

FISIOLOGIA DEL SISTEMA ENDOCRINO 3

Lezione 12

11/06/18

Argomenti:

- Pancreas endocrino

PANCREAS ENDOCRINO

Il pancreas è un organo a duplice funzione.

Il 98-99% della massa cellulare del pancreas è esocrino: organizzato in acini e dotti, e finalizzato alla produzione del succo pancreatico, elemento chiave per la digestione dei cibi.

Esiste, poi, un pancreas endocrino (1-2 % della massa cellulare) organizzato in isolotti dispersi, agglomerati specifici di cellule con citoarchitettura specifica (isole di Langerhans).

Le **isole di Langerhans** sono costituite da varie cellule:

o **Alfa/A** (20%)- producono glucagone

o **Beta/B** (dominanti, 60-90%)- producono insulina o D (1-8 %)- producono somatostatina

o **F** (<1%)- producono polipeptide pancreatico

Tutti gli ormoni prodotti dalle isole del Langerhans sono di natura peptidica. Ciascuna di esse ha un diametro che oscilla tra 100-200 micrometri; nell'uomo in totale sono circa 1 milione.

Queste cellule sono molto irrorate: gli ormoni rilasciati sono condotti tramite il circolo portale al fegato in alta concentrazione.

1. Insulina

Ormone polipeptidico (5.8 kDa), formato da 51 aa (catena A 21 aa, catena B 30 aa) con 3 ponti disolfuro, essenziali per l'attività biologica dell'ormone (2 intercatenari e 1 intracatenari).

Viene prodotta e prima del rilascio impacchettata in granuli contenenti zinco (complessi esamerici stabilizzati).

In questo modo si velocizza il rilascio in seguito a stimolazione.

1.1 Sintesi e secrezione

La sintesi dell'insulina è complessa e sottoposta a processazione:

1. **pre-proinsulina** (104aa)
2. **proinsulina lineare** (81aa)
3. le **catene A e B** sono unite da un "peptide C" di 30aa.
4. la catena si ripiega con liberazione del peptide C (proteolisi>formazione di insulina)

La secrezione dell'insulina avviene mediante **esocitosi**.

In seguito circola nel sangue e agisce dove trova i suoi recettori di membrana. Questi ultimi, sul versante extra-cellulare, in seguito a legame, fosforilano le IRS (insulin receptors substrates), proteine che attivano la cascata della trasduzione del segnale.

L'**emivita** è **molto breve**: 5-8 min, catabolizzata da un enzima specifico chiamato insulinasasi. Ciò ha come conseguenza il fatto che il rilascio sia perfettamente regolato durante la giornata.

Il 50-60 % dell'insulina è degradata al primo passaggio nel fegato.

1.2 Effetti dell'insulina

- **EFFETTI SUL METABOLISMO GLUCIDICO:** potenzia l'utilizzo e l'accumulo cellulare di glucosio
 1. Inibisce la glicogenolisi (con diminuzione di AMPc, fosforilasi e glucosio-6-fosfatasi).
 2. Attiva la glicogenosintesi (con diminuzione di AMP e aumento di glicogenosintetasi).
- **EFFETTI SUL METABOLISMO LIPIDICO:** in generale aumenta la lipogenesi e diminuisce la lipolisi
 1. Lipogenesi anche nel fegato
 2. Favorisce il trasporto di glucosio nel tessuto adiposo
 3. Sua trasformazione in glicerolo e acidi grassi
 4. Aumento della sintesi di lipasi lipoproteica: scissione chilomicroni (dieta); aumento degli acidi grassi per lipogenesi
 5. Aumento dell'attività della lipasi ormon-sensibile
- **EFFETTI SUL METABOLISMO PROTEICO:** anabolizzante. La produzione di urea diminuisce perché le proteine sono utilizzate per la sintesi proteica.

Nel *muscolo scheletrico*:

1. Aumenta l'anabolismo e diminuisce il catabolismo
2. Aumenta il trasporto di amminoacidi a catena ramificata
3. Stimola l'incorporazione degli amminoacidi nelle proteine
4. Controlla il glucosio e gli amminoacidi nel sangue perché dagli amminoacidi si ottiene il glucosio (gluconeogenesi)

Nel *fegato*:

1. Aumenta la produzione di urea
2. Si riduce la liberazione degli amminoacidi
3. Stimola la degradazione delle proteine
4. Inibisce la gluconeogenesi

- **EFFETTI SU K^+** : è ipokaliemica e aumenta la concentrazione di potassio a livello intracellulare.

Di conseguenza, considerando il metabolismo dei nutrienti durante la fase di assorbimento: l'energia è fornita principalmente dai carboidrati assorbiti durante un pasto e non c'è assorbimento netto di glucosio da parte del fegato; parte dei carboidrati viene accumulata come glicogeno nel fegato e nei muscoli, ma la maggior parte dei carboidrati e dei grassi in eccesso rispetto alla quota utilizzata per fornire energia viene accumulata sotto forma di grasso nel tessuto adiposo. C'è, inoltre, sintesi di proteine corporee, ma parte degli aminoacidi che derivano dalle proteine alimentari è utilizzata per produrre energia oppure convertita in grasso.

