



ادغام عمودی بلوک عدد

«غده پانکراس»

اساتید محترم به ترتیب ارایه :

سرکار خانم دکتر فاطمه آقامهدی
سرکار خانم دکتر ثریا پروری
سرکار خانم دکتر عاطفه شموسی
سرکار خانم دکتر سرور شجاعیان
جناب آقای دکتر مهدی گودرزوند

ارایه:

آبان ماه ۱۴۰۱

سناریوی بیمار:

ارایه کننده:

**سرکار خانم دکتر فاطمه آقامهدی
عضو محترم هیات علمی گروه کودکان
معاون پزشکی عمومی دانشکده پزشکی**

• بیمار دختر ۵/۵ ساله ، با سابقه دیابت از ۶ ماهگی که به علت عدم کنترل قند خون به کلینیک غدد بیمارستان امام علی (ع) مراجعه کرده بود. وی تحت درمان با انسولین *NPH , REGULAR* **دو نوبت در روز** زیر نظر پزشک شهر نزدیک محل زندگی بوده است و تا قبل بستری به گفته مادر علی رغم تزریق منظم انسولین قند بیمار به خوبی کنترل نمی شده است لذا جهت تغییر نوع و تنظیم دوز انسولین بستری گردید.

- فرزند دوم خانواده از **والدین منسوب دور** می باشد. مادر وی سابقه دوبار سقط در ۵ ماهگی داشته است با **وزن ۱۶۰۰** به طریق سزارین متولد شده است. در ۳ روزگی دچار ایست قلبی ناگهانی شده و در بیمارستان احیا شده است که به دنبال آن تا حدود ۶ ماهگی به طور متناوب بارها در کرمانشاه به علت **اختلال وزن گیری** ، **اسهال با مدفوع چرب** و **عفونت مکرر** بستری شده بوده است. به گفته مادر جهت بهبود وزن گیری نوعی روغن (MCT OIL) برای وی تجویز شده بود که بهبود در وزن گیری رخ نداده بوده است.
- در ۶ ماهگی با شکایت تب و بیحالی در بیمارستان بستری شده که حین بستری متوجه قند بالا شده بودند که در همین زمان برای وی تشخیص **دیابت** داده شده است.
- فرزند اول خانواده پسر سالم و ۱۵ ساله است. **در خانواده سابقه دیابت ندارند.** پدر بیمار دچار بیماری صرع است.

- در ۴ سالگی دچار کاهش بینایی شده که برای وی تشخیص **کاتاراکت دو طرفه** داده شده و تحت جراحی قرار می گیرد.
- در ۵/۵ سالگی به بیمارستان امام علی به علت عدم کنترل مناسب قند خون مراجعه کرده است.
- وزن زمان مراجعه ۱۴ (کمتر از صدک ۳ و معادل $-2/5SD$) و قد $104/5$ (بین صدک ۳ و ۱۰) بود.

- حین بستری به جهت وزن گیری نامناسب (FTT) مشاوره گوارش انجام شد.
- آزمایشات تخصصی بررسی سوء جذب برای وی انجام شد و با توجه به احتمال نارسایی پانکراس ناشی از اختلال ساختاری درخواست سی تی اسکن شد.
- گزارش سی تی اسکن : پانکراس آتروفیه و هتروژنوس بود، لوپهای روده بخصوص در رکتوسیگموئید دیلاته و حاوی مدفوع بود.

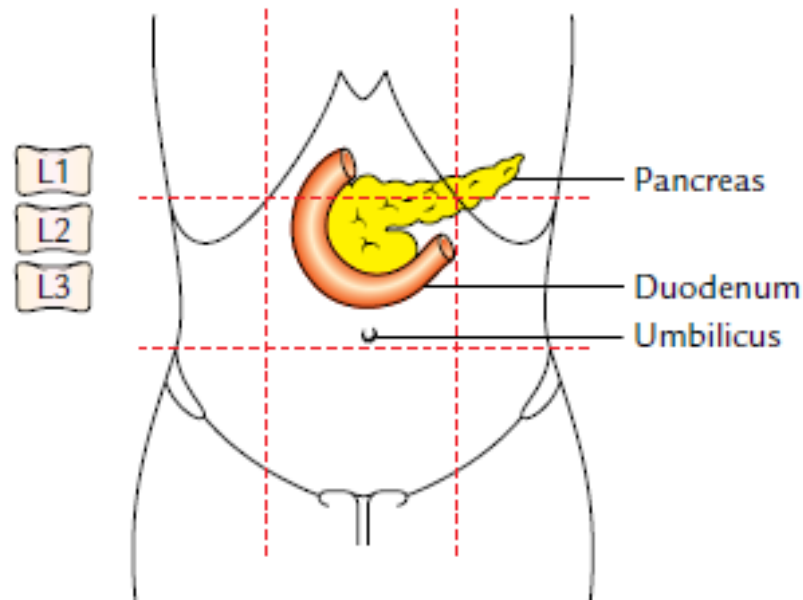
آناتومی پانکراس

ارایه کننده:

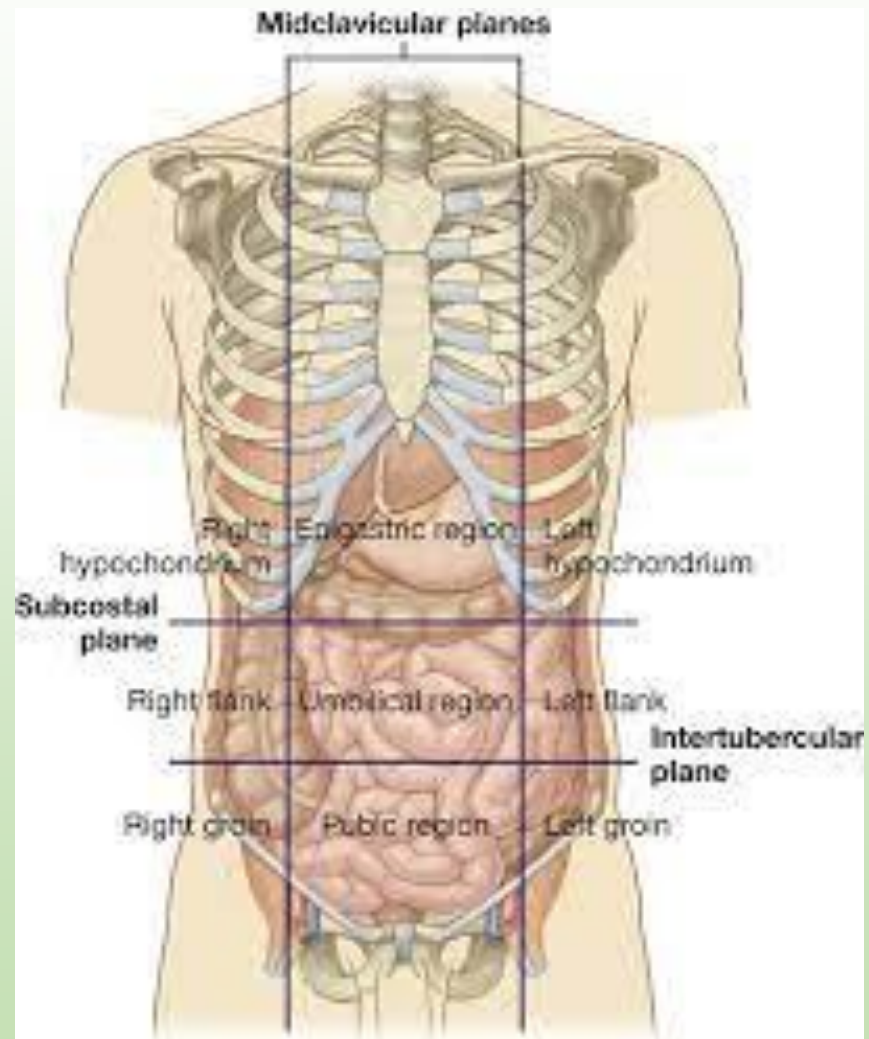
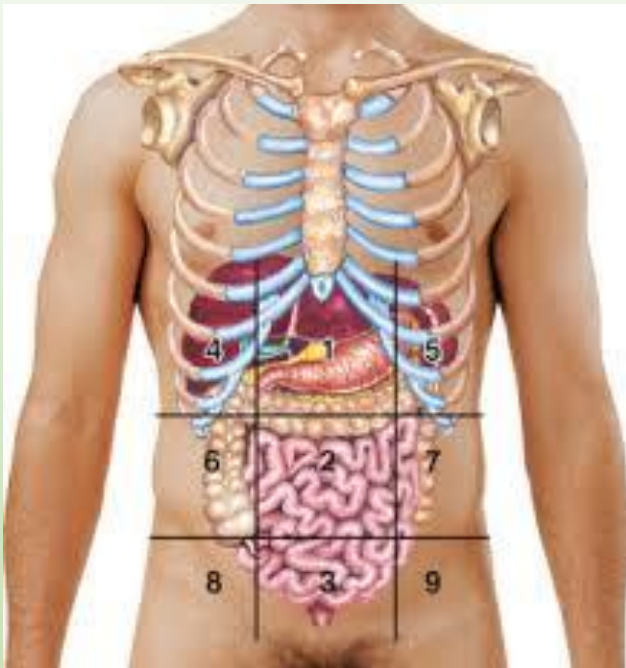
سرکار خانم دکتر ثریا پروری
عضو محترم هیات علمی گروه تشریح

پانکراس (لوزالمعدہ) pancreas

in Greek: *pan*: all
kreas: flesh

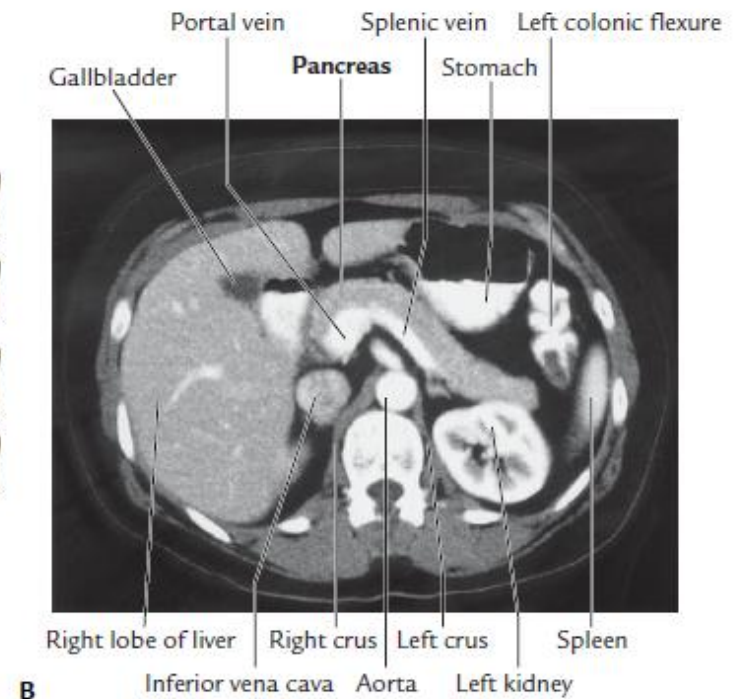
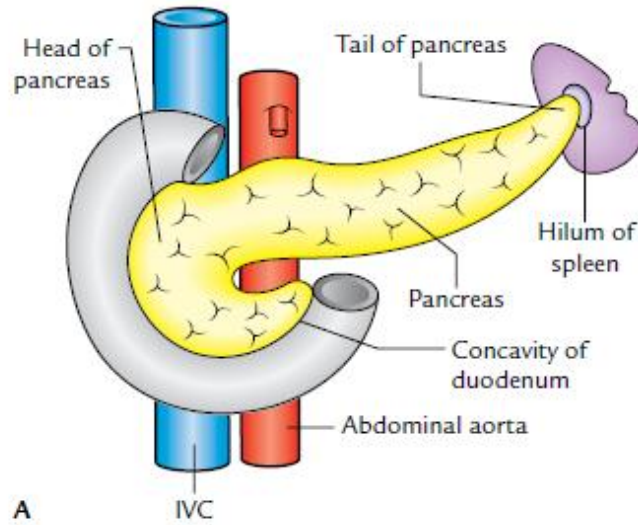


معرفی و جایگاه پانکراس





معرفی و جایگاه پانکراس





قسمت های پانکراس

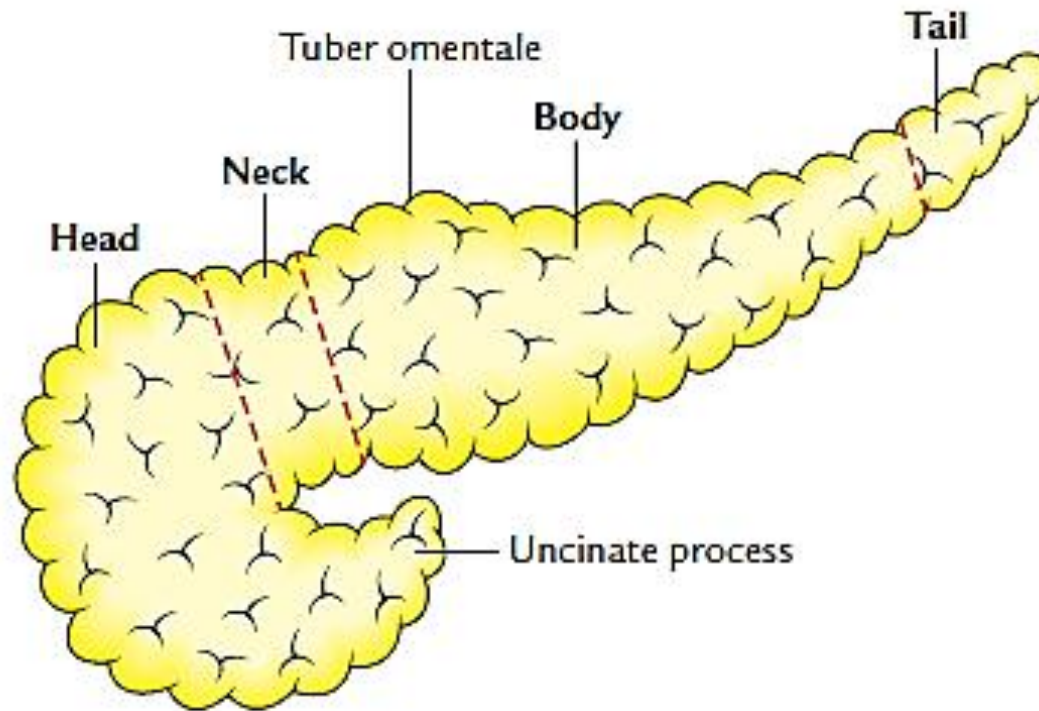


Fig. 9.13 Parts of the pancreas.



گردن پانکراس

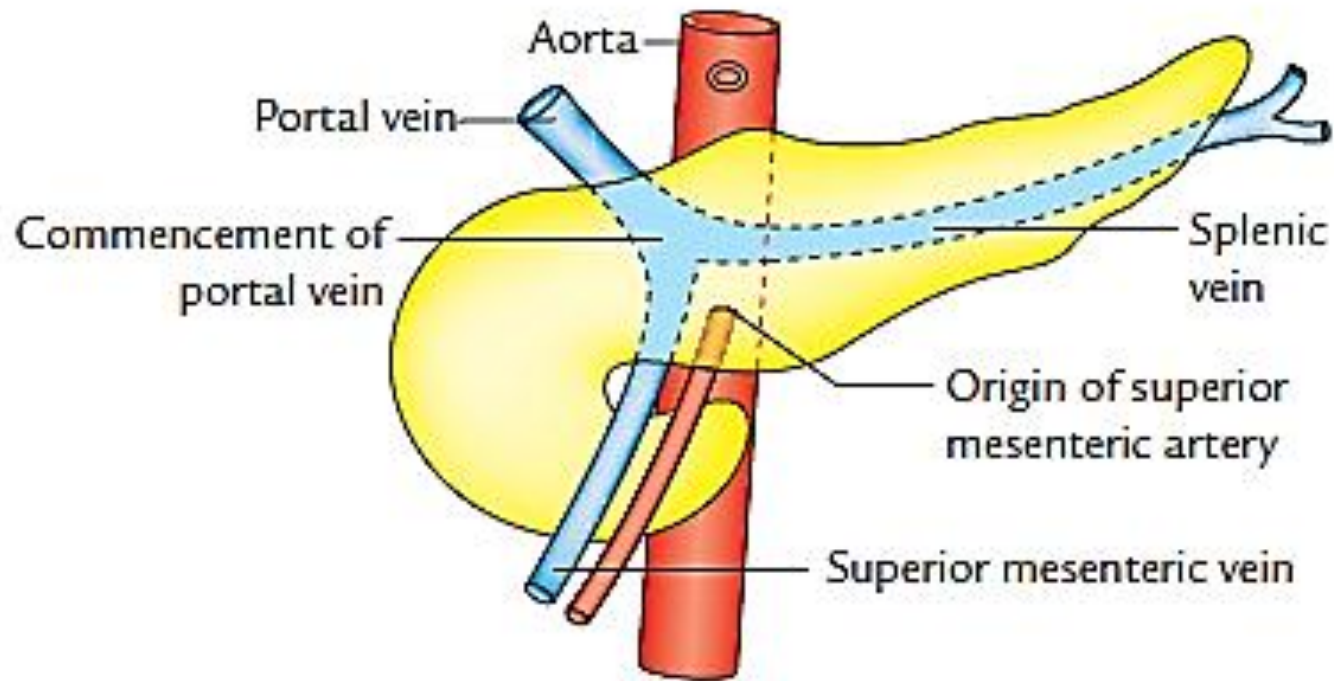


Fig. 9.15 Posterior relations of the neck of pancreas.

مجاورات

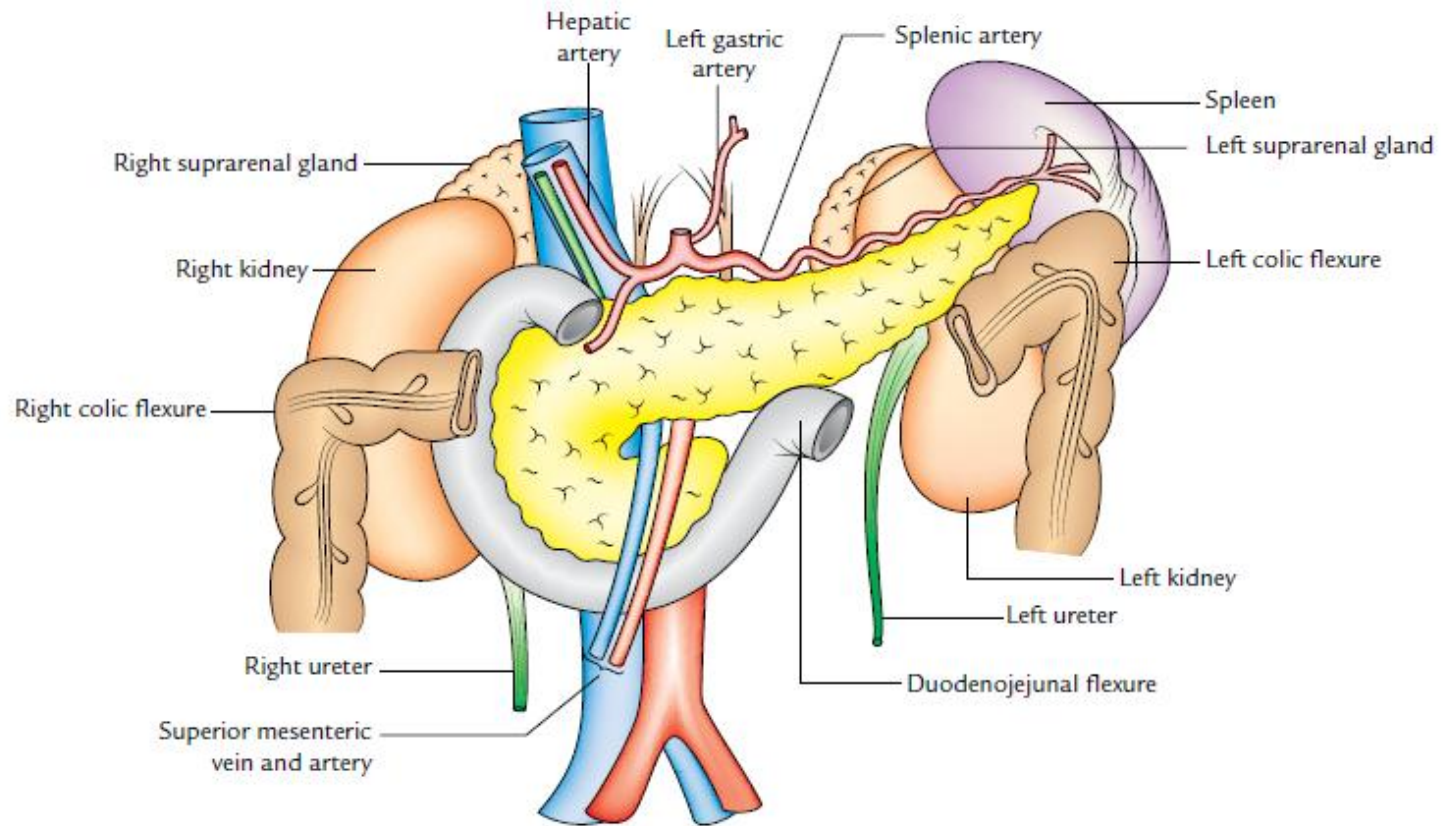
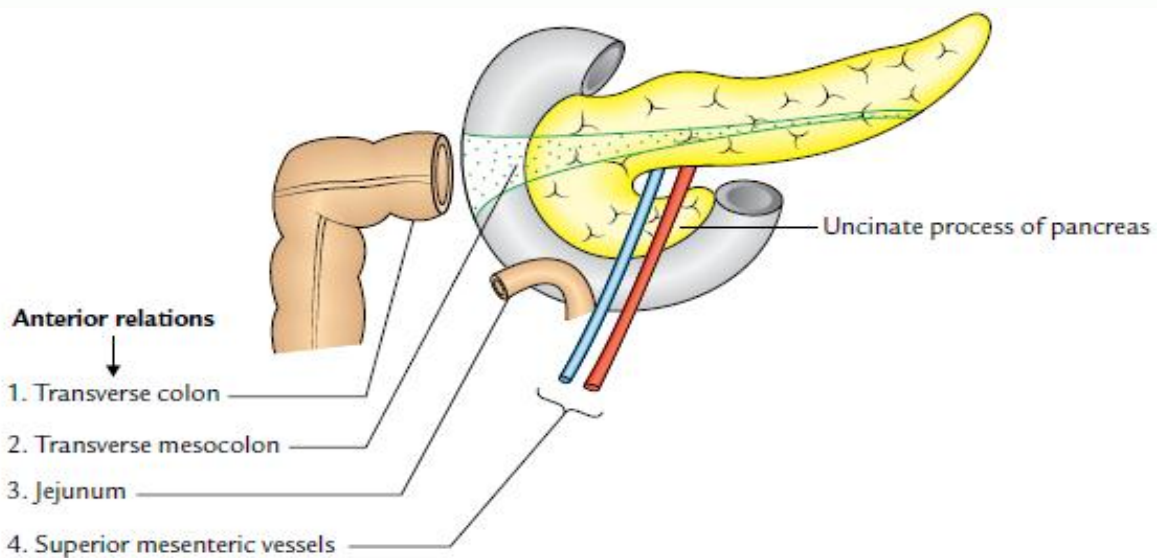


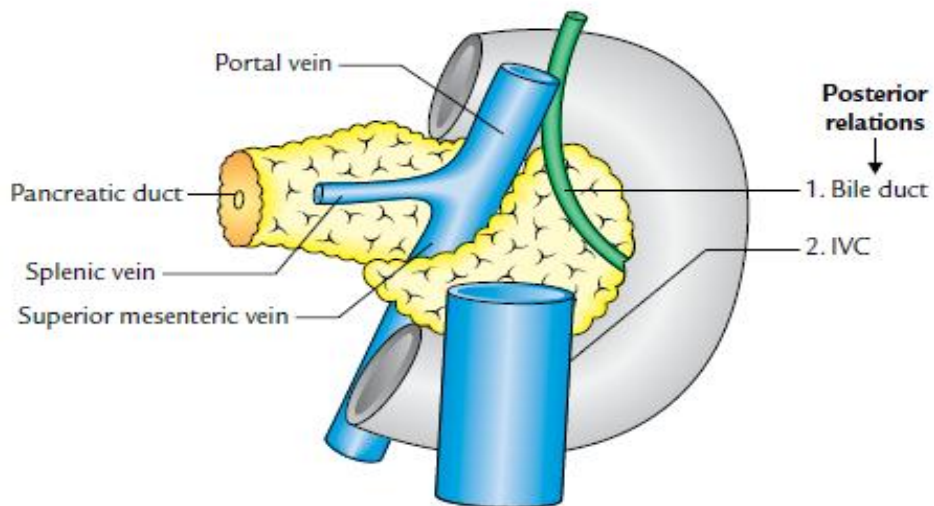
Fig. 9.18 Visceral relations of the different parts of the pancreas.



مجاورات



A



B



مجاورات

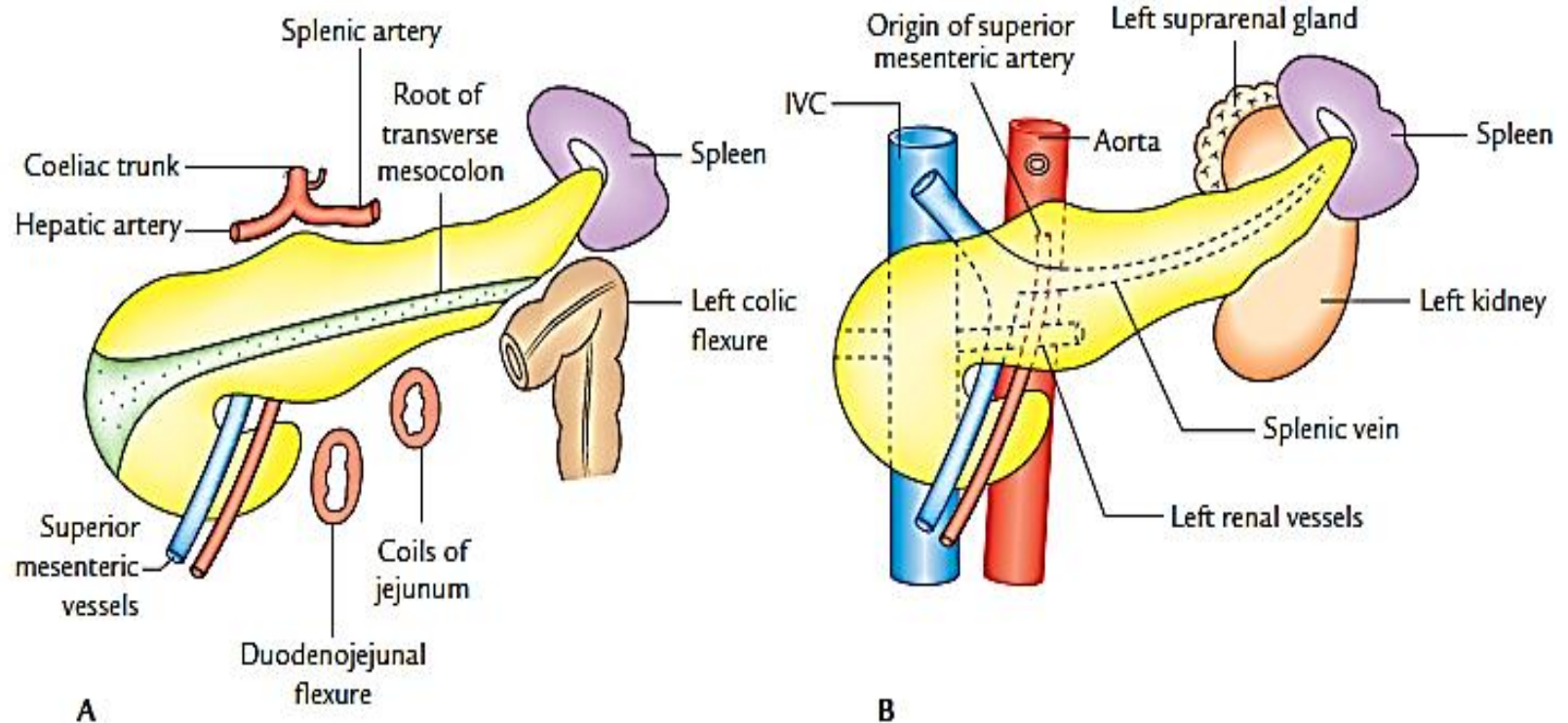


Fig. 9.17 Relations of the body of pancreas: A, anterior and inferior relations; B, posterior relations.

Cross-sectional Anatomy

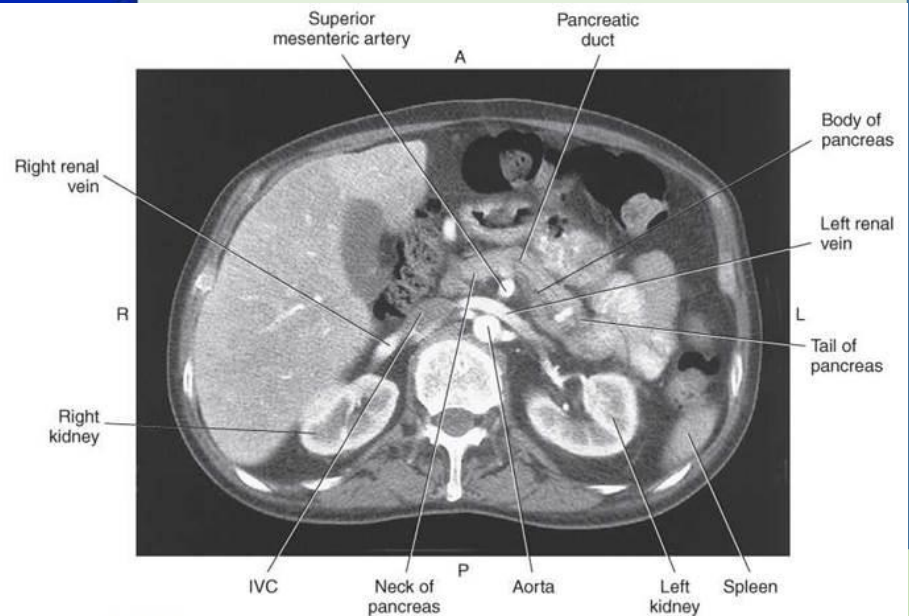
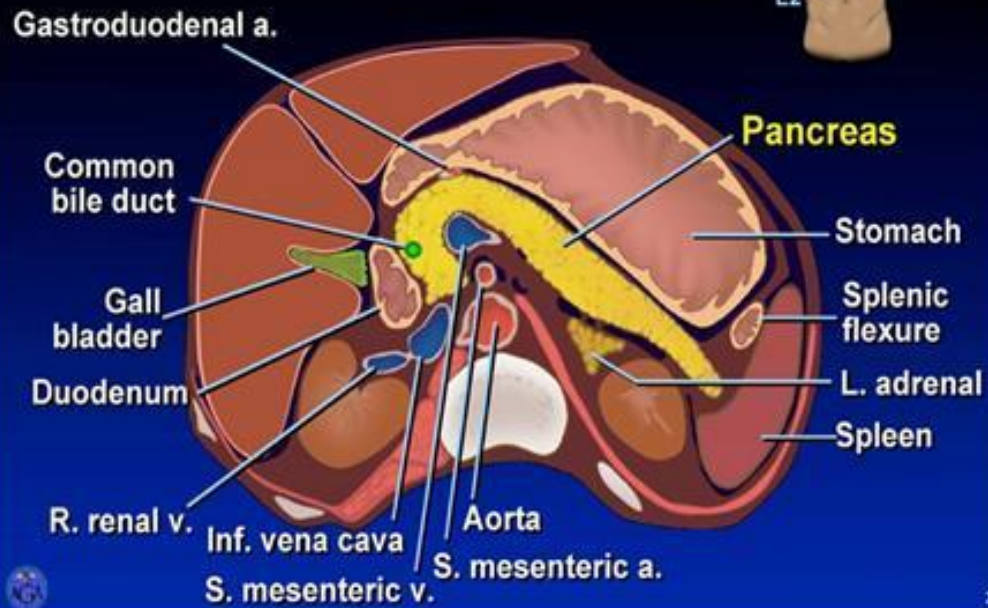


FIG. 7.85 Axial CT of pancreas and pancreatic duct.



مجاری پانکراس

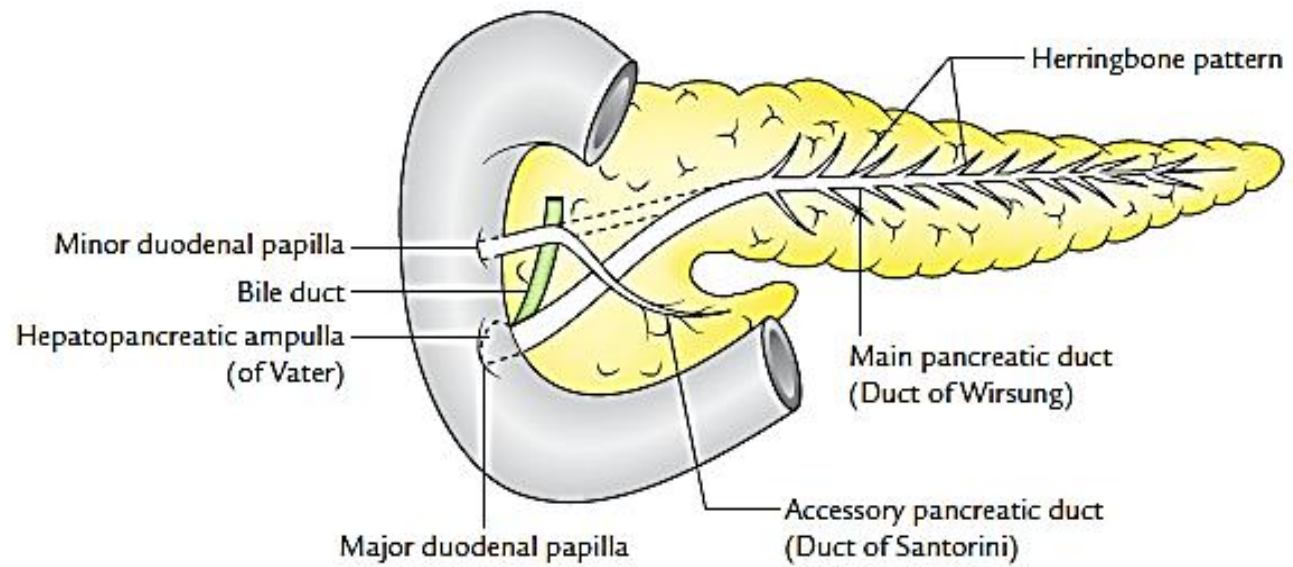


Fig. 9.19 Pancreatic ducts.



تکامل پانکراس

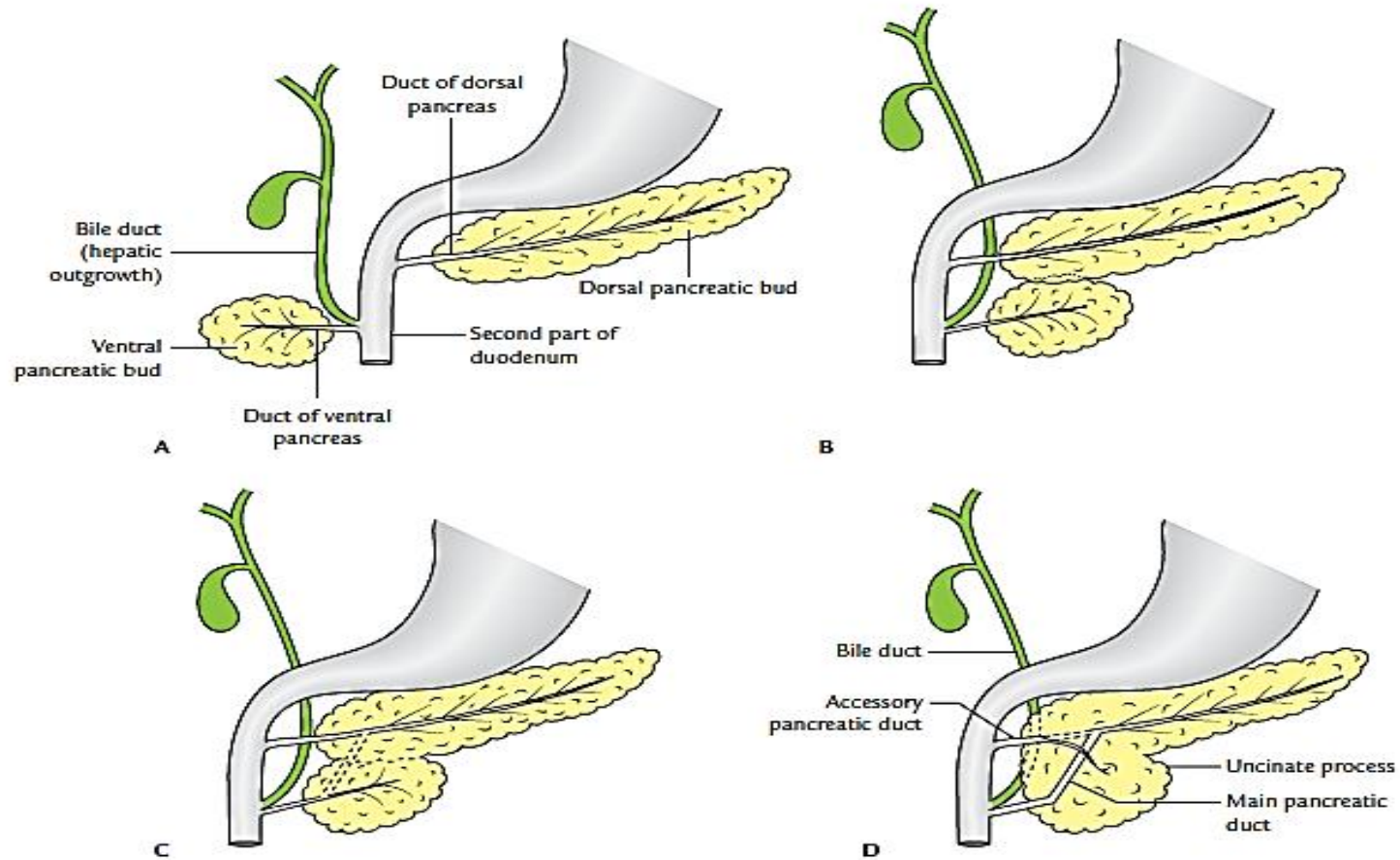
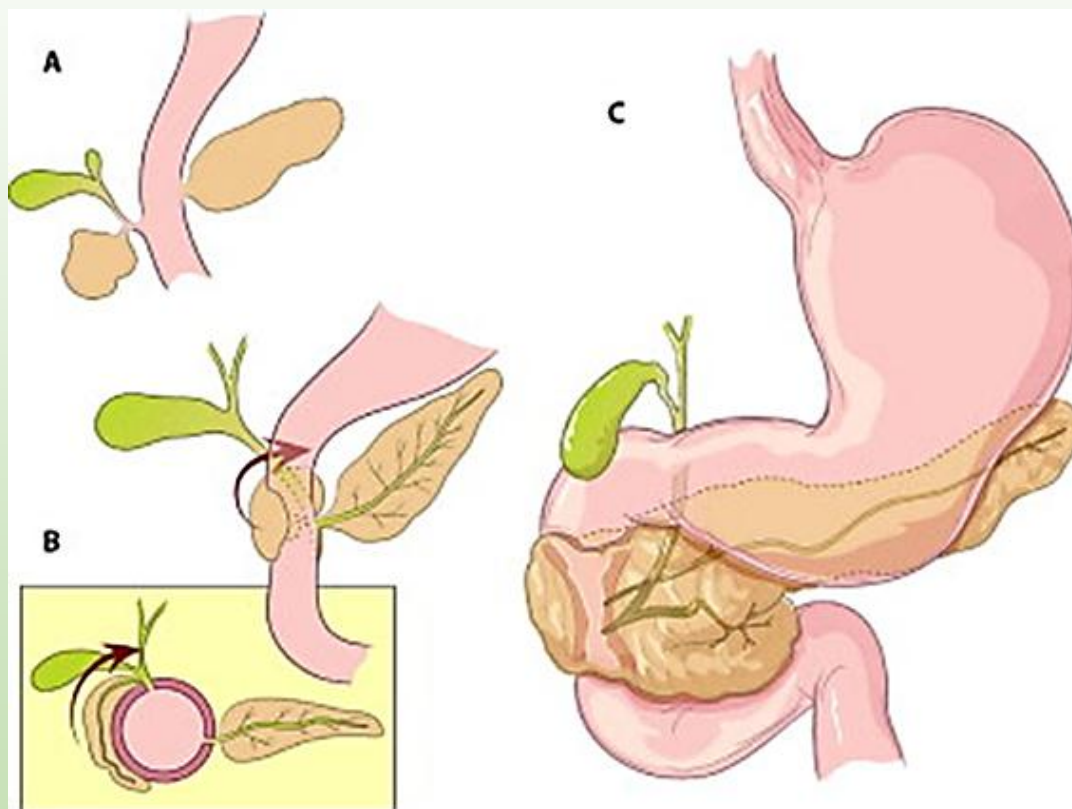


Fig. 9.20 Schematic diagrams showing stages (A, B, C, and D) of formation of the adult pancreas and its ducts (main and accessory) by the fusion of the dorsal and ventral pancreatic buds.



