IL-6, jež mohou parakrinně či autokrinně vyvolávat apoptózu (Rajendran et al. 2020). Kvůli narušení struktury β -buněčného syncytia dochází ke ztrátě mezibuněčných interakcí včetně synchronizovaných Ca^{2+} oscilací a tím i první fáze výlevu insulinu. Změnou prochází i cévní síť ostrůvku s endokrinními synapsami (Canzano et al. 2019).

Zdá se, že celková masa α -buněk zůstává ze začátku onemocnění stejná u myších T1DM modelů, avšak při chronické autoimunitní destrukci β -buněk lehce klesá i jejich četnost. Autoři tento jev přisuzují snížené celkové hmotnosti pankreatu (Bru-Tari et al. 2019). Studie lidských diabetických pankreatů se spíše přiklání nezměněné mase α - a δ -buněk (Rahier et al. 1983).

Problémem zůstává ablace β -buněk, jejíž následkem je špatný poměr α - a β -buněk, čímž je narušena nebo odstraněna parakrinní regulace α -buněk (Rahie et al. 1983). Bez parakrinních faktorů jako jsou insulin, kyselina γ -aminomáselná či serotonin α -buňky reagují na hyperglykémii výlevem glukagonu, což dále zvyšuje hladinu glukózy v krvi po jídle (Sherr et al. 2014). Navzdory zachování α -buněčné populace je výlev glukagonu nedostatečný při hypoglykémii u lidského T1DM (Gerich et al. 1973). Tento jev pravděpodobně není způsoben defektem ve výlevu glukagonu, protože jeho hladina po jídle bohatém na sacharidy je zvýšená, což potvrzují studie, které pozorují adekvátní výlev glukagonu po administraci aminokyselin argininu a alaninu u pacientů s T1DM (Porcellati et al. 2007; Rossetti et al. 2008).

Jedno z mnoha různých vysvětlení poukazuje na ztrátu sympatické inervace (Taborsky et al. 2009), jiné se zabývají defekty v parakrinní signalizaci například kvůli stále stejnému výlevu somatostatinu, jehož efekt by se za normálních okolností projevil na α - i β -buňkách (Yue et al. 2012). V nedávné studii pankreatických ostrůvků pacientů s T1DM bylo prokázáno, že α -buňky postrádají správnou Ca^{2+} odpověď, normálně zprostředkovanou glutamátovými receptory, a následný výlev glukagonu při nízké hladině glukózy v krvi i přes to, že množství glukagonu v α -buňkách je stejné (Panzer et al. 2022). To spíše naznačuje problém v signalizaci než ve schopnosti produkce. Studie měla i slibné výsledky, poukázala na možnost alespoň částečného obnovení funkce glutamátových receptorů na α -buňkách glutamátovými agonisty (Panzer et al. 2022). Jiná studie zase popisuje sníženou koncentraci transkriptů potřebných k cAMP signalizaci v α -buňkách (Brissova et al. 2018).

O ostatních buňkách Langerhansova ostrůvku není mnoho informací. Existují studie, jež poukazují na ochrannou roli ghrelinu a neacetylovaného ghrelinu na β -buňky u myších modelů T1DM (Granata et al. 2007; Irako et al. 2006; Granata et al. 2010).

4.2 DIABETES MELLITUS TYPU 2

Správná fyziologická funkce pankreatických ostrůvků je silně vázaná na jeho strukturu a cévní podporu, je tudíž logické, že při diabetu mellitu typu 2 (T2DM) jsou vidět změny právě v těchto oblastech. T2DM je onemocnění, jehož rizikovým faktorem je obezita a zvyšující se věk. První objevující se patologií je resistance periferních tkání k insulinu, následuje dysfunkce β -buněk a jejich smrt (Westermarck et al. 1987). Cévní síť T2DM ostrůvku je hustší a nepravidelnější s tlustšími kapilárami (Brissova et al. 2015). Tomu přispívá progresivní změna fenotypu pericytů v ostrůvku, která ústí ve vaskulární fibrózu, jež je jednou z příčin špatného prokrvení ostrůvku. Ukládání kolagenu I, fibronektinu a periostinu v ostrůvku je také asociováno s jeho zhoršeným prokrvením a nedostatečnou odpovědí na noradrenalin či vysokou hladinu glukózy v krvi (Mateus Gonçalves et al. 2020). Častá hyperglykémie vede k poškození molekul glykací včetně membránových proteinů β -buněk a pericytů, což podporuje fibrózu a dále zabraňuje parakrinní regulaci. Zvýšené množství proteinů poškozených glykací způsobuje slabší výlev insulinu kvůli oxidativnímu poškození β -buněk *in vitro* (Lin et al. 2012).

Co se týče Ca^{2+} oscilací, u diabetických pacientů jsou ostrůvky mezi sebou méně synchronizované. Dochází zde k lokální synchronizaci Ca^{2+} vln, ale chybí silné pulzy, což způsobuje ztrátu první fáze výlevu insulinu. Navíc se zdají mít nižší schopnost koheze než nediabetické ostrůvky (Gosak et al. 2022). Se ztrátou první fáze sekrece insulinu se pojí i zvýšená koncentrace glukagonu v plazmě, jelikož insulin působí jako negativní regulátor α -buněk, který dále zvyšuje již vysokou hladinu glukózy v krvi (Færch et al. 2016). Celé situaci nepomáhá snížená citlivost α -buněk k jejich negativním regulátorům jako jsou insulin, serotonin a somatostatin (Almaça et al. 2016; Omar-Hmeadi et al. 2020). Vyšší koncentrace glukagonu v plazmě spouští glukoneogenezi v játrech, která přispívá k hyperglykémii a další zátěži β -buněk. Při rozvoji onemocnění se v mikroprostředí ostrůvku tvoří zánět a je zde zvýšená koncentrace IL-6, jež je produkován α -buňkami. Na ně má však úplně opačný efekt než na β -buňky. U α -buněk podporuje proliferaci, inhibuje apoptózu, zvyšuje produkci proglukagonu a sekreci glukagonu (Ellingsgaard et al. 2008). V raných fázích T2DM jsou α -buňky schopny exprimovat PC1/3 a preferenčně vytvářet z molekul proglukagonu peptid GLP-1 pravděpodobně ve snaze zachránit β -buněčnou populaci (Kilimnik et al. 2010) její proliferací nebo diferenciací rezidentních progenitorů (Avrahami et al. 2020). Je možné, že β -buňky neumírají, ale dediferencují do α -buněk při pokusu o přežití u T2DM (Spijker et al. 2013). Transdiferenciace zpět do β -buňky se povedla zatím jen párkrát u hlodavčích modelů (Cui et al. 2022; Ye et al. 2016; Thorel et al. 2010), ale rozhodně s sebou tento objev přináší úplně nový pohled na T2DM.

Fyziologická funkce δ -buněk je také poškozena. Při hypoglykémii je produkce somatostatinu vyšší než fyziologická, a naopak při hyperglykémii je nižší (Abdel-Halim et al. 1993; Weir et al. 1981; Vergari et al. 2020). Většina zdrojů se shoduje, že počty δ -buněk se snižují při T2DM (Leiter et al. 1979; Mendoza et al. 2015; Kothegeala et al. 2023). Existují však i studie poukazující na hyperplazii δ -buněk u krysího modelu T2DM (Alán et al. 2015). δ -buňky mohou také částečně

obnovit β -buněčnou populaci, díky spontánní dediferenciaci, proliferaci a následné expresi vývojových regulátorů ostrůvku (Chera et al. 2014).

Pacienti s T2DM mají snížený počet ϵ -buněk a nízkou koncentraci ghrelinu v plazmě, avšak není možné říci, jestli ghrelin v krevním oběhu pochází z ϵ -buněk ostrůvku (Lindqvist et al. 2020). Zajímavé je, že β -buňky exprimují více ghrelinového receptoru na svém povrchu při T2DM (Gupta et al. 2021). Touto reakcí na stres se mohou snažit zachránit samy sebe před nevratným poškozením a apoptózou, jelikož ghrelin a desacylghrelin mají ochranné a proliferativní účinky na β -buňky.

V plazmě pacientů s T2DM byla také nalezena zvýšená koncentrace PP (Chia et al. 2014), který inhibuje produkci somatostatinu z δ -buněk a dále tím podporuje hyperglukagonémii a hyperglykémii (Kim et al. 2014).

5 ZÁVĚR

V této bakalářské práci jsem popsala interakce mezi endokrinními buňkami Langerhansova ostrůvku. Pankreatické ostrůvky jsou mikroorgány, které poskytují hormony insulin a glukagon pro regulaci zejména hladiny glukózy v těle. Potvrzují to pozorování, při nichž transplantované ostrůvky u lidí s T1DM navrací stav jejich glykémie do fyziologických hodnot (Shapiro et al. 2006). Důkazy o tom, že rozptýlené buňky nejsou schopny správné funkce, poukazují na nezbytnost interakcí mezi buňkami pankreatického ostrůvku (Lernmark 1974; Pipeleers et al. 1982). I přes malé rozměry a skromné množství buněčných typů je Langerhansův ostrůvek extrémně komplexní struktura provázaná nespočtem komunikačních drah, jež mají vliv na různé buněčné funkce. Endokrinní funkce ostrůvku je předmětem studia již desítky let, ale stále zatím nemáme jasný obraz o všech detailech. V posledních letech na povrch vyvstává důležitá role buněčných primárních řasinek ve správné funkci ostrůvku (Gerdes et al. 2014; Gan et al. 2017). β -buňky jsou nejvíce prostudovaným buněčným typem ostrůvku, ale i tak je kolem nich pár kontroverzí, například jejich heterogenita zatím nebyla jasně rozklíčována (Salem et al. 2019).

S nárůstem důkazů o buněčné komunikaci v Langerhansově ostrůvku vzrostl i zájem o ostatní buněčné typy. Data o funkci a regulaci α -buněk narůstají na objemu, ale zatím nebyl navržen žádný obecně uznávaný model jejich metabolismu (Ng et al. 2021). Hypoglykemický šok je jedním z nejnebezpečnějších rizik pro pacienty s T1DM, a proto je na místě intenzivní výzkum regulace α -buněk intraostrůvkovou komunikací. Informace o δ -, γ - a ϵ -buňkách sice přibývají, avšak od pochopení jejich příspěvků k hormonální homeostázi máme ještě daleko.

Množství pacientů s cukrovkou nepříjemně roste, například v České republice má diabetes každý desátý člověk („Zhruba milion Čechů trpí cukrovkou a nemocných neustále přibývá, SZÚ", b.r.), a zatím jediná možnost léčby je transplantace pankreatických ostrůvků pro pacienty s T1DM a insulinová substituce s vhodnou medikací pro T2DM i T1DM. Pacientům s T2DM je doporučeno změnit životní styl. Z tohoto důvodu je moderním předmětem výzkumu inženýrství *in vitro* diference a maturace β -buněk z pluripotentních kmenových buněk, které by se mohly pacientům transplantovat (Velazco-Cruz et al. 2020). Z mého pohledu se ani neblížíme k dostatku dat potřebných k těmto transplantacím do člověka, chybí mnoho informací o signalizacích v rámci ostrůvku, ale také o příčinách cukrovky a jejích molekulárních patologií. Věřím, že β -buňky derivované z pluripotentních kmenových buněk budou velmi přínosným modelem pro studium jejich

metabolismu. Je však důležité nezapomínat na ostatní buněčné typy, protože každý z nich hraje svou nezanedbatelnou roli ve správné funkci ostrůvku.

6 SEZNAM LITERATURY

Všechna „review“ jsou označena hvězdičkou (*).