1.3 Regolazione della secrezione

Ogni deviazione della glicemia richiede una cooperazione del rilascio tra insulina e glucagone.

Se abbiamo, ad esempio, un abbassamento della glicemia la liberazione di insulina è nulla, mentre aumenta la liberazione del glucagone.

- Controllo a *feed-back positivo con GLICEMIA*: l'aumento della glicemia stimola il rilascio di insulina che va ad abbassare la glicemia. La concentrazione soglia di glucosio è di 90-100 mg/100 ml di sangue e la risposta al glucosio è molto rapida (3-5 minuti);
- Il parasimpatico stimola insulina, mentre l'ortosimpatico inibisce;
- Aminoacidi e lipidi determinano aumento dell'insulina;
- Adrenalina inibisce le cellule beta (recettori alpha);
- Stimoli che aumentano AMPc aumentano secrezione di insulina:
 - glucagone, enteroglucagone (GLP1)
 - caffeina, teofilina (inibiscono fosfodiesterasi) >AMPc
 - sostanze nutritive stimolano > GIP (=glucose dependant insulinotropic polypeptide), gastrina, CCK, secretina
- GH, glucocorticoidi, insulina > secrezione (controllo cronico) inducendo resistenza all'insulina

2. Glucagone

Il glucagone è un ormone polipeptidico di 29 aa (3.485 kDa) e appartiene ad una famiglia di proteine che comprende secretina, glucagone, GLP-1, GLP-2, VIP, GIP, GHRH. È secreto dalle cellule alpha delle isole di Langerhans ed è simile all'enteroglucagone, secreto dalle cellule L del tenue distale e colon; derivano entrambi dal proglucagone.

2.1 Effetti del glucagone

Hanno effetti simili alle catecolamine beta adrenergiche.

Nel *fegato*, è iperglicemizzante (rapida), stimola glicogenolisi, gluconeogenesi, chetogenesi, ma anche lipolisi e proteolisi.

Nel *tessuto adiposo*, induce lipolisi e liberazione di NEFA.

Nel *cuore*, invece, l'effetto è quello cronotropo/inotropo positivo (in dosi elevate) e di stimolo alla glicogenolisi. Infine, nel pancreas endocrino, stimola la liberazione di insulina.

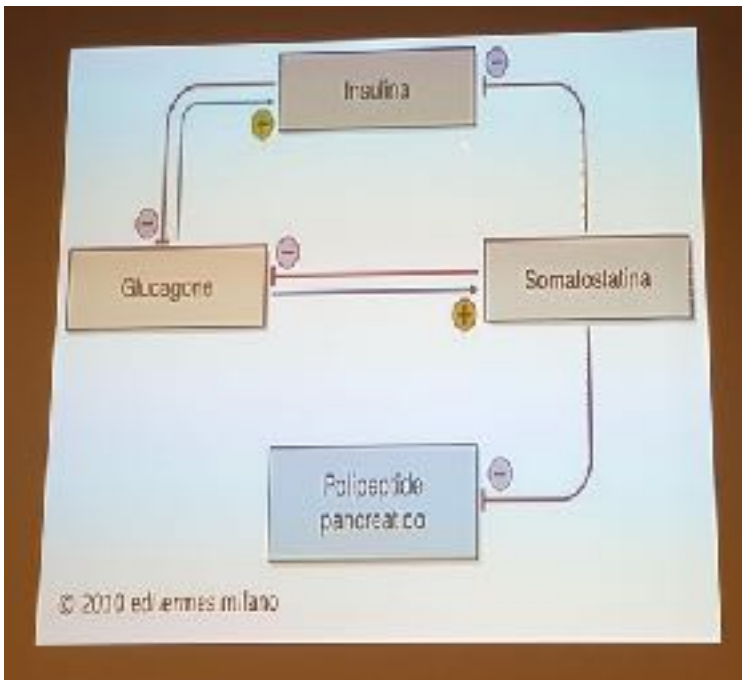
2.2 Regolazione della secrezione

Bassi livelli di glicemia stimolano le cellule alfa, che rilasciano glucagone, il quale agisce sul fegato (principalmente) con conseguente rilascio di glucosio.

Contemporaneamente la secrezione di insulina è inibita (correlazione inversa). L'iperaminoacidemia determina un aumento di glucagone

L'ortosimpatico, inoltre, stimola le cellule alpha del Langerhans.

Nell'ambito del controllo glicemico bisogna considerare il ruolo della **somatostatina**, che inibisce secrezione di insulina, glucagone e polipeptide pancreatico.



Di conseguenza, nel periodo:

POST-PRANDIALE: insulina ruolo predominante come gestione delle risorse

DIGIUNO: glucagone mantiene l'omeostasi glicemica