**Η΄ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ 18 ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ 2010**

**ΘΕΜΑ 1ο «Παγκρεας, Ανατομία,-Προσέγγιση»**

**Συντονιστής: A. Nησιώτης**

**Εισηγητής : Σιμάτος**

**Θέμα: Φυσιολογία (ενδοκρινές, εξωκρινές πάγκρεας)**

**ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ**

**Γ. Σιμάτος**

**Χειρουργός, Επιμελητής Α**

**Γ.Ο.Ν.Κ «Αγιοι Ανάργυροι»**

Το πάγκρεας είναι ένας μεικτός αδένας με εξωκρινή και ενδοκρινή λειτουργία.

Μορφολογικά το πάγκρεας αποτελείται από **λόβια** που το καθένα παροχετεύεται από ένα **ενδολόβιο** πόρο.

Ομάδες λοβίων που διαχωρίζονται από διαφράγματα συνδετικού ιστού παροχετεύονται από μεγαλύτερους **μεσολόβιους** πόρους που με την σειρά τους αδειάζουν στον **κύριο** πόρο.

Δομική και λειτουργική μονάδα κάθε λοβίου είναι η **εκκριτική μονάδα.**

Η εκκριτική μονάδα αποτελείται από την **αδενοκυψέλη** και τον **εμβόλιμο πόρο.** Η **αδενοκυψέλη** αποτελείται από 15-100 κύτταραπου συνθέτουν και εκκρίνουν στον αυλό περίπου 20 διαφορετικά ζυμογόνα και πεπτικές πρωτεϊνες Τα **επιθηλιακά κύτταρα των πόρων** συμμετέχουν στην τελική σύνθεση του παγκρεατικού υγρού με την ρύθμιση της έκκρισης ηλεκτρολυτών, διττανθρακικών και Η2Ο.

**ΕΝΔΟΚΡΙΝΗΣ ΜΟΙΡΑ**

Η ενδοκρινής μοίρα του παγκρέατος αποτελείται από τα νησίδια του Langherhans.

Αντιπροσωπεύουν το 1-1,5% της παγκρεατικής μάζας. Κατανέμονται ομότιμα σε όλα τα τμήματα του παγκρέατος. Αποτελούνται από πληθυσμούς κυττάρων που ο καθένας παράγει και διαφορετικές ορμόνες (πιν.1)

Πίνακας 1ΠΠ

|  |  |
| --- | --- |
| **Τύπος**  **κυττάρου** | **Προϊόν** |
| α | Γλυκαγόνη |
| β | Ινσουλίνη  Προϊνσουλίνη  Πεπτίδιο C  Αμυλίνη |
| δ | Σωματοστατίνη |
| F | Παγκρεατικό πολυπεπτίδιο (PP) |

Σχ. 1. Τύπος κυττάρου και εκκρινόμενη ορμόνη

**ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ**

Παράγεται από τα **β-κύτταρα** των νησιδίων του Langerhans.

Είναι πεπτίδιο 51 αμινοξέων αποτελούμενο από 2 αλυσίδες(Α με 21 και Β ΜΕ 30 αμινοξέα) ενωμένες με 2 δισουλφιδικούς δεσμούς.

Η γενετική πληροφορία για την σύνθεση της βρίσκεται στο βραχύ σκέλος του χρωματοσώματος 11

Το μεταγραφικό προϊόν του γονιδίου της ινσουλίνης και η επακόλουθη επεξεργασία οδηγεί σε πλήρους μήκους mRNA που κωδικοποιεί την **προπροϊνσουλίνη** πουσυντίθεται στο αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο. Με τη δράση των μικροσωμιακών ενζύμων η προπροϊνσουλίνη μετατρέπεται σε **προϊνσουλίνη.**

Η προϊνσουλίνη μεταφέρεται στη συσκευή Golgi όπου αποθηκεύεται στα εκκριτικά κοκκία. Η ωρίμανση των εκκριτικών κοκκίων περιλαμβάνει την μετατροπή της προϊνσουλίνης σε **ινσουλίνη** και **C πεπτίδιο** με τη δράση πρωτεολυτικών ενζύμων. Το περιεχόμενο των ώριμων εκκριτικών κοκκίων είτε εκκρίνεται άμεσα στην κυκλοφορία είτε παραμένει αποθηκευμένο έως ότου το β-κύτταρο δεχθεί το κατάλληλο ερέθισμα για την απελευθέρωση του.