- Abdel-Halim, S. M., A. Guenifi, S. Efendić, a C.-G. Östenson. 1993. „Both Somatostatin and Insulin Responses to Glucose Are Impaired in the Perfused Pancreas of the Spontaneously Noninsulin-Dependent Diabetic GK (Goto-Kakizaki) Rats". *Acta Physiologica Scandinavica* 148 (2): 219–26. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1993.tb09551.x>.
- Adamson, S. E., J. W. Hughes. 2024. „Paracrine Signaling by Pancreatic Islet Cilia". *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research* 35 (červen):100505. <https://doi.org/10.1016/j.coemr.2024.100505>.
- Adamson, S. E., A. Z. Li, J. W. Hughes. 2023. „Beta Cell Primary Cilia Mediate Somatostatin Responsiveness via SSTR3". *Islets* 15 (1): 2252855. <https://doi.org/10.1080/19382014.2023.2252855>.
- Adriaenssens, A. E., B. Svendsen, B. Y. H. Lam, G. S. H. Yeo, J. J. Holst, F. Reimann, F. M. Gribble. 2016. „Transcriptomic Profiling of Pancreatic Alpha, Beta and Delta Cell Populations Identifies Delta Cells as a Principal Target for Ghrelin in Mouse Islets". *Diabetologia* 59 (10): 2156–65. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4033-1>.
- Adrian, T. E., H. S. Besterman, T. J. Cooke, S. R. Bloom, A. J. Barnes, R. C. Russell. 1977. „Mechanism of Pancreatic Polypeptide Release in Man". *Lancet (London, England)* 1 (8004): 161–63. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(77\)91762-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(77)91762-7).
- Adrian, T. E., G. R. Greenberg, H. S. Besterman, S. R. Bloom. 1978. „Pharmacokinetics of Pancreatic Polypeptide in Man." *Gut* 19 (10): 907–9. <https://doi.org/10.1136/gut.19.10.907>.
- Ahrén, B., B. Falck. 1991. „Effects of Helodermin and VIP on Insulin and Glucagon Secretion in the Mouse". *Regulatory Peptides* 32 (1): 1–9. [https://doi.org/10.1016/0167-0115\(91\)90002-X](https://doi.org/10.1016/0167-0115(91)90002-X).
- Alán, L., T. Olejár, M. Cahová, J. Zelenka, Z. Berková, M. Smětáková, F. Saudek, R. Matěj, P. Ježek. 2015. „Delta Cell Hyperplasia in Adult Goto-Kakizaki (GK/MolTac) Diabetic Rats". *Journal of Diabetes Research* 2015 (1): 385395. <https://doi.org/10.1155/2015/385395>.
- Ali, S. S. 1984. „Angioarchitecture of the Pancreas of the Cat". *Cell and Tissue Research* 235 (3): 675–82. <https://doi.org/10.1007/BF00226968>.
- Almaça, J., J. Molina, D. Menegaz, A. N. Pronin, A. Tamayo, V. Slepak, P. O. Berggren, A. Caicedo. 2016. „Human Beta Cells Produce and Release Serotonin to Inhibit Glucagon Secretion from Alpha Cells". *Cell Reports* 17 (12): 3281–91. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.11.072>.
- Altarejos, J. Y., M. Montminy. 2011. „CREB and the CRTC Co-Activators: Sensors for Hormonal and Metabolic Signals". *Nature Reviews. Molecular Cell Biology* 12 (3): 141–51. <https://doi.org/10.1038/nrm3072>*
- Aragón, F., M. Karaca, A. Novials, R. Maldonado, P. Maechler, B. Rubí. 2015. „Pancreatic Polypeptide Regulates Glucagon Release Through PPYR1 Receptors Expressed in Mouse and Human Alpha-Cells". *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* 1850 (2): 343–51. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2014.11.005>.
- Arrojo E. D., R. S. Jacob, C. F. García-Prieto, X. Zheng, M. Fukuda, H. T. T. Nhu, O. Stelmashenko, et al. 2019. „Structural Basis for Delta Cell Paracrine Regulation in Pancreatic Islets". *Nature Communications* 10 (1): 3700. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11517-x>.
- Asakawa, A. 2005. „Stomach Regulates Energy Balance via Acylated Ghrelin and Desacyl Ghrelin". *Gut* 54 (1): 18–24. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.038737>.
- Aspinwall, C. A., J. R. T. Lakey, R. T. Kennedy. 1999. „Insulin-Stimulated Insulin Secretion in Single Pancreatic Beta Cells". *Journal of Biological Chemistry* 274 (10): 6360–65. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.10.6360>.
- Aughstee, A. A. 2001. „The Ultrastructure of Primary Cilia in the Endocrine and Excretory Duct Cells of the Pancreas of Mice and Rats". *European Journal of Morphology* 39 (5): 277–83. <https://doi.org/10.1076/ejom.39.5.277.7380>.
- Avrahami, D., Y. J. Wang, J. Schug, E. Feleke, L. Gao, Ch. Liu, A. Najj, B. Glaser, K. H. Kaestner. 2020. „Single-Cell Transcriptomics of Human Islet Ontogeny Defines the Molecular Basis of β -Cell Dedifferentiation in T2D". *Molecular Metabolism* 42 (prosinec):101057. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101057>.
- Baekkeskov, S., H. J. Aanstoot, S. Christgai, A. Reetz, M. Solimena, M. Cascalho, F. Folli, H. Richter-Olesen, P. D. Camilli. 1990. „Identification of the 64K Autoantigen in Insulin-Dependent Diabetes as the GABA-Synthesizing Enzyme Glutamic Acid Decarboxylase". *Nature* 347 (6289): 151–56. <https://doi.org/10.1038/347151a0>.

- Bailey, S. J., M. A. Ravier, G. A. Rutter. 2007. „Glucose-Dependent Regulation of γ -Aminobutyric Acid (GABA) Receptor Expression in Mouse Pancreatic Islet α -Cells". *Diabetes* 56 (2): 320–27. <https://doi.org/10.2337/db06-0712>.
- Balkan, B., X. Li. 2000. „Portal GLP-1 Administration in Rats Augments the Insulin Response to Glucose via Neuronal Mechanisms". *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 279 (4): R1449–54. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2000.279.4.R1449>.
- Bard, J. A., M. W. Walker, Theresa A. Branchek, a Richard L. Weinshank. 1995. „Cloning and Functional Expression of a Human Y4 Subtype Receptor for Pancreatic Polypeptide, Neuropeptide Y, and Peptide YY". *Journal of Biological Chemistry* 270 (45): 26762–65. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.45.26762>.
- Barrett, J. C., D. G. Clayton, P. Concannon, B. Akolkar, J. D. Cooper, H. A. Erlich, C. Julier, et al. 2009. „Genome-Wide Association Study and Meta-Analysis Find That over 40 Loci Affect Risk of Type 1 Diabetes". *Nature Genetics* 41 (6): 703–7. <https://doi.org/10.1038/ng.381>.
- Baskin, D. G. 2015. „A Historical Perspective on the Identification of Cell Types in Pancreatic Islets of Langerhans by Staining and Histochemical Techniques". *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry: Official Journal of the Histochemistry Society* 63 (8): 543–58. <https://doi.org/10.1369/0022155415589119>.
- Benner, Ch., T. Van Der Meulen, E. Cac eres, K. Tigy i, C. J. Donaldson, M. O. Huising. 2014. „The Transcriptional Landscape of Mouse Beta Cells Compared to Human Beta Cells Reveals Notable Species Differences in Long Non-Coding RNA and Protein-Coding Gene Expression". *BMC Genomics* 15 (1): 620. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-15-620>.
- Bennett, B. D., T. L. Jetton, G. Ying, M. A. Magnuson, D. W. Piston. 1996. „Quantitative Subcellular Imaging of Glucose Metabolism within Intact Pancreatic Islets". *Journal of Biological Chemistry* 271 (7): 3647–51. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.7.3647>.
- Benninger, R. K. P., M. Zhang, W. S. Head, L. S. Satin, D. W. Piston. 2008. „Gap Junction Coupling and Calcium Waves in the Pancreatic Islet". *Biophysical Journal* 95 (11): 5048–61. <https://doi.org/10.1529/biophysj.108.140863>.
- Berberi, N. F., J. S. Lewis, G. A. Bishop, C. C. Askwith, K. Mykytyn. 2008. „Bardet–Biedl Syndrome Proteins Are Required for the Localization of G Protein-Coupled Receptors to Primary Cilia". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105 (11): 4242–46. <https://doi.org/10.1073/pnas.0711027105>.
- Berthoud, H. R., D. A. Bereiter, E. R. Trimble, E. G. Siegel, B. Jeanrenaud. 1981. „Cephalic Phase, Reflex Insulin Secretion Neuroanatomical and Physiological Characterization". *Diabetologia* 20 (S1): 393–401. <https://doi.org/10.1007/BF00254508>*
- Bloom, S. R., A. V. Edwards, M. A. Ghatel. 1983. „Endocrine Responses to Exogenous Bombesin and Gastrin Releasing Peptide in Conscious Calves." *The Journal of Physiology* 344 (1): 37–48. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1983.sp014922>.
- Bonner-Weir, S., L. Orci. 1982. „New Perspectives on the Microvasculature of the Islets of Langerhans in the Rat". *Diabetes* 31 (10): 883–89. <https://doi.org/10.2337/diab.31.10.883>.
- Bonner-Weir, S. 1988. „Morphological Evidence for Pancreatic Polarity of β -Cell Within Islets of Langerhans". *Diabetes* 37 (5): 616–21. <https://doi.org/10.2337/diab.37.5.616>.
- Bosco, D., M. Armanet, P. Morel, N. Niclauss, A. Sgroi, Y. D. Muller, L. Giovannoni, G. Parnaud, T. Berney. 2010. „Unique Arrangement of α - and β -Cells in Human Islets of Langerhans". *Diabetes* 59 (5): 1202–10. <https://doi.org/10.2337/db09-1177>.
- Braun, M., R. Ramracheya, M. Bengtsson, A. Clark, J. N. Walker, P. R. Johnson, P. Rorsman. 2010. „ γ -Aminobutyric Acid (GABA) Is an Autocrine Excitatory Transmitter in Human Pancreatic β -Cells". *Diabetes* 59 (7): 1694–1701. <https://doi.org/10.2337/db09-0797>.
- Brissova, M., M. J. Fowler, W. E. Nicholson, A. Chu, B. Hirshberg, D. M. Harlan, A. C. Powers. 2005. „Assessment of Human Pancreatic Islet Architecture and Composition by Laser Scanning Confocal Microscopy". *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 53 (9): 1087–97. <https://doi.org/10.1369/jhc.5C6684.2005>.
- Brissova, M., R. Haliyur, D. Saunders, S. Shrestha, Ch. Dai, D. M. Blodgett, R. Bottino, et al. 2018. „ α Cell Function and Gene Expression Are Compromised in Type 1 Diabetes". *Cell Reports* 22 (10): 2667–76. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.02.032>.
- Brissova, M., A. Shostak, C. L. Fligner, F. L. Revetta, M. K. Washington, A. C. Powers, R. L. Hull. 2015. „Human Islets Have Fewer Blood Vessels than Mouse Islets and the Density of Islet Vascular Structures Is Increased in Type 2 Diabetes". *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 63 (8): 637–45. <https://doi.org/10.1369/0022155415573324>.

