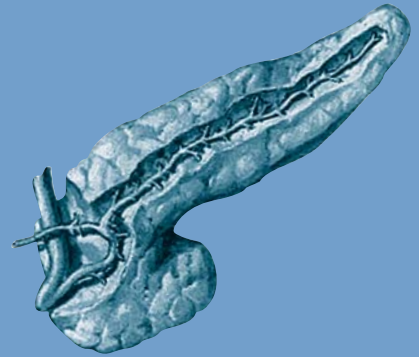


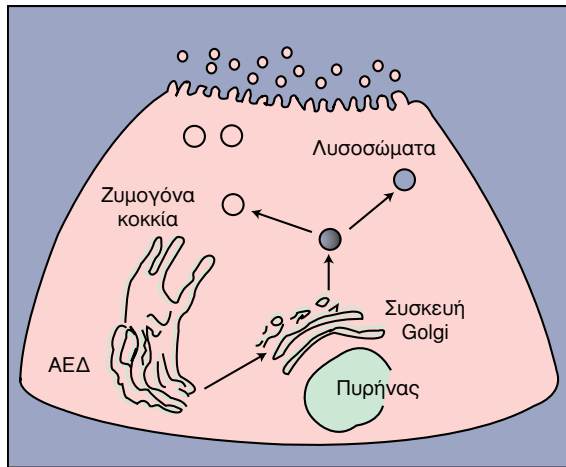
Φυσιολογία του παγκρέατος

*Αθανάσιος Νικόπουλος
Κωνσταντίνος Αρβανιτάκης*



Το πάγκρεας είναι μικτός αδένας βάρους 100-150 γραμμαρίων περίπου. Η ενδοκρινής μοίρα εντοπίζεται στα νησίδια του Langerhans, που κατέχουν μόνο το 2% της μάζας του αδένα¹ και αποτελούνται από τα κύτταρα A, B, D και PP που εκκρίνουν αντίστοιχα το γλουκαγόνο, την ινσουλίνη, την σωματοστατίνη και το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο¹. Η εξωκρινής μοίρα κατέχει το 85% και αποτελείται από τις αδενοκυψέλες και τους εκφορητικούς πόρους, που παροχετεύουν την παγκρεατική έκκριση προς τον κύριο ή και τον επικουρικό παγκρεατικό πόρο.

Ο κύριος παγκρεατικός πόρος εκβάλλει μαζί με τον χοληδόχο πόρο στο φύμα του Vater στο δωδεκαδάκτυλο. Η διάμετρος του χοληδόχου πόρου είναι τριπλάσια εκείνης του παγκρεατικού πόρου. Αντίθετα η ενδοαυλική πίεση του παγκρεατικού πόρου είναι σημαντικά υψηλότερη της πίεσης του χοληδόχου πόρου. Η λειτουργική μονάδα του εξωκρινούς παγκρέατος αποτελείται από την αδενοκυψέλη και τον σύστοιχο εκφορητικό πόρο. Τα κύτταρα των αδενοκυψελών έχουν πυραμοειδή εμφάνιση και εκκρίνουν στον αυλό της αδενοκυψέλης τα παγκρεατικά ένζυμα (εικ. 1). Τα κύτταρα των εκφορητικών πόρων έχουν κυβοειδή εμφάνιση και εκτείνονται μέχρι τον αυλό της αδενοκυψέλης, με τον οποίο συνδέονται με τα κεντροκυψελιδικά κύτταρα, που βρίσκονται μεταξύ της αδενοκυψέλης και του σύστοιχου εκφορητικού πόρου. Τα κύτταρα των πόρων παράγουν υδατικό διάλυμα ηλεκτρολυτών και βλέννη. Τα κεντροκυψελιδικά κύτταρα ρυθμίζουν την παγκρεατική έκκριση και την λειτουργία των νησιδίων².



Εικόνα 1. Σχηματική παράσταση κυττάρου αδενοκυψέλης παγκρέατος. Τα παγκρεατικά προένζυμα και οι υδρολάσες των λυσοσωμάτων συντίθενται στο αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο (ΑΕΔ), περιβάλλονται από μεμβράνη στη συσκευή του Golgi, όπου διαχωρίζονται σε λυσοσώματα και ζυμογόνα κοκκία. Τα ζυμογόνα κοκκία υφίστανται εξωκύττωση στον αυλό των αδενοκυψελών, όπου εκβάλλουν τα προένζυμα (βλέπε κείμενο για λεπτομέρειες).

Το φλεβικό αίμα, που προέρχεται από τα νησίδια του Langerhans, διέρχεται από τις λειτουργικές μονάδες του εξωκρινούς παγκρέατος πριν επιστρέψει στην συστηματική κυκλοφορία. Οι ορμόνες των νησιδίων διαχέονται στις συρρέουσες αδενοκυψέλες δια μέσου του πυλαίου συστήματος (νησιδιο-κυψελιδικός άξονας)^{3,4,5,6,7,8}.

ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΟ ΥΓΡΟ

Το παγκρεατικό υγρό (πίν. 1) είναι άχρουν, διαυγές, αλκαλικό (pH 7-9), ισότονο με το πλάσμα. Ο ρυθμός έκκρισης αυξάνει από 0,1 L/h σε κατάσταση ηρεμίας σε 0,5 L/h κατά τη διάρκεια διέγερσης. Η ταχύτητα ροής του παγκρεατικού υγρού είναι πολλαπλάσια της ταχύτητας ροής της χολής. Αυτό αποτελεί προστατευτικό μηχανισμό πρόληψης οξείας παγκρεατίτιδας. Ο συνολικός όγκος του παγκρεατικού υγρού, που εκκρίνεται ημερησίως, κυμαίνεται από 1-2,5 L. Η ωσμωτικότητα του πα-

γκρεατικού υγρού είναι ανεξάρτητη του ρυθμού έκκρισης. Το παγκρεατικό υγρό αποτελείται από νερό, ηλεκτρολύτες και πρωτεΐνες (ένζυμα). Οι ηλεκτρολύτες του παγκρεατικού υγρού περιλαμβάνουν τα κατιόντα Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} και ίχνη Zn^{2+} . Η αναλογία των κατιόντων είναι σταθερή και παρόμοια με εκείνη του πλάσματος. Τα κυριότερα ανιόντα είναι το Cl^- και τα HCO_3^- . Οι συγκεντρώσεις ποικίλλουν, αλλά εξαρτώνται η μία από την άλλη με σχετικά ψηλότερη την συγκέντρωση των HCO_3^- , ενώ η ολική συγκέντρωσή τους παραμένει σταθερά. Όταν τα διττανθρακικά του πλάσματος αυξάνουν στην μεταβολική αλκάλωση, ή μειώνονται στην μεταβολική οξέωση τα διττανθρακικά του παγκρεατικού υγρού υφίστανται ανάλογες μεταβολές. Επίσης υπάρχει διάσταση μεταξύ του ρυθμού έκκρισης και της συγκέντρωσης των διττανθρακικών σε ασθενείς με χρόνια παγκρεατίτιδα, στην οποία η συγκέντρωση των διττανθρακικών είναι χαμηλή σε υψηλούς ρυθμούς έκκρισης. Η συγκέντρωση των διττανθρακικών του παγκρεατικού υγρού του ανθρώπου παρουσιάζει μείωση σε παρατεταμένη διέγερση, αλλά ο όγκος και ο ρυθμός έκκρισης δεν επηρεάζονται.