Κύριο ερέθισμα για την έκκριση της ινσουλίνης είναι τα **επίπεδα γλυκόζης του αίματος**

Η δράση της ινσουλίνης είναι πολυσχιδής και αφορά ολόκληρο τον ενεργειακό μεταβολισμό

Δρα σε όλους τους ιστούς του σώματος αλλά ιδιαίτερα στις 3 κυριότερες ενεργειακές αποθήκες του οργανισμού ήπαρ, μύες και λιπώδη ιστό

Δραση ινσουλίνης στο ήπαρ

* Αύξηση σύνθεσης και εναπόθεσης γλυκογόνου και αναστολή της διάσπασης του
* Αυξηση σύνθεσης πρωτεϊνών, τριγλυκεριδίων και VLDL
* Αναστολή γλυκονεογένεσης και ενεργοποίηση γλυκολυτικής οδού για την χρησιμοποίηση της γλυκόζης ως καυσίμου

Δραση ινσουλινης στους μύες

* Αυξάνει τη διαπερατότητα της μεμβράνης στην γλυκόζη, την χρησιμοποίηση της καθώς και την μετατροπή της σε γλυκογόνο για αναπλήρωση των αποθηκών γλυκόζης που καταναλώθηκαν από την μυϊκή δραστηριότητα
* Αυξάνει την πρωτεϊνική σύνθεση με μεταφορά αμινοξέων στο μυϊκό κύτταρο αλλά και την πρωτεϊνική σύνθεση στα ριβοσώματα

Δράση ινσουλινης στον λιπώδη ιστο

* Αύξηση παραγωγής της **λιποπρωτεϊνικής λιπάσης** που διασπά τα κυκλοφορούντα στο αίμα τριγλυκερίδια προσφέροντας λιπαρά οξέα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν από τα λιποκύτταρα για την σύνθεση τριγλυκεριδίων
* Αύξηση της μεταφοράς γλυκόζης στον λιπώδη ιστό και κατά συνέπεια **α-φωσφορικής γλυκερόλης** του απαραίτητου ενζύμου για την εστεροποίηση των ελευθέρων λιπαρών οξέων σε τριγλυκερίδια
* Αναστέλλει την **λιπάση** με αποτέλεσμα την αναστολή της ενδοκυττάριας λιπόλυσης των αποθηκευμένων τριγλυκεριδίων

**ΓΛΥΚΑΓΟΝΗ**

Παράγεται από τα **α-κύτταρα** των νησιδίων του Langerhans.

Είναι πρωτεϊνη που αποτελείται από 29 αμινοξέα

Το γονίδιο της βρίσκεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 2. **Η γλυκαγόνη εκκρίνεται όταν ελαττώνεται η συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα**

Η λήψη πρωτεϊνών φαίνεται να είναι ισχυρό ερέθισμα για την παραγωγή γλυκαγόνης. Αμινοξέα όπως η αργινίνη και η αλανίνη διεγείρουν την έκκριση της. Το φαινόμενο εξηγείται από το γεγονός ότι αυτά στην συνέχεια θα χρησιμοποιηθούν υπό την επίδραση της γλυκαγόνης στο ήπαρ για την παραγωγή γλυκόζης μέσω της διαδικασίας της νεογλυκογένεσης συμβάλλοντας στην αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στον ορό.

Γενικά όταν υπάρχει αύξηση των ενεργειακών αναγκών και κατά συνέπεια κατανάλωση γλυκόζης από τους ιστούς ενεργοποιείται η παραγωγή γλυκαγόνης και των άλλων ορμονών του stress (GH, κορτιζόλη, αδρεναλίνη) ώστε να διατηρηθεί η συγκέντρωση της γλυκόζης σε ικανοποιητικά επίπεδα για την επαρκή ενεργειακή κάλυψη των πλέον ευαίσθητων οργάνων όπως ο εγκέφαλος.

Δράση γλυκαγόνης

* Ενεργοποίηση της **γλυκογονόλυσης** στο ήπαρ με αποτέλεσμα αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης.
* Διέγερση της **νεογλυκογένεσης** στο ήπαρ.
* Αυξάνει την **απελευθέρωση λιπαρών** οξέων από τα λιποκύτταρα και αναστέλλει την αποθήκευση τους στο ήπαρ καθιστώντας τα έτσι διαθέσιμα για τις ενεργειακές ανάγκες του οργανισμού.
* Σε υψηλές συγκεντρώσεις ενισχύει την **συσταλτικότητα του καρδιακού μυός, την έκκριση χολής, ενώ αναστέλλει την έκκριση ΗCl** από τους αδένες του γαστρικού βλεννογόνου.