- Broglio, F., A. Benso, C. Castiglioni, C. Gottero, F. Prodam, S. Destefanis, C. Gauna, et al. 2003. „The Endocrine Response to Ghrelin as a Function of Gender in Humans in Young and Elderly Subjects". *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 88 (4): 1537–42. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021504>.
- Bromer, W. W., L. G. Sinn, A. Staub, O. K. Behrens. 1957. „The Amino Acid Sequence of Glucagon". *Diabetes* 6 (3): 234–38. <https://doi.org/10.2337/diab.6.3.234>.
- Brunnicardi, F. Ch., P. Druck, N. E. Seymour, Y. S. Sun, D. Elahi, D. K. Andersen. 1990. „Selective Neurohormonal Interactions in Islet Cell Secretion in the Isolated Perfused Human Pancreas". *Journal of Surgical Research* 48 (4): 273–78. [https://doi.org/10.1016/0022-4804\(90\)90058-A](https://doi.org/10.1016/0022-4804(90)90058-A).
- Brunnicardi, F. Ch., Y. S. Sun, P. Druck, R. J. Goulet, D. Elahi, D. K. Andersen. 1987. „Splanchnic Neural Regulation of Insulin and Glucagon Secretion in the Isolated Perfused Human Pancreas". *The American Journal of Surgery* 153 (1): 34–40. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(87\)90198-X](https://doi.org/10.1016/0002-9610(87)90198-X).
- Bru-Tari, E., N. Cobo-Vuilleumier, P. Alonso-Magdalena, R. S. Dos Santos, L. Marroqui, A. Nadal, B. R. Gauthier, I. Quesada. 2019. „Pancreatic Alpha-Cell Mass in the Early-Onset and Advanced Stage of a Mouse Model of Experimental Autoimmune Diabetes". *Scientific Reports* 9 (1): 9515. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45853-1>.
- Butler, A. E., R. Galasso, J. J. Meier, R. Basu, R. A. Rizza, a P. C. Butler. 2007. „Modestly Increased Beta Cell Apoptosis but No Increased Beta Cell Replication in Recent-Onset Type 1 Diabetic Patients Who Died of Diabetic Ketoacidosis". *Diabetologia* 50 (11): 2323–31. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0794-x>.
- Cabrera, O., D. M. Berman, N. S. Kenyon, C. Ricordi, P.-O. Berggren, A. Caicedo. 2006. „The Unique Cytoarchitecture of Human Pancreatic Islets Has Implications for Islet Cell Function". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103 (7): 2334–39. <https://doi.org/10.1073/pnas.0510790103>.
- Calderon, B., J. A. Carrero, S. T. Ferris, D. K. Sojka, L. Moore, S. Epelman, K. M. Murphy, W. M. Yokoyama, G. J. Randolph, E. R. Unanue. 2015. „The Pancreas Anatomy Conditions the Origin and Properties of Resident Macrophages". *Journal of Experimental Medicine* 212 (10): 1497–1512. <https://doi.org/10.1084/jem.20150496>.
- Camici, M., Z. Ahmad, A. A. DePaoli-Roach, P. J. Roach. 1984. „Phosphorylation of Rabbit Liver Glycogen Synthase by Multiple Protein Kinases". *The Journal of Biological Chemistry* 259 (4): 2466–73.
- Camunas-Soler, J., X. Q. Dai, Y. Hang, A. Bautista, J. Lyon, K. Suzuki, S. K. Kim, S. R. Quake, P. E. MacDonald. 2020. „Patch-Seq Links Single-Cell Transcriptomes to Human Islet Dysfunction in Diabetes". *Cell Metabolism* 31 (5): 1017–1031.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.005>.
- Cano, David A., S. Sekine, M. Hebrok. 2006. „Primary Cilia Deletion in Pancreatic Epithelial Cells Results in Cyst Formation and Pancreatitis". *Gastroenterology* 131 (6): 1856–69. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.10.050>.
- Canzano, J. S., L. H. Nasif, E. A. Butterworth, D. A. Fu, M. A. Atkinson, M. Campbell-Thompson. 2019. „Islet Microvasculature Alterations With Loss of Beta-Cells in Patients With Type 1 Diabetes". *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 67 (1): 41–52. <https://doi.org/10.1369/0022155418778546>.
- Cao, X., Z. B. Han, H. Zhao, Q. Liu. 2014. „Transplantation of Mesenchymal Stem Cells Recruits Trophic Macrophages to Induce Pancreatic Beta Cell Regeneration in Diabetic Mice". *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 53 (srpen):372–79. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2014.06.003>.
- Carmichael, R. E., K. A. Wilkinson, T. J. Craig. 2019. „Insulin-Dependent GLUT4 Trafficking Is Not Regulated by Protein SUMOylation in L6 Myocytes". *Scientific Reports* 9 (1): 6477. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42574-3>.
- Cirulli, V., D. Baetens, U. Rutishauser, P. A. Halban, L. Orci, D. G. Rouiller. 1994. „Expression of Neural Cell Adhesion Molecule (N-CAM) in Rat Islets and Its Role in Islet Cell Type Segregation". *Journal of Cell Science* 107 (6): 1429–36. <https://doi.org/10.1242/jcs.107.6.1429>.
- Clement, Ch. A., K. D. Ajbro, K. Koefoed, M. L. Vestergaard, I. R. Veland, M. P. R. Henriques de Jesus, L. B. Pedersen, et al. 2013. „TGF- β Signaling Is Associated with Endocytosis at the Pocket Region of the Primary Cilium". *Cell Reports* 3 (6): 1806–14. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.05.020>.
- Coppieters, K. T., F. Dotta, N. Amirian, P. D. Campbell, T. W. H. Kay, M. A. Atkinson, B. O. Roep, M. G. von Herrath. 2012. „Demonstration of Islet-Autoreactive CD8 T Cells in Insulinitic Lesions from Recent Onset and Long-Term Type 1 Diabetes Patients". *The Journal of Experimental Medicine* 209 (1): 51–60. <https://doi.org/10.1084/jem.20111187>.
- Cui, X., J. Feng, T. Wei, L. Gu, D. Wang, S. Lang, K. Yang, et al. 2022. „Pro- α -Cell-Derived β -Cells Contribute to β -Cell Neogenesis Induced by Antagonistic Glucagon Receptor Antibody in Type 2 Diabetic Mice". *iScience* 25 (7): 104567. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104567>.
- Dahl, U., A. Sjödin, H. Semb. 1996. „Cadherins Regulate Aggregation of Pancreatic β -Cells in Vivo". *Development* 122 (9): 2895–2902. <https://doi.org/10.1242/dev.122.9.2895>.

- Dai, X. Q., J. Camunas-Soler, L. J. B. Briant, T. dos Santos, A. F. Spigelman, E. M. Walker, R. Arrojo e Drigo, et al. 2022. „Heterogenous Impairment of α Cell Function in Type 2 Diabetes Is Linked to Cell Maturation State". *Cell Metabolism* 34 (2): 256-268.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.12.021>.
- Dezaki, K., H. Hosoda, M. Kakei, S. Hashiguchi, M. Watanabe, K. Kangawa, T. Yada. 2004. „Endogenous Ghrelin in Pancreatic Islets Restricts Insulin Release by Attenuating Ca^{2+} Signaling in β -Cells: Implication in the Glycemic Control in Rodents". *Diabetes* 53 (12): 3142–51. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.12.3142>.
- Diggs-Andrews, K. A., X. Zhang, Z. Song, D. Daphna-Iken, V. H. Routh, S. J. Fisher. 2010. „Brain Insulin Action Regulates Hypothalamic Glucose Sensing and the Counterregulatory Response to Hypoglycemia". *Diabetes* 59 (9): 2271–80. <https://doi.org/10.2337/db10-0401>.
- Doniach, I., A. G. Morgan. 1973. „Islets of Langerhans in Juvenile Diabetes Mellitus". *Clinical Endocrinology* 2 (3): 233–48. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1973.tb00425.x>.
- Dwulet, J. M., N. W. F. Ludin, R. A. Piscopio, W. E. Schleicher, O. Moua, M. J. Westacott, R. K. P. Benninger. 2019. „How Heterogeneity in Glucokinase and Gap-Junction Coupling Determines the Islet $[Ca^{2+}]$ Response". *Biophysical Journal* 117 (11): 2188–2203. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2019.10.037>.
- Dybala, M. P., M. Hara. 2019. „Heterogeneity of the Human Pancreatic Islet". *Diabetes* 68 (6): 1230–39. <https://doi.org/10.2337/db19-0072>.
- Eddlestone, G. T., S. B. Oldham, L. G. Lipson, F. H. Premdas, P. M. Beigelman. 1985. „Electrical Activity, cAMP Concentration, and Insulin Release in Mouse Islets of Langerhans". *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 248 (1): C145–53. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.1985.248.1.C145>.
- Eichers, E. R., M. M. Abd-El-Barr, R. Paylor, R. A. Lewis, W. Bi, X. Lin, T. P. Meehan, et al. 2006. „Phenotypic Characterization of Bbs4 Null Mice Reveals Age-Dependent Penetrance and Variable Expressivity". *Human Genetics* 120 (2): 211–26. <https://doi.org/10.1007/s00439-006-0197-y>.
- Ellingsgaard, H., J. A. Ehses, E. B. Hammar, L. Van Lommel, R. Quintens, G. Martens, J. Kerr-Conte, et al. 2008. „Interleukin-6 Regulates Pancreatic α -Cell Mass Expansion". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105 (35): 13163–68. <https://doi.org/10.1073/pnas.0801059105>.
- Færch, K., D. Vistisen, G. Pacini, S. S. Torekov, N. B. Johansen, D.R. Witte, A. Jonsson, et al. 2016. „Insulin Resistance Is Accompanied by Increased Fasting Glucagon and Delayed Glucagon Suppression in Individuals With Normal and Impaired Glucose Regulation". *Diabetes* 65 (11): 3473–81. <https://doi.org/10.2337/db16-0240>.
- Fantin, V. R., B. E. Lavan, Q. Wang, N. A. Jenkins, D. J. Gilbert, N. G. Copeland, S. R. Keller, G. E. Lienhard. 1999. „Cloning, Tissue Expression, and Chromosomal Location of the Mouse Insulin Receptor Substrate 4 Gene". *Endocrinology* 140 (3): 1329–37. <https://doi.org/10.1210/endo.140.3.6578>.
- Filipsson, K., K. Tornøe, J. Holst, B. Ahrén. 1997. „Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide Stimulates Insulin and Glucagon Secretion in Humans". *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 82 (9): 3093–98. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.9.4230>.
- Floyd, J. C., S. S. Fajans, S. Pek, R. E. Chance. 1977. „A Newly Recognized Pancreatic Polypeptide; Plasma Levels in Health and Disease". In *Proceedings of the 1976 Laurentian Hormone Conference*, editoval ROY O. Greep, 33:519–70. Recent Progress in Hormone Research. Boston: Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-571133-3.50019-2>.
- Foulis, A. K., M. A. Farquharson, R. Hardman. 1987. „Aberrant Expression of Class II Major Histocompatibility Complex Molecules by B Cells and Hyperexpression of Class I Major Histocompatibility Complex Molecules by Insulin Containing Islets in Type 1 (Insulin-Dependent) Diabetes Mellitus". *Diabetologia* 30 (5): 333–43. <https://doi.org/10.1007/BF00299027>.
- Fujita, T. 1973. „Insulo-Acinar Portal System in the Horse Pancreas". *Archivum Histologicum Japonicum* 35 (2): 161–71. <https://doi.org/10.1679/aohc1950.35.161>.
- Fujita, Y., A. L. J. Herron, H. S. Seltzer. 1975. „Confirmation of Impaired Early Insulin Response to Glycemic Stimulus in Nonobese Mild Diabetics". *Diabetes* 24 (1): 17–27. <https://doi.org/10.2337/diab.24.1.17>.
- Fukaishi, T., Y. Nakagawa, A. Fukunaka, T. Sato, A. Hara, K. Nakao, M. Saito, et al. 2021. „Characterisation of Ppy-Lineage Cells Clarifies the Functional Heterogeneity of Pancreatic Beta Cells in Mice". *Diabetologia* 64 (12): 2803–16. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05560-x>.
- Furuta, M., A. Zhou, G. Webb, R. Carroll, M. Ravazzola, L. Orci, D. F. Steiner. 2001. „Severe Defect in Proglucagon Processing in Islet A-Cells of Prohormone Convertase 2 Null Mice". *The Journal of Biological Chemistry* 276 (29): 27197–202. <https://doi.org/10.1074/jbc.M103362200>.
- Gale, E. A. 2001. „The Discovery of Type 1 Diabetes". *Diabetes* 50 (2): 217–26. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.2.217>*