ناهنجاری تکاملی

- پانکراس حلقوی
- بافت لوزالمعده فرعی

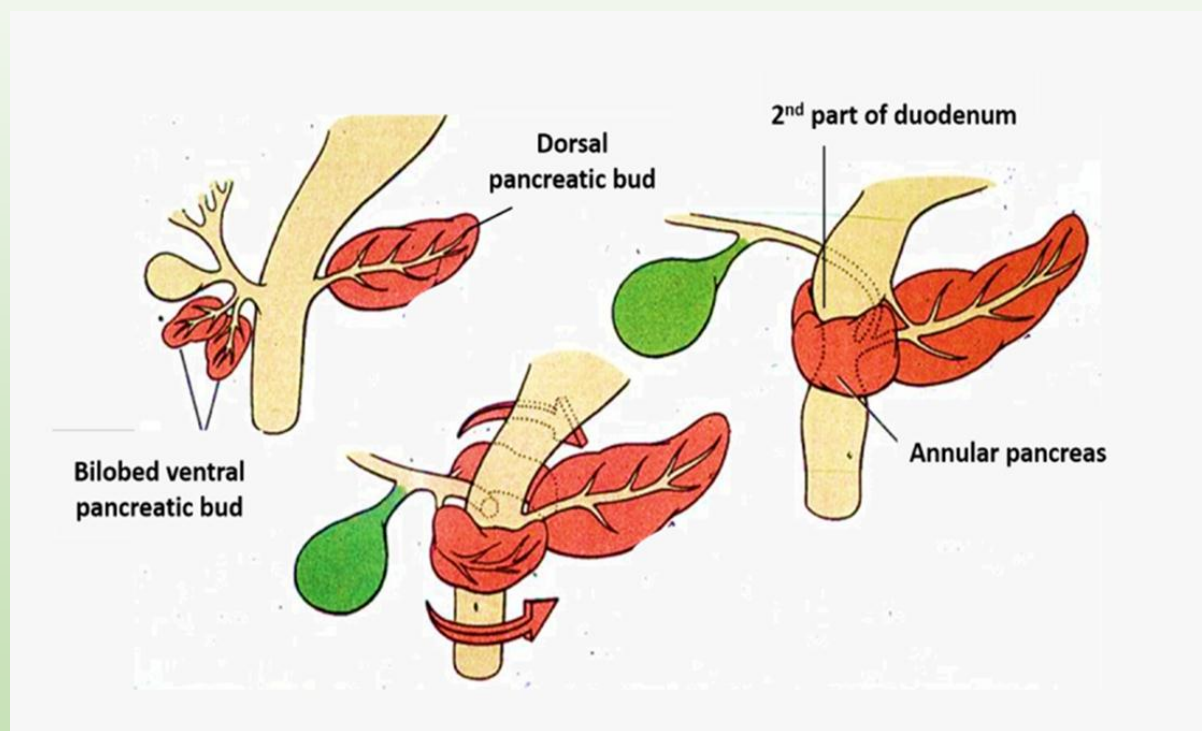




پانکراس حلقوی Annular pancreas

علت:

- ناشناخته ولی همراه با سندرم داون، فیستول تراکئوزوفازیال، آترزی روده، اختلال در الحاق مجاری، پلی هیدرامنیوس
- در مذکر بیشتر





خون رسانی پانکراس

1. شریان اسپلنیک
2. سوپریور پانکراتیکوڈوڈنال
3. اینفریور پانکراتیکوڈوڈنال

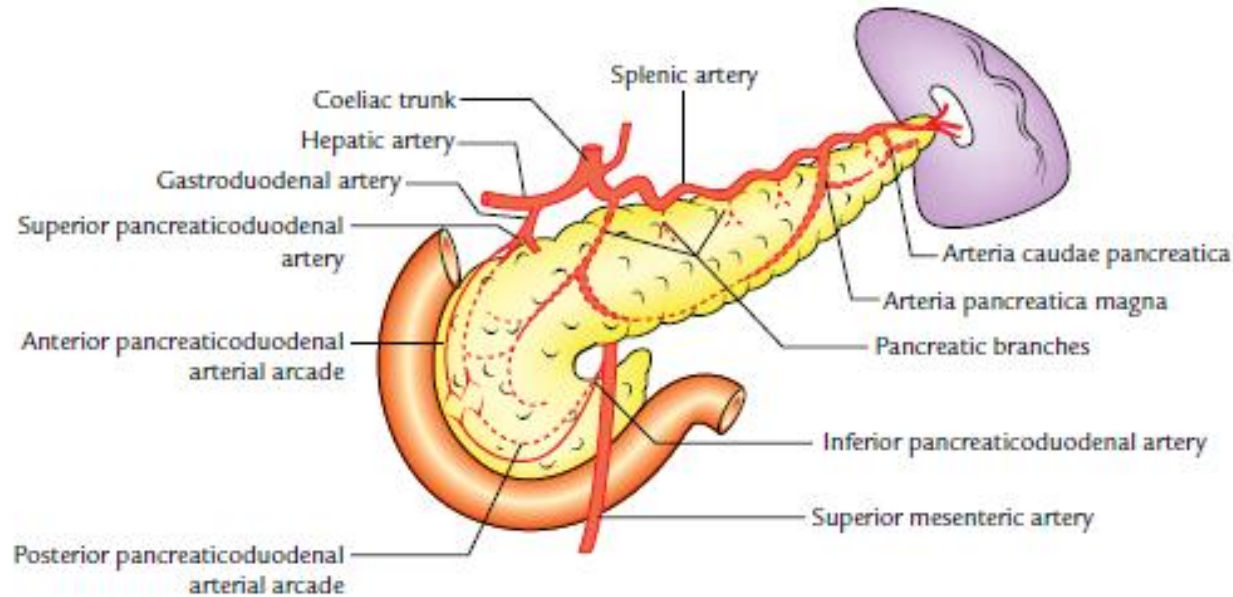


Fig. 9.21 Arterial supply of the pancreas.



بازگشت وریدی پانکراس

1. ورید پورت
2. ورید اسپلنیک

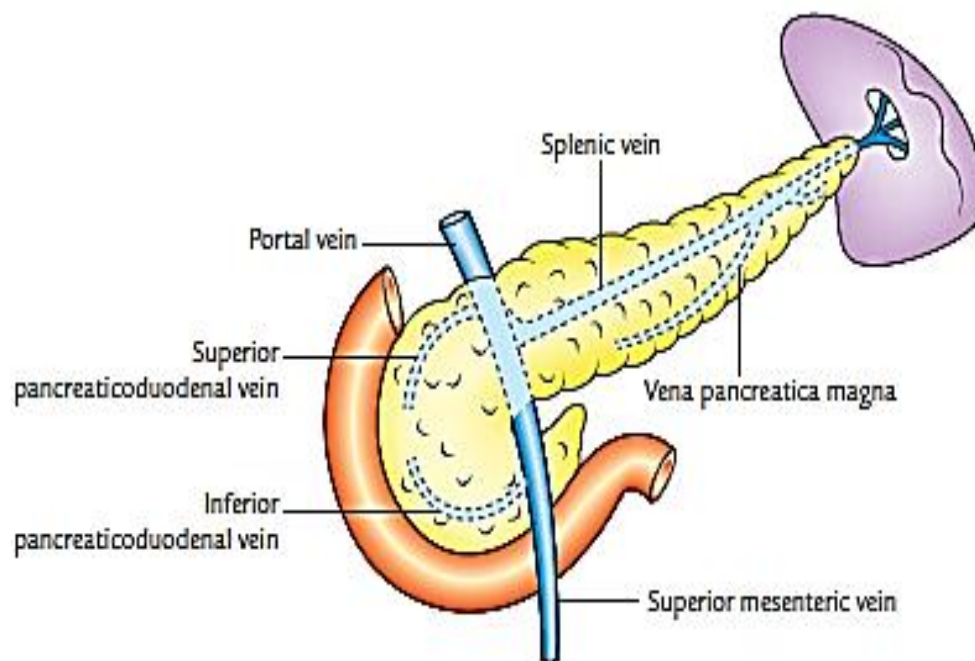


Fig. 9.22 Venous drainage of the pancreas.



عصب رسانی و درناژ لنفاوی

- سیستم سمپاتیک و پاراسمپاتیک
- عروق لنفی، مسیر شریانها را دنبال می کنند و به گره های لنفی پانکراتیکواسپلنیک، سیلیاک، سوپریور مزانتریک و پیلوریک وارد می شوند.

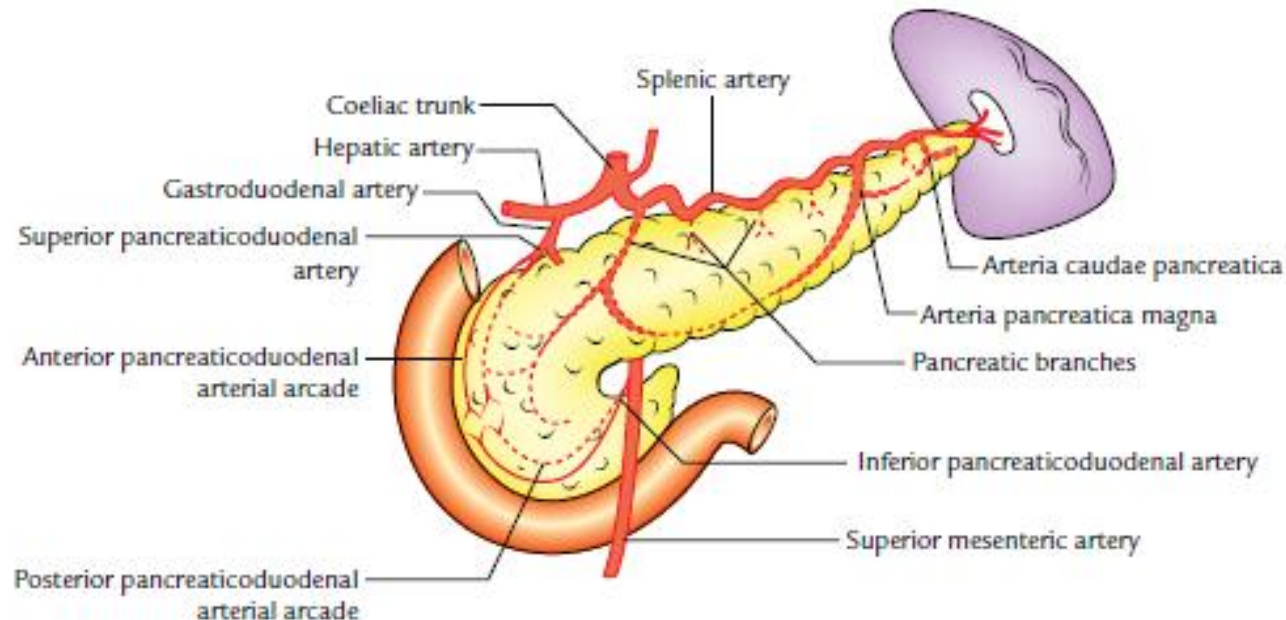
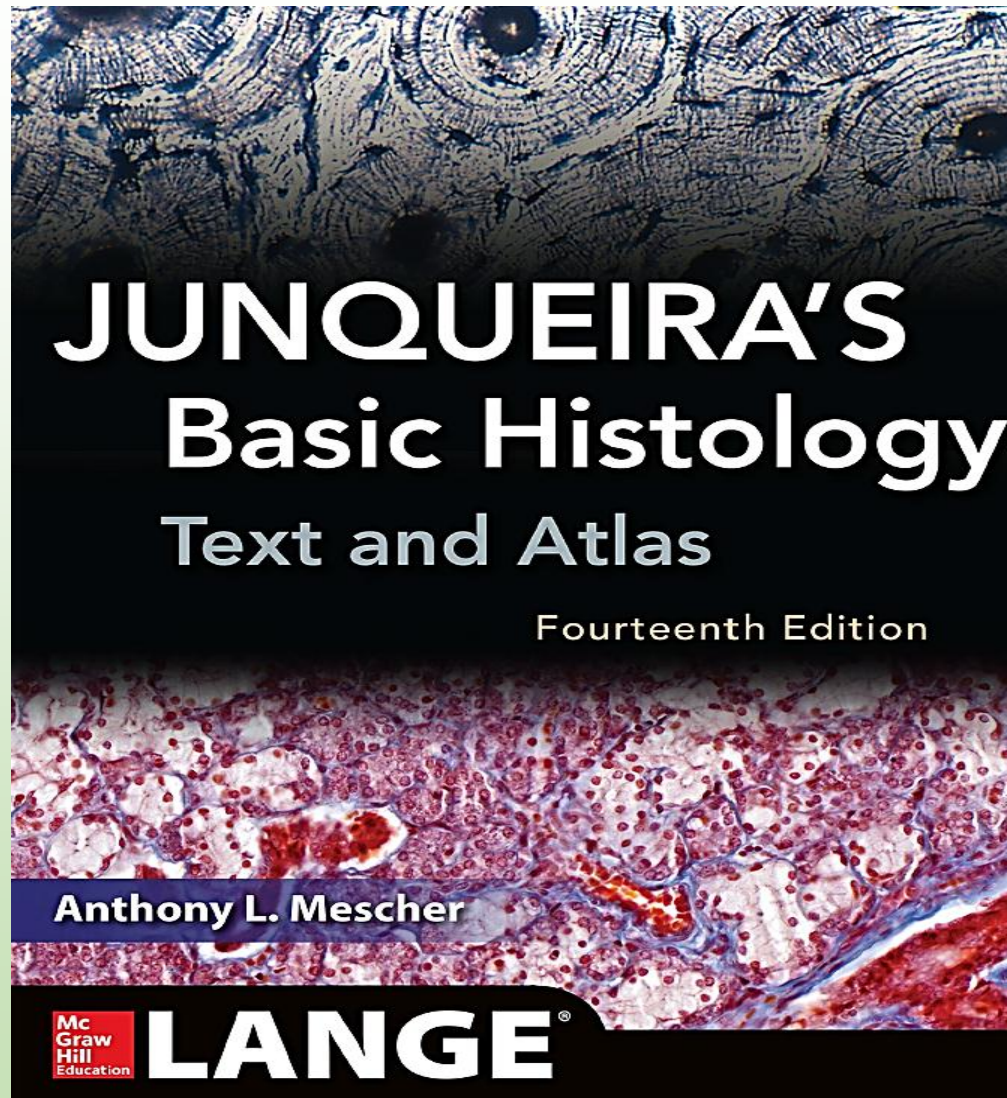


Fig. 9.21 Arterial supply of the pancreas.

جنین شناسی و بافت شناسی پانکراس

ارایه کننده:

سرکار خانم دکتر عاطفه شموسی
عضو محترم هیات علمی گروه تشریح

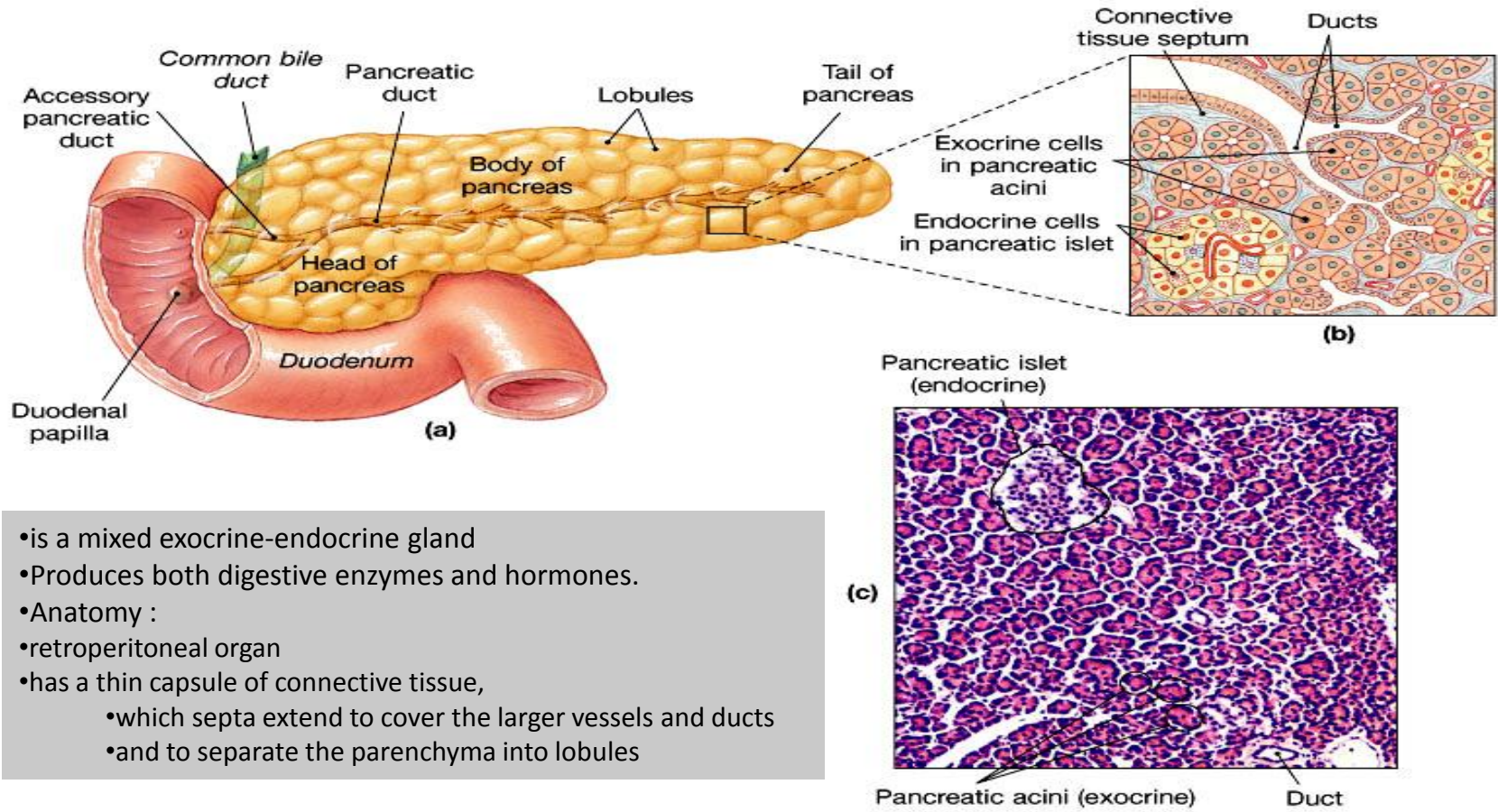




Pancreas histology



The Pancreas

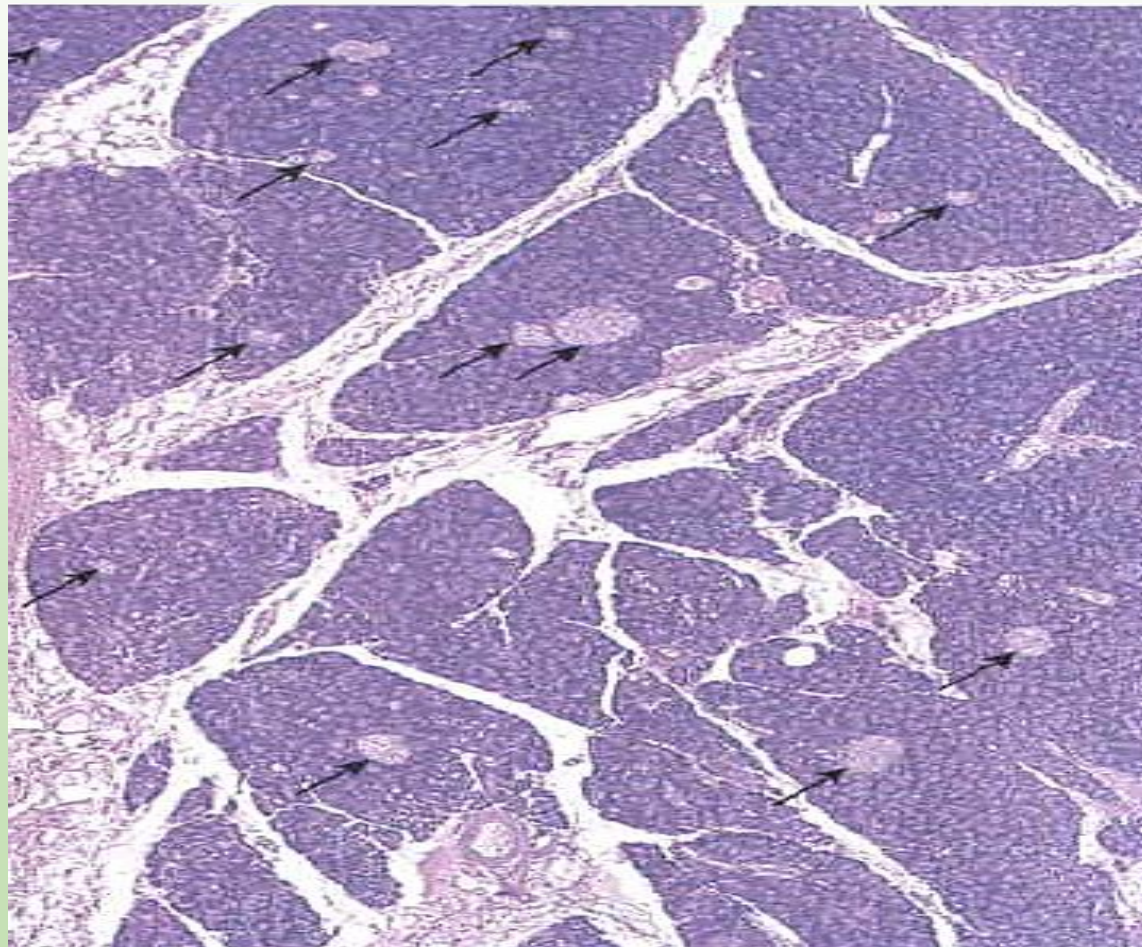


- is a mixed exocrine-endocrine gland
- Produces both digestive enzymes and hormones.
- Anatomy :
 - retroperitoneal organ
 - has a thin capsule of connective tissue,
 - which septa extend to cover the larger vessels and ducts
 - and to separate the parenchyma into lobules

Figure 24.18a-c



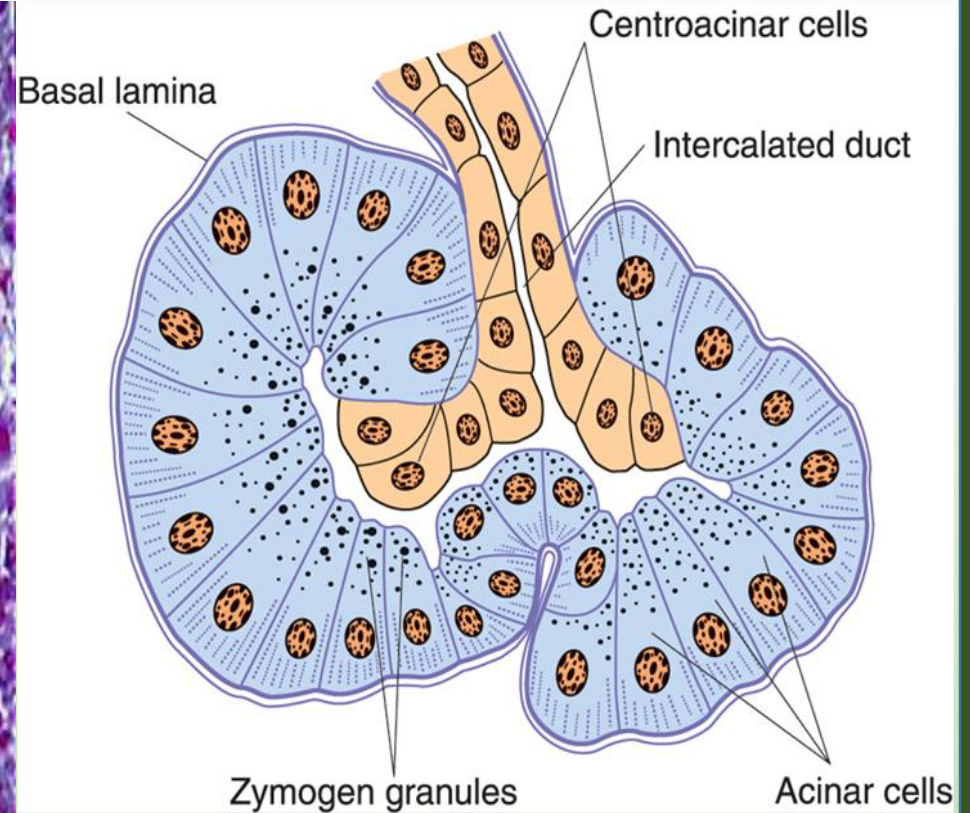
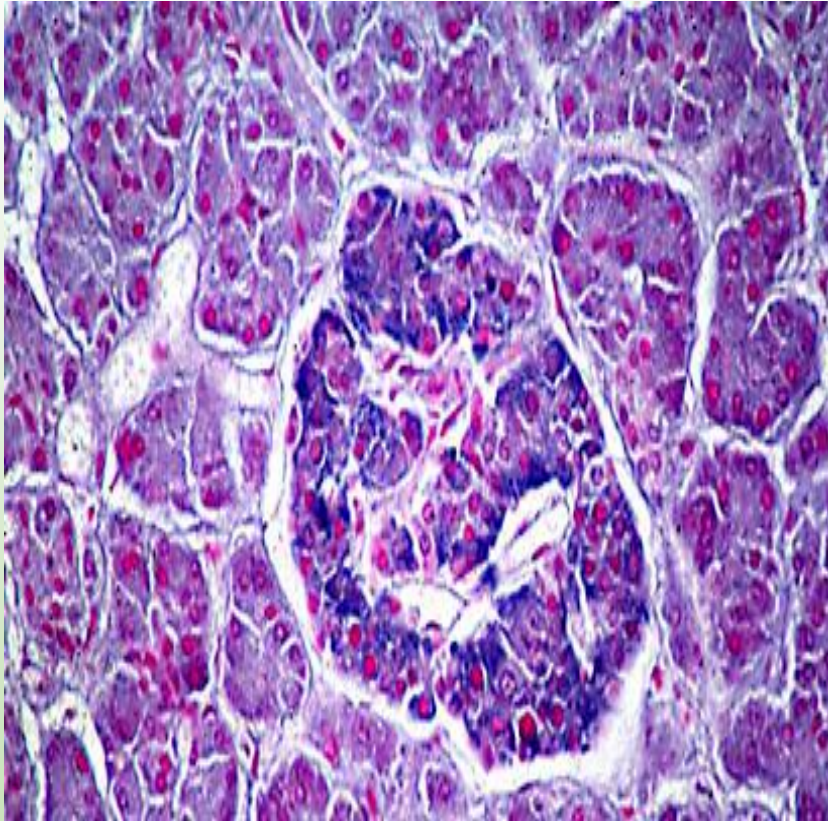
FIGURE 18.23 • Photomicrograph of the pancreas. This H&E-stained specimen shows a number of pancreatic lobules separated by connective tissue septa that are continuous with the thin surrounding capsule of the gland. The pancreatic lobules consist largely of the exocrine acini and their intralobular duct system. Most of the lobules exhibit small, round, lighter-staining profiles, which are the islets of Langerhans (*arrows*). Adjacent to the lobules, at the lower left, is a large interlobular duct that serves the exocrine pancreas. $\times 25$.





- In basal lamina:
 - Reticular fibers

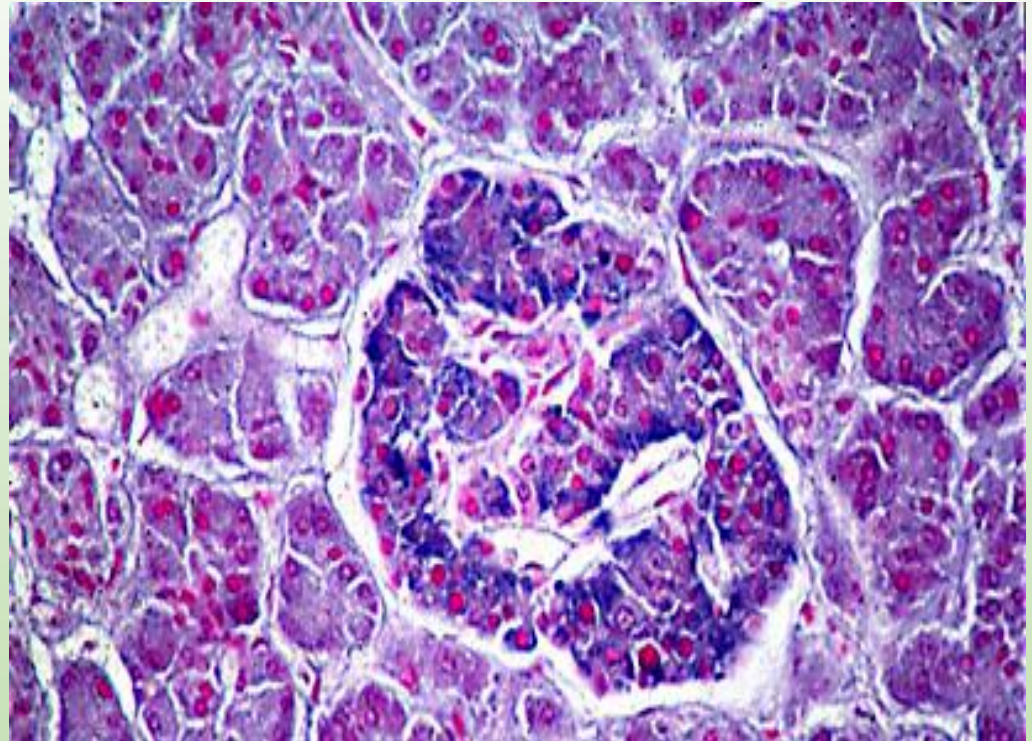
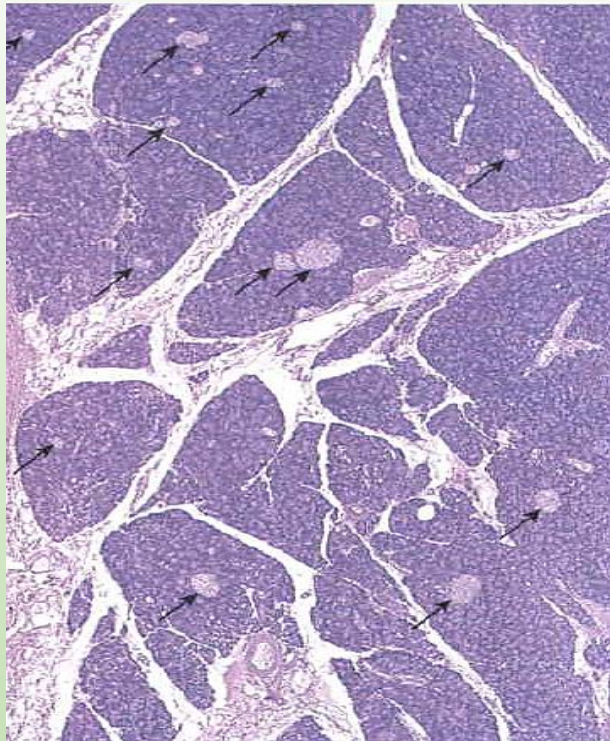
capillary •





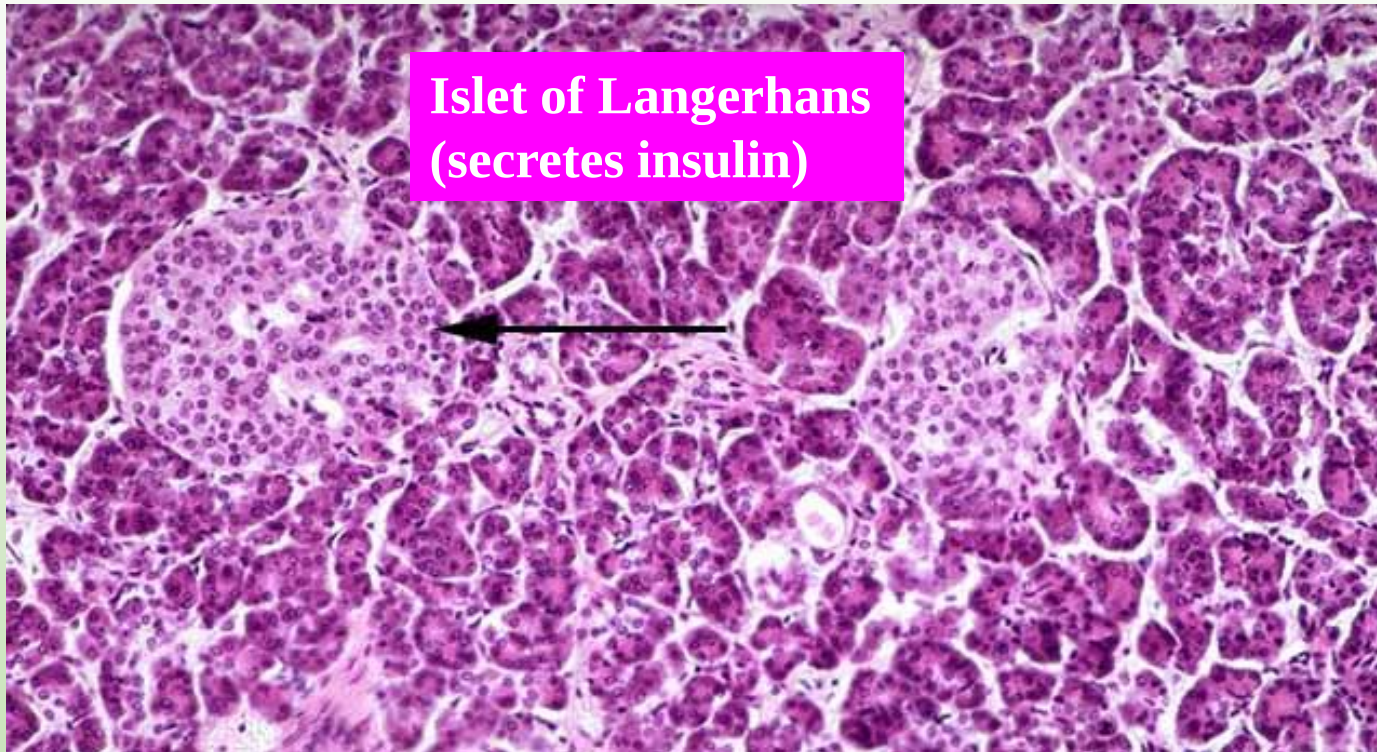
pancreatic islets (islets of Langerhans)

