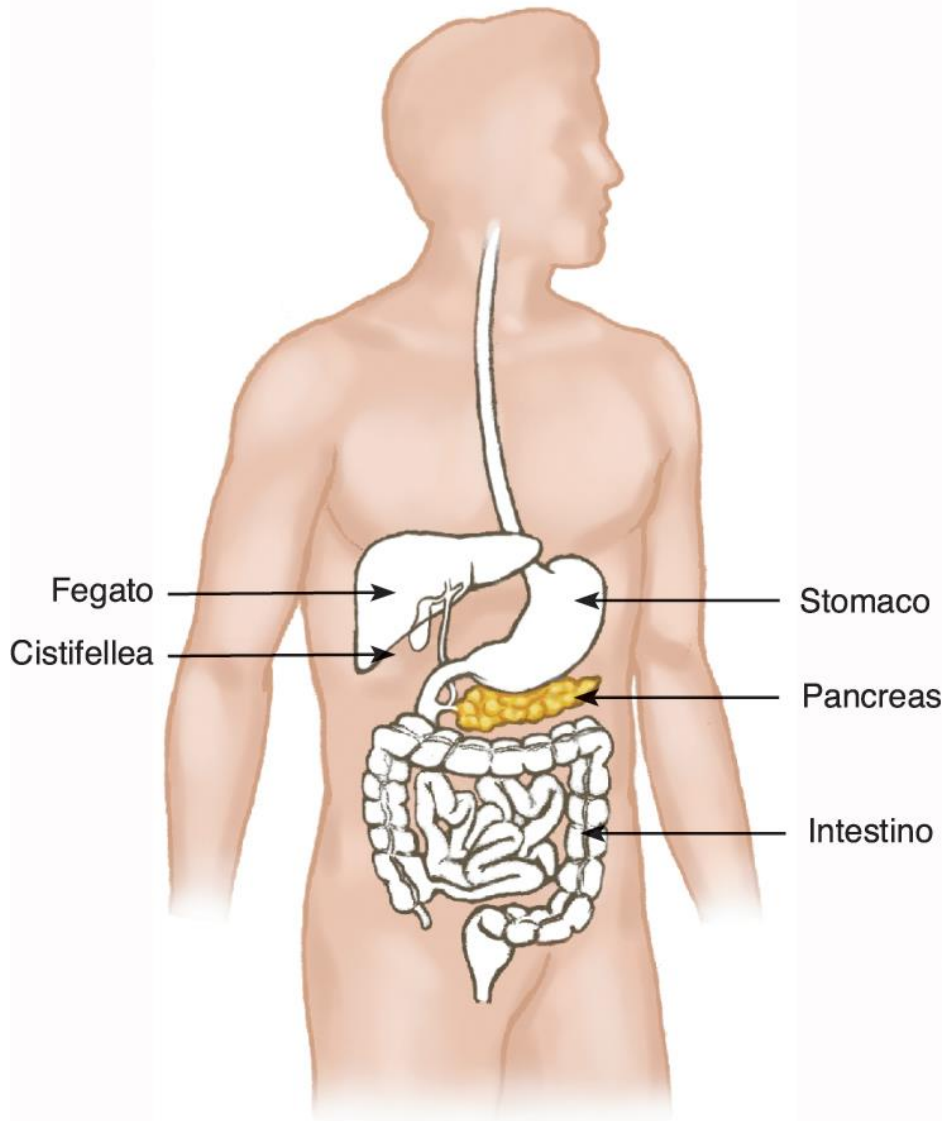


Il pancreas



PANCREAS ESOCRINO:
secrezione di liquidi ed
enzimi digestivi

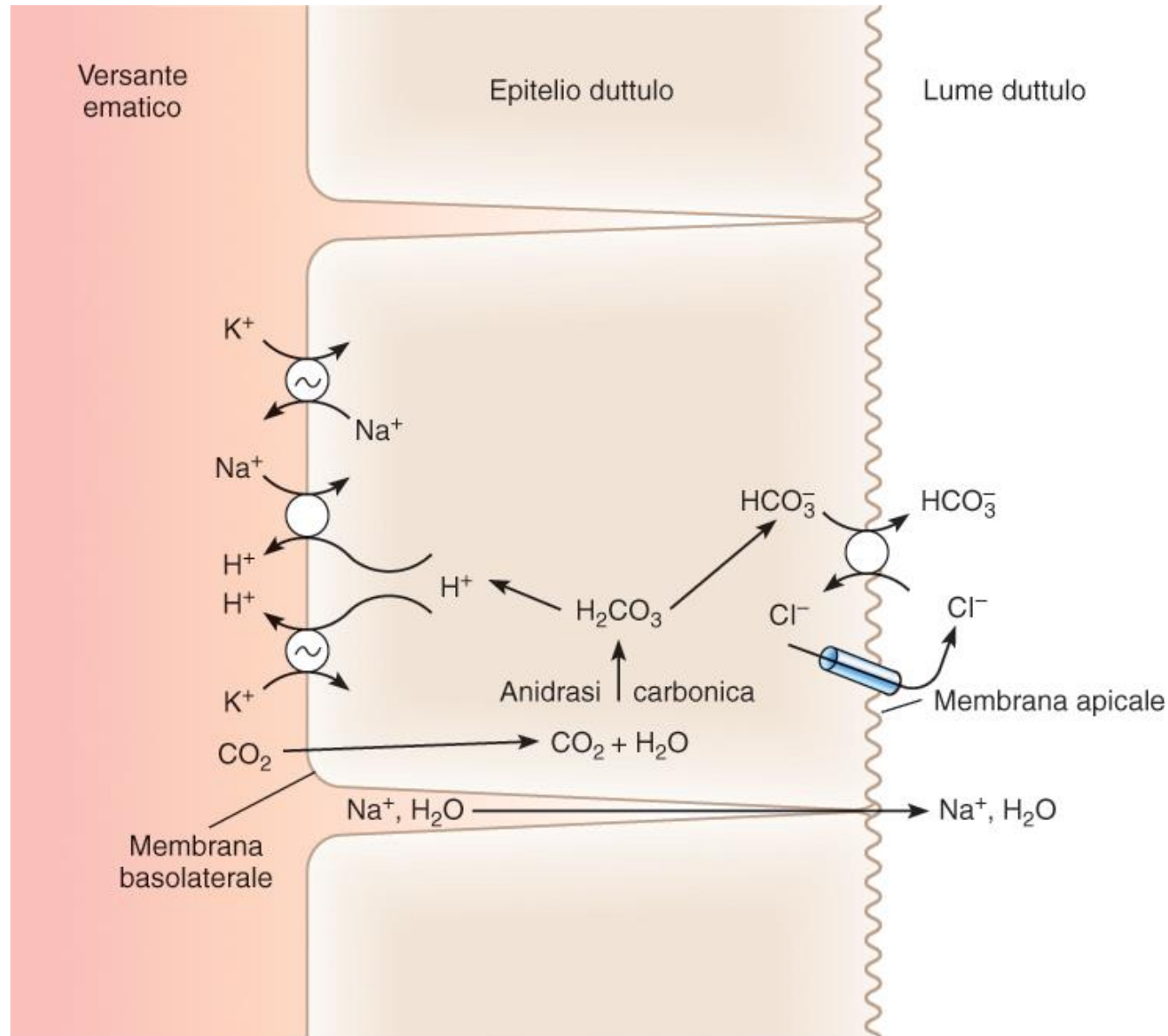
PANCREAS ENDOCRINO:
regolazione del metabolismo
e dell'omeostasi energetica
dell'organismo

