

ÚLOHA GLUKAGÓNU V LÁTKOVEJ PREMENE GLYCIDOV II. PATOLOGICKÁ SEKRÉCIA GLUKAGÓNU A JEJ KLINICKÝ VÝZNAM

M. R. PIJÁK, P. KOLESÁR

(Z III. internej kliniky LFUK v NsP akad. L. Déreza v Bratislave, vedúci prof. MUDr. T. R. Nederaand, DrSc.)

Autori uvádzajú prehľad poznatkov o úlohe patologickej sekrécie glukagónu v etiopatogenéze porúch glycidového metabolizmu. V úvode sa zaoberajú problematikou vyšetrenia funkcie α -buniek a poukazujú na potrebu vypracovať jednoduché a špecifické diagnostické postupy. Z etiopatogenetického hľadiska uvažujú o možnostiach vzniku deficitu glukagónu v dôsledku genetickej menejcnosti α -buniek, poruchy regulácie jeho sekrécie a v dôsledku difúzných chorôb pankreasu. Klinické prejavy deficitu glukagónu rozdeľujú na syndróm izolovaného deficitu glukagónu a syndróm kombinovaného deficitu glukagónu a inzulínu. Rozlišujú primárny a sekundárny hyperglukagonizmus, pričom osobitnú pozornosť venujú úlohe glukagónu pri inzulínerezistencii a diabeticom syndróme. Vyslovujú predpoklad, že potenciálnu možnosť vzniku diabetu geneticky determinuje funkčná zdatnosť a vzájomná súhra oboch typov buniek Langerhansových ostrovčekov. V závere diskutujú o význame uvedených poznatkov pri liečbe a prevencii porúch glycidového metabolizmu.

Po oboznámení so základnými poznatkami o fyziologickej úlohe glukagónu (I. časť práce) pristupujeme k nastoleniu otázok, ktoré sa týkajú patologickej sekrécie glukagónu. Abnormálna sekrécia glukagónu pri niektorých poruchách glycidového metabolizmu, predpokladaná už dávnejšie na základe poznatkov o fyziologickej úlohe glukagónu, sa potvrdila iba v posledných rokoch pomocou rádioimunologických vyšetrení hladín glukagónu v krvi. Tieto poznatky poskytujú racionálnu bázu pre vysvetlenie niektorých sporných otázok týkajúcich sa etiopatogenézy, klinických prejavov a liečebno-preventívnych prostriedkov pri týchto poruchách, ktoré sa ešte dodnes vysvetľujú rôznymi spôsobmi.

Vyšetrenie funkcie α -buniek

Normálne hodnoty glukagónu u dospelých nalačno, stanovené citlivou rádioimunologickou technikou, kolíšu v rozpätí 50 až 250 pg/ml (24). Ingescia glycidového jedla spôsobuje pokles hladiny glukagónu na hodnoty 54 ± 9 pg/ml (14). Ingescia bielkovinového jedla spôsobuje vzostup hladiny glukagónu na hodnoty 121 ± 11 pg/ml oproti priemerným hodnotám nalačno (14).

Unger a spoluprac. (24) navrhli kvôli štandardnému vyšetreniu funkcie α -buniek 40-minútový arginínový infúzny test (11,7 mg arginínu/kg/min). Tento

test umožňuje registrovať rýchle zvýšenie hladiny glukagónu už o 5 minút. Maximálne hodnoty sa zisťujú po 40 minútach a predstavujú v priemere $239 \pm$ pg/ml. Hodnoty menšie ako 100 pg/ml oproti bazálnym hodnotám sa považujú za patologické.

Vyšetrenie hladiny glukagónu v krvi pomocou rádioimunologických metód je pomerne náročné a robí sa zatiaľ iba v niekoľkých špeciálnych laboratóriách. Vzhľadom na to, že abnormálna sekrécia glukagónu má značný klinický význam, vynára sa otázka potreby jednoduchých a špecifických diagnostických prostriedkov na vyšetrenie funkcie α -buniek, ktoré by vyhovovali praktickému použitiu. Uvedené požiadavky sa však budú môcť detailnejšie rozobrať a realizovať len vtedy, keď sa poznatky o abnormálnej sekrécii glukagónu overia na širšom materiáli.

