

Pâncreas Endócrino

Prof. Dr. Luiz Carlos C. Navegantes

navegantes@fmrp.usp.br Ramal: 4635

O diabetes mellitus

É uma síndrome decorrente da falta de insulina ou da incapacidade de a insulina de exercer adequadamente seus efeitos metabólicos.

Valor de corte da glicemia de jejum para o diagnóstico de diabetes

100 mg/dL

Produção hepática de glicose (neoglicogênese e glicogenólise)

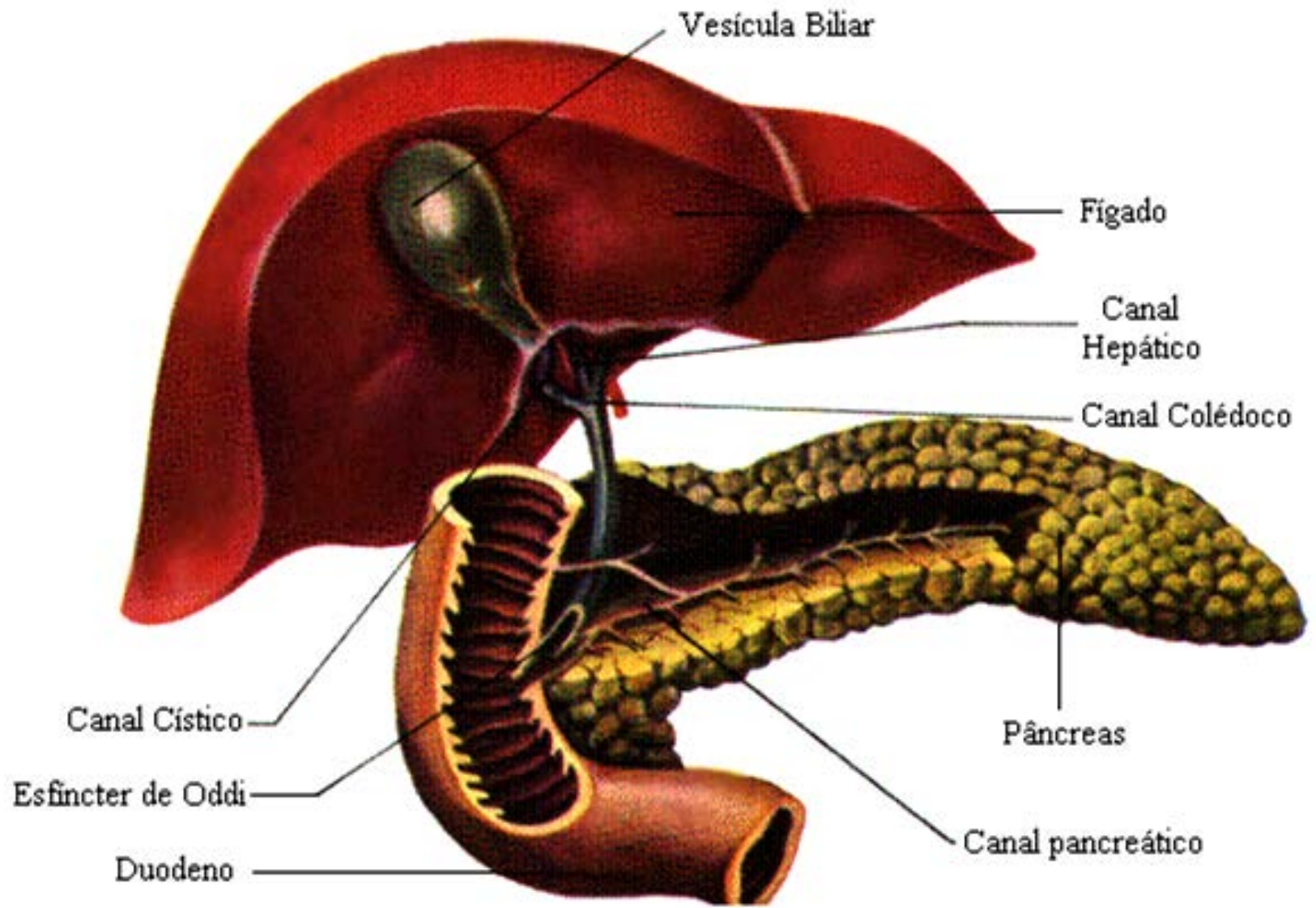


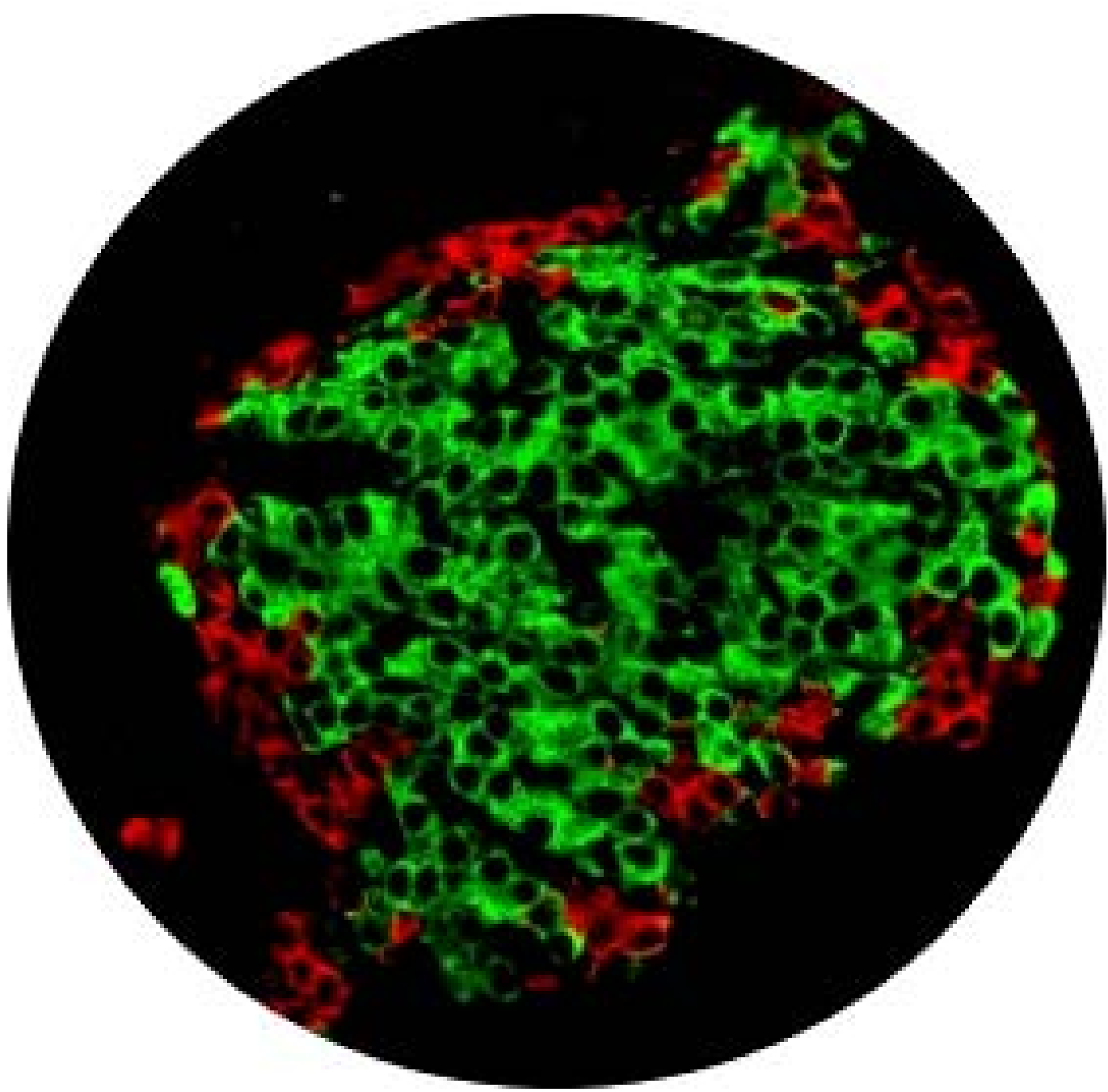
Glicose
plasmática



Utilização de glicose

(glicólise, oxidação de glicose, síntese de glicogênio e de ácidos graxos, etc...)