Pancreas esocrino

FUNZIONI:

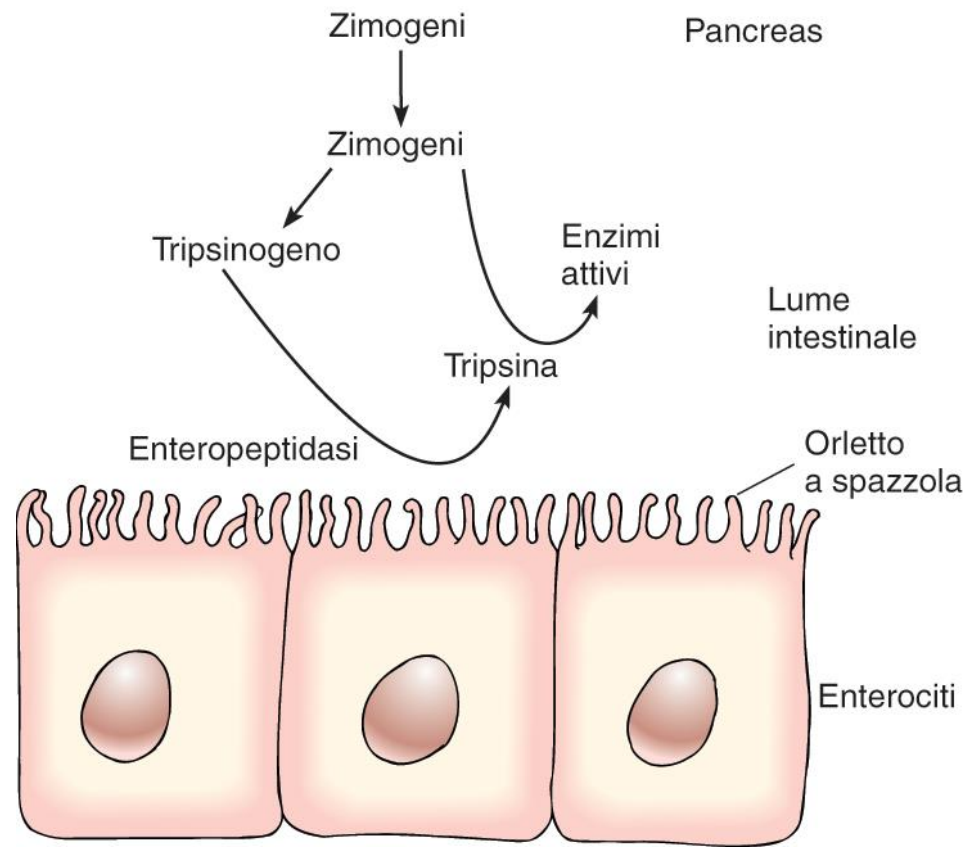
- Neutralizzazione dell'acidità gastrica per la funzione degli enzimi digestivi (tramite la liberazione da parte delle cellule acinose di HCO_3^-)
- Produzione ed attivazione enzimi digestivi

Meccanismo di secrezione ricca di HCO_3^-



ENZIMI DIGESTIVI

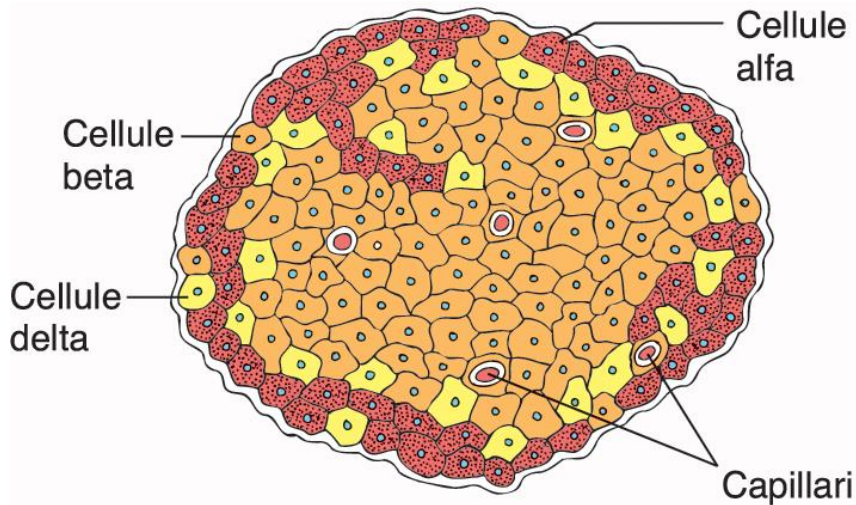
- Possono digerire qualsiasi alimento
- Gli enzimi richiedono un pH vicino alla neutralità
- Devono essere quasi tutti attivati
- Tripsinogeno → (enterochinasi) tripsina
- Chimotripsinogeno → chimotripsina
- Procarbossipeptidasi → carbossipeptidasi
- Lipasi
- Amilasi