**ΣΩΜΑΤΟΣΤΑΤΙΝΗ (SS)**

Πεπτίδιο με 14 αμινοξέα που παράγεται από τα **δ-κύτταρα**

Το όνομα της οφείλεται στην ιδιότητα της να αναστέλλει την έκκριση της αυξητικής ορμόνης (GH)

Εκτός από το πάγκρεας βρίσκεται και σε άλλους ιστούς όπως ο υποθάλαμος και ο γαστρεντερικός σωλήνας.

Διεγέρτες της έκκρισης είναι η αυξημένη γλυκόζη, αυξημένα αμινοξέα, αυξημένα λιπαρά οξέα και αυξημένη συγκέντρωση ορισμένων ορμονών που εκκρίνονται από τα ανώτερα τμήματα της γαστρεντερικής οδού σαν απάντηση στην πρόσληψη τροφής

Δράση της Σωματοστατίνης

* Αν και ο ρόλος της δεν είναι ακόμα πλήρως διευκρινισμένος φαίνεται να έχει σημαντική παρακρινική δράση στον γαστρεντερικό βλεννογόνο αναστέλλοντας την έκκριση γαστρίνης, εκκριματίνης, χολοκυστοκινίνης, VIP, GIP και μοτιλίνης
* Δρα στα νησίδια του Langerhans ανασταλτικά στην παραγωγή ινσουλίνης και γλυκαγόνης
* Αποτέλεσμα των ανωτέρω δράσεων είναι ο περιορισμός της κινητικότητας του στομάχου, δωδεκαδακτύλου και χοληδόχου κύστεως και η μείωση της έκκρισης και απορρόφησης του γαστρεντερικού επιθηλίου

**ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΟ ΠΟΛΥΠΕΠΤΙΔΙΟ (ΡΡ)**

Παράγεται από τα F κύτταρα των νησιδίων του Langherhans

H έκκριση του διεγείρεται από την πρόσληψη πρωτεϊνών, την άσκηση νηστείας, την οξεία υπογλυκαιμία

Η έκκριση του αναστέλλεται από την σωματοστατίνη και την ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης

Η λειτουργία του παραμένει ασαφής. Φαίνεται να αναστέλλει την σύσπαση της χοληδόχου κύστεως και την έκκριση των παγκρεατικών ενζύμων. Γενικώτερα αυξάνει την κινητικότητα του στομάχου, του λ. και π. εντέρου.

**ΕΞΩΚΡΙΝΗΣ ΜΟΙΡΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ**

Η εξωκρινής μοίρα του παγκρέατος συνθέτει και εκκρίνει το παγκρεατικό υγρό που περιλαμβάνει **πεπτικά ένζυμα** και υδατικό **διάλυμα ηλεκτρολυτών και διττανθρακικών**

Τα πεπτικά ένζυμα εκκρίνονται από τις **αδενοκυψέλες** του παγκρέατος ενώ το διάλυμα των ηλεκτρολυτών και διττανθρακικων από τα **επιθηλιακά κύτταρα των μικρών και μεγάλων εκφορητικών πόρων** του αδένα.

Tο παγκρεατικό υγρό εκκρίνεται με ερέθισμα την παρουσία χυμού στο ανώτερο τμήμα του λεπτού εντέρου, τα δε χαρακτηριστικά του καθορίζονται ως ένα βαθμό από το είδος της τροφής

Το παγκρεατικό υγρό συμμετέχει στην λειτουργία της **πέψης** και στην **ρύθμιση του pH** του εντερικού σωλήνα προστατεύοντας τον εντερικό βλεννογόνο από τον όξινο γαστρικό χυμό

Περίπου 500-800 ml παγκρεατικού υγρού παράγονται ημερησίως

**ΕΝΖΥΜΑ**

Τα κυριώτερα παραγόμενα ενζυμα της εξωκρινούς μοίρας ανάλογα με τη δράση τους φαίνονται στο πιν.2

Πίνακας 2

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Υδατάνθρακες** | **Πρωτείνες** | **Λίπη** |
| Αμυλάση | Θρυψίνη  Χυμοθρυψίνη  Καρβοξυπεπτιδάση  Αμινοπεπτιδάση  Ελαστάσες  Νουκλεάσες | Λιπάση  Εστεράση χοληστερόλης  Φωσφολιπάση |

Κομβικό ένζυμο στη λειτουργία του παγκρεατικού υγρού είναι η **θρυψίνη**

Τα παγκρεατικά ένζυμα παράγονται από τις αδενοκυψέλες του παγκρέατος με τη μορφή προενζύμων (θρυψινογόνο, χυμοθρυψινογόνο, προκαρβοξιπεπτιδάση) ώστε να προστατεύεται το πάγκρεας από την αυτοπεψία.