Tipos de células das Ilhotas de Langerhans

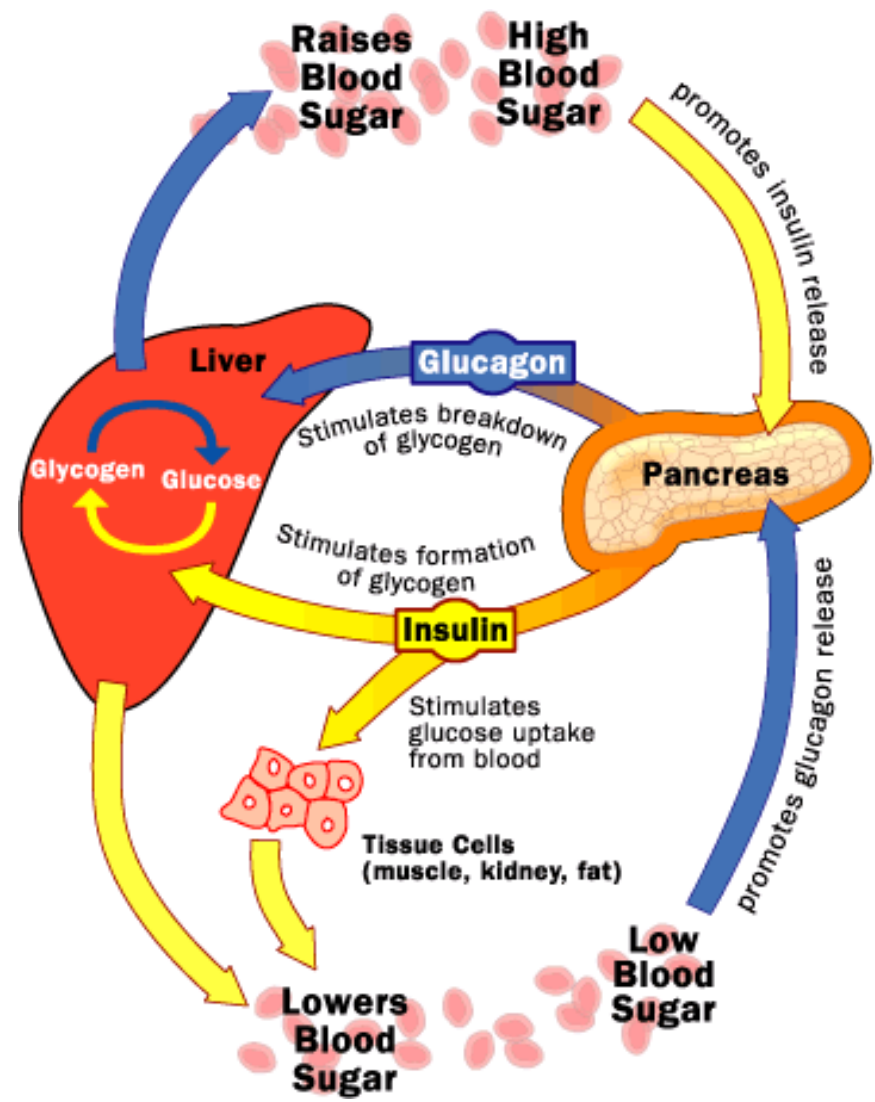
1-Células beta (70%) → **Insulina, peptídeo C, proinsulina e amilina**