- Gan, W. J., M. Zavortink, Ch. Ludick, R. Templin, R. Webb, R. Webb, W. Ma, et al. 2017. „Cell Polarity Defines Three Distinct Domains in Pancreatic β -Cells". Editoval Andrew Ewald. *Journal of Cell Science* 130 (1): 143–51. <https://doi.org/10.1242/jcs.185116>.
- Gandasi, N. R., P. Yin, M. Omar-Hmeadi, E. O. Laakso, P. Vikman, S. Barg. 2018. „Glucose-Dependent Granule Docking Limits Insulin Secretion and Is Decreased in Human Type 2 Diabetes". *Cell Metabolism* 27 (2): 470-478.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.12.017>.
- Gao, R., T. Yang, Q. Zhang. 2021. „ δ -Cells: The Neighborhood Watch in the Islet Community". *Biology* 10 (2): 74. <https://doi.org/10.3390/biology10020074>*
- Gepts, W. 1965. „Pathologic Anatomy of the Pancreas in Juvenile Diabetes Mellitus". *Diabetes* 14 (10): 619–33. <https://doi.org/10.2337/diab.14.10.619>.
- Gepts, W., a J. De Mey. 1978. „Islet Cell Survival Determined by Morphology. An Immunocytochemical Study of the Islets of Langerhans in Juvenile Diabetes Mellitus". *Diabetes* 27 Suppl 1:251–61. <https://doi.org/10.2337/diab.27.1.s251>.
- Gerdes, J. M., S. Christou-Savina, Y. Xiong, T. Moede, N. Moruzzi, P. Karlsson-Edlund, B. Leibiger, et al. 2014. „Ciliary Dysfunction Impairs Beta-Cell Insulin Secretion and Promotes Development of Type 2 Diabetes in Rodents". *Nature Communications* 5 (1): 5308. <https://doi.org/10.1038/ncomms6308>.
- Gerich, J. E., M. Langlois, C. Noacco, J. H. Karam, P. H. Forsham. 1973. „Lack of Glucagon Response to Hypoglycemia in Diabetes: Evidence for an Intrinsic Pancreatic Alpha Cell Defect". *Science (New York, N.Y.)* 182 (4108): 171–73. <https://doi.org/10.1126/science.182.4108.171>.
- Gonzalez-Duque, S., M. E. Azoury, M. L. Colli, G. Afonso, J. V. Turatsinze, L. Nigi, A. I. Lalanne, et al. 2018. „Conventional and Neo-Antigenic Peptides Presented by β Cells Are Targeted by Circulating Naïve CD8+ T Cells in Type 1 Diabetic and Healthy Donors". *Cell Metabolism* 28 (6): 946-960.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.07.007>.
- Gosak, M., R. Yan-Do, H. Lin, P. E. MacDonald, A. Stožer. 2022. „Ca²⁺ Oscillations, Waves, and Networks in Islets From Human Donors With and Without Type 2 Diabetes". *Diabetes* 71 (12): 2584–96. <https://doi.org/10.2337/db22-0004>.
- Granata, R., F. Settanni, L. Biancone, L. Trovato, R. Nano, F. Bertuzzi, S. Destefanis, et al. 2007. „Acylated and Unacylated Ghrelin Promote Proliferation and Inhibit Apoptosis of Pancreatic β -Cells and Human Islets: Involvement of 3',5'-Cyclic Adenosine Monophosphate/Protein Kinase A, Extracellular Signal-Regulated Kinase 1/2, and Phosphatidyl Inositol 3-Kinase/Akt Signaling". *Endocrinology* 148 (2): 512–29. <https://doi.org/10.1210/en.2006-0266>.
- Granata, R., M. Volante, F. Settanni, C. Gauna, C. Ghé, M. Annunziata, B. Deidda, et al. 2010. „Unacylated Ghrelin and Obestatin Increase Islet Cell Mass and Prevent Diabetes in Streptozotocin-Treated Newborn Rats". *Journal of Molecular Endocrinology* 45 (1): 9–17. <https://doi.org/10.1677/JME-09-0141>.
- Guardado M., R., C. Perego, G. Finzi, S. La Rosa, C. Capella, L. M. Jimenez-Ceja, L. A. Velloso, et al. 2015. „Delta Cell Death in the Islet of Langerhans and the Progression from Normal Glucose Tolerance to Type 2 Diabetes in Non-Human Primates (Baboon, Papio Hamadryas)". *Diabetologia* 58 (8): 1814–26. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3625-5>.
- Gupta, D., G. K. C. Dowsett, B. K. Mani, K. Shankar, S. Osborne-Lawrence, N. P. Metzger, B. Y. H. Lam, G. S. H. Yeo, J. M. Zigman. 2021. „High Coexpression of the Ghrelin and LEAP2 Receptor GHSR With Pancreatic Polypeptide in Mouse and Human Islets". *Endocrinology* 162 (10): bqab148. <https://doi.org/10.1210/endo/bqab148>.
- Hajmrle, C., N. Smith, A. F. Spigelman, X. Dai, L. Senior, A. Bautista, M. Ferdaoussi, P. E. MacDonald. 2016. „Interleukin-1 Signaling Contributes to Acute Islet Compensation". *JCI Insight* 1 (4). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.86055>.
- Halban, P. A., C. B. Wollheim, B. Blondel, P. Meda, E. N. Niesor, D. H. Mintz. 1982. „The Possible Importance of Contact between Pancreatic Islet Cells for the Control of Insulin Release". *Endocrinology* 111 (1): 86–94. <https://doi.org/10.1210/endo-111-1-86>.
- Han, V. K., M. A. Hynes, C. Jin, A. C. Towle, J. M. Lauder, P. K. Lund. 1986. „Cellular Localization of Proglucagon/Glucagon-like Peptide I Messenger RNAs in Rat Brain". *Journal of Neuroscience Research* 16 (1): 97–107. <https://doi.org/10.1002/jnr.490160110>.
- Hänninen, A, S. Jalkanen, M. Salmi, S. Toikkanen, G. Nikolakaros, O. Simell. 1992. „Macrophages, T Cell Receptor Usage, and Endothelial Cell Activation in the Pancreas at the Onset of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus." *Journal of Clinical Investigation* 90 (5): 1901–10. <https://doi.org/10.1172/JCI116067>.

- Hauge-Evans, A. C., R. L. Anderson, S. J. Persaud, P. M. Jones. 2012. „Delta Cell Secretory Responses to Insulin Secretagogues Are Not Mediated Indirectly by Insulin". *Diabetologia* 55 (7): 1995–2004. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2546-9>.
- Hauge-Evans, A. C., A. J. King, D. Carmignac, C. C. Richardson, I. C. A. F. Robinson, M. J. Low, M. R. Christie, S. J. Persaud, P. M. Jones. 2009. „Somatostatin Secreted by Islet δ -Cells Fulfills Multiple Roles as a Paracrine Regulator of Islet Function". *Diabetes* 58 (2): 403–11. <https://doi.org/10.2337/db08-0792>.
- Henderson, J. R., M. C. Moss. 1985. „A Morphometric Study of the Endocrine and Exocrine Capillaries of the Pancreas". *Quarterly Journal of Experimental Physiology (Cambridge, England)* 70 (3): 347–56. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.1985.sp002920>.
- Henquin, J. C., D. Dufrane, M. Nenquin. 2006. „Nutrient Control of Insulin Secretion in Isolated Normal Human Islets". *Diabetes* 55 (12): 3470–77. <https://doi.org/10.2337/db06-0868>.
- Hiemstra, H. S., N. C. Schloot, P. A. Van Veelen, S. J. M. Willemsen, K. L. M. C. Franken, J. J. Van Rood, R. R. P. De Vries, et al. 2001. „Cytomegalovirus in Autoimmunity: T Cell Crossreactivity to Viral Antigen and Autoantigen Glutamic Acid Decarboxylase". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 98 (7): 3988–91. <https://doi.org/10.1073/pnas.071050898>.
- Holland, S. J., N. W. Gale, G. Mbamalu, G. D. Yancopoulos, M. Henkemeyer, T. Pawson. 1996. „Bidirectional Signalling through the EPH-Family Receptor Nuk and Its Transmembrane Ligands". *Nature* 383 (6602): 722–25. <https://doi.org/10.1038/383722a0>.
- Honeyman, M. C., B. S. Coulson, N. L. Stone, S. A. Gellert, P. N. Goldwater, C. E. Steele, J. J. Couper, B. D. Tait, P. G. Colman, L. C. Harrison. 2000. „Association between Rotavirus Infection and Pancreatic Islet Autoimmunity in Children at Risk of Developing Type 1 Diabetes." *Diabetes* 49 (8): 1319–24. <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.8.1319>.
- Hsu, W. H., H. D. Xiang, A. S. Rajan, D. L. Kunze, A. E. Boyd. 1991. „Somatostatin Inhibits Insulin Secretion by a G-Protein-Mediated Decrease in Ca^{2+} Entry through Voltage-Dependent Ca^{2+} Channels in the Beta Cell." *Journal of Biological Chemistry* 266 (2): 837–43. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(17\)35249-3](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(17)35249-3).
- Huang, Y. Ch., M. Rupnik, H. Y. Gaisano. 2011. „Unperturbed Islet A-cell Function Examined in Mouse Pancreas Tissue Slices". *The Journal of Physiology* 589 (2): 395–408. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.200345>.
- Hughes, J. W., J. H. Cho, H. E. Conway, M. R. DiGrucchio, X. W. Ng, H. F. Roseman, D. Abreu, F. Urano, D. W. Piston. 2020. „Primary Cilia Control Glucose Homeostasis via Islet Paracrine Interactions". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 117 (16): 8912–23. <https://doi.org/10.1073/pnas.2001936117>.
- Hutchens, T., D. W. Piston. 2015. „EphA4 Receptor Forward Signaling Inhibits Glucagon Secretion From α -Cells". *Diabetes* 64 (11): 3839–51. <https://doi.org/10.2337/db15-0488>.
- Huypens, P., Z. Ling, D. Pipeleers, F. Schuit. 2000. „Glucagon Receptors on Human Islet Cells Contribute to Glucose Competence of Insulin Release". *Diabetologia* 43 (8): 1012–19. <https://doi.org/10.1007/s001250051484>.
- Chera, S., D. Baronnier, L. Ghila, V. Cigliola, J. N. Jensen, G. Gu, K. Furuyama, et al. 2014. „Diabetes Recovery by Age-Dependent Conversion of Pancreatic δ -Cells into Insulin Producers". *Nature* 514 (7523): 503–7. <https://doi.org/10.1038/nature13633>.
- Chia, Ch. W., J. O. Odetunde, W. Kim, O. D. Carlson, L. Ferrucci, J. M. Egan. 2014. „GIP Contributes to Islet Trihormonal Abnormalities in Type 2 Diabetes". *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 99 (7): 2477–85. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3994>.
- Chiu, Y. C., T. E. Hua, Y. Y. Fu, P. J. Pasricha, S. C. Tang. 2012. „3-D Imaging and Illustration of the Perfusive Mouse Islet Sympathetic Innervation and Its Remodelling in Injury". *Diabetologia* 55 (12): 3252–61. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2699-6>.
- Choi, D., A. Radziszewska, S. A. Schroer, N. Liadis, Y. Liu, Y. Zhang, P. P. L. Lam, et al. 2009. „Deletion of Fas in the Pancreatic β -Cells Leads to Enhanced Insulin Secretion". *Endocrinol Metab* 297.
- Irako, T., T. Akamizu, H. Hosoda, H. Iwakura, H. Ariyasu, K. Tojo, N. Tajima, K. Kangawa. 2006. „Ghrelin Prevents Development of Diabetes at Adult Age in Streptozotocin-Treated Newborn Rats". *Diabetologia* 49 (6): 1264–73. <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0226-3>.
- Ishihara, H., P. Maechler, A. Gjinovci, P. L. Herrera, C. B. Wollheim. 2003. „Islet β -Cell Secretion Determines Glucagon Release from Neighbouring α -Cells". *Nature Cell Biology* 5 (4): 330–35. <https://doi.org/10.1038/ncb951>.
- Itoh, N., T. Hanafusa, A. Miyazaki, J. Miyagawa, K. Yamagata, K. Yamamoto, M. Waguri, A. Imagawa, S. Tamura, M. Inada. 1993. „Mononuclear Cell Infiltration and Its Relation to the Expression of Major Histocompatibility Complex Antigens and Adhesion Molecules in Pancreas Biopsy Specimens from Newly Diagnosed Insulin-Dependent Diabetes Mellitus Patients". *The Journal of Clinical Investigation* 92 (5): 2313–22. <https://doi.org/10.1172/JCI116835>.