FASI DELLA SECREZIONE PANCREATICA

1. **FASE CEFALICA:** stimoli vari (visto, olfatto, masticazione..) stimolano la secrezione pancreatica. Fibre vagali colinergiche alle c. acinose. 20% secrezione pancreatica post-prandiale.
2. **FASE GASTRICA:** la distensione dello stomaco attiva riflessi vagali lunghi. Liberazione di ACh da parte delle fibre nervose che si portano agli acini e ai dotti e aumento di secrezione. 5-10%.
3. **FASE INTESTINALE:** (70-80%) data da 3 meccanismi:
 1. Aumento $[H^+]$ nel duodeno che stimola la secrezione di **SECRETINA**
 2. Ac grassi e am ac prodotti dalla digestione di lipidi e proteine stimolano la secrezione di **CCK**
 3. La presenza di $[H^+]$ e di prodotti dalla digestione di lipidi e proteine nel lume intestinale stimolano la secrezione pancreatica con riflessi vagovagali.

Il pancreas endocrino (1-2% massa del pancreas)



Isolotti del Langerhans
Sparsi nella componente
esocrina del pancreas.
Riccamente vascolarizzati
Innervati dal SNA.

Cellule alfa (25%): *GLUCAGONE*

Cellule beta (60%): *INSULINA*

Cellule delta (10%): *SOMATOSTATINA*

Cellule F: polipeptide pancreatico

I livelli ematici di glucosio sono regolati da ormoni prodotti negli isolotti del Langerhans del pancreas:

L'INSULINA favorisce l'immagazzinamento del glucosio, degli acidi grassi, degli aa sotto forma di glicogeno, lipidi e proteine.

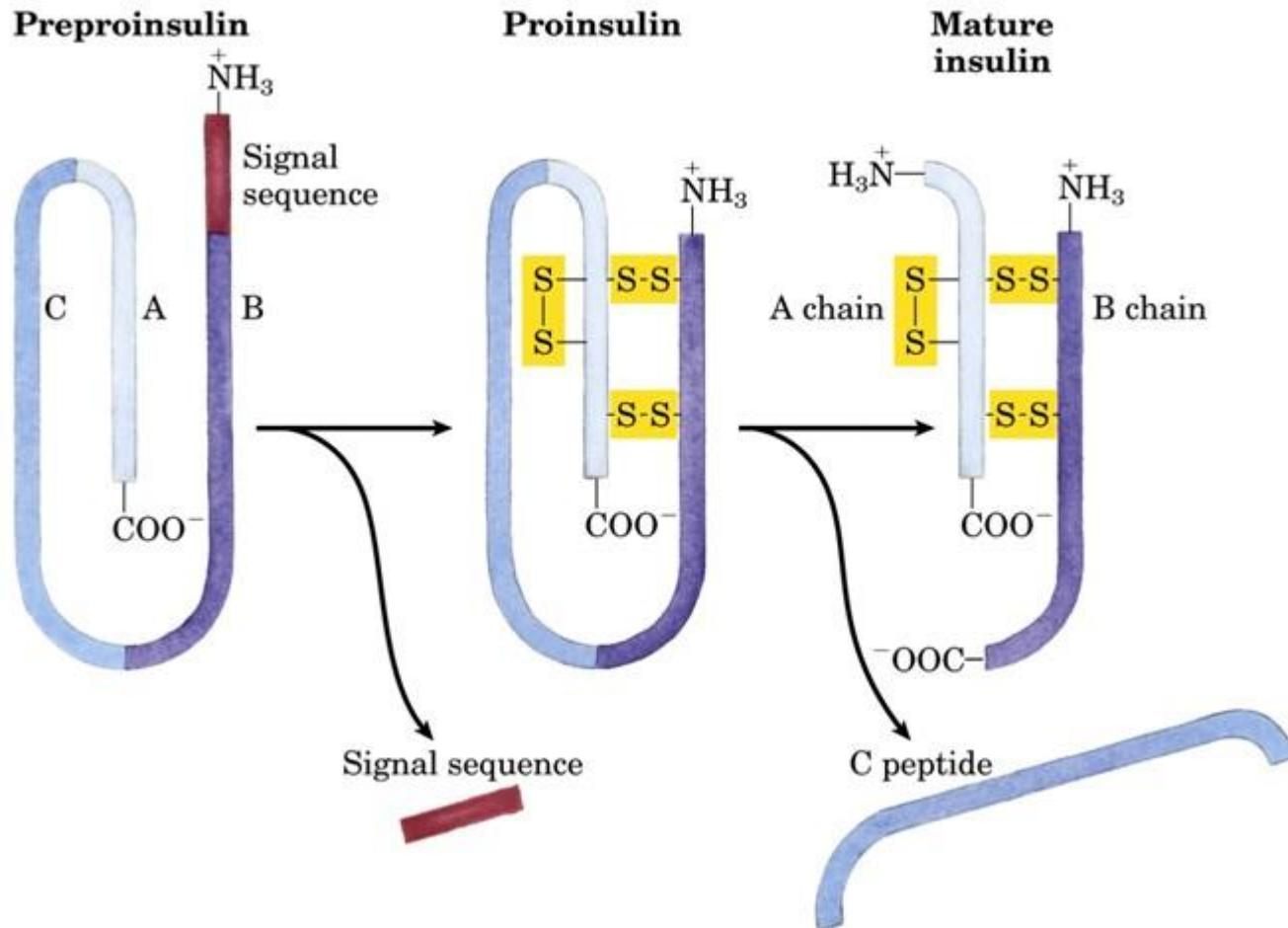
Il GLUCAGONE agisce su queste forme di riserva stimolandone il catabolismo.