Η διενέργεια, κατά την ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία (ERCP), της άμεσης λειτουργικής παγκρεατικής δοκιμασίας με σεκρετίνη και η λήψη καθαρού παγκρεατικού υγρού έχει μεγάλη χρησιμότητα⁹, επειδή τα λειτουργικά ευρήματα σχετίζονται με τις μορφολογικές μεταβολές της ERCP. Σήμερα είναι καλά τεκμηριωμένο, ότι η απόφραξη του παγκρεατικού πόρου είναι επιβαρυντικός παράγοντας στην εμφάνιση της χρόνιας αλκοολικής παγκρεατίτιδας¹⁰.

Επίσης τα ευρήματα δείχνουν, ότι ανατομικές βλάβες στους παγκρεατικούς πόρους και παγκρεατική ανεπάρκεια εμφανίζεται σε μερικούς ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου¹¹, ενώ ουραιμικοί ασθενείς σε πρόγραμμα χρόνιας αιμοδιύλισης εμφανίζουν επιδείνωση της παγκρεατικής λειτουργίας¹². Ο Bozkurt και

Πίνακας 1. Παγκρεατικό υγρό σε φυσιολογικά άτομα μετά χορήγηση σεκρετίνης (2U/Kg β.σ.)

	Μονάδες μέτρησης	Εύρος τιμών
pH		7,0 - 9,0
Ρυθμός έκκρισης	L/h	0,1 - 0,5
Συνολικός όγκος	L/24h	1,0 - 2,5
Μέγιστος όγκος καθαρού παγκρεατικού υγρού	ml/min	4,9 - 8,1
Μέγιστη συγκέντρωση διτανθρακικών καθαρού παγκρεατικού υγρού	μEq/L	620 - 1000

συνεργάτες¹³ έδειξαν ότι μετά την αποδρομή της νεκρωτικής παγκρεατίτιδας, οι ασθενείς παρουσίασαν παγκρεατική ανεπάρκεια διαφορετικού βαθμού και μόνο το 16% επέστρεψε στο φυσιολογικό μετά 1 χρόνο.

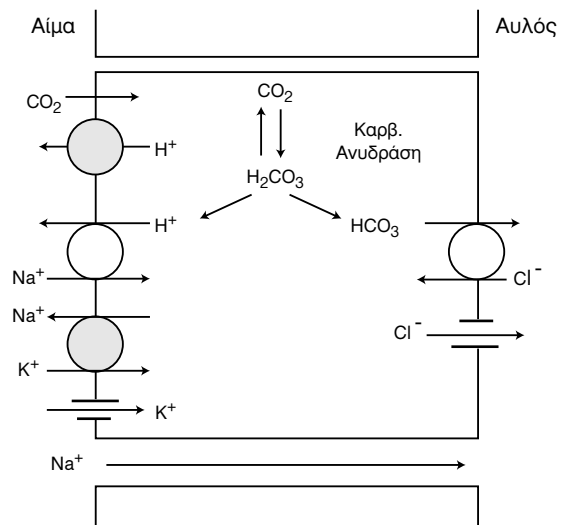
Τα κύτταρα των παγκρεατικών πόρων εκκρίνουν παγκρεατικό υγρό με υψηλή συγκέντρωση διτανθρακικών. Η έκκριση των κυττάρων είναι προφανώς αυτόματη, αλλά επίσης διεγείρεται από τη σεκρετίνη. Η διέγερση της έκκρισης δραστηριοποιείται με την αδενοκυκλάση που αυξάνει το κυκλικό αδενοσινομονοφωσφορικό οξύ (c-AMP) στα κύτταρα των πόρων. Ο μηχανισμός με τον οποίο το cAMP αυξάνει την έκκριση των διτανθρακικών, περιλαμβάνει την ενεργοποίηση ενός διαύλου Cl⁻ στην κυτταρική μεμβράνη προς τον αυλό του παγκρεατικού πόρου. Η ενεργοποίηση οδηγεί στην έκκριση Cl⁻ στον αυλό. Τα αυξημένα ιόντα Cl⁻ στον αυλό του πόρου συνδέονται με ανταποφορά Cl⁻/HCO₃⁻, που έχει σαν αποτέλεσμα την ανταλλαγή του Cl⁻ με HCO₃⁻. Στην βασικοπλαγία μεμβράνη των κυττάρων του πόρου υπάρχουν αντλία Na/H⁺, αντλία Na⁺/K⁺ ΑΤΡάσης, H⁺ΑΤΡάση, και διάυλος K⁺. Το cAMP ρυθμίζει και τον διάυλο K⁺, που βρίσκεται στην βασικοπλαγία μεμβράνη του κυττάρου.

Το προαναφερθέν σύστημα αντλιών και διαύλων συμβάλλει στην παραγωγή διτανθρακικών στους παγκρεατικούς πόρους και την διατήρηση του ενδοκυτταρικού pH.

Η αλληλοεπίδραση σε κυτταρικό επίπεδο¹⁴

κατά τη διάρκεια της συγχρόνου διέγερσης αδενοκυψελών και παγκρεατικών πόρων έχει ως εξής:

1. Η διέγερση με CCK των πυραμοειδών κυττάρων προκαλεί εξωκύττωση των ζυμογόνων κοκκίων και απελευθέρωση του όξινου περιεχομένου στο αυλό των αδενοκυψελών.
2. Η διεγερμένη έκκριση των διτανθρακικών από την σεκρετίνη από τα κύτταρα των πόρων εξουδετερώνει το pH των προϊόντων της εξωκύττωσης και συμβάλλει στην διαλυτότητα.
3. Η έκκριση του παγκρεατικού υγρού με αυξημένη διαλυτότητα στους πόρους διευκολύνει τη ροή του παγκρεατικού υγρού.
4. Η αλκαλοποίηση του αυλού των αδενοκυψελών συμβάλλει στην ενδοκύττωση και την επανάκτηση των μεμβρανών των ζυμογόνων κοκκίων μετά την έκκριση των παγκρεατικών προενζύμων.
5. Η CCK δρώντας διαμέσου αύξησης του ενδοκυτταρίου Ca²⁺ επιτείνει έμμεσα την δράση της σεκρετίνης.



Εικόνα 2. Σχηματική παράσταση της μεταφοράς ηλεκτρολυτών στα κύτταρα των παγκρεατικών πόρων ● ενεργός μεταφορά, ○ μεταφορά με αντλία, = διάυλοι (βλέπε κείμενο για λεπτομέρειες).

Τα κύτταρα, που εκκρίνουν διττανθρακικά, (εικ. 2) μεταφέρουν Na^+ από το πλάσμα στον αυλό των πόρων και το ανταλλάσσουν με ισόποσο H^+ στο πλάσμα, καθώς το H^+ εισέρχεται στο πλάσμα, αντιδρά με τα κατιόντα HCO_3^- και απελευθερώνεται διοξείδιο του άνθρακα. Η μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα αυξάνεται στα τριχοειδή του παγκρέατος. Το διοξείδιο του άνθρακα διαχέεται μέσα στα κύτταρα και αποτελεί την κύρια πηγή από όπου παράγονται τα διττανθρακικά του παγκρεατικού υγρού. Η μετατροπή του διοξειδίου του άνθρακα σε διττανθρακικά καταλύεται με το ένζυμο καρβονική ανυδράση και η έκκριση υγρού που περιέχει διττανθρακικά, αναστέλλεται με την ακεταζολαμίδα, που είναι αναστολέας της καρβονικής ανυδράσης.

Η συγκέντρωση του Na^+ μέσα στα κύτταρα είναι χαμηλή και επομένως είναι απαραίτητη αντλία για την μετακίνηση του στον περικυτταρικό χώρο. Η αντλία του Na^+ χρησιμοποιεί ενέργεια, που προέρχεται από το ATP και μπορεί να ανασταλλεί με την ουαβαΐνη ή άλλους αναστολείς της $\text{K}^+ \text{Na}^+$ ATPάσης. Επίσης η έξοδος του H^+ από το κύτταρο απαιτεί ενέργεια, που λαμβάνεται από την ATPάση και η έξοδος του H^+ από το κύτταρο συνδέεται με την είσοδο Na στο κύτταρο.