Η ενεργοποίηση των προενζύμων ξεκινά με την **εντεροκινάση** ένα πρωτεολυτικό ένζυμο που παράγεται από τα κύτταρα του βλεννογόνου του δωδεκαδακτύλου και που διασπά το **θρυψινογόνο** σε **θρυψίνη.**

Η θρυψίνη δρά **αυτοκαταλυτικά** στην μετατροπή του θρυψινογόνου σε θρυψίνη και επιπλέον πρωτεολύει τα υπόλοιπα ένζυμα στην ενεργή μορφή τους

**EKKΡΙΣΗ ΔΙΤΤΑΝΘΡΑΚΙΚΩΝ**

Διοξείδιο του άνθρακα (CO2) διαχέεται από το αίμα προς το εσωτερικό του κυττάρου των πόρων όπου με τη δράση της καρβονικής ανυδράσης διϊσταται σε HCO3-  και Η+ .

Το ΗCΟ3- μεταφέρεται ενεργητικά (μέσω ενός τασεοεξαρτώμενου διαύλου HCO3- - Cl- και ενός αντιμεταφορέα HCO3- -Cl-) από την κυτταρική μεμβράνη του κυττάρου των πόρων προς τον αυλό του εμβόλιμου σωληναρίου.

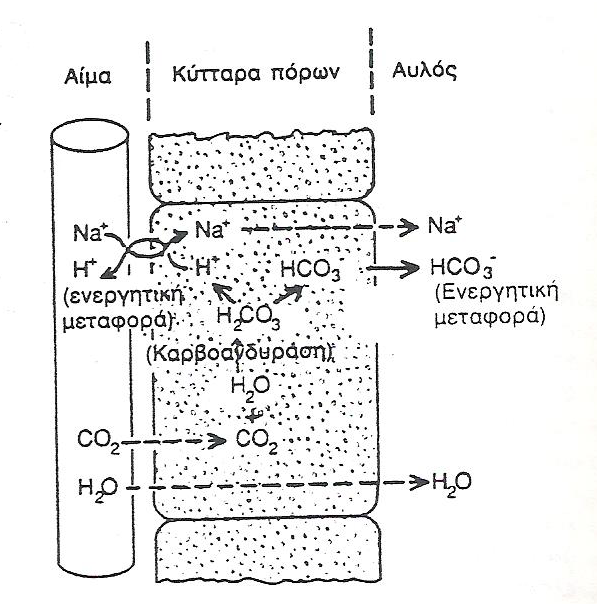
Τα Η+ ανταλλάσσονται ενεργητικά από τον άλλο πόλο του κυττάρου με Na+ .

Tα Na+ διαχέονται η μεταφέρονται ενεργητικά δια της κυτταρικής μεμβράνης του πόλου που βρίσκεται προς τον αυλό του εμβόλιμου σωληναρίου για αποκατάσταση της ηλεκτρικής ουδετερότητας.

Με την μετακίνηση Na+ και ΗCO3- από το αίμα προς τον αυλό δημιουργείται ωσμωτικό πρανές με συνέπεια ώσμωση Η2 Ο προς τους πόρους και δημιουργία του διαλύματος ΝaHCO3

Κατά την ροή του παγκρεατικού υγρού εντός των πόρων πραγματοποιείται ανταλλαγή HCO3- Cl -που εξαρτάται από την ταχύτητα ροής. Οσο περισσότερο παγκρεατικό υγρό παράγεται τόσο μεγαλύτερη είναι η ταχύτητα ροής και επομένως μικρότερη η ανταλλαγή των ιόντων άρα τόσο πλουσιότερο σεHCO3- είναι το παγκρεατικό υγρό (σχ. 1)

Σχήμα 1



**ΦΑΣΕΙΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΟΥ ΥΓΡΟΥ**

Η έκκριση παγκρεατικού υγρού επιτελείται σε τρεις φάσεις: Κεφαλική,Γαστρική, Εντερική

**ΚΕΦΑΛΙΚΗ ΦΑΣΗ**

Ερεθίσματα οπτικά, οσφρητικά, γευστικά προκαλούν την δημιουργία νευρικών σημάτων από τον εγκεφαλικό φλοιό και τον υποθάλαμο μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου διεγείρουν το πάγκρεας με αποτέλεσμα την έκκριση μέτριου ποσού ενζύμων που αποτελεί το 20% της ολικής παγκρεατικής έκκρισης. Εντούτοις ελάχιστο έκκριμα ρέει προς το έντερο γιατί παράγονται ελάχιστο νερό και ηλεκτρολύτες