- Jansson, L., A. Barbu, B. Bodin, C. J. Drott, D. Espes, X. Gao, L. Grapensparr, et al. 2016. „Pancreatic Islet Blood Flow and Its Measurement". *Upsala Journal of Medical Sciences* 121 (2): 81–95*. <https://doi.org/10.3109/03009734.2016.1164769>.
- Johnston, N. R., R. K. Mitchell, E. Haythorne, M. P. Pessoa, F. Semplici, J. Ferrer, L. Piemonti, et al. 2016. „Beta Cell Hubs Dictate Pancreatic Islet Responses to Glucose". *Cell Metabolism* 24 (3): 389–401. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.06.020>.
- Joly-Amado, A., R. G. P. Denis, J. Castel, A. Lacombe, C. Cansell, C. Rouch, N. Kassis, et al. 2012. „Hypothalamic AgRP-neurons control peripheral substrate utilization and nutrient partitioning". *The EMBO Journal* 31 (22): 4276–88. <https://doi.org/10.1038/emboj.2012.250>.
- Junker, K., J. Egeberg, H. Kromann, J. Nerup. 1977. „An Autopsy Study of the Islets of Langerhans in Acute-Onset Juvenile Diabetes Mellitus". *Acta Pathologica Et Microbiologica Scandinavica. Section A, Pathology* 85 (5): 699–706. <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1977.tb00461.x>.
- Kawamori, D., A. J. Kurpad, J. Hu, Ch. W. Liew, J. L. Shih, E. L. Ford, P. L. Herrera, K. S. Polonsky, O. P. McGuinness, Rohit N. Kulkarni. 2009. „Insulin Signaling in α Cells Modulates Glucagon Secretion In Vivo". *Cell Metabolism* 9 (4): 350–61. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.02.007>.
- Khan, D., S. Vasu, R. Ch. Moffett, N. Irwin, P. R. Flatt. 2017. „Influence of Neuropeptide Y and Pancreatic Polypeptide on Islet Function and Beta-Cell Survival". *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* 1861 (4): 749–58. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2017.01.005>.
- Kilimnik, G., A. Kim, D. F. Steiner, T. C. Friedman, M. Hara. 2010. „Intra-islet Production of GLP-1 by Activation of Prohormone Convertase 1/3 in Pancreatic α -Cells in Mouse Models of β -Cell Regeneration". *Islets* 2 (3): 149–55. <https://doi.org/10.4161/isl.2.3.11396>.
- Kim, A., K. Miller, J. Jo, G. Kilimnik, P. Wojcik, M. Hara. 2009. „Islet Architecture: A Comparative Study". *Islets* 1 (2): 129–36. <https://doi.org/10.4161/isl.1.2.9480>.
- Kim, W., J. L. Fiori, Y. K. Shin, E. Okun, J. S. Kim, P. R. Rapp, J. M. Egan. 2014. „Pancreatic Polypeptide Inhibits Somatostatin Secretion". *FEBS Letters* 588 (17): 3233–39. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2014.07.005>.
- Kleinman, R., R. Gingerich, G. Ohning, H. Wong, J. Walsh, R. De Giorgio, C. Sternini, C. Brunicaudi. 1993. „Use of the Fab Fragment for Immunoneutralization of Somatostatin in the Isolated, Perfused Human Pancreas". *The American Journal of Surgery* 165 (6): 747. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(05\)80811-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(05)80811-6).
- Kleinman, R., R. Gingerich, G. Ohning, H. Wong, K. Olthoff, J. Walsh, F. Ch. Brunicaudi. 1995. „The Influence of Somatostatin on Glucagon and Pancreatic Polypeptide Secretion in the Isolated Perfused Human Pancreas". *International Journal of Pancreatology* 18 (1): 51–57. <https://doi.org/10.1007/BF02825421>.
- Kleinman, R., G. Ohning, H. Wong, P. Watt, J. Walsh, F. Ch. Brunicaudi. 1994. „Regulatory Role of Intra-islet Somatostatin on Insulin Secretion in the Isolated Perfused Human Pancreas". *Pancreas* 9 (2): 172–78. <https://doi.org/10.1097/00006676-199403000-00006>.
- Kluth, O., M. Stadion, P. Gottmann, H. Aga, M. Jähnert, S. Scherneck, H. Vogel, et al. 2019. „Decreased Expression of Cilia Genes in Pancreatic Islets as a Risk Factor for Type 2 Diabetes in Mice and Humans". *Cell Reports* 26 (11): 3027–3036.e3. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.02.056>.
- Koemeter-Cox, A. I., T. W. Sherwood, J. A. Green, R. A. Steiner, N. F. Berbari, B. K. Yoder, A. S. Kauffman, et al. 2014. „Primary Cilia Enhance Kisspeptin Receptor Signaling on Gonadotropin-Releasing Hormone Neurons". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 111 (28): 10335–40. <https://doi.org/10.1073/pnas.1403286111>.
- Kojima, M., H. Hosoda, Y. Date, M. Nakazato, H. Matsuo, K. Kangawa. 1999. „Ghrelin Is a Growth-Hormone-Releasing Acylated Peptide from Stomach". *Nature* 402 (6762): 656–60. <https://doi.org/10.1038/45230>.
- Konstantinova, I., G. Nikolova, M. Ohara-Imaizumi, P. Meda, T. Kučera, K. Zarbalis, W. Wurst, S. Nagamatsu, E. Lammert. 2007. „EphA-Ephrin-A-Mediated β Cell Communication Regulates Insulin Secretion from Pancreatic Islets". *Cell* 129 (2): 359–70. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.02.044>.
- Kothegala, L., C. Miranda, M. Singh, J. P. Krieger, N. R. Gandasi. 2023. „Somatostatin Containing δ -Cell Number Is Reduced in Type-2 Diabetes". *International Journal of Molecular Sciences* 24 (4): 3449. <https://doi.org/10.3390/ijms24043449>.
- Leiter, E. H., D. A. Gapp, J. J. Eppig, D. L. Coleman. 1979. „Ultrastructural and Morphometric Studies of Delta Cells in Pancreatic Islets from C57BL/Ks Diabetes Mice". *Diabetologia* 17 (5): 297–309. <https://doi.org/10.1007/BF01235886>.
- Lernmark, A. 1974. „The Preparation of, and Studies on, Free Cell Suspensions from Mouse Pancreatic Islets". *Diabetologia* 10 (5): 431–38. <https://doi.org/10.1007/BF01221634>.

- Li, Ch., Ch. Liu, I. Nissim, J. Chen, P. Chen, N. Doliba, T. Zhang, et al. 2013. „Regulation of Glucagon Secretion in Normal and Diabetic Human Islets by γ -Hydroxybutyrate and Glycine". *Journal of Biological Chemistry* 288 (6): 3938–51. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.385682>.
- Lifson, N., K. G. Kramlinger, R. R. Mayrand, E. J. Lender. 1980. „Blood Flow to the Rabbit Pancreas with Special Reference to the Islets of Langerhans". *Gastroenterology* 79 (3): 466–73. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(80\)90371-6](https://doi.org/10.1016/0016-5085(80)90371-6).
- Lin, N., H. Zhang, Q. Su. 2012. „Advanced Glycation End-products Induce Injury to Pancreatic Beta Cells Through Oxidative Stress". *Diabetes & Metabolism* 38 (3): 250–57. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2012.01.003>.
- Lin, T. M., D. C. Evans, R. E. Chance, G. F. Spray. 1977. „Bovine Pancreatic Peptide: Action on Gastric and Pancreatic Secretion in Dogs." *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 232 (3): E311. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1977.232.3.E311>.
- Lindqvist, A., L. Shcherbina, R. B. Prasad, M. G. Miskelly, M. Abels, J. A. Martínez-Lopéz, R. G. Fred, et al. 2020. „Ghrelin Suppresses Insulin Secretion in Human Islets and Type 2 Diabetes Patients Have Diminished Islet Ghrelin Cell Number and Lower Plasma Ghrelin Levels". *Molecular and Cellular Endocrinology* 511 (červenec):110835. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2020.110835>.
- Liu, Y. M., P. H. Guth, K. Kaneko, E. H. Livingston, F. Ch. Brunicaudi. 1993. „Dynamic In Vivo Observation of Rat Islet Microcirculation". *Pancreas* 8 (1): 15–21. <https://doi.org/10.1097/00006676-199301000-00005>.
- Low, J. T., M. Zavortink, J. M. Mitchell, W. J. Gan, O. H. Do, Ch. J. Schwiening, H. Y. Gaisano, P. Thorn. 2014. „Insulin Secretion from Beta Cells in Intact Mouse Islets Is Targeted towards the Vasculature". *Diabetologia* 57 (8): 1655–63. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3252-6>.
- Marco, J., J. A. Hedo, M. L. Villanueva. 1978. „Control of Pancreatic Polypeptide Secretion by Glucose in Man". *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 46 (1): 140–45. <https://doi.org/10.1210/jcem-46-1-140>.
- Marco, J., J. A. Hedo, M. L. Villanueva. 1977. „Inhibitory Effect of Somatostatin on Human Pancreatic Polypeptide Secretion". *Life Sciences* 21 (6): 789–91. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(77\)90406-4](https://doi.org/10.1016/0024-3205(77)90406-4).
- Mateus Gonçalves, L., E. Pereira, J. P. W. De Castro, E. Bernal-Mizrachi, J. Almaça. 2020. „Islet Pericytes Convert into Profibrotic Myofibroblasts in a Mouse Model of Islet Vascular Fibrosis". *Diabetologia* 63 (8): 1564–75. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05168-7>.
- Matsuda, K., T. Miura, H. Kaiya, K. Maruyama, S. I. Shimakura, M. Uchiyama, K. Kangawa, S. Shioda. 2006. „Regulation of Food Intake by Acyl and Des-Acyl Ghrelins in the Goldfish". *Peptides* 27 (9): 2321–25. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2006.03.028>.
- McCuskey, R. S., T. M. Chapman. 1969. „Microscopy of the Living Pancreas *in Situ*". *American Journal of Anatomy* 126 (4): 395–407. <https://doi.org/10.1002/aja.1001260402>.
- Meglasson, M. D., F. M. Matschinsky. 1986. „Pancreatic Islet Glucose Metabolism and Regulation of Insulin Secretion". *Diabetes/Metabolism Reviews* 2 (3–4): 163–214. <https://doi.org/10.1002/dmr.5610020301>*
- Miyake, T., T. Murakami, A. Ohtsuka. 1992. „Incomplete Vascular Casting for a Scanning Electron Microscope Study of the Microcirculatory Patterns in the Rat Pancreas." *Archives of Histology and Cytology* 55 (4): 397–406. <https://doi.org/10.1679/aohc.55.397>.
- Molina, J., R. Rodriguez-Diaz, A. Fachado, M. C. Jacques-Silva, P. O. Berggren, A. Caicedo. 2014. „Control of Insulin Secretion by Cholinergic Signaling in the Human Pancreatic Islet". *Diabetes* 63 (8): 2714–26. <https://doi.org/10.2337/db13-1371>.
- Müller, T. D., B. Finan, C. Clemmensen, R. D. DiMarchi, M. H. Tschöp. 2017. „The New Biology and Pharmacology of Glucagon". *Physiological Reviews* 97 (2): 721–66. <https://doi.org/10.1152/physrev.00025.2016>*
- Mundinger, T. O., Q. Mei, A. K. Foulis, C. L. Fligner, R. L. Hull, G. J. Taborsky. 2016. „Human Type 1 Diabetes Is Characterized by an Early, Marked, Sustained, and Islet-Selective Loss of Sympathetic Nerves". *Diabetes* 65 (8): 2322–30. <https://doi.org/10.2337/db16-0284>.
- Murakami, T., T. Fujita. 1992. „Microcirculation of the Rat Pancreas, with Special Reference to the Insulo-Acinar Portal and Insulo-Venous Drainage Systems: A Further Scanning Electron Microscope Study of Corrosion Casts." *Archives of Histology and Cytology* 55 (5): 453–76. <https://doi.org/10.1679/aohc.55.453>.
- Muroyama, A., S. Uehara, S. Yatsushiro, N. Echigo, R. Morimoto, M. Morita, M. Hayashi, A. Yamamoto, D. S. Koh, Y. Moriyama. 2004. „A Novel Variant of Ionotropic Glutamate Receptor Regulates Somatostatin Secretion From δ -Cells of Islets of Langerhans". *Diabetes* 53 (7): 1743–53. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.7.1743>.
- Ng, X. W., Y. H. Chung, D. W. Piston. 2021. „Intercellular Communication in the Islet of Langerhans in Health and Disease". In *Comprehensive Physiology*, editoval Ronald Terjung, 1. vyd., 2191–2225. Wiley. <https://doi.org/10.1002/cphy.c200026>.