2-Células alfa (20%) → **Glucagon**

3-Células delta → **Somatostatina**

4-Células F → **Polipeptídeo pancreático**

A homeostasia da glicose



INSULINA

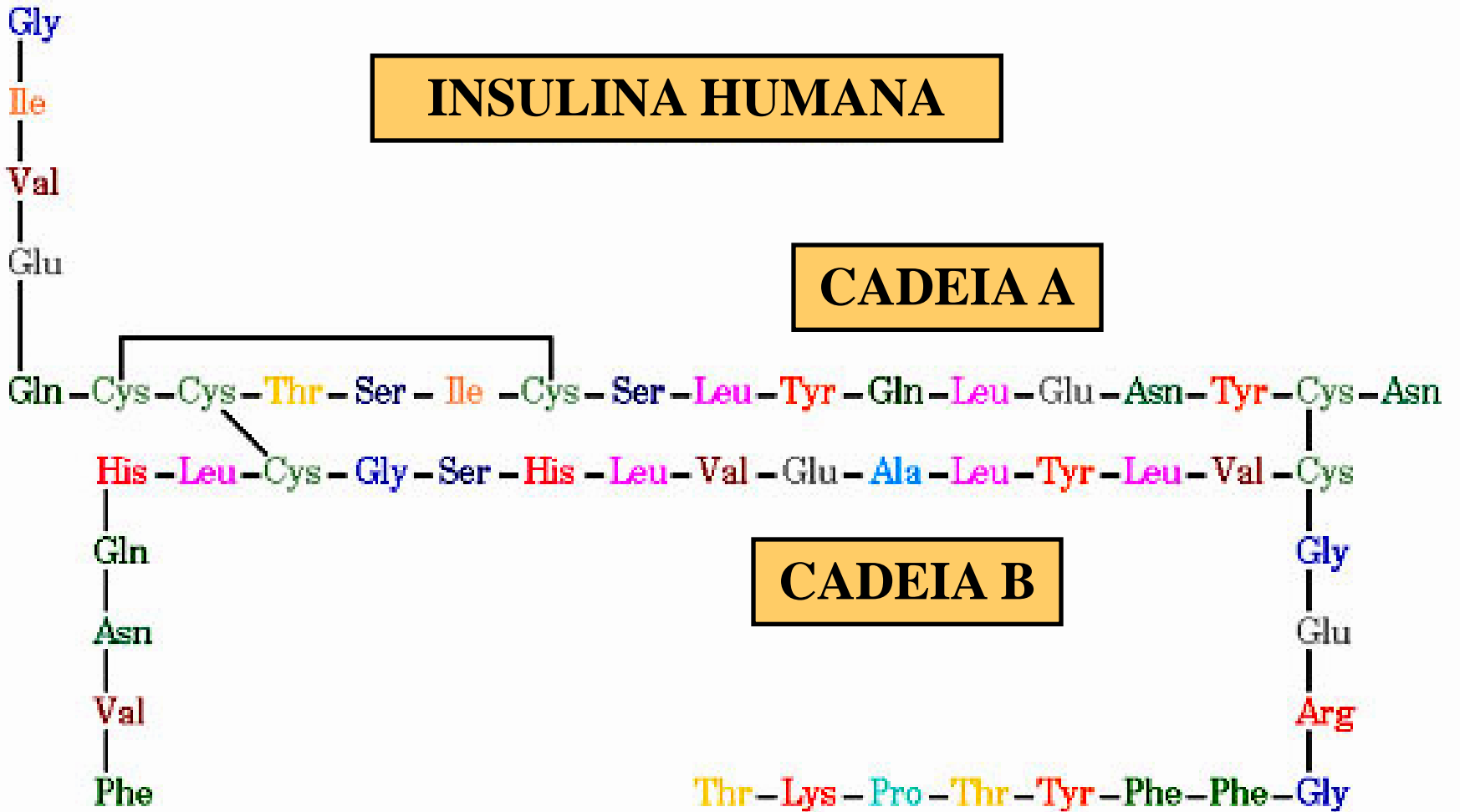


*Best, Marjorie ("Dog #33") och
Banting, Toronto 1921*

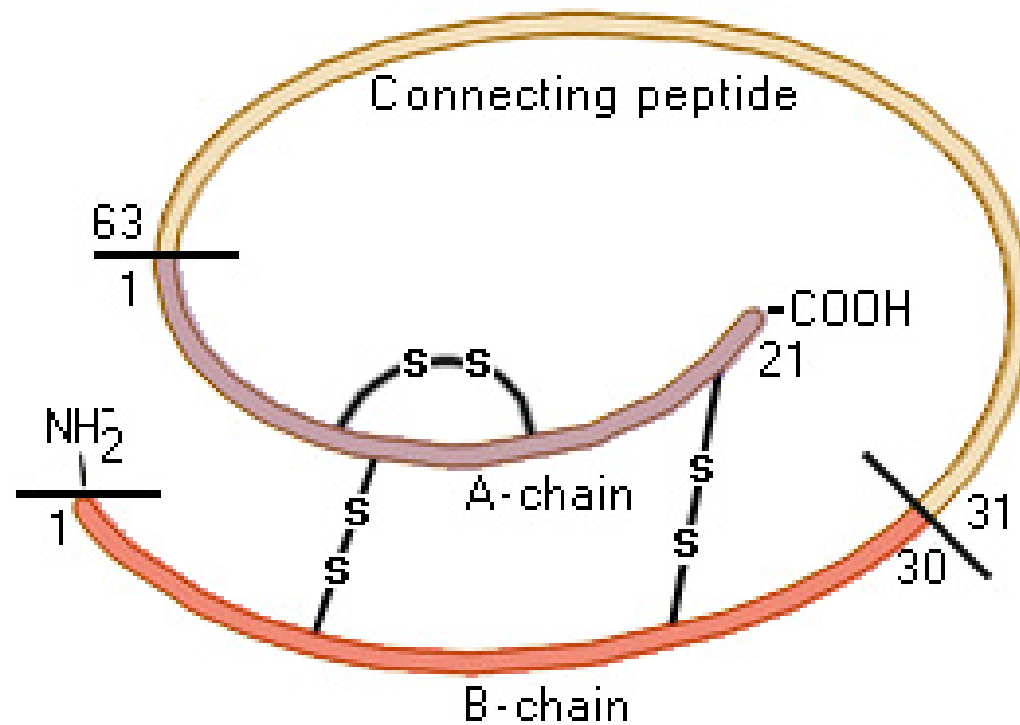
INSULINA HUMANA

CADEIA A

CADEIA B



Proinsulin



A-chain

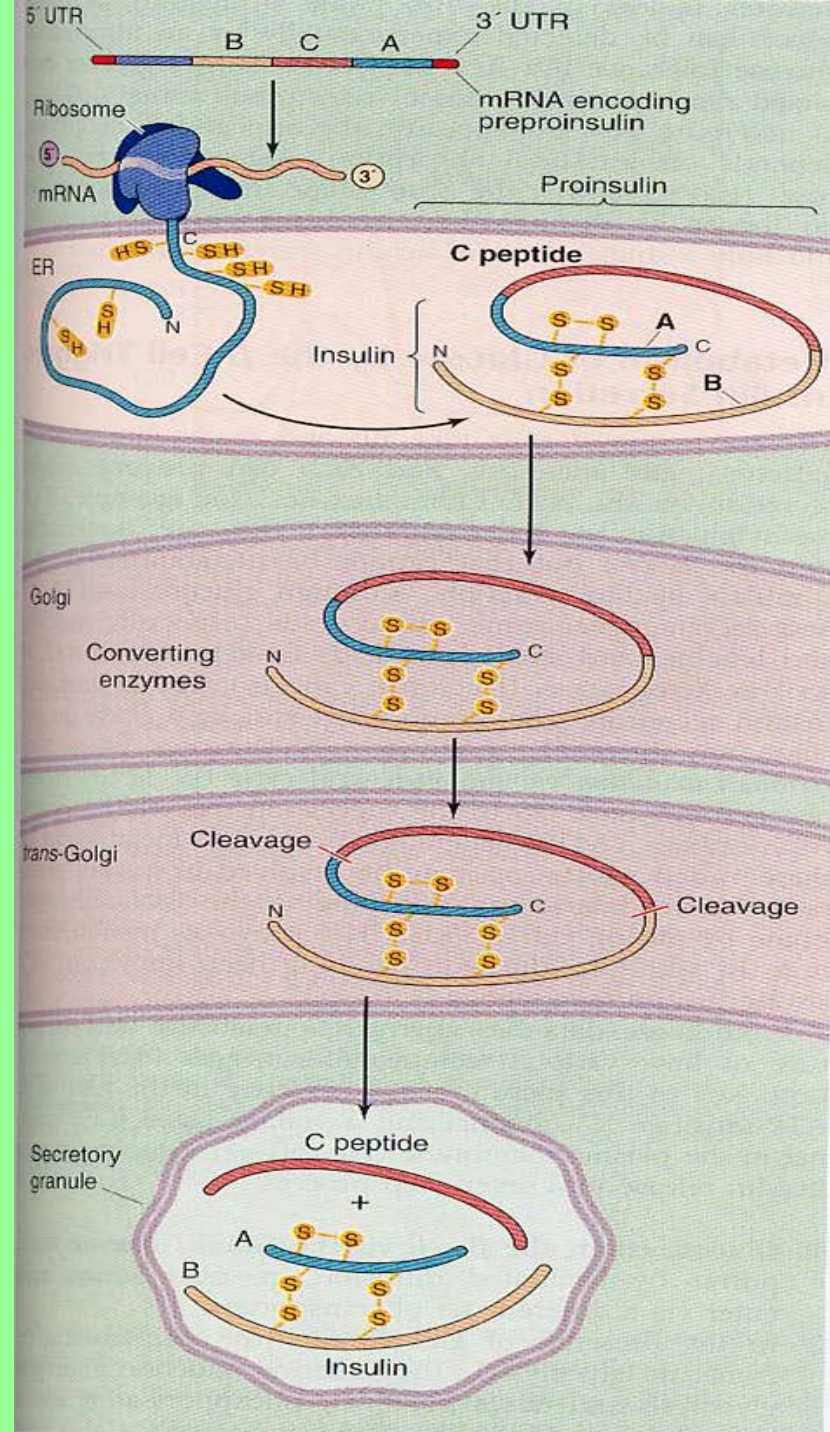
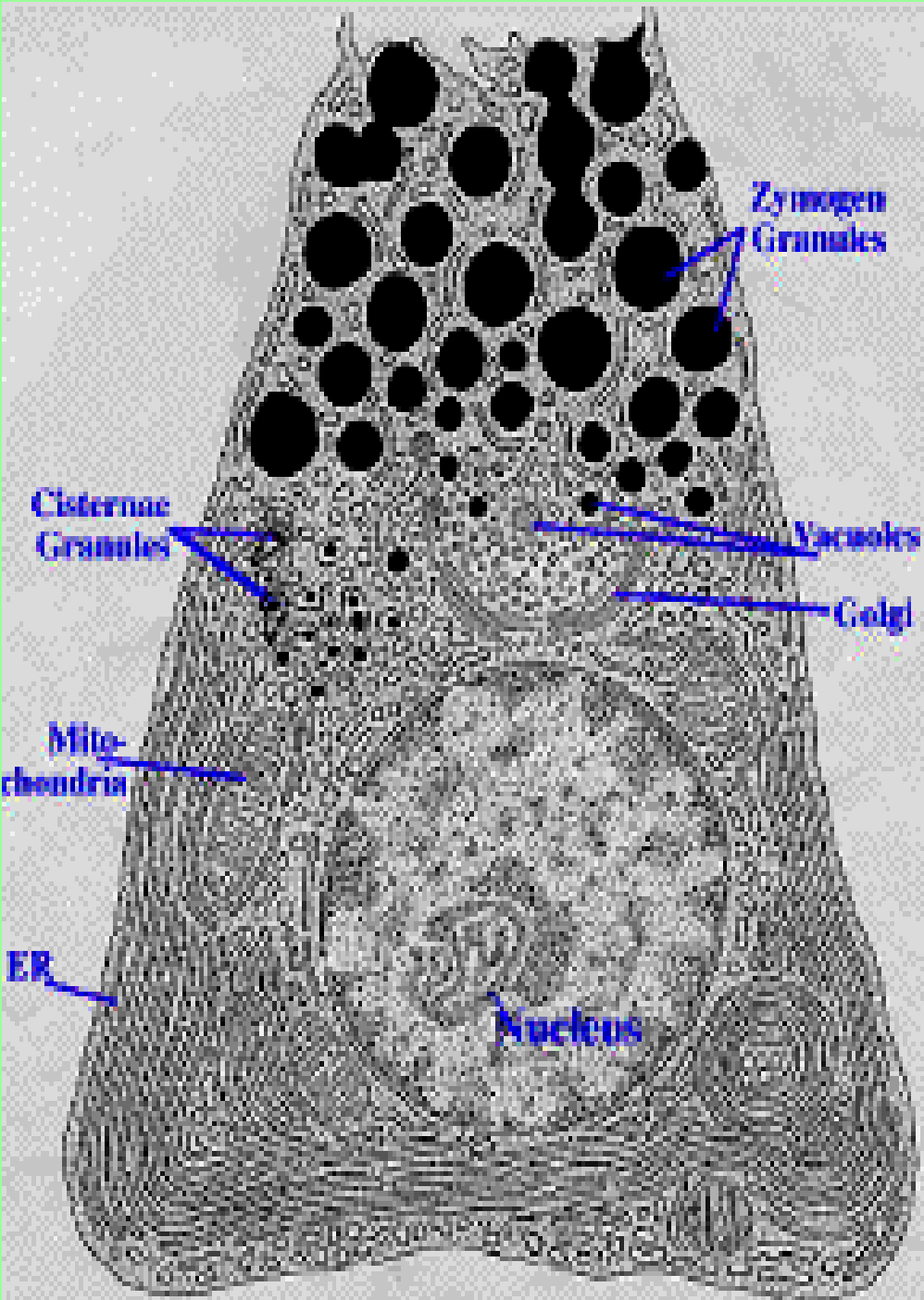
1-- Gly NH₂
21--Asn COOH