- similar to enter endocrine cells
- variously sized clusters





Endocrine part of pancreas





exocrine part of pancreas

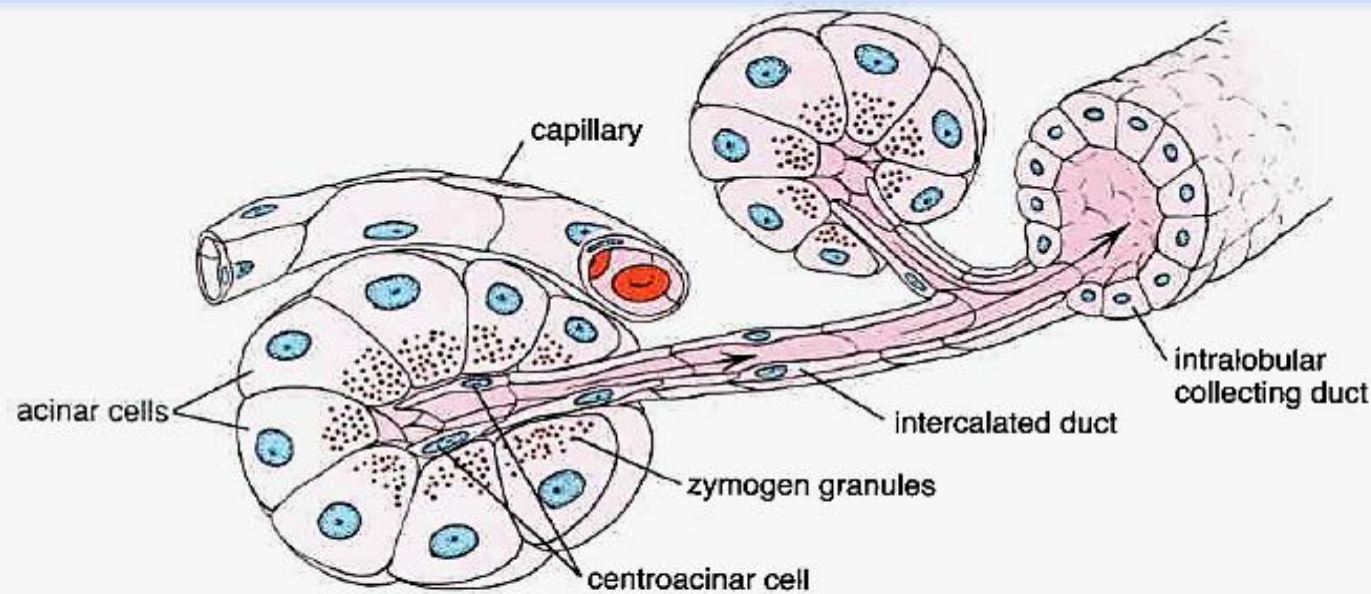
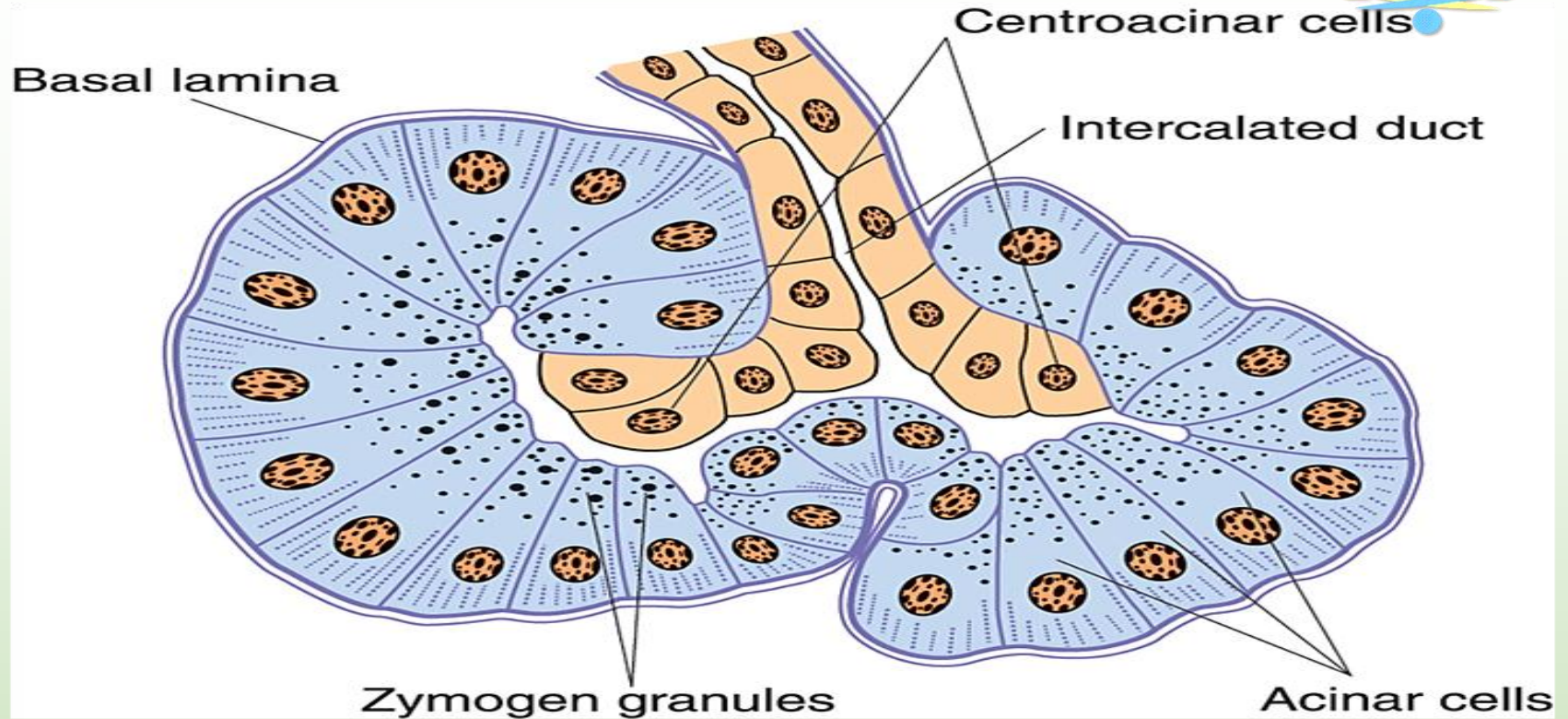
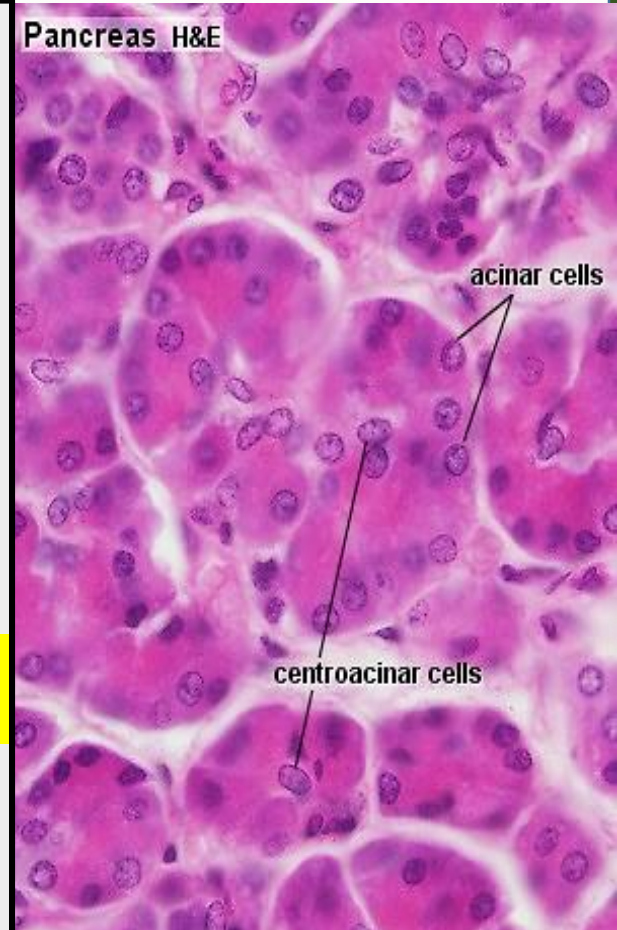
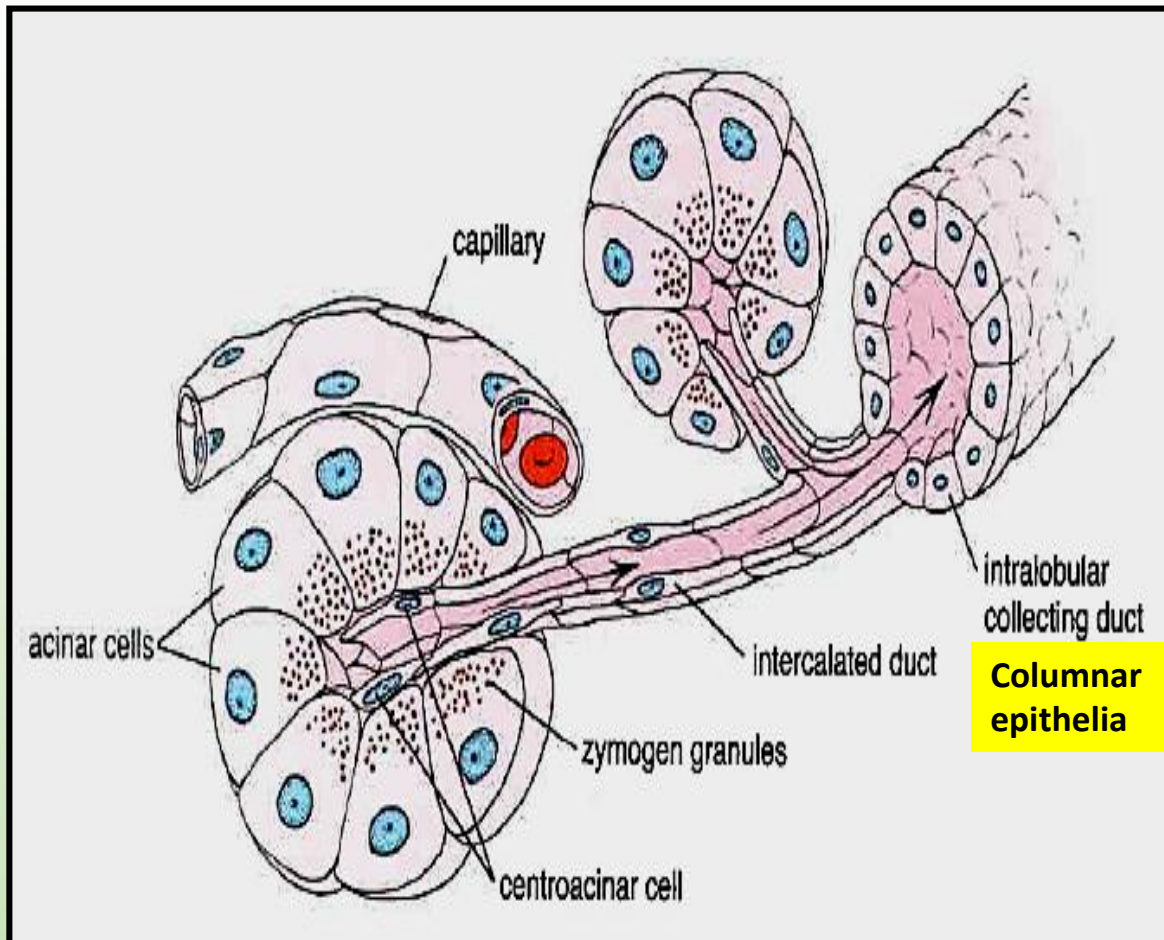


FIGURE 18.20 • Pancreatic acinus and its duct system. **a.** In this photomicrograph of a thin, H&E-stained plastic section, an intercalated duct can be seen beginning within a pancreatic acinus. The cells forming the duct within the acinus are the centroacinar cells. The eosinophilic zymogen granules are clearly seen in the apical cytoplasm of the parenchymal cells. $\times 860$. **b.** In this schematic diagram, observe the beginning of the intercalated duct. Note the location and shapes of the centroacinar cells within the acinus. They represent the initial lining of the intercalated duct, which drains into an intralobular collecting duct.

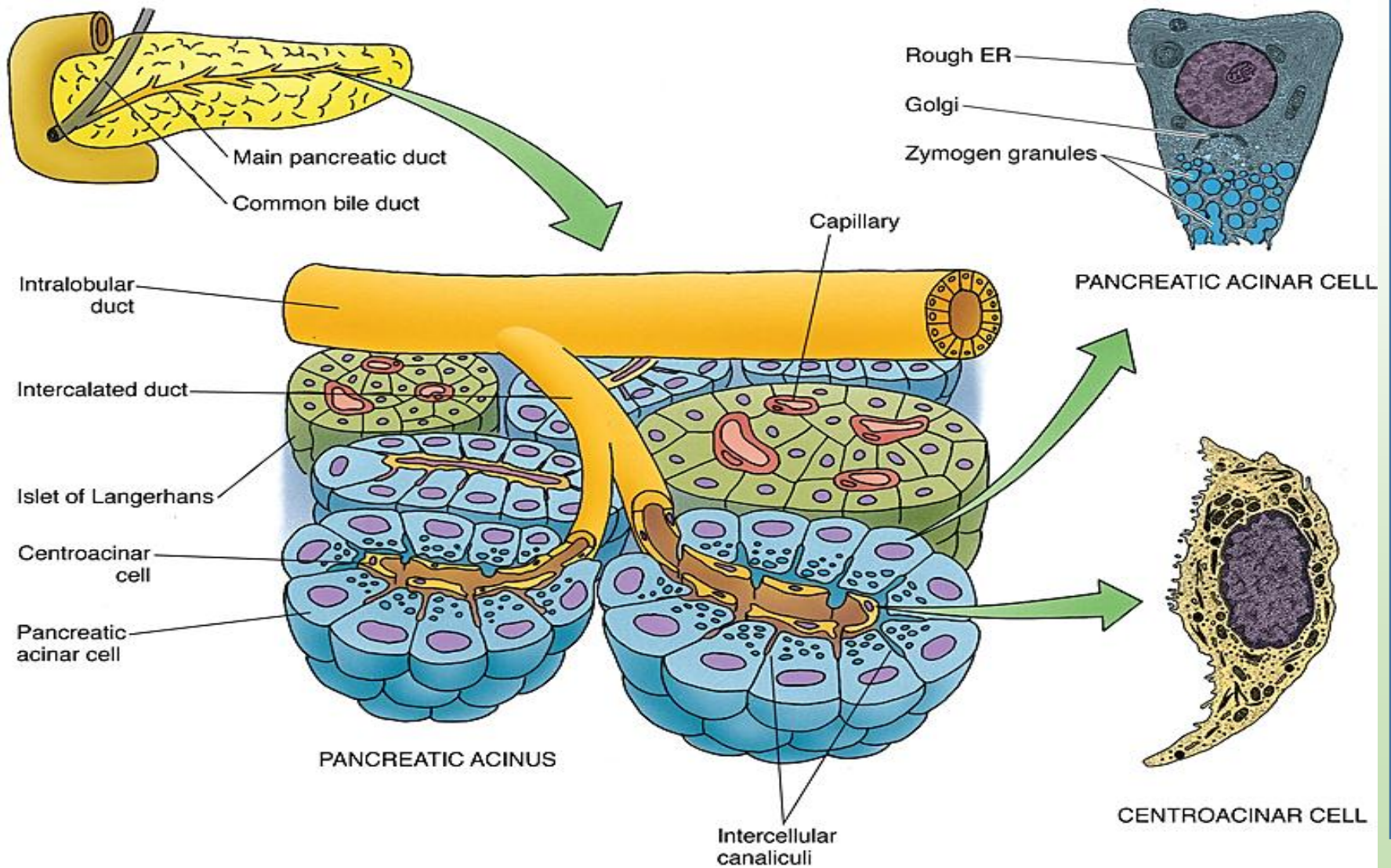
- Is larger than endocrine part
- resembles the parotid gland histologically but There is not striated duct in pancreas



- a very small lumen, without myoepithelial cells
- The acinar cells are
 - polarized,
 - with round basal nuclei,
 - and numerous zymogen granules apically,
 - typical of protein-secreting cells

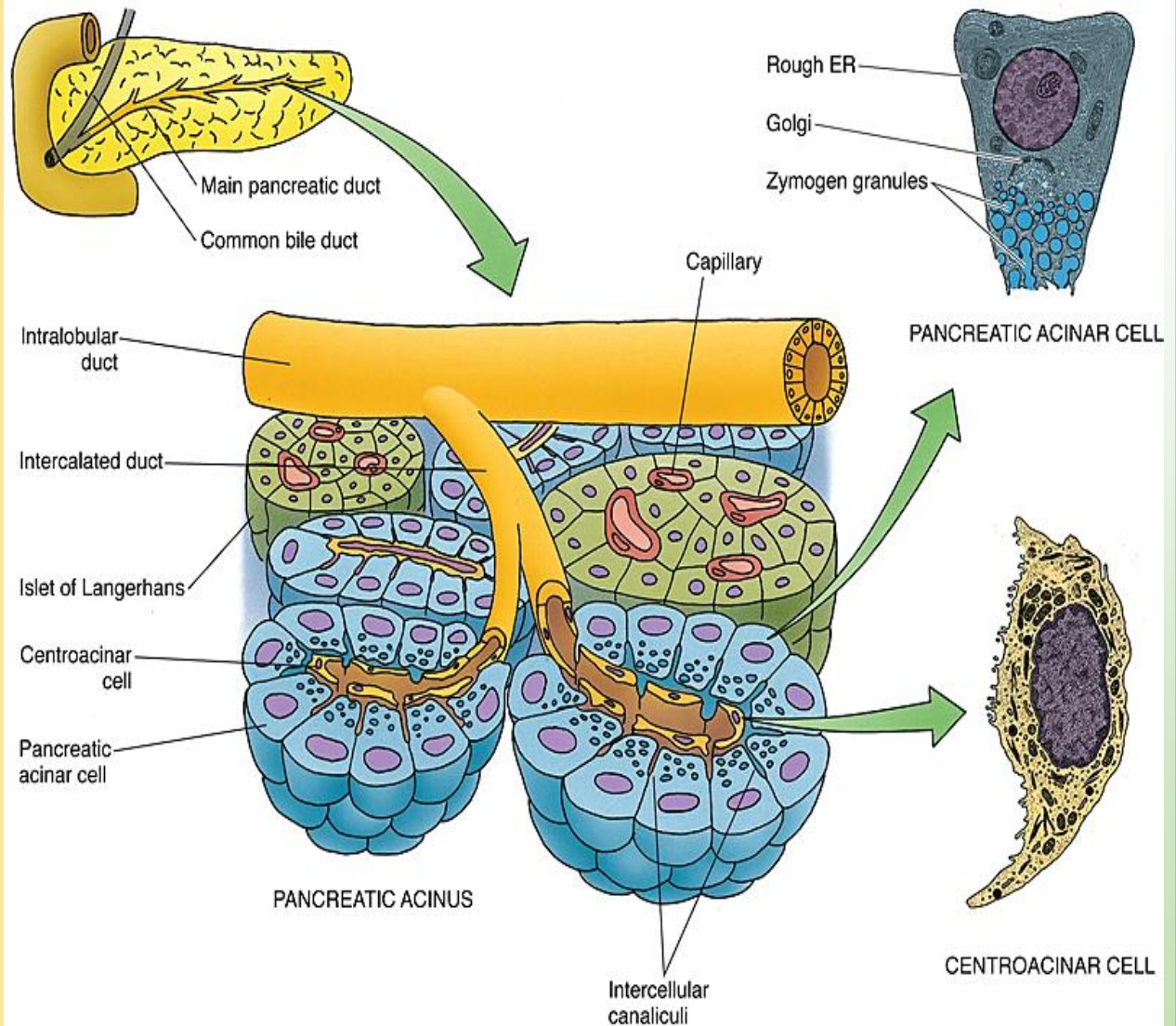


- short **intercalated duct** of simple squamous or low cuboidal epithelium
- pale-staining **centroacinar cells**



- The exocrine pancreas secretes approximately 1.5 L of alkaline pancreatic juice per day.

- HCO_3^- secreted by the centroacinar and intercalated duct cells





Exocrine secretion in Pancreas

pancreatic **amylase**

Starch $\longrightarrow$ maltose

lipase

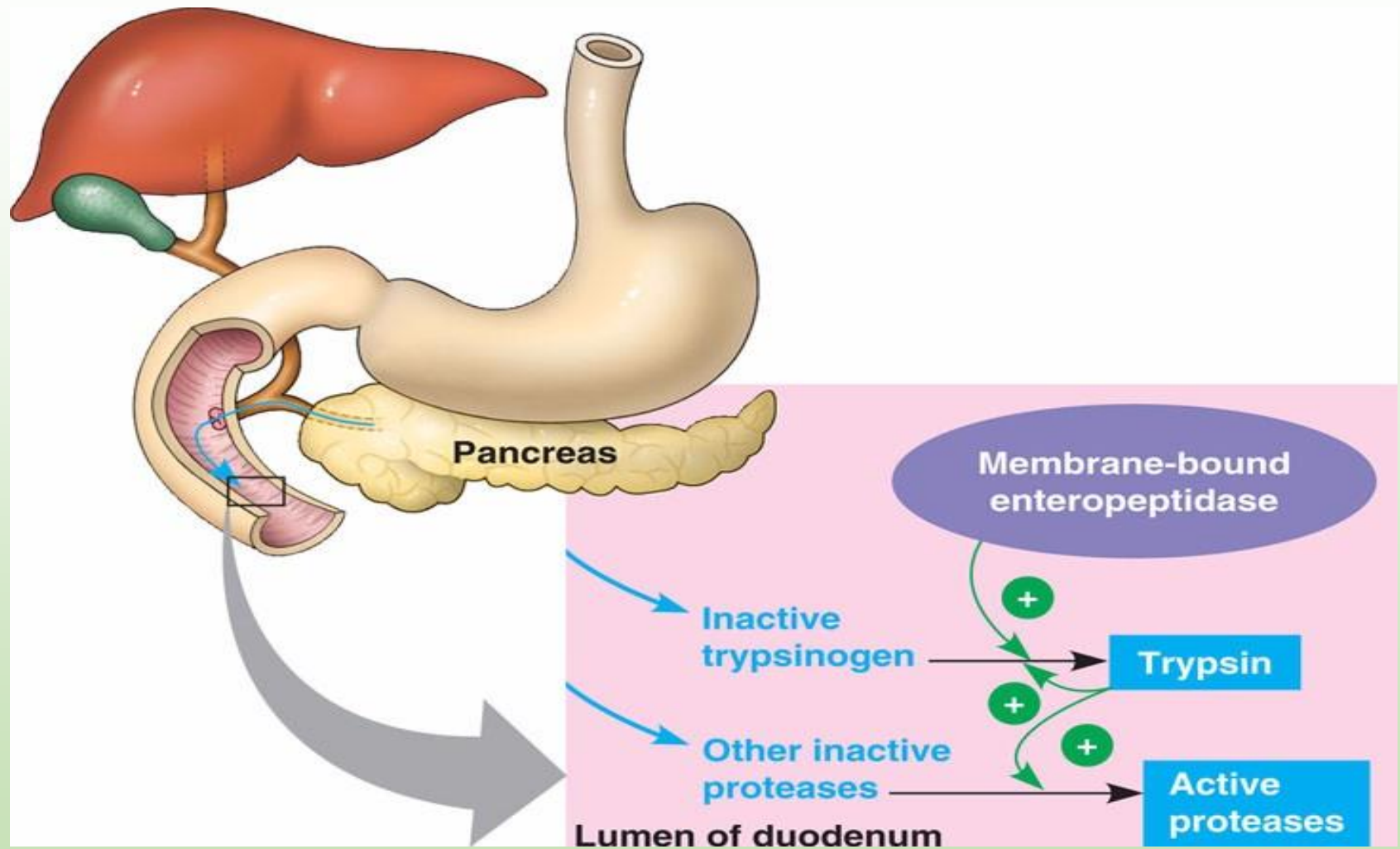
Lipids $\longrightarrow$ fatty acids + monoglycerol

proteases (are inactive **zymogens**) (trypsinogen, chymotrypsinogen, proelastase, kallikreinogen, and procarboxipeptidases)

Proteins & polypeptides $\longrightarrow$ small peptides
tri & dipeptides

nucleases – digest RNA & DNA

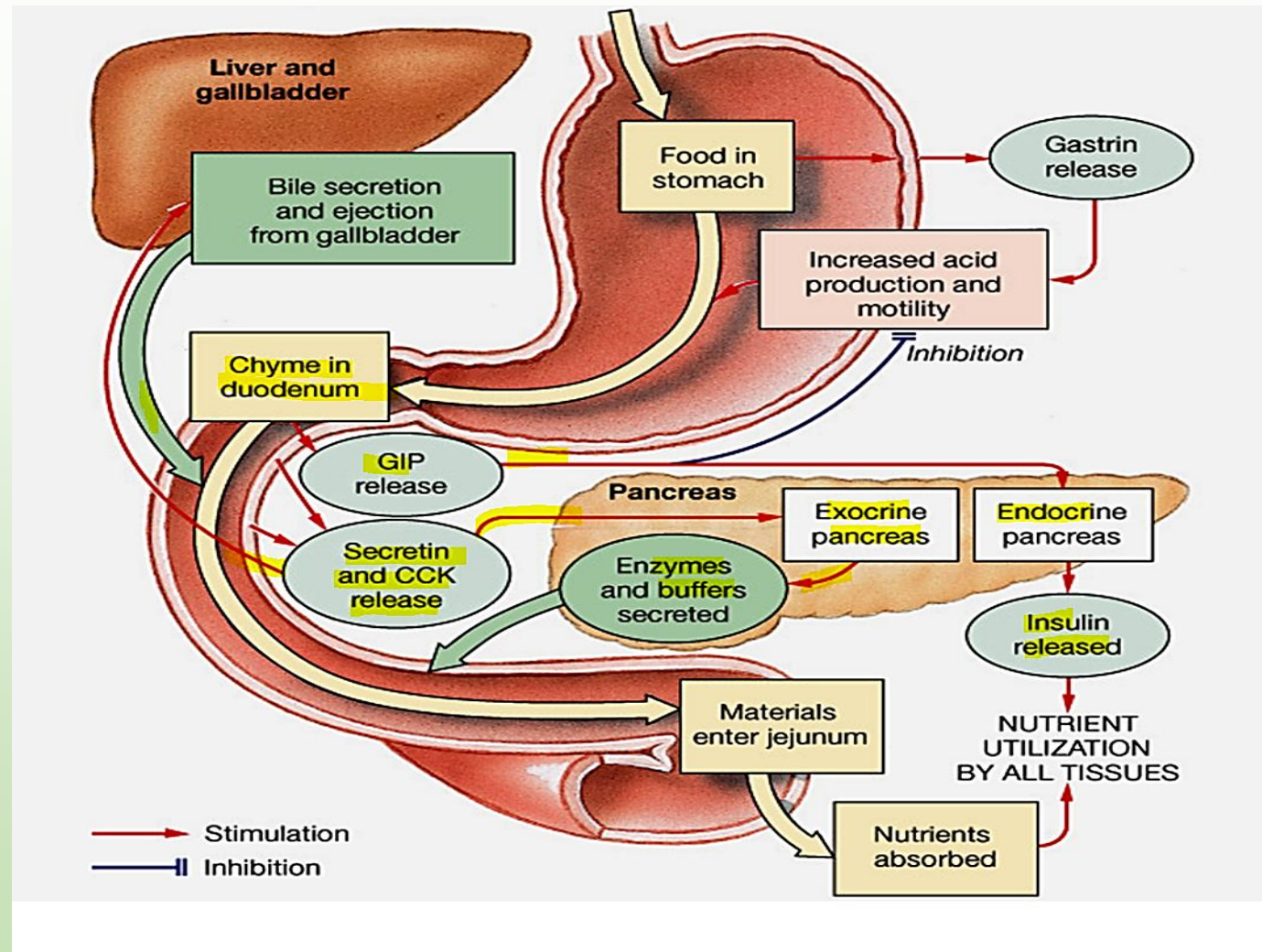
sodium bicarbonate – neutralizes acidic chyme because enzymes
in small intestine need an alkaline pH





Intestinal Hormones control secretion of pancreas

- **Secretin**
 - Released when pH falls in duodenum
 - Occurs when chyme enters duodenum
 - Primary effect is to increase secretion of bile and buffers by liver and pancreas
- **Cholecystokinin (CCK)**
 - Secreted when chyme enters duodenum
 - Targets:
 - Pancreas: accelerates production and secretion of all types digestive enzymes
 - Gallbladder: causes ejection of bile into duodenum
- **Gastric Inhibitory Peptide (GIP)**
 - Secreted when fats and carbohydrates enter small intestine
 - Inhibits gastric activity and causes release of insulin from pancreas (islets of Langerhans)





»» MEDICAL APPLICATION

Pancreatic cancer, which is usually a carcinoma of duct cells, can arise anywhere in the gland but occurs most often in the head of the organ near the duodenum. The tumor is usually asymptomatic until growth and metastasis are well advanced, leading to the low rate of early detection and subsequent high rate of mortality. Metastasis may be facilitated by the relatively sparse connective tissue around the ducts and vasculature of the pancreas.



>> MEDICAL APPLICATION

In **acute pancreatitis**, the proenzymes may be activated and digest pancreatic tissues, leading to very serious complications. Possible causes include infection, gallstones, alcoholism, drugs, and trauma. **Chronic pancreatitis** can produce progressive fibrosis and loss of pancreatic function.



بیوشیمی غده پانکراس

ارایه کننده:

سرکار خانم دکتر سرور شجاعیان
عضو محترم هیات علمی گروه بیوشیمی، ژنتیک، تغذیه و ایمنولوژی

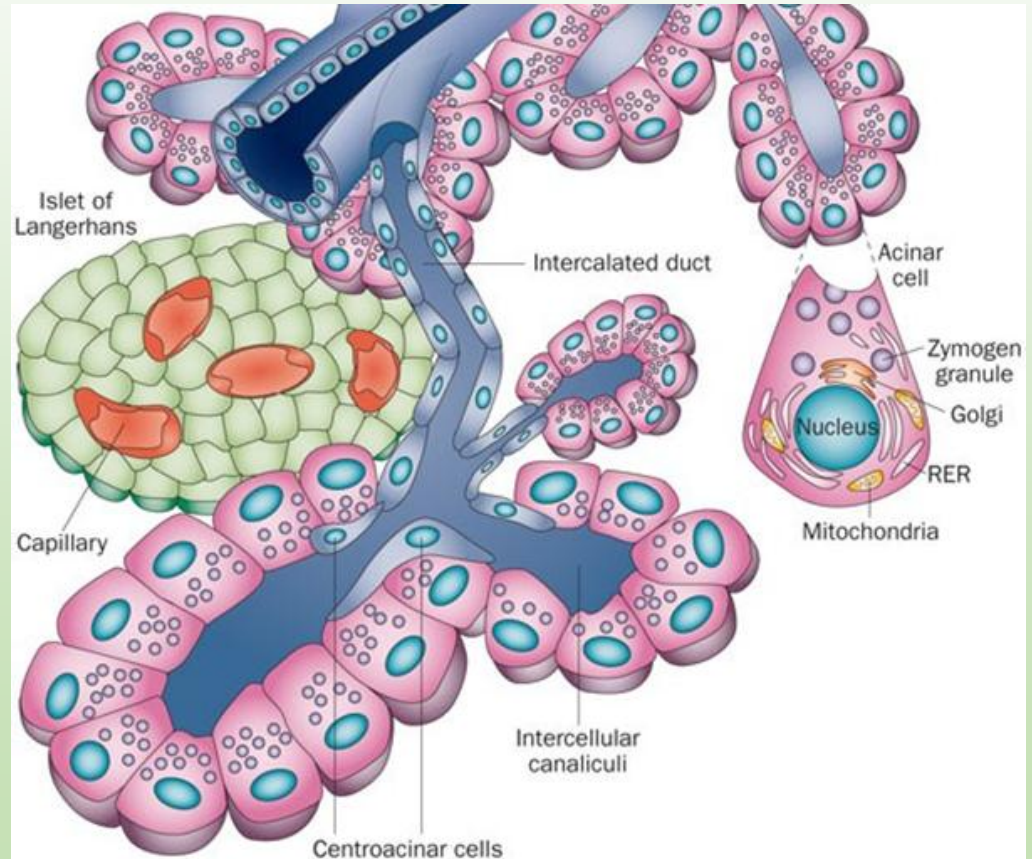
Pancreatic Acini

➤ Exocrine:

- >98% of the gland
- Enzyme-rich juice Production

➤ Endocrine:

- 1-2% of the gland
- Pancreatic hormones



Exocrine Pancreas

❓ Enzyme-rich juice Production

➤ ~1.5 L/day, PH=8.0

❓ Enzyme-rich juice ingredient

➤ **Ions:** HCO_3^- (113 meq/L), Cl , SO_4 , HPO_4 , Na, K, Ca, Mg

➤ **Digestive enzymes** (95% of protein in juice)

➤ Enzymes falls by as little as 10%

Nutrition problems

*Intestinal juice
*Pancreatic juice
*Bile juice

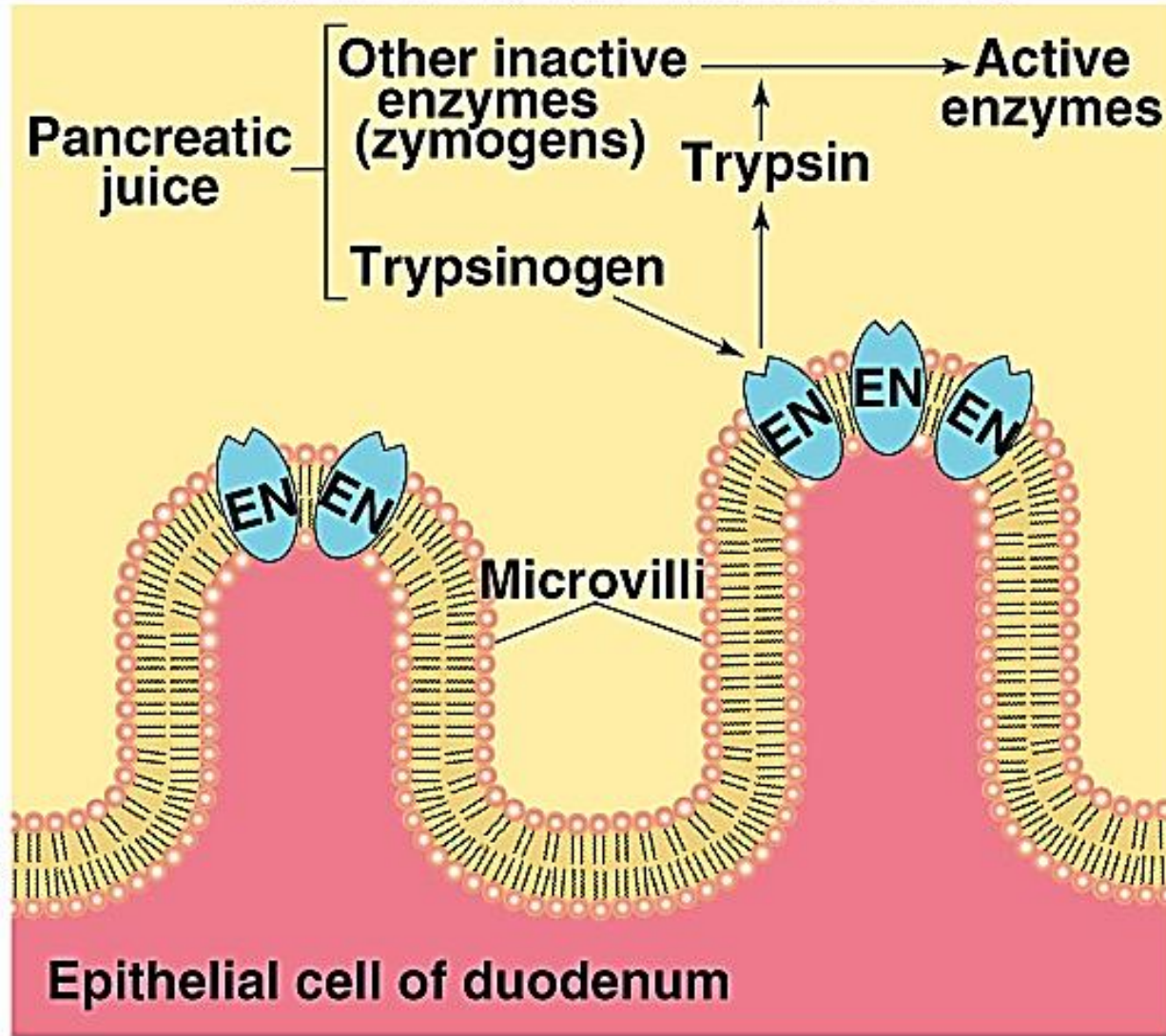
Neutralize gastric acid
(pH 6.0-7.0)

Pancreatic enzymes

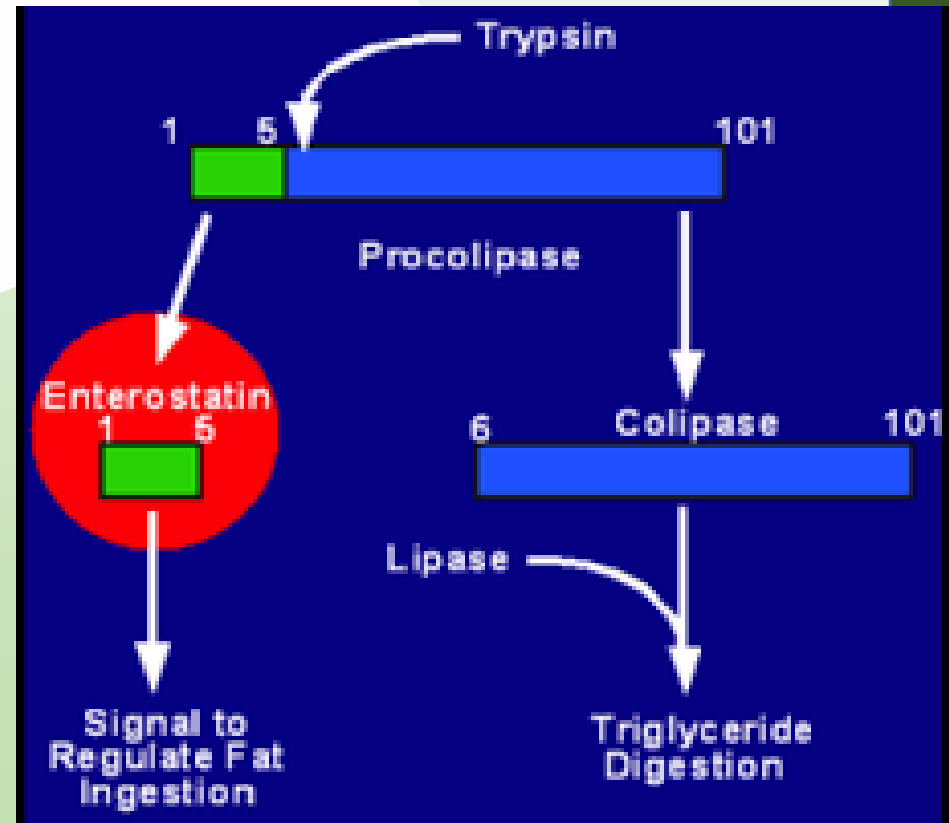
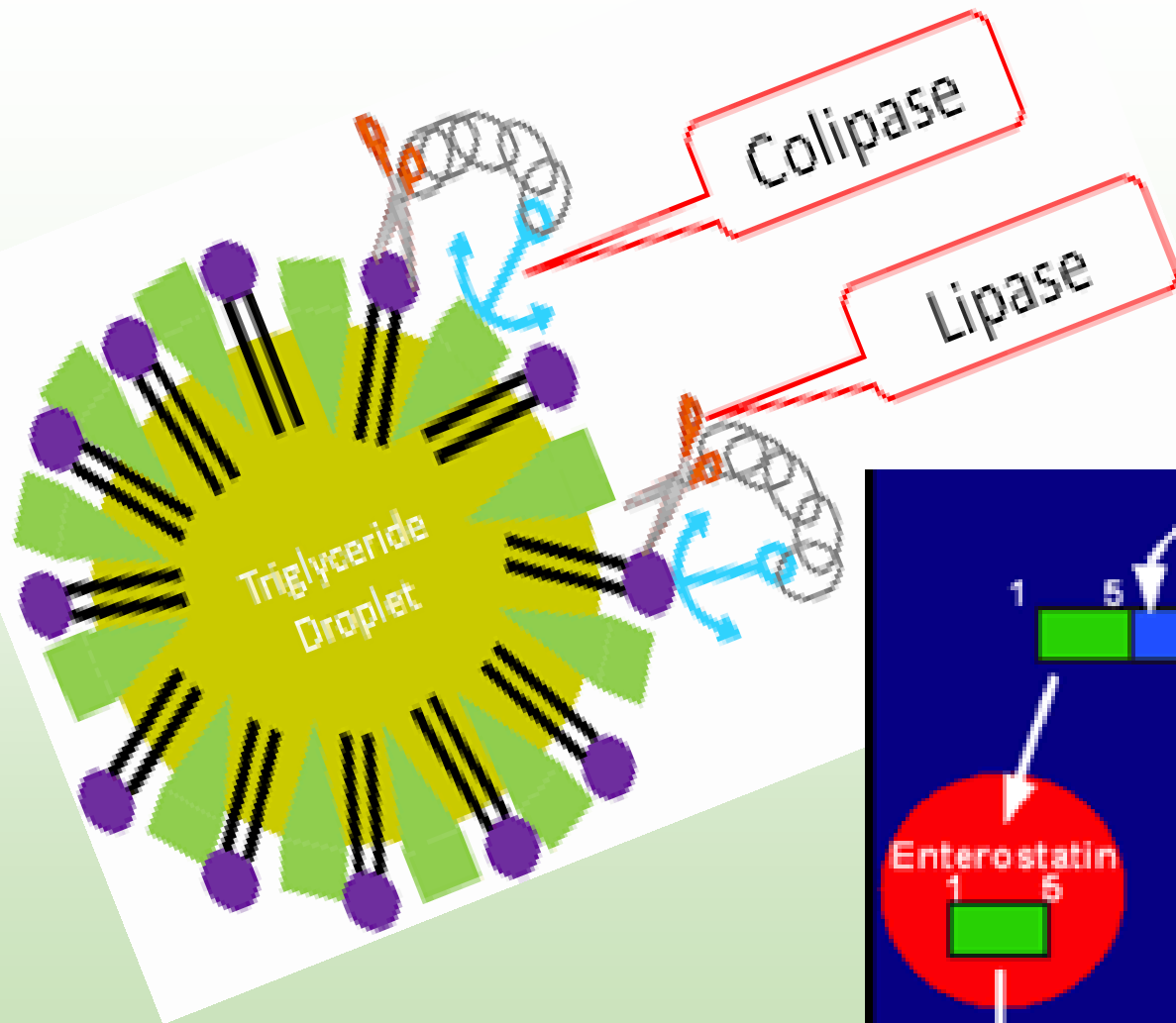
Enzyme	Action
Trypsin	Cleaves internal peptide bonds
Chymotrypsin	Cleaves internal peptide bonds
Elastase	Cleaves internal peptide bonds
Carboxypeptidase	Cleaves last amino acid from carboxyl-terminal end of polypeptide
Phospholipase	Cleaves fatty acids from phospholipids such as lecithin
Lipase	Cleaves fatty acids from glycerol
Amylase	Digests starch to maltose and short chains of glucose molecules
Cholesterol esterase	Releases cholesterol from its bonds with other molecules
Ribonuclease	Cleaves RNA to form short chains
Deoxyribonuclease	Cleaves DNA to form short chains

