

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Katedra fyziologie
Studijní obor Biologie



Michaela Myšáková

Role gastrointestinálních hormonů v kontrole energetické rovnováhy
The role of the gastrointestinal hormones in the control of energy homeostasis

Bakalářská práce

Školitel: Mgr. Olga Horáková PhD.

Praha 2017

Poděkování:

Děkuji své školitelce Mgr. Olze Horákové Ph.D., za odborné vedení a cenné rady, které mi během psaní bakalářské práce poskytla. Také jí děkuji za čas, který věnovala našim konzultacím, a trpělivost, se kterou odpovídala na mé dotazy.

Děkuji celé své rodině za veškerou podporu, pomoc a důvěru v průběhu mého studia.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 2.5.2017

Michaela Myšáková

Abstrakt:

Zachování tělesné homeostázy vyžaduje precizní komunikaci mezi všemi buňkami organismu. Velkou měrou k tomu přispívají gastrointestinální hormony, které jsou významnými signálními molekulami a podílejí se na distribuci i zpracování přijatých živin. Každý hormon je produkován specializovaným typem buněk a jeho sekrece je regulována v závislosti na přítomnosti konkrétních nutrientů. Vzhledem k rozdílné anatomii jednotlivých částí gastrointestinálního traktu, je lokalizace buněk produkujících tyto hormony odlišná. Účinky gastrointestinálních hormonů jsou rozmanité a hrají důležitou roli v energetické kontrole organismu. Některé hormony (gastrin) působí jen lokálně, naproti tomu jiné (inkretiny, ghrelin) jsou zapojeny do signalizace přes centrální i periferní nervovou soustavu. Zapojení do signalizace nervové soustavy umožňuje těmto hormonům podílet se na regulaci pocitu hladu a sytosti. Gastrointestinální hormony jsou úzce spojeny i s mnoha onemocněními. V důsledku nevyváženého příjmu živin (například při nadměrném příjmu lipidů nebo sacharidů) dochází k narušení některé ze složek hormonálního regulačního systému a následně vzniku onemocnění. Nejznámějšími onemocněními, vzniklými v důsledku nutriční a následně hormonální dysbalance, jsou například inzulinová rezistence nebo diabetes mellitus II. typu. Vzájemná souhra mezi jednotlivými hormony je naprosto klíčová pro zachování lipidového metabolismu i glukózové homeostázy.

Klíčová slova: gastrointestinální trakt, hormony, glukózová homeostáza, inzulinová rezistence, lipidový metabolismus

Abstract:

The maintenance of body homeostasis requires precise communication between all cells of an organism. Major contributors to that are gastrointestinal hormones, which are important signaling molecules taking part in distribution and processing of ingested nutrients. Each hormone is produced by specialized cell type and its secretion is regulated by presence of particular nutrient. Considering differences in anatomy of the gastrointestinal tract the localization of hormone producing cells varies along the tract. The effects of gastrointestinal hormones are wide and play an important role in energy control in organism. Some hormones (gastrin) act locally, others (incretins, ghrelin) are coupled with signaling pathways in central and peripheral neuronal system. This connection with neuronal system allows gastrointestinal hormones to regulate also hunger and satiety. Gastrointestinal hormones are tightly connected with many diseases. Due to inappropriate nutrient intake (excessive intake of lipids or carbohydrates) functions of hormonal regulatory systems are impaired and this leads to development of serious diseases. The most known diseases arising from nutritional and hormonal disbalances are insulin resistance and type II diabetes mellitus. Reciprocal coordination between all hormones is the key factor in maintenance of lipid metabolism and glucose homeostasis.

Key words: gastrointestinal tract, hormones, glucose homeostasis, insulin resistance, lipid metabolism

Seznam zkratek:

5-HT	5-hydroxytryptamin; serotonin
AG	acylated ghrelin; acylovaný ghrelin
AgRP	agouti-related polypeptide; aguti-podobný polypeptid
ARC	arcuatus nucleus
cAMP	cyclic adenosine monophosphate; cyklický adenosin monofosfát
CART	cocaine-and amphetamine-regulated transcript; kokainem a amfetaminem regulovaný transkript
CaSR	calcium sensing receptor; kalcium senzitivní receptor
CCK	cholecystokinin
CNS	centrální nervová soustava
CREB	cAMP regulatory binding protein; cAMP regulační vázající protein
EC	enterochromaffin cells; enterochromafinní buňky
ECL	enterochromaffin-like cells; enterochromafinním buňkám podobné buňky
EEC	enteroendocrine cells; enteroendokrinní buňky
ER	endoplasmic reticulum; endoplazmatické retikulum
FABP5	fatty acid-binding protein 5; mastné kyseliny vázající protein 5
FAT/CD36	fatty acid translocase; translokáza mastných kyselin
FGF	fibroblast growth factor; fibroblastový růstový faktor
FGFR4	fibroblast growth factor receptor 4; receptor 4 fibroblastového růstového hormonu
FXR	farnesoid X receptor; bile acid receptor; receptor žlučové kyseliny
GA	Golgi apparatus; Golgiho aparát
GH	growth hormone; růstový hormon; somatotropin
GHS-R1a	growth hormone secretagogue receptor 1a; receptor 1a růstového faktoru
GIP	gastric inhibitory polypeptide; gastrický inhibiční polypeptid
GIT	gastrointestinální trakt
GLP	glucagon-like peptide; glukagonu podobný peptid
GLP-2	glucagon-like peptide 2; glukagonu podobný peptid 2
GLP-2R	glucagon-like peptide 2 receptor; receptor pro glukagonu-podobný peptid 2
GOAT	ghrelin O-acyltransferase; ghrelinová O-acyltransferáza
GPCR	G-protein coupled receptors; receptory spřažené s G-proteiny
GPCR 120	G-protein coupled receptor 120; receptor 120 spřažený s G-proteiny
GPR40	G-protein coupled receptor 40; receptor 40 spřažený s G-proteiny
GPR93	G-protein coupled receptor 93; receptor 93 spřažený s G-proteiny
GR	glucagon receptor; glukagonový receptor
GRP	gastrin-releasing peptide; gastrin-uvolňující peptid
GS	glycogen synthase; glykogen syntáza

GSK3 α	glycogen synthase kinase α ; kináza α glykogen syntázy
GSK3 β	glycogen synthase kinase β ; kináza β glykogen syntázy
HB-EGF	heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor; heparin-vázající epidermální růstový faktor
HDC	histidine decarboxylase; histidin dekarboxyláza
IR	insulin receptor; inzulinový receptor
IRS	insulin receptor substrate; substrát pro inzulinový receptor
LCRF	luminal cholecystokinin-release factor; luminální cholecystokinin-uvolňující faktor
MAPK	mitogen-activated protein kinase; mitogenem-aktivovaná protein kináza
MP1	mitogen activated protein kinase kinase 1 interacting protein 1
NPY1R	neuropeptide Y 1 receptor; receptor 1 neuropeptidu Y
NPY2R	neuropeptide Y 2 receptor; receptor 2 neuropeptidu Y
NPY5R	neuropeptide Y 5 receptor; receptor 5 neuropeptidu Y
Ob-R	obese gene receptor; leptinový receptor
PDK1	phosphatidylinositol-dependent kinase ; fosfatidylinositol-dependentní kináza 1
PDX-1	pancreatic and duodenal homeobox gene 1; pankreatický duodenální homeobox 1
PI3K	phosphatidylinositol-3-kinase; fosfatidylinositol-3-kináza
PIP2	phosphoinositol-bisphosphate; fosfoinositol-bisfosfát
PIP3	phosphoinositol-trisphosphate; fosfoinositol-trisfosfát
PNS	periferní nervová soustava
RyR	ryanodine receptor; ryanodinový receptor
SGLT	sodium-glucose cotransporter; sodíko-glukózový kotransportér
SSTR	somatostatin receptor; somatostatinový receptor
T2DM	type 2 diabetes mellitus; diabetes mellitus druhého typu
TAG	triacylglycerols; triacylglyceroly
TASR1T1	taste receptor 1; chuťový receptor 1
TASR1T3	taste receptor 3; chuťový receptor 3
UAG	unacylated ghrelin; neacylovaný ghrelin
WAT	white adipose tissue; bílá tuková tkáň

Obsah

Obsah.....	7
Úvod	8
1. Gastrointestinální trakt	9
1.1. Základní anatomie gastrointestinálního traktu	9
1.2. Horní část gastrointestinálního traktu	10
1.3. Střední část gastrointestinálního traktu.....	12
1.4. Dolní část gastrointestinálního traktu	12
1.5. Akcesorní orgány gastrointestinálního traktu	13
2. Endokrinní buňky gastrointestinálního traktu.....	14
2.1. G-buňky	14
2.2. Ghrelinerní buňky	15
2.3. K-buňky a L-buňky	15
2.4. D-buňky	16
2.5. I-buňky.....	16
2.6. Pankreatické α -buňky a β -buňky.....	17
3. Hormony gastrointestinálního traktu.....	18
3.1. Hormony produkované v žaludku	18
3.2. Hormony produkované ve střevě.....	20
4. Energetická homeostáza organismu	24
4.1. Gastrointestinální hormony a lipidový metabolismus	24
4.2. Gastrointestinální hormony a glukózová homeostáza	25
4.3. Gastrointestinální hormony a nervová soustava	26
5. Poruchy glukózové homeostázy – inzulínová senzitivita.....	28
5.1. Inzulínová rezistence a T2DM	28
5.2. Gastrointestinální hormony a poruchy glukózové homeostázy.....	28
Závěr	30
6. Použitá literatura.....	31

Úvod

Příjem potravy je dnes pro mnoho lidí samozřejmostí a málokdo skutečně přemýšlí o tom, jaký vliv má složení stravy na celkovou funkci organismu. Je až překvapující, kolik regulačních a signálních drah je právě tím ovlivněno. „Spojnicí“ mezi potravou a jejím vlivem na organismus tvoří právě gastrointestinální hormony, které jsou produkovány příslušnými buňkami v reakci na konkrétní nutrienty. Tyto hormony jsou zapojeny do celé řady signálních a regulačních drah. Působí přímo na určité orgány, ale signalizují i přes centrální nervovou soustavu. Vzájemně se ovlivňují a celkově je díky správně fungujícím gastrointestinálním hormonům možné udržovat v těle energetickou homeostázu. To platí ale pouze v případě, že je příjem jednotlivých nutrientů vyvážený. V dnešní době, vzhledem k poměrně jednoduchému a téměř neomezenému přístupu k potravinám, dochází často k nevyváženému příjmu jednotlivých nutrientů. To způsobuje poruchu signalizace gastrointestinálních hormonů, která vede ke vzniku různých onemocnění, jako jsou například inzulinová rezistence nebo diabetes mellitus II. typu.

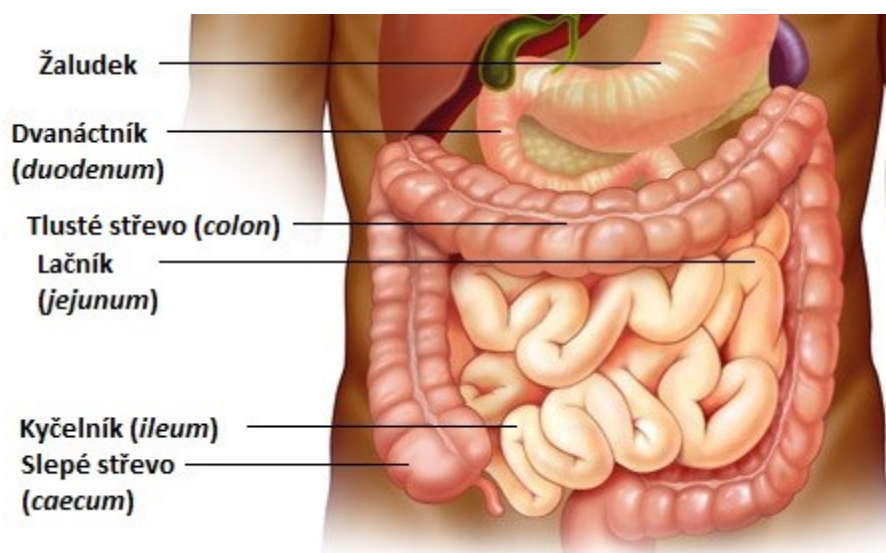
Tato práce je zaměřena na funkci a vliv gastrointestinálních hormonů ve vztahu k energetické rovnováze organismu. Cílem práce je shrnout základní poznatky týkající se signalizace a regulace vybraných gastrointestinálních hormonů a jejich role v metabolismu glukózy i lipidů. Dále jsou v práci shrnuty poznatky o gastrointestinálních hormonech v případě poruchy glukózové homeostázy, konkrétně inzulinové rezistence a diabetu mellitu II. typu.

1. Gastrointestinální trakt

Hlavní funkcí gastrointestinálního traktu (GIT) jak u člověka, tak i u ostatních živočichů, je zpracování (mechanické i enzymatické) přijaté potravy a následná absorpce nutrientů do těla. Absorpce živin ale funkce GIT nekončí, protože hormony které produkuje, jsou zásadní pro udržení dlouhodobé energetické rovnováhy díky svojí schopnosti regulace hospodaření s živinami (Seeley et al. n.d.).

1.1. Základní anatomie gastrointestinálního traktu

GIT je endodermálního původu a je tvořen několika částmi, jejichž funkce jsou úzce propojeny. Hlavní částí je trávicí trubice (horní, střední a spodní část) – Obrázek 1. Kromě trávicí trubice do něj patří tzv. akcesorní orgány, které nejsou přímo její součástí, ale na funkci GIT se také podílí (Trojan 2003).



Obrázek 1: Gastrointestinální trakt člověka

Uložení a základní anatomie gastrointestinálního traktu člověka

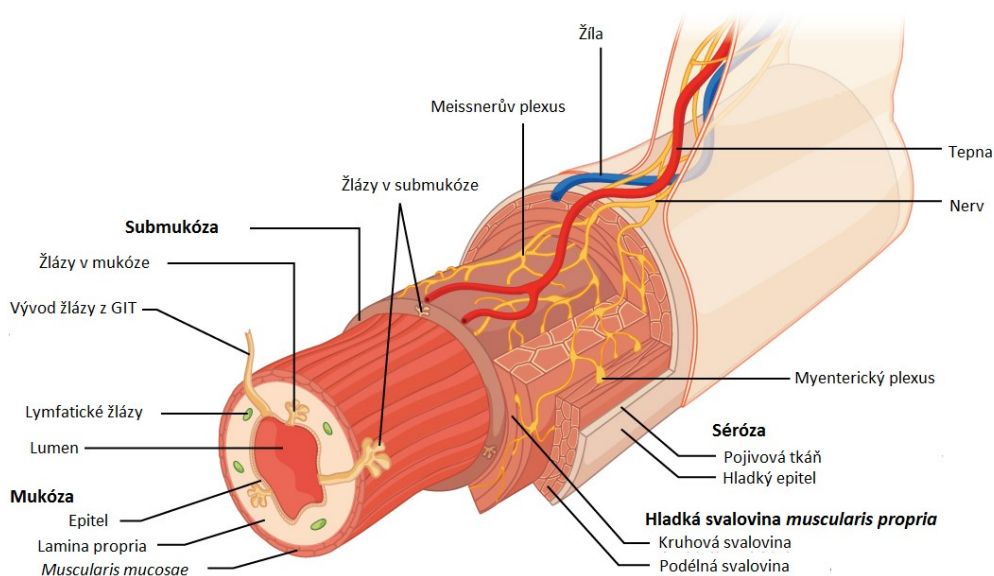
(Převzato a upraveno z www.myvmc.com/anatomy/gastrointestinal-system/).

Trávicí trubice má od jícnu až po tlusté střevo jednotnou anatomickou stavbu - Obrázek 2. Trávicí trubice je v těchto úsecích tvořena čtyřmi vrstvami.