B-chain

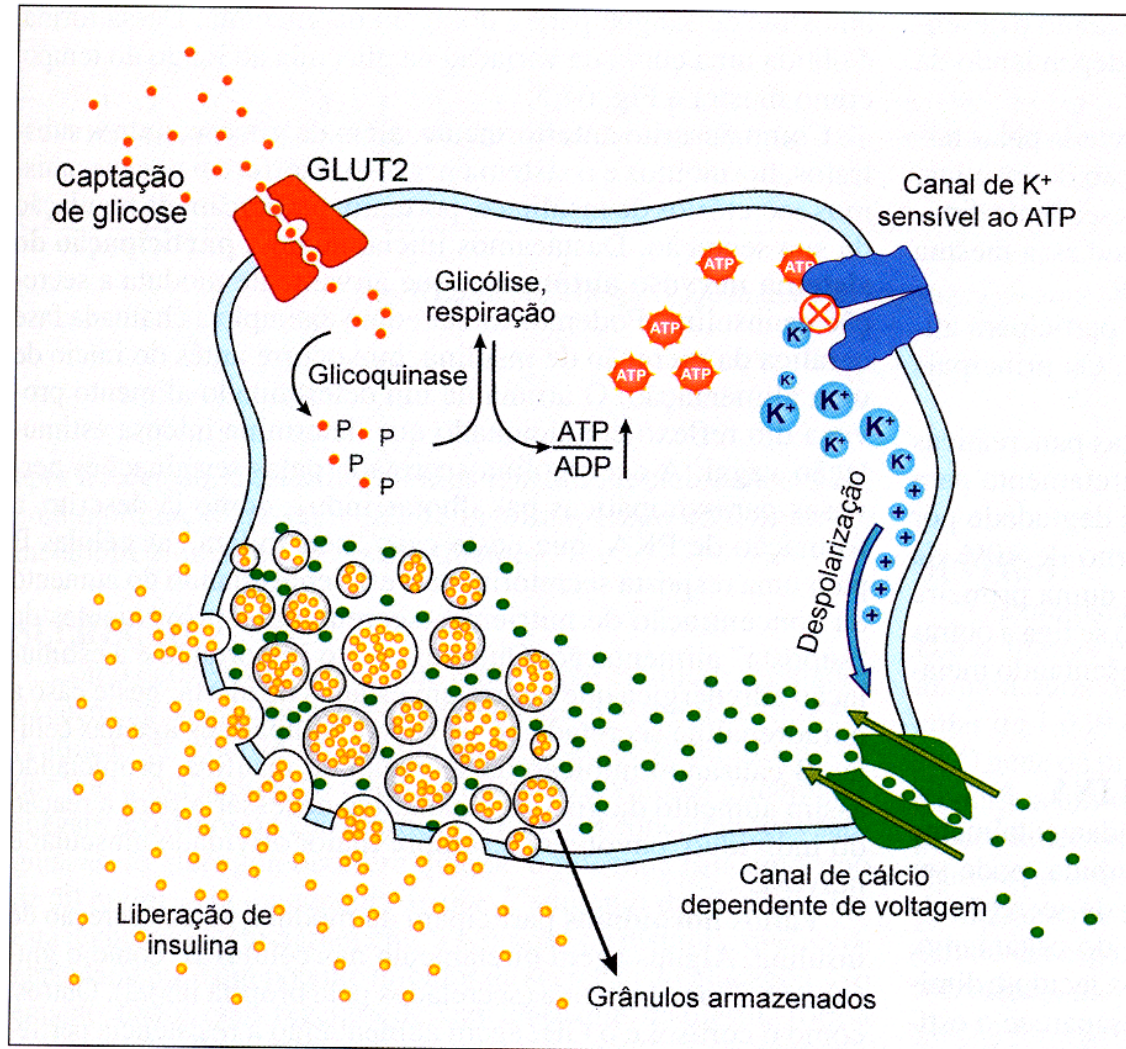
1-- NH₂ Phe
30-- COOH Ala

Connecting peptide

31-- Arg
63-- Arg



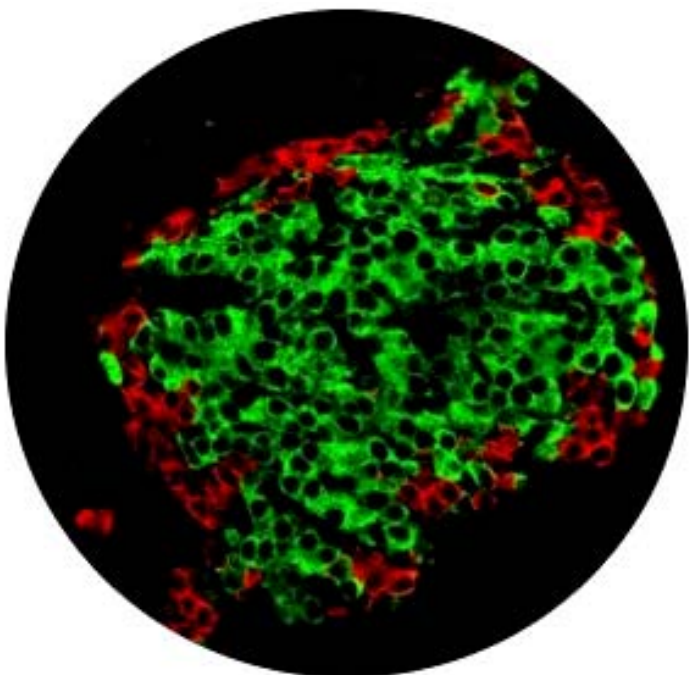
MECANISMOS DA SECREÇÃO DE INSULINA



**Fatores
neurais**

**Fatores
hormonais**

**Fatores
metabólicos**



Quadro 71.1 Fatores que interferem na secreção de insulina pelas células β

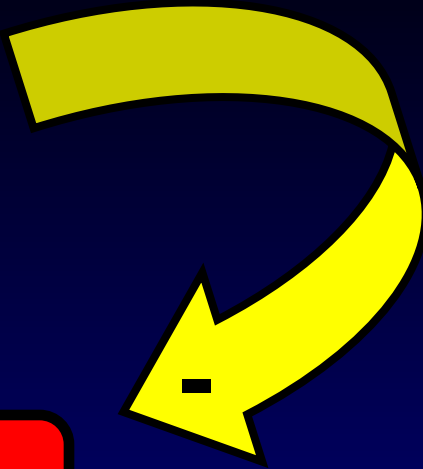
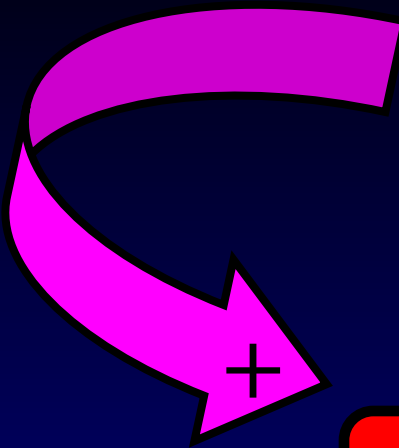
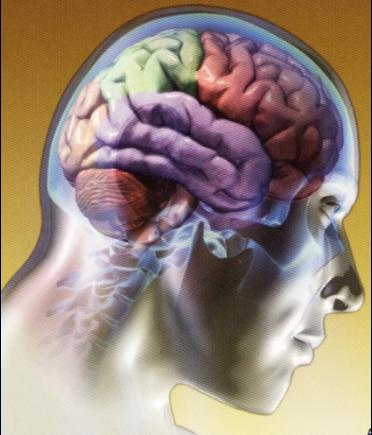
Estimulam		Inibem	
<ul style="list-style-type: none"> • D-glicose • frutose • manose • gliceraldeído • arginina • lisina • leucina • alanina • ácidos graxos livres • cetoácidos • íons (K^+, Ca^{++}) 	<ul style="list-style-type: none"> • glucagon • GLP 1 • GIP • secretina • colecistocinina • GH • hormônio tireoideano • glicocorticóides • prolactina • estrógeno 	<ul style="list-style-type: none"> • atividade vagal • acetilcolina • atividade β-adrenérgica • drogas • sulfoniluréias 	<ul style="list-style-type: none"> ◇ somatostatina ◇ galanina ◇ pancreastatina ◇ prostaglandina E2 ◇ atividade α-adrenérgica ← ◇ diazoxida ◇ trauma ◇ 2-desoxiglicose ◇ D-mano-heptulose

GLP 1 (peptídeo 1 semelhante ao glucagon); GIP (peptídeo inibidor gástrico); GH (hormônio do crescimento).

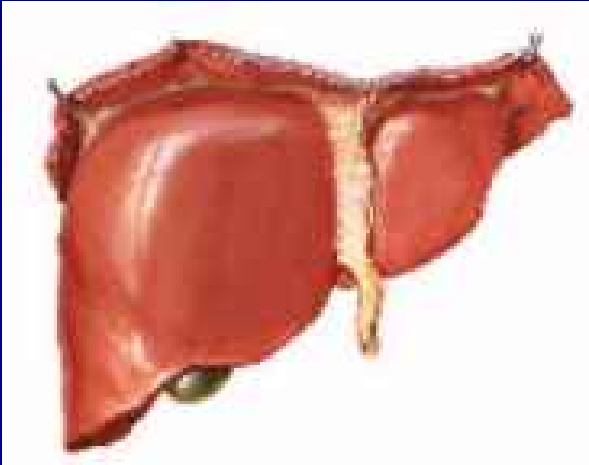
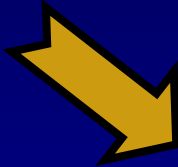
Metabólicos