Čiastočné informácie o funkcii α -buniek v bežnej klinickej praxi sa dajú získať na základe zhodnotenia anamnestických údajov, tolerancie glukózy, inzulínemie a ostatných laboratórnych a pomocných vyšetrení. Na jednoduché vyšetrenie funkcie α -buniek by sa mohol použiť 40-minútový arginínový infúzny test. U normálnych osôb sa po tomto teste pozoroval vzostup glykémie v priemere o 20 mg% (24). V prípade izolovaného deficitu glukagónu hladina glykémie klesla (11). Na druhej strane, v prípade relatívneho a absolútneho nadbytku glukagónu sa pozoroval väčší vzostup glykémie ako u normálnych osôb (24).

Mechanizmy a prejavy deficitu glukagónu

Posledné štúdie funkcie α -buniek u ľudí ukázali, že poznatky, ktoré sa získali pri štúdiu deficitu glukagónu na experimentálnych zvieratách, sa dajú aplikovať aj na ľudský organizmus. Výsledná porucha glycidového metabolizmu závisí od toho, či deficit glukagónu je izolovaný, alebo kombinovaný so súčasným deficitom inzulínu.

Syndróm izolovaného deficitu glukagónu. Tento syndróm sa klinicky prejavuje typickými príznakmi hypoglykémie (11). Okolnosti, za ktorých sa príznaky deficitu glukagónu prejavia, sú podmienené stupňom insuficiencie α -bunky.

Ťažká insuficiencia sa prejaví už pri malých nárokoch na potrebu glukózy, napr. po nočnom hladovaní alebo po požití bielkovinového jedla. Lahké prípady sa prejavia iba pri značných nárokoch na potrebu glukózy, napr. pri dlhšie trvajúcom hladovaní alebo pri fyzickej námahe. Patognomickým ukazovateľom izolovaného deficitu glukagónu je podľa Levyho pokles glykémie po infúzii arginínu (11).

Syndróm kombinovaného deficitu inzulínu a glukagónu. Kombinovaný deficit inzulínu a glukagónu sa prejavuje diabetickým syndrómom, ktorý charakterizuje výrazná citlivosť na inzulín, so sklonom k hypoglykemickým reakciám (20). *Aguilar-Parada a spoluprac.* (1) pozorovali u pacienta so silnou kalcifikovanou pankreatitídou, s nemerateľnými hladinami inzulínu a glukagónu, normálnu glykemickú odpoveď po arginíne.

Patogenetický mechanizmus vzniku deficitu glukagónu je pravdepodobne podobný ako mechanizmus vzniku deficitu inzulínu. Tento predpoklad je oprávnený preto, že medzi oboma bunkami Langerhansových ostrovčekov existujú vzájomné anatomické a funkčné súvislosti. Z tohto hľadiska považujeme za vhodné rozdeliť deficit glukagónu na základe podobných etiopatogenetických kritérií ako syndróm deficitu inzulínu.

1. Deficit glukagónu spôsobený genetickou menejcennosťou α -buniek.

Genetická menejcennosť α -buniek, ako možná príčina deficitu glukagónu, sa

predpokladala už dávnejšie u pacientov s idiopatickou familiárnou hypoglykémiou, ktorí mali normálne hladiny inzulínu (22). Pri biopstickom vyšetrení Langerhansových ostrovčekov sa u týchto pacientov zistila značná redukcia počtu α -buniek. Tieto nálezy sa však nemôžu považovať za dostatočný dôkaz deficitu glukagónu, pretože jeho hladiny sa u týchto pacientov nemerali.