- 1) Vrstva oddělující trubici od lumen trávicí soustavy se nazývá mukóza a má tři složky – epitel, lamina propria a vrstvu hladké svaloviny (*muscularis mucosae*) (Seeley Rod R. 2007). V jednotlivých úsecích se liší typ epitelu. Lamina propria ležící pod epitelem je pojivová tkáň, která zajišťuje výživu a správnou funkci povrchového epitelu. Tato vrstva obsahuje mukózní žlázy produkující hlen, který chrání povrchovou vrstvu epitelu (Cormack n.d.). Třetí vrstva mukózy tvořena hladkou svalovinou se dále dělí na dvě podvrstvy, které se liší orientací svalových vláken. První z nich je orientována kruhovitě po obvodu trubice, druhá je pak

orientována podélně s trubicí. Kontrakcí této svaloviny dochází ke změně tvaru vrstvy mukózy a tím je ovlivněna její absorpční/sekreční plocha (Cormack n.d.).

- 2) Pod mukózou se nachází vrstva submukózy, která je tvořena kolagenní tkání. Submukóza je oproti mukóze více prostoupena cévami, lymfatickým systémem a nervy (Meissnerův plexus).
- 3) Další vrstvou gastrointestinálního traktu je *muscularis propria*. Ta je zodpovědná za peristaltický pohyb, protože ji tvoří převážně hladká svalovina. V závislosti na uspořádání svaloviny vede pohyb buď k nasměrování sousta dále do GIT nebo k jeho rozmělnění. V této vrstvě se také nachází myenterický (Auerbachův) plexus, který je důležitý při řízení pohybu hladké svaloviny (jedná se o nervový plexus).
- 4) Vrstva ohraničující trávicí trubici je seróza nebo adventitia. Seróza je vrstva peritonea (hladký epitel pod vazivovou tkání). Na místech bez peritonea je trubice ohraničena adventitiou, která volně přechází v okolní pojivové tkáň. Tato vrstva má hlavní podíl na prokrvení a inervaci a zároveň je místem ukládání tukové tkáně (Seeley et al. n.d.).



Obrázek 2: Struktura trávicí trubice

Trávicí trubice je složena ze čtyř hlavních vrstev – mukózy, submukózy, svalové vrstvy (*muscularis mucosae*) a serózy (*adventitia*) (Převzato a upraveno z *Anatomy & physiology*. 2013.)

1.2. Horní část gastrointestinálního traktu

Ústní dutina (*cavum oris*)

První částí gastrointestinálního traktu je ústní dutina, která je zároveň místem přirozeného vstupu potravy. Dutina je obklopena tvářemi, měkkým a tvrdým patrem a uzavřena rty (Seeley Rod R. 2007). Vlastní dutina ústní zahrnuje jazyk, zuby a dásně, následně se prodlužuje a přechází v hltan (Carola et al. 1990).

Hlavní funkcí ústní dutiny je příjem potravy, její mechanické rozmělnění a první chemické zpracování. K chemickému zpracování přispívají především sliny. Ty jsou z největší části vytvářeny pomocí tří hlavních slinných žláz – příušní (*glandula parotis*), podjazykové (*glandula sublingualis*) a podčelistní (*glandula submandibularis*) (Seeley Rod R. 2007).

Celá ústní dutina je tvořena vícevrstevným dlaždicovým epitelem. Tento epitel je keratinizovaný v místech dásní, tvrdého patra a horní části jazyka. Ke keratinizaci nedochází v místech spodní část dutiny, jazyka a celé tváře (Cormack n.d.).

Hltan (*pharynx*)

Hltan je místem spojení trávicí a dýchací soustavy. Skládá se ze tří částí – nosohltanu (*nasopharynx*), ústní části hltanu (*oropharynx*) a hrtanové části hltanu (*laryngospharynx*). Ústní a hrtanová část jsou tvořeny vícevrstevným dlaždicovým epitelem, na rozdíl od nosohltanové části, kterou tvoří pseudostratifikovaný řasinkový epitel (Carola et al. 1990).

Jícen (*oesophagus*)

Z hltanu je sousto za pomoci polykacího reflexu posunuto do jícnu., který má trubicovitý tvar (Oezcelik & DeMeester 2011). Směrem k žaludku se mění zastoupení typu svalů v *muscularis propria*. Horní část jícnu je tvořena svaly příčně pruhovaného svalstva stejně jako ústní dutina, postupně pak tato svalovina přechází ve střední části ve smíšenou. Spodní jícen je již tvořen hladkou svalovinou shodně jako distálnější části GIT (Trojan 2003). Na obou koncích jícnové trubice se nachází svěrače – horní jícnový svěrač a dolní jícnový svěrač (Oezcelik & DeMeester 2011). V místech pod horním svěračem dochází ke změně v řízení svalové kontrakce – ty již nejsou řízeny přímo z centrální nervové soustavy, ale z tzv. myenterického plexu (Trojan 2003).

Žaludek (*ventriculus*)

V žaludku jako v prvním ze všech částí GIT dochází ke skladování přijaté potravy. Potrava je zde intenzivně míchána a trávena. Žaludek připomíná svojí stavbou svalový vak a je orgánem GIT s největší schopností změny velikosti – v závislosti na množství přijaté potravy (Carola et al. 1990). Směrem od jícnu k napojení na tenké střevo se žaludek skládá z několika částí navazujících na sebe v tomto pořadí: česlo (*kardia*), fundus (latinsky shodně *fundus*), tělo žaludku (*corpus ventriculi*), antrum (latinsky shodně *antrum*) a vrátník (*pylorus*). V místě přechodu je žaludek oddělen od tenkého střeva pomocí svěrače, který tvoří kruhová hladká svalovina (*musculus sphincter pylori*). Struktura hladkého svalstva ve vrstvě *muscularis propria* je na rozdíl od ostatních částí třívrstevná. Nejspodnější vrstva svaloviny je šikmá, střední vrstva je z kruhově uspořádané svaloviny a nejsvrchnější část svalů směřuje rovnoběžně s žaludkem. Toto uspořádání umožňuje dostatečný pohyb a kontrakci žaludku (Seeley et al. n.d.). Žaludeční vrstva mukózy je zvrásněná, když je žaludek prázdný a při plnění dochází k jeho roztahování a vyhlazování zvrásnění. Mukóзовý epitel je jednoduchý cylindrický a obsahuje tzv. žaludeční jamky (*foveoly*), ve kterých se nachází vyústění žaludečních žláz (Carola et al. 1990). V žaludku dochází k natrávení potravy a ke vzniku tzv. chymu, neboli tráveniny (Trojan 2003).

U myši je anatomie žaludku obdobná, ale tělo žaludku je tvořeno dvěma částmi - předžaludkem a žláznatým žaludkem (Treuting et al. 2012).

1.3. Střední část gastrointestinálního traktu

Tenké střevo (*intestinum*)

Hlavní funkcí tenkého střeva je trávení a vstřebávání živin chymu. U člověka probíhá na zhruba šesti metrech délky tenkého střeva, které je rozděleno na tři části. První částí je dvanáctník (*duodenum*). Je to nejkratší část tenkého střeva (zhruba 25 cm). Také zde dochází k vyústění žlučovodů ze žlučníku a pankreatických šťáv z ductů pankreatu. Druhou částí tenkého střeva je lačník (*jejunum*), který je asi 2,5 metru dlouhý. Třetí a konečnou částí je kyčelník (*ileum*), který je zhruba 3,5 metru dlouhý a následně navazuje na tlusté střevo v místě zvaném ileocékální oblast. V této oblasti se nachází ileocékální chlopeň, která zajišťuje posun chymu jen směrem k tlustému střevu (Seeley et al. n.d.). Tenké střevo je hlavním místem absorpce živin, které jsou díky působení trávicích enzymů již částečně zpracované. V duodenu a jejunu jsou absorbovány lipidy, sacharidy, proteiny, vitaminy i voda. V ileu dochází k reabsorpci žlučových kyselin a vitamínu B₁₂ (Carola et al. 1990). Důležitou roli v absorpci živin hraje velikost povrchu tenkého střeva. Ta je ovlivněna několika strukturami, první z nich je tvorba tzv. *pliacae circulares*, neboli zvrásnění tkáně na úrovni mukózy a submukózy. Další zvrásnění vytváří lamina propria a to vede ke vzniku klků (*villi*). Mezi klky jsou vytvořeny krypty, v jejichž nejspodnější části jsou uloženy kmenové buňky dávající vznik všem typům buněk v tenkém střevě. Třetí úroveň, na které dochází ke zvětšení celkového povrchu tenkého střeva, je samotná buněčná membrána epitelárních buněk, na kterých jsou vytvořeny mikrokšky (*mikrovilli*) (Cormack n.d.).

U myši je segmentace obdobná jako u člověka, ale stavba konkrétních částí se mírně liší. U myši se v tenkém střevě nenachází zvrásnění mukózy (*pliacae circulares*) a pochopitelně se střevo liší i svou délkou, která je u myši asi 35 cm (Treuting et al. 2012)

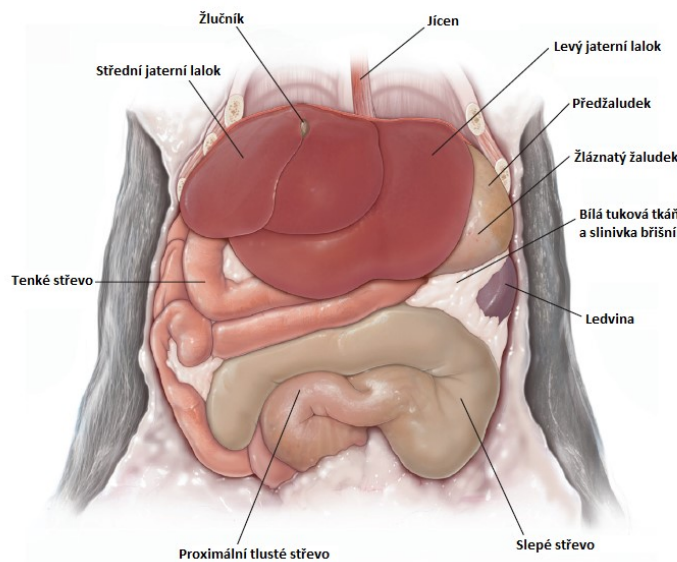
1.4. Dolní část gastrointestinálního traktu

Tlusté střevo (*colon*)

Tlusté střevo je nejdálší částí gastrointestinálního traktu a je rozděleno do několika úseků. Prvním úsekem je slepé střevo (*caecum*) (u myši velmi výrazně zvětšené – Obrázek 3), které je spojeno přes ileocékální oblast s tenkým střevem. U člověka z něj také vybíhá červovitý výběžek (*appendix vermiformis*), u myši se tento útvar nenachází. Druhým úsekem tlustého střeva je tračník (*colon*), ten sám o sobě má čtyři části, které ho utváří v tomto pořadí: vzestupný tračník (*colon ascendens*), příčný tračník (*colon transversum*), sestupný tračník (*colon descendens*) a esovitá klička (*colon sigmoideum*). Na esovitou kličku navazuje konečník (*rectum*) a celý gastrointestinální trakt je ukončen řitním otvorem (*anus*) (Carola et al. 1990; Treuting et al. 2012).

V tlustém střevě dochází hlavně k absorpci vody a solí, tím se chymus zbavuje tekuté složky a dochází k jeho přeměně na stolici, která je následně vyloučena z těla při defekaci. Pohyb hladké svaloviny tlustého střeva je řízen autonomně (Carola et al. 1990).

Tlusté střevo již není tvořeno klky, takže jeho povrch je mnohem menší, než povrch střeva tenkého. I nadále zde však existují krypty a epitel je cylindrický, s hlavní absorpční funkcí. Vyskytuje se zde bakteriální mikroflóra, která umožňuje trávení ještě nevyužitých živin (Cormack n.d.). Tyto bakterie jsou převážně anaerobní a jejich funkcí dochází ke štěpení rostlinné vlákniny na krátké mastné kyseliny nebo k tvorbě vitamínu K, B₁₂, riboflavinu či thiaminu. Tyto látky jsou pak u člověka vstřebávány absorpčním epitelem. U myši se dostávají do těla koprofágií (Trojan 2003; Treuting et al. 2012). Tlusté střevo samo o sobě nemá schopnost sekrece trávicích enzymů, ale produkuje hlen, který usnadňuje pohyb stolice směrem ke konečníku (Cormack n.d.).



Obrázek 3: Gastrointestinální trakt myši

Uložení a anatomie gastrointestinálního traktu myši (převzato a upraveno z (Treuting et al. 2012)).

1.5. Akcesorní orgány gastrointestinálního traktu

Játra

Játra jsou pro funkci GIT důležitá hlavně produkcí žluči – ta zajišťuje neutralizaci žaludečních šťáv a emulgaci tuků v duodenu. Žluč je tvořena jaterními buňkami (hepatocyty) a hromaděna v žlučníku. Z něj je pomocí žlučovéhoodu vedena do duodena. Uvolňování do duodena je řízeno svěračem přes vagový nerv a hormony produkované duodenem - viz kapitola 3.2. (Seeley et al. n.d.).

Slinivka břišní

Slinivka břišní je žláza s endokrinní i exokrinní funkcí. Tvoří ji tři části – hlava, tělo a ocas. Hlava je spojena s duodenem, do kterého je uvolňována pankreatická šťáva. Tělo je protáhlé směrem ke slezině, u které se nachází koncová část slinivky - ocas (Carola et al. 1990). Endokrinní buňky

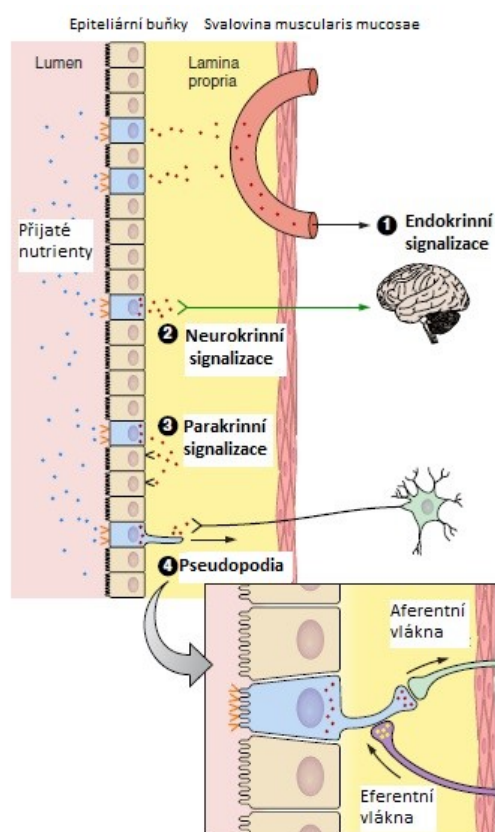
slinivky břišní tvoří Langerhansovy ostrůvky, které produkují hormony řídící glukózovou homeostázu - inzulín a glukagon. Ty jsou pak odváděny přímo do krevního oběhu. Exokrinní buňky vytváří lalůčky a jejich hlavní funkcí je sekrece trávicích enzymů do duodena. Těmito enzymy jsou například trypsin, chymotrypsin, lipáza nebo pankreatická amyláza (Seeley Rod R. 2007).