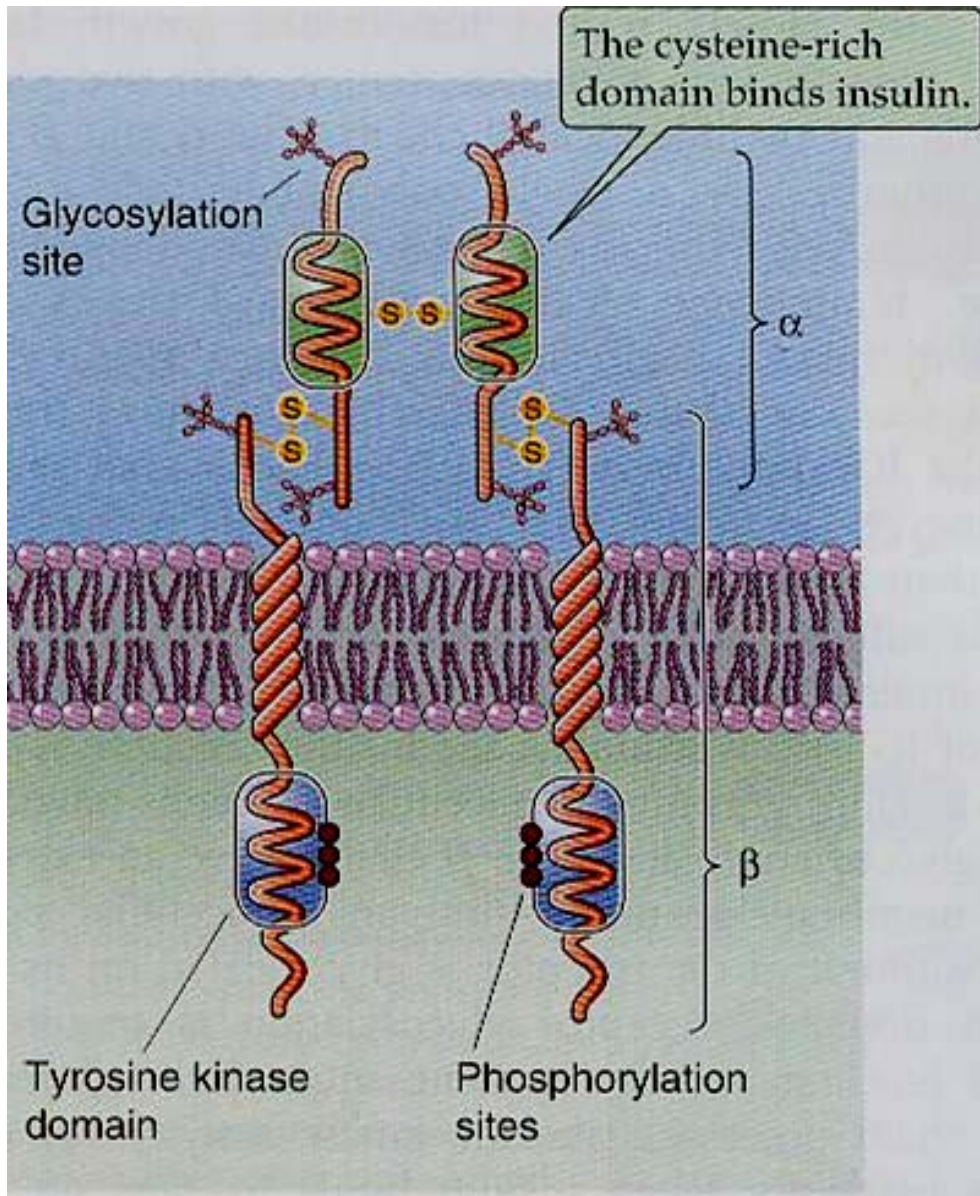
Hormonais

Neurais



INSULINA



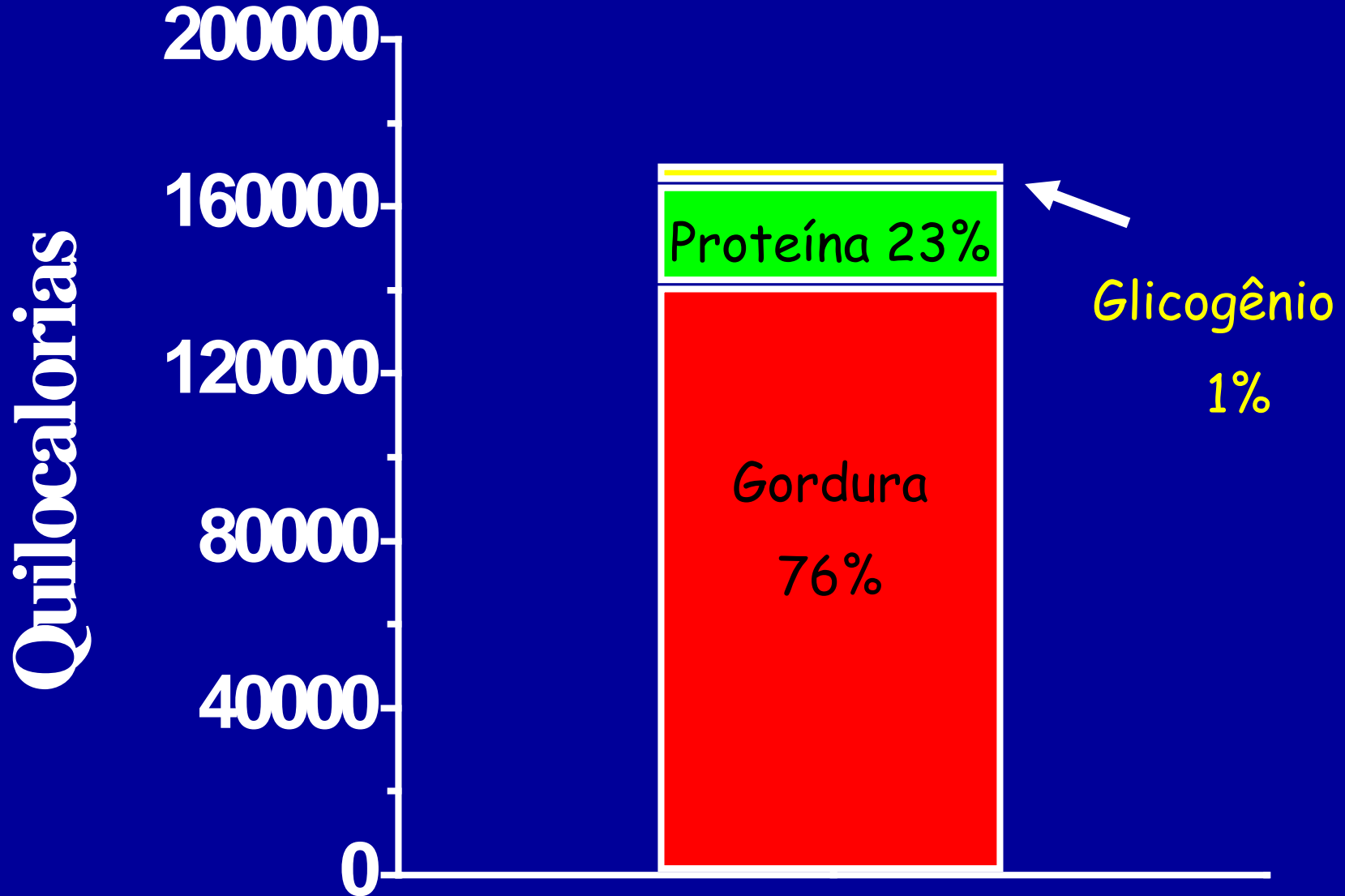


Domínio de ligação à insulina

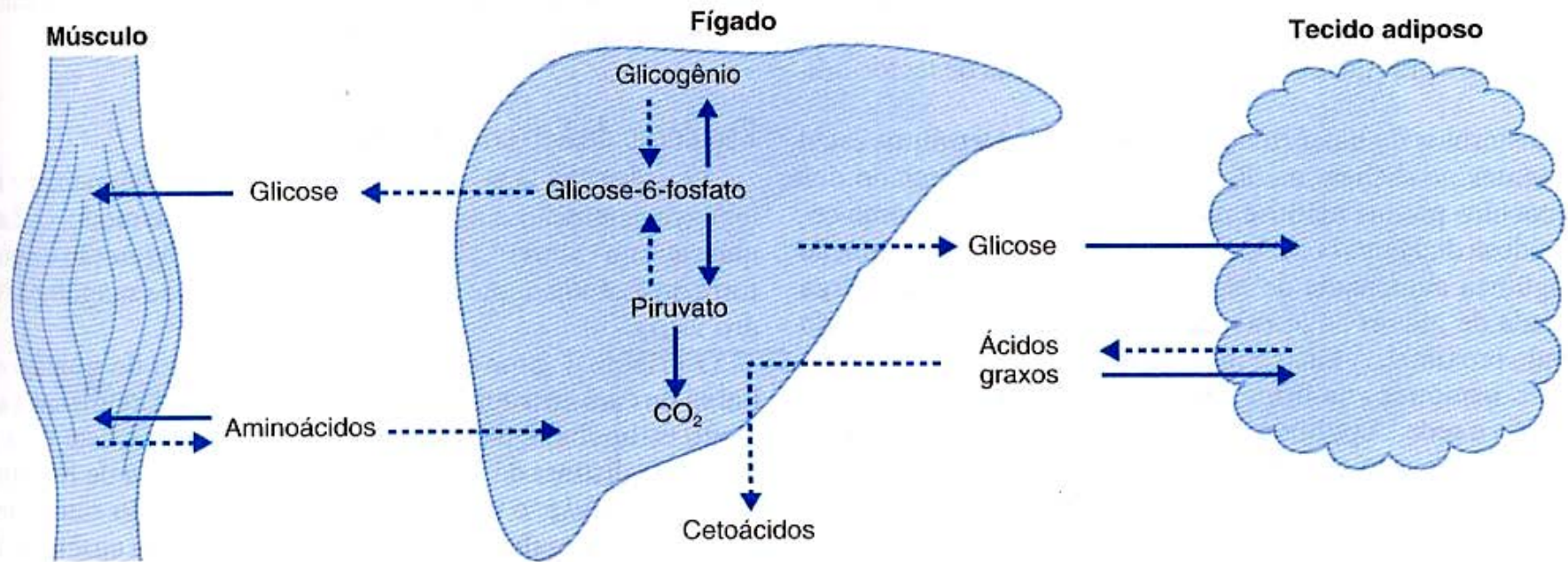
Domínio transmembrana

Domínio tirosina quinase

AÇÕES DA INSULINA NAS RESERVAS CALÓRICAS

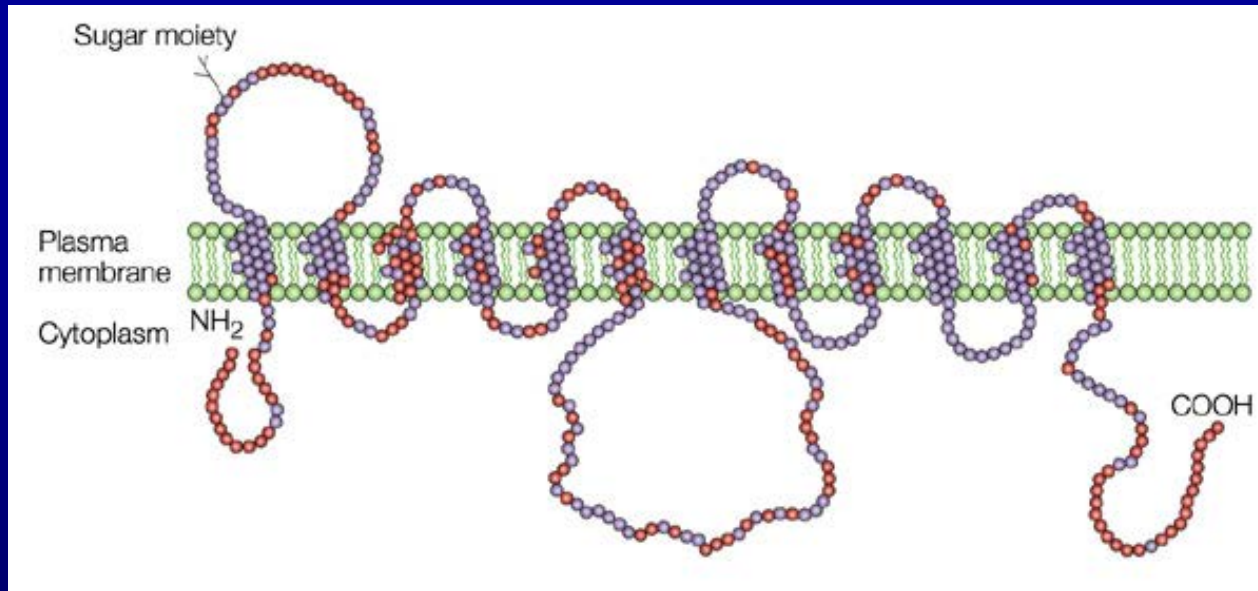


EFEITOS DA INSULINA SOBRE O FLUXO DE NUTRIENTES



Nutriente	Efeito da Insulina sobre o Nível Sangüíneo
Glicose	Diminuído
Ácidos graxos	Diminuído
Cetoácidos	Diminuído
Aminoácidos	Diminuído

TRANSPORTADORES DE GLICOSE



GLUT 1: hemáceas, rim, cérebro e placenta.