Το K^+ πρέπει να συσσωρεύεται μέσα στο κύτταρο και αυτό γίνεται ενεργητικά με ανταλλαγή με Na^+ . Πρέπει να σημειωθεί ότι η ποσότητα των HCO_3^- που εκκρίνεται από το πάγκρεας είναι περίπου ίση με εκείνη του H^+ , που εκκρίνεται από τον στόμαχο με αποτέλεσμα το pH να είναι σταθερό.

ΤΑ ΕΝΖΥΜΑ

Τα ένζυμα (πίν. 2) του παγκρεατικού υγρού είναι πρωτεολυτικά ένζυμα, γλυκολυτικά, λιπολυτικά και νουκλεολυτικά ένζυμα. Η έκκριση των ενζύμων προσθέτει μικρό όγκο στο παγκρεατικό υγρό, αλλά το περισσότερο ασβέστιο του παγκρεατικού υγρού συνοδεύει τα ένζυμα. Τα ένζυμα που δυνητικά μπορούν να προκαλέσουν παγκρεατική αυτοπεψία, αποθηκεύονται στο πάγκρεας και εκκρίνονται στους παγκρεατικούς πόρους υπο μορφή ανενεργών προενζύμων. Η ενεργοποίηση αυτών των προενζύμων λαμβάνει χώρα στον αυλό του εντέρου, όπου η εντεροκινάση, μία πεπτιδάση από την ψηκτροειδή παρυφή του εντέρου ενεργοποιεί το θρυψινογόνο, αποσπώντας υδρολυτικά το N-τελικό τμήμα του μορίου του. Η ενεργός μορφή της θρυψίνης προκαλεί ενεργοποίηση των άλλων ανενεργών προενζύμων.

Πειράματα σε ζώα έδειξαν ότι χρόνια ενδοπεριτοναϊκή έγχυση της βακτηριακής ενδοτοξίνης λιποπολυσακχαρίδης (LPS) προκαλεί ιστικές βλάβες και επιδείνωση της παγκρεατικής λειτουργίας, που αφορά την έκκριση πρωτεΐνης¹⁵. Ηλεκτροφόρηση καθαρού παγκρεατικού υγρού έδειξε αξιοσημείωτη μείωση των παγκρεατικών ενζύμων θρυψίνης, χυμοθρυψίνης και αμυλάσης.

Ασθενείς με ολική γαστρεκτομή μπορεί να εμφανίσουν παγκρεατική ανεπάρκεια¹⁶ και απώλεια βάρους. Η παγκρεατική ανεπάρκεια αφορά την μείωση της θρυψίνης, χυμοθρυψίνης και αμυλάσης. Η βασική τιμή της γαστρίνης και τα μεταγευματικά επίπεδά της βρέθηκαν ελαττωμένα. Οι ασθενείς αυτοί με παγκρεατική

Πίνακας 2. Ένζυμα παγκρεατικής έκκρισης

Λιπολυτικά	Πρωτεολυτικά	Νουκλεάσες
Λιπάση	Θρυψίνη	Δεσοξυριβοζονουκλεάση (DNAάση)
Καρβοξυψεστεράση	Χυμοθρυψίνη	Ριβοζονουκλεάση (RNAάση)
Φωσφολιπάση A2	Ελαστάση	Άλλα ένζυμα
Γλυκολυτικά	Καρβοξυπεπτιδάση A	Συλλιπάση
α-αμυλάση	Καρβοξυπεπτιδάση B	Αναστολείς θρυψίνης
		Πεπτιδίο Y

ανεπάρκεια πρέπει να λαμβάνουν παγκρεατικά ένζυμα.

Γλυκολυτικά ένζυμα – Αμυλάση

Η αμυλάση ανήκει στα γλυκολυτικά ένζυμα, η οποία στον άνθρωπο εκκρίνεται από τους σιελογόνους αδένες και το πάγκρεας σε ενεργό μορφή. Η ποσότητα της αμυλάσης στο παγκρεατικό υγρό είναι μικρή, αλλά η ενζυμική δραστηριότητα μεγάλη. Η αμυλάση διασπά τους 1,4-γλυκοσιδικούς δεσμούς του αμύλου και του γλυκογόνου των τροφών με αποτέλεσμα την παραγωγή μαλτόζης, μαλτοτριόζης και δεξτρινών. Σε αντίθεση με την σιαλική αμυλάση, η παγκρεατική αμυλάση διασπά και το άμυλο των υδατανθράκων στις νωπές τροφές.

Η αμυλάση φυσιολογικά ανευρίσκεται σε μικρή συγκέντρωση στο αίμα και τα ούρα του ανθρώπου. Η τιμή της όμως αυξάνει σημαντικά στην οξεία παγκρεατίτιδα, με την οξεία φλεγμονή.

Πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι, η ωθηκεκτομή συνοδεύεται με αύξηση της έκκρισης της παγκρεατικής αμυλάσης μετά διέγερση με CCK, ενώ η χορήγηση οιστραδιόλης συνοδεύεται με ελάττωση της έκκρισης που είναι δοσοεξαρτώμενη¹⁷.

Η ίδια μελέτη έδειξε ότι η ωθηκεκτομή συνοδεύεται με αύξηση των υποδοχέων της CCK, ενώ αντίθετα η χορήγηση οιστραδιόλης συνοδεύεται με μείωση των υποδοχέων, χωρίς επηρεασμό της δεσμευτικής ικανότητας. Η αποτελεσματικότητα της οιστραδιόλης να ελαττώνει την παγκρεατική έκκριση γίνεται εκτός από την μείωση των υποδοχέων της CCK στα πυραμοειδή κύτταρα και με την αύξηση της έκφρασης της α-υποομάδας της πρωτεΐνης G (G alpha 2/II)¹⁷.

Λιπολυτικά ένζυμα – Λιπάσες

Το πάγκρεας εκκρίνει τρεις λιπάσες

1. Την παγκρεατική λιπάση, που είναι υδρολάση της τριακυλογλυκερόλης και υδρολύει τα τριγλυκερίδια σε ένα 2-μονογλυκερίδιο και

δύο ελεύθερα λιπαρά οξέα. Η δράση της εκδηλώνεται σε λίπη, τα οποία έχουν υποστεί γαλακτωματοποίηση. Η λιπάση δρα στα χυλομικρά, που είναι καλυμένα με χολικά άλατα, σε συνέργεια με την συλλιπάση (colipase), η οποία εκκρίνεται υπό ανενεργό μορφή και ενεργοποιείται από την θρυψίνη σε pH που κυμαίνεται από 7.0-9.0.

2. Η καρβοξυλεστεράση έχει ειδικότητα να υδρολύει τους εστέρες της χοληστερόλης και τους εστέρες λιποδιαλυτών βιταμινών. Τα χολικά οξέα είναι επίσης απαραίτητα για την πλήρη δραστηριότητα του ενζύμου σε pH 8.0. Η καρβοξυλεστεράση διασπά τους εστέρες της χοληστερόλης σε χοληστερόλη και ελεύθερα λιπαρά οξέα.
3. Η φωσφολιπάση A2 εκκρίνεται ως προένζυμο προφωσφολιπάση A2 και ενεργοποιείται από την θρυψίνη. Το ένζυμο δρά στη λεκιθίνη και την μετατρέπει σε λυσολεκιθίνη, με απόσπαση ενός λιπαρού οξέος από το μόριο της. Η λυσολεκιθίνη έχει τοξική δράση στις κυτταρικές μεμβράνες και θεωρείται ότι συμμετέχει στην πρόκληση της οξείας παγκρεατίτιδας.