2. Endokrinní buňky gastrointestinálního traktu

Buňky se schopností sekrece hormonů v GIT se nazývají enteroendokrinní buňky (enteroendocrine cells; EEC). Tyto buňky jsou uloženy ve vrstvě mukózy, což jim umožňuje reagovat na změnu stimulů v lumen GIT sekrecí hormonů do cév v submukóze (Obrázek 4) (Carola et al. 1990). EEC jsou rozšířené v celém GIT, ale liší se svou funkcí v závislosti na konkrétním typu a umístění (Obrázek 5). Stejně jako ostatní buňky GIT i EEC diferencují z pluripotentních kmenových buněk umístěných ve spodní části krypt. Při diferenciaci EEC migrují mukózou z krypt směrem do lumen GIT (Gordon & Hermiston 1994). V případě gastrických žláz jsou kmenové buňky uloženy uprostřed žlázy a směr diferenciace buňky určuje její funkci – směrem nahoru do foveolu diferencují buňky epiteliární a směrem dolů od kmenových buněk diferencují EEC (Young & Heath 2001). V mukóze tvoří EEC jen velmi malé procento buněk, jsou umístěny v hlubších vrstvách a často obklopeny buňkami jiného druhu (Buffa et al. 1978). Jejich životnost se liší v závislosti na jejich výskytu v GIT. Myší žaludeční EEC stejně jako epiteliární buňky mají životnost až čtyři měsíce (Lehy & Willems 1976), o něco menší životnost - zhruba šedesát dní, mají EEC v tlustém střevě (Tsubouchi & Leblond 1979). K nejrychlejší obměně EEC dochází v tenkém střevě, tam je životnost buněk okolo deseti dnů (Thompson et al. 1990).

2.1. G-buňky

G-buňky jsou hlavními producenty hormonu gastrinu, který následně indukuje sekreci žaludečních šťáv, proto se také vyskytují pouze v antru (Larsson et al. 1976). G-buňky mají pyramidový tvar, na bazální straně jsou rozšířené a směrem k apikální straně (lumen žlázy) se zužují.



Obrázek 4: Možnosti signalizace enteroendokrinními buňkami

Enteroendokrinní buňky působí přes čtyři druhy signalizace – endokrinní, parakrinní, neurokrinní a pomocí pseudopodií. (Převzato a upraveno z (Steinert et al. 2017)).

Uvnitř buněk se nachází granula s hormony (prekurzor gastrinu preprogastrin) a hustota těchto granul je největší na bazální straně G-buněk (Forssmann & Orci 1969). Regulace sekrece gastrinu je řízena přes zpětnovazební mechanismus. Gastrin způsobuje zvýšení sekrece HCl, která sníží pH v žaludku. Na snížení pH reagují tzv. D-buňky produkcí somatostatinu, který inhibuje funkci G-buněk. Dochází ke snížení sekrece HCl a následně ke zvýšení pH. U potkanů je sekrece gastrinu z G-buněk indukována i impulzy z vagového nervu, kdy dochází k exocytóze gastrin-uvolňujícího peptidu (gastrin-releasing peptide; GRP), který sekreci stimuluje (Jha et al. 2015).

2.2. Ghrelinerní buňky

Hlavní funkcí ghrelinerních buněk je produkce hormonu ghrelinu (Sakata et al. 2002). Ghrelinerní buňky jsou lokalizovány v celém GIT, ale jejich největší hustota je v těle žaludku. Konkrétní umístění a tvar buněk se liší v žaludku a ostatních částech GIT. Žaludeční ghrelinerní buňky jsou hlavně v bazálních a středních částech žaludečních žláz a jejich tvar je kulatý – jedná se o buňky uzavřeného typu (closed-cell type). Naproti tomu intestinální ghrelinerní buňky jsou rozšířené mezi epitel krypt a klků. Jejich tvar je variabilnější, mohou být pyramidové, často mají protáhlou cytoplazmu a jsou v kontaktu s lumen GIT. Také se nazývají buňky otevřeného typu (open-cell type).

Mechanismus indukce sekrece ghrelinu zatím není zcela objasněn. Na sekreci se u člověka i myši jistě podílí vegetativní nervy (Zhao et al. 2010; Broglio et al. 2004), které u myši zřejmě působí přes β -adrenergní receptory (Mani et al. 2016). Ghrelinerní buňky reagují na přítomnosti konkrétních stimulů či nutrientů. Tato reakce probíhá přes receptory ghrelinerních buněk. U myši bylo nalezeno několik receptorů s odlišnými účinky na sekreci ghrelinu. Inhibičně působila stimulace receptorů pro somatostatin, vápenaté ionty a mastné kyseliny. Naopak ke zvýšení sekrece došlo po stimulaci receptorů pro GIP, β -adrenergní receptory a sekretin (Engelstoft et al. 2013).

2.3. K-buňky a L-buňky

Funkcí K-buněk je sekrece gastrického inhibičního polypeptidu (gastric inhibition polypeptide nebo také glucose-dependent insulinotropic polypeptide; GIP), který patří mezi inkretiny. Sekrece těchto buněk má proto důležitou roli v regulaci glukózového metabolismu. Tyto buňky jsou rozšířené v oblasti duodena a jejunu, kde reagují na přítomnost nutrientů (Suzuki et al. 2013).

L-buňky produkují hlavně glukagonu podobný peptid (glukagon-like peptide; GLP) a peptid YY (PYY) (Bottcher et al. 1984), které se podílí na regulaci sekrece inzulínu (Edholm et al. 2010). L-buňky se vyskytují od duodena až po rektum (nejvíce se jich nachází v oblasti u terminálního ilea) a jejich hustota se směrem k rektu zvyšuje (Lefèbvre & Unger n.d.). V mukóze jsou uloženy v bazální části krypt.

Sekrece GIP a GLP-1 je z velké části regulována nutrienty. U člověka dochází k největšímu zvýšení hladiny GIP po příjmu glukózy. Příjem mastných kyselin (MK) také stimuluje tvorbu GIP, ale v menší míře. Nejmenší vliv na sekreci tohoto hormonu mají proteiny. U GLP-1 jsou hlavními

stimulanty sekrece také glukóza a MK, ale rozdíl mezi nimi a reakcí na proteiny není tak velký jako u GIP (Elliott et al. 1993). Regulace glukózou je u GLP-1 i GIP zřejmě zprostředkována přes sodíko-glukózový kotransportér (sodium-glucose cotransporter; SGLT) (Gribble et al. 2003). V případě GLP-1 bylo u člověka dokázáno, že se na této regulaci podílí i chuťové receptory (taste receptors; TR) a gustducin (oba lokalizované v GIT) (Jang et al. 2007), které mají schopnost indukovat zvýšení exprese SGLT (Margolskee et al. 2007). Sekrece GIP a GLP-1 v reakci na MK souvisí s vazbou MK na receptor 120 spřažený s G-proteiny (GPCR 120) a expresí mastné kyseliny-vázacího proteinu 5 (fatty acid-binding protein 5; FABP5). GPCR 120 váže MK z lumen střeva, následně cytosolický FABP5 v buňce váže a transportuje tyto MK (Yamane et al. 2016)*. V souvislosti s tím dochází k sekreci inkretinů (Sommer & Mostoslavsky 2014; Hirasawa et al. 2005).

Na sekreci GLP-1 přes specifické receptory působí i žlučové kyseliny. Byly popsány dva mechanismy působení přes dva odlišné receptory. Dle prvního mechanismu popsaného na myších buněčných kulturách dochází ke zvýšení sekrece GLP-1 prostřednictvím receptoru žlučové kyseliny spřaženého s G-proteiny (G- protein coupled bile acid receptor; GPBAR1) (Brighton et al. 2015). Dle druhého mechanismu popsaného na myších dochází ke snížení sekrece GLP-1 přes receptory žlučové kyseliny (bile acid receptor, také farnesoid X receptor; FXR) (Trabelsi et al. 2015).

Novější studie na myších ukázala, že GLP, GIP-1 a PYY se mohou vyskytovat v jedné buňce zároveň a to v různých kombinacích. Tento fakt by v budoucnu mohl změnit přístup k oddělování K-buněk a L-buněk jako dvou odlišných typů endokrinních buněk (Cho et al. 2015).

2.4. D-buňky

Hlavní funkcí D-buněk je sekrece hormonu somatostatinu (Low 2004). D-buňky jsou rozšířené téměř po celém GIT, ale jejich největší hustota je v duodenu a pankreatu (Penman et al. 1983). Stejně jako ostatní EEC jsou ve vrstvě mukózy, konkrétně ve spodní části krypt (Low 2004). Jejich tvar se liší v závislosti na jejich výskytu. Intestinální D-buňky jsou prodloužené dvěma směry – apikálně a bazálně a na apikální straně jsou v kontaktu s lumen GIT. Žaludeční D-buňky nejsou ve svém tvaru tak jednotné a často jsou tvořeny třemi výběžky cytoplazmatické membrány (Hauso et al. 2007). Cytoplazmatické výběžky jsou v kontaktu s jinými EEC, hlavně G buňkami a umožňují tak rychlejší signalizaci (Larsson et al. 1979).

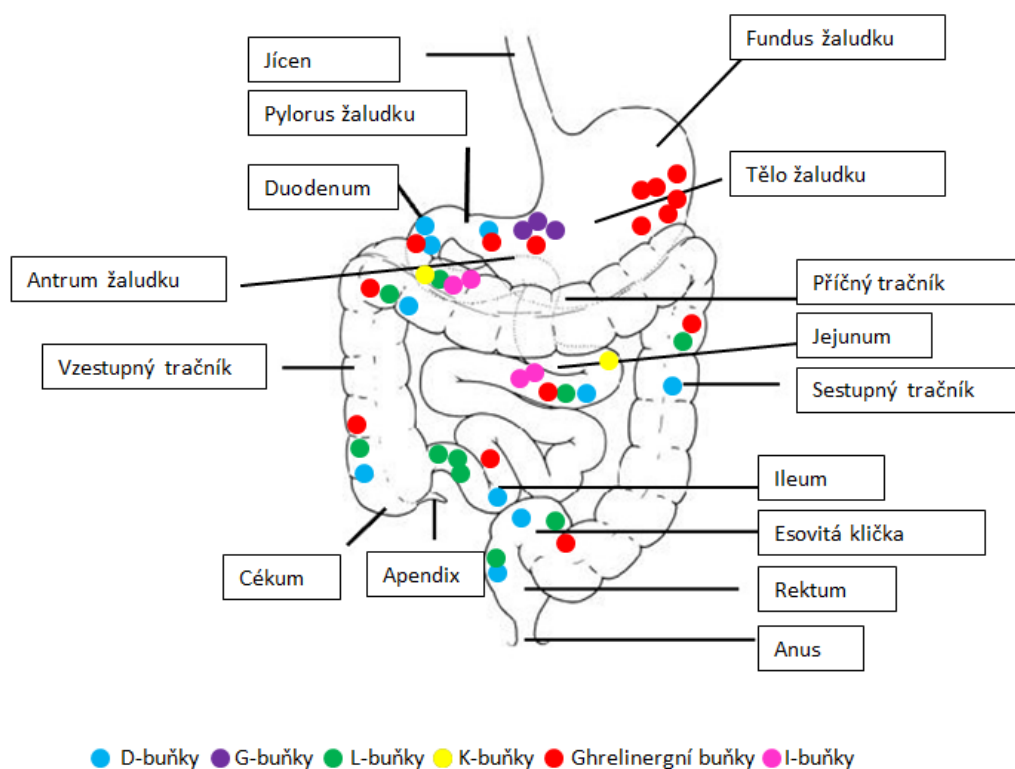
Sekrece somatostatinu z D-buněk může být regulována parakrinně, humorálně, pomocí přijatých nutrientů, či kombinací těchto signálů (Gopel et al. 2000).

2.5. I-buňky

Hlavní funkcí I-buněk je sekrece cholecystokininu (CCK), ale u hlodavců byla zjištěna přítomnost mRNA transkriptů i pro GIP, ghrelin, PYY, neurotensin, sekretin a proglukagon (Sykaras et al. 2014). Tento druh buněk se vyskytuje v mukóze duodena a jejuna (Buffa et al. 1976). Na apikální straně ústí buňky do lumen GIT a na bazální straně se v nich nachází sekreční granula s CCK

(Rehfeld 2004). Zároveň tyto buňky vytváří tzv. pseudopodia, kterými se dostávají do kontaktu s okolními buňkami a mohou tak mít i parakrinní funkci (Chandra et al. 2010).

Ve studiích na člověku i potkanech bylo zjištěno, že k nepřímé sekreci CCK pomocí I-buněk dochází po aktivaci pomocí lumenálního cholecystokinin-uvolňujícího faktoru (luminal CCK-release factor; LCRF). LCRF je tvořen v duodenu a jejunu v přítomnosti nutrientů (Spannagel et al. 1996; Wang et al. 2002). Přímá regulace je zprostředkována různými receptory v závislosti na typu stimulujícího nutrientu. U myši i člověka obecně platí, že proteiny a lipidy mají větší stimulační účinek na produkci CCK než glukóza (Liddle et al. 1985). Regulace lipidy u člověka probíhá přes receptor 40 spřažený s G-proteiny (G-protein coupled receptor 40; GPCR40) a GPCR120 translokázu mastných kyselin (fatty acid translocase; FAT/CD36) (Sundaresan et al. 2013; Liou et al. 2011; Tanaka et al. 2008). Regulace proteiny probíhá přes receptor CaSR (calcium sensing receptor; CaSR), receptor 93 spřažený s G-proteiny (G-protein coupled receptor 93; GPR93) a chuťový receptor 1 a 3 (taste receptor 1 a 3; TAS1R1/TAS1R3) (Daly et al. 2013; Choi et al. 2007; Nakajima et al. 2012).



Obrázek 5: Rozmístění endokrinních buněk v gastrointestinálním traktu člověka

Jednotlivé části gastrointestinálního traktu se liší zastoupením endokrinních buněk. Některé buňky (G-buňky) se vyskytují pouze v jedné části traktu, naproti tomu jiné (ghrelinerní buňky) se vyskytují v celém gastrointestinálním traktu, ale s různou hustotou zastoupení. (Převzato a upraveno z: www.rayosith.com)

2.6. Pankreatické α -buňky a β -buňky

α -buňky produkují glukagon a β -buňky inzulín, oba hormony mají velký vliv na hladinu glukózy v krvi (Cormack n.d.). Tyto endokrinní buňky se shlukují v tzv. Langerhansovy ostrůvky (lat.

insulae pancreatica), jejichž největší hustota je v ocasu pankreatu. Hlavní pankreatické endokrinní buňky jsou právě α a β (Young & Heath 2001). V Langerhansových ostrůvcích se nachází β -buňky obklopené α -buňkami. Tyto shluky i kapiláry jimi probíhající jsou z vnější části udržovány pojivovou tkání.

K exocytóze glukagonu z α -buněk dochází po vstupu Ca^{2+} iontů do buňky, což je indukováno vnějším signálem (Gromada et al. 1997). Sekrece glukagonu je regulována rozdílně, dle typu přítomných nutrientů v GIT. Největší vliv na sekreci glukagonu má glukóza. Při vysoké hladině glukózy v krvi dochází k inhibici produkce glukagonu a při její nízké hladině je naopak produkce glukagonu vyšší (Ohneda et al. 1969). Glukagon je sekretován i v reakci na MK. V závislosti na délce dané MK dochází ke zvýšení produkce glukagonu. Při studiích *in vitro* bylo ukázáno, že nasycené MK mají větší stimulační účinek než nenasycené MK. Zároveň u nasycených mastných kyselin je sekrece glukagonu tím větší, čím delší je řetězec tvořící MK (Hong et al. 2005). Glukagon je sekretován i v reakci na přítomnost proteinů (Ostenson & Grebing 1985).

K sekreci inzulínu dochází při zvýšeném příjmu glukózy a to také díky vápenatým iontům. Po přijetí glukózy β -buňkami je glukóza zpracovávána a tím je produkováno ATP. Zvýšená hladina ATP vede k zavření draselných kanálů, což má za následek depolarizaci membrány a vylití vápenatých iontů z endoplazmatického retikula (Ashcroft et al. 1984). Vápenaté ionty stimulují inzulínová granula k exocytóze. Dle jednoho z novějších výzkumů má na vylití Ca^{2+} iontů vliv tzv. ryanodinový receptor (RyR), který by díky tomu mohl mít klíčovou funkci v regulaci glukózové homeostázy (Santulli et al. 2015).