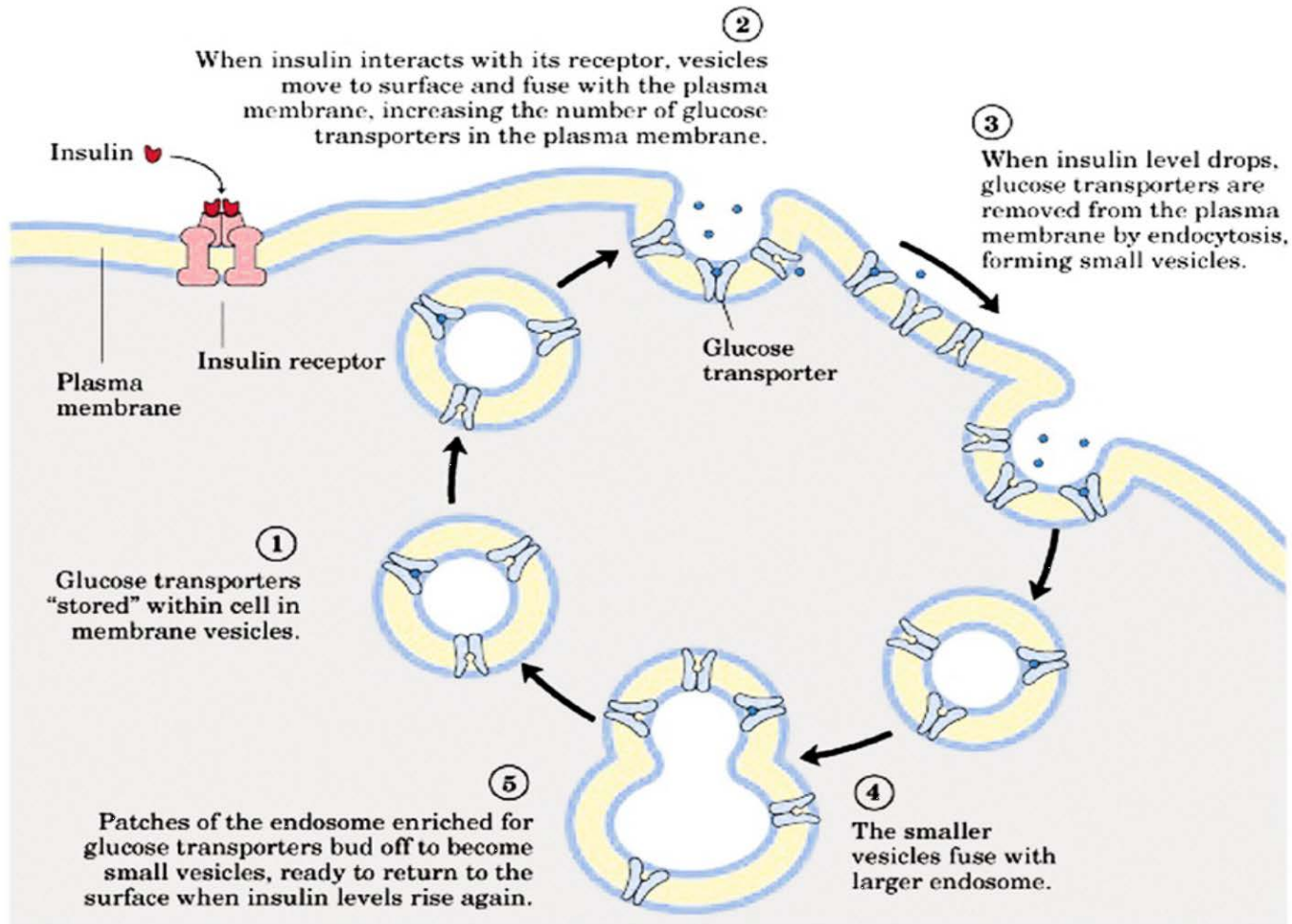
GLUT 2: fígado e células beta.

GLUT 3: rim, cérebro e placenta.

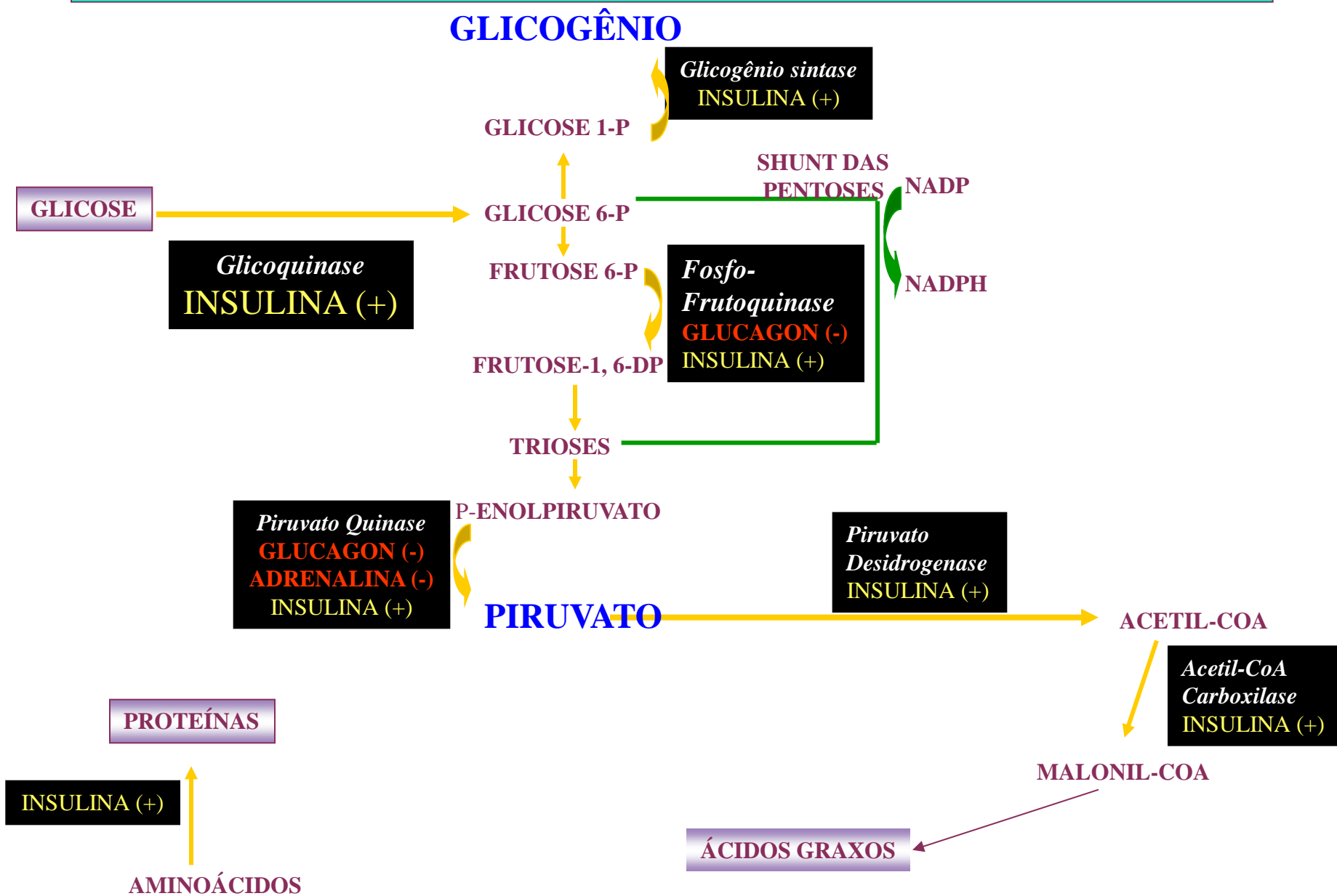
GLUT 5: intestino delgado (transporte de frutose).

GLUT 4: músculo esquelético e tecido adiposo

TRANSPORTE DE GLICOSE PELO MÚSCULO E TECIDO ADIPOSO



AÇÕES DA INSULINA NO METABOLISMO DE GLICOSE E ÁCIDOS GRAXOS NO FÍGADO





INSULINA ESTIMULA:

SÍNTESE DE GLICOGÊNIO

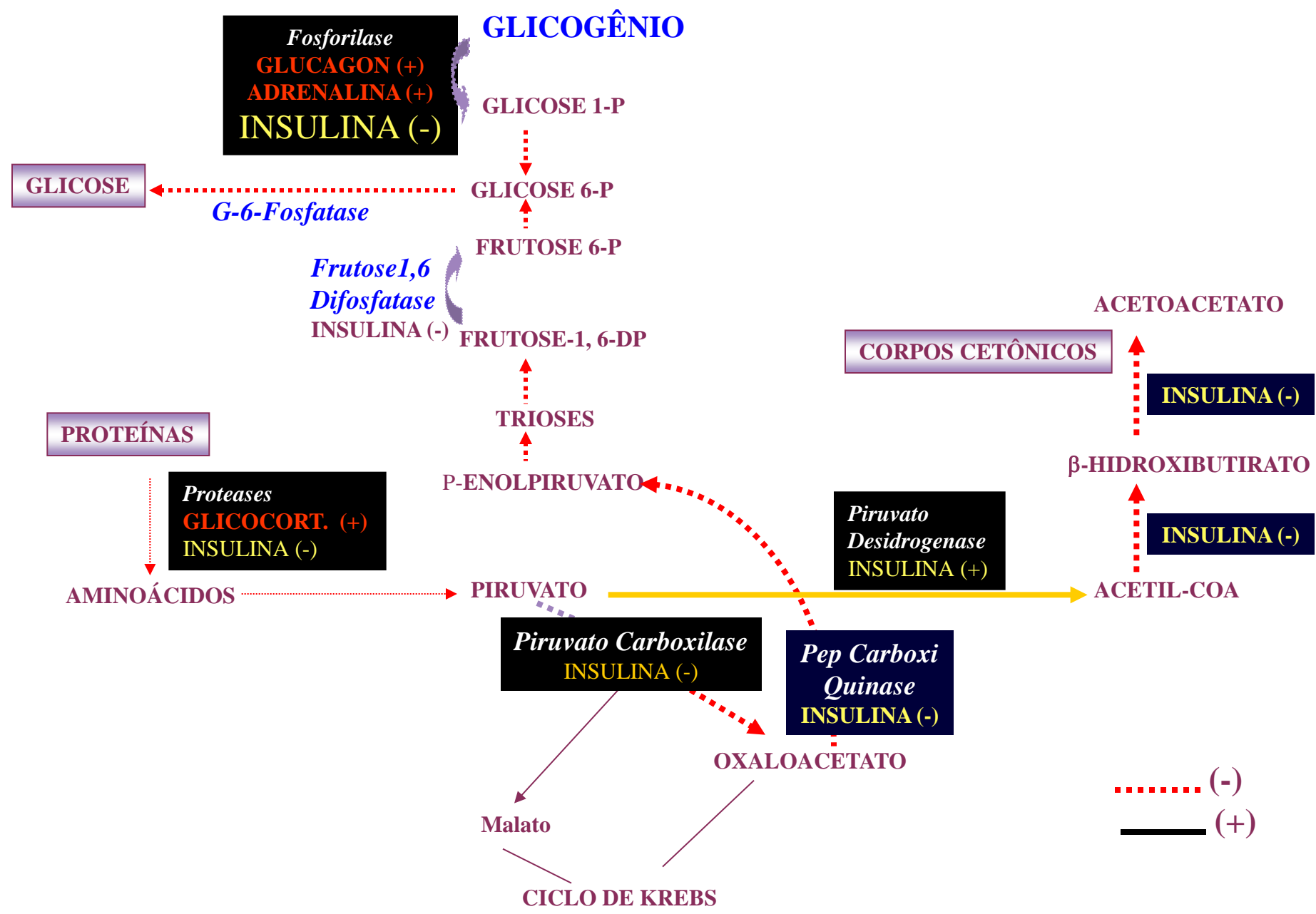
SÍNTESE DE PROTEÍNAS

GLICÓLISE

SÍNTESE DE TG



AÇÕES DA INSULINA NO METABOLISMO DE GLICOSE E ÁCIDOS GRAXOS NO FÍGADO





AÇÕES DA INSULINA NO METABOLISMO DE GLICOSE E ÁCIDOS GRAXOS NO FÍGADO

Fosforilase
 GLUCAGON (+)
 ADRENALINA (+)
 INSULINA (-)

GLICOGÊNIO

GLICOSE 1-P

GLICOSE 6-P

GLICOSE

G-6-Fosfatase

INSULINA INIBE:

GLICOGENÓLISE

NEOGLICOGENÊNESE

(Diminuição da Produção Hepática de Glicose)

CETOGENÊNESE

CICLO DE KREBS

ETATO

LINA (-)

UTIRATO

LINA (-)

DA

(-)

(+)

PROT

AMIN

AÇÕES DA INSULINA NO MÚSCULO

**Aumenta a captação de glicose
(GLUT 4)**

Aumenta a síntese do glicogênio

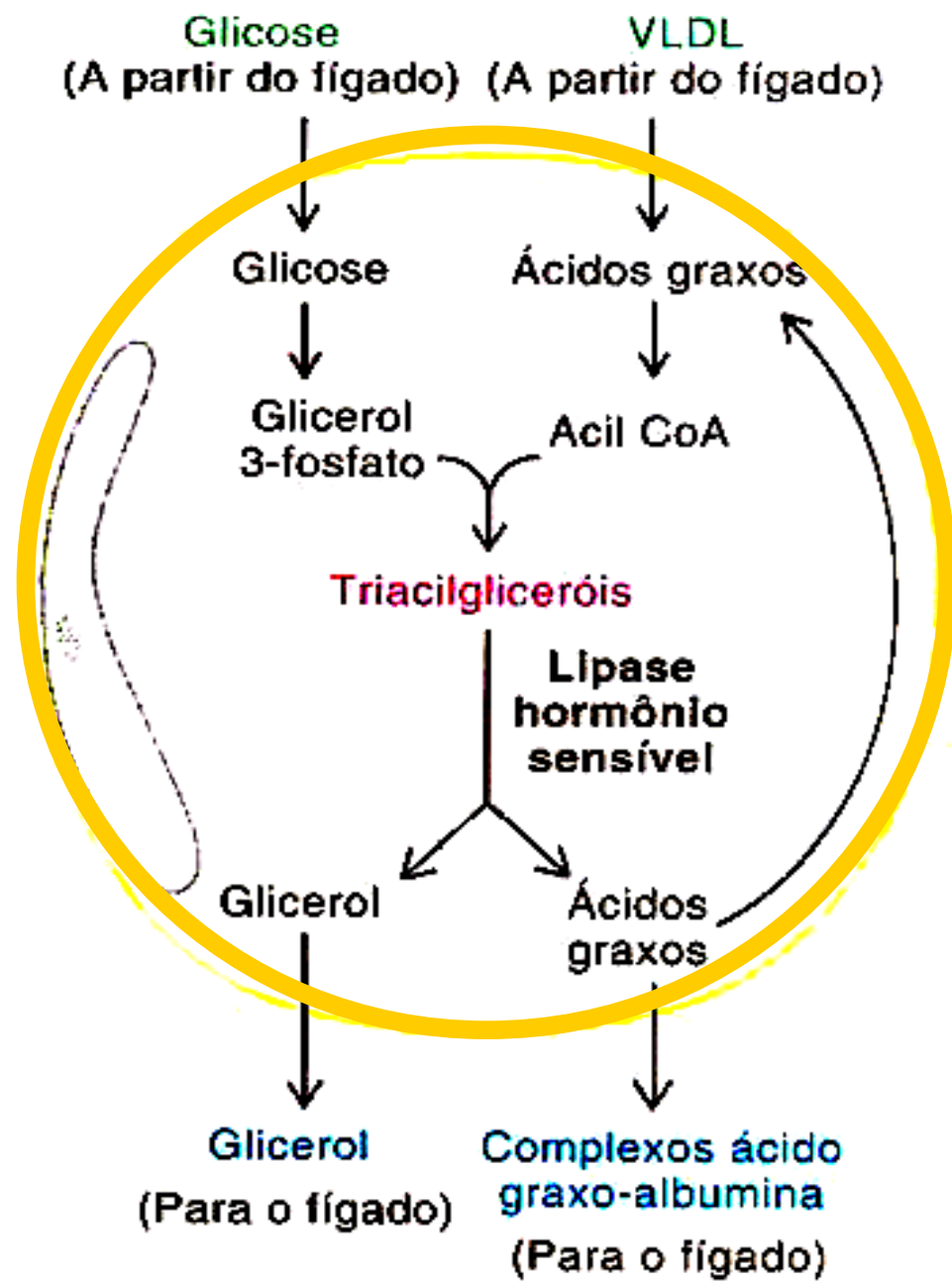
Inibe glicogenólise

Ativa via glicolítica

Aumenta a lipogênese

Aumenta a síntese de proteínas

Inibe a proteólise



AÇÕES DA INSULINA NO TECIDO ADIPOSEO

**Aumenta a captação de glicose
(GLUT 4)**

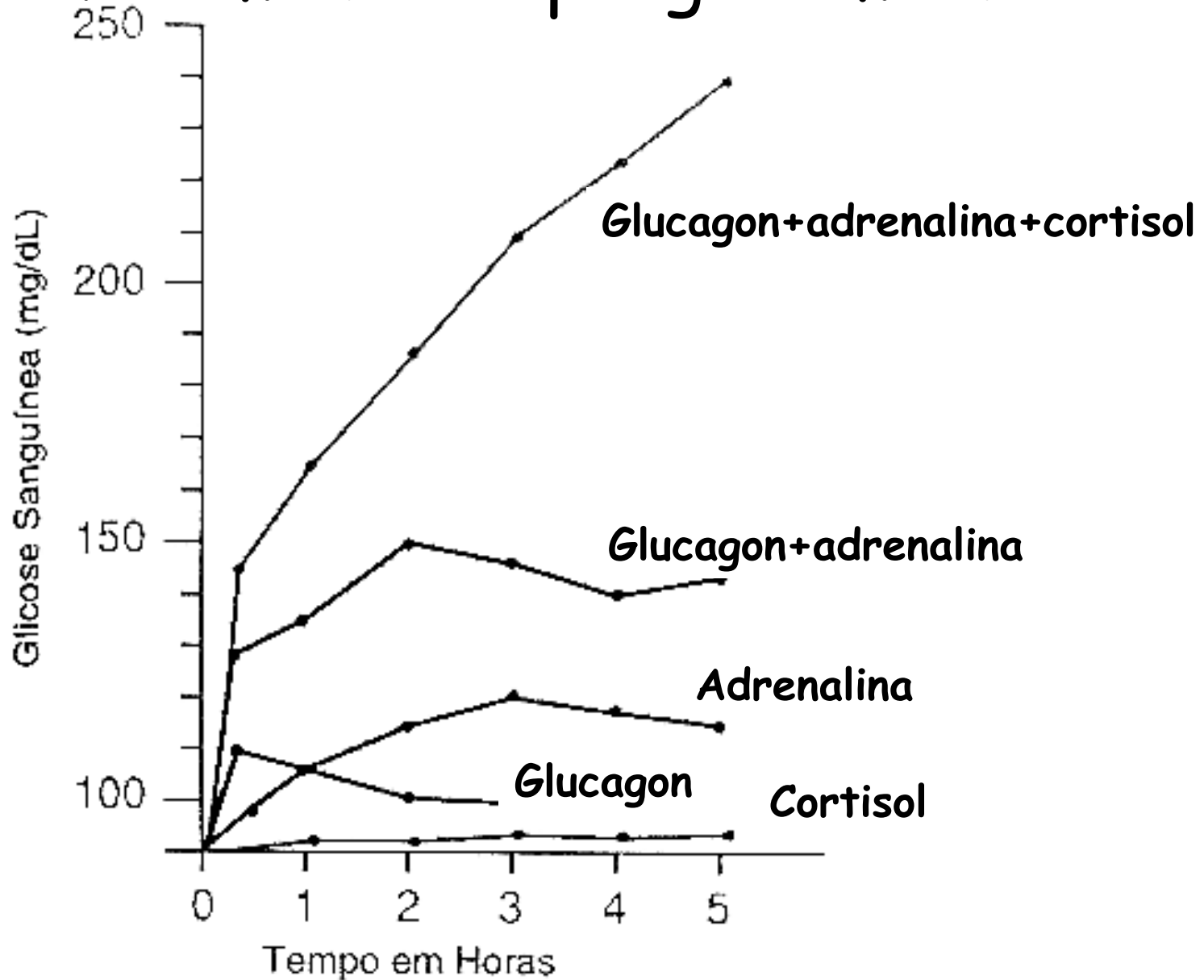
**Aumenta a captação de ácidos
graxos (VLDL)**