Pancreatic/Brush border enzymes Collaboration

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



Pancreatic/Brush border enzymes Collaboration



Endocrine Pancreas

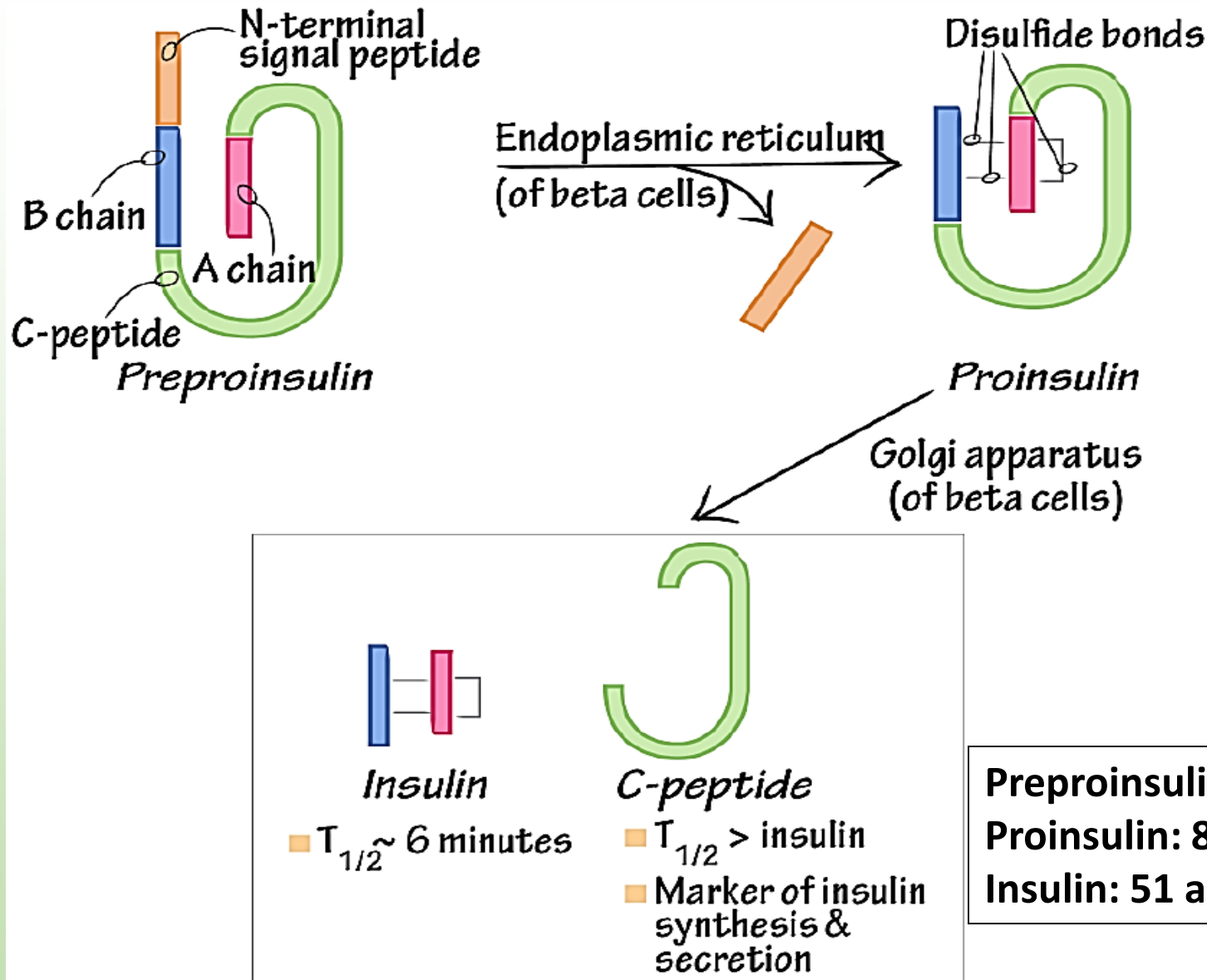
➤ Endocrine:

- 1-2% of the gland
- Pancreatic hormones

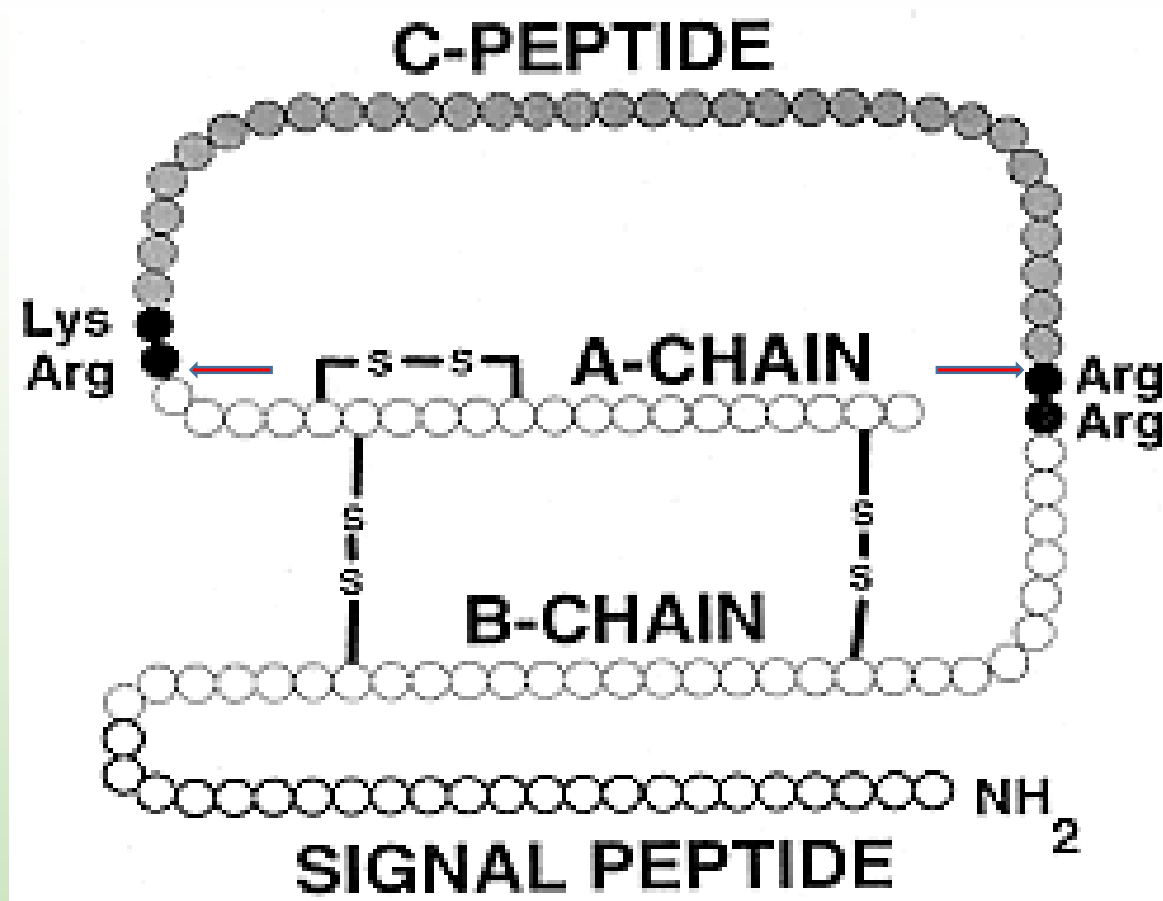
Cells type*	α (A) cells (20%)	β (B) cells (70%)	δ (D) cells (5%)	PP (F) cells (5%)
Hormone	Glucagon**	Insulin**	Somatostatin	pancreatic polypeptide (PP)

- **** The most important hormones that are secreted from pancreas.**

Insulin Structure



Abnormal Insulin Molecules



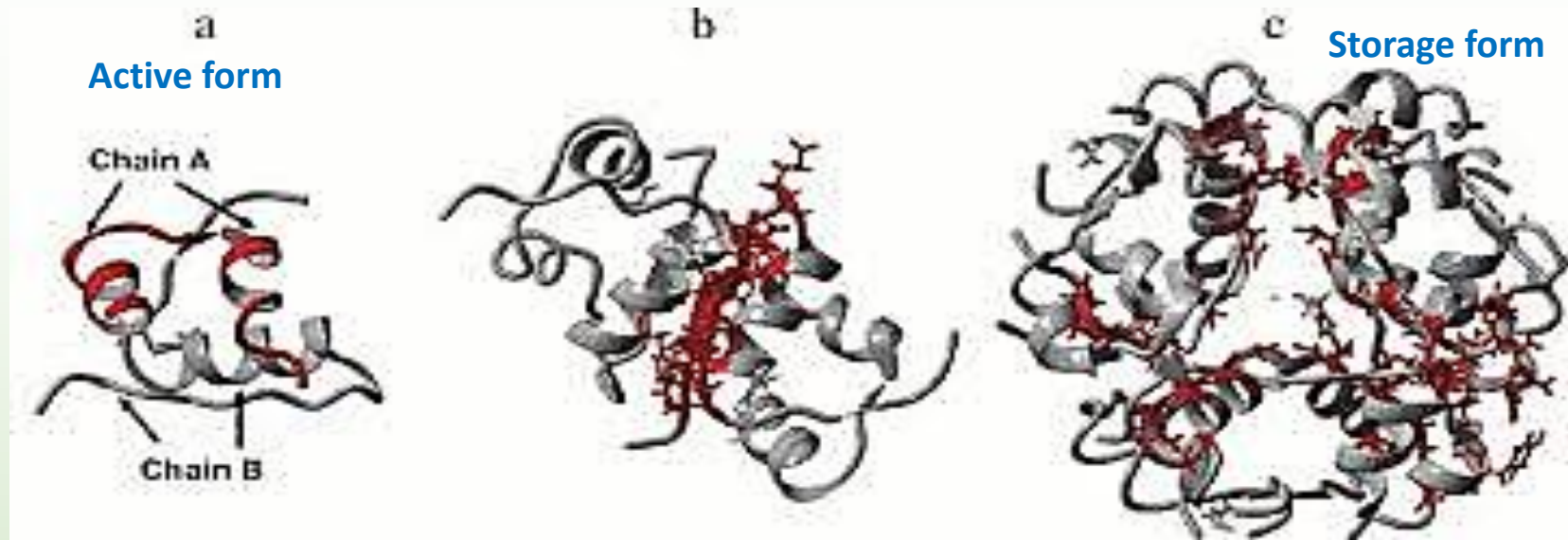
Mutations:

-B₂₄: Phe → Ser

-B₂₅: Leu → Phe

-A: Lys-Arg → Lys-X

3-D Insulin Structure



Monomeric insulin (1926)

**Dimeric insulin
(Hydrophobic Interaction)**

Zinc-containing hexameric insulin

Insulin concentration $\uparrow$

10 mM Zn^{++} , pH ~ 6.0

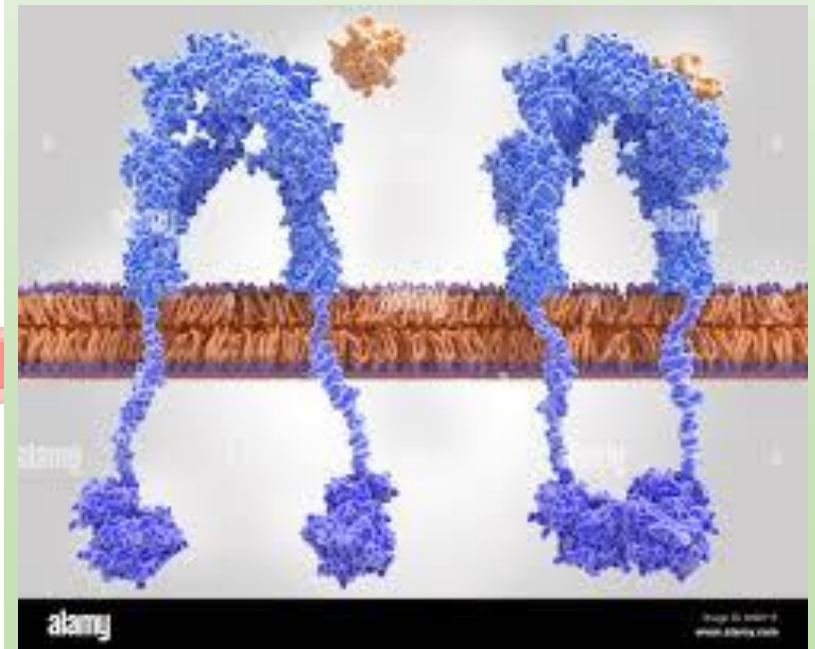
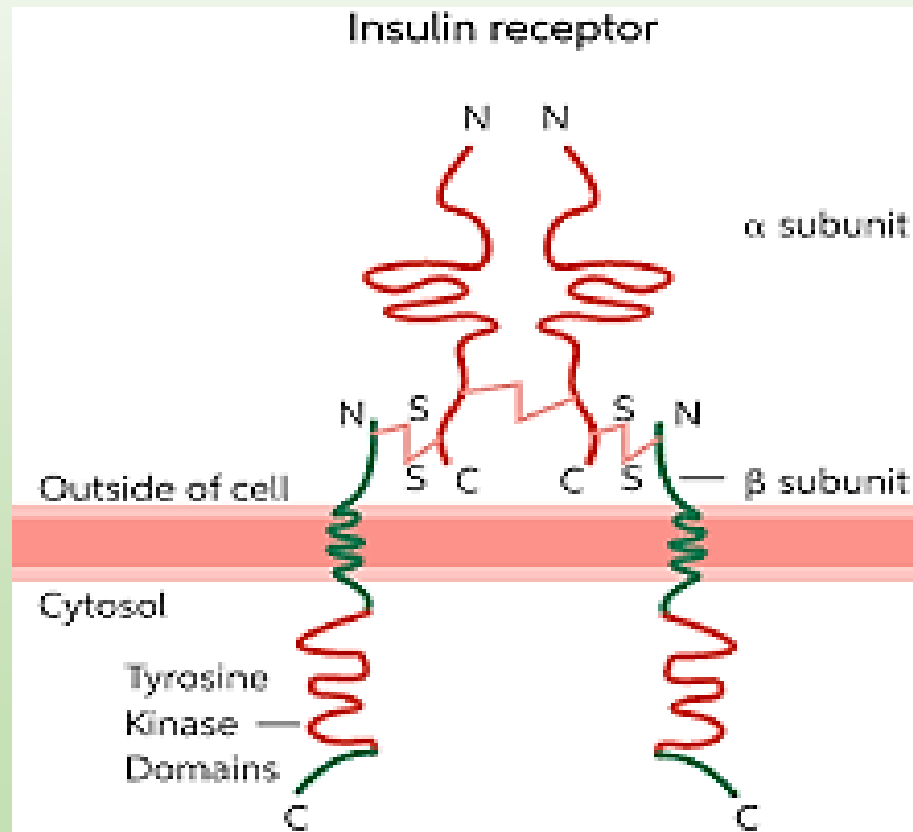


Secretion from the β -cell and diffusion into the blood favors the insulin dissociation into its monomeric form

Early Effects /Late Effects of Insulin

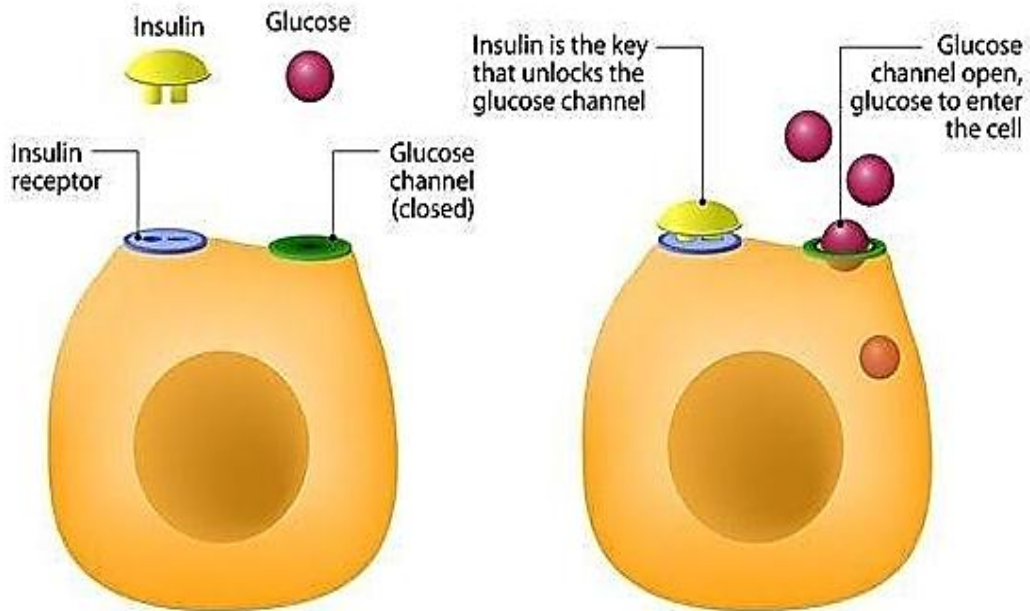
Early Effects: Cell Intake, Protein Phosphorylation, Enzyme Activity

Late Effects: DNA Synthesis, RNA Synthesis, Protein Synthesis, Cell Proliferation

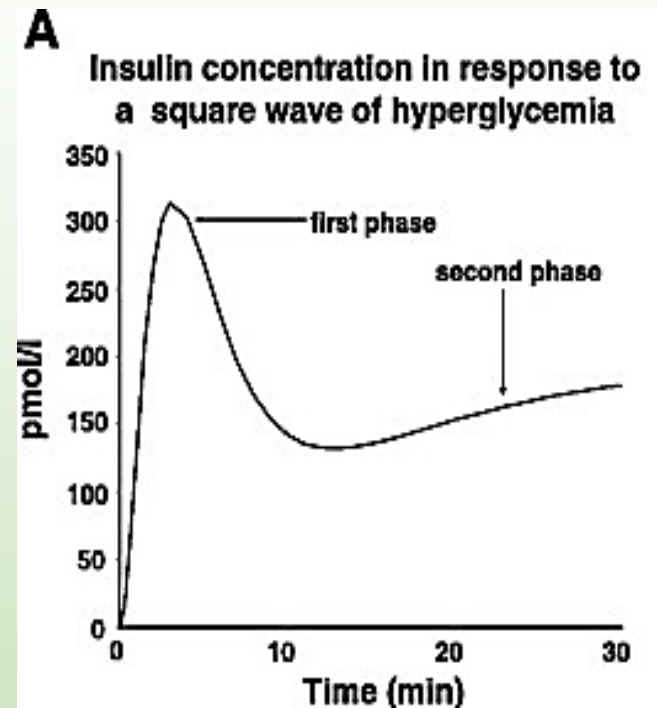


Effect of Insulin on Carbohydrate Metabolism

- Decreased blood Glucose

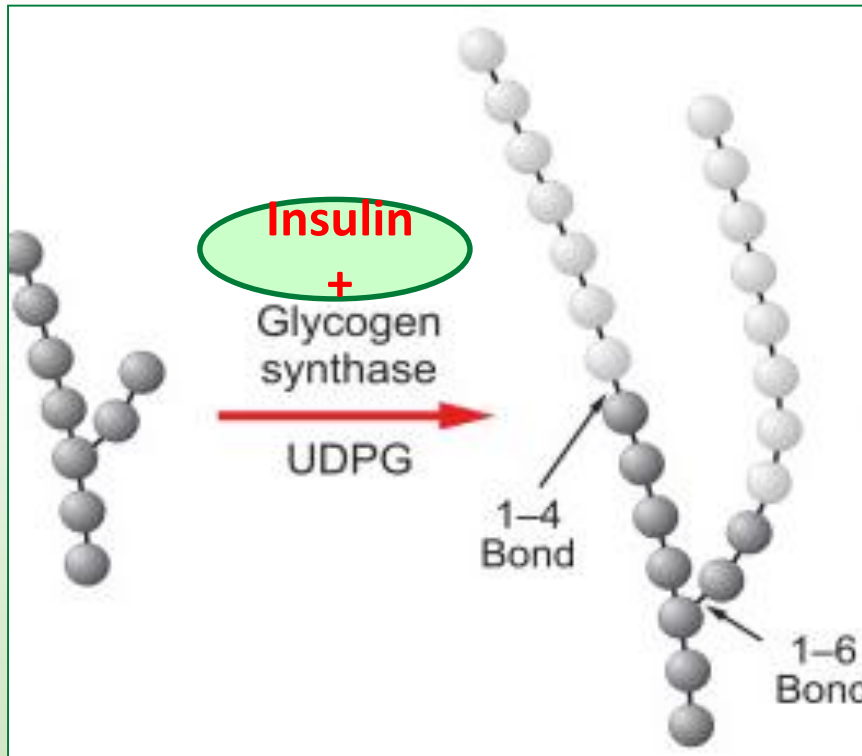


Increased activity of glucose ■ transporters. Moves glucose into cells.



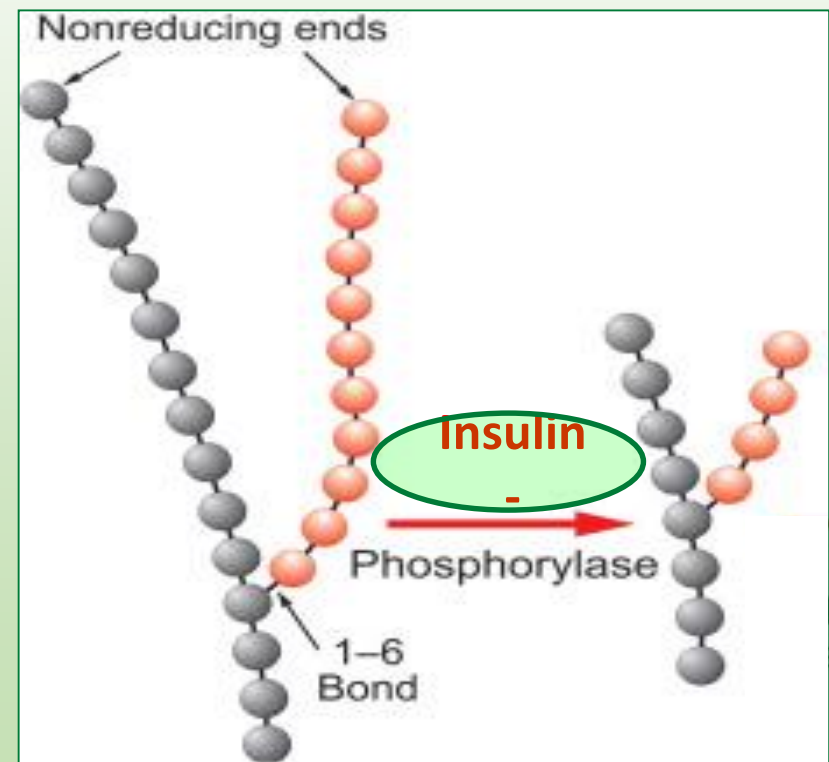
Effect of Insulin on Carbohydrate Metabolism

- Stimulates glycogenesis



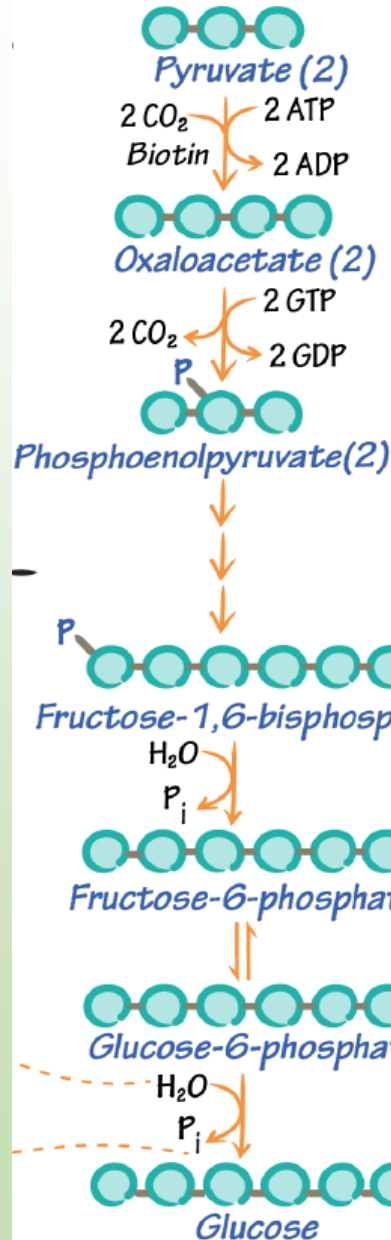
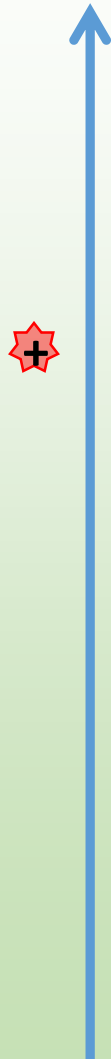
(Liver, Muscle)

- Inhibits glycogenolysis

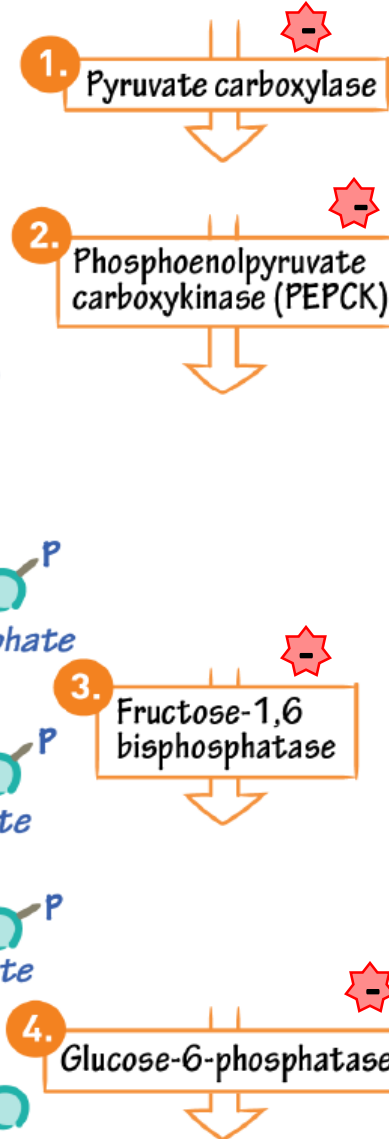


Effect of Insulin on Carbohydrate Metabolism

- Induce Glycolysis



- Inhibit Gluconeogenesis

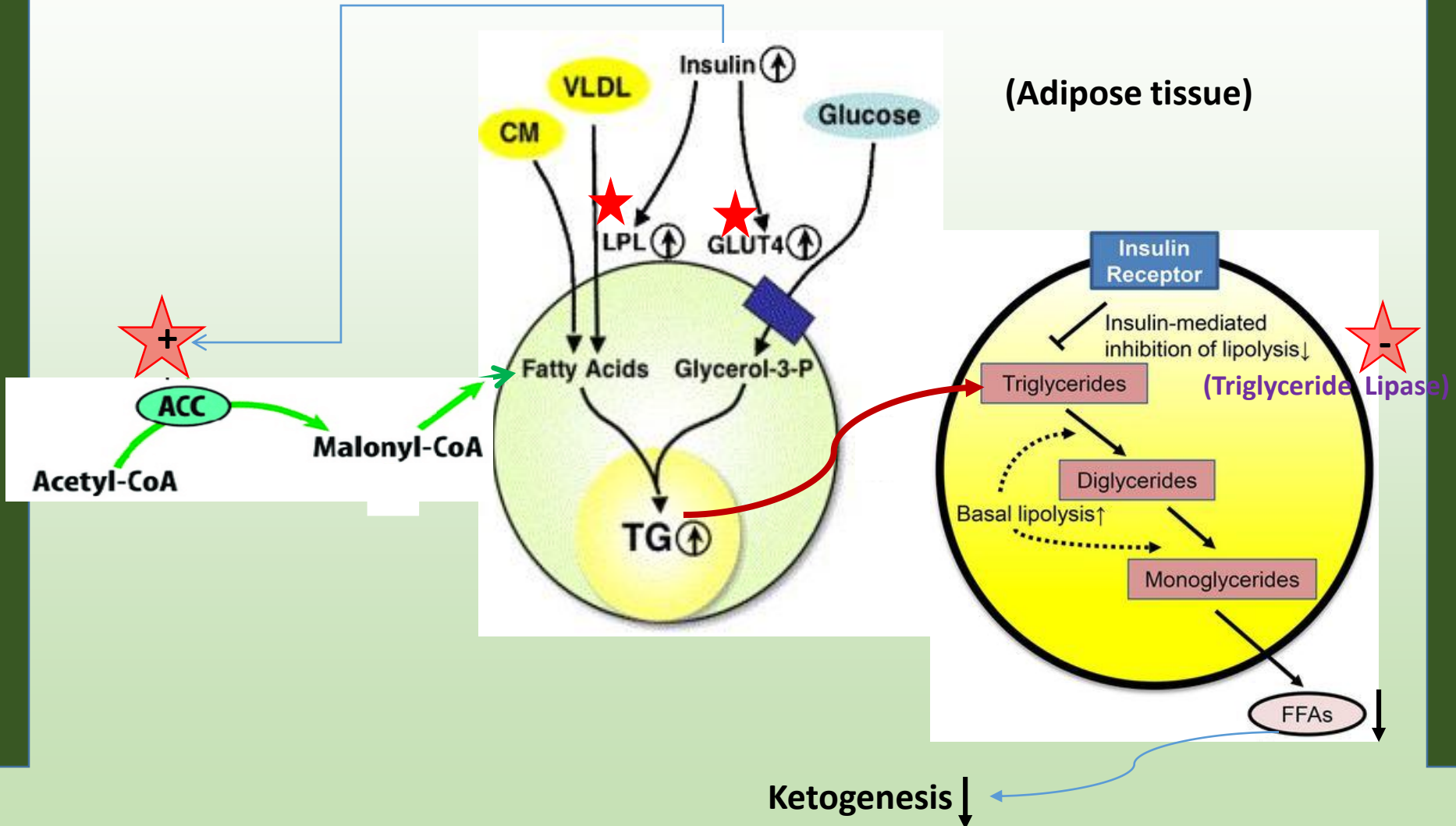


Inhibits
Transcription

Effect of Insulin on Lipid Metabolism

- Induce Lipogenesis

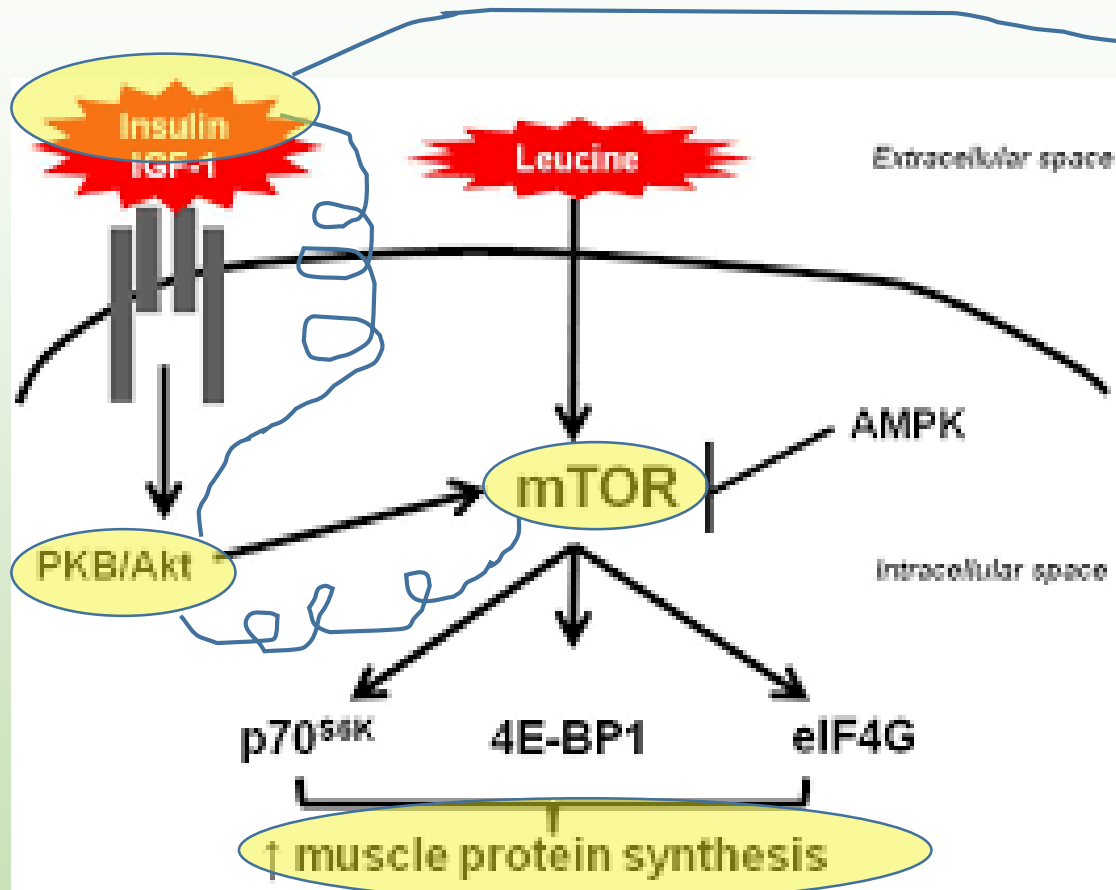
- Decrease Lipolysis & Decrease blood FFA



Effect of Insulin on Protein Metabolism

- Stimulates protein synthesis

(Muscle)