3. Hormony gastrointestinálního traktu

3.1. Hormony produkováné v žaludku

Gastrin

Gastrin indukuje sekreci žaludečních šťáv a zároveň funguje jako růstový hormon buněk mukózní vrstvy (Seeley et al. n.d.). Sekrece HCl je gastrinem ovlivněna nepřímo. Gastrin nejprve působí na enterochromaffiním buňkám podobné buňky (enterochromaffin-like cells; ECL) přes cholecystokininový receptor 2 (CCK-2). ECL buňky začnou produkovat histamin (přeměnou histidinu pomocí histidin dekarboxylázy) a teprve na histamin reagují oxyntické buňky (buňky sekretující HCl) (Prinz et al. 1994). Funkcí gastrinu je také iniciace proliferace buněk žaludeční mukózy (jak buněk epiteliálních, tak oxyntických). U potkanů je proliferace zprostředkována přes heparin-vázající epidermální růstový faktor (heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor; HB-EGF), což bylo objeveno působením antagonisty gastrinu a zjištěním, že dochází ke snížení exprese HB-EGF a zpomalení proliferace buněk (Miyazaki et al. 1999; Tsutsui et al. 1997). Na buňkách lidského žaludečního adenokarcinomu byla popsána jak možnost parakrinního působení gastrinu (Varro et al.

2002), tak role MP1 (mitogen activated protein kinase kinase 1 interacting protein 1) při stimulaci proliferace (Steigedal et al. 2013).

Gastrin je produkován G-buňkami, které jsou lokalizované v žaludečním antru (Larsson et al. 1976). V těchto buňkách vzniká v endoplazmatickém retikulu (ER) jako prekurzor preprogastrin (Varro et al. 1994). Z preprogastrinu může vzniknout několik forem gastrinu, v závislosti na úpravách, kterými prekurzor projde. Nejčastější forma gastrinu je amidovaný gastrin (Dockray 2004).

Tím, že gastrin stimuluje proliferaci buněk, je často spojován se vznikem rakoviny a to nejen v GIT (Maddalo et al. 2014)*.

Ghrelin

Hlavní funkcí ghrelinu je regulace sekrece růstového faktoru somatotropinu (growth factor; GH). Fyziologické funkce ghrelinu se liší v závislosti na jeho typu - vyskytuje se ve dvou hlavních formách – acylovaný ghrelin (AG) a neacylovaný ghrelin (UAG), přičemž obě formy vznikají z proghrelinu (Gutierrez et al. 2008). UAG byl dlouho považován za neaktivní formu AG, ale výzkum jeho funkce na myších s diabetem ukázal, že UAG má schopnost obnovovat inzulínovou senzitivitu ve svalech. Přesné mechanismy funkce UAG nejsou objasněny (Tam et al. 2015). Acylace ghrelinu probíhá díky ghrelinové O-acyltransferáze (ghrelin O-acyltransferase; GOAT). GOAT je dalším místem regulace produkce ghrelinu a její aktivita je závislá na přítomnosti lipidů v GIT (Kirchner et al. 2009).

Acylace ghrelinu je zásadní pro jeho schopnost vázat se jako ligand na receptor GHS-R1a (growth hormone secretagogue receptor 1a), což vede k sekreci GH (Sun et al. 2004). GH je významným hormonem produkováným hypofýzou a má mnoho funkcí. Regulací jeho sekrece ghrelin snižuje proteolýzu a zvyšuje lipolýzu při stavu bez přísunu nutrientů (Carola et al. 1990). Dále ghrelin prostřednictvím GH snižuje sekreci inzulínu z pankreatických β -buněk jak u hlodavců, tak i u člověka (Tong et al. 2010; Dezaki et al. 2004). U myši bylo zjištěno, že ghrelin způsobuje sekreci glukagonu a tím významně přispívá k udržení glukózové homeostázy v době bez přísunu nutrientů (Chuang et al. 2011). Další funkcí ghrelinu (zprostředkovaná přes GH) je regulace příjmu potravy - jeho tzv. orexigenní efekt (Cummins 2001). Tato regulace je řízena přes hypotalamus, dále se jí věnuje kapitola 4.

Ghrelin je produkován ghrelinerními buňkami. V době hladovění je tvorba ghrelinu zvýšená, což vede k větší produkci GH (Sakata et al. 2002)..

Leptin

Leptin, který je produkován převážně tukovou tkání, signalizuje do hypotalamu informaci o množství bílé tukové tkáně (white adipose tissue; WAT) (Licinio et al. 1997). K tvorbě leptinu dochází i v jiných tkáních než je WAT – jednou z nich je mukóza žaludku (zde vzniká gastrický leptin) (Bado et al. 1998). Ve studii na potkanech bylo zjištěno, že v mukóze je leptin produkován buňkami gastrických žláz (konkrétně hlavními buňkami; chief cells) (Cammisotto et al. 2005). Z těchto buněk se dostává do lumen GIT i do krevního oběhu (Cammisotto et al. 2007).

Leptin reguluje příjem potravy, má anorexigenní efekt a zvyšuje produkci GLP-1 a CCK. Tyto regulace probíhají přes hypothalamus, dále se jim věnuje kapitola 4. Leptin snižuje funkci SGLT u potkanů, což ovlivňuje (snižuje) celkovou absorpci glukózy (Iñigo et al. 2007).

Leptinová signalizace je zprostředkována vazbou leptinu na leptinový receptor (obese gene receptor; Ob-R) (Tartaglia et al. 1995). Tento receptor se hojně vyskytuje v hypothalamu, kde leptin také působí (Fei et al. 1997). Leptin je spojen i s obezitou, protože jeho koncentrace v krvi je u obézních jedinců trvale zvýšená (Considine et al. 1996).

3.2. Hormony produkované ve střevě

Inkretiny

Některé hormony produkované v GIT dokáží ovlivnit sekreci inzulínu z pankreatu a tím měnit celkovou hladinu inzulínu a glukózy v krvi. Tyto hormony se nazývají inkretiny a mezi jejich nejznámější zástupce patří GIP a GLP-1 (Edholm et al. 2010). GIP a GLP-1 způsobují to, že při podání určitého množství glukózy perorálně a stejného množství intravenózně, je hladina inzulínu v krvi vyšší po perorálním podání. Tento účinek se nazývá inkretinový efekt (Elrick et al. 1964).

1) GIP

Hlavní funkcí GIP je stimulace pankreatických buněk k produkci inzulínu (Dupre et al. 1973). Tato regulace probíhá přes GIP receptory lokalizované v β -buňkách pankreatu (Yamada et al. 1995). Receptory patří do skupiny tzv. receptorů spřažených s G-proteiny (G-protein coupled receptors; GPCR), jejichž aktivace způsobí zvýšení množství cAMP (pomocí adenylát cyklázy), což vede k další signalizaci v buňce, která končí exocytózou inzulिनových granul (Szecowka et al. 1982).

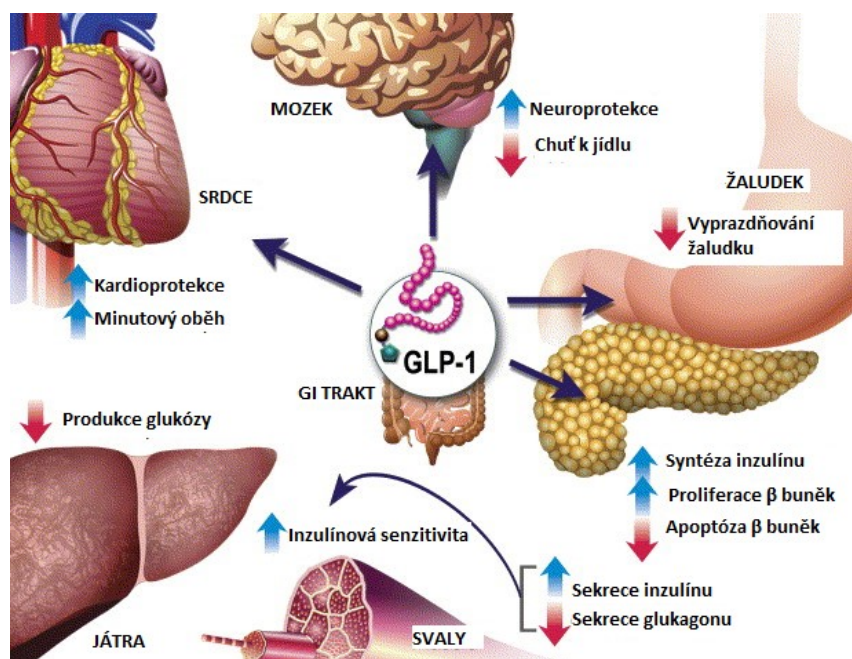
Funkce GIP není omezena pouze na působení v pankreatu, ale účastní se dalších biochemických drah mimo něj, například v metabolismu kostní tkáně (Seino et al. 2010)*. GIP je produkován K-buňkami (Suzuki et al. 2013).

2) GLP-1

Hlavní funkcí dalšího z inkretinů, GLP-1, je také stimulace sekrece inzulínu, ale tento hormon je součástí i dalších signalizačních drah (Obrázek 6) (Kreymann et al. 1987). Působení GLP-1 má podobný mechanismus jako u GIP (působí ale přes GLP-1 receptory), zároveň však GLP-1 zvyšuje množství transkripčního faktoru (pancreatic and duodenal homeobox gene 1; PDX-1), který má vliv nejen na produkci inzulínu, ale i na vývoj β -buněk (Wang et al. 1999). Pomocí GLP-1 je u člověka snížena sekrece glukagonu (v případě, že je podáván v dávkách tělu přirozených nebo vyšších) (Hvidberg et al. 1994). U této regulace však není jasné, zda dochází k působení přímo v α -buňkách pankreatu nebo jde o nepřímé ovlivnění. Různé studie se zajímaly o existenci receptorů GLP-1 v α -buňkách, výsledky se ale poněkud liší – od poměrně hojného (20% α -buněk) výskytu receptorů GLP-1 u potkanů (Heller et al. 1997), až po jejich úplnou deficienci u potkanů, myši a člověka (Tornerhave et

al. 2008). Funkcí GLP-1 je u člověka také inhibice vyprazdňování žaludku a motility duodena i jejuna (Hellström et al. 2008). Dále se tento hormon uplatňuje při regulaci příjmu potravy, kdy jeho vlivem dochází k dřívějšímu pocitu nasycení (Flint et al. 1998).

GLP-1 je kódován preproglukagonovým genem, kterým je kódován i glukagon a některé další hormony a je produkován L-buňkami. (White & Saunders 1986).



Obrázek 6: Signalizace pomocí GLP-1

Signalizace GLP-1 má vliv na různé druhy tkání a v těle hraje důležitou roli při řízení glukózové homeostázy. (Převzato a upraveno z (Drucker 2006))

GLP-2

Glukagonu-podobný peptid 2 (GLP-2) reguluje více procesů. GLP-2 způsobuje zvýšení produkce glukagonu u člověka (Meier et al. 2006), což je protichůdná stimulace α -buněk pankreatu oproti GLP-1. U myši bylo zjištěno, že GLP-2 také zvyšuje proliferaci intestinálních buněk, která umožňuje vyšší absorpci nutrientů (Drucker et al. 1996), k čemuž přispívá i další funkce GLP-2 - schopnost zpomalování motility GIT. Tato funkce je řízena z hypotalamu a dále se jí věnuje kapitola 4, stejně jako regulaci příjmu potravy prostřednictvím GLP-2 (Guan et al. 2012).

Signalizace přes GLP-2 je zprostředkována pomocí GLP-2 receptorů (GLP-2R). Tento receptor byl u potkanů lokalizován převážně v neuronech inervujících GIT, nikoliv však v mukóze (Pedersen et al. 2015).

Podmínky pro stimulaci sekrece GLP-2 jsou stejné jako pro GLP-1 (respektive L-buněk). Zároveň je i velmi podobný vznik těchto hormonů. Oba jsou produkovány L-buňkami a kódovány preproglukagonovým genem (White & Saunders 1986) .

Peptid tyrozin tyrozin

Peptid tyrozin tyrozin (PYY) se podílí na regulaci glukózové homeostázy. U člověka má vliv na množství přijatých nutrientů a působí i na sekreci β -buněk u myši. Je produkován L-buňkami v distálním ileu, kolonu a u hlodavců byl nalezen i v pankreatických α -buňkách (Matsuda et al. 2002; Habib et al. 2013). Vyskytuje se ve dvou hlavních formách PYY₍₁₋₃₆₎ a PYY₍₃₋₃₆₎ (tato forma převažuje). Obě formy se mírně liší svým účinkem na organismus (Grandt et al. 1994).

Regulace příjmu potravy tímto hormonem je řízena přes nervovou soustavu a věnuje se jí kapitola 4.

Působení PYY na sekreci inzulínu je zprostředkováno přes receptory NPY1R (neuropeptide Y 1 receptor) a NPY5R (neuropeptide Y 5 receptor) (Pedrazzini et al. 1998; Marsh et al. 1998). Sekrece inzulínu stimulovaná pomocí PYY byla popsána u myši, ale ne u člověka (Ahren & Larsson 1996). U myši je tato regulace řízena působením PYY na sekreci GLP-1 (Chandarana et al. 2013) a na funkci β -buněk. U β -buněk bylo zjištěno, že při nadměrné expresi PYY dochází k zvětšení jejich množství i sekreční funkce, což má pozitivní vliv na glukózovou homeostázu. Tato regulace je zprostředkována přes Y1 receptory, které se nachází v α -buňkách (Shi et al. 2015; Cho & Kim 2004).

Sekrece PYY je řízena převážně přítomností nutrientů v GIT a je ovlivněna jejich typem. Největší stimulační účinek na sekreci PYY mají MK. U MK se liší množství sekretovaného PYY na délce řetězce, delší řetězce MK mají větší stimulační účinek (Feltrin et al. 2006). Reakce na přítomnost glukózy nejsou tak výrazné. Nejmenší vliv na sekreci PYY mají proteiny (Essah et al. 2007).

Somatostatin

Hlavní funkcí somatostatinu (SST) je inhibice sekrece endokrinních i exokrinních buněk. SST působí inhibičně na mnoho buněčných typů. V GIT ovlivňuje především ghrelinerní buňky (Shimada et al. 2003), G-buňky (Bloom et al. 1974) a buňky pankreatu (Strowski et al. 2000). SST vzniká z pro-somatostatinového prekurzoru a vyskytuje se ve dvou hlavních formách somatostatin-14 a somatostatin-28 (Schally et al. 1980). SST působí přes somatostatinové receptory (SSTR), kterých bylo doposud identifikováno pět různých podtypů (SSTR1 – SSTR5) (Yamada et al. 1992; Yamada et al. 1993; Yasuda et al. 1992).

Vlivem SST dochází také ke snížení tvorby žaludeční kyseliny snížením funkce parietálních buněk, ECL buněk (Nylander et al. 1985) a G-buněk ((Bloom et al. 1974). Inhibice parietálních buněk a ECL je zprostředkována přes SSTR2 (Zaki et al. 1996). SST působí i v pankreatu. Inhibice sekrece glukagonu je řízena přes SSTR2 (Strowski et al. 2000) a inhibice sekrece inzulínu přes SSTR5 (Strowski et al. 2003).

Tento hormon je v GIT produkován D-buňkami (Low 2004), jeho působení je hlavně parakrinní (Larsson et al. 1979) a jeho tvorba může být řízena humorálně, parakrinně, přítomností nutrientů v GIT nebo kombinací více těchto signálů (Gopel et al. 2000).