Je možné, že rôzne faktory, ktoré stimulujú sekréciu glukagónu, by mohli urýchliť vyčerpanie geneticky menejcenných α -buniek. Takýto stav by mohol vzniknúť napr. v dôsledku chronického deficitu inzulínu, nadmernej enterohumorálnej stimulácie inzulínu alebo glukagónu, zvýšenej produkcie hormónov, ktoré pôsobia antagonisticky voči inzulínu atď. *Reynolds a spoluprac.* (20) zistili u nestabilných diabetikov o polovicu nižšie hladiny glukagónu ako u stabilných. Príčinou znížených hladín glukagónu u nestabilných diabetikov v uvedenom prípade by mohlo byť vyčerpanie geneticky menejcenných α -buniek v dôsledku ich nadmernej stimulácie spôsobenej deficitom inzulínu.

2. Deficit glukagónu spôsobený poruchou regulácie jeho sekrécie.

Sokal (22) vyslovil predpoklad, že príznaky izolovaného deficitu glukagónu sa môžu prejavovať aj vtedy, ak α -bunky nedokážu odpovedať promptne na okamžité potreby glukózy. Táto porucha by sa mohla podľa neho vyskytovať u niektorých pacientov s reaktívnou (postprandiálnou) hypoglykémiou, ktorí majú normálne hladiny inzulínu. Teoreticky by mohlo v týchto prípadoch ísť o poruchu vo vlastnom sekrečnom mechanizme glukagónu, alebo o poruchu v enterohumorálnej alebo neurovegetatívnej regulácii sekrécie glukagónu. Zatiaľ sa neuvěřili údaje, ktoré by podporovali tento predpoklad.

Holst a spoluprac. (9) vyslovili zaujímavú hypotézu, podľa ktorej nadmerné množstvo črevného glukagónu môže obsadiť kompetitívne receptory pankreatického glukagónu v pečeni. Vzhľadom na to, že účinky črevného glukagónu na hepatálnu produkciu glukózy sú malé, uvedený mechanizmus by mohol byť príčinou hypoglykémie.

3. Deficit glukagónu v priebehu chorôb pankreasu

Poruchy glycidového metabolizmu v priebehu difúzných ochorení pankreasu úzko súvisia so vzťahom k jeho vnútornej a vonkajšej sekrécii. Intímne spojenie oboch častí pankreasu je dostatočným vysvetlením týchto vzájomných vzťahov. Postihnutie vnútornosekretorickej časti sa môže prejavovať deficitom alebo nadbytkom oboch inzulárnych hormónov. Výsledná porucha glycidového metabolizmu bude závisieť od hodnôt inzulín/glukagónového pomeru, od absolútnych hodnôt inzulínu a od poruchy vonkajšej sekrécie pankreasu. Porucha glycidového metabolizmu obyčajne zodpovedá syndrómu kombinovaného deficitu inzulínu a glukagónu.

Mechanizmy a prejavy nadbytku glukagónu

Hyperglukagonizmus je stav, pri ktorom sa v organizme nachádza väčšie množstvo glukagónu, ako je potrebné na zachovanie normálnej glycidovej rovnováhy. Hyperglukagonizmus môže byť relatívny alebo absolútny.

Absolútny hyperglukagonizmus. V tomto prípade sú hladiny glukagónu absolútne zvýšené.

Relatívny hyperglukagonizmus. Túto abnormalitu charakterizujú normálne alebo nižšie hladiny glukagónu, avšak tieto hladiny sú vyššie, ako je potrebné na udržanie normálnej glycidovej rovnováhy, vzhľadom na okolnosti, pri ktorých sa vyskytujú. Typickým príkladom je relatívny hyperglukagonizmus pri deficite inzulínu.

Z etiopatogenetického hľadiska sa môže hyperglukagonizmus rozdeliť na pri-

márny a sekundárny. Zvláštnu pozornosť si zasluhuje hyperglukagonizmus pri diabetickom syndróme.

1. Primárny hyperglukagonizmus

Príčinou primárneho hyperglukagonizmu bývajú obyčajne tumory α -buniek pankreasu (glukagonómy). Prvý dôkaz, že takéto tumory môžu produkovať značné množstvo glukagónu, podal *Mc Givran a spoluprac.* (15). Extrakty tumoru obsahovali veľké množstvo glukagónu, ktorý vykazoval biologickú aktivitu ekvivalentnú kryštalickému glukagónu. Plazmatické hladiny glukagónu nalačno boli 50 000 pg/ml, t. j. približne 500-krát väčšie ako u normálnych osôb. Táto extrémna hyperglukagonémia sa dala čiastočne potlačiť glukózou.