Increase aa uptake



Main types of **DIABETES**



TYPE 1 DIABETES

Body does not produce enough insulin



TYPE 2 DIABETES

Body produces insulin but can't use it well



GESTATIONAL DIABETES

A temporary condition in pregnancy

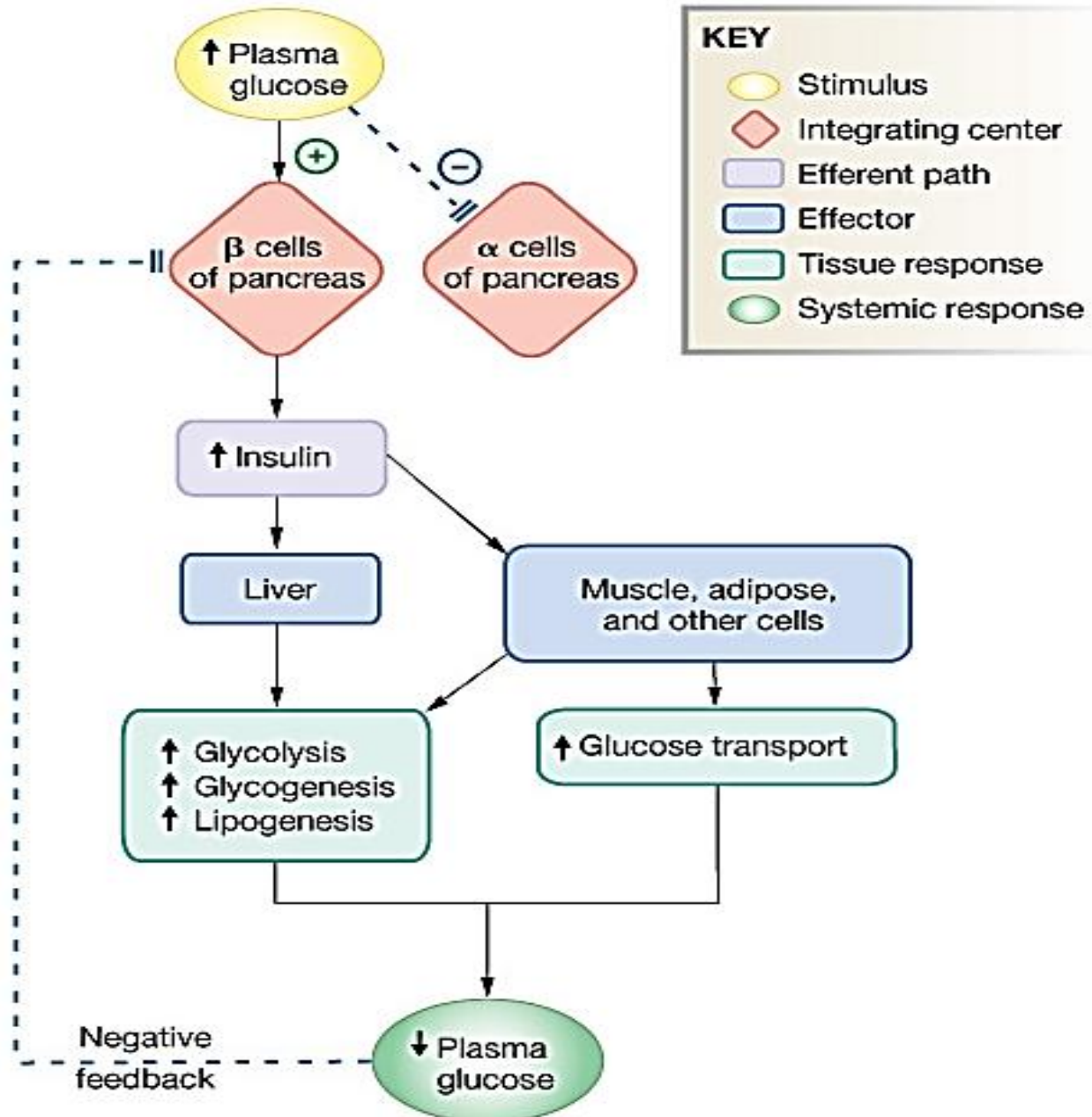
#diabetes

www.who.int/diabetes/global-report

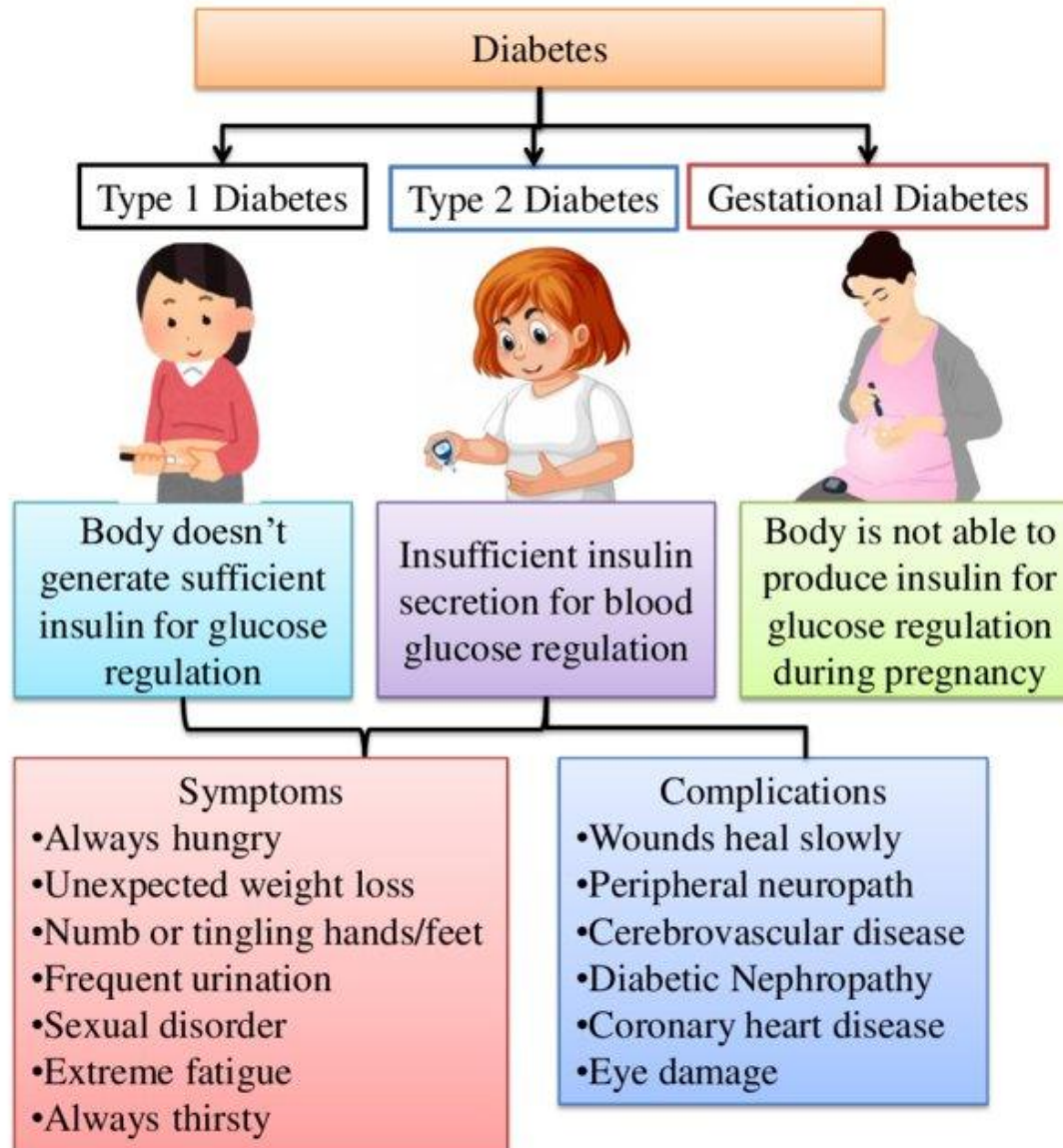


World Health
Organization

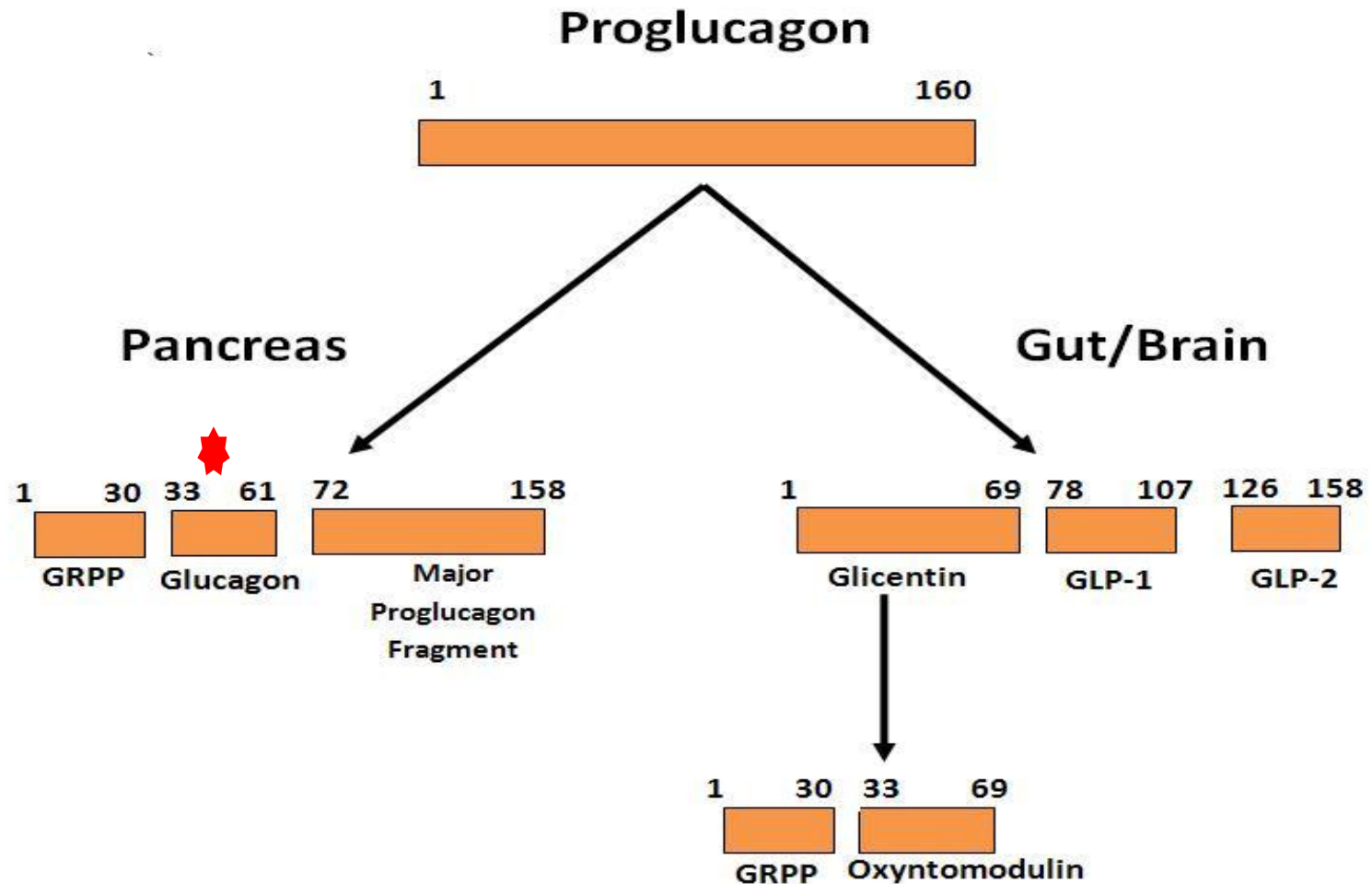
Regulation of Insulin Release



Diabetes



Glucagon Structure

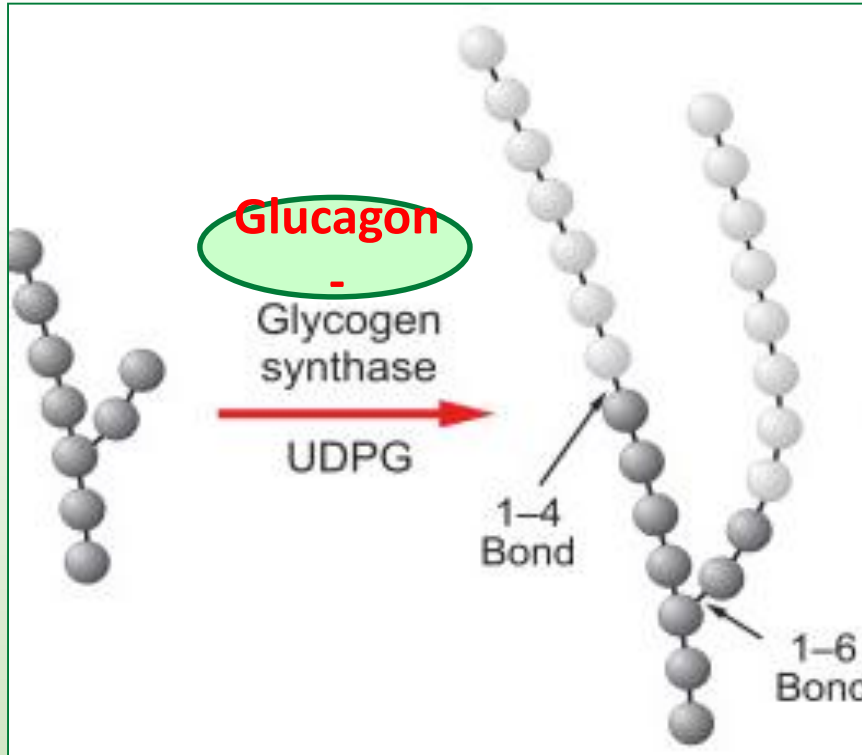


GRPP: **Glicentin-related** pancreatic polypeptide
GLP: Glucagon-like peptides

Proglucagon: 160 aa
Glucagon: 29 aa

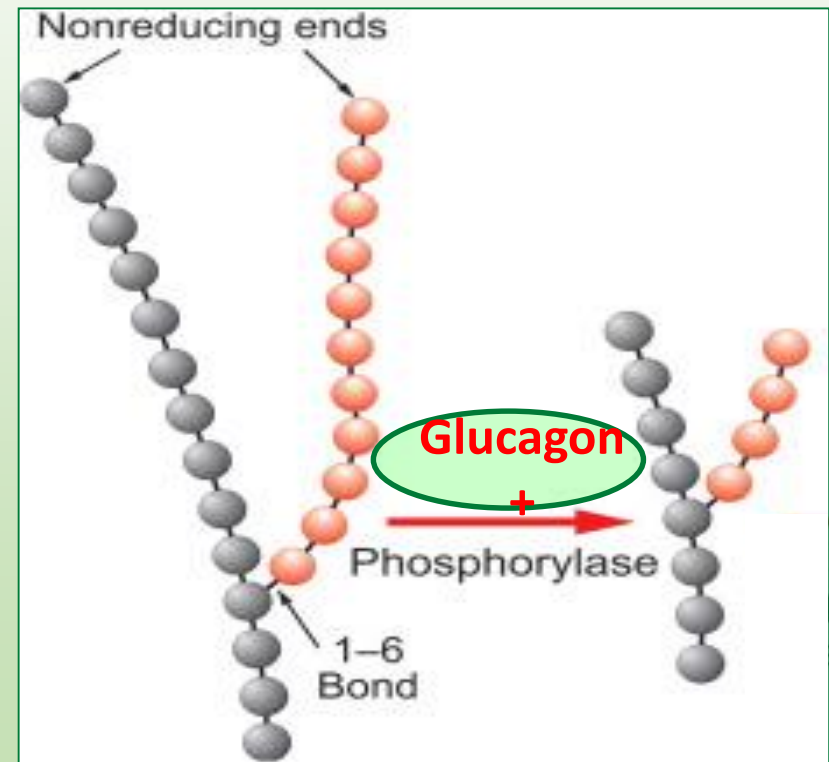
Effect of Glucagon on Carbohydrate Metabolism

- Stimulates glycogenesis



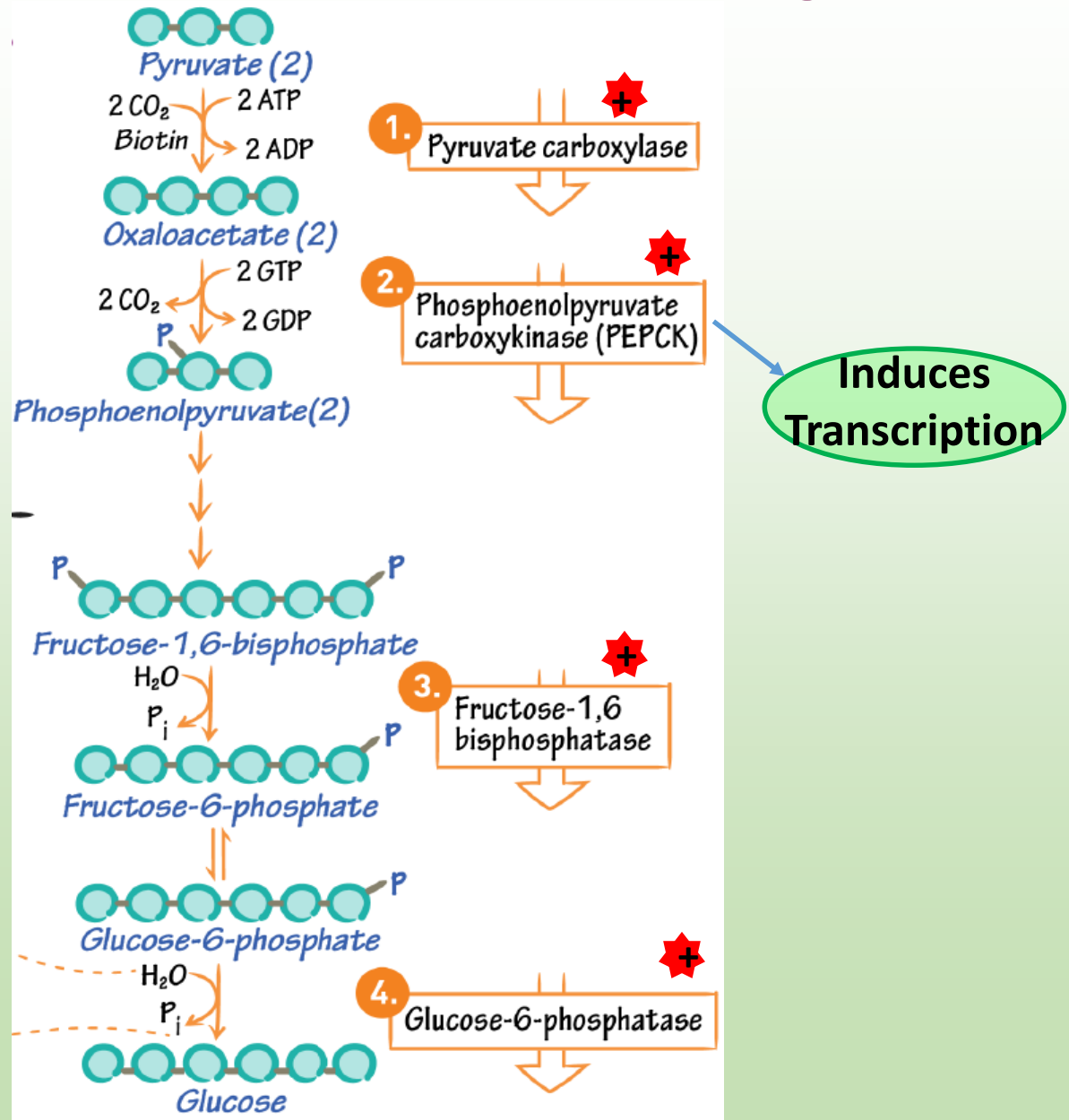
(Liver)

- Inhibits glycogenolysis



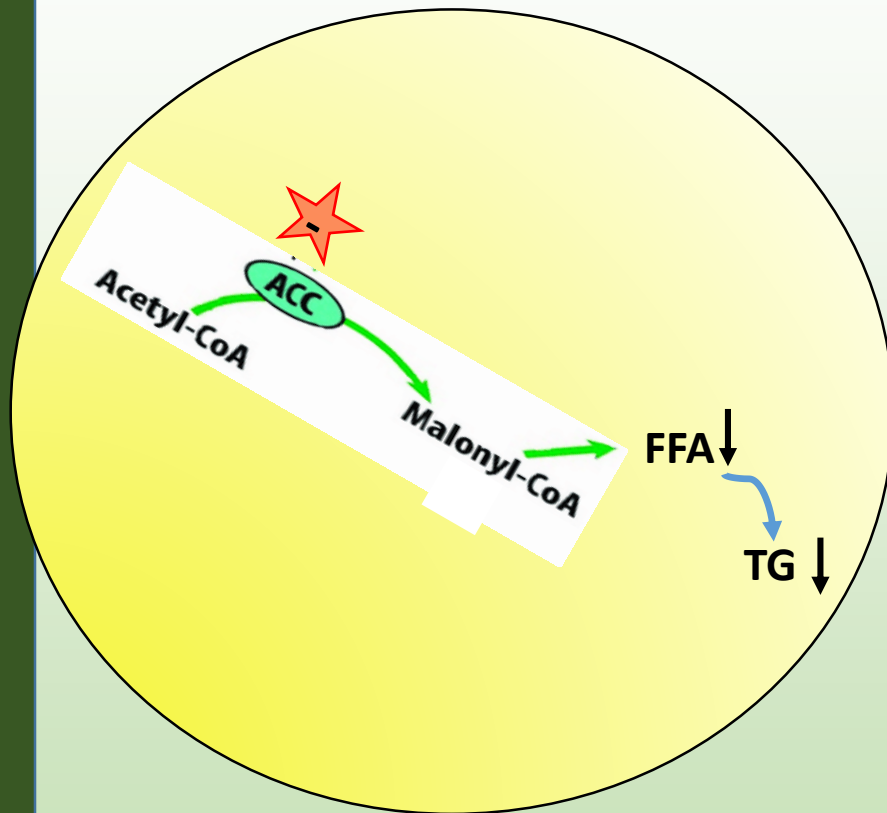
Effect of Glucagon on Carbohydrate Metabolism

- Induce Gluconeogenesis



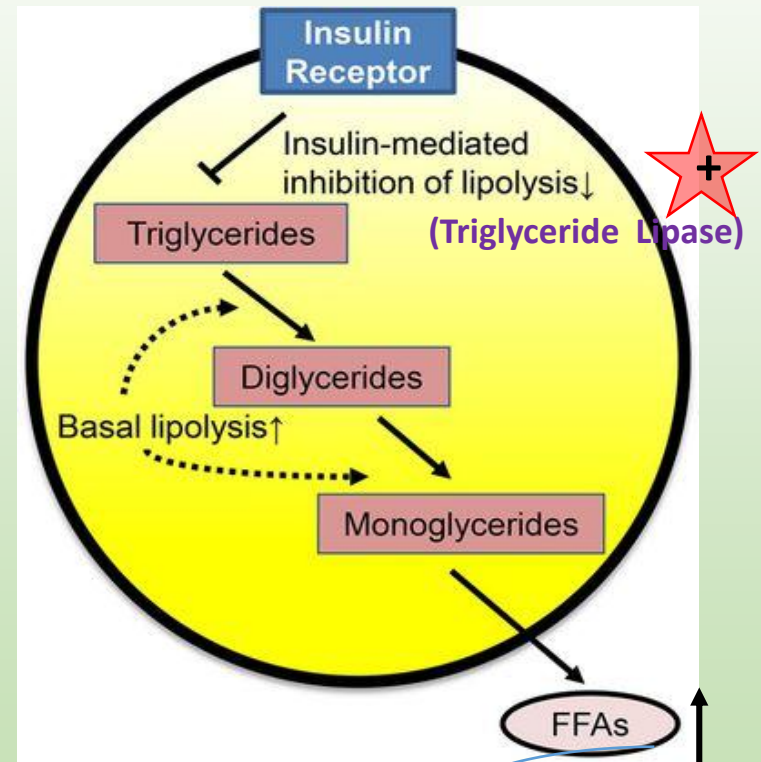
Effect of Glucagon on Lipid Metabolism

- Decrease lipogenesis



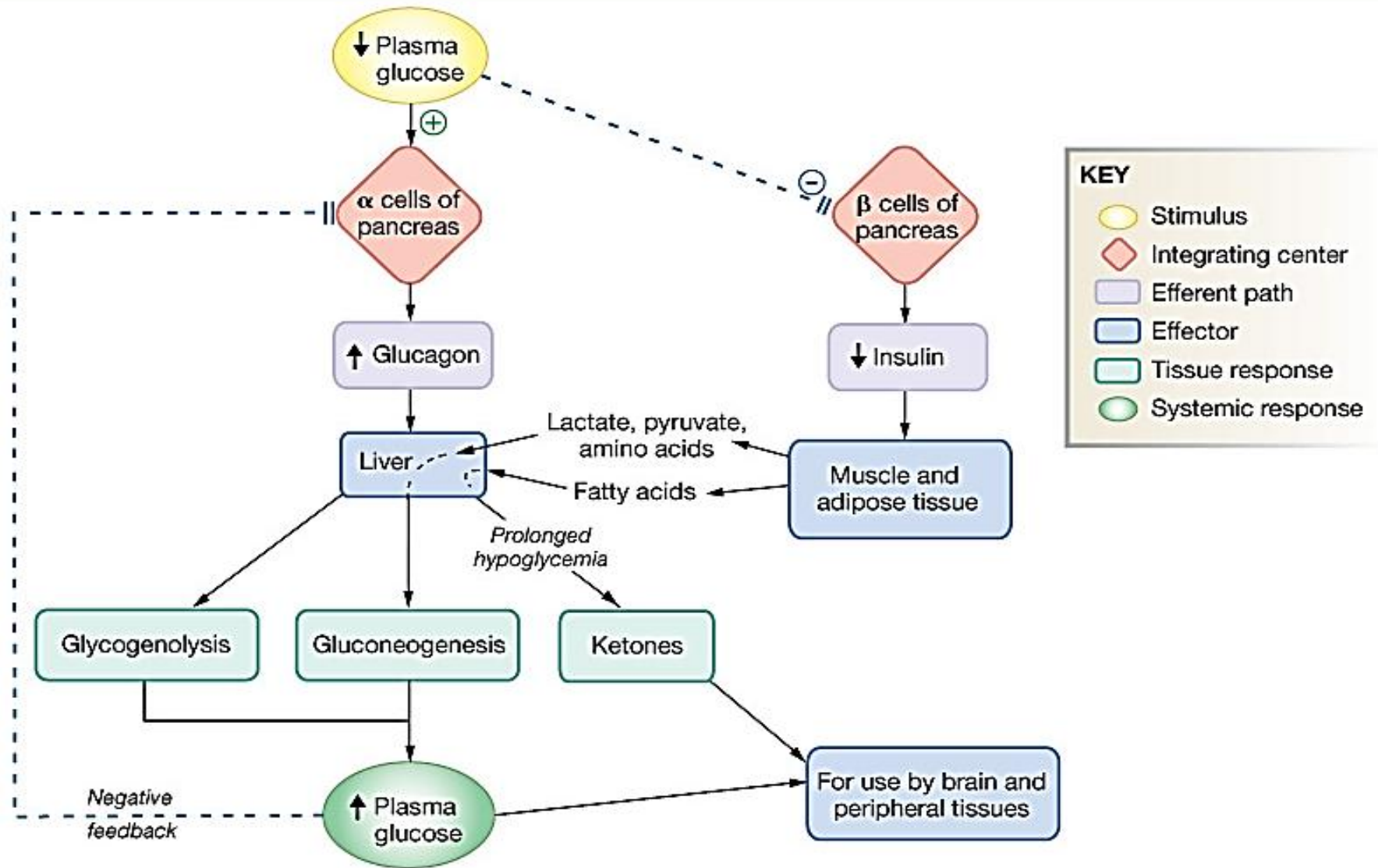
- Increase lipolysis

(Liver, Adipose tissue)



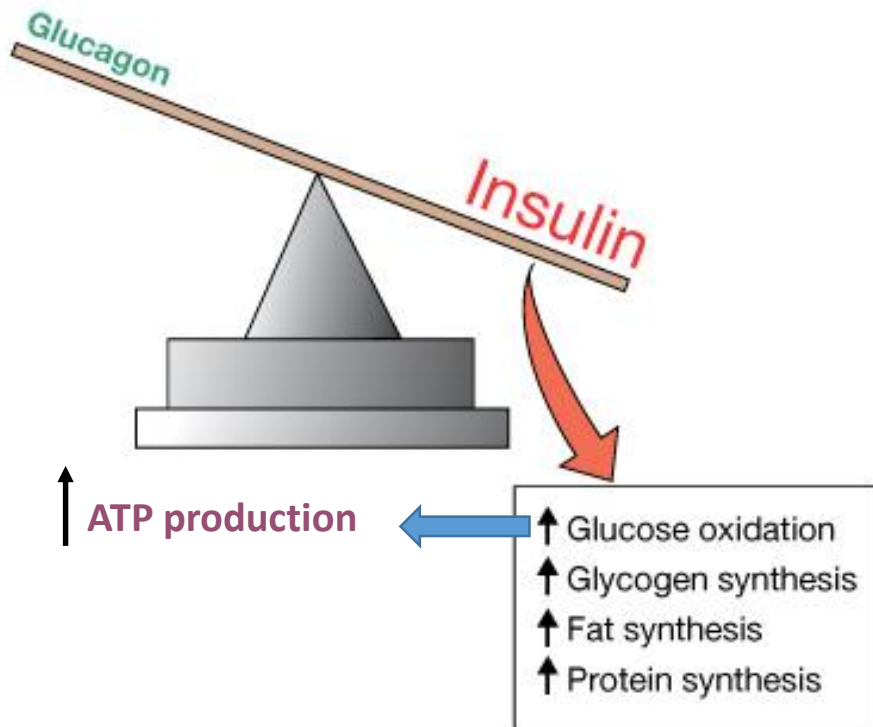
Ketosis ← Ketogenesis ↑ Oxidation

Regulation of Glucagon Release

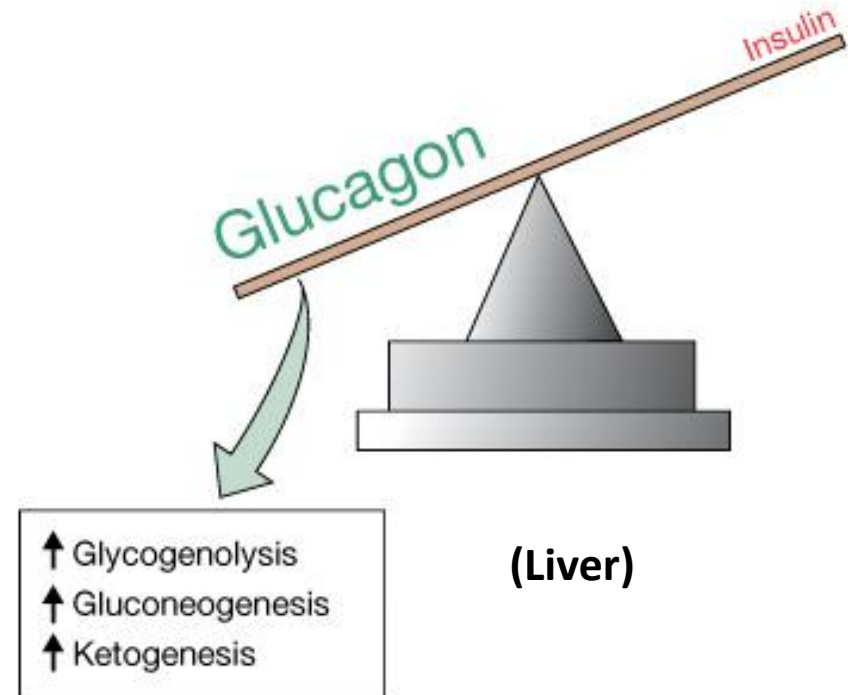


Pancreatic Hormones, Insulin and Glucagon, Regulate Metabolism

(a) Fed state: insulin dominates

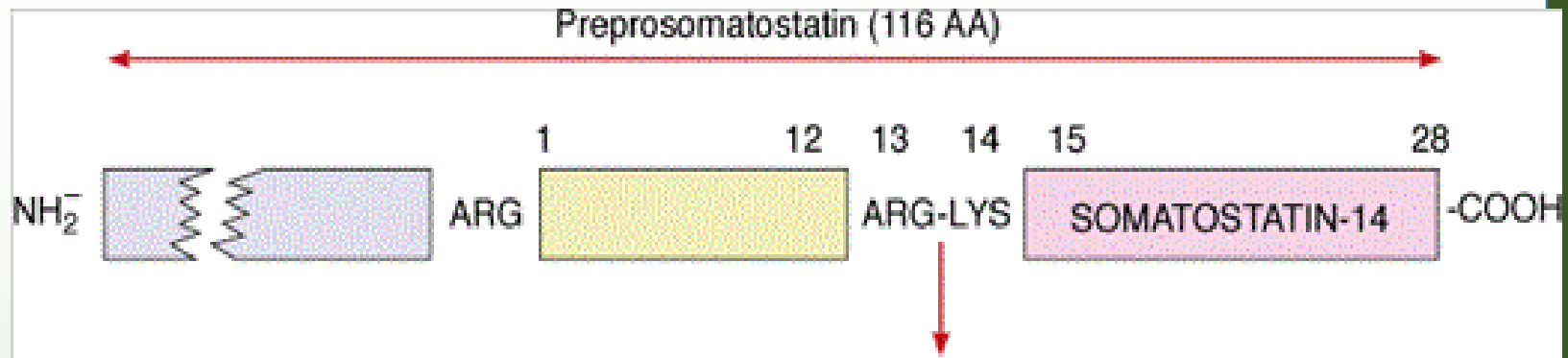


(b) Fasted state: glucagon dominates

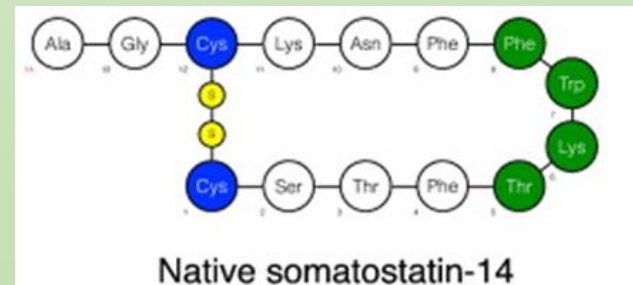
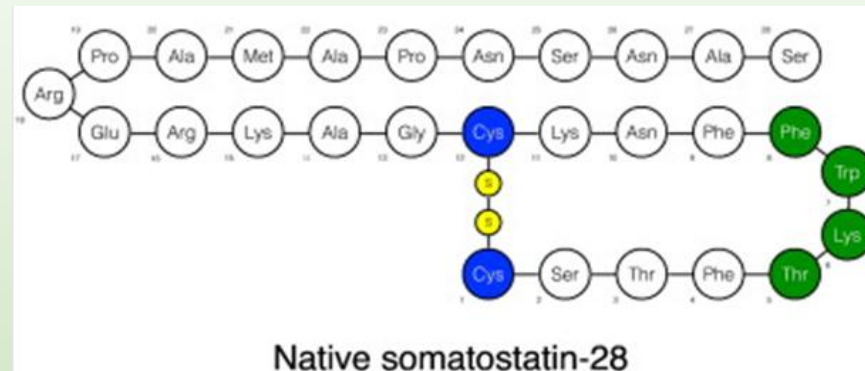


Metabolism is controlled by insulin and glucagon

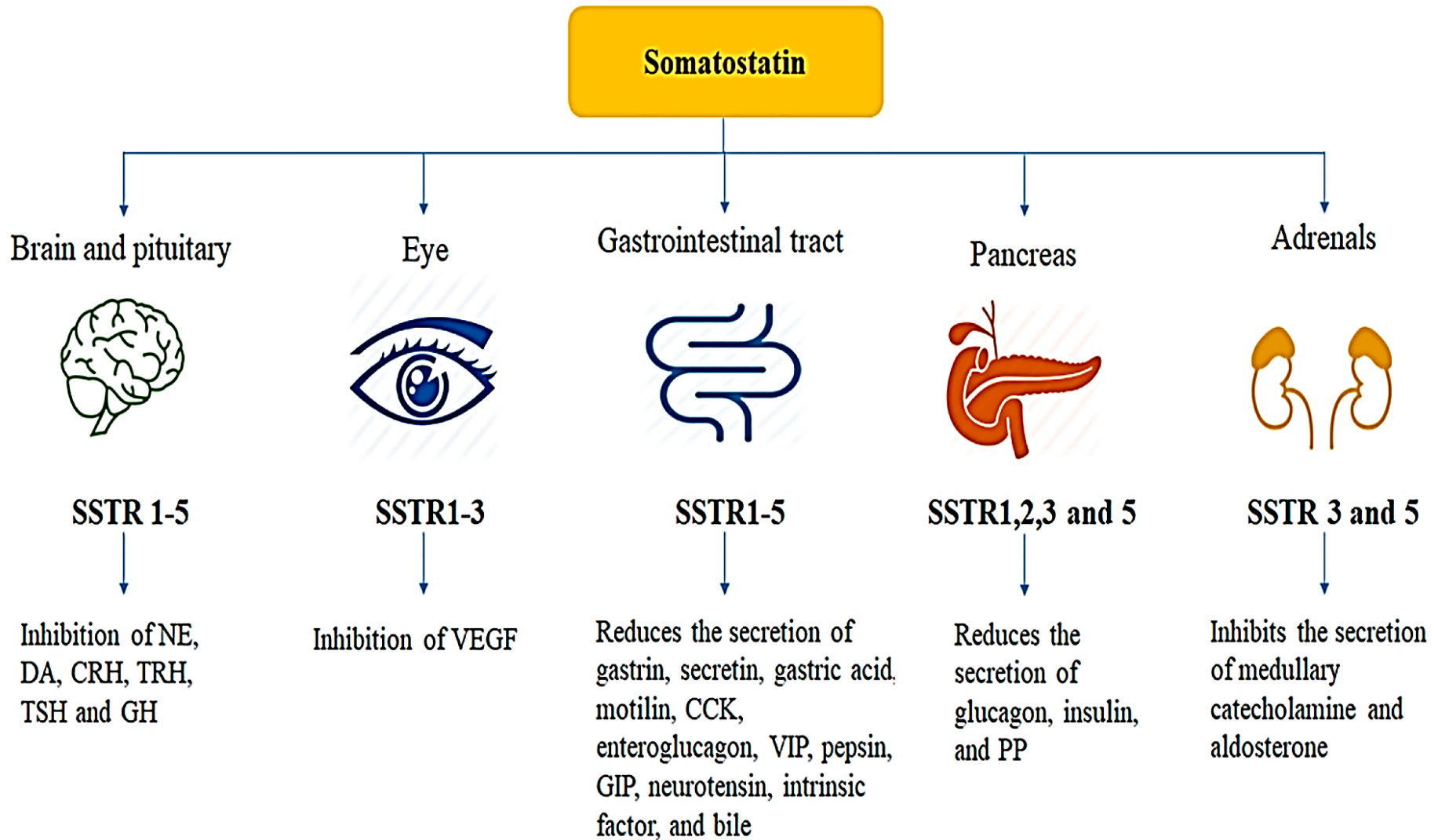
Somatostatin (SS)



SS28 is more active than SS14 in insulin secretion



Somatostatin



Regulation of Somatostatin Release

Somatostatin is secreted by almost all factors related to the ingestion of food stimulate:

- Increased blood Glucose
- Increased Amino Acids
- Increased Fatty Acids

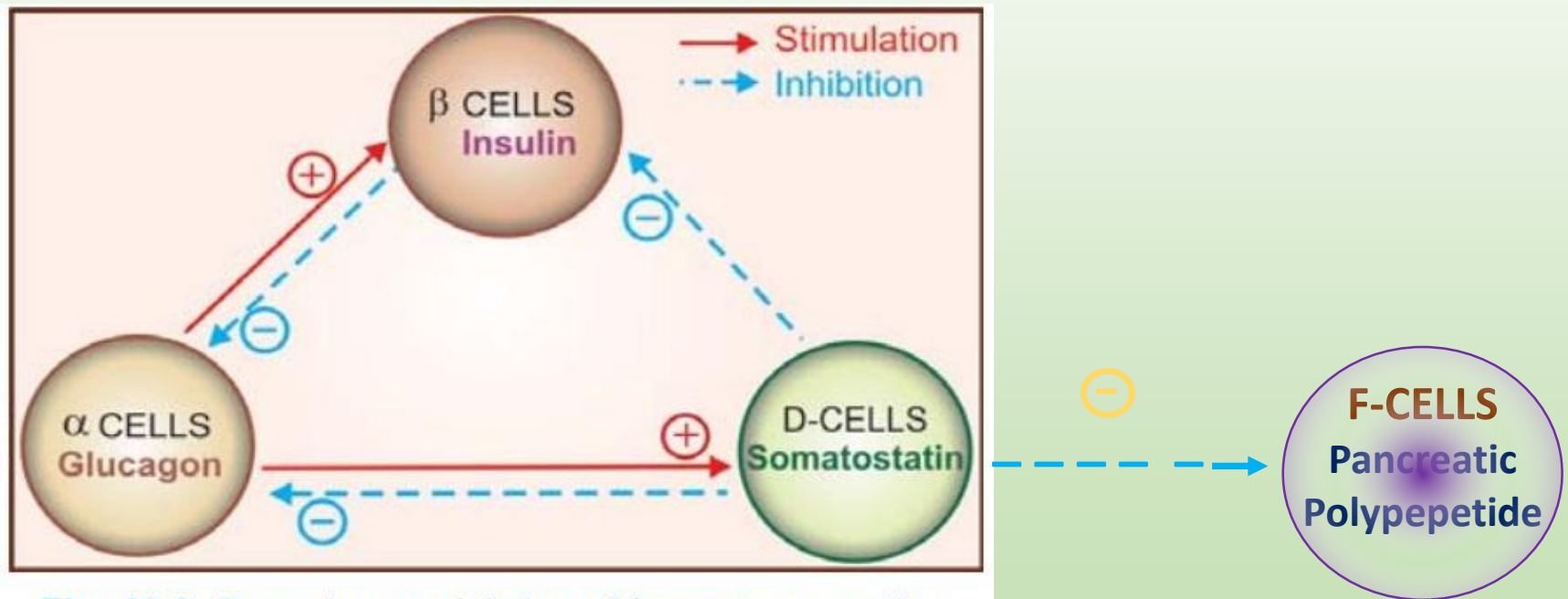
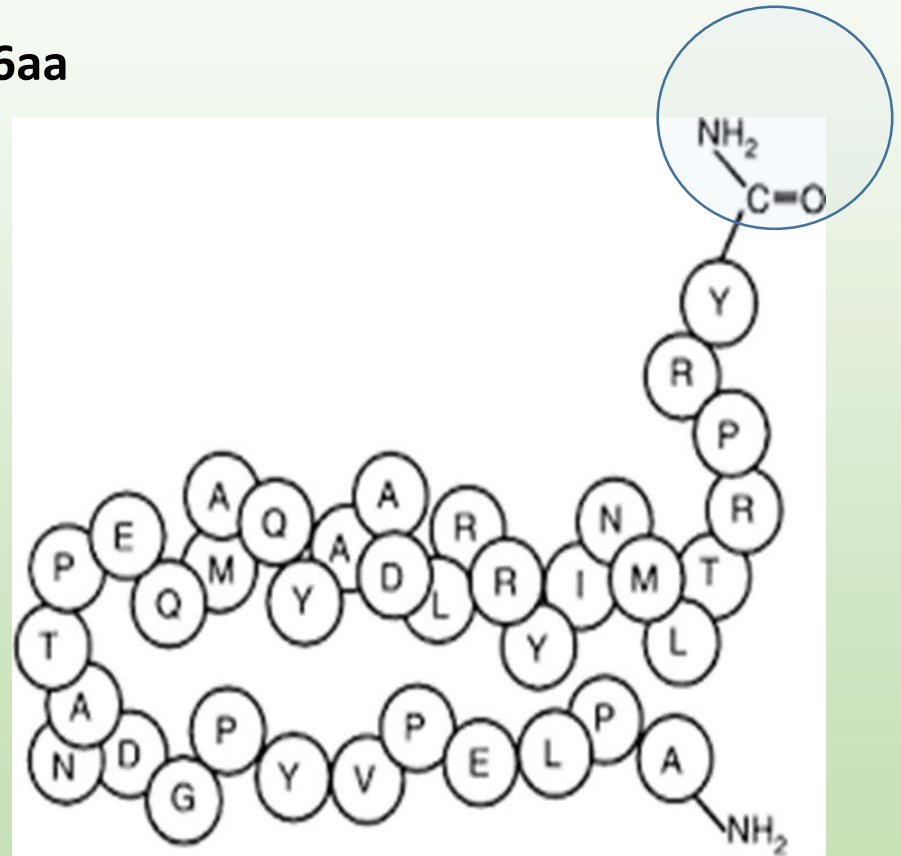


Fig. 19.2: Paracrine modulation of hormone secretion within the pancreatic islets of Langerhans

Pancreatic Peptide (PP)

PreproPP → ProPP → PP 36aa

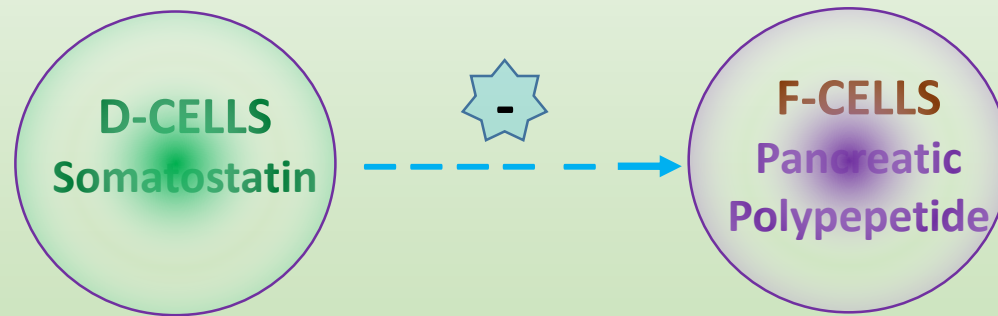
**Function: Pancreatic Enzymes secretion,
Pancreatic H₂O and Electrolytes secretion**



Regulation of Pancreatic Polypeptide Release

Pancreatic Polypeptide is secreted by:

- Increased blood Glucose
- Increased Protein
- Increased TGs
- Exercise



Islets of Langerhans

Cells type*	β (B) cells (70%)	α (A) cells (20%)	δ (D) cells (5%)	PP (F) cells (5%)
Hormone	Insulin**	Glucagon**	Somatostatin	pancreatic polypeptide (PP)
Function	↓ blood sugar	↑ blood sugar	- ↓ release of hormones from endocrine pancreas and enzymes from exocrine pancreas - ↓ activity of the digestive tract	- ↓ exocrine secretions of pancreas - ↓ release of bile by the gallbladder

- 4 main types of cells in each islet Cannot be differentiated from one another by routine stains.
- ** The most important hormones that are secreted from pancreas.