- Obici, S., Z. Feng, G. Karkanias, D. G. Baskin, L. Rossetti. 2002. „Decreasing Hypothalamic Insulin Receptors Causes Hyperphagia and Insulin Resistance in Rats". *Nature Neuroscience* 5 (6): 566–72. <https://doi.org/10.1038/nn0602-861>.
- Ohara-Imaizumi, M., T. Fujiwara, Y. Nakamichi, T. Okamura, Y. Akimoto, J. Kawai, S. M., et al. 2007. „Imaging Analysis Reveals Mechanistic Differences between First- and Second-Phase Insulin Exocytosis". *The Journal of Cell Biology* 177 (4): 695–705. <https://doi.org/10.1083/jcb.200608132>.
- Ohtani, O. 1983. „Microcirculation of the Pancreas: A Correlative Study of Intravital Microscopy with Scanning Electron Microscopy of Vascular Corrosion Casts". *Archivum Histologicum Japonicum = Nihon Soshikigaku Kiroku* 46 (3): 315–25.
- Ohtani, O., T. Ushiki, H. Kanazawa, T. Fujita. 1986. „Microcirculation of the Pancreas in the Rat and Rabbit with Special Reference to the Insulo-Acinar Portal System and Emissary Vein of the Islet." *Archivum Histologicum Japonicum* 49 (1): 45–60. <https://doi.org/10.1679/aohc.49.45>.
- Olehnik, S. K., J. L. Fowler, G. Avramovich, M. Hara. 2017. „Quantitative Analysis of Intra- and Inter-Individual Variability of Human Beta-Cell Mass". *Scientific Reports* 7 (1): 16398. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16300-w>.
- Olofsson, Ch. S., S. O. Göpel, S. Barg, J. Galvanovskis, X. Ma, A. Salehi, P. Rorsman, L. Eliasson. 2002. „Fast Insulin Secretion Reflects Exocytosis of Docked Granules in Mouse Pancreatic B-Cells". *Pflugers Archiv: European Journal of Physiology* 444 (1–2): 43–51. <https://doi.org/10.1007/s00424-002-0781-5>.
- Olofsson, Ch. S., J. Håkansson, A. Salehi, M. Bengtsson, J. Galvanovskis, Ch. Partridge, M. SörhedeWinzell, et al. 2009. „Impaired Insulin Exocytosis in Neural Cell Adhesion Molecule–/– Mice Due to Defective Reorganization of the Submembrane F-Actin Network". *Endocrinology* 150 (7): 3067–75. <https://doi.org/10.1210/en.2008-0475>.
- Omar-Hmeadi, M., P. E. Lund, N. R. Gandasi, A. Tengholm, S. Barg. 2020. „Paracrine Control of α -Cell Glucagon Exocytosis Is Compromised in Human Type-2 Diabetes". *Nature Communications* 11 (1): 1896. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15717-8>.
- Orci, L., M. Ravazzola, M. Amherdt, O. Madsen, J. D. Vassalli, A. Perrelet. 1985. „Direct Identification of Prohormone Conversion Site in Insulin-Secreting Cells". *Cell* 42 (2): 671–81. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(85\)90124-2](https://doi.org/10.1016/0092-8674(85)90124-2).
- Orci, L., B. Thorens, M. Ravazzola, H. F. Lodish. 1989. „Localization of the Pancreatic Beta Cell Glucose Transporter to Specific Plasma Membrane Domains". *Science (New York, N.Y.)* 245 (4915): 295–97. <https://doi.org/10.1126/science.2665080>.
- Orci, L., F. Malaisse-Lagae, M. Amherdt, M. Ravazzola, A. Weisswange, R. Dobbs, A. Perrelet, R. Unger. 1975. „Cell Contacts in Human Islets of Langerhans". *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 41 (5): 841–44. <https://doi.org/10.1210/jcem-41-5-841>.
- Painsipp, E., T. Wulsch, M. E. Edelsbrunner, R. O. Tasan, N. Singewald, H. Herzog, P. Holzer. 2008. „Reduced Anxiety-like and Depression-related Behavior in Neuropeptide Y Y4 Receptor Knockout Mice". *Genes, Brain and Behavior* 7 (5): 532–42. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2008.00389.x>.
- Palmer, J. P., Ch. M. Asplin, P. Clemons, K. Lyen, O. Tatpati, P. K. Raghun, T. L. Paquette. 1983. „Insulin Antibodies in Insulin-Dependent Diabetics Before Insulin Treatment". *Science* 222 (4630): 1337–39. <https://doi.org/10.1126/science.6362005>.
- Panzer, J. K., A. Tamayo, A. Caicedo. 2022. „Restoring Glutamate Receptor Signaling in Pancreatic Alpha Cells Rescues Glucagon Responses in Type 1 Diabetes". *Cell Reports* 41 (11): 111792. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111792>.
- Patzelt, C., A. D. Labrecque, J. R. Duguid, R. J. Carroll, P. S. Keim, R. L. Heinrikson, D. F. Steiner. 1978. „Detection and Kinetic Behavior of Preproinsulin in Pancreatic Islets". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 75 (3): 1260–64. <https://doi.org/10.1073/pnas.75.3.1260>.
- Payton, M. A., C. J. Hawkes, M. R. Christie. 1995. „Relationship of the 37,000- and 40,000-M(r) Tryptic Fragments of Islet Antigens in Insulin-Dependent Diabetes to the Protein Tyrosine Phosphatase-like Molecule IA-2 (ICA512)." *Journal of Clinical Investigation* 96 (3): 1506–11. <https://doi.org/10.1172/JC1118188>.
- Pipeleers, D., P. I. In'T Veld, E. Maes, M. Van De Winkel. 1982. „Glucose-Induced Insulin Release Depends on Functional Cooperation between Islet Cells." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 79 (23): 7322–25. <https://doi.org/10.1073/pnas.79.23.7322>.
- Pisania, A., G. C. Weir, J. J. O'Neil, A. Omer, V. Tchipashvili, J. Lei, C. K. Colton, S. Bonner-Weir. 2010. „Quantitative Analysis of Cell Composition and Purity of Human Pancreatic Islet Preparations". *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology* 90 (11): 1661–75. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2010.124>.
- Piston, D. W., S. M. Knobel, C. Postic, K. D. Shelton, M. A. Magnuson. 1999. „Adenovirus-Mediated Knockout of a Conditional Glucokinase Gene in Isolated Pancreatic Islets Reveals an Essential Role for Proximal Metabolic