Klinicky sa pacienti vyznačovali niekoľkými špecifickými symptómami, ktoré autori pripisovali nadmernému množstvu glukagónu. Hlavným príznakom boli chronické generalizované ekzematózne lézie na koži a relatívne nebolestivý tumor pankreasu. Napriek rozsiahlym metastázam v pečeni nepozorovalo sa rýchle zhoršenie klinického stavu pacienta. Mierny diabetes sa dal zistiť iba v prípade podávania kortizonoidov.

V prípade, o ktorom referoval *Yoshihaga a spoluprac.* (29), tumor α -buniek zničil okolité tkanivo, čo malo za následok vznik ťažkého inzulinorezistentného diabetu.

Príčinou primárneho hyperglukagonizmu môže byť tiež nadmerná funkcia α -buniek, ktorá sa pozorovala pri chorobách pankreasu (19). Patogenetický mechanizmus hypersekrécie glukagónu pri týchto stavoch je zrejme podobný ako mechanizmus vzniku hyperinzulinizmu, ktorý sa pozoruje niekedy za podobných okolností. Podľa tohto názoru zmeny extrasekretorického parenchýmu dráždia ostrovčeky pankreasu ku zvýšenej produkcii ich hormónov.

2. Sekundárny hyperglukagonizmus

Relatívny alebo absolútny nadbytok glukagónu sa pozoroval za rozličných okolností, napr. pri zvýšenej hladine glukokortikoidov (10), pri bakteriálnych infekciách (21), u pacientov s cirhózou pečene (16), pri šoku (12), pri deficite inzulínu (3) atď. Patogenetický mechanizmus vzniku sekundárnej hyperglukagonémie pri uvedených stavoch nie je vo všetkých prípadoch jasný. Uvažuje sa o nadmernej aminogenickej stimulácii v dôsledku zvýšeného katabolizmu bielkovín, zvýšenej adrenergickej stimulácii atď.

Sekundárny hyperglukagonizmus je dôležitý hlavne z toho dôvodu, že sa neuplatňuje pri vzniku inzulinorezistencie. Podľa *Ungera* (25) zvýšené hladiny glukagónu sa môžu podieľať aj na zvýšenom katabolizme bielkovín pri uvedených stavoch. Tento predpoklad sa zakladá na poznatkoch, že glukagón ovplyvňuje sekundárne mobilizáciu glukoneogenických substrátov v periférnych tkanivách (17). *Amherdt a spoluprac.* (2) nedávno zistili u potkanov, na základe morfometrického vyšetrenia lysozómov v pečeni, že sekundárny hyperglukagonizmus v dôsledku deficitu inzulínu spôsobuje zvýšený katabolizmus hepatálnych bielkovín. Tento katabolizmus sa dal potlačiť podaním inzulínu.

3. Hyperglukagonizmus pri diabetickom syndróme

Posledné štúdie funkcie α -buniek ukázali, že metabolickú poruchu pri diabete charakterizuje porucha funkcie oboch buniek Langerhansových ostrovčekov (1, 14, 24, 27). Tieto poznatky sú v súhlase s nálezmi, ktoré sa získali pri morfológickom vyšetrení Langerhansových ostrovčekov (7). Abnormalita týkajúca sa α -buniek môže sa podľa *Ungera* (26) rozdeliť do štyroch kategórií.

1. Relatívna alebo absolútna hyperglukagonémia nalačno. Hladiny glukagónu sú ako u normálnych ľudí nalačno, resp. vyššie, bez ohľadu na prevládajúcu hyperglykémii. Inými slovami hladiny glukagónu pri takýchto hodnotách glykémie majú byť nižšie.

2. Nepotlačiteľnosť sekrécie glukagónu glukózou. Napriek ďalšiemu zvyšova-

niu glykémie po orálnom alebo intravenóznom podaní glukózy hladina glukagónu zostáva nezmenená. U normálnych ľudí hladiny glukagónu v tomto prípade klesnú.