A further three types of islet cells have been described in the literature. These cells contain Ghrelin, serotonin (enterochromaffin cells), gastrin (G-cells) (↑production of HCl by parietal cells of the Stomach), and small granules of unknown content (P/D1- cells).

Human pancreatic polypeptide

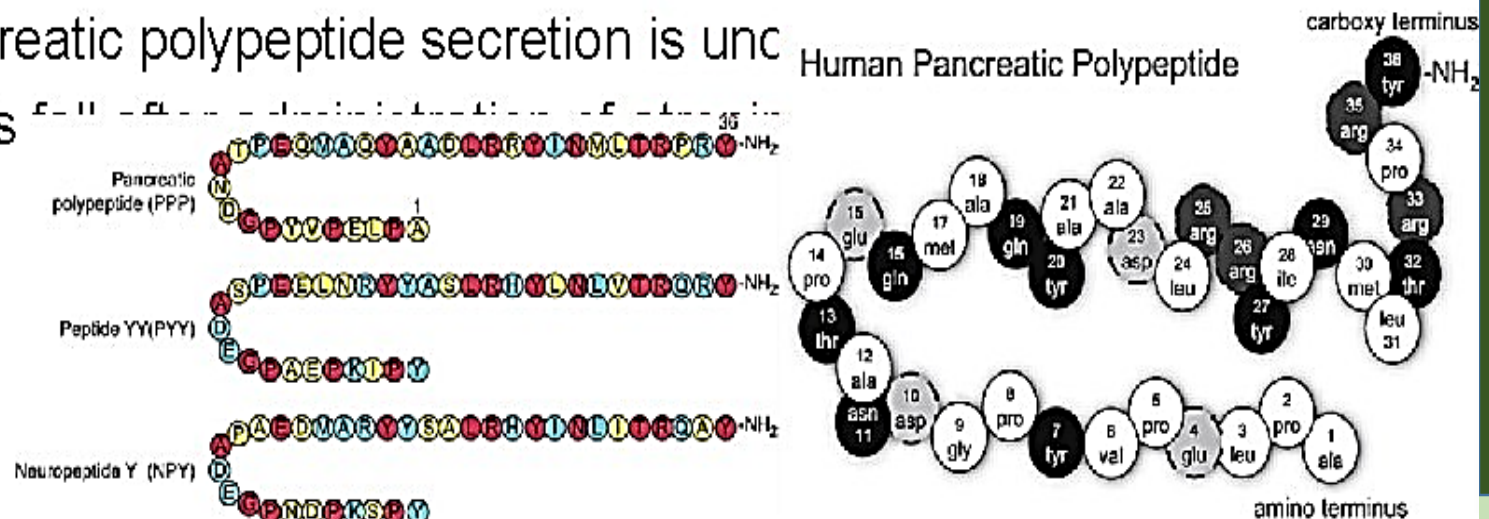
Human pancreatic polypeptide is a linear polypeptide that contains 36 amino acid residues and is produced by F cells in the islets.

Human pancreatic polypeptide is closely related to two other 36-amino acid polypeptides, ♦ **polypeptide YY**, a gastrointestinal peptide

♦ **neuropeptide Y**, which is found in the brain and the autonomic nervous system.

All end in tyrosine and are amidated (NH₂) at their carboxyl terminal.

Human pancreatic polypeptide secretion is uncoupled from plasma levels



Pancreatic Zymogens

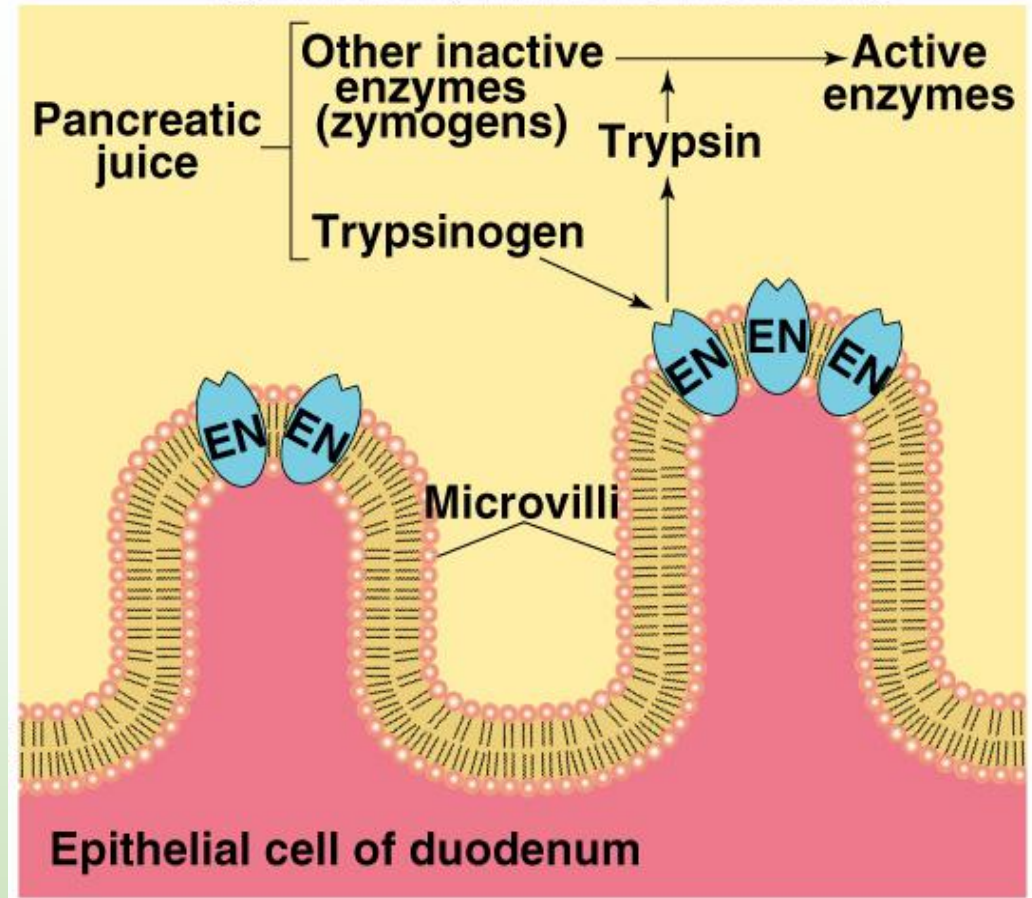
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

❖ Complete digestion of food requires action of both pancreatic and brush border enzymes.

- Most pancreatic enzymes are produced as zymogens.
- Trypsin (when activated by enterokinase) triggers the activation of other pancreatic enzymes.

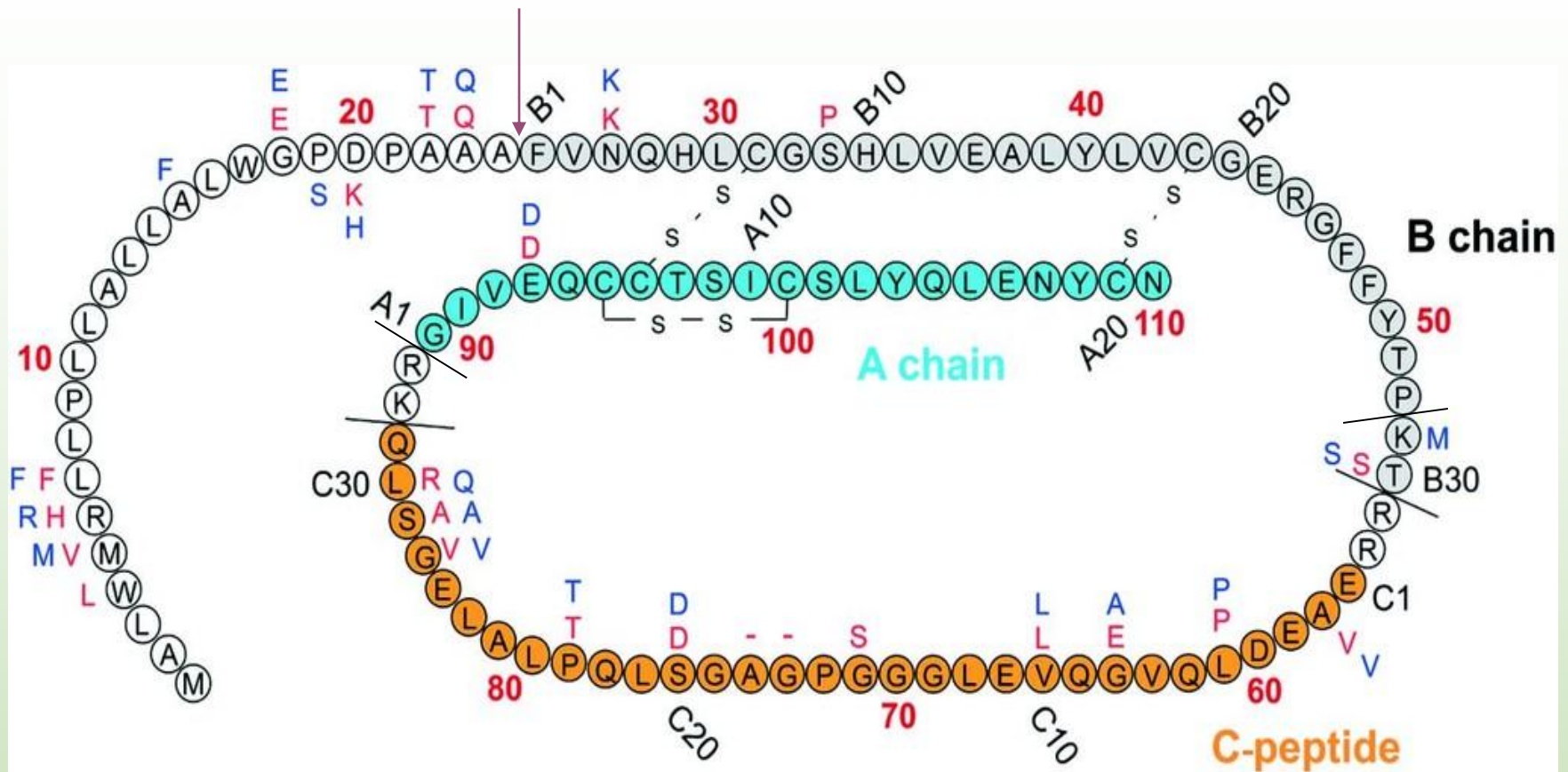
❖ Pancreatic trypsin inhibitor attaches to trypsin.

- Inhibits its activity in the pancreas.



❖ Colipase (CLPS): A **protein co-enzyme** required for optimal enzyme activity of **pancreatic lipase**. It is secreted by the **pancreas** in an inactive form, **procolipase**, which is **activated** in the **intestinal lumen** by **trypsin**. Its function is to **prevent** the **inhibitory effect** of **bile salts** on the **lipase**-catalyzed intraduodenal hydrolysis of dietary **long-chain triglycerides**.

Insulin Structure



Brezar *et al.* Insulin and -Cell Autoimmunity Endocrine Reviews, October 2011, 32(5):623–669

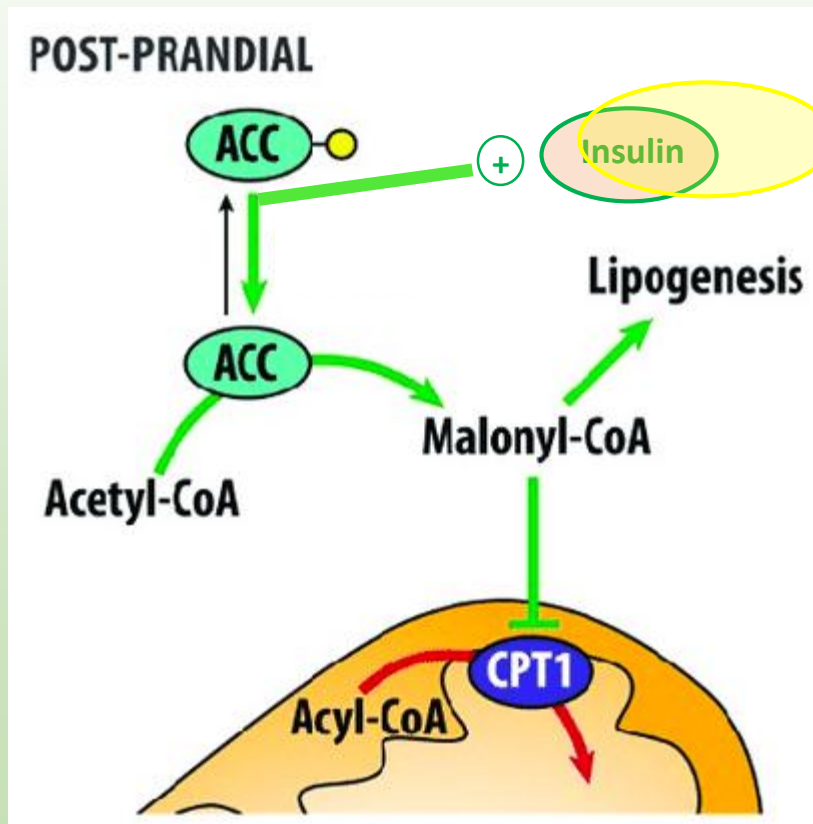
Insulin: 51 amino acids

Proinsulin: 86 amino acids

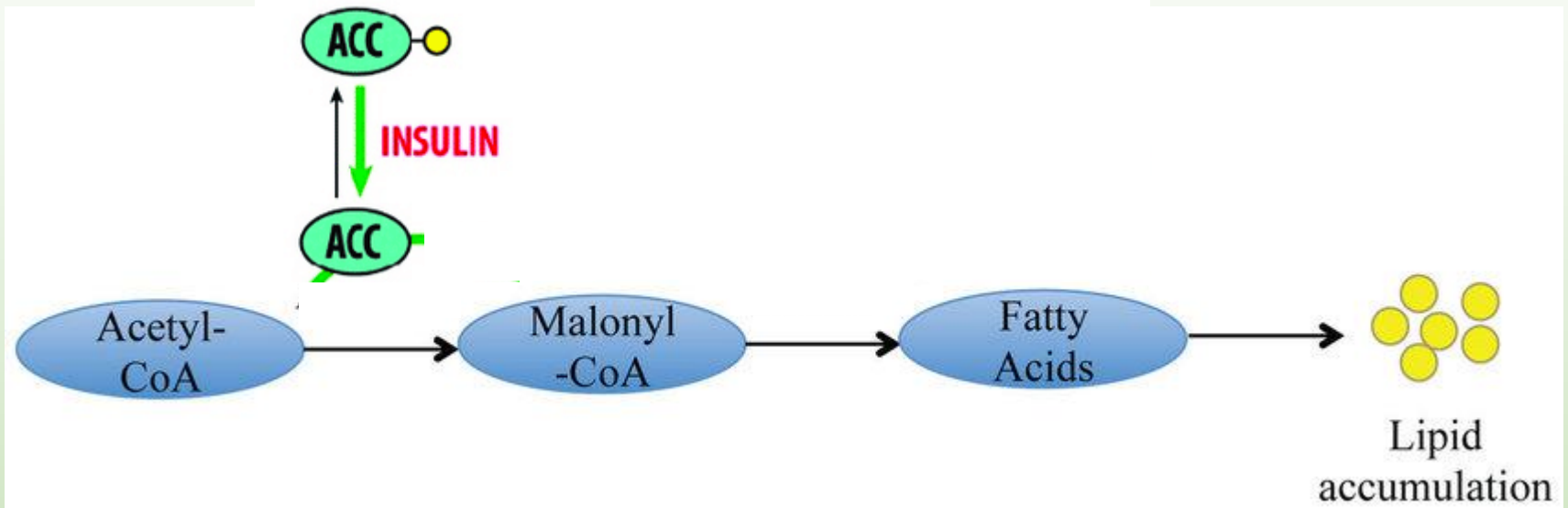
Preproinsulin: 110 amino acids

Specific Targets of Insulin Action: Lipids

- Activation of **acetyl CoA carboxylase**. Stimulates production of free fatty acids from acetyl CoA.



Effect of Insulin on Carbohydrate Metabolism



Effect of Insulin on the Liver

- Increased production of TGs, cholesterol, and VLDL
- Inhibits glycogenolysis
- Inhibits ketogenesis
- Inhibits gluconeogenesis

Effect of Insulin on the Brain

- Insulin is not needed for glucose transport into most brain cells

Effect of Insulin on Skeletal Muscle

- Promotes **protein synthesis**
- Stimulates **glycogen synthesis**

Effect of Insulin on Fat Cells

- Stimulate lipid synthesis from **FFA** and **TGs** in adipose tissue



Increases the rate of glucose conversion to fat

Insulin
-

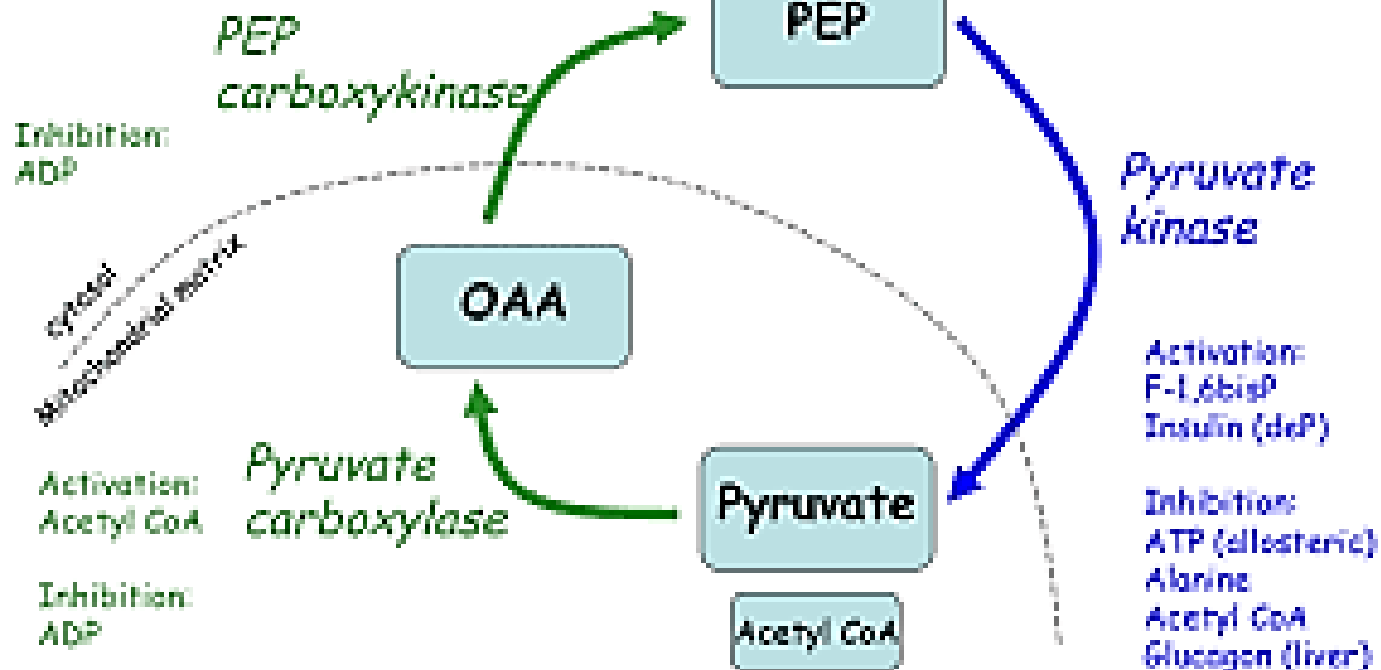
Glc+Pi

Phosphatase

Insulin
+

Gluconeogenesis

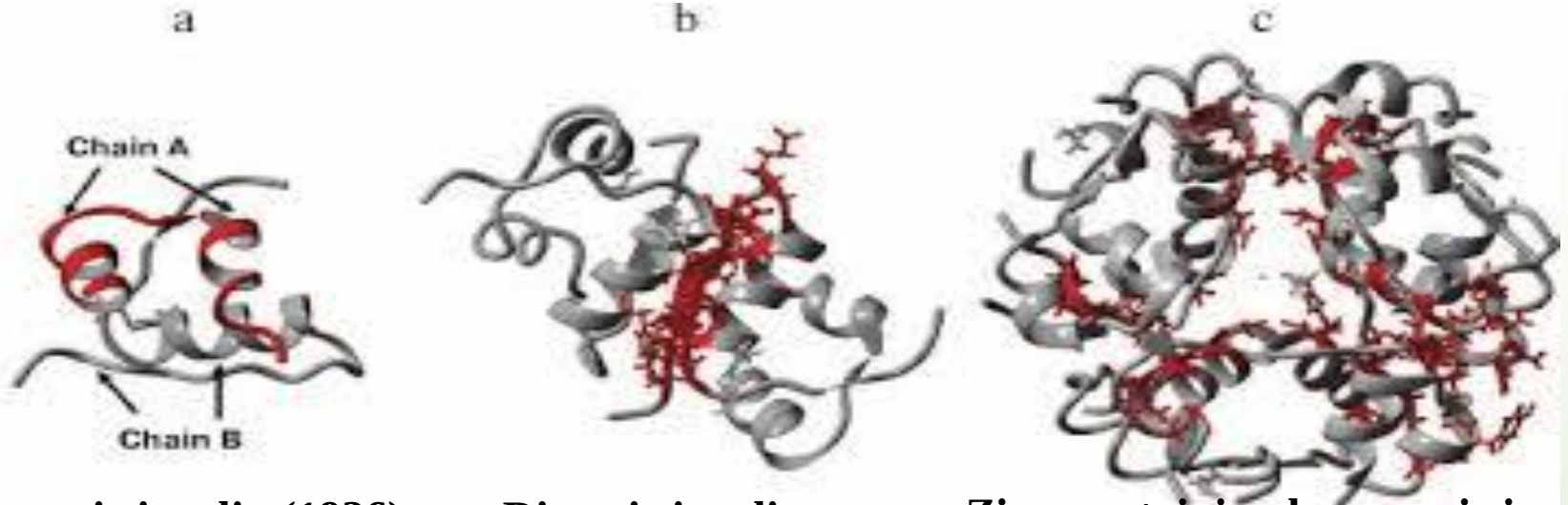
Glycolysis



Specific Targets of Glucagon Action

- ❖ Activation of **phosphorylase**, which cleaves off Glu-1-P produced from glycogen breaking.
- ❖ Inactivation **glycogen synthase** by phosphorylation (less glycogen synthesis).
- Increasing **PEPCK** expression, stimulating gluconeogenesis.
- Activation of **lipases**, breaking down triglycerides.
- Inhibition of **acetyl CoA carboxylase**, decreasing FFA formation from acetyl CoA
- **Result:** more production of glucose and substrates for metabolism

3-D Insulin Structure



Monomeric insulin (1926)

Dimeric insulin

Zinc-containing hexameric insulin

↑ Insulin concentration

10 mM Zn⁺⁺, pH ~6.0

The monomer is the active form of insulin, while the hexamer is the storage form of insulin.

Interactions among hydrophobic amino acids in insulin dimer structures favor aggregation as concentrations rise.

Ref: Curr Diabetes Rev. Author manuscript; available in PMC 2014 Feb 25.

Published in final edited form as:

Curr Diabetes Rev. 2013 Jan 1; 9(1): 25–53.

Regulation of Insulin Synthesis and Secretion and Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes

Zhuo Fu, Elizabeth R. Gilbert, and Dongmin Liu

Once the hexamers are secreted from the β -cell and diffuse into the blood down their concentration gradient, a combination of electrostatic repulsion and decreased concentration of insulin favors the dissociation of insulin into its monomeric form.

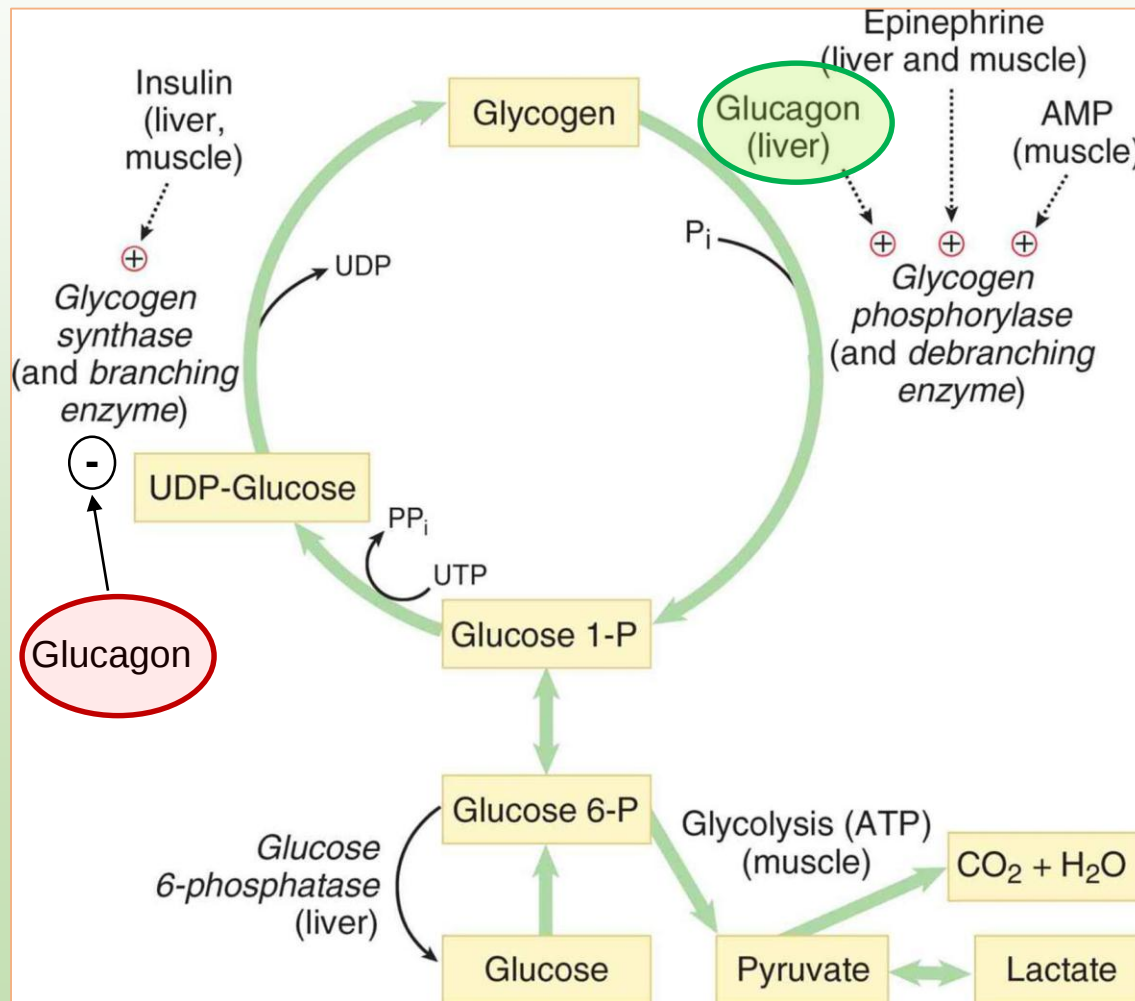
Effects of Glucagon

- Acts on the tissues (**liver** as primary target, **muscle**, and **adipose**) to cause breakdown of glycogen (**glycogenolysis**), releasing glucose into the bloodstream.
- Inhibits glycolysis
- Increases production of glucose from amino acids (**gluconeogenesis**).
- Increases **lipolysis**, to free fatty acids for metabolism.
- Increases **Ketogenesis**.

Result: maintenance of blood glucose levels during fasting and hypoglycemia prevention by increase of cell production of glucose.

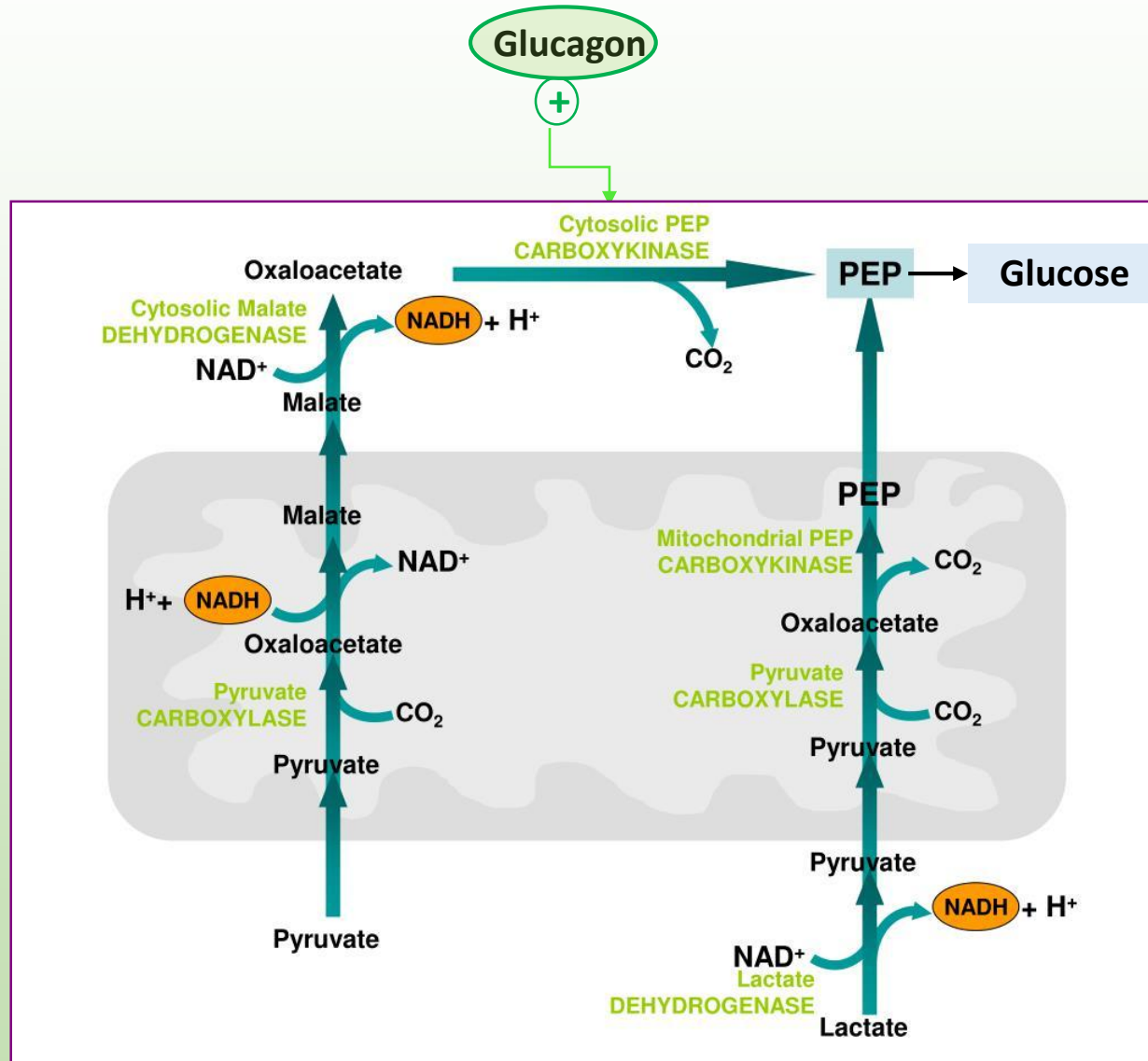
Specific Targets of Glucagon Action

- ❖ Activation of **phosphorylase**, which cleaves off Glu-1-P produced from glycogen breaking.
- ❖ Inactivation **glycogen synthase** by phosphorylation (less glycogen synthesis).



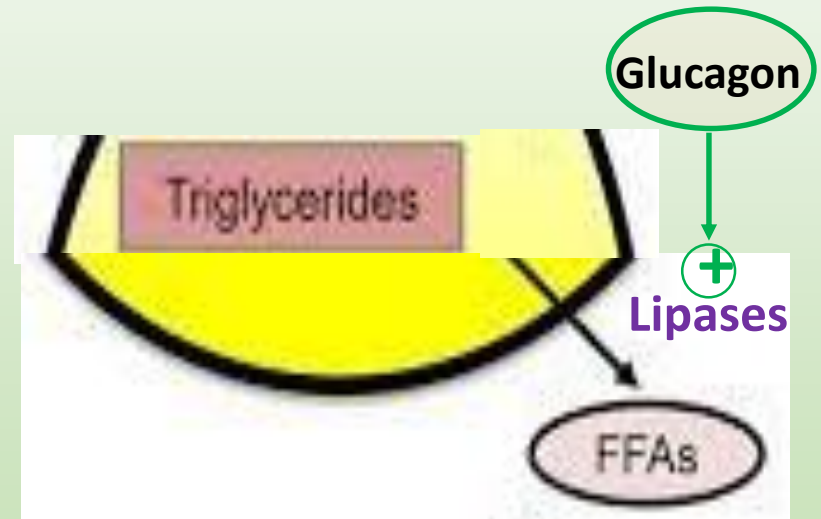
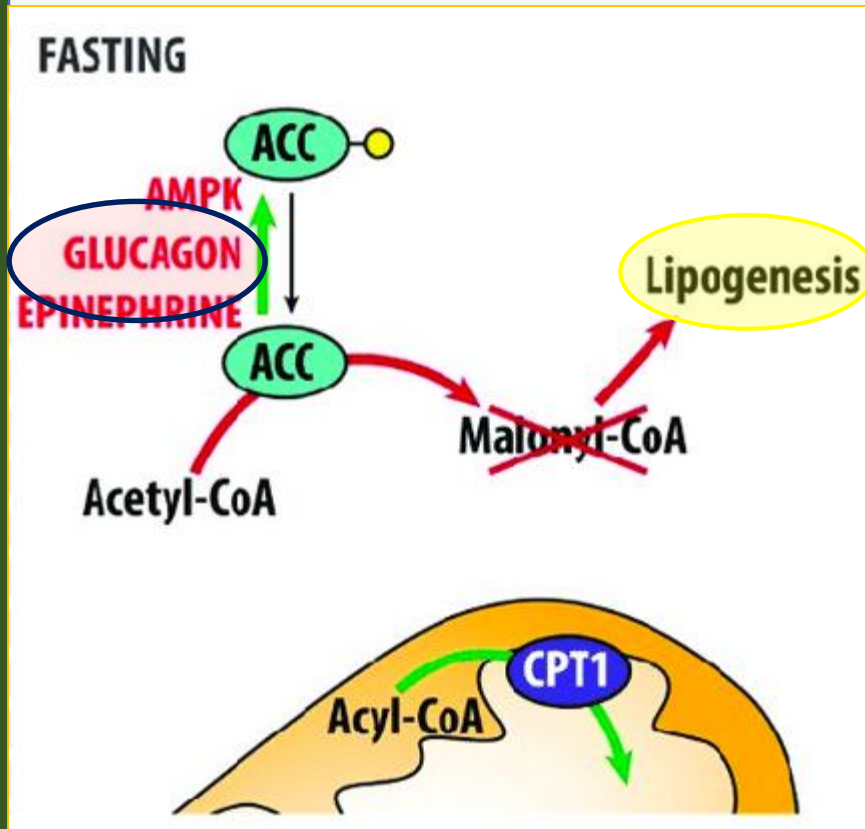
Specific Targets of Glucagon Action

- ❖ Increasing **PEPCK** expression, stimulating gluconeogenesis.



Specific Targets of Glucagon Action

- ❖ Activation of **lipases**, breaking down triglycerides.
- ❖ Inhibition of **acetyl CoA carboxylase**, decreasing FFA formation from acetyl CoA



Regulation of Glucagon Release

- **Increased blood glucose** levels inhibit glucagon release.
- **Amino acids** stimulate glucagon release (high protein, low carbohydrate meal).
- **Stress:** epinephrine acts on beta-adrenergic receptors on alpha cells, increasing glucagon release (increases availability of glucose for energy).
- Insulin **inhibits** glucagon secretion.

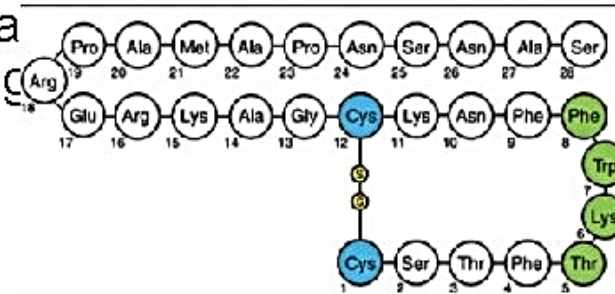
Somatostatin

Somatostatin 14 (SS 14) and its amino terminal-extended form somatostatin 28 (SS 28) are found in the D cells of pancreatic islets, **SS 28 is more active than SS 14 in inhibiting insulin secretion**

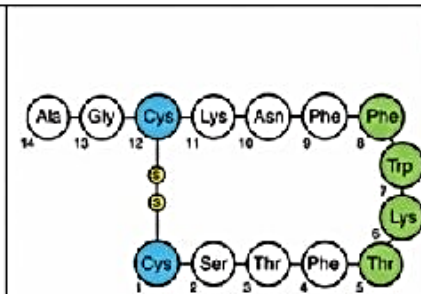
Somatostatin has an extremely short half-life of only **3 minutes** in the circulating blood.

Somatostatin is secreted by almost all factors related to the **ingestion of food stimulate**:

- (1) increased blood glucose,
- (2) increased amino acids,
- (3) increased fatty acids, and
- (4) increased concentration released from the upper GI



Native somatostatin-28



Native somatostatin-14

Somatostatin is secreted by almost all factors related to the ingestion of food stimulate:

- **Increased blood Glucose**
- **Amino Acids**
- **Fatty Acids**

Somatostatin

- **Chemistry**
 - 14 amino acid peptide
 - Prosomatostatin
 - G-protein linked receptor
 - Produced and secreted by many tissues
- **Action**
 - Paracrine Factor
 - Inhibits insulin & glucagon secretion
- **Regulation**

اختلالات شایع پانکراس

اختلالات متعددی مرتبط با پانکراس وجود دارد که عبارتند از پانکراتیت حاد، پانکراتیت مزمن، پانکراتیت ارثی و سرطان پانکراس. ارزیابی بیماری‌های مرتبط با پانکراس به دلیل دسترسی نداشتن به پانکراس دشوار است. روش‌های مختلفی برای ارزیابی پانکراس وجود دارد. آزمایش‌های اولیه پانکراس شامل معاینات بالینی است و به دلیل اینکه پانکراس در عمق شکم و نزدیک به ستون فقرات واقع شده است، دشوار است. آزمایش خون غالباً در شناسایی علت علائم خاص موجود در پانکراس مفید است اما احتمال اشتباه هم در این آزمایش‌ها زیاد است. بهترین آزمایش رادیولوژیک برای ارزیابی ساختار پانکراس شامل توموگرافی کامپیوتری (سی تی اسکن)، اولتراسوند اندوسکوپی و ام کلاژئو (MRCP کلاژئو پانکراتوگرافی رتروگرا داندوسکوپی و) ERCP آر آی (تصویربرداری رزونانس مغناطیسی) است. آزمایش‌های مرتبط با مجرای پانکراس عبارتند از پانکراتوگرافی تشدید مغناطیسی). همچنین نمونه برداری اکتشافی تنها راه برای تأیید تشخیص بیماری‌های مرتبط با پانکراس است.

پانکراتیت حاد

پانکراتیت حاد یک حمله ناگهانی بوده که باعث تورم پانکراس می‌شود و معمولاً با درد در قسمت بالایی شکم همراه است. درد این بیماری شدید بوده و چند روز طول می‌کشد. از علائم دیگر پانکراتیت حاد می‌توان به تهوع، استفراغ، اسهال، نفخ و تب اشاره کرد. شایع‌ترین علت بروز پانکراتیت حاد، سنگ کیسه صفرا است. از دیگر عوامل ایجاد کننده پانکراتیت حاد می‌توان از اعتیاد به الکل، بیماری‌های ارثی، تروما، اثرات دارویی، عفونت‌ها، عدم تعادل الکترولیت، سطح بالای لیپید خون، عدم تعادل هورمونی یا علل ناشناخته دیگر نام برد. معمولاً درمان‌های دارویی اثر ندارد. بیشتر بیماران مبتلا به پانکراتیت حاد به طور کامل بهبود می‌یابند.