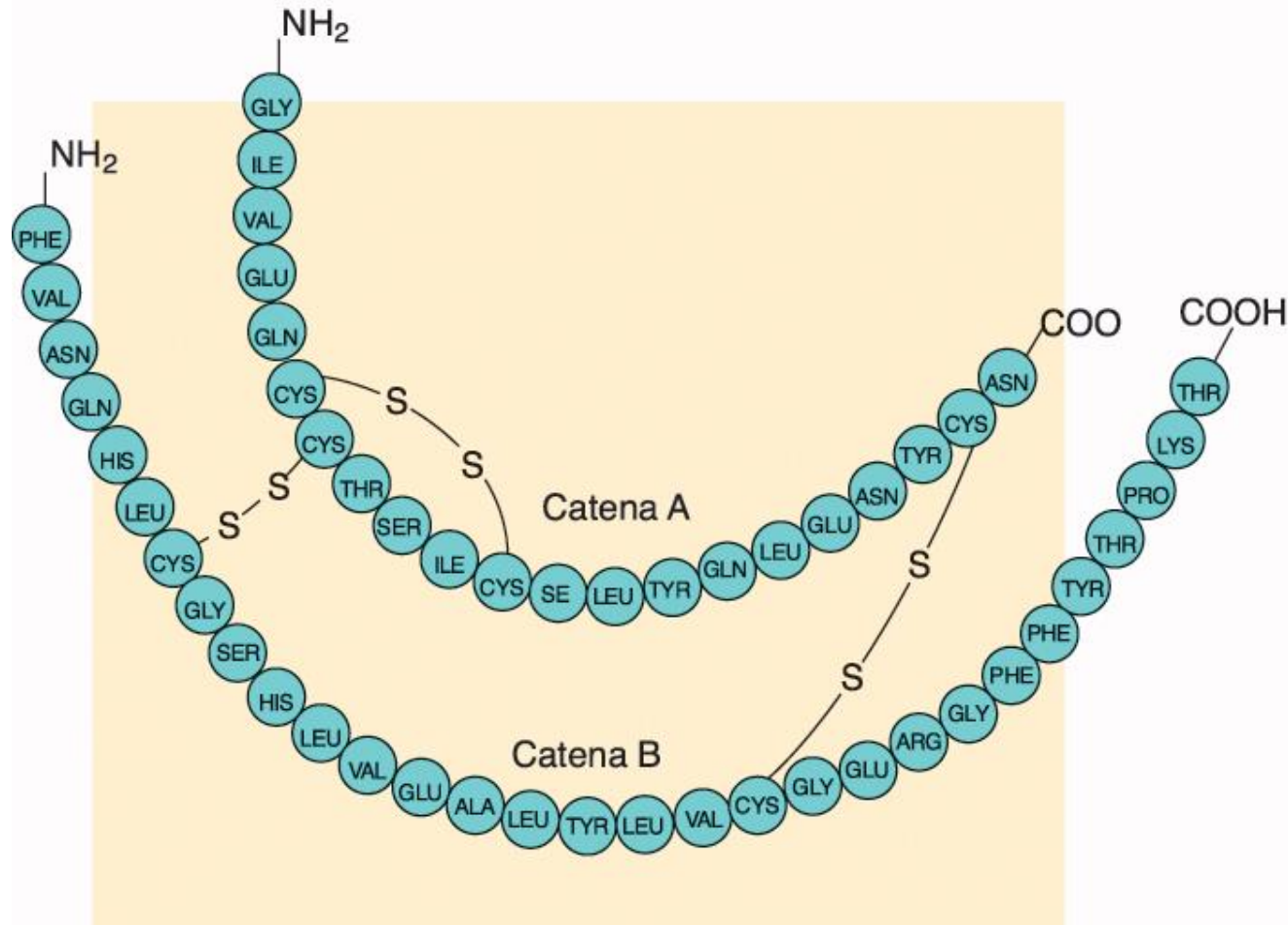
La SOMATOSTATINA inibisce la motilità intestinale e i processi di digestione e di assorbimento degli alimenti.

Per il POLIPEPTIDE PANCREATICO non è ancora stato riconosciuto un ruolo fisiologico

INSULINA (5805 D)

Sintetizzata nel RER delle cellule β come preproinsulina (110 aa); dopo il distacco della sequenza segnale passa, come proinsulina (catena A, B e segmento di connessione), nell'apparato del Golgi e in questo passaggio viene stabilizzata dai ponti S-S. La proinsulina poi si scinde in insulina e peptide C che vengono immagazzinati nei granuli delle cellule beta.