3. Zvýšená odpoveď α -buniek na hyperaminoacidémiu. Odpoveď α -buniek po štandardom arginínovom infúznom teste je u diabetikov zvýšená napriek sprievodnej hyperglykémii. U normálnych osôb exogénne indukovaná hyperglykémia zruší arginínom indikovanú hyperglukagonémiu.

4. Extrémna hyperglukagonémia pri ketoacidóze. Ide o prechodnú abnormalitu, ktorá sa dá korigovať vysokými dávkami inzulínu.

Prvé tri kategórie porušenej sekrécie glukagónu ukazujú, že podnety, ktoré normálne potláčajú sekréciu glukagónu, sú pri diabete neúčinné. Podobný stav sa dá reprodukovať pri experimentálnom diabete, avšak v tomto prípade sa porucha α -buniek dá korigovať exogénnym prívodom inzulínu, kým v prípade genetického diabete podanie inzulínu nemá vplyv na uvedené abnormality (4, 27). Tieto poznatky viedli *Ungera* k uzáveru, že nepotlačiteľnosť sekrécie glukagónu pri genetickom diabete spôsobuje genetická chyba. Uvedený predpoklad potvrdzujú poznatky, že spontánny diabetes u niektorých laboratórnych zvierat (čínskeho škrečka a niektorých kmeňov myší) charakterizuje podobná abnormalita sekrécie glukagónu ako pri ľudskom genetickom diabete (8, 13).

Poznatky, že diabetickú ketoacidózu sprevádzajú zvýšené hladiny glukagónu, poukazujú na to, že odpoveď α -buniek na podnety, ktoré normálne stimulujú sekréciu glukagónu, je u diabetikov zvýšená. Táto abnormalita je podľa *Ungera* hlavnou príčinou inzulínorezistencie pri ketoacidóze. Po zvládnutí inzulínorezistencie hladiny glukagónu klesajú na pôvodné hodnoty.

Inzulínorezistencia je stav, pri ktorom sú potrebné vyššie hladiny inzulínu na získanie normálnej hladiny glykémie. Podľa súčasných názorov inzulínorezistencia má dôležitú úlohu v etiopatogenéze diabete, pretože sa môže podieľať na vyčerpaní geneticky menejcenných α -buniek (5). Mechanizmus vzniku inzulínorezistencie nie je dostatočne známy. Dôležitú úlohu v tomto mechanizme hrá pravdepodobne mobilizácia glukoneogenických substrátov v periférnych tkanivách, ako aj bezprostredná tvorba glukózy z týchto substrátov v pečeni, čo vyžaduje prítomnosť glukagónu. Dôležitosť glukagónu pri inzulínorezistencii podporujú poznatky, že totálna pankreatektómia odstraňuje inzulínorezistenciu a že rôzne okolnosti, ktoré sú príčinou sekundárneho hyperglukagonizmu, charakterizuje tiež inzulínorezistencia.

Uvedené poznatky upútali na seba pozornosť viacerých diabetológov. V tejto oblasti sa dajú očakávať v blízkej budúcnosti nové poznatky, ktoré do značnej miery prispejú k objasneniu etiológie a patogenézy diabete. Na základe doterajších poznatkov sa dá vysloviť predpoklad, že potenciálna možnosť vzniku diabete je geneticky determinovaná funkčnou zdatnosťou a vzájomnou súhrou oboch typov buniek Langerhansových ostrovčekov. Hyperglukagonizmus pri rozvinutom diabetickom syndróme poskytuje racionálne vysvetlenie, prečo korekcia glykémie vyžaduje väčšie terapeutické dávky inzulínu.

Význam poznatkov o patologickej sekrécii glukagónu pre liečbu a prevenciu porúch glycidového metabolizmu

Poznatky o význame deficientnej a nadmernej sekrécie glukagónu pri poruchách glycidového metabolizmu dovoľujú vyvodzovať uzávery, ktoré sa týkajú niektorých otázok prevencie a liečby týchto porúch.