پانکراتیت مزمن

پانکراتیت مزمن یک اختلال پیش‌رونده است که به تخریب پانکراس منجر می‌شود. این بیماری در مردان شایع‌تر است و معمولاً بین افراد ۳۰ تا ۴۰ سال بیشتر دیده می‌شود. ابتدا پانکراتیت مزمن ممکن است با پانکراتیت حاد اشتباه گرفته شود زیرا علائم این دو بیماری مشابه هم است. شایع‌ترین علامت این بیماری درد بالای شکم و اسهال است. با مزمن شدن بیماری، بیمار دچار سوءتغذیه و کاهش وزن می‌شود. در مراحل نهایی بیماری، اگر پانکراس تخریب شود، بیمار به دیابت مبتلا می‌شود. شایع‌ترین دلیل ابتلا به پانکراتیت مزمن مصرف زیاد الکل است. از دلایل دیگر ابتلا به این بیماری می‌توان به فیروز کیستیک و اختلالات ارثی پانکراس اشاره کرد. برای درصد قابل توجهی از بیماران علت ابتلا به این بیماری ناشناخته است. تحقیقات بیشتری برای شناسایی دلایل دیگر ابتلا به این بیماری باید انجام شود. درمان پانکراتیت مزمن به علائم آن بستگی دارد. بیشتر روش‌های درمانی بر مدیریت درد و اصلاح تغذیه تمرکز دارند. مکمل‌های خوراکی آنزیم پانکراتیک برای کمک به هضم غذا مورد استفاده قرار می‌گیرند. بیماران مبتلا به دیابت برای تنظیم قند خون خود باید از انسولین استفاده کنند. پرهیز از مصرف الکل در مرکز اقدامات درمانی قرار دارد.

پانکراتیت ارثی

پانکراتیت در برخی موارد به دلیل اختلالات ارثی روده یا پانکراس ایجاد می‌شود. تکرار حملات حاد پانکراتیت در سنین جوانی (زیر ۳۰ سال) می‌تواند منجر به پانکراتیت مزمن شود. شایع‌ترین اختلال ارثی که باعث ابتلا به پانکراتیت مزمن می‌شود فیروز کیستیک است. تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که آزمایش‌های ژنتیکی می‌تواند ابزار ارزشمندی برای شناسایی افراد مستعد ابتلا به پانکراتیت ارثی باشد. پانکراتیت ارثی هم مانند پانکراتیت مزمن یک اختلال پیش‌رونده است که احتمال بروز خطرات احتمالی دائمی در آن بسیار بالا است. بیماران مبتلا به این اختلال ممکن است دچار درد مزمن، اسهال، سوءتغذیه یا دیابت شوند. درمان این بیماری بر کنترل درد و جایگزینی آنزیم پانکراتیک متمرکز است.

سرطان پانکراس

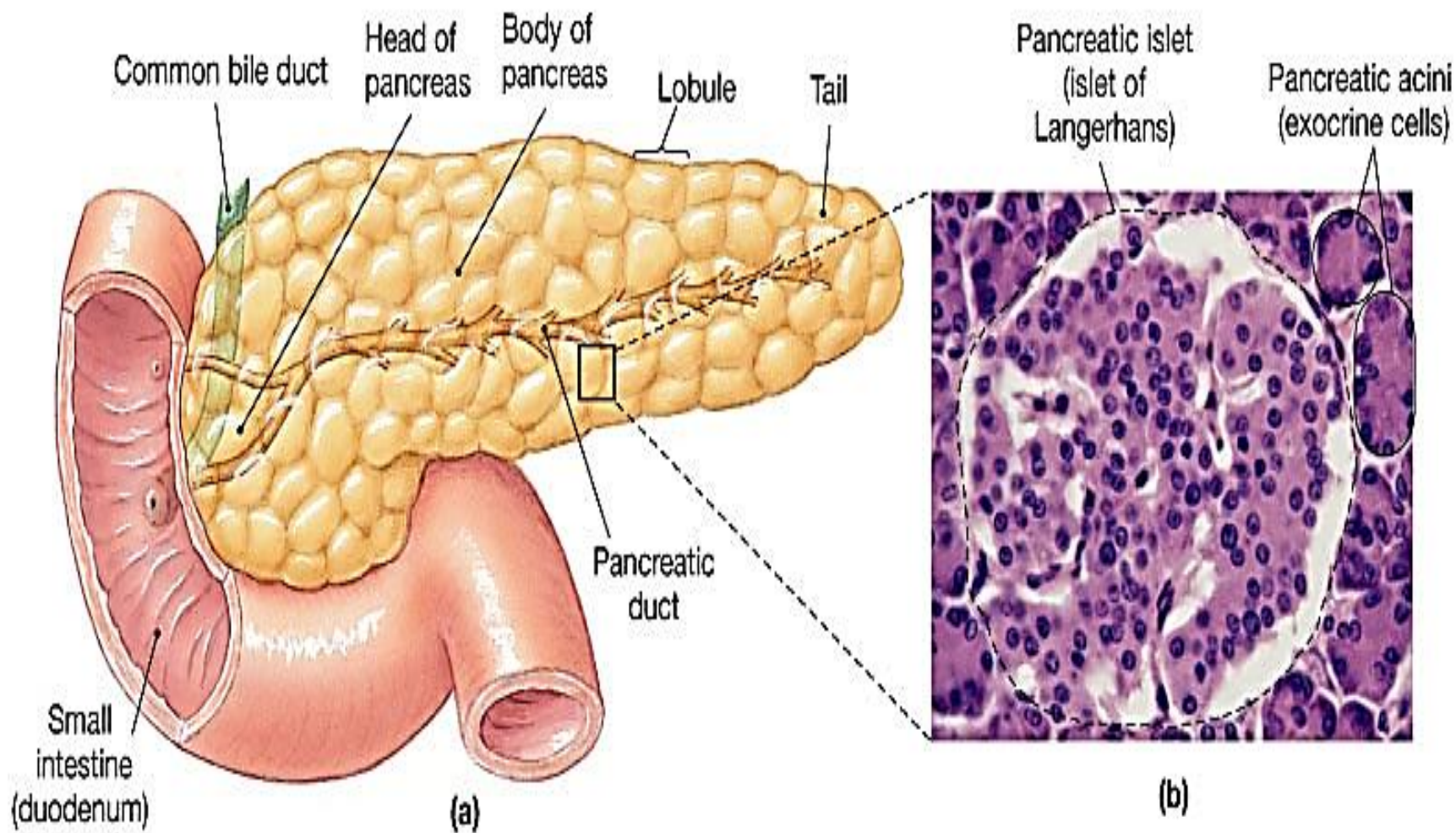
سرطان پانکراس چهارمین نوع سرطان است که باعث مرگ در مردان می‌شود و پنجمین سرطان مرگ آفرین در زنان است. سرطان پانکراس به بسیاری از درمان‌های استاندارد سرطان مانند شیمی‌درمانی و پرتودرمانی جواب نمی‌دهد. این سرطان به صورت مخفی رشد کرده و در ابتدا هیچ علامتی از خود نشان نمی‌دهد. سرطان پانکراس به صورت کلاسیک خود را به شکل یرقان بدون درد نشان می‌دهد که در آن فقط پوست تغییر رنگ داده و زرد می‌شود و هیچ علامت دیگری در آن وجود ندارد. برای تشخیص آن نیز از روش‌های متفاوت رادیوگرافی استفاده می‌شود. اگر سرطان پانکراس در مراحل اولیه تشخیص داده شود می‌توان آن را با روش‌های جراحی درمان کرد. متأسفانه تشخیص زود هنگام این سرطان بسیار استثنایی است. در مراحل پیشرفته‌تر این سرطان، درمان با کنترل علائم و عوارض می‌تواند کیفیت زندگی را بهبود بخشد.

فیزیولوژی غده پانکراس

ارایه کننده:

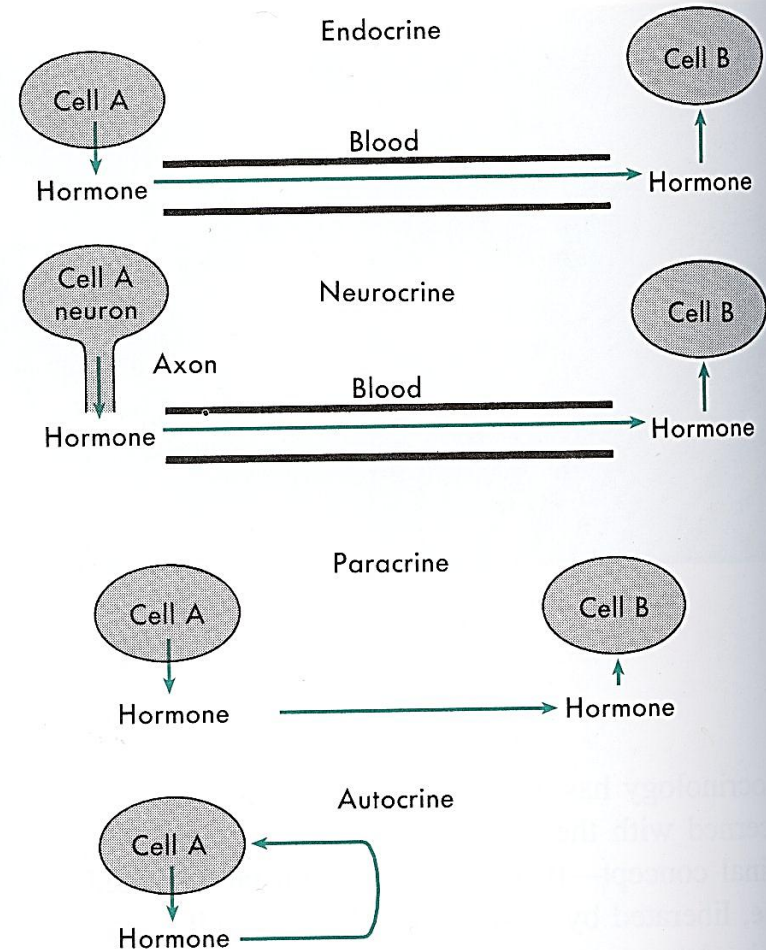
**جناب آقای دکتر مهدی گودرزوند
عضو محترم هیات علمی گروه فیزیولوژی**

The Endocrine Pancreas



Communication systems for regulation of body functions

1. Neural
2. Endocrine
3. Neuroendocrine
4. Paracrine
5. Autocrine



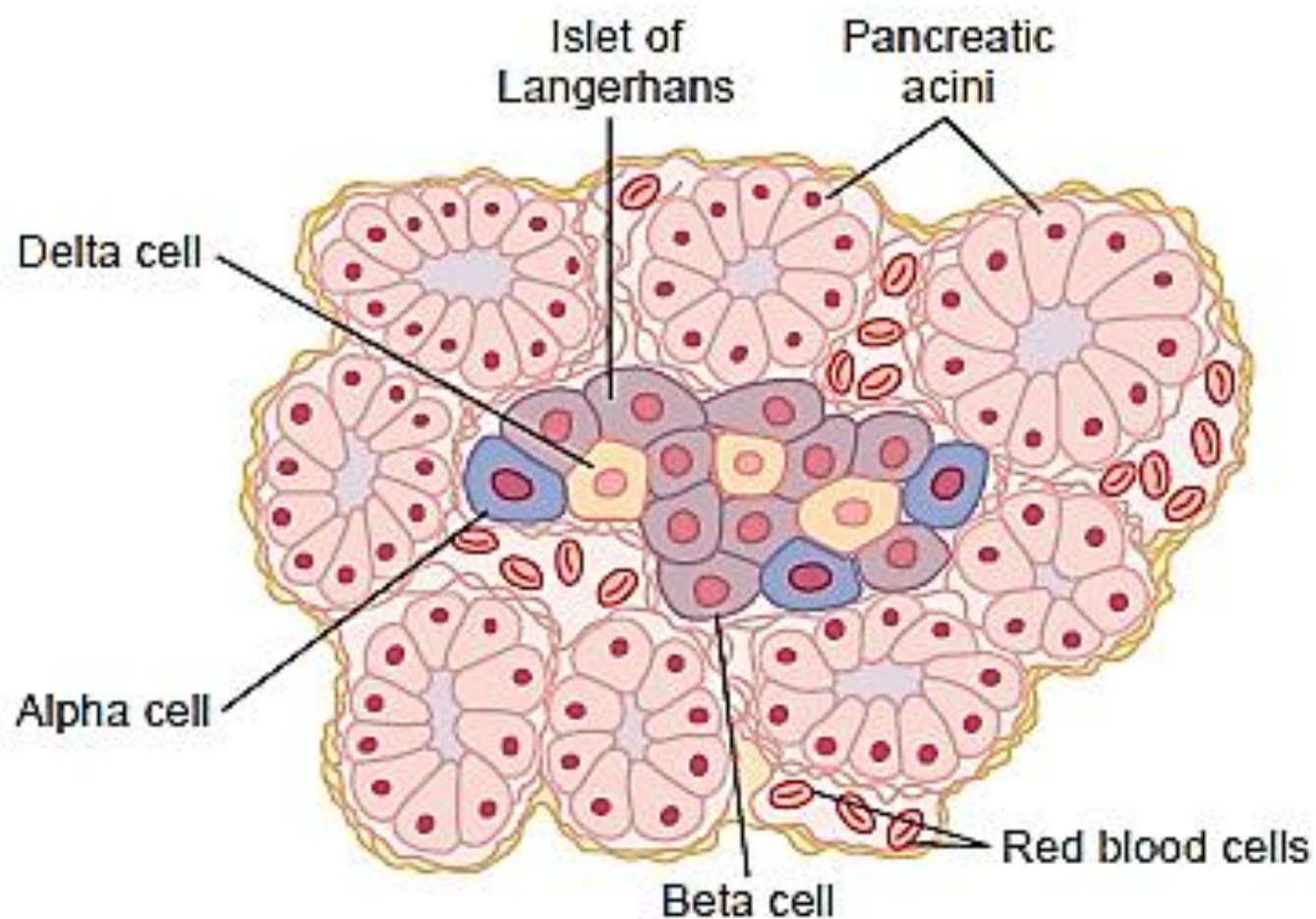


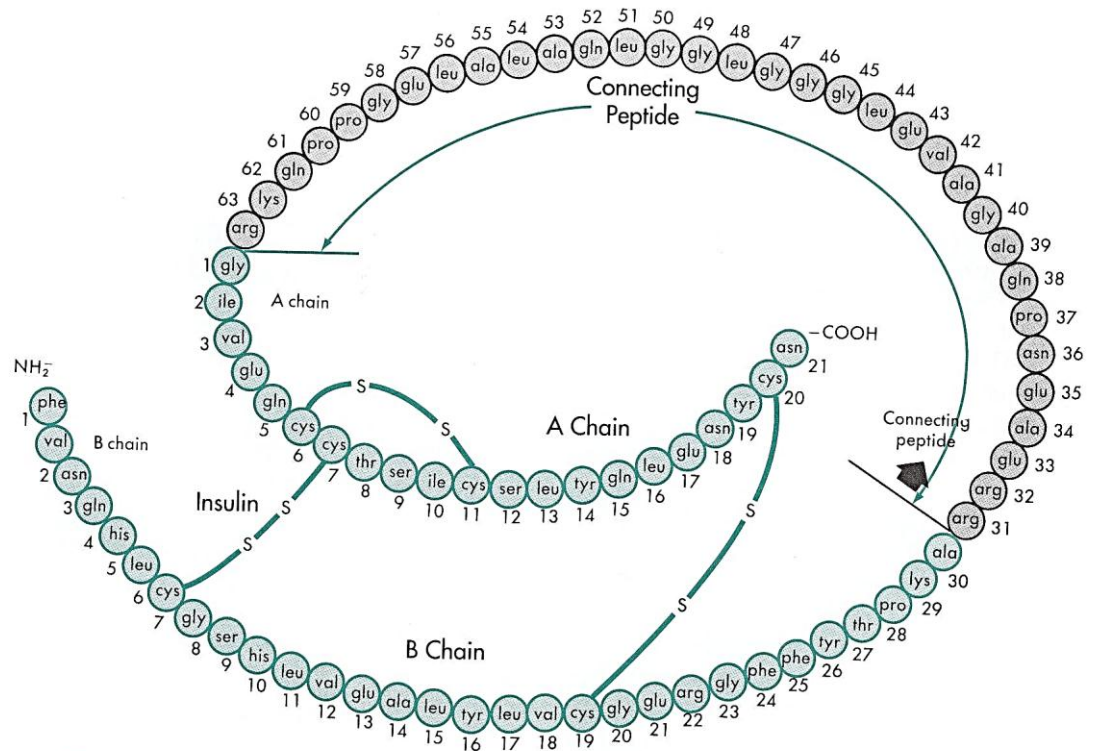
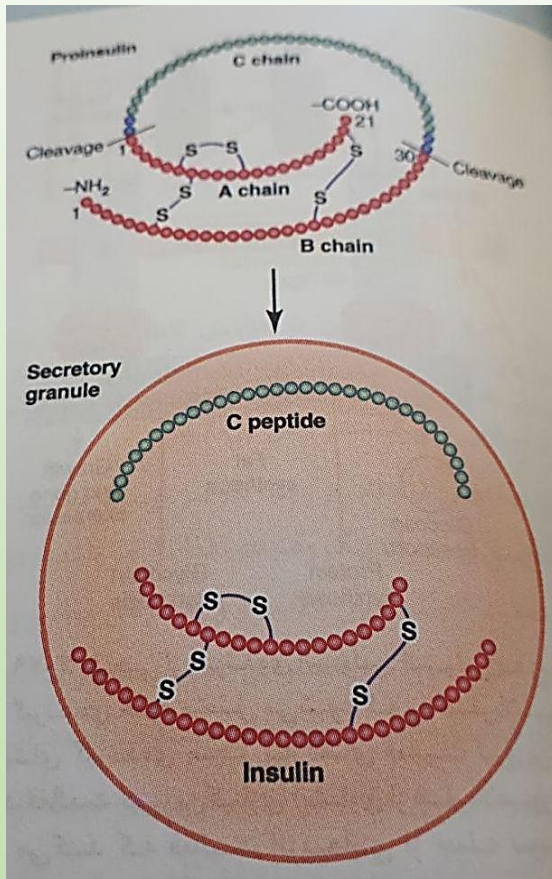
Figure 78-1

Physiologic anatomy of an islet of Langerhans in the pancreas.

Endocrine part of pancreas (Islets of langerhans)

Cells and hormones

Insulin and its synthesis



■ Fig. 41-3 The structure of human proinsulin. The solid area is the insulin molecule released by cleavage of the connecting peptide. (From Shaw WN, Chance RE: *Diabetes* 17:737, 1968.)

Mechanism of action

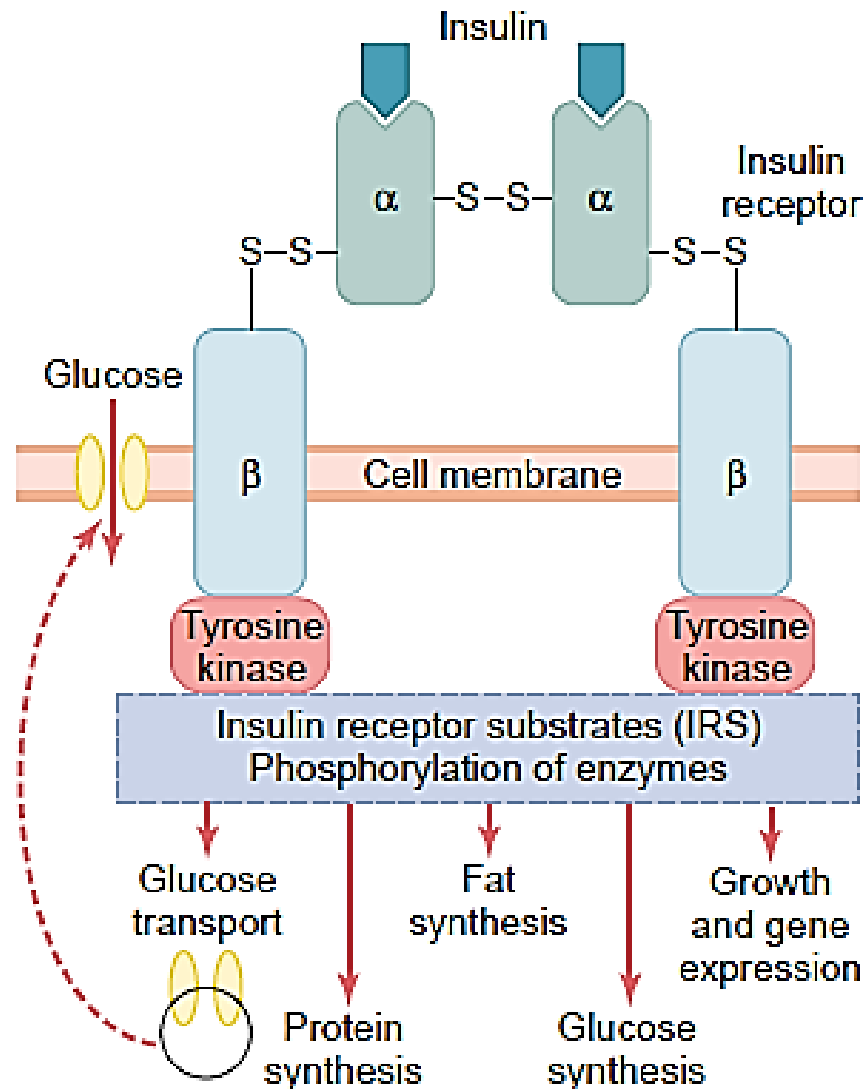
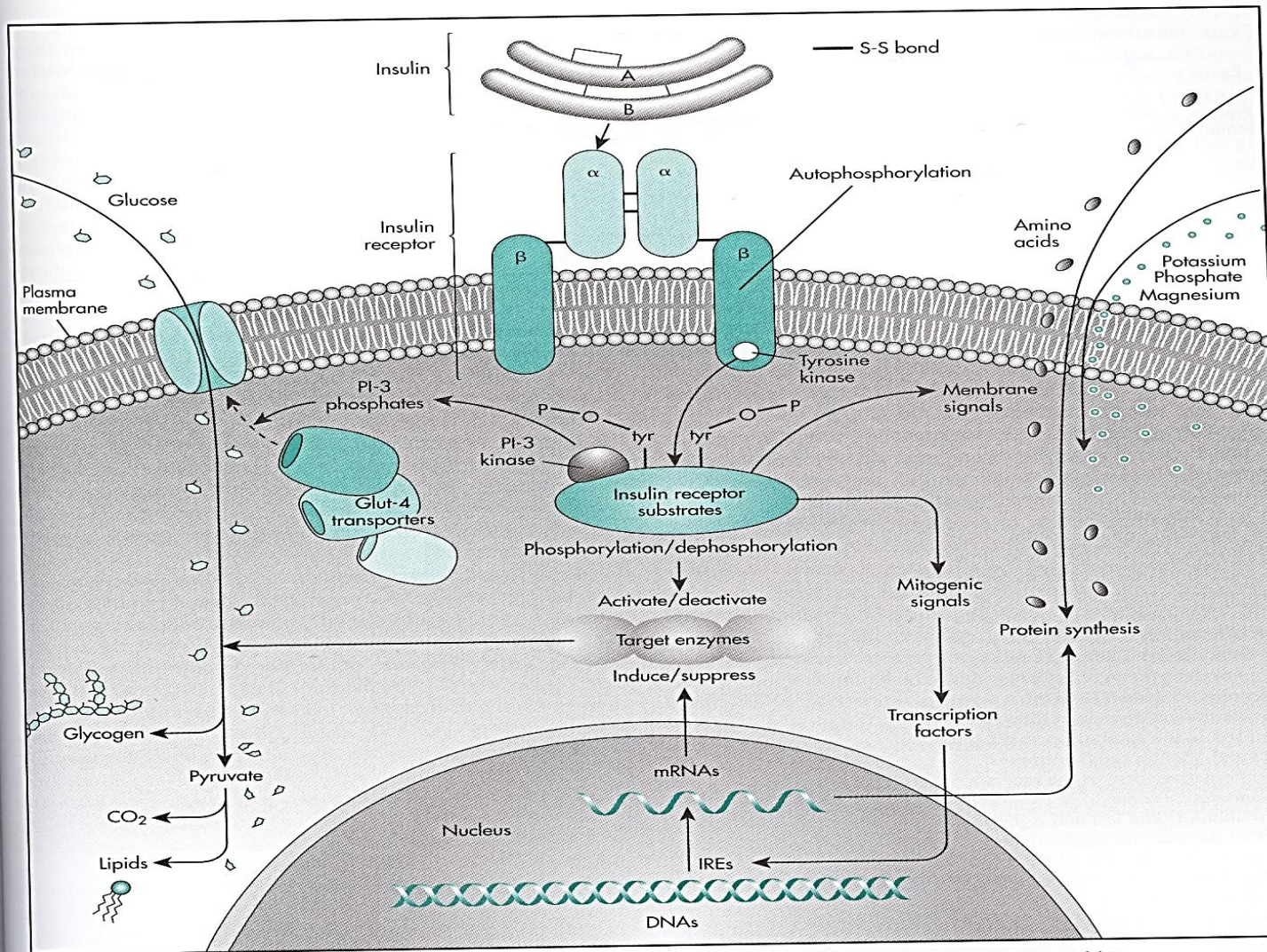


Figure 78-3



■ **Fig. 41-10** Mechanisms of insulin action on cells. Binding of insulin to the α subunit of its receptor causes autophosphorylation by ATP of intracellular β -subunit receptor tyrosine sites. This generates tyrosine kinase activity. The receptor tyrosine kinase then phosphorylates insulin receptor substrates. The latter begin a cascade of serine and threonine phosphorylations, which activate or deactivate target enzymes of glucose metabolism. Activation of phosphoinositide phosphate-3 kinase (PIP-3K) generates inositol 3,4,5-trisphosphate (PI-3 phosphates), which causes translocation of glucose transporters to the plasma membrane, where they facilitate glucose entry. Also independently, amino acid, potassium, magnesium, and phosphate entries into the cell are facilitated. Docking of other regulatory proteins to the insulin receptor substrates initiates other cascades that stimulate or repress gene transcription via insulin response elements (IREs) in DNA molecules. Mitogenic proteins are also activated that increase transcription factors required to stimulate gene expression concerned with cell growth. (From Scientific American Medicine, WebMD Corp. 9 Metab, August 2001.)

جدول ۱-۷۹. عوامل و شرایط افزایشنده یا کاهشنده ترشح انسولین.

افزایش ترشح انسولین	کاهش ترشح انسولین
افزایش گلوکز خون	کاهش گلوکز خون
افزایش اسیدهای چرب آزاد خون	گرسنگی، سوماتواستاتین
افزایش اسیدهای آمینه خون	فعالیت α - آدرنرژیک
هورمون‌های گوارشی (گاسترین، کوله‌سیستوکینین، سکرین، پپتید	لپتین
مهارى معده، پپتید شبه گلوکاگون - (۱)	
گلوکاگون، هورمون رشد، کورتیزول	
تحریک پاراسمپاتیکی، استیل‌کولین	
تحریک β - آدرنرژیک	
مقاومت به انسولین، چاقی	
داروهای سولفونیل اوره (گلیبورید، تالبوتامید)	

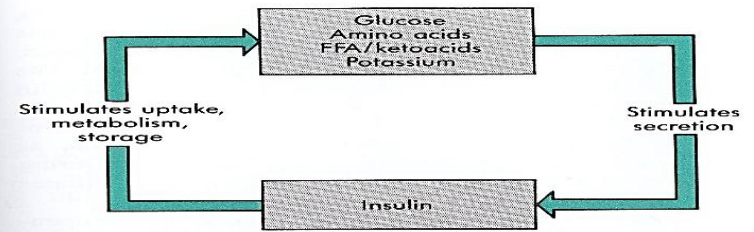


Fig. 41-6 Feedback relationship between insulin and nutrients. Those nutrients that stimulate insulin secretion are the same nutrients whose disposal is facilitated by insulin, demonstrating a hormonally regulated metabolic feedback loop. FFA, Free fatty acids.

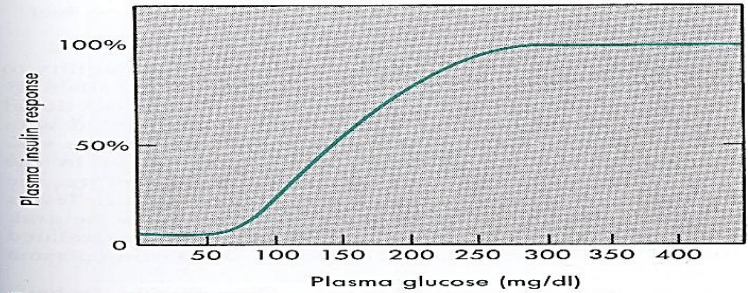
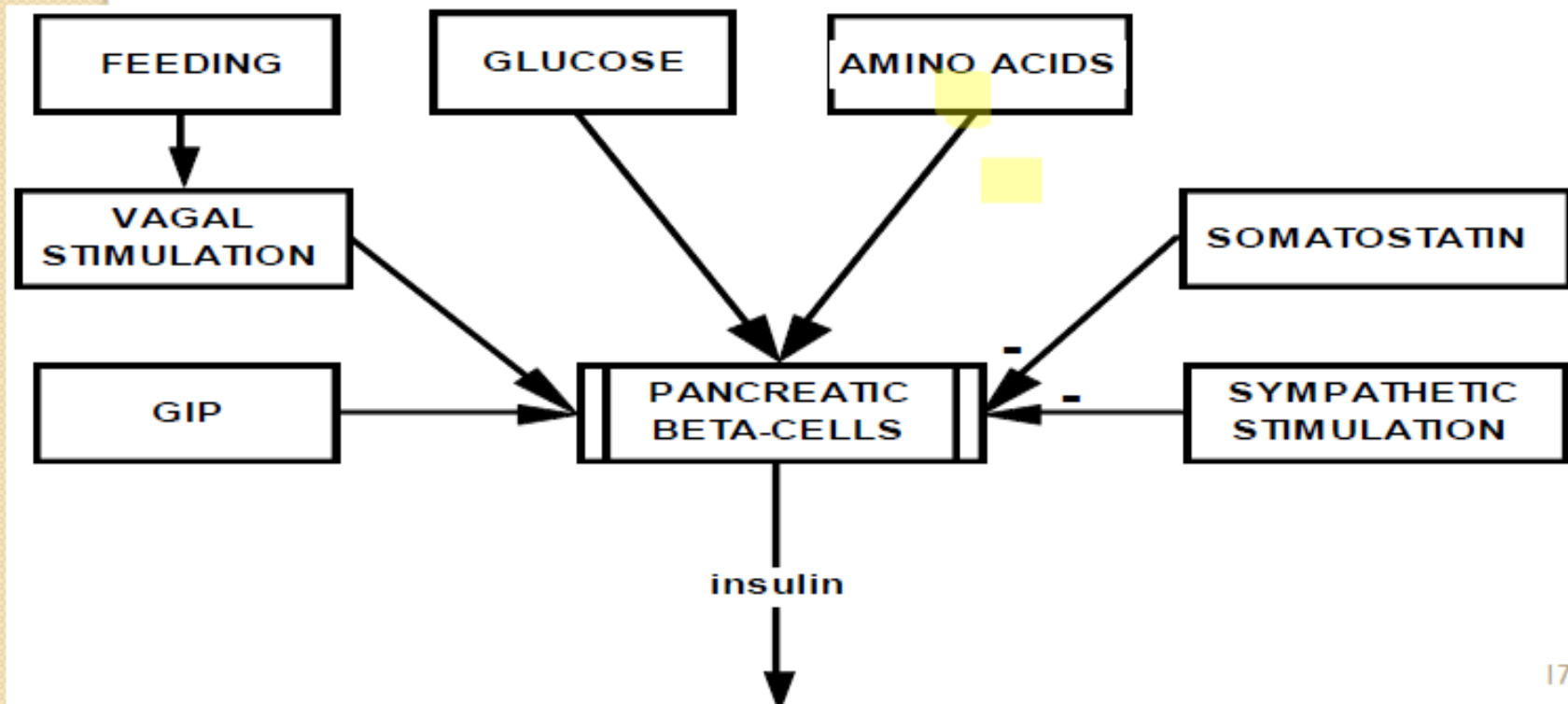
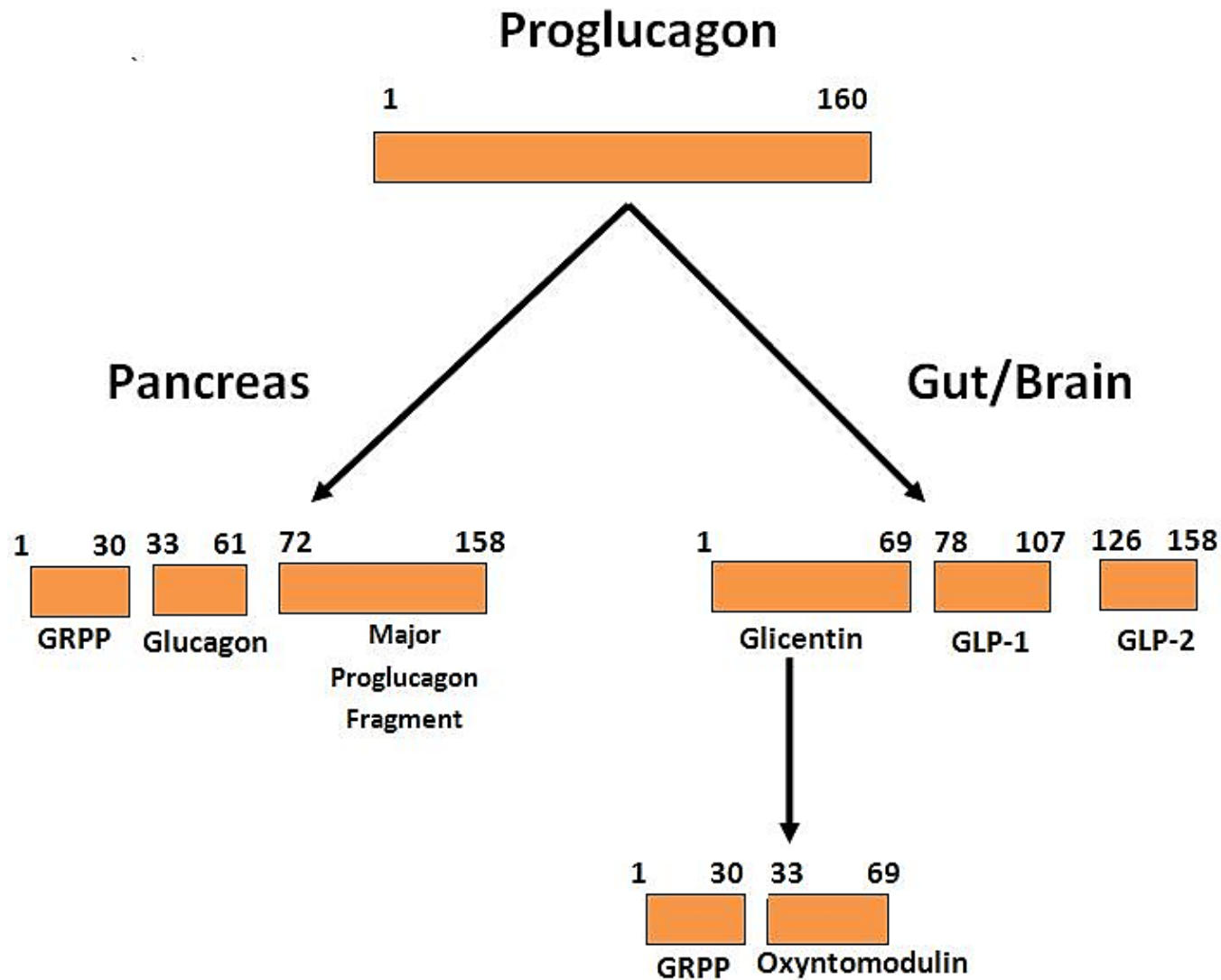


Fig. 41-7 Approximate in vivo relationship between plasma glucose and insulin secretion, the latter being assessed by the plasma insulin response to stepwise infusion of glucose in humans. No insulin is secreted below a plasma glucose level of 50 mg/dl. Half-maximal secretion occurs at 125 to 150 mg/dl. (Redrawn from Karam JH et al: *Diabetes* 23:763, 1974.)

هورمون‌های گوارشی. مخاوطی از چند هورمون گوارشی مهم، یعنی گاسترین، سکرین، کوله‌سیستوکینین، پپتید شبه گلوکاگونی ۱ (GLP-1) و پپتید انسولینوتروپیک وابسته به گلوکز یا GIP (که به نظر می‌رسد قوی‌ترین هورمون باشد)، باعث افزایش متوسط ترشح انسولین می‌شوند. به نظر می‌رسد که دو عدد از این هورمون‌ها یعنی GLP-1 و GIP قدرت بیشتری دارند و اغلب اینکرتین (*Incretins*) نامیده می‌شوند، زیرا در پاسخ به افزایش گلوکز پلاسما، ترشح انسولین را از سلول‌های بتای پانکراس افزایش می‌دهند. اینکرتین‌ها همچنین ترشح گلوکاگون از سلول‌های آلفای جزایر لانگرهانس را مهار می‌کنند.