**ΓΑΣΤΡΙΚΗ ΦΑΣΗ**

Κατά την γαστρική φάση η νευρική διέγερση για την παραγωγή ενζύμων συνεχίζεται με αποτέλεσμα την παραγωγή άλλων 5-10% των ενζύμων που εκκρίνονται μετά από γεύμα. Και σε αυτή την φάση ελάχιστα ποσά διοχετεύονται προς τον αυλό του δωδεκαδακτύλου γιατί εξακολουθεί η έλλειψη επαρκούς ποσότητος υγρού από το έκκριμα

**ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΦΑΣΗ**

Με την είσοδο χυμού στο λεπτό έντερο η έκκριση του παγκρεατικού υγρού γίνεται άφθονη σαν απάντηση στο έρέθισμα της **εκκριματίνης.** Επιπλέον η **χολοκυστοκινίνη** προκαλεί μεγαλύτερη έκκριση ενζύμων

**ΕΚΚΡΙΜΑΤΙΝΗ**

Όταν όξινος χυμός με pH4,5-5 εισέρχεται στο δωδεκαδάκτυλο προκαλεί την απελευθέρωση και ενεργοποίηση της εκκριματίνης

Η εκκριματίνη προκαλεί την παράγωγή άφθονου παγκρεατικού υγρού που περιέχει μεγάλες ποσότητες NAHCO3 με αποτέλεσμα την εξουδετέρωση του HCl του γαστρικού υγρού

Αποτέλεσμα είναι να τερματίζεται η δραστηριότητα του γαστρικού υγρού, ο βλεννογόνος του δωδεκαδακτύλου να προστατεύεται από την δημιουργία έλκους ενώ παρέχεται και το κατάλληλο pH για την δράση των πεπτικών ενζύμων (7-8)

**ΧΟΛΟΚΥΣΤΟΚΙΝΙΝΗ**

Με την είσοδο τροφής στο δωδεκαδάκτυλο προκαλείται η παραγωγή της **χολοκυστοκινίνης** Ερέθισμα για την έκκριση της είναι οι πρωτεόζες και πεπτόνες (προϊόντα της μερικής διάσπασης των πρωτεϊνών ) καθώς και λιπαρά οξέα και το HCl.

Η χολοκυστοκινίνη είναι η κυρίως υπεύθυνη ορμόνη για την έκκριση της μεγαλύτερης ποσότητος των πεπτικών ενζύμων (70-80%)

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1)C.R.Marino, F. S. Gorelick Παγκρεατικοί και Σιελογόνοι αδένες. Ιατρική Φυσιολογία W. Baron, E..Boulpaep εκδ.Πασχαλίδης, Αθήνα 2006, σελ.1181-1210

2) E. Barrett . H Eνδοκρινής μοίρα του παγκρέατος. Ιατρική Φυσιολογία W. Baron, E..Boulpaep εκδ.Πασχαλίδης, Αθήνα 2006, σελ.11385-1410

3)Κ. Φωτιάδη Φυσιολογία του Παγκρέατος. Η Χειρουργική Παθολογία του Παγκρέατος εκδ.Πασχαλίδης, Αθήνα 2004, σελ.29-39

**EΡΩΤΗΣΕΙΣ**

1] Η έκκριση ύδατος , ηλεκτρολυτών και διττανθρακικών ρυθμίζεται από

Α) Τα α- κύτταρα των νησιδίων του Langherhans

Β) Τα δ-κύτταρα των νησιδίων του Langherhans

Γ) Τα κύτταρα των αδενοκυψελών

Δ) Τα επιθηλιακά κύτταρα των πόρων

Σωστή απάντηση Δ

2] Τα νησίδια του Langherhans εντοπίζονται κυρίως

Α) στην κεφαλή του παγκρέατος

Β) στην ουρά του παγκρέατος

Γ) στο σώμα του παγκρέατος

Δ) ισότιμα σε όλο το πάγκρεας

Σωστή απάντηση Δ

3] Η γλυκαγόνη

Α) Διεγείρει την γλυκογονόλυση στο ήπαρ

Β) Διεγείρει την νεογλυκογένεση στο ήπαρ

Γ) Προάγει και τα δύο

Δ) Δεν έχει καμμά από τις παραπάνω δράσεις

Σωστή απάντηση η Γ