Záver vyplývajúce z poznatkov o nadbytku glukagónu

Unger (28) vyslovil predpoklad, že farmakologické potlačenie patologickej se-

krécie glukagónu pri diabete by mohlo výrazne znížiť potrebu inzulínu. Tentú predpoklad podporujú poznatky, že hladiny inzulínu sa dajú výrazne znížiť podaním antiglukagónového séra (6). Podľa Unger (28) redukcia jednej molekuly glukagónu by mohla potrebu inzulínu zredukovať o 20 jednotiek. Potlačenie nadmernej sekrécie glukagónu by sa tiež mohlo uplatniť v prevencii vyčerpania geneticky menejcenných β -buniek.

Zatiaľ sa nepodarilo pripraviť farmakologické prostriedky, ktoré by dokázali dostatočne potlačiť sekréciu glukagónu. Predpokladaný inhibičný účinok bigvanidových preparátov na sekréciu glukagónu sa nepotvrdil. Jedinou dosiaľ známou látkou, ktorá má silný supresívny účinok na sekréciu glukagónu, je sekretín (23).

Nežiadúce účinky nadbytku glukagónu odstraňujú čiastočne bigvanidové preparáty, ktoré inhibujú produkciu glukózy pečenu. Z tohto dôvodu je oprávnené podávanie týchto preparátov obéznyim diabetikom a pri diabetickej ketoacidóze v kombinácii s inzulínom.

Záver y vyplývajúce z poznatkov o deficite glukagónu

Otázke terapie a prevencie hypoglykemických stavov pri deficite glukagónu sa zatiaľ nevenovala pozornosť. Syndróm deficitu glukagónu má dôležitý význam predovšetkým pri diferenciálnej diagnóze hypoglykemických stavov, vzhľadom na zaujatie správneho terapeutického postoja. Z terapeutického hľadiska by bolo vhodné pokúsiť sa o regeneráciu zredukovaného počtu α -buniek, pretože sa dokázalo, že exo- i endosekréčna časť pankreasu je schopná regenerácie. Na tento účel by bolo vhodné nájsť látky so silným α -cytotropným účinkom.

Akútne prejavy deficitu glukagónu sa liečia podobným spôsobom ako hypoglykemické stavy spôsobené inými príčinami. V týchto prípadoch je indikované použitie kryštalického glukagónu, pretože pečeň takýchto pacientov obsahuje dostatočné množstvo glykogénu potrebného na to, aby sa mohol prejavíť hyperglykemický účinok exogénneho glukagónu. Prednosťou glukagónu pred glukózou je, že sa nemusí podávať intravenózne, takže ho môžu podávať aj laici. Táto prednosť je tiež vítaná jednak pri ťažkej kóme, keď vzniká značný kolaps vén, jednak u detí.

Glukagón sa aplikuje podkožne alebo intramuskulárne v dávke 0,5 až 1,00 mg. Vo všetkých prípadoch hypoglykémie treba po návrate vedomia podať adekvátne množstvo glukózy, aby sa zamedzila paradoxná hypoglykémia.