SST a hlavně jeho analogy jsou předmětem studií možnosti léčby akromegalie a některých druhů nádorů (Narayanan & Kunz 2016; Cives & Strosberg 2015; Cuevas-Ramos & Fleseriu 2016).

Cholecystokinin

Cholecystokinin (CCK) stimuluje sekreci žluči a pankreatických šťáv (Ivy & Oldberg 1926; Harper & Raper 1943), zpomaluje vyprazdňování žaludku a zrychluje nástup pocitu nasycení (Kissileff et al. 2003). Vzniká z preprocholecystokininu (preproCCK) a jako CCK se následně vyskytuje ve více formách (Reeve et al. 1986). Nejčastější formou CCK u potkanů v krvi je zřejmě CCK-58, i když některé studie toto vyvracejí. To může být způsobeno faktem, že CCK-58 je největší formou CCK a je degradován na menší (kratší) CCK jako jsou například CCK-33 nebo CCK-8 a ty mohou být poté detekovány namísto CCK-58. Zároveň se CCK-8 a CCK-58 mírně liší svojí funkcí (Reeve et al. 2003). V účinku tohoto hormonu se uplatňují dva typy receptorů, těmi jsou CCK-A a CCK-B. Stimulace v GIT probíhá převážně přes CCK-A receptory (Suzuki et al. 2001). Stimulace přes CCK-B se uplatňuje hlavně v nervové soustavě (Saito et al. 1981).

CCK zvyšuje exokrinní sekreci pankreatu. Tato regulace je řízena přes CNS a věnuje se jí kapitola 4. CCK snižuje i sekreci žaludečních kyselin z parietálních buněk. V této regulaci působí CCK přes CCKA receptory, kterými stimuluje sekreci SST. SST pak inhibuje produkci žaludečních kyselin (Lloyd et al. 1994).

CCK je produkován I-buňkami které se nejvíce vyskytují v duodenu a jejunu (Buffa et al. 1976). CCK se zabývají studie zkoumající jeho uplatnění v léčbě obezity, zatím se jedná o výzkum na myších (Irwin et al. 2013).

Fibroblast growth factor 19/15

Fibroblastový růstový faktor 19 (FGF19) se významně podílí na regulaci sekrece žlučových kyselin přes zpětnovazebný systém. FGF19 je hormon sekretovaný pomocí EEC v ileu. FGF19 u člověka a FGF15 u hlodavců jsou orthology (Wright et al. 2004). Produkce FGF19 je řízena pomocí FXR, což je transkripční faktor, jehož aktivace vede ke kaskádě reakcí snižujících produkci žlučové kyseliny.

FXR aktivuje FGF19, ten se váže na FGF receptor 4 (fibroblast growth factor; FGFR4) (pro svoji vazbu vyžaduje přítomnosti tzv. β -klotho peptidu) a signální kaskáda vede k inhibici genu *Cyp7a1*, který kóduje cholesterol-7 α -hydroxylázu. Cholesterol-7 α -hydroxyláza je enzym katalyzující syntézu žlučové kyseliny, její zablokování vede k tomu, že žlučová kyselina nemůže být syntetizována (Holt et al. 2003; Kurosu et al. 2007). Další funkcí FGF19 je stimulace tvorby glykogenu a proteinů v játrech. Na tvorbu glykogenu působí FGF19 prostřednictvím inhibice glykogen syntázové kinázy 3 α a 3 β (GSK3 α a GSK3 β). GSK3 α a GSK3 β fosforylují glykogen syntázu (GS) a tím tvorbu glykogenu

snižují, proto jejich inhibice vede ke zvýšení syntézy glykogenu. Pomocí FGF19 dochází také ke zvýšení tvorby proteinů v játrech (Kir et al. 2011). FGF19 má vliv i na glukoneogenezi, kterou snižuje. K tomu dochází přes inhibici cAMP regulačního vázacího proteinu (cAMP regulatory binding protein; CREB), který je klíčový v signální kaskádě vedoucí ke glukoneogenezi (Potthoff et al. 2011).

4. Energetická homeostáza organismu

4.1. Gastrointestinální hormony a lipidový metabolismus

Buňky GIT reagují na přítomnost různých nutrientů, hrají tak i důležitou roli při řízení lipidového metabolismu. Buňkami produkováné gastrointestinální hormony pak „rozhodují“ o tom, zda dojde k uložení lipidů do tkání (lipogenezi) nebo naopak k jejich okamžitému využití. Bez přísunu potravy dokáží hormony GIT spustit signalizační kaskádu, která vede naopak k lipolýze a ke vzniku využitelných triacylglycerolů (TAG) v játrech.

Ghrelin byl ve výzkumu na potkanech ukázán jako hormon zvyšující ukládání lipidů. Po dlouhodobé aplikaci acylovaného ghreluinu do krevního oběhu potkanů, došlo k nárůstu množství WAT v břišní oblasti. Stejná studie zároveň ukázala, že tento vliv ghreluinu je zřejmě zprostředkován přes GHS-R1a (Davies et al. 2009).

GLP-1 reguluje metabolismus lipidů v hepatocytech, které exprimují jeho receptor GLP-1R. (Gupta et al. 2010). Pozitivní účinky GLP-1 na obnovu metabolické aktivity hepatocytů ukázala studie, která pracovala na lidských a potkaních hepatocytech. Po aplikaci GLP-1 na hepatocyty došlo v obou případech k výraznému zlepšení metabolické aktivity a to zřejmě díky zvýšené β -oxidaci MK (Svegliati-Baroni et al. 2011). Zároveň díky GLP-1 dochází ke sníženému příjmu lipidů a snížení hladiny triacylglycerolů v krvi u potkanů (Qin et al. 2005).

GLP-2 má u člověka v porovnání s GLP-1 v regulaci lipidového metabolismu opačnou funkci – ukládání lipidů zvyšuje. GLP-2 stimuluje tvorbu chylomikronů – lipoproteinových částic, které se podílejí na transportu lipidů, a tím zvyšuje množství přijatých lipidů (Hsieh et al. 2009).

Leptin je produkován WAT a je úzce spjat s lipidovým metabolismem. Přes CNS nepřímo ovlivňuje množství přijatých nutrientů a tím i lipidů. Zároveň funguje jako přímý regulátor metabolismu jaterní tkáně. U potkanů bylo zjištěno, že po aplikaci leptinu dochází ke snížení množství TAG v hepatocytech a zvýšené β -oxidaci MK. Leptin tedy stimuluje využití lipidů jako zdrojů energie (Huang et al. 2006).

Role GIP v lipidovém metabolismu není zatím zcela objasněná i přesto, že jsou to právě lipidy, které nejvíce stimuluji sekreci GIP z K-buněk (Suzuki et al. 2013). Výzkum v roce 2002 ukázal, že u myši bez GIPR nedochází ke vzniku obezity ani inzulínové rezistence za obezogených podmínek, tudíž GIP by měl mít vliv na ukládání energie (Miyawaki et al. 2002). U člověka bylo dokázáno, že aplikace GIP způsobuje zvýšené ukládání TAG ve tkáních v břišní oblasti (Asmar et al. 2010).

4.2. Gastrointestinální hormony a glukózová homeostáza

I přesto, že velký vliv na sekreci gastrointestinálních hormonů má samotná přítomnost nutrientů v GIT, je regulace sekrece těchto hormonů řízena i jinými stimuly. Velkou měrou se na ní podílí pankreatické hormony a nervová soustava. Dohromady mají tyto systémy schopnost udržení glukózové homeostázy organismu.

Pankreatické hormony

Glukagon

Jako jeden z hlavních regulátorů glukózové homeostázy se glukagon podílí především na indukci glykogenolýzy a glukoneogeneze při nedostatku glukózy v krvi.

Hlavní funkcí glukagonu je signalizace vedoucí ke glykogenolýze a následné glukoneogenezi. Glukagon signalizuje přes glukagonový receptor (GR) (Pohl et al. 1971). Receptor je z rodiny GPCR receptorů, konkrétněji GPCR B (Rodbell 1997). Po navázání glukagonu dojde ke spuštění signální kaskády vedoucí buď k aktivaci adenylát cyklázy nebo fosfolipázy C. Pomocí adenylát cyklázy vzniká cAMP, které v buňce aktivuje proteinkinázu A. Přes fosfolipázu C dochází k vylití vápenatých iontů. Jak signalizační dráha adenylát cyklázy, tak dráha fosfolipázy C, vede ke glykogenolýze a ke glukoneogenezi. Také dochází ke snížení glykogeneze. (Li et al. 2006).

Glukagon je kódován preproglukagonovým genem, který kóduje i GLP-1, GLP-2 nebo oxyntomodulin a je produkován α -buňkami (White & Saunders 1986).

Inzulín

Inzulín je hlavním regulátorem glukózové homeostázy v těle. Tvoří ho endokrinní β -buňky pankreatu. U člověka vzniká inzulín z prekursoru preproinzulínu a je tvořen dvěma aminokyselinovými řetězci (A a B) spojenými disulfidickým můstkem (Fred Sanger & Thompson 1953; F Sanger & Thompson 1953).

Signalizace do buňky probíhá přes inzulínové receptory (IR), což jsou tyrosin-kinázové receptory (White et al. 1985). Tyrosin kinázové receptory zahajují signalizaci vedoucí třemi směry – k syntéze glykogenu, k uvolnění glukózových receptorů na membránu buňky a k syntéze na úrovni nukleových kyselin. Dvě hlavní signalizační kaskády jsou známy – přes mitogenem-aktivovanou protein kinázu (MAP kináza) a přes inzulínový receptorový substrát (IRS). Po navázání inzulínu na IR dojde k autofosforylaci a následné fosforylaci dalších signálních molekul uvnitř buňky. K uvolnění glukózových receptorů a syntéze glykogenu dochází přes inzulínový receptorový substrát (IRS) aktivující následující kaskádu. Podjednotka IR fosforyluje IRS, která dále aktivuje fosfatidylinositol-3-kinázu (PI3K). PI3K přes fosforylaci fosfoinositol-bisfosfátu (PIP₂) na fosfoinositol-trisfosfát (PIP₃) aktivuje fosfatidylinositol-dependentní kinázu 1 (PDK1) a ta následně aktivuje proteinkinázu B a proteinkinázu C. Pomocí těchto kináz dochází k exocytóze GLUT4 receptorů na membránu. Zvýšení množství GLUT4 receptorů na membráně umožňuje zvýšení absorpce glukózy z krve do buňky.

Nadbytečná glukóza je pak ukládána v podobě glykogenu (Voet & Voet 2004). IR se nachází v mnoha tkáních (Accili et al. 1986).

4.3. Gastrointestinální hormony a nervová soustava

Na řízení sekrece gastrointestinálních hormonů se podílí jak centrální (CNS), tak periferní nervová soustava (PNS). V CNS má největší podíl na řízení glukózové homeostázy hypotalamus, v PNS hraje významnou roli bloudivý nerv (nervus vagus) (Obrázek 7).

Hypotalamus

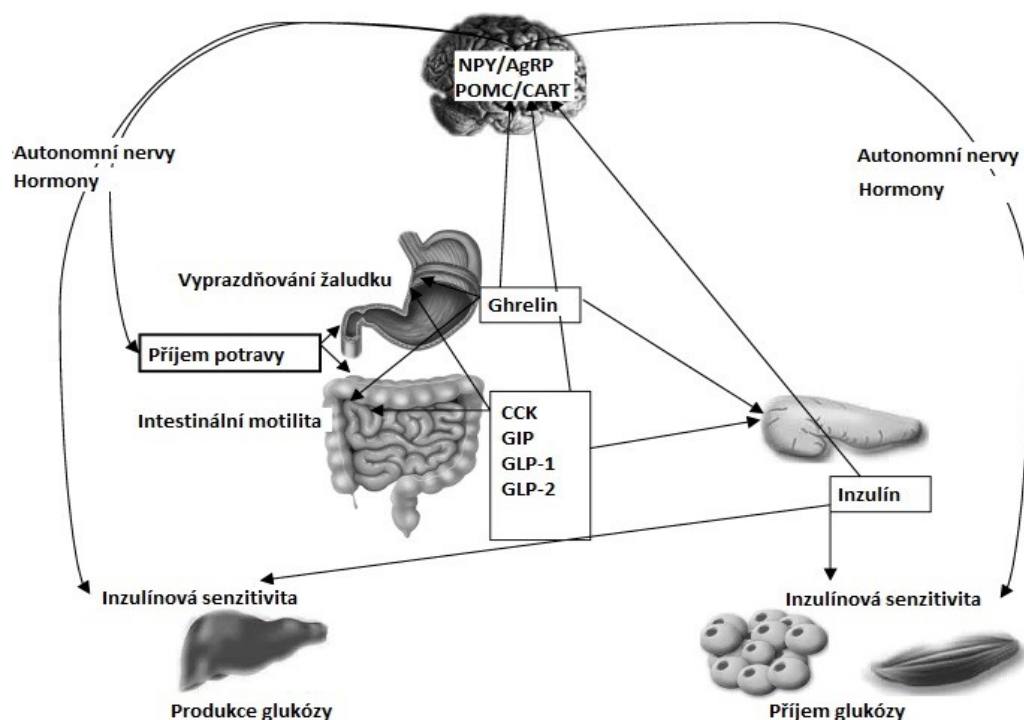
V CNS se jako koordinátor endokrinních orgánů uplatňuje především hypotalamus. Hypotalamus je společně s talamem, epitalamem, subtalamem a hypofýzou (vybíhá přímo z hypotalamu) součástí mezimozku (*diencephalon*) (Carola et al. 1990). V hypotalamu se nachází nervová jádra, přičemž z hlediska energetické rovnováhy je nejvýznamnější nucleus arcuatus (ARC). Komunikace mezi periferními částmi organismu a ARC je umožněna díky lokální zvýšené propustnosti hematoencefalické bariéry (Langlet et al. 2013). Receptory mnoha gastrointestinálních hormonů se nachází právě v ARC, kde působí převážně na dva základní typy neuronů. Prvním typem neuronů jsou AgRP (agouti-related polypeptide neurons) a neuropeptid Y (neuropeptide Y; NPY) neurony, druhým typem jsou POMC/CART neurony. Vliv AgRP/NPY neuronů na organismus je hlavně orexigenní, zatímco vliv POMC/CART je naopak anorexigenní. (Krashes et al. 2011; Nguyen et al. 2014; Kristensen et al. 1998).

Ghrelin vykazuje orexigenní efekt. Pomocí GH působí na AgRP neurony v hypotalamu (Wang et al. 2014). Důležitou roli hraje ghrelin i při vyprazdňování žaludku (tzn. přesunu tráveniny z žaludečního pyloru do intestinálního duodena), kdy vlivem ghrelinu je tento proces urychlován (Levin et al. 2006).

Leptin působí anorexigenně a to hned dvěma způsoby. Zaprvé inhibuje funkci AgRP/NPY neuronů, které mají orexigenní účinky. Zadruhé stimuluje funkci CART/POMC neuronů, které mají naopak účinky anorexigenní (van den Top et al. 2004; Kristensen et al. 1998). Další funkcí leptinu, která byla objevena u potkanů, je schopnost zvyšovat produkci GLP-1 a CCK. Tyto regulace mohou být zprostředkované receptory CCKA, které jsou na stejných neuronech společně s receptory Ob-R (Li et al. 2011).

GLP-2 má u myši anorexigenní účinky a působí přes POMC neurony. Na POMC neuronech se nachází GLP-2R a umožňují tak regulaci funkce těchto neuronů (Guan et al. 2012).

PYY₍₃₋₃₆₎ působí anorexigenně přes NPY_{2R} (NPY 2 receptor) na AgRP/NPY neuronech. Tato regulace vede ke snížení funkce AgRP/NPY neuronů, které normálně působí orexigenně (Teubner & Bartness 2013; Abbott et al. 2005).