Glicentin-related pancreatic polypeptide

glucagon-like peptides (GLP-1, GLP-2), oxyntomodulin and glicentin

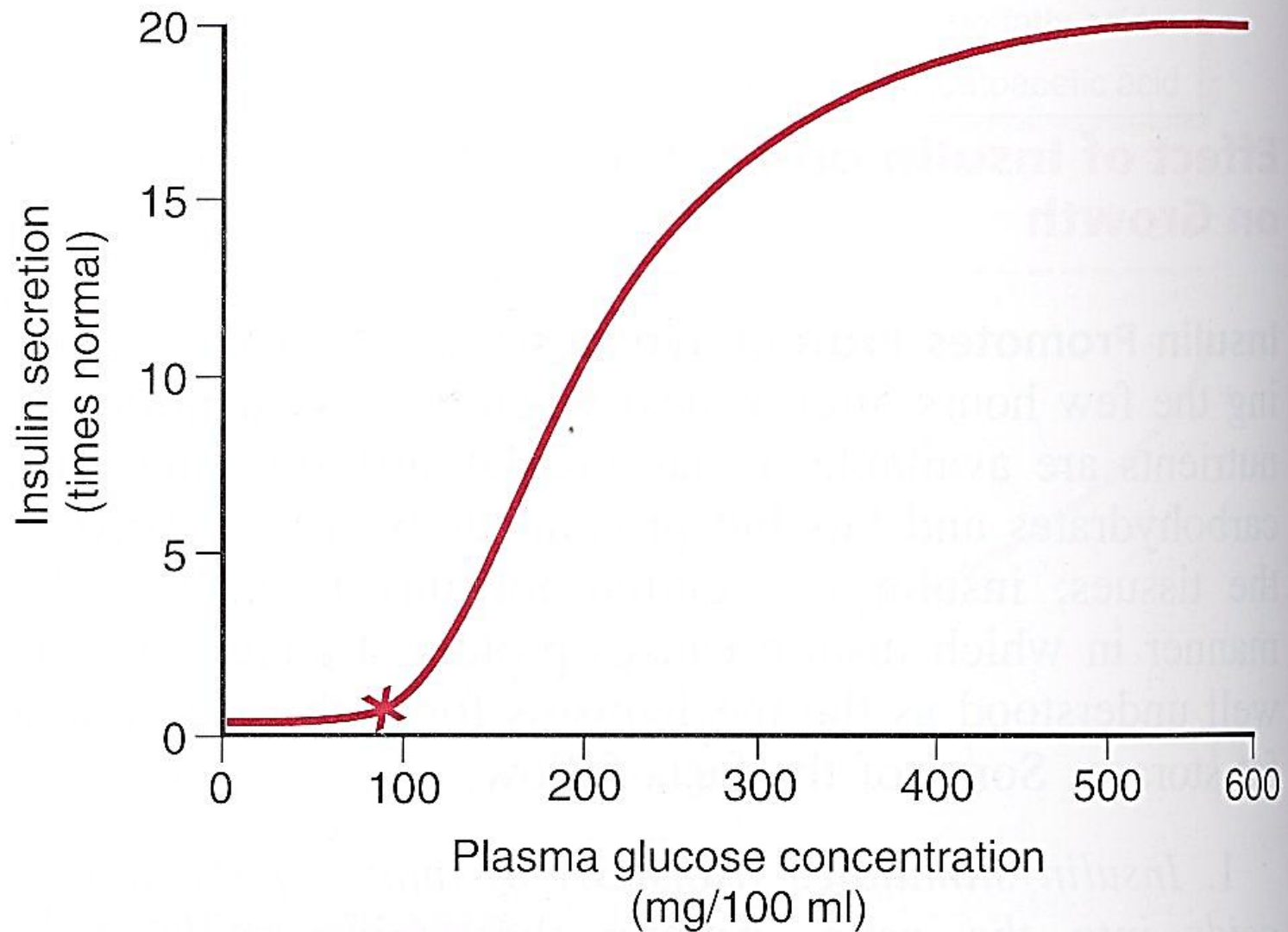
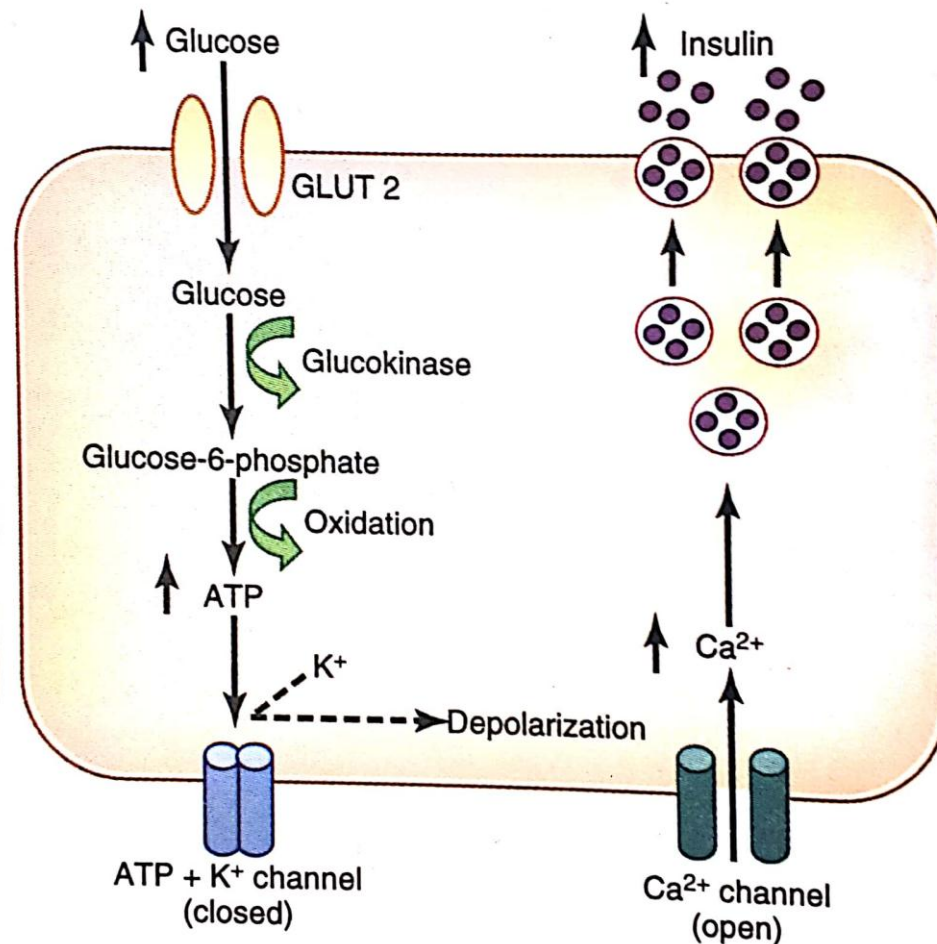


FIGURE 78-8

Approximate insulin secretion at different plasma glucose levels.

Insulin release



شکل ۷-۷۹. مکانیسم پایه‌ای تحریک ترشح انسولین از سلول‌های
بتای لوزالمعده بر اثر گلوکز. GLUT: ناقل گلوکز.

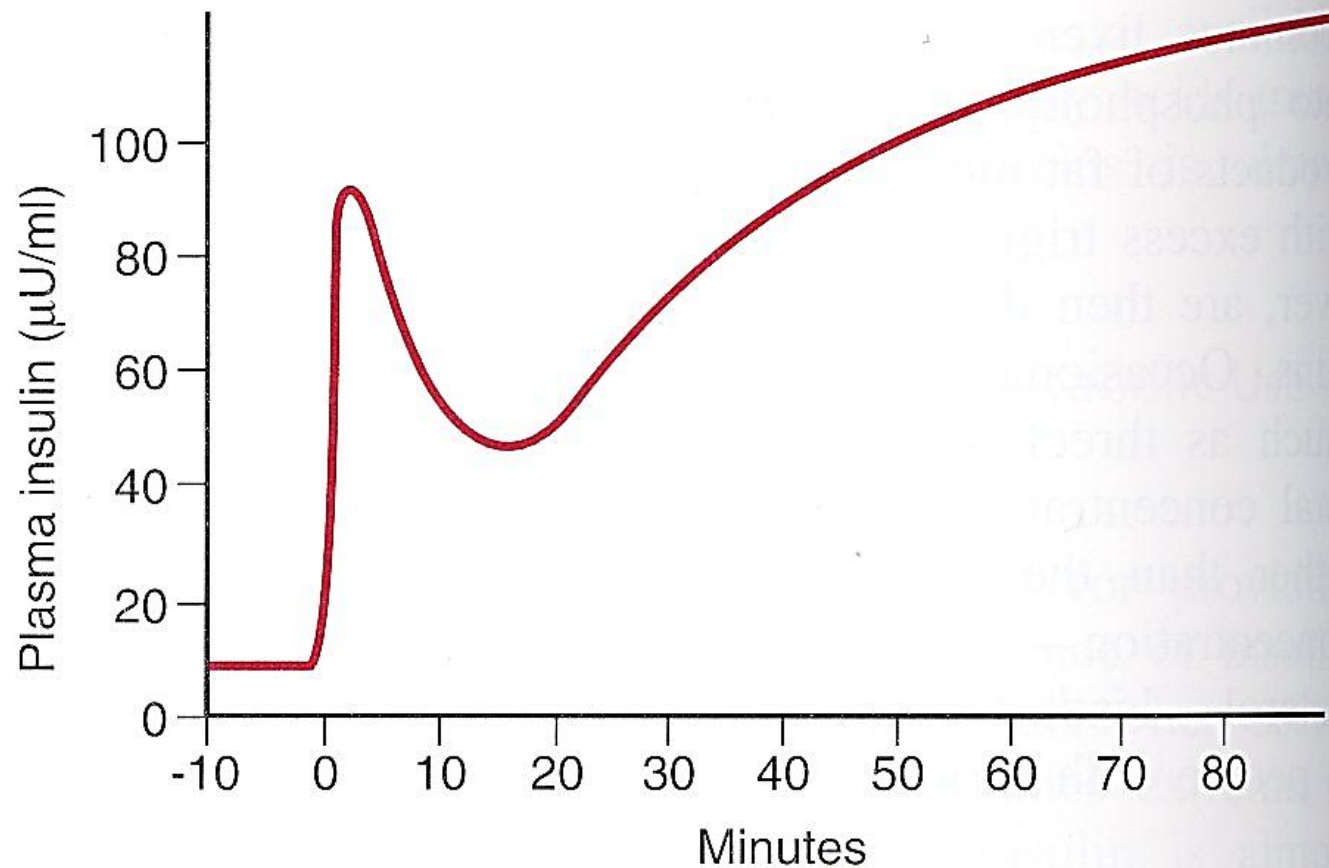


FIGURE 78 - 7

Increase in plasma insulin concentration after a sudden increase in blood glucose to two to three times the normal range. Note an initial rapid surge in insulin concentration and then a delayed but higher and continuing increase in concentration beginning 15 to 20 minutes later.

2. Insulin promotes liver uptake, storage, and use of glucose by :

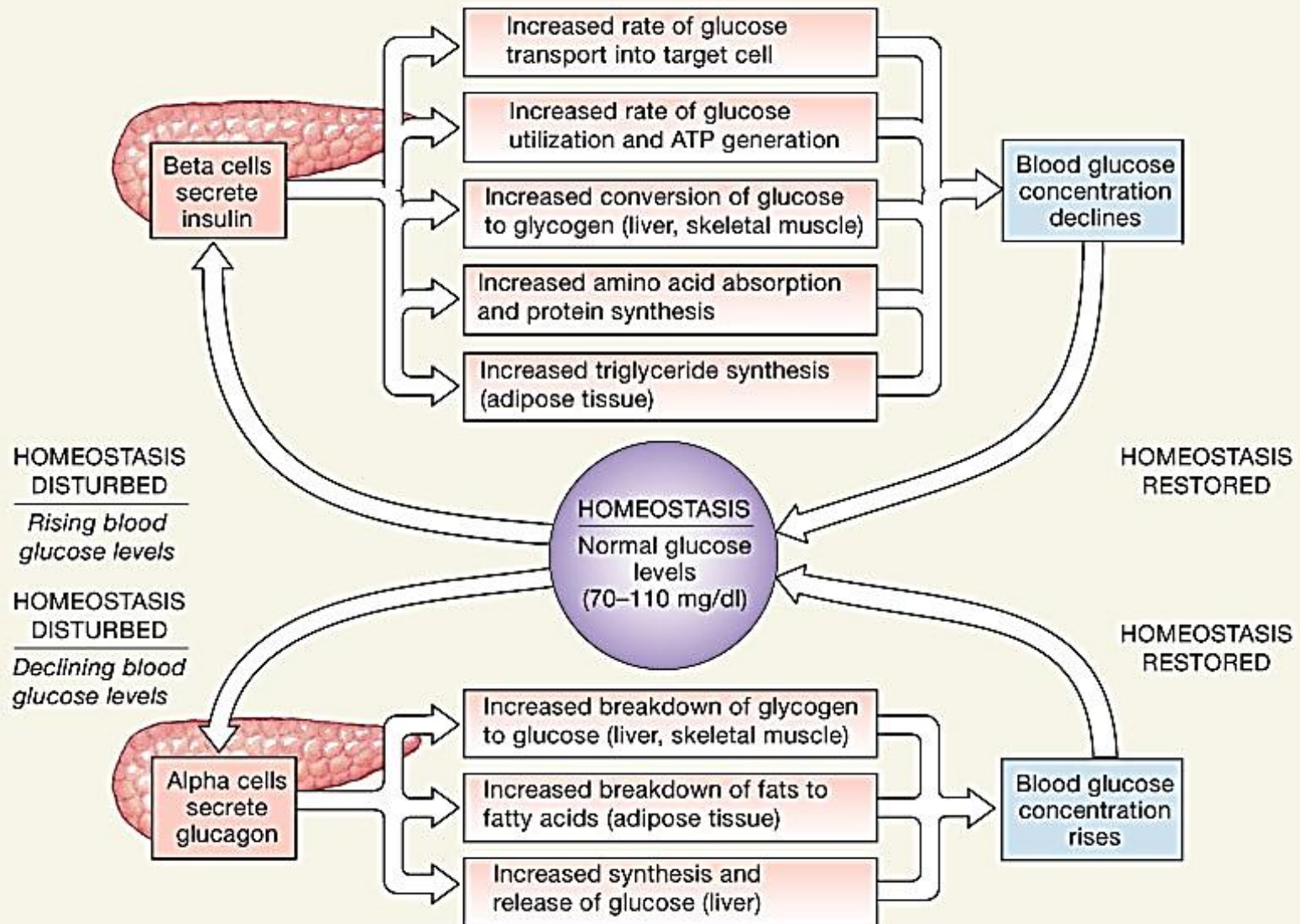
- Inactivation of phosphorylase
- Activation of glucokinase
- Activation of glycogen synthase

Glucose is released from the liver between meals because of :

- Reduction in insulin secretion
- Activation of phosphorylase
- Activation of glucose phosphatase

Insulin promotes conversion of excess glucose into fatty acids and inhibits gluconeogenesis in the liver

The Regulation of Blood Glucose Concentrations



Effect of insulin on fat metabolism

1. Insulin promotes fat synthesis and storage
synthesis in the liver
storage in the adipose tissue
2. Insulin deficiency causes increased metabolic use of fat
 - Insulin deficiency causes lipolysis of storage fat and release of free fatty acids
 - Insulin deficiency increases plasma cholesterol and phospholipid
 - Excess usage of fats during insulin lack causes ketosis and acidosis

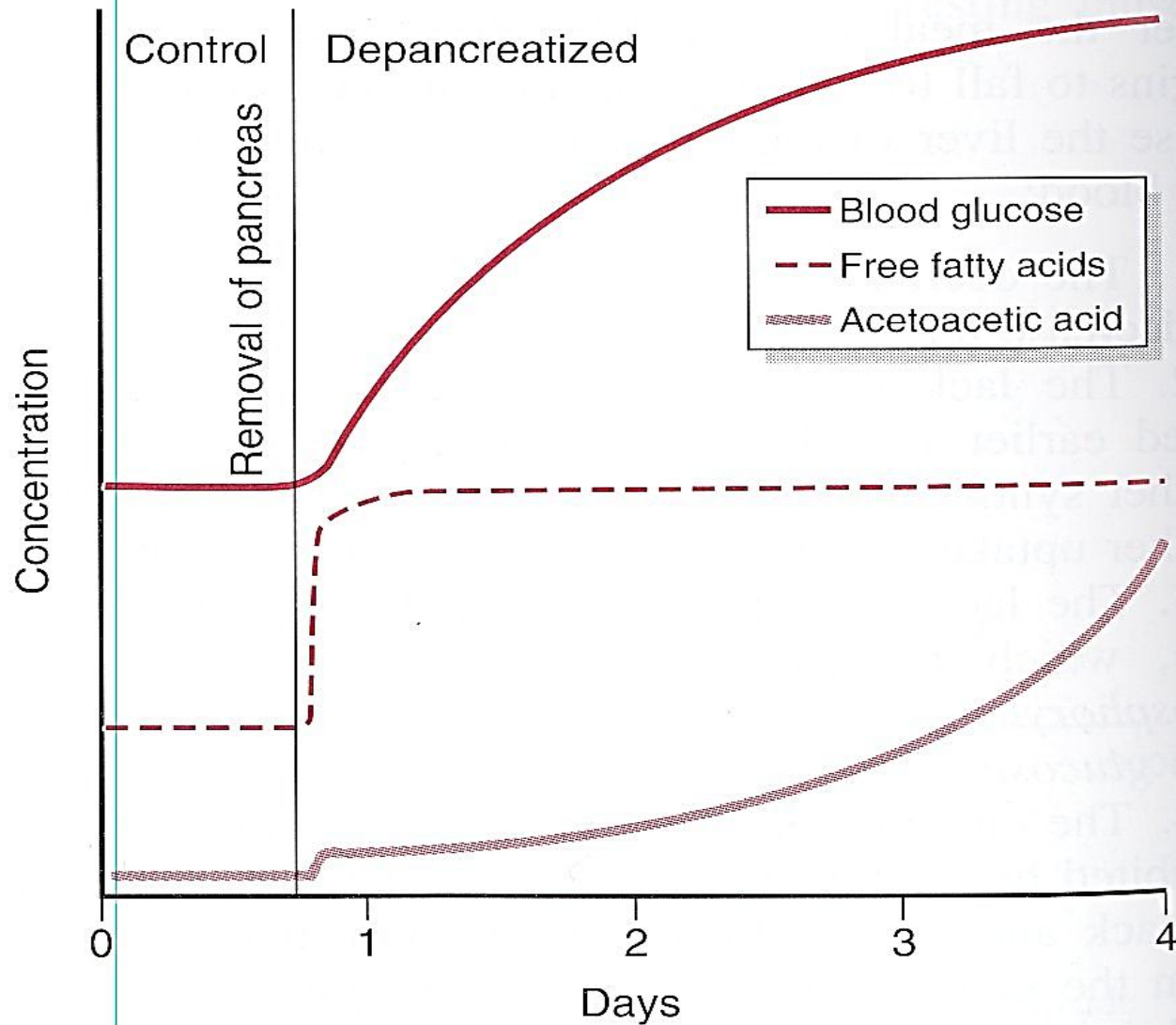


FIGURE 78-5

Effect of removing the pancreas on the approximate concentrations of blood glucose, plasma free fatty acids, and acetoacetic acid.

Dose-response curves for insulin action in humans

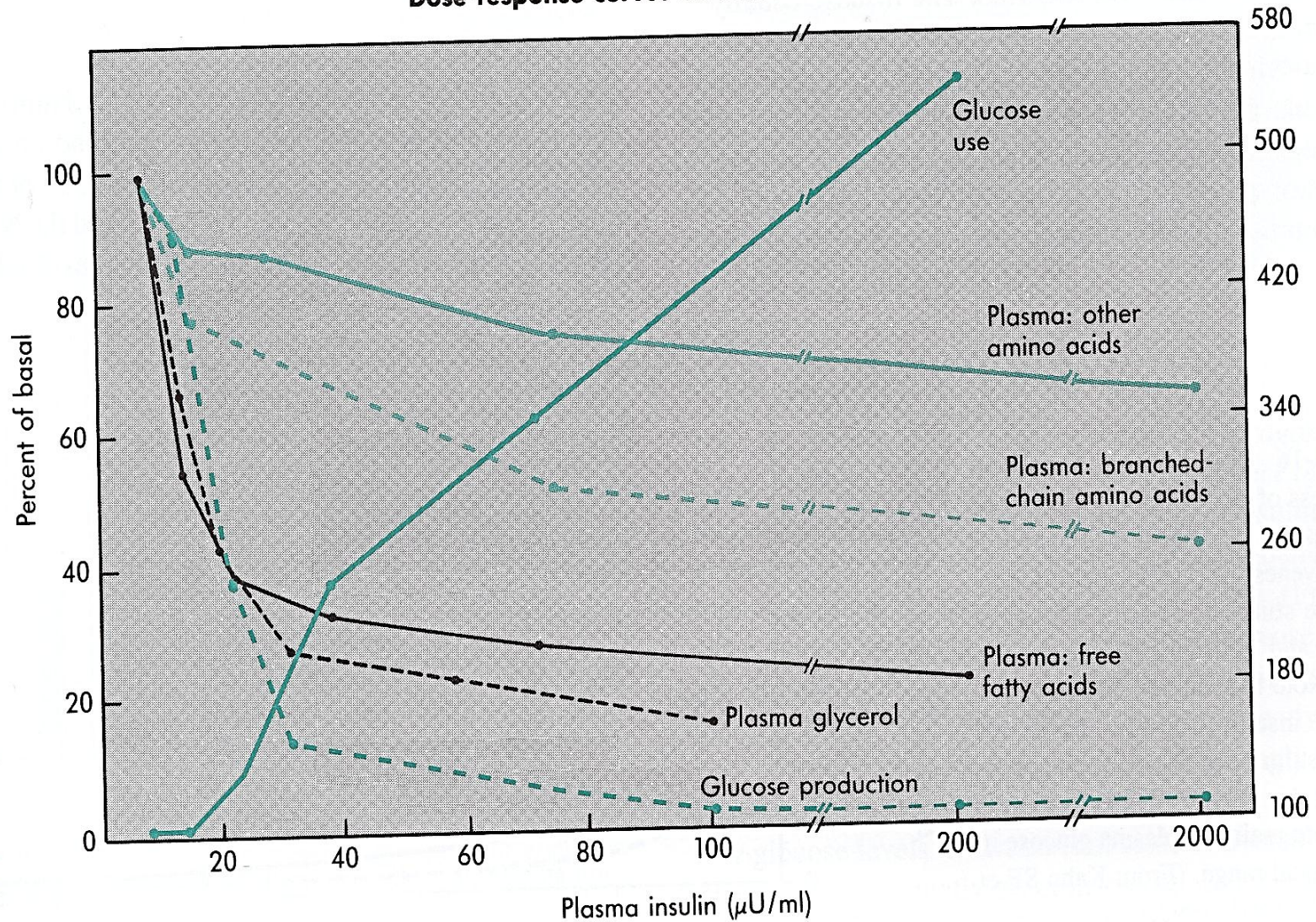


Fig. 41-15 Dose-response curves for insulin actions in humans. Note the marked sensitivity of inhibition of lipolysis and glucose production by insulin, with lesser sensitivity for insulin stimulation of glucose uptake by muscle. The effects on amino acid metabolism are intermediate.

Effect of insulin on protein metabolism

1. Insulin promotes protein synthesis and storage
2. Insulin lack causes protein depletion and increased plasma amino acids
3. Insulin and GH interact synergistically to promote growth

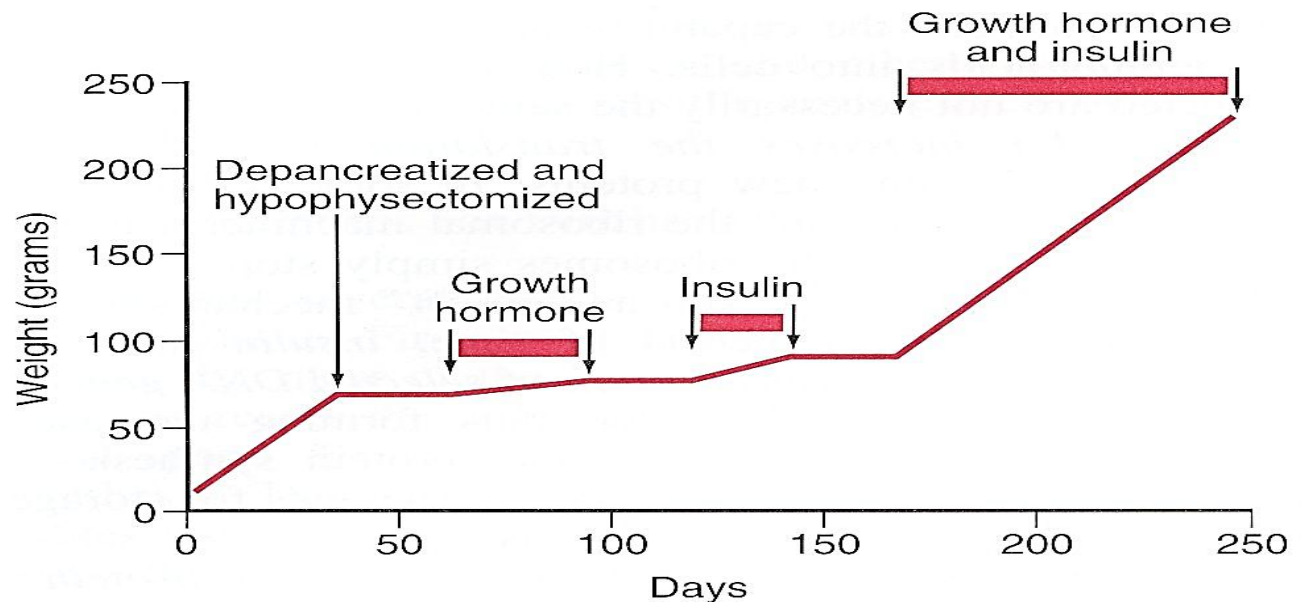


FIGURE 78 – 6

Effect of growth hormone, insulin, and growth hormone plus insulin on growth in a depancreatized and hypophysectomized rat.

Metabolic effects of Insulin

Site	of	Action	Process Affected	Net Result
Liver	Muscle	Adipose	Carbohydrate metabolism	
	X	X	↑glucose transport	
X	X		↑glycogen synthesis	↓blood glucose
X	X		↓glycogenolysis	↑glucose utilization
X			↓gluconeogenesis	
			Lipid metabolism	
X		X	↑lipogenesis	↓plasma free fatty acids
X		X	↓lipolysis	↓ketogenesis
			Protein metabolism	
	X		↑amino acid uptake	↓plasma amino acids
	X		↑protein synthesis	↓urinary nitrogen
	X		↓protein degradation	positive nitrogen balance
X			↓gluconeogenesis	

A1C test

The A1C test is a common blood test used to diagnose type 1 and type 2 diabetes and then to measure how well you're managing your diabetes.

The A1C test goes by many other names, including glycated hemoglobin, glycosylated hemoglobin, hemoglobin A1C and HbA1c.

The A1C test result reflects your average blood sugar level for the past two to three months. Specifically, the A1C test measures what percentage of your hemoglobin — a protein in red blood cells that carries oxygen — is coated with sugar (glycated). The higher your A1C level, the poorer your blood sugar control and the higher your risk of diabetes complications.

Hemoglobin is found in red [blood cells](#), which carry oxygen throughout your body. When your diabetes is not controlled (meaning that your blood sugar is too high), sugar builds up in your blood and combines with your hemoglobin, becoming "glycated." The average amount of sugar in your blood can be found by measuring your hemoglobin A1c level. If your [glucose levels](#) have been high over recent weeks, your hemoglobin A1c test will be higher.

What's a Normal Hemoglobin A1c Test?

For people without diabetes, the normal range for the hemoglobin A1c test is between [4% and 5.6%](#). Hemoglobin A1c levels between 5.7% and 6.4% indicate increased risk of diabetes, and levels of 6.5% or higher indicate diabetes. Because studies have repeatedly shown that out-of-control diabetes results in complications from the disease, the goal for people with diabetes is a hemoglobin A1c less than 7%. The higher the hemoglobin A1c, the higher the risks of developing complications related to diabetes.

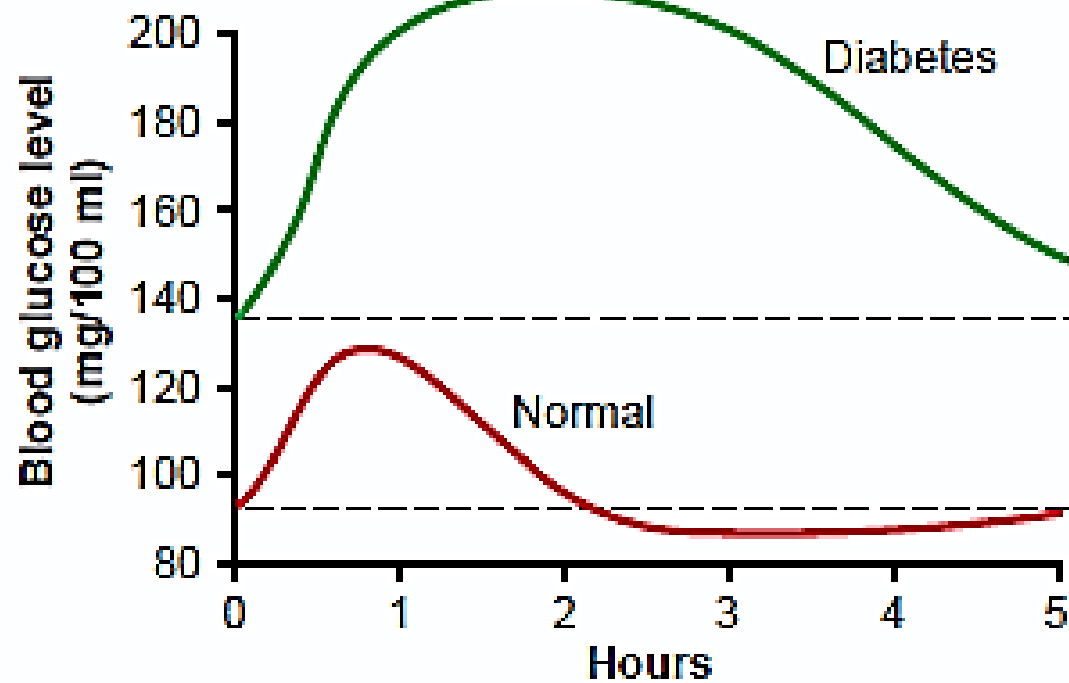


Figure 78-12

Glucose tolerance curve in a normal person and in a person with diabetes.

جدول ۷۹-۲. برخی از دلایل ایجاد مقاومت به انسولین.

- چاقی / اضافه وزن (به ویژه تجمع بیش از حد چربی احشایی)
- گلوکوکورتیکوئید اضافی (سندرم کوشینک یا درمان با استروئید)
- هورمون رشد اضافی (اکرومکالی)
- بارداری، دیابت حاملگی
- بیماری تخمدان پلی کیستیک
- لیپودیستروپی (اکتسابی یا ژنتیکی؛ همراه با تجمع چربی در کبد)
- اتوانتی بادی های گیرنده انسولین
- موتاسیون های گیرنده انسولین
- موتاسیون رسپتور فعال کننده پرولیفراسیون پروگزیزومی کاما (PPAR γ)
- موتاسیون های ایجادکننده چاقی ژنتیکی (مثلاً موتاسیون گیرنده ملانوکورتین)
- هموکروماتوز (یک بیماری ارثی که موجب تجمع بافتی آهن می شود)

Glucagon secretion

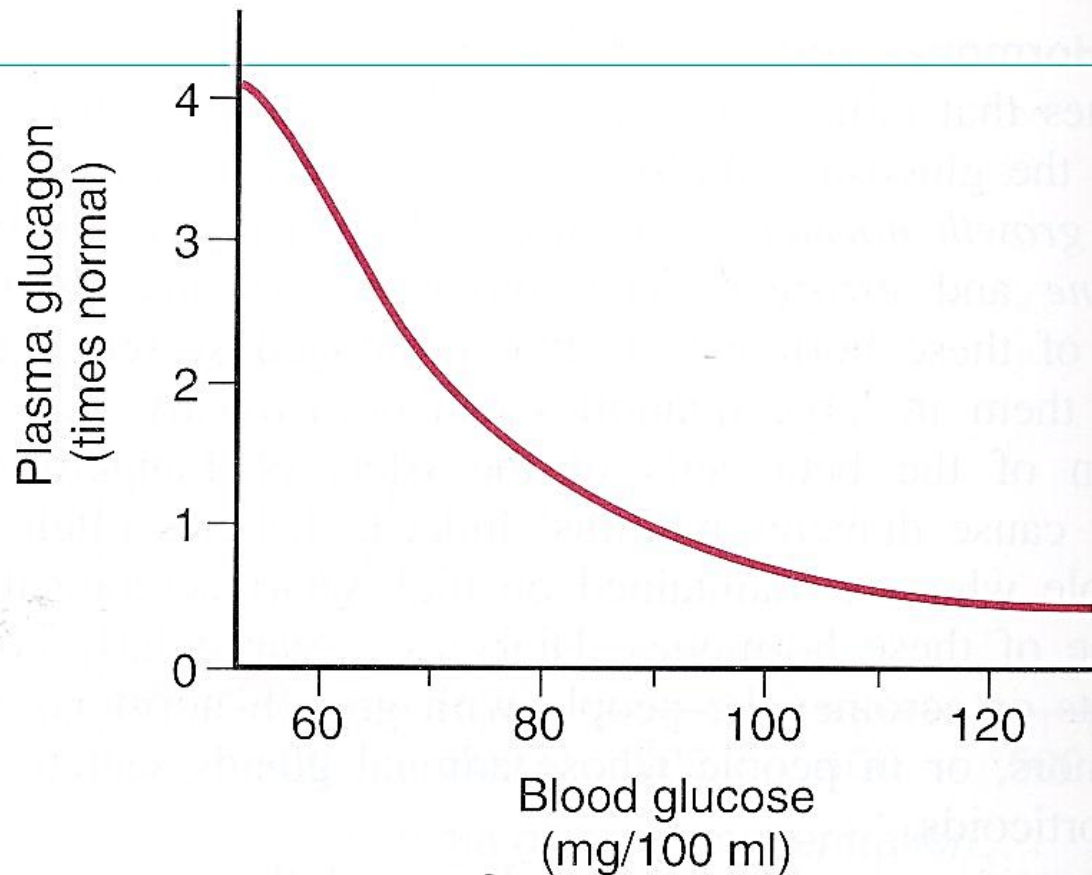
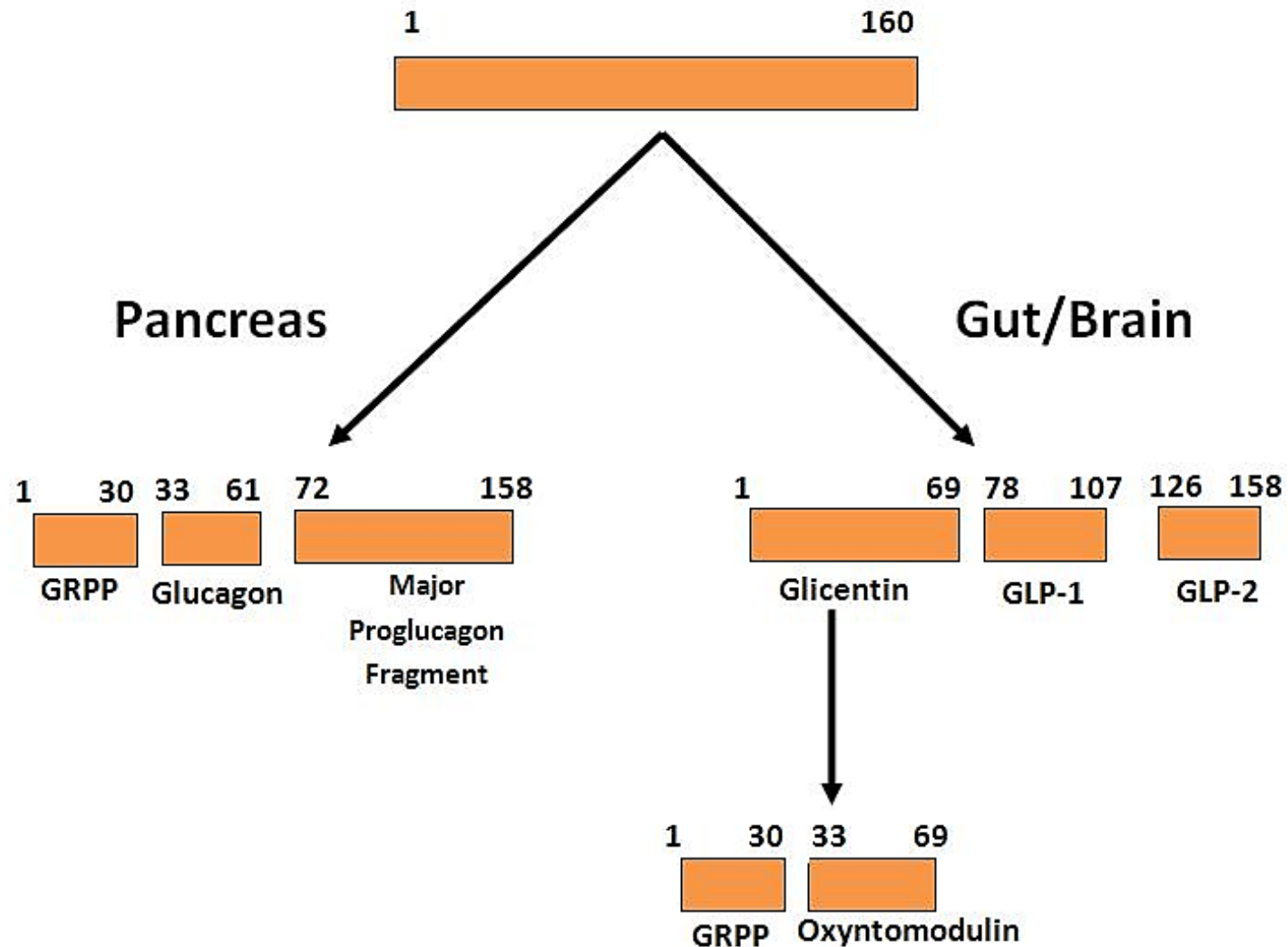


FIGURE 78 – 9

Approximate plasma glucagon concentration at different blood glucose levels.

Proglucagon



Metabolic Effects of Glucagon

SITE	EFFECT
Liver	↑ glycogenolysis
	↑ gluconeogenesis
	↑ lipolysis
	↑ ketogenesis
Adipose tissue	↑ lipolysis
Heart	↑ force of contraction
	↑ cardiac output
Pancreatic β cells	↑ insulin secretion

Counter Regulatory Hormones

- **Early response**
 - **Glucagon**
 - **Epinephrine**
- **Delayed response**
 - **Cortisol**
 - **Growth hormone**

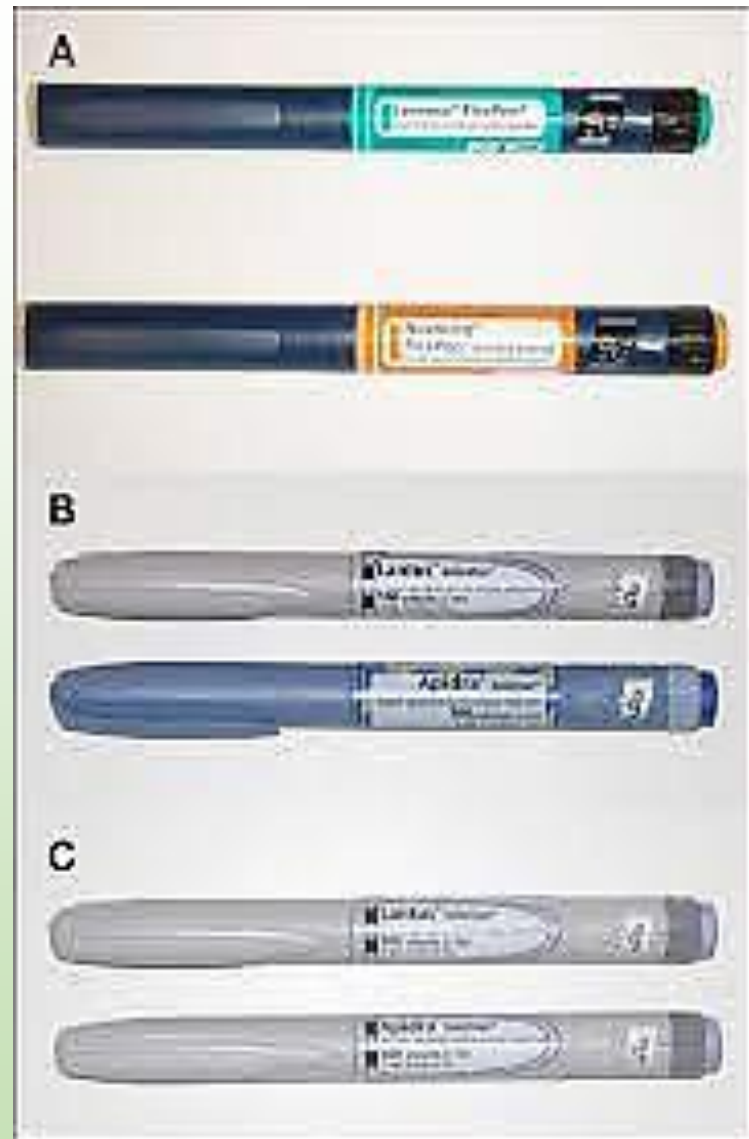
ارایه کننده:

**سرکار خانم دکتر فاطمه آقامهدی
عضو محترم هیات علمی گروه کودکان
معاون پزشکی عمومی دانشکده پزشکی**

ادامه درمان بیمار:

در بیمارستان برای بیمار انسولین گلاژین و آسپارت شروع شد. روش شمارش کربوهیدرات به مادر وی آموزش داده شد.

بر اساس نظر همکاران فوق تخصص گوارش کپسول کرئون برای وی شروع شد و ویتامین های محلول در چربی نیز جایگزین شد.





- مشاوره ژنتیک به خانواده توصیه شد. ولی به جهت مشکلات اقتصادی بررسی ژنتیک هنوز انجام نشده است.

- در نهایت بیمار همچنان از نظر تنظیم دوز انسولین و بررسی رشد و نمو تحت نظر است.

- آینده درمان بیمار و امکان انجام پیوند پانکراس مسئله ای است که باید به آن اندیشید.



**سپاس از توجه و
همراهی شما عزیزان**

**با آرزوی موفقیت های
روز افزون**