- Coupling Events in Glucose-Stimulated Insulin Secretion". *Journal of Biological Chemistry* 274 (2): 1000–1004. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.2.1000>.
- Porcellati, F., S. Pampanelli, P. Rossetti, N. Busciantella Ricci, S. Marzotti, P. Lucidi, F. Santeusano, G. B. Bolli, C. G. Fanelli. 2007. „Effect of the Amino Acid Alanine on Glucagon Secretion in Non-Diabetic and Type 1 Diabetic Subjects during Hyperinsulinaemic Euglycaemia, Hypoglycaemia and Post-Hypoglycaemic Hyperglycaemia". *Diabetologia* 50 (2): 422–30. <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0519-6>.
- Proshchina, A. E., Y. S. Krivova, V. M. Barabanov, S. V. Saveliev. 2014. „Ontogeny of Neuro-Insular Complexes and Islets Innervation in the Human Pancreas". *Frontiers in Endocrinology* 5 (duben). <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00057>.
- Quay, W. B. 1957. „Pancreatic Weight and Histology in the White Whale". *Journal of Mammalogy* 38 (2): 185–92. <https://doi.org/10.2307/1376308>.
- Rahier, J., R.M. Goebbels, J. C. Henquin. 1983. „Cellular Composition of the Human Diabetic Pancreas". *Diabetologia* 24 (5). <https://doi.org/10.1007/BF00251826>.
- Rajendran, S., F. Anquetil, E. Quesada-Masachs, M. Graef, N. Gonzalez, S. McArdle, T. Chu, L. Krogvold, K. Dahl-Jørgensen, M. Von Herrath. 2020. „IL-6 Is Present in Beta and Alpha Cells in Human Pancreatic Islets: Expression Is Reduced in Subjects with Type 1 Diabetes". *Clinical Immunology* 211 (únor):108320. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2019.108320>.
- Reissaus, Ch. A., D. W. Piston. 2017. „Reestablishment of Glucose Inhibition of Glucagon Secretion in Small Pseudoislets". *Diabetes* 66 (4): 960–69. <https://doi.org/10.2337/db16-1291>.
- Rodriguez-Diaz, R., M. H. Abdulreda, A. L. Formoso, I. Gans, C. Ricordi, P. O. Berggren, A. Caicedo. 2011. „Innervation Patterns of Autonomic Axons in the Human Endocrine Pancreas". *Cell Metabolism* 14 (1): 45–54. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.05.008>.
- Rodriguez-Diaz, R., R. Dando, M. C. Jacques-Silva, A. Fachado, J. Molina, M. H. Abdulreda, C. Ricordi, S. D. Roper, P. O. Berggren, A. Caicedo. 2011. „Alpha Cells Secrete Acetylcholine as a Non-Neuronal Paracrine Signal Priming Beta Cell Function in Humans". *Nature Medicine* 17 (7): 888–92. <https://doi.org/10.1038/nm.2371>.
- Rodriguez-Diaz, R., S. Speier, R. D. Molano, A. Formoso, I. Gans, M. H. Abdulreda, O. Cabrera, et al. 2012. „Noninvasive in Vivo Model Demonstrating the Effects of Autonomic Innervation on Pancreatic Islet Function". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 109 (52): 21456–61. <https://doi.org/10.1073/pnas.1211659110>.
- Roep, B. O. 2019. „A Viral Link for Type 1 Diabetes". *Nature Medicine* 25 (12): 1816–18. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0689-7>.
- Rorsman, P., P. O. Berggren, K. Bokvist, H. Ericson, H. Möhler, C. G. Ostenson. 1989. „Glucose-Inhibition of glucagon secretion involves activation of GABAA-receptor chloride channels". *Nature* 341 (6239): 233–36. <https://doi.org/10.1038/341233a0>.
- Rorsman, P., M. O. Huising. 2018. „The Somatostatin-Secreting Pancreatic δ -Cell in Health and Disease". *Nature Reviews Endocrinology* 14 (7): 404–14. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0020-6>.
- Rossetti, P., F. Porcellati, N. B. Ricci, P. Candeloro, P. Cioli, K. S. Nair, F. Santeusano, G. B. Bolli, C. G. Fanelli. 2008. „Effect of Oral Amino Acids on Counterregulatory Responses and Cognitive Function During Insulin-Induced Hypoglycemia in Nondiabetic and Type 1 Diabetic People". *Diabetes* 57 (7): 1905–17. <https://doi.org/10.2337/db08-0276>.
- Rouillé, Y., S. Kantengwa, J. C. Irminger, P. A. Halban. 1997. „Role of the Prohormone Convertase PC3 in the Processing of Proglucagon to Glucagon-like Peptide 1". *The Journal of Biological Chemistry* 272 (52): 32810–16. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.52.32810>.
- Rubí, B., S. Ljubicic, S. Pournourmohammadi, S. Carobbio, M. Armanet, C. Bartley, P. Maechler. 2005. „Dopamine D2-like Receptors Are Expressed in Pancreatic Beta Cells and Mediate Inhibition of Insulin Secretion". *Journal of Biological Chemistry* 280 (44): 36824–32. <https://doi.org/10.1074/jbc.M505560200>.
- Ryan, E. A., J. R.T. Lakey, R. V. Rajotte, G. S. Korbitt, T. Kin, S. Imes, A. Rabinovitch, et al. 2001. „Clinical Outcomes and Insulin Secretion After Islet Transplantation With the Edmonton Protocol". *Diabetes* 50 (4): 710–19. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.4.710>.
- Ryle, A. P., F. Sanger, L. F. Smith, R. Kitai. 1955. „The Disulphide Bonds of Insulin". *The Biochemical Journal* 60 (4): 541–56. <https://doi.org/10.1042/bj0600541>.
- Saikia, M., M. M. Holter, L. R. Donahue, I. S. Lee, Q. C. Zheng, J. L. Wise, J. E. Todero, et al. 2021. „GLP-1 Receptor Signaling Increases PCSK1 and β Cell Features in Human α Cells". *JCI Insight* 6 (3): e141851. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.141851>.
- Saito, D., Y. Nakagawa, T. Sato, A. Fukunaka, O. B. Pereye, N. Maruyama, H. Watada, Y. Fujitani. 2022. „Establishment of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Mouse Pancreatic Polypeptide Clarifies the Regulatory

- Mechanism of Its Secretion from Pancreatic γ Cells". *PLOS ONE* 17 (8): e0269958. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269958>.
- Salem, V., L. D. Silva, K. Suba, E. Georgiadou, S. N. M. Gharavy, N. Akhtar, A. Martin-Alonso, et al. 2019. „Leader β -Cells Coordinate Ca^{2+} Dynamics across Pancreatic Islets in Vivo". *Nature Metabolism* 1 (6): 615–29. <https://doi.org/10.1038/s42255-019-0075-2>.
- Sanchez-Alavez, M., O. Osborn, I. V. Tabarean, K. H. Holmberg, J. Eberwine, C. R. Kahn, T. Bartfai. 2011. „Insulin-like Growth Factor 1-Mediated Hyperthermia Involves Anterior Hypothalamic Insulin Receptors". *The Journal of Biological Chemistry* 286 (17): 14983–90. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.188540>.
- Santos, R. M., L. M. Rosario, A. Nadal, J. Garcia-Sancho, B. Soria, M. Valdeolmillos. 1991. „Widespread Synchronous $[Ca^{2+}]_i$ Oscillations Due to Bursting Electrical Activity in Single Pancreatic Islets". *Pflügers Archiv European Journal of Physiology* 418 (4): 417–22. <https://doi.org/10.1007/BF00550880>.
- Segerstolpe, Å., A. Palasantza, P. Eliasson, E. M. Andersson, A. Ch. Andréasson, X. Sun, S. Picelli, et al. 2016. „Single-Cell Transcriptome Profiling of Human Pancreatic Islets in Health and Type 2 Diabetes". *Cell Metabolism* 24 (4): 593–607. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.08.020>.
- Seymour, N. E., Amy R. Volpert, a Dana K. Andersen. 1996. „Regulation of Hepatic Insulin Receptors by Pancreatic Polypeptide in Fasting and Feeding". *Journal of Surgical Research* 65 (1): 1–4. <https://doi.org/10.1006/jsre.1996.9999>.
- Shapiro, A. M. James, C. Ricordi, B. J. Hering, H. Auchincloss, R. Lindblad, R. P. Robertson, A. Secchi, et al. 2006. „International Trial of the Edmonton Protocol for Islet Transplantation". *New England Journal of Medicine* 355 (13): 1318–30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa061267>.
- Sherr, J., E. Tsalikian, L. Fox, B. Buckingham, S. Weinzimer, W. V. Tamborlane, N. H. White, et al. 2014. „Evolution of Abnormal Plasma Glucagon Responses to Mixed-Meal Feedings in Youth With Type 1 Diabetes During the First 2 Years After Diagnosis". *Diabetes Care* 37 (6): 1741–44. <https://doi.org/10.2337/dc13-2612>.
- Shields, D. 1981. „Cell-Free Synthesis of Angler Fish Preproinsulin: Complete Amino Acid Sequence of the Signal Peptide". *Biochemical and Biophysical Research Communications* 98 (1): 242–49. [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(81\)91894-5](https://doi.org/10.1016/0006-291X(81)91894-5).
- Shuai, H., Y. Xu, Q. Yu, E. Gylfe, Anders Tengholm. 2016. „Fluorescent Protein Vectors for Pancreatic Islet Cell Identification in Live-Cell Imaging". *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology* 468 (10): 1765–77. <https://doi.org/10.1007/s00424-016-1864-z>.
- Schwartz, T. W., J. J. Holst, J. Fahrenkrug, S. Lindkær Jensen, O. V. Nielsen, J. F. Rehfeld, O. B. S. De Muckadell, F. Stadil. 1978. „Vagal, Cholinergic Regulation of Pancreatic Polypeptide Secretion". *Journal of Clinical Investigation* 61 (3): 781–89. <https://doi.org/10.1172/JCI108992>.
- Solomon, T. E. 1985. „Pancreatic Polypeptide, Peptide YY, and Neuropeptide Y Family of Regulatory Peptides". *Gastroenterology* 88 (3): 838–41. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(85\)90159-3](https://doi.org/10.1016/0016-5085(85)90159-3).
- Spijker, H. Siebe, Raimond B. G. Ravelli, A. M. Mommaas-Kienhuis, A. A. van Apeldoorn, M. A. Engelse, A. Zaldumbide, S. Bonner-Weir, et al. 2013. „Conversion of Mature Human β -Cells Into Glucagon-Producing α -Cells". *Diabetes* 62 (7): 2471–80. <https://doi.org/10.2337/db12-1001>.
- Suzuki, K., T. Kono. 1980. „Evidence That Insulin Causes Translocation of Glucose Transport Activity to the Plasma Membrane from an Intracellular Storage Site". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 77 (5): 2542–45. <https://doi.org/10.1073/pnas.77.5.2542>.
- Svendsen, B., O. Larsen, M. B. N. Gabe, Ch. B. Christiansen, M. M. Rosenkilde, D. J. Drucker, J. J. Holst. 2018. „Insulin Secretion Depends on Intra-Islet Glucagon Signaling". *Cell Reports* 25 (5): 1127–1134.e2. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.10.018>.
- Svoboda, M., M. Tastenoy, P. Vertongen, P. Robberecht. 1994. „Relative Quantitative Analysis of Glucagon Receptor mRNA in Rat Tissues". *Molecular and Cellular Endocrinology* 105 (2): 131–37. [https://doi.org/10.1016/0303-7207\(94\)90162-7](https://doi.org/10.1016/0303-7207(94)90162-7).
- Taborsky, G. J., Q. Mei, D. J. Hackney, D. P. Figlewicz, R. LeBoeuf, T. O. Mundinger. 2009. „Loss of Islet Sympathetic Nerves and Impairment of Glucagon Secretion in the NOD Mouse: Relationship to Invasive Insulinitis". *Diabetologia* 52 (12): 2602–11. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1494-5>.
- Tachibana, T., M. Tanaka, H. Kaiya. 2011. „Central Injection of Des-Acyl Chicken Ghrelin Does Not Affect Food Intake in Chicks". *General and Comparative Endocrinology* 171 (2): 183–88. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2011.01.008>.
- Tasan, R.O., S. Lin, A. Hetzenauer, N. Singewald, H. Herzog, G. Sperk. 2009. „Increased Novelty-Induced Motor Activity and Reduced Depression-like Behavior in Neuropeptide Y (NPY)–Y4 Receptor Knockout Mice". *Neuroscience* 158 (4): 1717–30. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.11.048>.