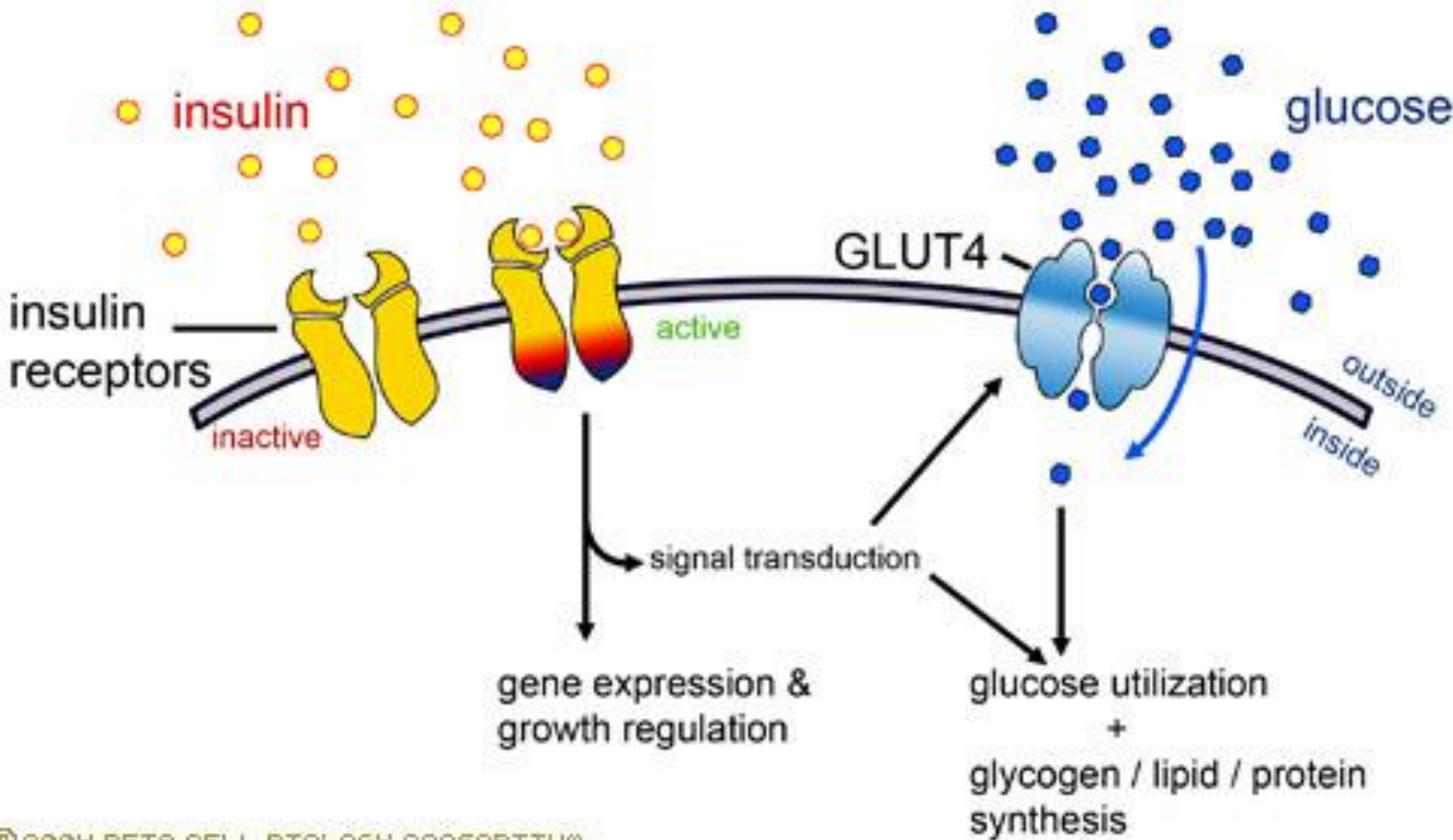




insulina e peptide C vengono liberati in quantità equimolari, ma poiché il peptide C non viene captato dal fegato, la sua concentrazione plasmatica è > dell'insulina.

Insulina: 40% inattivata a livello epatico, emivita plasmatica 3-5 min

Recettore tirosino chinasi

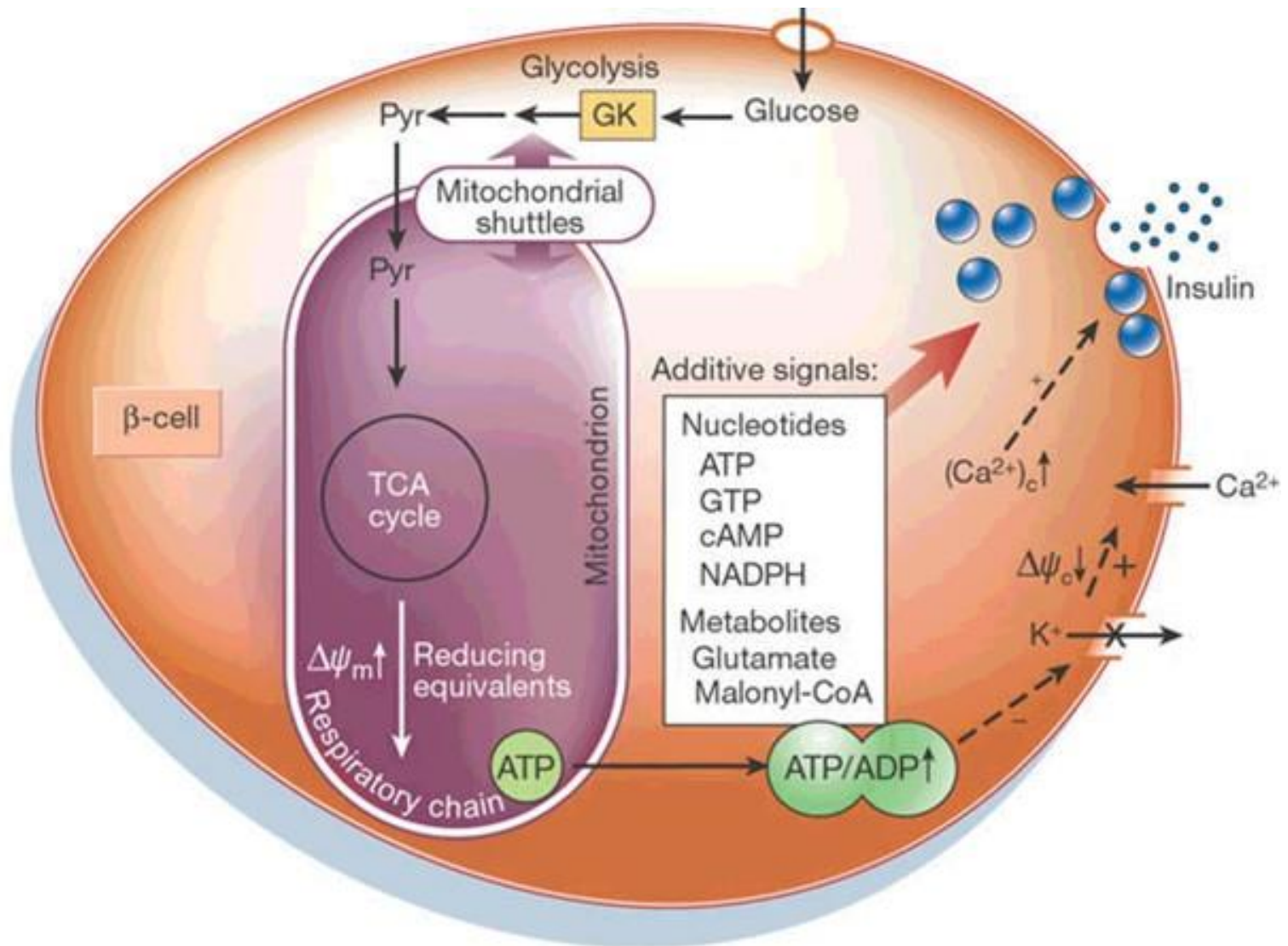


L'insulina è liberata in seguito a:

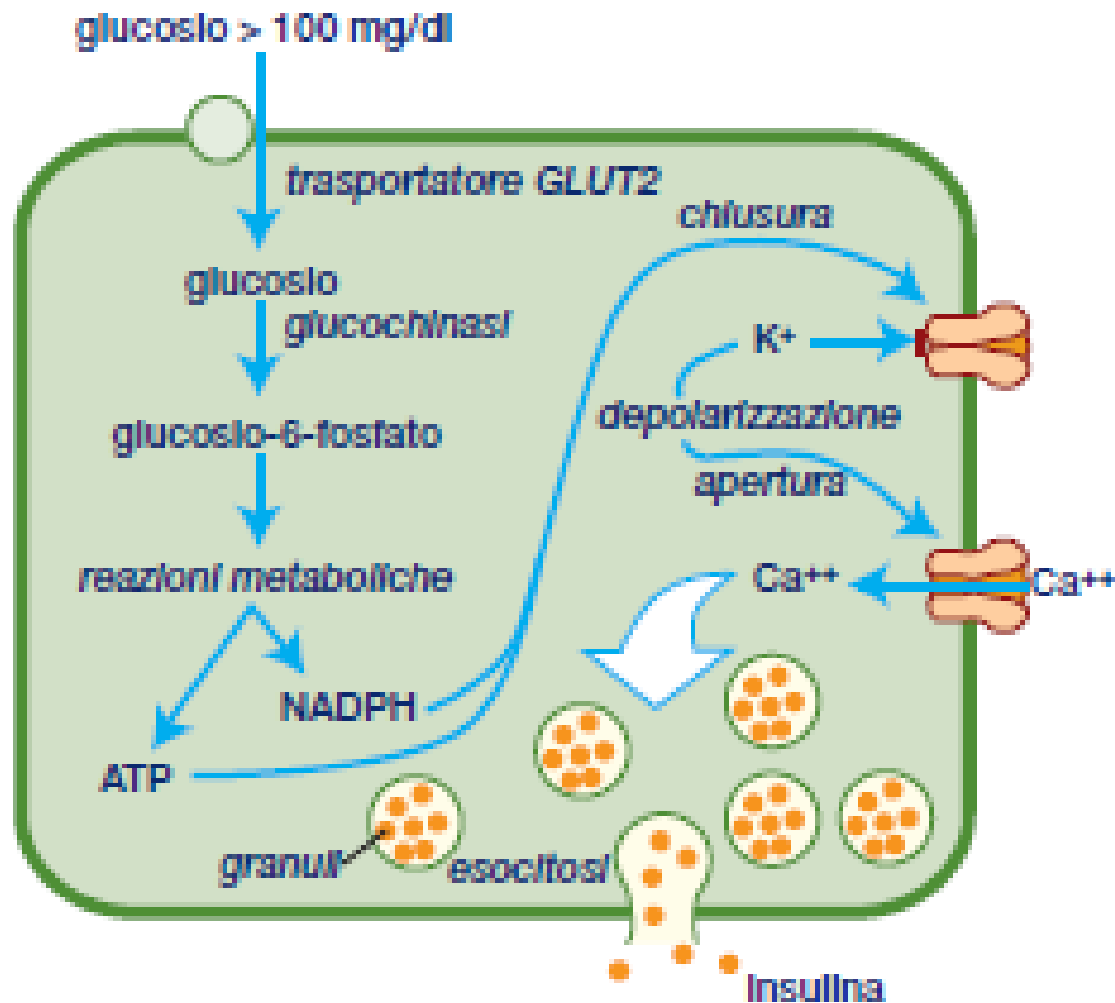
- Aumento del glucosio ematico
- aminoacidi (arginina e lisina)
- acidi grassi
- corpi chetonici
- ormoni gastrointestinali (GIP, CCK)
- ACh (parasimpatico, digestione)
- farmaci (sulfoniluree, usati nel diabete mellito)

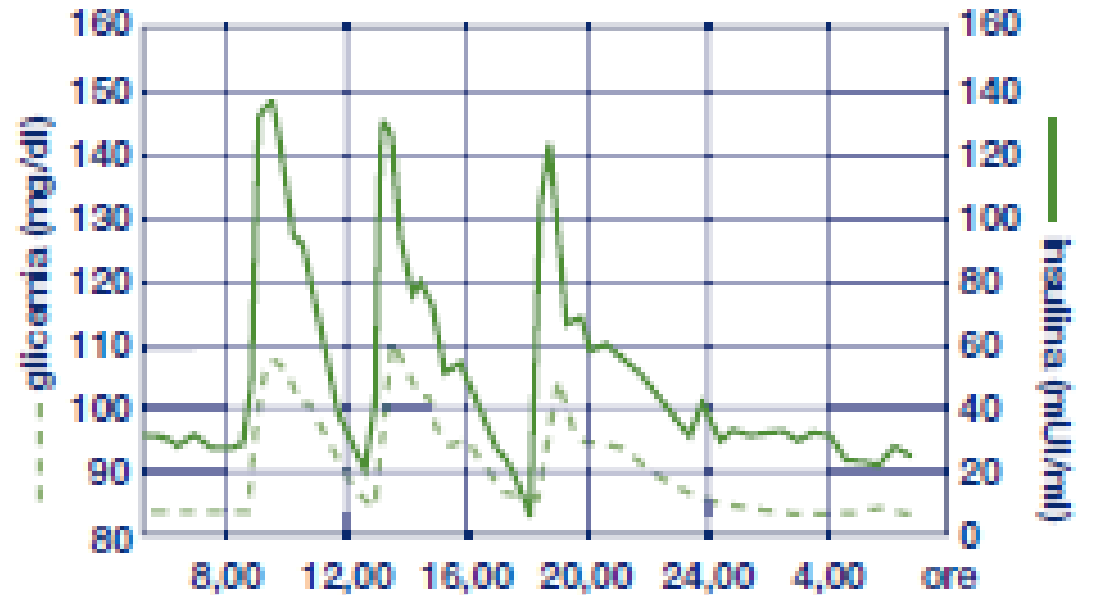
Somatostatina, Adr e Nadr inibiscono la liberazione di Insulina

MECCANSIMO DI RILASCIO DELL'INSULINA



Il glucosio passa all'interno delle cellule beta per diffusione facilitata, con conseguente depolarizzazione della membrana e ingresso di Ca^{2+} , con esocitosi dei granuli di insulina)





Effetti dell'insulina: facilita l'ingresso e l'ossidazione (glicolisi anaerobia e ciclo di Krebs) del glucosio nel muscolo, nel tessuto adiposo e in altri tessuti inducendo la fusione delle vescicole contenenti il trasportatore del Glucosio, come GLUT4, con la membrana plasmatica.