Obrázek 7: Propojení signalizace gastrointestinálního traktu a centrální nervové soustavy
Vzájemné propojení signalizace gastrointestinálního traktu a centrální nervové soustavy (převzato a upraveno z (Heijboer et al. 2006)).

Bloudivý nerv

Bloudivý nerv je desátý hlavový nerv a má senzorická i motorická nervová vlákna. Významně se podílí na regulaci sekrece gastrointestinálních hormonů (Carola et al. 1990).

Pomocí bloudivého nervu je řízena sekrece gastrinu z G-buněk. Dochází k exocytóze gastrin-uvolňujícího peptidu (gastrin-releasing peptide; GRP), který sekreci stimuluje (Jha et al. 2015).

Bloudivý nerv reaguje na GH, jehož vznik indukuje CCK (naopak produkce GH je snížena účinkem SST) a tím stimuluje sekreci pankreatických enzymů z acinárních buněk pankreatu. Mechanismus stimulace se liší dle živočišného druhu. U hlodavců jsou acinární buňky pankreatu stimulovány buď přes CCKA receptor nacházející se přímo v těchto buňkách (Suzuki et al. 2001) nebo dochází ke stimulaci přes aferentní vlákna bloudivého nervu (Li & Owyang 1993). U člověka, vzhledem k tomu, že se v pankreatických buňkách téměř nenachází CCKA receptory, jsou acinární buňky stimulované pouze působením CCK na bloudivý nerv (Ji et al. 2002). Stimulace sekrece žluči je řízena přes CCKA receptory nacházející se ve vrstvě hladké svaloviny (*muscularis mucosae*), která je zodpovědná za kontrakce žlučníku (Steigerwalt et al. 1984). CCK působí také na receptory v pregangliových nervových zakončeních hladké svaloviny žlučníku (Mawe 1991). Další funkcí CCK je zpomalování vyprazdňování žaludku a urychlení vzniku pocitu nasycení – snížení množství přijaté potravy. Tyto regulace popsané u potkanů jsou také zprostředkovány přes bloudivý nerv (Sayegh et al. 2014; Smith et al. 1985; Wickbom et al. 2008)

5. Poruchy glukózové homeostázy – inzulínová senzitivita

Inzulínová senzitivita je schopnost tkání přijímat glukózu z krve. Normální fyziologické hodnoty glukózy v krvi člověka nalačno se pohybují v rozmezí 3,9-5,6 mmol/l. Trvale zvýšené znamenají poruchu inzulínové senzitivity. Tkáně již nejsou schopné přebytečnou glukózu přijímat. Zvýšená hladina glukózy v krvi se nazývá hyperglykémie a je spojena se zvýšenou hladinou inzulínu v krvi – hyperinzulinémií. Tento stav vede nejprve k inzulínové rezistenci a může se následně rozvinout až do diabetu mellitu druhého typu (type 2 diabetes mellitus; T2DM). Oba tyto stavy jsou spojené s nadměrným příjmem potravy (Hainer 2004). I když se může zdát, že je porušena pouze inzulínová signalizace, narušené jsou i signalizace zprostředkované gastrointestinálními hormony a jsou to právě tyto hormony, které mají potenciál pro vývoj léčiv T2DM.

5.1. Inzulínová rezistence a T2DM

Hodnoty glykémie nalačno v rozmezí 5,7-7,0 mmol/l jsou u člověka chápány jako znak inzulínové rezistence (někdy také nazýváno jako prediabetes). Pokud je glykémie trvale zvýšena, znamená to, že tkáně (jedná se hlavně o svalovou, tukovou a jaterní) nejsou schopné glukózu přijímat – stávají se vůči ní (respektive vůči účinku inzulínu) rezistentní (Hainer 2004). Při nadměrné konzumaci potravy (hlavně sacharidů a lipidů) dochází ke zvýšené produkci inzulínu z β -buněk. U myši s inzulínovou rezistencí také dochází k proliferaci β -buněk, které se tak snaží vykompenzovat nedostačující funkci inzulínu (Carboneau et al. 2015). Pokud je tento stav dlouhodobý, dochází k narušení inzulínové signalizace v periferních tkáních. Toto narušení je způsobené vlivem mnoha faktorů (například hyperglykémie, hypertriglyceridémie v krvi) a inzulínová signalizace je narušena na mnoha úrovních (Boucher et al. 2014)*. Dlouhodobá inzulínová rezistence může vést až ke vzniku T2DM, který je u člověka diagnostikován v případě, že hodnota glukózy v krvi nalačno je vyšší než 7 mmol/l (zdroj American Diabetes Association – diabetes.org). T2DM se od inzulínové rezistence liší vyšší glykemií, ale i zhoršeným stavem pankreatických buněk. β -buňky postupně ztrácí schopnost produkovat inzulín a (na rozdíl od stavu při inzulínové rezistenci) dochází i k jejich zvýšené apoptóze, což má za následek celkový úbytek β -buněk (Butler et al. 2003). S T2DM jsou spojeny i další zdravotní poruchy – například hypertenze a hyperlipidémie, které jsou společně významnými složkami tzv. metabolického syndromu (Hainer 2004).

5.2. Gastrointestinální hormony a poruchy glukózové homeostázy

Vzhledem ke komplexnosti hormonální signalizace v organismu, dochází při narušení glukózové homeostázy i ke změnám produkce gastrointestinálních hormonů. Hormony, které jsou ovlivněné inzulínovou rezistencí a T2DM jsou především ghrelin, leptin, GIP a GLP-1.

Ve výzkumu na potkanech bylo zjištěno, že hladina ghreluinu v krvi je při inzulínové rezistenci i T2DM snižena. To může být způsobeno tím, že inzulín, jehož hladina je při těchto stavech zvýšená,

má inhibiční účinek na produkci ghrelinu. Snížená hladina ghrelinu byla změřena i u lidí s T2DM (Ahmed et al. 2015).

Role leptinu při T2DM je poměrně sporná. U potkanů byla naměřena jeho zvýšená hladina v krvi a externí příjem leptinu zvýšil inzulínovou senzitivitu (Cummings et al. 2011). Zároveň byl v tomto modelu pozorován úbytek Ob-R receptorů v hypotalamu (Zhang et al. 2013). Tento úbytek receptorů může mít za následek snížené anorexigenní funkce POMC/CART neuronů, které jsou jinak přes Ob-R řízeny pomocí leptinu. U lidí s T2DM se výsledky studií hladiny leptinu velmi liší. V některých studiích byla snížená hladina leptinu (Reinehr et al. 2016), v jiných zase zvýšená (Morales et al. 2004). Externí podání leptinu nemělo ve výzkumech vliv na T2DM (Mittendorfer et al. 2011).

GIP se u člověka stává stále významnějším hormonem vzhledem ke vztahu k inzulínu. Důležitou roli hraje GIP u jedinců s T2DM, kdy jeho vliv na produkci inzulínu je snížen (Nauck et al. 1993). Studie zabývající se vlivem aplikace GIP na jedince s T2DM zjistila, že jeho dodání způsobuje zvýšené ukládání TAG do tukových buněk (Thondam et al. 2017). GIP je jako inkretin velmi perspektivní hormon z hlediska predikce T2DM u člověka. U jedinců s T2DM je hladina GIP v krvi zvýšená na rozdíl od jedinců zdravých. Sledování změn GIP v krvi by tak mohlo být ukazatelem případné možnosti vzniku T2DM (Suh et al. 2016).

GLP-1 je také významným hormonem nejen při patogenezi T2DM, ale i při jeho léčbě. Hladina GLP-1 v krvi je u člověka s T2DM snižena (Wang et al. 2016). Podání agonisty GLP-1 má pozitivní účinky na inzulínovou senzitivitu. Zatím jediným zástupcem GLP-1 agonisty využívaného při léčbě T2DM je Liraglutid (Cuthbertson et al. 2012; Du et al. 2014).

Závěr

Gastrointestinální hormony mají nezastupitelnou roli nejen při monitorování složení přijaté potravy, ale jsou i klíčovými signalizačními molekulami z hlediska jejího zpracování a následného využití. Neméně významné jsou i při regulaci příjmu potravy působením v nervové soustavě.

Sekreci gastrointestinálních hormonů zajišťují specializované buňky, které reagují na přítomnost specifických nutrientů. Jednotlivé hormony se liší svou funkcí a každý z nich je důležitou složkou signalizačních drah organismu. Z hlediska regulace lipidového metabolismu mají největší význam GIP, GLP-1, GLP-2, ghrelin a leptin. Tyto hormony se významně podílejí i na regulaci glukózové homeostázy, ve které se také uplatňují FGF19/15 a PYY. Některé gastrointestinální hormony působí nejen v periferních tkáních, ale i v centrální nervové soustavě – konkrétně v arcuatus nucleus. Mezi takové hormony patří leptin, ghrelin, GLP-2 a PYY. Ty mají v arcuatus nucleus schopnost stimulovat nebo inhibovat specifické neurony, což má za následek buď snížení, nebo zvýšení příjmu potravy. S gastrointestinálními hormony a udržením energetické rovnováhy souvisí i hormony produkované pankreatem – inzulin a glukagon, jejichž sekrece je jimi přímo ovlivňována. Regulaci sekrece pankreatických hormonů řídí především tzv. inkretiny – GLP-1 a GIP, které stimulují sekreci inzulinu. Při narušení funkce signalizačních drah gastrointestinálních hormonů dochází k rozvoji různých onemocnění, která jsou úzce spojena i s obezitou. Asi nejvýznamnějšími z těchto onemocnění jsou inzulinová rezistence a diabetes mellitus II. typu. V obou případech se jedná o stav, kdy je narušena sekrece hormonů, hladina hormonů v krvi a reakce na jejich sekreci.

Gastrointestinální hormony mají potenciál i při diagnostice a léčbě onemocnění spojených s poruchou energetické homeostázy. Například hladina GIP v krvi může být indikátorem začínající inzulinové rezistence. Agonista GLP-1 Liraglutid se využívá pro léčbu diabetu mellitu II. typu, kde zlepšuje inzulinovou senzitivitu a tím zmírňuje následky tohoto onemocnění. Dle WHO trpí diabetem II. typů 422 milionů lidí na světě, což je jeden z nejdůležitějších faktorů, které ženou výzkum gastrointestinálních hormonů stále kupředu.

Vzhledem k měnícím se stravovacím návykům a faktu, že pro určité populace lidí jsou potraviny dostupné v téměř neomezené míře, se gastrointestinální hormony stávají stále důležitějšími hráči na poli výzkumu regulace energetické rovnováhy.

6. Použitá literatura

- Abbott, C.R. et al., 2005. Blockade of the neuropeptide Y Y2 receptor with the specific antagonist BIIE0246 attenuates the effect of endogenous and exogenous peptide YY (3-36) on food intake. *Brain Research*, 1043(1–2), pp.139–144.
- Accili, D. et al., 1986. Tissue distribution and subcellular localization of an endogenous substrate (pp120) for the insulin receptor-associated tyrosine kinase. *Endocrinology*, 119(3), pp.1274–1280.
- Ahmed, M.B., Ismail, M.I.A. & Meki, A.-R.M., 2015. Relation of Osteoprotegerin, Visfatin and Ghrelin to Metabolic Syndrome in Type 2 Diabetic Patients. *International journal of health sciences*, 9(2), pp.127–39.
- Ahren, B. & Larsson, H., 1996. Peptide YY does not inhibit glucose-stimulated insulin secretion in humans. *European journal of endocrinology*, 134(3), pp.362–365.
- Ashcroft, F.M., Harrison, D.E. & Ashcroft, S.J.H., 1984. Glucose induces closure of single potassium channels in isolated rat pancreatic [beta]-cells. *Nature*, 312(5993), pp.446–448.
- Asmar, M. et al., 2010. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide may enhance fatty acid re-esterification in subcutaneous abdominal adipose tissue in lean humans. *Diabetes*, 59(9), pp.2160–2163.
- Bado, A. et al., 1998. The stomach is a source of leptin. *Nature*, 394(6695), pp.790–793.
- Bloom, S.R. et al., 1974. Inhibition of gastrin and gastric-acid secretion by growth-hormone release-inhibiting hormone. , pp.1106–1109.
- Bottcher, G. et al., 1984. Coexistence of peptide YY and glicentin immunoreactivity in endocrine cells of the gut. *Regulatory peptides*, 8(4), pp.261–266.
- *Boucher, J., Kleinridders, A. & Kahn, C.R., 2014. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 6(1).
- Brighton, C.A. et al., 2015. Bile acids trigger GLP-1 release predominantly by accessing basolaterally located G protein-coupled bile acid receptors. *Endocrinology*, 156(11), pp.3961–3970.
- Broglio, F. et al., 2004. Acetylcholine Regulates Ghrelin Secretion in Humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(5), pp.2429–2433.
- Buffa, R. et al., 1978. Types of endocrine cells in the human colon and rectum. *Cell and tissue research*, 192(2), pp.227–240.
- Buffa, R., Solcia, E. & Go, V.L., 1976. Immunohistochemical identification of the cholecystokinin cell in the intestinal mucosa. *Gastroenterology*, 70(4), pp.528–32.
- Butler, A.E. et al., 2003. Beta-cell deficit and increased beta-Cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*, 52(January), pp.102–10.
- Cammisotto, P.G. et al., 2005. Endocrine and exocrine secretion of leptin by the gastric mucosa. *The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society*, 53(7), pp.851–60.
- Cammisotto, P.G., Gingras, D. & Bendayan, M., 2007. Transcytosis of gastric leptin through the rat duodenal mucosa. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 293(4), pp.G773-9.
- Carboneau, A. et al., 2015. High-fat diet-induced β -cell proliferation occurs prior to insulin resistance in C57Bl/6J male mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab American Journal of Physiology -Endocrinology and Metabolism*, 308, pp.573–582.
- Carola, R., Harley, J.P. & Noback, C.R., 1990. *Human anatomy and physiology* Internatio., New York: McGraw-Hill Pub. Co.
- Cives, M. & Strosberg, J., 2015. The expanding role of somatostatin analogs in gastroenteropancreatic and lung

neuroendocrine tumors. *Drugs*, 75(8), pp.847–858.

Considine, R. V et al., 1996. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *The New England journal of medicine*, 334(5), pp.292–295.

Cormack, D.H., *Essential histology* 2nd ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Cuevas-Ramos, D. & Fleseriu, M., 2016. Pasireotide: A novel treatment for patients with acromegaly. *Drug Design, Development and Therapy*, 10, pp.227–239.

Cummings, B.P. et al., 2011. Subcutaneous administration of leptin normalizes fasting plasma glucose in obese type 2 diabetic UCD-T2DM rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(35), pp.14670–14675.

Cummings, D.E., 2001. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*, 50(August), pp.1714–1719.

Cuthbertson, D.J. et al., 2012. Improved Glycaemia Correlates with Liver Fat Reduction in Obese, Type 2 Diabetes, Patients Given Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists. *PLoS ONE*, 7(12), pp.8–11.

Daly, K. et al., 2013. Sensing of amino acids by the gut-expressed taste receptor T1R1-T1R3 stimulates CCK secretion. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 304(3), pp.G271-82.

Davies, J.S. et al., 2009. Ghrelin induces abdominal obesity via GHS-R-dependent lipid retention. *Molecular Endocrinology*, 23(6), pp.914–924.

Dezaki, K. et al., 2004. Endogenous Ghrelin in Pancreatic Islets Restricts Insulin Release by Attenuating Ca²⁺ Signaling in. *Diabetes*, 53(December), pp.3142–3151.

Dockray, G.J., 2004. Gastrin. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 18(4), pp.555–568.

Drucker, D.J. et al., 1996. Induction of intestinal epithelial proliferation by glucagon-like peptide 2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(15), pp.7911–6.

Drucker, D.J., 2006. The biology of incretin hormones. *Cell Metabolism*, 3(3), pp.153–165.