Εκτός από το πάγκρεας λιπολυτικά ένζυμα ανευρίσκονται στο σίελο και το γαστρικό υγρό. Η σιελική και γαστρική λιπάση χρησιμεύουν για την δημιουργία και σταθεροποίηση σε γαλάκτωμα του λίπους της τροφής, όταν είναι στο στόμαχο.

Πρωτεολυτικά ένζυμα – Πρωτεάσες

Τα πρωτεολυτικά ένζυμα, ανευρίσκονται ως ανενεργά προένζυμα περιλαμβάνουν το θρυψινογόνο (3 ισoenζυμα), το χυμοθρυψινογόνο (2 ισoenζυμα), τις προκαρβοξυπεπτιδάσες A και B (4 ισoenζυμα) και τις προελαστάσες (2 ισoenζυμα). Τα πρωτεολυτικά ένζυμα φυσιολογικά αποκτούν την ενζυμική τους δραστηριότητα στο περιβάλλον του εντέρου και μετατρέπονται σε θρυψίνη, χυμοθρυψίνη, καρβοξυπεπτιδάση A και B και ελαστάση. Η θρυψίνη, χυμοθρυψίνη και η ελαστάση διασπών

ειδικούς πεπτιδικούς δεσμούς, που γειτονεύουν με ορισμένα απαραίτητα αμινοξέα και είναι ενδοπεπτιδάσες, οι οποίες διασπούν τα πολυπεπτίδια σε μικρότερα πεπτίδια. Η καρβοξυπεπτιδάση Α και Β διασπούν πεπτιδικούς δεσμούς του τελικού καρβοξυλίου των άκρων της αλυσού των πολυπεπτιδίων της πρωτεΐνης και είναι εξωπεπτιδάσες.

Τα πρωτεολυτικά ένζυμα του παγκρεατικού υγρού με την πεψίνη του στομάχου διασπούν τα λευκώματα σε ολιγοπεπτίδια και αμινοξέα.

Τα ολιγοπεπτίδια διασπώνται από τις πεπτιδάσες της ψηκτροειδούς παρυφής και τα προϊόντα διάσπασης απορροφώνται από τον εντερικό βλεννογόνο.

Η ενδοαυλική ενεργοποίηση του θρυψινογόνου γίνεται στο δωδεκαδάκτυλο με την δράση της εντεροκινάσης. Η εντεροκινάση περιέχει 41% πολυσακχαρίδες, που την προφυλάσσουν από πιθανή διάσπαση, πριν επιτελέσει την δράση της. Η εντεροκινάση παράγεται από τα επιθηλιακά κύτταρα του δωδεκαδακτυλικού βλεννογόνου εκκρίνεται στον αυλό, όπου αναμειγνύεται με το εντερικό περιεχόμενο. Η εντεροκινάση είναι ειδική στην ενεργοποίηση της θρυψίνης και αφού επιτελέσει την φυσιολογική της λειτουργία καταστρέφεται από τα βακτηρίδια του εντέρου. Σε pH 6,0-9,0 καταλύει την μετατροπή του θρυψινογόνου σε ένα ποσοστό σε θρυψίνη. Η θρυψίνη ενεργοποιεί το υπόλοιπο θρυψινογόνο, χυμοθρυψινογόνο, προφωσφολιπάσες και όλα τα άλλα προένζυμα του παγκρέατος. Πρέπει να τονισθεί ότι τα πρωτεολυτικά ένζυμα του παγκρέατος έχουν την ικανότητα πρωτεϊνικής πέψης χωρίς να είναι απαραίτητη η προηγούμενη καταλυτική δράση της γαστρικής πεψίνης.

Η ελασάση διασπά την ελαστίνη του ελαστικού ιστού, την αιμοσφαιρίνη, το ινώδες και την καζεΐνη.

Τέλος πρέπει να αναφερθούν τα ένζυμα ριβοζονουκλεάση και δεσοξυριβοζονουκλεάση, που διασπούν το RNA και DNA αντίστοιχα στα νουκλεοτίδια.

ΣΥΝΘΕΣΗ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΩΝ ΕΝΖΥΜΩΝ

Τα παγκρεατικά ένζυμα και οι υδρολάσες των λυσοσωμάτων συντίθενται στα ριβοσώματα του αδρού ενδοπλασματικού δικτύου και μεταναστεύουν στη συσκευή του Golgi, όπου τα ένζυμα των λυσοσωμάτων (υδρολάσες) περιβάλλονται από μεμβράνη και σχηματίζονται τα λυσοσώματα. Τα παγκρεατικά προένζυμα επίσης περιβάλλονται από άλλη μεμβράνη και σχηματίζουν τα ζυμογόνα κοκκία. Αυτός είναι ο τρόπος, με τον οποίο γίνεται ο διαχωρισμός των λυσοσωμάτων από τα ζυμογόνα κοκκία (εικ. 1).

Τα πυραμοειδή κύτταρα των αδενοκυττάρων είναι αδενικά επιθηλιακά κύτταρα, στα οποία τα εκκριτικά (ζυμογόνα) κοκκία υφίστανται μετακίνηση και σύντηξη της μεμβράνης με την κορυφαία μεμβράνη και τελικά την έκκριση με την επίδραση των εκκριτογόνων ερεθισμάτων. Η μετακίνηση των ζυμογόνων κοκκίων γίνεται με διεύθυνση προς την κορυφαία μεμβράνη του κυττάρου. Η αναγνώριση της θέσης της κυτταρικής μεμβράνης, στην οποία θα γίνει η σύντηξη του ζυμογόνου κοκκίου και η θέση του διαχωρισμού της μεμβράνης που θα επακολουθήσει κατά την διάρκεια της έκκρισης και οι μηχανισμοί της μετακίνησης, της αναγνώρισης της θέσεως σύντηξης, της σύντηξης και του διαχωρισμού κατά την έκκριση είναι αντικείμενο μελέτης. Η συμβολή του γουανωσίνου τριφωσφορικού οξέος (GTP) στη μεταφορά των κοκκίων μεταξύ των ενδοκυττάρων διαμερισμάτων και στη διευκόλυνση της εξωκύττωσης έχει διερευνηθεί¹⁸. Επίσης είναι γνωστό ότι, η brefeldin A¹⁹ αναστέλλει την έξοδο των πρωτεϊνών (ένζυμα, υδρολάσες λυσοσώματα) από το αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο (ΑΕΔ) και την είσοδο στη συσκευή του Golgi, αλλά δεν επηρεάζει τα επόμενα βήματα της εκκριτικής οδού του κυττάρου. Αυτά περιλαμβάνουν την μεταφορά στη συσκευή του Golgi, τον διαχωρισμό, την έξοδο από την συσκευή του Golgi, τον σχηματισμό και την συγκέντρωση των ζυμογόνων κοκκίων την σύντηξη και την εξωκύττωση, η οποία αποτελεί την διερ-

γασία της έκκρισης των ζυμογόνων κοκκίων στον αυλό των αδενοκυψελών. Πρωτεΐνες της κυτταρικής μεμβράνης βρέθηκαν στα ζυμογόνα κοκκία που υπέστησαν εξωκύττωση. Η ανεύρεση πρωτεϊνών της ενδοαυλικής επιφάνειας της κυτταρικής μεμβράνης στα εκκριτικά (ζυμογόνα) κοκκία, η οποία ακολουθεί την εξωκύττωση, δείχνει ότι, τα εκκριτικά κοκκία διέρχονται δια μέσου της κορυφιαίας μεμβράνης του κυττάρου.