- Tatemoto, K. 1982. „Isolation and Characterization of Peptide YY (PYY), a Candidate Gut Hormone That Inhibits Pancreatic Exocrine Secretion." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 79 (8): 2514–18. <https://doi.org/10.1073/pnas.79.8.2514>.
- Thorel, F., V. Népoté, I. Avril, K. Kohno, R. Desgraz, S. Chera, P. L. Herrera. 2010. „Conversion of Adult Pancreatic α -Cells to β -Cells after Extreme β -Cell Loss". *Nature* 464 (7292): 1149–54. <https://doi.org/10.1038/nature08894>.
- Thorens, B. 2011. „Brain Glucose Sensing and Neural Regulation of Insulin and Glucagon Secretion". *Diabetes, Obesity and Metabolism* 13 (s1): 82–88. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01453.x>*
- Tominaga, M., I. Komiya, J. H. Johnson, L. Inman, T. Alam, J. Moltz, B. Crider, Y. Stefan, D. Baetens, K. McCorkle. 1986. „Loss of Insulin Response to Glucose but Not Arginine during the Development of Autoimmune Diabetes in BB/W Rats: Relationships to Islet Volume and Glucose Transport Rate". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 83 (24): 9749–53. <https://doi.org/10.1073/pnas.83.24.9749>.
- Toshinai, K., H. Yamaguchi, Y. Sun, R. G. Smith, A. Yamanaka, T. Sakurai, Y. Date, et al. 2006. „Des-Acyl Ghrelin Induces Food Intake by a Mechanism Independent of the Growth Hormone Secretagogue Receptor". *Endocrinology* 147 (5): 2306–14. <https://doi.org/10.1210/en.2005-1357>.
- Tulassay, Z. 1998. „Somatostatin and the Gastrointestinal Tract". *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 33 (228): 115–21. <https://doi.org/10.1080/003655298750026642>*
- Uebi, T., M. Tamura, N. Horike, Y. K. Hashimoto, H. Takemori. 2010. „Phosphorylation of the CREB-Specific Coactivator TORC2 at Ser(307) Regulates Its Intracellular Localization in COS-7 Cells and in the Mouse Liver". *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 299 (3): E413-425. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00525.2009>.
- Uehara, S., A. Muroyama, N. Echigo, R. Morimoto, M. Otsuka, S. Yatsushiro, Y. Moriyama. 2004. „Metabotropic Glutamate Receptor Type 4 Is Involved in Autoinhibitory Cascade for Glucagon Secretion by α -Cells of Islet of Langerhans". *Diabetes* 53 (4): 998–1006. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.4.998>.
- Van Lummel, M., P. A. Van Veelen, A. H. De Ru, J. Pool, T. Nikolic, S. Laban, A. Joosten, et al. 2016. „Discovery of a Selective Islet Peptidome Presented by the Highest-Risk HLA-DQ8 *Trans* Molecule". *Diabetes* 65 (3): 732–41. <https://doi.org/10.2337/db15-1031>.
- Van Schravendijk, C. F., R. Kiekens, D. G. Pipeleers. 1992. „Pancreatic Beta Cell Heterogeneity in Glucose-Induced Insulin Secretion." *Journal of Biological Chemistry* 267 (30): 21344–48. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)36615-3](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)36615-3).
- Veedfald, S., A. Plamboeck, C. F. Deacon, B. Hartmann, F. K. Knop, T. Vilsbøll, J. J. Holst. 2016. „Cephalic Phase Secretion of Insulin and Other Enteropancreatic Hormones in Humans". *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 310 (1): G43–51. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00222.2015>.
- Veedfald, S., L. Vedtofte, K. Skov-Jepesen, C. F. Deacon, B. Hartmann, T. Vilsbøll, F. K. Knop, M. B. Christensen, J. J. Holst. 2020. „Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Is a Pancreatic Polypeptide Secretagogue in Humans". *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 105 (3): e502–10. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz097>.
- Vehik, K., K. F. Lynch, M. C. Wong, X. Tian, M. C. Ross, R. A. Gibbs, N. J. Ajami, et al. 2019. „Prospective Virome Analyses in Young Children at Increased Genetic Risk for Type 1 Diabetes". *Nature Medicine* 25 (12): 1865–72. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0667-0>.
- Velazco-Cruz, L., M. M. Goedegebuure, J. R. Millman. 2020. „Advances Toward Engineering Functionally Mature Human Pluripotent Stem Cell-Derived β Cells". *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 8 (červenec):786. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00786>.
- Vergari, E., G. Denwood, A. Salehi, Q. Zhang, J. Adam, A. Alrifaiy, I. W. Asterholm, et al. 2020. „Somatostatin Secretion by Na⁺-Dependent Ca²⁺-Induced Ca²⁺ Release in Pancreatic Delta Cells". *Nature Metabolism* 2 (1): 32–40. <https://doi.org/10.1038/s42255-019-0158-0>.
- Volta, F., M. J. Scerbo, A. Seelig, R. Wagner, N. O'Brien, F. Gerst, A. Fritsche, et al. 2019. „Glucose Homeostasis Is Regulated by Pancreatic β -Cell Cilia via Endosomal EphA-Processing". *Nature Communications* 10 (1): 5686. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12953-5>.
- Warren, S., H. F. Root. 1925. „The Pathology of Diabetes, with Special Reference to Pancreatic Regeneration". *The American Journal of Pathology* 1 (4): 415-430.1.
- Weir, G. C., E. T. Clore, C. J. Zmachinski, S. Bonner-Weir. 1981. „Islet Secretion in a New Experimental Model for Non-insulin-dependent Diabetes". *Diabetes* 30 (7): 590–95. <https://doi.org/10.2337/diab.30.7.590>.
- Welsh, M., D. A. Nielsen, A. J. MacKrell, D. F. Steiner. 1985. „Control of Insulin Gene Expression in Pancreatic Beta-Cells and in an Insulin-Producing Cell Line, RIN-5F Cells. II. Regulation of Insulin mRNA Stability". *The Journal of Biological Chemistry* 260 (25): 13590–94.

- Wenzlau, J. M., K. Juhl, L. Yu, O. Moua, S. A. Sarkar, P. Gottlieb, M. Rewers, et al. 2007. „The Cation Efflux Transporter ZnT8 (Slc30A8) Is a Major Autoantigen in Human Type 1 Diabetes". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104 (43): 17040–45. <https://doi.org/10.1073/pnas.0705894104>.
- Westermarck, P., E. Wilander, G. T. Westermarck, K. H. Johnson. 1987. „Islet Amyloid Polypeptide-like Immunoreactivity in the Islet B Cells of Type 2 (Non-Insulin-Dependent) Diabetic and Non-Diabetic Individuals". *Diabetologia* 30 (11): 887–92. <https://doi.org/10.1007/BF00274799>.
- Wilson, M. E., J. A. Kalamaras, M. S. German. 2002. „Expression Pattern of IAPP and Prohormone Convertase 1/3 Reveals a Distinctive Set of Endocrine Cells in the Embryonic Pancreas". *Mechanisms of Development* 115 (1): 171–76. [https://doi.org/10.1016/S0925-4773\(02\)00118-1](https://doi.org/10.1016/S0925-4773(02)00118-1).
- Wilson, R. M., G. Boden, O. E. Owen. 1978. „Pancreatic Polypeptide Responses to a Meal and to Intraduodenal Amino Acids and Sodium Oleate". *Endocrinology* 102 (3): 859–63. <https://doi.org/10.1210/endo-102-3-859>.
- Wiser, O., M. Trus, A. Hernández, E. Renström, S. Barg, P. Rorsman, D. Atlas. 1999. „The Voltage Sensitive Lc-Type Ca²⁺ Channel Is Functionally Coupled to the Exocytotic Machinery". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96 (1): 248–53. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.1.248>.
- Woods, S. C., D. Porte. 1974. „Neural Control of the Endocrine Pancreas." *Physiological Reviews* 54 (3): 596–619. <https://doi.org/10.1152/physrev.1974.54.3.596>.*
- Wynshaw-Boris, A., J. M. Short, D. S. Loose, R. W. Hanson. 1986. „Characterization of the Phosphoenolpyruvate Carboxykinase (GTP) Promoter-Regulatory Region. I. Multiple Hormone Regulatory Elements and the Effects of Enhancers". *The Journal of Biological Chemistry* 261 (21): 9714–20.
- Xiao, X., I. Gaffar, P. Guo, J. Wiersch, S. Fischbach, L. Peirish, Z. Song, et al. 2014. „M2 Macrophages Promote Beta-Cell Proliferation by up-Regulation of SMAD7". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 111 (13). <https://doi.org/10.1073/pnas.1321347111>.
- Xin, Y., J. Kim, H. Okamoto, M. Ni, Y. Wei, Ch. Adler, A. J. Murphy, G. D. Yancopoulos, C. Lin, J. Gromada. 2016. „RNA Sequencing of Single Human Islet Cells Reveals Type 2 Diabetes Genes". *Cell Metabolism* 24 (4): 608–15. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.08.018>.
- Yalow, R. S., S. A. Berson. 1960. „Immunoassay of Endogenous Plasma Insulin in Man". *The Journal of Clinical Investigation* 39 (7): 1157–75. <https://doi.org/10.1172/JCI104130>.
- Yamamoto, M., K. Kataoka. 1986. „Electron Microscopic Observation of the Primary Cilium in the Pancreatic Islets." *Archivum Histologicum Japonicum* 49 (4): 449–57. <https://doi.org/10.1679/ahoc.49.449>.
- Yang, J., M. S. Brown, G. Liang, N. V. Grishin, J. L. Goldstein. 2008. „Identification of the Acyltransferase That Octanoylates Ghrelin, an Appetite-Stimulating Peptide Hormone". *Cell* 132 (3): 387–96. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.01.017>.
- Ye, R., M. Wang, Q. A. Wang, S. B. Spurgin, Z. V. Wang, K. Sun, P. E. Scherer. 2016. „Autonomous Interconversion between Adult Pancreatic α -Cells and β -Cells after Differential Metabolic Challenges". *Molecular Metabolism* 5 (7): 437–48. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.05.001>.
- Yoon, K. H., S. H. Ko, J. H. Cho, J. M. Lee, Y. B. Ahn, K. H. Song, S. J. Yoo, et al. 2003. „Selective Beta-Cell Loss and Alpha-Cell Expansion in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Korea". *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88 (5): 2300–2308. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020735>.
- Yu, K. T., N. Khalaf, M. P. Czech. 1987. „Insulin Stimulates the Tyrosine Phosphorylation of a Mr = 160,000 Glycoprotein in Rat Adipocyte Plasma Membranes." *Journal of Biological Chemistry* 262 (16): 7865–73. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)47647-8](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)47647-8).
- Yue, J. T. Y., E. Burdett, D. H. Coy, A. Giacca, S. Efendic, M. Vranic. 2012. „Somatostatin Receptor Type 2 Antagonism Improves Glucagon and Corticosterone Counterregulatory Responses to Hypoglycemia in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats". *Diabetes* 61 (1): 197–207. <https://doi.org/10.2337/db11-0690>.
- Zhang, M., B. Fendler, B. Percy, P. Goel, R. Bertram, A. Sherman, L. Satin. 2008. „Long Lasting Synchronization of Calcium Oscillations by Cholinergic Stimulation in Isolated Pancreatic Islets". *Biophysical Journal* 95 (10): 4676–88. <https://doi.org/10.1529/biophysj.107.125088>.
- Zhang, Q., M. Bengtsson, Ch. Partridge, A. Salehi, M. Braun, R. Cox, L. Eliasson, et al. 2007. „R-Type Ca²⁺-Channel-Evoked CICR Regulates Glucose-Induced Somatostatin Secretion". *Nature Cell Biology* 9 (4): 453–60. <https://doi.org/10.1038/ncb1563>.
- Zhou, Z. G., X. H. Gao. 1995. „Morphology of Pancreatic Microcirculation in the Monkey: Light and Scanning Electron Microscopic Study". *Clinical Anatomy* 8 (3): 190–201. <https://doi.org/10.1002/ca.980080303>.
- „Zhruba Milion Čechů Trpí Cukrovkou a Nemocných Neustále Přibývá, SZÚ". b.r. Státní zdravotní ústav. Viděno 10. duben 2025. <https://archiv.szu.cz/zhruba-milion-cechu-trpi-cukrovkou-a-nemocnych-neustale>.

Zhu, W., N. Taday, P. R. Flatt, N. Irwin. 2023. „Pancreatic Polypeptide Revisited: Potential Therapeutic Effects in Obesity-Diabetes". *Peptides* 160 (únor):170923. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2022.170923>*