Du, Q. et al., 2014. Liraglutide for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Advances in Therapy*, 31(11), pp.1182–1195.

Dupre, J. et al., 1973. Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 37(5), pp.826–828.

Edholm, T. et al., 2010. Differential incretin effects of GIP and GLP-1 on gastric emptying, appetite, and insulin-glucose homeostasis. *Neurogastroenterology and Motility*, 22(11), pp.1191–1201.

Elliott, R.M. et al., 1993. Glucagon-like peptide-1(7-36)amide and glucose-dependent insulinotropic polypeptide secretion in response to nutrient ingestion in man: Acute post-prandial and 24-h secretion patterns. *Journal of Endocrinology*, 138(1), pp.159–166.

Elrick, H. et al., 1964. Plasma Insulin Response to Oral and Intravenous Glucose Administration. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 24(10), pp.1076–1082.

Engelstoft, M.S. et al., 2013. Seven transmembrane G protein-coupled receptor repertoire of gastric ghrelin cells. *Molecular Metabolism*, 2(4), pp.376–392.

Essah, P.A. et al., 2007. Effect of macronutrient composition on postprandial peptide YY levels. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(10), pp.4052–4055.

Fei, H. et al., 1997. Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-R) in mouse brain and other tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(13), pp.7001–5.

- Feltrin, K.L. et al., 2006. Effect of fatty acid chain length on suppression of ghrelin and stimulation of PYY, GLP-2 and PP secretion in healthy men. *Peptides*, 27(7), pp.1638–1643.
- Flint, A. et al., 1998. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *Journal of Clinical Investigation*, 101(3), pp.515–520.
- Forssmann, W.G. & Orci, L., 1969. Ultrastructure and secretory cycle of the gastrin-producing cell. *Zeitschrift für Zellforschung und Mikroskopische Anatomie*, 101(3), pp.419–432.
- Gopel, S.O. et al., 2000. Patch-clamp characterisation of somatostatin-secreting delta-cells in intact mouse pancreatic islets. *Journal of Physiology-London*, 528(3), pp.497–507.
- Gordon, J.I. & Hermiston, M.L., 1994. Differentiation and self-renewal in the mouse gastrointestinal epithelium. *Current opinion in cell biology*, 6(6), pp.795–803.
- Grandt, D. et al., 1994. Two molecular forms of Peptide YY (PYY) are abundant in human blood: characterization of a radioimmunoassay recognizing PYY 1-36 and PYY 3-36. *Regulatory Peptides*, 51(2), pp.151–159.
- Gribble, F.M. et al., 2003. A novel glucose-sensing mechanism contributing to glucagon-like peptide-1 secretion from the GLUTag cell line. *Diabetes*, 52(5), pp.1147–1154.
- Gromada, J. et al., 1997. Adrenaline stimulates glucagon secretion in pancreatic A-cells by increasing the Ca²⁺ current and the number of granules close to the L-type Ca²⁺ channels. *The Journal of general physiology*, 110(3), pp.217–228.
- Guan, X. et al., 2012. GLP-2 receptor in POMC neurons suppresses feeding behavior and gastric motility. *AJP: Endocrinology and Metabolism*, 303(7), pp.E853–E864.
- Gupta, N.A. et al., 2010. Glucagon-like Peptide-1 Receptor (GLP-1R) is present on human hepatocytes and has a direct role in decreasing hepatic steatosis in vitro by modulating elements of the insulin signaling pathway. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 51(5), pp.1584–1592.
- Gutierrez, J.A. et al., 2008. Ghrelin octanoylation mediated by an orphan lipid transferase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(17), pp.6320–5.
- Habib, A.M. et al., 2013. Co-localisation and secretion of glucagon-like peptide 1 and peptide YY from primary cultured human L cells. *Diabetologia*, 56(6), pp.1413–1416.
- Hainer, V., 2004. *Základy klinické obezitologie* Vyd. 1., Praha: Grada.
- Harper, A.A. & Raper, H.S., 1943. Pancreozymin, A Stimulant of the Secretion of Pancreatic Enzymes in Extracts of the Small Intestine. , pp.115–125.
- Hauso, Ø., Gustafsson, B.I. & Waldum, H.L., 2007. Long slender cytoplasmic extensions: A common feature of neuroendocrine cells? *Journal of Neuroendocrinology*, 19(9), pp.739–742.
- Heijboer, A.C. et al., 2006. Gut-brain axis: Regulation of glucose metabolism. *Journal of Neuroendocrinology*, 18(12), pp.883–894.
- Heller, R.S., Kieffer, T.J. & Habener, J.F., 1997. Insulinotropic glucagon-like peptide I receptor expression in glucagon-producing alpha-cells of the rat endocrine pancreas. *Diabetes*, 46(5), pp.785–791.
- Hellström, P.M. et al., 2008. GLP-1 suppresses gastrointestinal motility and inhibits the migrating motor complex in healthy subjects and patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology and Motility*, 20(6), pp.649–659.
- Hirasawa, A. et al., 2005. Free fatty acids regulate gut incretin glucagon-like peptide-1 secretion through GPR120. *Nat Med*, 11(1), pp.90–94.
- Holt, J.A. et al., 2003. Definition of a novel growth factor-dependent signal cascade for the suppression of bile acid biosynthesis. *Genes and Development*, 17(13), pp.1581–1591.

- Hong, J. et al., 2005. The short-term effect of fatty acids on glucagon secretion is influenced by their chain length, spatial configuration, and degree of unsaturation: Studies in vitro. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 54(10), pp.1329–1336.
- Hsieh, J. et al., 2009. Glucagon-Like Peptide-2 Increases Intestinal Lipid Absorption and Chylomicron Production via CD36. *Gastroenterology*, 137(3), p.997–1005.e4.
- Huang, W. et al., 2006. Liver triglyceride secretion and lipid oxidative metabolism are rapidly altered by leptin in vivo. *Endocrinology*, 147(3), pp.1480–1487.
- Hvidberg, A. et al., 1994. Effect of glucagon-like peptide-1 (proglucagon 78-107amide) on hepatic glucose production in healthy man. *Metabolism*, 43(1), pp.104–108.
- Chandarana, K. et al., 2013. Peripheral activation of the Y2-receptor promotes secretion of GLP-1 and improves glucose tolerance. *Molecular Metabolism*, 2(3), pp.142–152.
- Chandra, R. et al., 2010. Pseudopod-like basal cell processes in intestinal cholecystokinin cells. *Cell and Tissue Research*, 341(2), pp.289–297.
- Cho, H.J. et al., 2015. Differences in hormone localisation patterns of K and L type enteroendocrine cells in the mouse and pig small intestine and colon. *Cell and Tissue Research*, 359(2), pp.693–698.
- Cho, Y.R. & Kim, C.W., 2004. Neuropeptide Y promotes beta-cell replication via extracellular signal-regulated kinase activation. *Biochemical and biophysical research communications*, 314(3), pp.773–780.
- Choi, S. et al., 2007. GPR93 activation by protein hydrolysate induces CCK transcription and secretion in STC-1 cells. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 292(5), pp.G1366-75.
- Chuang, J.-C. et al., 2011. Ghrelin Directly Stimulates Glucagon Secretion from Pancreatic α -Cells. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)*, 25(9), pp.1600–1611.
- Iñigo, C. et al., 2007. Luminal leptin inhibits intestinal sugar absorption in vivo. *Acta Physiologica*, 190(4), pp.303–310.
- Irwin, N. et al., 2013. Chemical cholecystokinin receptor activation protects against obesity-diabetes in high fat fed mice and has sustainable beneficial effects in genetic ob/ob mice. *Biochemical Pharmacology*, 85(1), pp.81–91.
- Ivy, A.C. & Oldberg, E., 1926. A Hormone Mechanism for Gall-Bladder Contraction and Evacuation. , (1926).
- Jang, H.-J. et al., 2007. Gut-expressed gustducin and taste receptors regulate secretion of glucagon-like peptide-1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(38), pp.15069–74.
- Jha, P.K. et al., 2015. Effects of central gastrin-releasing peptide on glucose metabolism. *Brain Research*, 1625, pp.135–141.
- Ji, B. et al., 2002. Human pancreatic acinar cells do not respond to cholecystokinin. *Pharmacology & toxicology*, 91, pp.327–332.
- Kir, S. et al., 2011. FGF19 as a postprandial, insulin-independent activator of hepatic protein and glycogen synthesis. *Science (New York, N.Y.)*, 331(6024), pp.1621–1624.
- Kirchner, H. et al., 2009. GOAT links dietary lipids with the endocrine control of energy balance. *Nature medicine*, 15(7), pp.741–745.
- Kissileff, H.R. et al., 2003. Cholecystokinin and stomach distension combine to reduce food intake in humans. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 285(5), pp.R992–R998.
- Krashes, M.J. et al., 2011. Rapid, reversible activation of AgRP neurons drives feeding behavior in mice. *The Journal of Clinical Investigation*, 121(4), pp.1424–28.
- Kreymann, B. et al., 1987. Glucagon-Like Peptide-1 7-36: a Physiological Incretin in Man. *The Lancet*, 330(8571), pp.1300–1304.

- Kristensen, P. et al., 1998. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature*, 393(6680), pp.72–76.
- Kurosu, H. et al., 2007. Tissue-specific Expression of betaKlotho and Fibroblast Growth Factor (FGF) Receptor Isoforms Determines Metabolic Activity of FGF19 and FGF21. *Journal of Biological Chemistry*, 282(37), pp.26687–26695.
- Langlet, F. et al., 2013. Tanycytic VEGF-A boosts blood-hypothalamus barrier plasticity and access of metabolic signals to the arcuate nucleus in response to fasting. *Cell metabolism*, 17(4), pp.607–617.
- Larsson, L.I. et al., 1976. Pancreatic gastrin in foetal and neonatal rats. *Nature*, 262(5569), pp.609–610.
- Larsson, L.I. et al., 1979. Somatostatin Cell Processes as Pathways for Paracrine Secretion. *Science (New York, N.Y.)*, 205(4413), pp.1393–5.
- Lefèbvre, P.J. & Unger, R.H., *Glucagon; molecular physiology, clinical and therapeutic implications* [1st ed.], New York: Pergamon Press.
- Lehy, T. & Willems, G., 1976. Population kinetics of antral gastrin cells in the mouse. *Gastroenterology*, 71(4), pp.614–619.
- Levin, F. et al., 2006. Ghrelin stimulates gastric emptying and hunger in normal-weight humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91(9), pp.3296–3302.
- Li, X.C. et al., 2006. Glucagon receptor-mediated extracellular signal-regulated kinase 1/2 phosphorylation in rat mesangial cells: role of protein kinase A and phospholipase C. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 47(3), pp.580–585.
- Li, Y. et al., 2011. Low-affinity CCK-A receptors are coexpressed with leptin receptors in rat nodose ganglia: implications for leptin as a regulator of short-term satiety. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 300(2), pp.G217–G227.
- Li, Y. & Owyang, C., 1993. Vagal afferent pathway mediates physiological action of cholecystokinin on pancreatic enzyme secretion. *Journal of Clinical Investigation*, 92(1), pp.418–424.
- Licinio, J. et al., 1997. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nature Medicine*, 3(5), pp.575–579.
- Liddle, R.A. et al., 1985. Cholecystokinin bioactivity in human plasma. Molecular forms, responses to feeding, and relationship to gallbladder contraction. *Journal of Clinical Investigation*, 75(4), pp.1144–1152.
- Liou, A.P. et al., 2011. The G-protein-coupled receptor GPR40 directly mediates long-chain fatty acid-induced secretion of cholecystokinin. *Gastroenterology*, 140(3), pp.903–912.
- Lloyd, K.C.K. et al., 1994. Somatostatin is released in response to cholecystokinin by activation of type A CCK receptors. *Peptides*, 15(2), pp.223–227.
- Low, M.J., 2004. The somatostatin neuroendocrine system: Physiology and clinical relevance in gastrointestinal and pancreatic disorders. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, 18(4), pp.607–622.
- *Maddalo, G. et al., 2014. Gastrin. *European Journal of Cancer Prevention*, 23(4), pp.258–263.
- Mani, B.K. et al., 2016. B1-Adrenergic receptor deficiency in ghrelin-expressing cells causes hypoglycemia in susceptible individuals. *Journal of Clinical Investigation*, 126(9), pp.3467–3478.
- Margolskee, R.F. et al., 2007. T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na⁺-glucose cotransporter 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(38), pp.15075–80.
- Marsh, D.J. et al., 1998. Role of the Y5 neuropeptide Y receptor in feeding and obesity. *Nature medicine*, 4(6), pp.718–721.

- Matsuda, H. et al., 2002. Distribution of neuropeptide Y Y1 receptors in rodent peripheral tissues. *Journal of Comparative Neurology*, 449(4), pp.390–404.
- Mawe, G.M., 1991. The role of cholecystokinin in ganglionic transmission in the guinea-pig gall-bladder. *The Journal of physiology*, 439, pp.89–102.
- Meier, J.J. et al., 2006. Glucagon-like peptide 2 stimulates glucagon secretion, enhances lipid absorption, and inhibits gastric acid secretion in humans. *Gastroenterology*, 130(1), pp.44–54.
- Mittendorfer, B. et al., 2011. Recombinant Human Leptin Treatment Does not Improve insulin action in obese subjects with T2D. *Diabetes*, 60(5), pp.1–4.
- Miyawaki, K. et al., 2002. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nature medicine*, 8(7), pp.738–742.
- Miyazaki, Y. et al., 1999. Gastrin induces heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor in rat gastric epithelial cells transfected with gastrin receptor. *Gastroenterology*, 116(1), pp.78–89.
- Morales, A. et al., 2004. Adiponectin and leptin concentrations may aid in discriminating disease forms in children and adolescents with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 27(8), p.2010–2014 5p.
- Nakajima, S., Hira, T. & Hara, H., 2012. Calcium-sensing receptor mediates dietary peptide-induced CCK secretion in enteroendocrine STC-1 cells. *Molecular Nutrition and Food Research*, 56(5), pp.753–760.
- Narayanan, S. & Kunz, P.L., 2016. Role of Somatostatin Analogues in the Treatment of Neuroendocrine Tumors. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 30(1), pp.163–177.
- Nguyen, A.D. et al., 2014. Double deletion of orexigenic neuropeptide Y and dynorphin results in paradoxical obesity in mice. *Neuropeptides*, 48(3), pp.143–151.
- Nylander, O., Bergqvist, E. & Obrink, K.J., 1985. Dual inhibitory actions of somatostatin on isolated gastric glands. *Acta physiologica Scandinavica*, 125(1), pp.111–119.
- Oezcelik, A. & DeMeester, S.R., 2011. General Anatomy of the Esophagus. *Thoracic Surgery Clinics*, 21(2), pp.289–297.
- Ohneda, A. et al., 1969. Control of pancreatic glucagon secretion by glucose. *Diabetes*, 18(1), pp.1–10.
- Ostenson, C.G. & Grebing, C., 1985. Evidence for metabolic regulation of pancreatic glucagon secretion by L-glutamine. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 108(3), pp.386–391.
- Pedersen, J. et al., 2015. The glucagon-like peptide 2 receptor is expressed in enteric neurons and not in the epithelium of the intestine. *Peptides*, 67, pp.20–28.
- Pedrazzini, T. et al., 1998. Cardiovascular response, feeding behavior and locomotor activity in mice lacking the NPY Y1 receptor. *Nature medicine*, 4(6), pp.722–726.
- Penman, E. et al., 1983. Distribution and characterisation of immunoreactive somatostatin in human gastrointestinal tract. *Regulatory peptides*, 7(1), pp.53–65.
- Pohl, S.L., Birnbaumer, L. & Rodbell, M., 1971. The glucagon-sensitive adenylyl cyclase system in plasma membranes of rat liver. I. Properties. *The Journal of biological chemistry*, 246(6), pp.1849–1856.
- Potthoff, M.J. et al., 2011. FGF15/19 regulates hepatic glucose metabolism by inhibiting the CREB-PGC-1alpha pathway. *Cell metabolism*, 13(6), pp.729–738.
- Prinz, C. et al., 1994. Gastrin effects on isolated rat enterochromaffin-like cells in primary culture. *The American journal of physiology*, 267(4 Pt 1), pp.G663-75.
- Qin, X. et al., 2005. GLP-1 reduces intestinal lymph flow, triglyceride absorption, and apolipoprotein production in rats. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 288(5), pp.G943–G949.
- Reeve, J.R. et al., 2003. CCK-58 is the only detectable endocrine form of cholecystokinin in rat. *American*

- journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 285(2), pp.G255-65.
- Reeve, J.R. et al., 1986. New Molecular Forms of Cholecystokinin. , 261(35), pp.16392–16397.
- Rehfeld, J.F., 2004. Cholecystokinin. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 18(4), pp.569–586.
- Reinehr, T. et al., 2016. Leptin but not adiponectin is related to type 2 diabetes mellitus in obese adolescents. *Pediatric Diabetes*, 17(4), pp.281–288.
- Rodbell, M., 1997. The complex regulation of receptor-coupled G-proteins. *Advances in Enzyme Regulation*, 37, pp.427–435.
- Saito, A., Goldfine, I.D. & Williams, J.A., 1981. Characterization of Receptors for Cholecystokinin and Related Peptides in Mouse Cerebral Cortex. *Journal of Neurochemistry*, 37(2), pp.483–490.
- Sakata, I. et al., 2002. Ghrelin-producing cells exist as two types of cells, closed- and opened-type cells, in the rat gastrointestinal tract. *Peptides*, 23(3), pp.531–536.
- Sanger, F. & Thompson, E.O.P., 1953. The Amino-acid Sequence in the Glycyl Chain of Insulin: 1. The identification of lower peptides from partial hydrolysates. *The Biochemical Journal*, 53(3), pp.353–366.
- Sanger, F. & Thompson, E.O.P., 1953. The amino-acid sequence in the glycyl chain of insulin. 2. The investigation of peptides from enzymic hydrolysates. *Biochemical Journal*, 53(3), pp.366–374.
- Santulli, G. et al., 2015. Calcium release channel RyR2 regulates insulin release and glucose homeostasis. *Journal of Clinical Investigation*, 125(5), pp.1968–1978.
- Sayegh, A.I. et al., 2014. CCK-58 prolongs the intermeal interval, whereas CCK-8 reduces this interval: Not all forms of cholecystokinin have equal bioactivity. *Peptides*, 55, pp.120–125.
- Seeley, R.R., Stephens, T.D. & Tate, P., *Essentials of anatomy & physiology* 6th ed., Boston: McGraw-Hill Higher Education.
- Seeley Rod R., T.D.S. a P.T., 2007. *Essentials of anatomy & physiology*,
- *Seino, Y., Fukushima, M. & Yabe, D., 2010. GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences. *Journal of Diabetes Investigation*, 1(1–2), pp.8–23.
- Shi, Y.-C. et al., 2015. Pancreatic PYY Is Critical in the Control of Insulin Secretion and Glucose Homeostasis in Female Mice. *Endocrinology*, 156(9), pp.3122–3136.
- Shimada, M. et al., 2003. Somatostatin suppresses ghrelin secretion from the rat stomach. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 302(3), pp.520–525.
- Schally, a V et al., 1980. Isolation and structure of pro-somatostatin: a putative somatostatin precursor from pig hypothalamus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 77(8), pp.4489–4493.
- Smith, G.P., Jerome, C. & Norgren, R., 1985. Afferent axons in abdominal vagus mediate satiety effect of cholecystokinin in rats. *The American journal of physiology*, 249, pp.R638–R641.
- Sommer, C.A. & Mostoslavsky, G., 2014. RNA-Seq analysis of enteroendocrine cells reveals a role for FABP5 in the control of GIP secretion. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)*, 28(11), pp.1855–1865.
- Spannagel, A.W. et al., 1996. Purification and characterization of a luminal cholecystokinin-releasing factor from rat intestinal secretion. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93(9), pp.4415–4420.
- Steigedal, T.S. et al., 2013. Gastrin-induced proliferation involves MEK partner 1 (MP1). *In Vitro Cellular and Developmental Biology - Animal*, 49(3), pp.162–169.
- Steigerwalt, R.W., Goldfine, I.D. & Williams, J.A., 1984. Characterization of cholecystokinin receptors on bovine gallbladder membranes. *The American journal of physiology*, 247(6 Pt 1), pp.G709-14.

- Steinert, R.E. et al., 2017. Ghrelin, CCK, GLP-1, and PYY(3–36): Secretory Controls and Physiological Roles in Eating and Glycemia in Health, Obesity, and After RYGB. *Physiological Reviews*, 97(1), pp.411–463.
- Strowski, M.Z. et al., 2000. Somatostatin Inhibits Insulin and Glucagon Secretion via Two Receptor Subtypes: An *in Vitro* Study of Pancreatic Islets from Somatostatin Receptor 2 Knockout Mice¹. *Endocrinology*, 141(1), pp.111–117.
- Strowski, M.Z. et al., 2003. Somatostatin receptor subtype 5 regulates insulin secretion and glucose homeostasis. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)*, 17(1), pp.93–106.
- Sun, Y. et al., 2004. Ghrelin stimulation of growth hormone release and appetite is mediated through the growth hormone secretagogue receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(13), pp.4679–84.
- Sundaresan, S. et al., 2013. CD36-dependent signaling mediates fatty acid-induced gut release of secretin and cholecystokinin. *FASEB Journal*, 27(3), pp.1191–1202.
- Suzuki, K. et al., 2013. Transcriptional regulatory factor X6 (RFX6) increases gastric inhibitory polypeptide (GIP) expression in enteroendocrine k-cells and is involved in GIP hypersecretion in high fat diet-induced obesity. *Journal of Biological Chemistry*, 288(3), pp.1929–1938.
- Suzuki, S. et al., 2001. Importance of CCK-A receptor for gallbladder contraction and pancreatic secretion: A study in CCK-A receptor knockout mice. *Japanese Journal of Physiology*, 51(5), pp.585–590.
- Svegliati-Baroni, G. et al., 2011. Glucagon-like peptide-1 receptor activation stimulates hepatic lipid oxidation and restores hepatic signalling alteration induced by a high-fat diet in nonalcoholic steatohepatitis. *Liver International*, 31(9), pp.1285–1297.
- Sykaras, A.G. et al., 2014. Duodenal CCK cells from male mice express multiple hormones including ghrelin. *Endocrinology*, 155(9), pp.3339–3351.
- Szeczowka, J. et al., 1982. Effect of GIP on the secretion of insulin and somatostatin and the accumulation of cyclic AMP in vitro in the rat. *Acta Endocrinologica*, 99(3), pp.416–421.
- Tam, B.T. et al., 2015. Unacylated ghrelin restores insulin and autophagic signaling in skeletal muscle of diabetic mice. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, 467(12), pp.2555–2569.
- Tanaka, T. et al., 2008. Free fatty acids induce cholecystokinin secretion through GPR120. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 377(4–6), pp.523–527.
- Tartaglia, L.A. et al., 1995. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell*, 83(7), pp.1263–1271.
- Teubner, B.J.W. & Bartness, T.J., 2013. PYY(3-36) into the arcuate nucleus inhibits food deprivation-induced increases in food hoarding and intake. *Peptides*, 47(404), pp.20–28.
- Thompson, E.M., Price, Y.E. & Wright, N. a, 1990. Kinetics of enteroendocrine cells with implications for their origin: a study of the cholecystokinin and gastrin subpopulations combining tritiated thymidine labelling with immunocytochemistry in the mouse. *Gut*, 31(4), pp.406–11.
- Thondam, S.K. et al., 2017. Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide promotes lipid deposition in subcutaneous adipocytes in obese, type 2 diabetes patients: a maladaptive response. *American Journal of Physiology - Endocrinology And Metabolism*, p.ajpendo.00347.2016.
- Tong, J. et al., 2010. Ghrelin suppresses glucose-stimulated insulin secretion and deteriorates glucose tolerance in healthy humans. *Diabetes*, 59(9), pp.2145–2151.
- van den Top, M. et al., 2004. Orexigen-sensitive NPY/AgRP pacemaker neurons in the hypothalamic arcuate nucleus. *Nature neuroscience*, 7(5), pp.493–494.
- Tornehave, D. et al., 2008. Expression of the GLP-1 receptor in mouse, rat, and human pancreas. *The journal of histochemistry and cytochemistry*, 56(9), pp.841–851.

- Trabelsi, M.-S. et al., 2015. Farnesoid X receptor inhibits glucagon-like peptide-1 production by enteroendocrine L cells. *Nature Communications*, 6, p.7629.
- Treuting, P.M. et al., 2012. *Comparative anatomy and histology* 1st ed., Boston: Elsevier/Academic Press.
- Trojan, S., 2003. *Lékařská fyziologie*.
- Tsubouchi, S. & Leblond, C.P., 1979. Migration and turnover of entero-endocrine and caveolated cells in the epithelium of the descending colon, as shown by radioautography after continuous infusion of 3H-thymidine into mice. *The American journal of anatomy*, 156(4), pp.431–451.
- Tsutsui, S. et al., 1997. Induction of heparin binding epidermal growth factor-like growth factor and amphiregulin mRNAs by gastrin in the rat stomach. *Biochemical and biophysical research communications*, 235(3), pp.520–523.
- Varro, A. et al., 1994. Discrimination between temperature- and brefeldin A-sensitive steps in the sulfation, phosphorylation, and cleavage of progastrin and its derivatives. *Journal of Biological Chemistry*, 269(32), pp.20764–20770.
- Varro, A. et al., 2002. Gastrin-cholecystokinin(B) receptor expression in AGS cells is associated with direct inhibition and indirect stimulation of cell proliferation via paracrine activation of the epidermal growth factor receptor. *Gut*, 50(6), pp.827–33.
- Voet, D. & Voet, J.G., 2004. *Biochemistry* 3rd ed., Hoboken, N.J: John Wiley & Sons.
- Wang, Q. et al., 2014. Arcuate AgRP neurons mediate orexigenic and glucoregulatory actions of ghrelin. *Molecular Metabolism*, 3(1), pp.64–72.
- Wang, X. et al., 1999. Glucagon-like peptide-1 regulates the beta cell transcription factor, PDX-1, in insulinoma cells. *Endocrinology*, 140(10), pp.4904–4907.
- Wang, X.-L. et al., 2016. Impaired secretion of glucagon-like peptide 1 during oral glucose tolerance test in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Saudi medical journal*, 37(1), pp.48–54.
- Wang, Y. et al., 2002. Luminal CCK-releasing factor stimulates CCK release from human intestinal endocrine and STC-1 cells. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 282(1), pp.G16-22.
- White, J.W. & Saunders, G.F., 1986. Structure of the human glucagon gene. *Nucleic acids research*, 14(12), pp.4719–30.
- White, M.F., Maron, R. & Kahn, C.R., 1985. Insulin rapidly stimulates tyrosine phosphorylation of a Mr-185,000 protein in intact cells. *Nature*, 318(6042), pp.183–186.
- Wickbom, J. et al., 2008. Gastric emptying in response to IAPP and CCK in rats with subdiaphragmatic afferent vagotomy. *Regulatory Peptides*, 148(1–3), pp.21–25.
- Wright, T.J. et al., 2004. Mouse FGF15 is the ortholog of human and chick FGF19, but is not uniquely required for otic induction. *Developmental Biology*, 269(1), pp.264–275.
- Yamada et al., 1992. Cloning and functional characterization of a family of human and mouse somatostatin receptors expressed in brain, gastrointestinal tract, and kidney. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89(1), pp.251–255.
- Yamada, Y. et al., 1993. Cloning, functional expression and pharmacological characterization of a fourth (hSSTR4) and a fifth (hSSTR5) human somatostatin receptor subtype. *Biochemical and biophysical research communications*, 195(2), pp.844–852.
- Yamada, Y. et al., 1995. Human gastric inhibitory polypeptide receptor: cloning of the gene (GIPR) and cDNA. *Genomics*, 29(3), pp.773–6.
- *Yamane, S., Harada, N. & Inagaki, N., 2016. Mechanisms of fat-induced gastric inhibitory polypeptide/glucose-dependent insulinotropic polypeptide secretion from K cells. *Journal of Diabetes Investigation*, 7(April), pp.20–26.

Yasuda, K. et al., 1992. Cloning of a novel somatostatin receptor, SSTR3, coupled to adenylylcyclase. *Journal of Biological Chemistry*, 267(28), pp.20422–20428.

Young, B. & Heath, W.J. with contributions by A.S., 2001. *Wheater's functional histology: a text and colour atlas* 4. ed, re., Edinburgh [u.a.]: Churchill Livingstone.

Zaki, M. et al., 1996. Somatostatin receptor subtype 2 mediates inhibition of gastrin and histamine secretion from human, dog, and rat antrum. *Gastroenterology*, 111(4), pp.919–924.

Zhang, S. et al., 2013. Expression of ghrelin and leptin during the development of type 2 diabetes mellitus in a rat model. *Molecular Medicine Reports*, 7(1), pp.223–228.

Zhao, T.-J. et al., 2010. Ghrelin secretion stimulated by β 1-adrenergic receptors in cultured ghrelinoma cells and in fasted mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(36), pp.15868–73.

*jedná se review, jde tedy o sekundární citaci

Tištěné publikace

Carola, Robert, John P. Harley a Charles R. Noback. *Human anatomy and physiology*. International edition. New York: McGraw-Hill Pub. Co, 1990. ISBN 0075579375.

Cormack, David H. *Essential histology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, c2001. ISBN 0781716683

Hainer, Vojtěch. *Základy klinické obezitologie*. Praha: Grada, 2004. ISBN 8024702339.

Hedrich, Hans J. a Gillian R. Bullock, ed. *The laboratory mouse*. Boston: Elsevier Academic Press, c2004. Handbook of experimental animals. ISBN 0123364256.

Seeley, Rod R., Trent D. Stephens a Philip. Tate. *Essentials of anatomy & physiology*. 6th ed. Boston: McGraw-Hill Higher Education, c2007. ISBN 0072943696.

Treuting, Piper M., Suzanne M. Dintzis, Charles W. Frevert, H. Denny. Liggitt a Kathleen S. Montine. *Comparative anatomy and histology: a mouse and human atlas*. Boston: Elsevier/Academic Press, 2012. ISBN 9780123813619.

Trojan, Stanislav. *Lékařská fyziologie*. Vyd. 4., přeprac. a dopl. Praha: Grada, 2003. ISBN 8024705125

Voet, Donald a Judith G. Voet. *Biochemistry*. 3rd ed. Hoboken, N.J: John Wiley, 2004. ISBN 047119350X.

Young, Barbara a John W. Heath. With contributions by Alan Stevens. *Wheater's functional histology: a text and colour atlas*. 4. ed., repr. Edinburgh [u.a.]: Churchill Livingstone, 2001. ISBN 0443056129.

Webové zdroje

www.diabetes.org

Obrázky

Obrázek 1: Převzato a upraveno z www.myvmc.com/anatomy/gastrointestinal-system/

Obrázek 2: Převzato a upraveno z Anatomy & physiology. 2013

Obrázek 3: Převzato a upraveno z Treuting et al. 2012

Obrázek 4: Převzato a upraveno z Steinert et al. 2017

Obrázek 5: Převzato a upraveno z www.rayosith.com

Obrázek 6: Převzato a upraveno z Drucker 2006

Obrázek 7: Převzato a upraveno z Heijboer et al. 2006