Il FEGATO ed il CERVELLO non dipendono dall'insulina per il trasporto del glucosio.

FEGATO il glucosio entra attraverso il GLUT2, il gradiente di conc è creato dall'insulina che stimola la fosforilazione del G a G6P.

- ✓ stimola la glicolisi, la glicogeno sintesi, la sintesi proteica e lipidica
- ✓ inibisce la chetogenesi, la lipolisi e la gluconeogenesi
- ✓ stimola la sintesi epatica di colesterolo e diminuisce la sintesi di apoproteina B e quindi l'immissione in circolo di VLDL.

TESSUTO ADIPOSO

- ✓ Aumenta la captazione di acidi grassi, depositati sotto forma di trigliceridi
- ✓ attiva la lipoproteinalipasi che libera ac gr e monogliceridi dai chilomicroni e dalle VLDL, per la sintesi lipidica
- ✓ inibisce la lipolisi (lipasi ormonosensibile)

MUSCOLO SCHELETRICO

- ✓ stimola la glicolisi, la glicogeno sintesi e la sintesi proteica (aumentando la captazione degli aa)

INSULINA

FEGATO

- ⊕ Ingresso del glucosio
- ⊕ glicogenosintesi
- ⊕ glicolisi
- ⊖ glicogenolisi
- ⊖ gluconeogenesi
- ⊕ lipogenesi
- ⊕ sintesi di colesterolo
- ⊖ lipolisi
- ⊖ rilascio in circolo di VLDL
- ⊖ chetogenesi
- ⊕ Ingresso di aminoacidi
- ⊕ sintesi proteica
- ⊖ catabolismo proteico

TESSUTO ADIPOSO

- ⊕ Ingresso del glucosio
- ⊕ lipogenesi
- ⊕ Idrolisi trigliceridi di VLDL e chilomicroni
- ⊖ lipolisi
- ⊕ Ingresso di aminoacidi
- ⊕ sintesi proteica
- ⊖ catabolismo proteico

MUSCOLO SCHELETRICO

- ⊕ Ingresso del glucosio
- ⊕ glicogenosintesi
- ⊕ glicolisi
- ⊖ glicogenolisi
- ⊖ Ingresso e ossidazione di acidi grassi
- ⊕ Ingresso di aminoacidi
- ⊕ sintesi proteica
- ⊖ catabolismo proteico

EFFETTI DELL'INSULINA SUL SNC

L'insulina passa nel liquor ed è in grado di agire su alcune aree ipotalamiche: controllo della sensazione della sazietà, ma anche attivazione della scarica efferente simpatica con aumento della contrazione cardiaca e delle R arteriolari. Inoltre l'insulina determina la liberazione da parte delle cellule endoteliali di NO (vasodilatatore).

- Vasodilatazione mesenterica, renale e muscolare
- Vasocostrizione coronarica (picco di incidenza di ischemia miocardica post prandiale)

Glucagone

- Polipeptide a catena singola formato da 29 aa, ottenuto dal pro-glucagone, molto + grande.
- Il principale organo bersaglio è il fegato con effetto catabolico
- Interagisce con un recettore di membrana accoppiato e AC e determina un aumento dell'AMPc con attivazione di PK e fosforilazione di vari proteine ed enzimi

La secrezione di **GLUCAGONE** è stimolata da:

- diminuzione del glucosio ematico
- aminoacidi (arginina)
- diminuzione degli acidi grassi
- ACh (parasimpatico, digestione)
- noradrenalina (simpatico, stress)

In assenza di insulina (diabete mellito di Tipo I) le cellule alfa non sono in grado di rilevare un aumento del glucosio ematico e si ha una forte secrezione di glucagone

La **SOMATOSTATINA** è liberata in seguito ad un aumento del glucosio e del glucagone nel sangue e da aminoacidi

L'effetto apparentemente paradossale degli aminoacidi di stimolare sia il glucagone che l'insulina ha un ruolo importante dopo l'assunzione di un pasto proteico, in seguito al quale è opportuno utilizzare gli aa per la sintesi proteica (az insulina), ma se il pasto è povero in carboidrati, è necessario antagonizzare l'effetto ipoglicemizzante dell'insulina (az glucagone, che, inoltre stimola la conversione degli aa in eccesso in glucosio).

Effetti del glucagone:

FEGATO

- ✓ stimola la glicogeno lisi e inibisce la glicogeno sintesi
- ✓ stimola la degradazione delle proteine e la gluconeogenesi (da aa)
- ✓ stimola la lipasi ormonosensibile

TESSUTO ADIPOSO

- ✓ stimola la lipolisi (aumento dei TG e dei corpi chetonici, importante fonte di energia per il cuore, a livello epatico)

MUSCOLO SCHELETRICO

- ✓ stimola la glicogeno sintesi e la sintesi proteica (aumentando la captazione degli aa)