Πειραματικά δεδομένα στηρίζουν την άποψη ότι φωσφατάσες I και 2β και η καλμοντουλίνη παίζουν βασικό ρόλο στη διέγερση της εξωκρινούς παγκρεατικής έκκρισης με την απελευθέρωση ιόντων Ca^{2+} ή με το cAMP²⁰. Η αρχική απελευθέρωση των ιόντων Ca^{2+} γίνεται από τα αποθέματα του ενδοκυττάρου Ca^{2+} , ακολουθεί μία φάση κατά την διάρκεια της οποίας γίνεται είσοδος του εξωκυττάρου Ca^{2+} διαμέσου της πλαγιοβασικής μεμβράνης²¹. Κατά τη φάση αυτή, η αντίδραση που εξαρτάται από τους αγωνιστές του Ca^{2+} σχετίζεται με την είσοδο του εξωκυττάρου ασβεστίου.

Η ρύθμιση της εξωκύττωσης στα πυραμοειδή εκκριτικά κύτταρα γίνεται με φωσφορυλίωση/αποφωσφορυλίωση μιας πρωτεΐνης MB 45000 Dalton, της πρωτεΐνης P45²². Τα ιόντα Ca^{2+} και το γουανουοτριφωσφορικό οξύ (GTP) τα οποία διεγείρουν την έκκριση του κυττάρου, διεγείρουν επίσης και την φωσφορυλίωση. Η δράση του ενδοκυττάρου Ca^{2+} αρχίζει από τον εκκριτικό πόλο του κυττάρου²³ πριν να διασπαρεί σ' όλο το κύτταρο²³. Η δράση του ενδοκυττάρου Ca^{2+} που προάγει την εξωκύττωση των προενζύμων σχετίζεται με την έκκριση του παγκρεατικού υγρού (δια μέσου εξαρτώμενου Ca^{2+} - από διαύλου χλωρίου Cl-) από το επιθήλιο των πόρων. Το γεγονός αυτό είναι σημαντικό όχι μόνο για την σύγχρονη έκκριση των προενζύμων και του παγκρεατικού υγρού και την διαλυτότητα των πρωτεϊνών, αλλά και τη εξουδετέρωση του όξινου ενδοαυλικού pH των αδενοκυψελών κατά την εξωκύττωση. Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι το ενδοαυ-

λικό pH των αδενοκυψελών του παγκρέατος ρυθμίζει την ενδοκύττωση και όχι την εξωκύττωση²⁴. Η αλκαλοποίηση του αυλού είναι προϋπόθεση για την επαναπρόσληψη των μεμβρανών της εξωκύττωσης με μηχανισμό πρόσληψης φυσαλλίδων από το κύτταρο. Το περιεχόμενο των φυσαλλίδων ενδοκύττωσης μεταφέρονται είτε στη συσκευή του Golgi, είτε στα λυσοσώματα, όπου υφίσταται ενδοκυτταρική πέψη. Η αλληλεπίδραση οξέος-βάσεος στον αυλό των αδενοκυψελών παρέχει μία νέα βάση, για την μελέτη κυτταρικών ελλείψεων και ανωμαλιών των παγκρεατικών πόρων, που απαντούν στη κυστική ίνωση²⁴.

Πειράματα σε ζώα έδειξαν την ύπαρξη ανταλλαγέα Na^+/H^+ στη μεμβράνη των ζυμογόνων κοκκίων, που διεγείρεται από ανταγωνιστές της καλμοντουλίνης²⁵. Φυσιολογικές συγκεντρώσεις αγωνιστών ακετυλχολίνης ή CCK προκαλούν ταλαντώσεις, επαναλαμβανόμενα κύματα "αιχμές" Ca^{2+} στο εκκριτικό πόλο του κυττάρου ή και βραχείας διάρκειας κύματα "αιχμές". Τα κύματα "αιχμές" μπορεί να προκαλέσουν τη γένεση σήματος για την εξάπλωση του κύματος Ca^{2+} σε όλο το κύτταρο. Αυτά τα κύματα αναστέλλονται με ανταγωνιστές της τριφωσφορικής ινοσιτόλης (InsP3). Τα βραχείας διάρκειας κύματα "αιχμές" παίζουν βασικό ρόλο στην έκκριση του παγκρεατικού υγρού, επειδή ενεργοποιούν τους διαύλους χλωρίου (Cl), που εξαρτώνται από το Ca^{2+} και επιπλέον αποτελούν ένα "οικονομικό" τρόπο γένεσης φυσιολογικού σήματος.

Οι προστατευτικοί μηχανισμοί, που εμποδίζουν την αυτοπεψία του παγκρέατος μπορεί να διακριθούν στους μηχανισμούς, που υπάρχουν εκτός του εκκριτικού κυττάρου των αδενοκυψελών και τους προστατευτικούς μηχανισμούς εντός αυτού, δηλ. στον αυλό παγκρεατικών πόρων. Οι μηχανισμοί εντός του κυττάρου περιλαμβάνουν: α) τον διαχωρισμό στη συσκευή του Golgi των πρωτεϊνών του ΑΕΔ σε προένζυμα και υδρολάσες των λυσοσωμάτων, β) την εγκύστωση τους με μεμβράνη και τον

σχηματισμό αντίστοιχα των ζυμογόνων κοκκίων και των λυσοσωμάτων γ) την ξεχωριστή παθογενετική οδό των δύο δ) την ύπαρξη στα ζυμογόνα κοκκία του αναστολέα της θρυψίνης και οξίνου pH, που ανενεργοποιούν ποσότητα θρυψίνης, που παράγεται από το θρυψινογόνο. Οι μηχανισμοί ανενεργοποίησης των προενζύμων στον αυλό των παγκρεατικών πόρων περιλαμβάνουν την χαμηλή συγκέντρωση ιόντων Ca^{2+} στο παγκρεατικό υγρό, την ύπαρξη αναστολέα της θρυψίνης και το αλκαλικό pH.

Η χαμηλή συγκέντρωση ιόντων Ca^{2+} και το αλκαλικό pH του παγκρεατικού υγρού δεν ευνοεί την ενεργοποίηση του θρυψινογόνου σε θρυψίνη αλλά μάλλον προκαλεί διάσπαση. Ο αναστολέας της έκκρισης της θρυψίνης είναι πολυπεπτιδίο 6000 Daltons, που παράγεται από τα κύτταρα των αδενοκυψελών και εκκρίνεται στο παγκρεατικό υγρό. Ο αναστολέας αυτός ονομάζεται και αναστολέας του Kazal και έχει την ιδιότητα να συνδέεται με την θρυψίνη σε pH 5.0-7.0 σε αναλογία 1 μόριο θρυψίνης με 1 μόριο αναστολέα Kazal. Το προϊόν που προκύπτει είναι ενζυμικά αδρανές. Οι συγκεντρώσεις του, στο παγκρεατικό υγρό του ανθρώπου είναι τέτοιες, ώστε 1 ml παγκρεατικού υγρού να εξουδετερώνει 0,08 mg θρυψίνης. Ο ρόλος του αναστολέα Kazal είναι να αδρανοποιεί μικρά ποσά θρυψίνης, η οποία μπορεί να ενεργοποιηθεί μέσα στα κύτταρα και το παγκρεατικό υγρό. Επειδή οι συγκεντρώσεις του υπολείπονται από τις συγκεντρώσεις του θρυψινογόνου, ο αναστολέας δεν είναι ικανός να προλαμβάνει σημαντική ενεργοποίηση των ενζύμων, όπως συμβαίνει στην οξεία παγκρεατίτιδα.