Literatúra: 1. Aguilar-Parada, E., Eisentraut, A. M., Unger, R. H.: Pancreatic glucagon secretion in normal and diabetic subjects. *Am. J. Med. Sci.* 257, 1969, 6, s. 415-419. — 2. Amherdt, M., Harris, V., Renold, A., Orel, L., Unger, R. H.: Hepatic autophagy and the insulin (glucagon ratio)/IG in severe ketoacidosis (DKA). *Diabetes* 22, 1973, suppl. 1, s. 320 (abstr.). — 3. Braaten, J. T., Faloona, G. R., Unger, R. H.: Comparison of alpha cell dysfunction in acquired and inherited diabetes mellitus. *Diabetes* 22, 1973, suppl. 1, s. 302 (abstr.). — 4. Block, M. B., Hofeldt, F. D., Lufkin, E. G., Hagler, L., Herman, R. H.: Stimulation of pancreatic glucagon-like immunoreactivity (GLI) by reactive hypoglycemia. *Diabetes* 22, 1973, suppl. 1, s. 303 (abstr.). — 5. Cerasi, E., Luft, R.: "What is inherited- what is added" Hypothesis for the pathogenesis of diabetes mellitus. *Diabetes* 16, 1967, 9, s. 615-627. — 6. Epan, R. M., Douglas, R. J.: The effect of glucagon antibodies on plasma glucose and insulin levels. *Diabetes*, 22, 1973, suppl. 1, s. 318 (abstr.). — 7. Ferner, H.: Anatomie und Funktion des menschlichen Pankreas. *Elektronmikroskop. Untersuchung*, 2. internat. Donaussymposium ü. Diabetes mellitus 1971, s. 7-10. — 8. Friskeel, B. J., Gerich, J. E., Fanska, R. E., Grodsky, G. M.: Subnormal insulin and excessive glucagon release from in vitro perfused pancreases of nonobese genetically diabetic chinese hamsters. *Diabetes* 22, 1973, suppl. 1, s. 307 (abstr.). — 9. Holst, J. J., Heding, L. G., Rehfeld, J. F.: Gut glucagon and reactive hypoglycaemia. *Lancet* 1, 1973, 7810, s. 1008. — 10. Isselkutz, B., Borkow, I.: Effect of glucagon on glucose kinetics, plasma FFA, and insulin in dogs treated with methylprednisolon. *Metabolism* 22, 1973, 1, s. 39-49. — 11. Levy, L. J., Spergel, G., Bleicher, S., J.: Glucagon deficient man: Model for the role of glucagon in fasting. *Proc. Am. Meeting Endocrine Soc.* 52 nd., 1970, s. 134 (abstr.). — 12. Lindsey, C. A., Faloona, G. R.: Adrenergic blockade in shock-induced hyperglucagonemia. *Diabetes* 22, 1973, suppl. 1, s. 301 (abstr.). — 13. Laube, H., Fussgänger, R. D., Maier, V., Pfeiffer, E. F.: Hyperglucagonemia of the isolated perfused pancreas of diabetic mice (db/db). *Diabetologia* 9, 1973, 5, s. 400-402. — 14. Müller, W. A., Faloona, G. R., Aguilar-Parada, E., Unger, R. H.: Abnormal alpha-cell function in diabetes. Response to carbohydrate and protein ingestion. *N. Engl. J. Med.* 283, 1970, 3, s. 109-115. — 15. McGowan, M., H., Unger, R. H., Recant, L., Polk, H. C., Kilo, C., Levin, M. E.: A glucagon-secreting alpha cell carcinoma of the pancreas. *N. Engl. J. Med.* 274, 1966, 25, s. 1408-1413. — 16. Marco, J.,

Diego, J., Valverde, I., Segovia, J. M.: Hyperglucagonism in patients with cirrhosis of the liver. *Diabetes* 22, 1973, suppl. 1, s. 303 (abstr.). — 17. Marliss, E. B., Aoki, T. T., Cahill, G. F. Jr.: Glucagon: levels and metabolic effects in man under prolonged fasting. *J. Clin. Invest.* 49, 1970, 6, s. 61a (abstr.). — 18. Müller, W. A., Faloona, G. R., Unger, R. H.: Abnormal alpha cell function in diabetes. *J. Clin. Invest.* 49, 1970, 6, s. 69a (abstr.). — 19. Paloyan, E., Paloyan, D., Harper, P. V.: The role of glucagon hypersecretion in the relationship of pancreatitis and hyperparathyroidism. *Surgery* 62, 1967, 1, s. 167-173. — 20. Reynolds, C., Molnar, G. D., Jiang, N. S., Ofnes, J. D., Taylor, W. F.: Abnormal glucagon response to hypoglycemia in unstable diabetics. *Diabetes* 22, 1973, suppl. 1, s. 327 (abstr.). — 21. Rocha, D. M., Santeusano, F. S., Faloona, G. R., Unger, R. H.: Abnormal pancreatic alpha cell function in bacterial infections. *N. Engl. J. Med.* 288, 1973, 14, s. 700-703. — 22. Sokal, J. E.: Glucagon—an essential hormone. *Amer. J. Med.* 41, 1966, 3, s. 331-341. — 23. Santeusano, F., Faloona, G. R., Unger, R. H.: Glucagon-suppressing action of secretin. *Diabetes* 20, 1971, suppl. 1, s. 339 (abstr.). — 24. Unger, R. H., Aguilar-Parada, E., Müller, W. A., Eisentraut, A. M.: Studies of pancreatic alpha cell function in normal and diabetic subjects. *J. Clin. Invest.* 49, 1970, 4, s. 837-848. — 25. Unger, R. H.: Glucagon and the insulin: glucagon ratio in diabetes and other catabolic illnesses. *Diabetes* 20, 1971, 12, s. 834-838. — 26. Unger, R. H.: Radioimmunoassay of glucagon. *Metabolism* 22, 1973, 8, s. 979-985. — 27. Unger, R. H., Mason, L. L., Müller, W. A.: Abnormal alpha cell function in diabetes. Response to insulin. *Diabetes* 21, 1972, 5, s. 301-305. — 28. Unger, R. H.: Glucagon physiology and pathophysiology. *N. Engl. J. Med.* 285, 1971, 8, s. 443-449. — 29. Yoshinaga, R., Okuno, G., Shinji, Y., Tsumh, T., Nishikawa M.: Pancreatic alpha cell tumor associated with severe diabetes mellitus. *Diabetes* 15, 1966, 10, s. 709-713.