GLUCAGONE

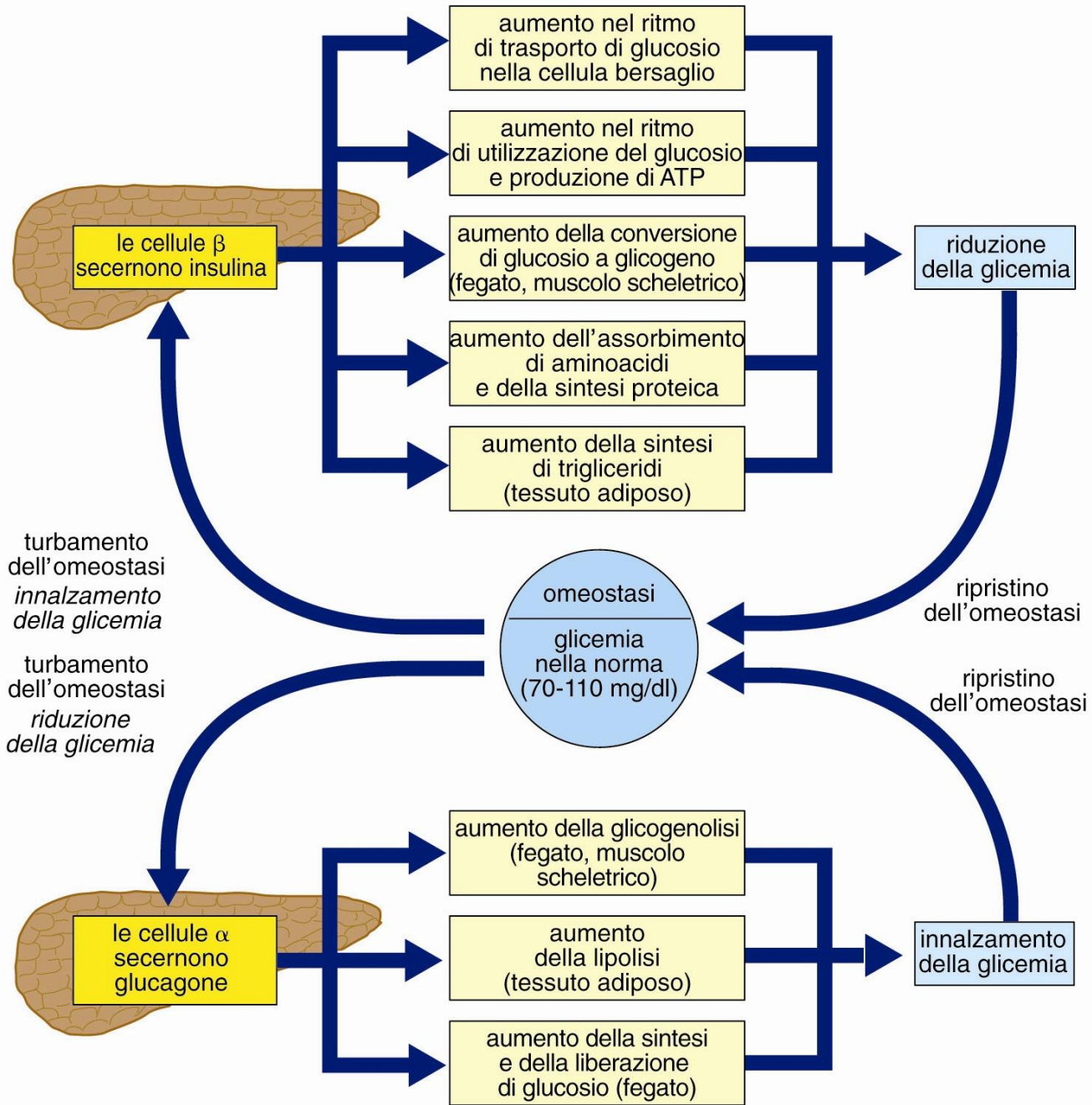
FEGATO

- + glicogenolisi
- + gluconeogenesi
- + rilascio di glucosio
- glicogenosintesi
- glicolisi
- + lipolisi
- + chetogenesi
- sintesi del colesterolo
- + catabolismo proteico
- + ingresso e degradazione degli aminoacidi
- + ciclo dell'urea

TESSUTO ADIPOSO

- + lipolisi

OMEOSTASI GLICEMICA



DIABETE MELLITO è caratterizzato da uno stato di carenza di insulina.

Tipo I o Diabete mellito insulino-dipendente, risultato di una netta deficienza di insulina. Tipico dell'infanzia, dovuto alla distruzione dei distretti degli isolotti contenenti le cellule beta (forse su base autoimmunitaria), le cellule alfa non riescono a rilevare un aumento di glucosio plasmatico e secernono molto glucagone. Terapia sostitutiva con insulina.

Tipo II o non insulino-dipendente, sindrome da insulino-resistenza: i tessuti bersaglio non rispondono più adeguatamente. Tipico dell'adulto, no terapia con insulina. Obesità, alterata glicemia a digiuno o intolleranza ai carboidrati, o DM conclamato, ipertensione arteriosa, elevati livelli di G e bassi di colesterolo-HDL. Dopo un pasto particolarmente ricco di carboidrati semplici si può avere un picco di insulina che dura a lungo determinando ipoglicemia a 2-3 ore dal pasto.

Diabete in gravidanza

Con il procedere della gravidanza aumenta, nel sangue materno, la quantità di ormoni anti-insulinici placentari, che determinano una diminuzione dell'assunzione del glucosio da parte delle cellule materne e una maggior disponibilità dello stesso per il feto.

3-12% delle donne in gravidanze manifestano diabete gestazionale, forma transitoria, caratterizzata da resistenza all'insulina (come nel diabete mellito di tipo II), e può essere trattato da modeste modificazioni dietetiche. In alcuni casi può permanere dopo il parto, ma si pensa che siano già leggermente diabetiche.

Complicazioni acute del diabete:

- Iperglicemia
- Glicosuria (saturazione dei trasportatori del glucosio)
- Poliuria
- Disidratazione
- Chetoacidosi (Diabete di tipo I) per l'az non contrastata del glucagone

Complicazioni croniche del diabete:

- Neuropatia diabetica con alterazioni delle funzioni del SNA (funzione gastrointestinale, vescicale, impotenza)
- Problemi vascolari con restringimento dei vasi del cervello, cuore ed estremità inferiori o lesioni del microcircolo (nefropatia diabetica e Retinopatia diabetica)