Ο ανασυνδυασμένος ανθρώπινος αναστολέας της έκκρισης θρυψίνης (rhPSTI) χρησιμοποιήθηκε στη πειραματική παγκρεατίτιδα, με ικανοποιητικά αποτελέσματα και δραστική μείωση της θνητότητας των πειραματόζων.

Μερικοί συγγραφείς αναφέρουν την ανεύρεση εντός του παγκρέατος ενός πρωτεολυτικού ενζύμου Y, το οποίο πιθανώς αποτελεί προϊόν πέψης του θρυψινογόνου, ή ενδεχομέ-

ως ανεξάρτητο ένζυμο, που προκαλεί ταχεία καταστροφή των προενζύμων²⁶.

ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΤΩΝ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΩΝ ΕΝΖΥΜΩΝ

Οι ποσότητες του λίπους, των πρωτεϊνών και των υδατανθράκων, δεν μεταβάλλουν την αναλογία των πρωτεολυτικών, λιπολυτικών, αμυλολυτικών, ενζύμων του παγκρεατικού υγρού.

Σε μία μελέτη²⁷ υποστηρίζεται η άποψη, ότι η σύνθεση των ενζύμων μεταβάλλεται με την αλλαγή της προσλαμβανόμενης δίαιτας²⁷. Δίαιτα πλούσια σε υδατάνθρακες για εβδομάδες ή μήνες έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της σύνθεσης της αμυλάσης και ελάττωση της σύνθεσης της χυμοθρυψίνης. Ο υπεύθυνος μηχανισμός δεν είναι απόλυτα εξακριβωμένος, αλλά φαίνεται να σχετίζεται με γονιδιακή ρύθμιση. Είναι γνωστό ότι τα γονίδια των παγκρεατικών ενζύμων περιέχουν αυξανόμενες περιοχές στην 5'/πλευρική ακολουθία των νουκλεοτιδίων, που ρυθμίζουν την μετεγραφή του mRNA. Υπάρχει ένας μεταγραφικός παράγοντας, που απαντά στα κύτταρα του παγκρέατος και είναι βασικός για την έκφραση των γονιδίων των παγκρεατικών ενζύμων.

ΠΕΠΤΙΔΙΑ ΚΑΙ ΟΡΜΟΝΕΣ ΤΗΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ (πίν. 3)

Σεκρετίνη

Η σεκρετίνη παράγεται από τα κύτταρα S του δωδεκαδακτύλου. Περιέχει 27 αμινοξέα και είναι ισχυρός διεγερτικός παράγοντας για την έκκριση του παγκρεατικού υγρού και των διττανθρακικών από τα κύτταρα των παγκρεατικών πόρων. Η σεκρετίνη επίσης διεγείρει την έκκριση μικρής ποσότητας παγκρεατικών ενζύμων.

Η έκκριση της σεκρετίνης διεγείρεται κυρίως όταν το περιεχόμενο του δωδεκαδακτύλου και της εγγύς μοίρας της νήστιδας γίνει όξινο και σε μικρότερο βαθμό όταν περιέχει χολικά ή λιπαρά οξέα. Η δράση της σεκρετίνης α-

Πίνακας 3. Ορμόνες και άλλες ουσίες που σχετίζονται με την ρύθμιση της παγκρεατικής λειτουργίας

Οικογένεια	Κυρ. μέλη	Εντόπιση	Βιολογική δράση
Γαστρίνη	CCK	Δωδεκαδάκτυλο	Αύξηση της έκκρισης των παγκρεατικών ενζύμων, τροφική δράση, σύσπαση χοληδόχου κύστης
Σεκρετίνη	Γαστρίνη	Άντρο στομάχου	Περιορισμένη δράση στο πάγκρεας
	Σεκρετίνη	Δωδεκαδάκτυλο Νήστιδα	Αύξηση της έκκρισης του παγκρεατικού υγρού
	VIP	Πάγκρεας, οισοφάγος στόμαχος, έντερο	Αύξηση της παγκρεατικής έκκρισης
Παγκρεατικό πολυπεπτίδιο PP	PYY	Δωδεκαδάκτυλο Νήστιδα	Έκκριση ινσουλίνης και έμμεσα παγκρεατικής έκκρισης
		GIP	Δωδεκαδάκτυλο Νήστιδα
Ταχυκινίνη	Ουσία P	Πάγκρεας Ειλεός, Παχύ έντερο	Αναστολή παγκρεατικής έκκρισης
Άλλα πεπτίδια	GRP	Στόμαχος Έντερο	Αναστολή παγκρεατικής έκκρισης
		Στόμαχος Πάγκρεας Έντερο	Αναστολή παγκρεατικής έκκρισης
	Σωματοστατίνη	Πάγκρεας Στόμαχος Έντερο Εγκέφαλος	Αναστολή της παγκρεατικής έκκρισης
Παγκρεοστατίνη	Παγκρεοστατίνη	Πάγκρεας	Αναστολή παγκρεατικής έκκρισης και έκκρισης ινσουλίνης
	Πεπτίδιο γονιδίου καθισιτονίνης		Αναστολή παγκρεατικής έκκρισης

ναστέλλεται με ενδοφλέβια χορήγηση ατροπίνης. Η σύγχρονη χορήγηση της σεκρετίνης και χολοκυστοκινίνης σε φυσιολογικές δόσεις²⁸ δρα συνεργιστικά και η δράση αυτή είναι χοληνεργοεξαρτώμενη.

Η σεκρετίνη δεν έχει ινσουλινοεκκριτική δράση και επομένως ιδιότητες ινκρετίνης όπως είχε προκύψει από τα πειράματα του La Barre. Οι ιδιότητες αυτές αποδίδονται σε προσμίξεις με το ανασταλτικό πεπτίδιο της γαστρίνης (gastric inhibitor peptide).

Χολοκυστοκινίνη (CCK)

Εκκρίνεται από τα κύτταρα I του δωδεκαδακτύλου και της εγγύς νήστιδας, αλλά ανευρίσκεται σε νευρικές ίνες παχέος εντέρου, ειλε-

ού, νησιδίων του Langerhans και στο ΚΝΣ. Η CCK παρουσιάζεται με ποικίλο αριθμό αμινοξέων CCK-8, CCK33, CCK39, CCK58. Σε όλες το C-τελικό άκρο του υπάρχουν 5 αμινοξέα ίδια με τα αμινοξέα της γαστρίνης. Επειδή τα 4 τελευταία αμινοξέα αποτελούν το δραστικό κλάσμα της γαστρίνης, οι φυσιολογικές δράσεις των δύο ορμονών ομοιάζουν. Το οκταπεπτίδιο CCK8 αντιπροσωπεύει το 30% της CCK στο πλάσμα και χρησιμοποιείται ευρέως στην κλινική πράξη.

Οι φυσιολογικές δράσεις της CCK περιλαμβάνουν:

- την σύσπαση της χοληδόχου κύστης και χάλαση του σφιγκτήρα του Oddi,
- την διέγερση της έκκρισης των παγκρεατι-

κών ενζύμων,

- γ) την συνέργεια με την σεκρετίνη και την διέγερση της έκκρισης του παγκρεατικού υγρού από το πάγκρεας
- δ) τροφική δράση στο πάγκρεας
- ε) επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης.

Η χολοκυστοκινίνη διεγείρει την παγκρεατική έκκριση με δύο μηχανισμούς α) την σύνδεση με ειδικούς υποδοχείς στα κύτταρα των αδενοκυψελών και β) την επίδραση στο χολινεργικό νευρικό σύστημα, η οποία θεωρείται σημαντικότερη.