Do redakcie došlo: 10. 10. 1973. — Adresa autorov: R. P., Limbová 17, 809 46 Bratislava.

M. P. Рияк, П. Колесар: РОЛЬ ГЛЮКАГОНА В ОБМЕНЕ ВЕЩЕСТВ ГЛИЦИДОВ II. ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ СЕКРЕЦИЯ ГЛЮКАГОНА И ЕЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Авторы приводят обзор познаний о роли патологической секреции глюкагона в этиопатогенезе нарушений глицидового обмена. В вступлении занимаются проблематикой исследования функции альфа клеток и обращают внимание на необходимость разработки простых и специфических диагностических приемов. С этиопатогенетической точки зрения думают о возможностях возникновения дефицита глюкагона в результате генетической неполноценности альфа клеток, нарушения регуляции его секреции и в результате диффузных заболеваний панкреаса. Клинические проявления дефицита глюкагона разделяют на синдром изолированного и на синдром комбинированного дефицита глюкагона и инсулина. Различают первичный и вторичный гиперглюкагонизм, причем особое внимание уделяют задаче глюкагона при инсулинорезистенции и при диабетическом синдроме. Высказывают предположение, что потенциальная возможность возникновения диабета является генетически детерминированной функциональной способностью и взаимной согласованностью обеих видов клеток Лангергансовых островков. В заключении дискутируют о значении приведенных познаний при лечении и профилактике нарушений глицидового обмена.

M. R. Piják, P. Kolesár: THE ROLE OF GLUCAGON IN THE METABOLISM OF GLYCIDES II. PATHOLOGIC SECRETION OF GLUCAGON AND ITS CLINICAL IMPORTANCE

Autors review the knowledge on the role of pathological glucagon secretion in the etiopathogenesis of glycidides' metabolism disturbances. In the introductory part they are concerned with the problem of examination of the function of alpha-cells and they stress importance of working out simple and specific diagnostic procedures. From the etiopathogenetic point of view they consider the possibilities of development of a glucagon deficiency as a consequence of a genetic inferiority of the alpha-cells, of disturbances of the regulation of its secretion and as a consequence of diffuse diseases of the pancreas. Clinical symptoms of glucagon deficiency are classified into a syndrom of isolated and combined deficiency of glucagon and insulin. They distinguish between primary and secondary hyperglucagonism, and they pay special attention to the role of glucagon in insulinoristance and in the diabetic syndrom. They express their assumption that a potential possibility of development of diabetes is genetically determined by the functional efficiency and interaction of both types of cells in the Langerhans' islands. Finally, authors discuss the importance of the mentioned knowledge for the treatment and prophylaxis of glycid metabolism disturbances.