Οι υποδοχείς της χολοκυστοκινίνης στα κύτταρα των αδενοκυψελών διακρίνονται σε υποδοχείς υψηλής και χαμηλής συγγένειας²⁹. Η σύνδεση των υποδοχέων υψηλής συγγένειας με την CCK πιστεύεται ότι, μεσολαβεί για την έκκριση των παγκρεατικών ενζύμων και την αύξηση του όγκου των κυττάρων (τροφική δράση). Ενώ η σύνδεση των υποδοχέων χαμηλής συγγένειας θεωρείται υπεύθυνη για την εμφάνιση της οξείας παγκρεατίτιδας. Οι υποδοχείς χαμηλής συγγένειας απαιτούν υψηλές συγκεντρώσεις CCK. Επίσης υποδοχείς της CCK βρέθηκαν στις προγαγγλιακές χολινεργικές ίνες.

Η ανεύρεση ειδικών αναστολέων της CCK πιθανόν να συμβάλλει στη διευκρίνιση του ρόλου της. Η χορήγηση ανταγωνιστών της CCK όπως loxiglumide σε δόση 5 mg/Kg/h, αναστέλλει πλήρως την δράση της υπερφυσιολογικής δόσης του CCK και προκαλεί μείωση της έκκρισης των παγκρεατικών ενζύμων, που διεγείρονται με γεύμα μόνο κατά το 50-70%.

Η αδυναμία των ανταγωνιστών της CCK, να αναστέλλουν πλήρως την μεταγευματική εξωκρινή παγκρεατική έκκριση των ενζύμων, δείχνει ότι και άλλες ορμόνες ή/και νευρικοί μηχανισμοί εμπλέκονται στη ρύθμιση της μεταγευματικής διέγερσης για την έκκριση των παγκρεατικών ενζύμων.

Εξ' άλλου η αναστολή με την ατροπίνη είναι περισσότερο αποτελεσματική από την αναστολή με loxiglumide σε "φυσιολογικές" παρά σε φαρμακολογικές δόσεις της CCK. Η ατροπίνη και loxiglumide αναστέλλουν την έκκριση

των παγκρεατικών ενζύμων μετά διέγερση με δοκιμαστικό γεύμα. Οι ανταγωνιστές της CCK δεν μειώνουν τα μεταγευματικά επίπεδα της ινσουλίνης στο πλάσμα, αλλά μειώνουν σημαντικά τα μεταγευματικά επίπεδα του παγκρεατικού πολυπεπτιδίου (PP).

Η χορήγηση αγωνιστών της CCK διεγείρει την παγκρεατική έκκριση και την αύξηση της μάζας των κυττάρων των αδενοκυψελών. Επίσης προκαλεί την εμφάνιση οζιδίων και την ανάπτυξη κακοήθων όγκων.

Η εξωγενής χορήγηση οιστραδιόλης και CCK αυξάνουν το περιεχόμενο της αμυλάσης και θρυψινογόνου στα κύτταρα των αδενοκυψελών, που σημαίνει ότι, εμπλέκονται στη ρύθμιση της λειτουργίας της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος³⁰.

Υπάρχει μηχανισμός αλληλορύθμισης (feedback) μεταξύ της μεταγευματικής έκκρισης των παγκρεατικών ενζύμων, της CCK και των ερεθισμάτων της Χ συζυγίας³¹. Ο ρόλος της CCK ως νευροδιαβιβαστού έχει μελετηθεί σε χοίρους³² και δρά έμμεσα στη λειτουργία της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος δια μέσου αντανακλαστικών, τα οποία αρχίζουν στο δωδεκαδάκτυλο.

Η έκκριση της CCK έχει αποδειχθεί ότι διεγείρεται από τα πεπτιδία, τα αμινοξέα, τα λιπαρά οξέα, με την παρουσία γλυκόζης και σε μικρότερο βαθμό του Ca^{2+} , Mg^{2+} και υδροχλωρικού οξέος στο δωδεκαδάκτυλο. Το πεπτιδίο απελευθέρωσης της γαστρίνης (gastrin releasing peptide-GRP) ή μπομπεσίνη, πιθανώς ενέχεται στη φυσιολογική ρύθμιση της CCK.

Το λίπος και οι πρωτεΐνες δεν είναι δραστικοί διεγέρτες της CCK. Αυτό το παράδοξο, ότι τα προϊόντα διασπάσεως του λίπους και των πρωτεϊνών προκαλούν την διέγερση της CCK και όχι το λίπος και οι πρωτεΐνες, εξηγείται από το γεγονός, ότι η κεφαλική και γαστρική φάση της παγκρεατικής έκκρισης εξασφαλίζουν την παρουσία αρκετής ποσότητας παγκρεατικών ενζύμων στο δωδεκαδάκτυλο, για να αρχίσει η πέψη του λίπους και των πρωτεϊ-

νών και να σχηματισθούν τα προϊόντα διάσπασης τους, τα οποία είναι ισχυροί διεγέρτες απελευθέρωσης της CCK³³ και έκκρισης των παγκρεατικών ενζύμων.

Η έκκριση της λιπάσης, θρυψίνης και αμυλάσης γίνεται παράλληλα σε φυσιολογικά άτομα. Σε ασθενείς όμως με οξεία και χρόνια παγκρεατίτιδα υπάρχει μεγαλύτερη επιδείνωση στην έκκριση θρυψίνης και λιπάσης, ιδιαίτερα με την έκκριση της λιπάσης³⁴. Η αύξηση των επιπέδων της CCK που παρατηρήθηκε στη χρόνια παγκρεατίτιδα, είναι αμφίβολο να παίζει ρόλο στη παθογένεση της νόσου.

Αγγειοδραστικό εντερικό πεπτικό (VIP)

Το αγγειοδραστικό εντερικό πεπτικό (VIP) περιέχει 28 αμινοξέα και ευρίσκεται κυρίως στους νευρώνες του ΚΝΣ, στο γαστρεντερικό σωλήνα, στο πάγκρεας και τους σιελογόνους αδένες. Το VIP θεωρείται νευροδιαβιβαστής. Τα επίπεδα του VIP δεν αυξάνονται μετά το γεύμα. Η κύρια δράση του στο πάγκρεας είναι η αύξηση της έκκρισης ύδατος, ηλεκτρολυτών και της αμυλάσης. Πρόσφατη μελέτη³⁵ υποστηρίζει ότι η έκκριση της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος, η οποία διεγείρεται από το VIP, το οποίο δρα δια μέσου της αδενοκυκλάσης και του κυκλικού cAMP, ενισχύεται από την διέγερση άλλων εκκριτογόνων, όπως η CCK και η καρβαχόλη. Εντούτοις τα ενισχυτικά αποτελέσματα της CCK και καρβοχόλης στο VIP καταργούνται, στις υψηλότερες συγκεντρώσεις, με αναστολή της δραστηριότητας της αδενοκυκλάσης³⁵. Επίπρόσθετα η πρωτεϊνική κινάση C εμπλέκεται σε αυτή την αναστολή.

Το VIP επιδρά στην έκκριση της ινσουλίνης και συμμετέχει ως νευροδιαβιβαστής στον εντεροπαγκρεατικό άξονα και στον άξονα νησίδια Langerhans - παγκρεατικές αδενοκυψέλες.

Σωματοστατίνη SS

Η σωματοστατίνη απομονώθηκε από το γαστρεντερικό σωλήνα, τον εγκέφαλο και το πάγκρεας.

Ο φυσιολογικός ρόλος της σωματοστατίνης στη ρύθμιση της παγκρεατικής λειτουργίας δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένος. Η σωματοστατίνη 28, έχει 28 αμινοξέα, εκκρίνεται από τα κύτταρα D του γαστρεντερικού σωλήνα και αυξάνεται στο πλάσμα μετά τη λήψη μικτού γεύματος³⁶. Αν και η σωματοστατίνη 28 είναι το βιολογικό δραστικό μόριο, οι περισσότερες μελέτες έγιναν με την σωματοστατίνη 14 ή με συνθετικά ανάλογα της σωματοστατίνης.

Ενδοφλέβια έγχυση σωματοστατίνης προκαλεί μείωση του όγκου των διττανθρακικών, του παγκρεατικού υγρού και των παγκρεατικών ενζύμων. Φαρμακολογικές δόσεις σωματοστατίνης στον άνθρωπο μειώνουν τη βασική έκκριση του ύδατος και των διττανθρακικών. Η σωματοστατίνη επίσης προκαλεί δραστική μείωση της έκκρισης των παγκρεατικών ενζύμων.

Παρατηρήσεις έχουν δείξει, ότι η ενδοφλέβια χορήγηση φυσιολογικών δόσεων σωματοστατίνης προκαλούν εκσεσημασμένη αναστολή της έκκρισης των παγκρεατικών ενζύμων και μείωση της κινητικότητας του γαστρεντερικού σωλήνα μεταξύ των γευμάτων. Η σωματοστατίνη, που απελευθερώνεται από το έντερο κατά την διάρκεια της λήψης τροφής, προκαλεί τροποποίηση της παγκρεατικής εξωκρινούς λειτουργίας³⁶. Επειδή τα επίπεδα σωματοστατίνης πλάσματος συνδέονται με την κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα μεταξύ των γευμάτων σε συνάρτηση με την παγκρεατική έκκριση θεωρείται ότι, η ενδογενής σωματοστατίνη συμβάλλει στην ρύθμιση της μεταξύ των γευμάτων παγκρεατικής έκκρισης.

Γενικά η σωματοστατίνη αναστέλλει όλες τις εκκριτικές λειτουργίες. Η δράση αυτή έχει θεραπευτική εφαρμογή στην αντιμετώπιση ασθενών με οξεία παγκρεατίτιδα και αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού.

Πειραματική μελέτη έχει δείξει ότι, η σωματοστατίνη είναι μείζονας θυροφύλακας της παγκρεατικής έκκρισης ενζύμων, που ρυθμίζονται ατομικά, ενώ η ακετυλοχολίνη, η χολοκυστοκινίνη και οι αγωνιστές τους ουσιαστικά ε-

πεμβαίνουν στην έναρξη της εκκριτικής λειτουργίας του παγκρέατος³⁷.

Το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο PP

Το PP και δύο άλλα δομικά όμοια πεπτίδια, το πολυπεπτίδιο YY, η PYY και το νευροπεπτίδιο YY ή NPY ή NYU αποτελούν ξεχωριστή οικογένεια. Όλα έχουν 36 αμινοξέα. Το PP είναι παγκρεατική ορμόνη, το PYY είναι γαστρεντερική ορμόνη και το NPY ή NYU είναι νευροδιαβιβαστής.

Το PP παράγεται από τα κύτταρα D2 των νησιδίων του Langerhans και προκαλεί μείωση της έκκρισης των διττανθρακικών και των ενζύμων από το πάγκρεας. Ασθενείς με παγκρεατική ανεπάρκεια έχουν ελαττωμένη ανταπόκριση του PP μετά χορήγηση δοκιμαστικού γεύματος³⁸. Επίσης στη χρόνια παγκρεατίτιδα οι συγκεντρώσεις βρέθηκαν σημαντικά ελαττωμένες κατά την διάρκεια της IIIης φάσης της κινητικής δραστηριότητας του εντέρου³⁹.

Το νευροπεπτίδιο Y (NPY)

Το NPY πεπτίδιο 36 αμινοξέων αρχικά απομονώθηκε στον εγκέφαλο χοίρου και αργότερα στις νευρικές ίνες και τις νευρικές ίνες των εξωκρινών αδένων και του παγκρέατος. Το NPY είναι ισχυρός αναστολέας της παγκρεατικής εξωκρινούς έκκρισης. Η ενδοφλέβια έγχυση NPY αναστέλλει την έκκριση της αμυλάσης η οποία προκλήθηκε με διέγερση με χολοκυστοκινίνη⁴⁰.

Η αναστολή ήταν δοσοεξαρτώμενη και ανατάσσονταν μετά την διακοπή της έγχυσης. Το NPY έχει ρυθμιστικό ρόλο στην παγκρεατική λειτουργία. Η δράση του NPY σχετίζεται με την αναστολή της παγκρεατικής έκκρισης της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος.

Το πεπτίδιο YY (PYY)

Εντοπίζεται στο βλεννογόνο του τελικού ειλεού και εκκρίνεται μεταγευματικά. Έγχυση χολικών οξέων ενδοκολικά διεγείρει την έκκριση PYY στο απομονωμένο παχύ έντερο. Το ενδογενές PYY εκκρίνεται από το ταυροχολικό οξύ,

που φθάνει στο παχύ έντερο και προκαλεί αναστολή της παγκρεατικής έκκρισης, η οποία διαγείρεται από την CCK⁴¹. Τα χολικά οξέα στον άνθρωπο πρέπει να λαμβάνουν μέρος, στη φυσιολογική ρύθμιση της παγκρεατικής έκκρισης με διέγερση της έκκρισης του PYY από τον ειλεό⁴² και το ανιόν κόλο.

Παγκρεοστατίνη

Η παγκρεοστατίνη απομονώθηκε από το πάγκρεας χοίρου το 1986 και θεωρείται, ότι αναστέλλει την έκκριση της ινσουλίνης και της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος. Η παγκρεοστατίνη είναι ένα πεπτίδιο με 49 αμινοξέα. Το C-τελικό άκρο του μορίου του πεπτιδίου καθορίζει τη βιολογική δράση της παγκρεοστατίνης στους ιστούς.

Η παγκρεοστατίνη έχει σαν πρόδρομο μία προορμόνη την χρωμογκρανίνη A (CGA), η οποία είναι γλυκοπρωτεΐνη, που απαντάται στα νευροενδοκρινικά κύτταρα, περιλαμβανομένων και των νησιδίων του Langerhans. Αμφότερες η ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια χρωμογκρανίνη A μπορεί να μετατραπούν σε παγκρεοστατίνη.

Μείζων πηγή παγκρεοστατίνης είναι τα νησίδια του Langerhans και τα ενδοκρινικά κύτταρα του γαστρικού άντρου. Η παγκρεοστατίνη έχει τροποποιητικό έλεγχο στην ενδοκρινή και εξωκρινή έκκριση στους ιστούς που παράγεται. Αυτό οδηγεί στη παραδοχή ότι η παγκρεοστατίνη έχει παρακρινική λειτουργία. Τελευταία έχει αποκαλυφθεί, ότι η παγκρεοστατίνη έχει λειτουργία μέτρησης-ρύθμισης της ινσουλίνης. Αυτό σε συνδυασμό με τα ανασταλτικά αποτελέσματα στην ινσουλίνη και την εξωκρινή μοίρα του παγκρέατος δείχνει ότι παίζει ρόλο στη φυσιολογία του stress. Η παγκρεοστατίνη είναι μεσολαβητής στον άξονα νησίδια Langerhans-αδενοκυψέλες παγκρέατος και αναστέλλει την έκκριση της ινσουλίνης από τα νησίδια και την έκκριση της θρυψίνης από τα κύτταρα των παγκρεατικών αδενοκυψελών⁴³.

Υποινσουλινικά χοιρίδια έχουν μειωμένη μεταγευματική έκκριση παγκρεατικού υγρού, δε-