**Aumenta a conversão de glicose em
glicerol**

Aumenta a lipogênese

Inibe a lipólise

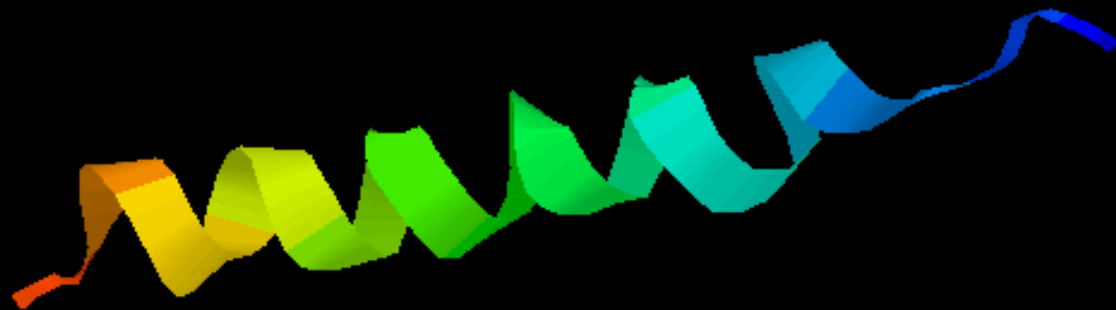
Hormônios hiperglicemiantes



**Produção hepática
de glicose**



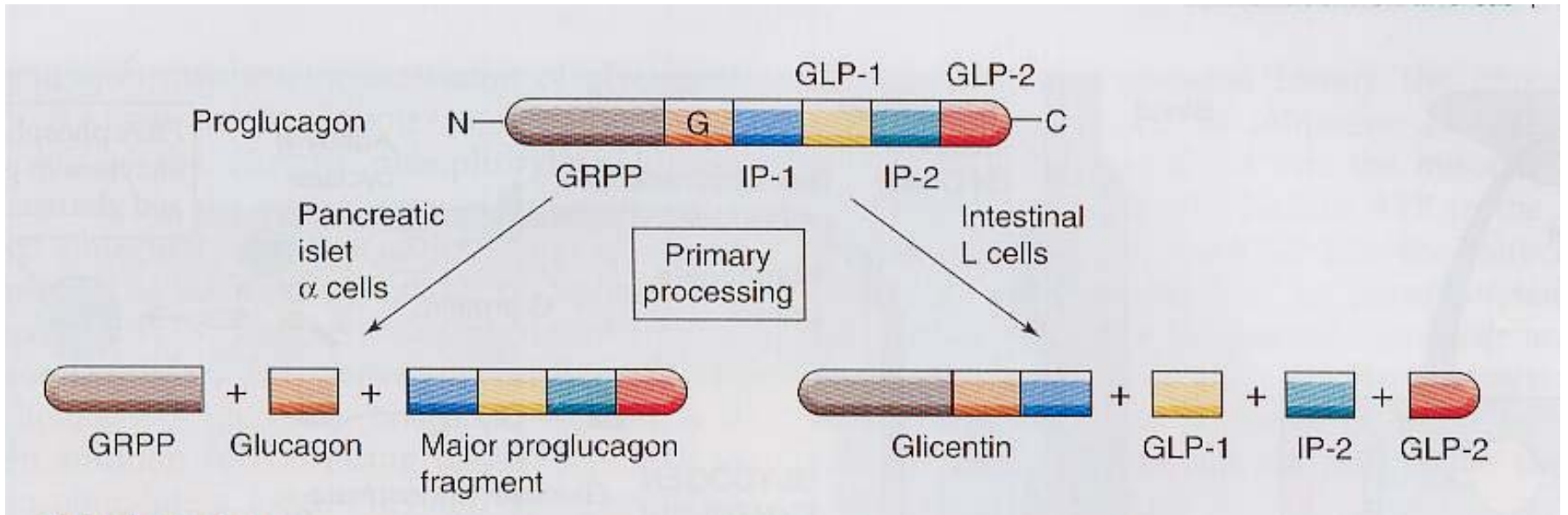
GLUCAGON



H_3N^+ —His—Ser—Glu—Gly—Thr—Phe—Thr—Ser—Asp—Tyr—10

Ser—Lys—Tyr—Leu—Asp—Ser—Arg—Arg—Ala—Gln—20

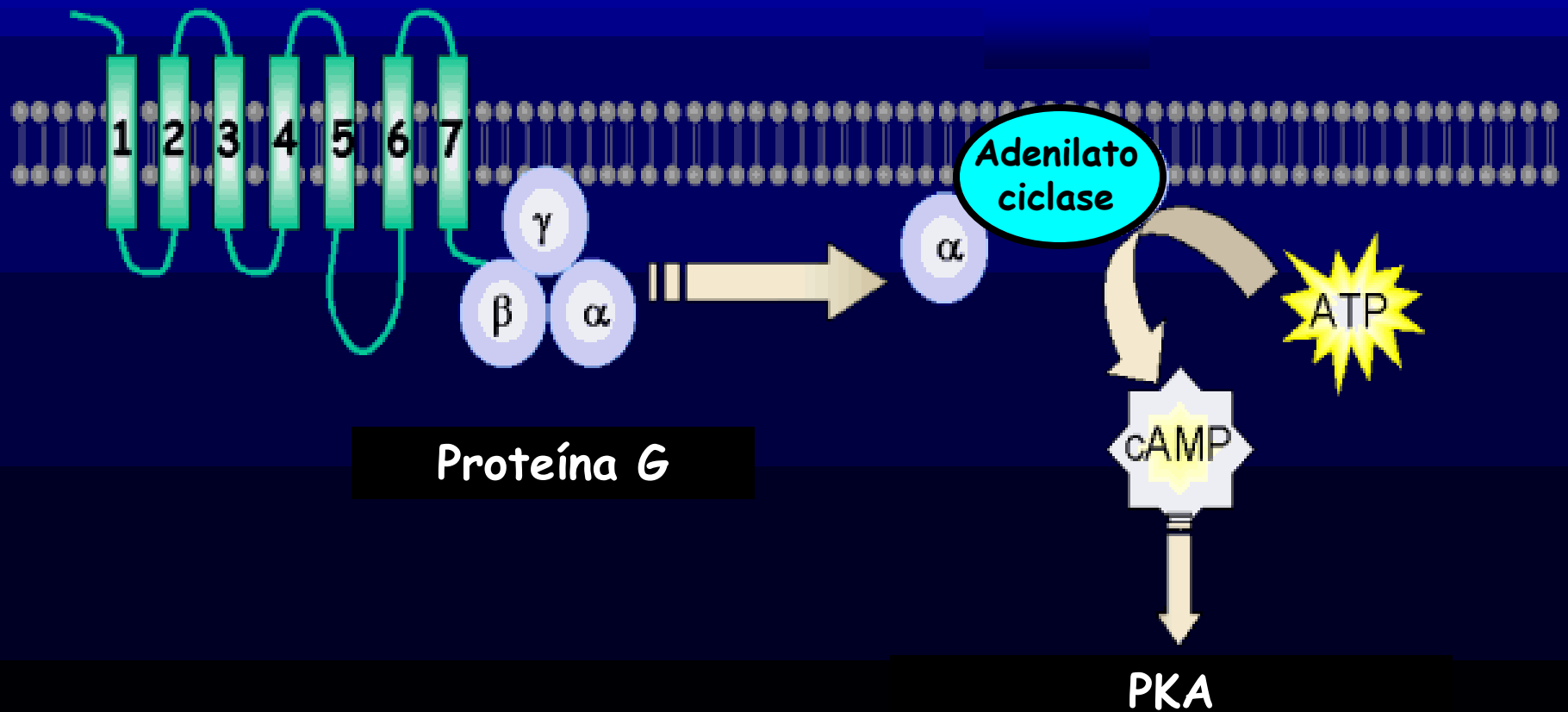
Asp—Phe—Val—Gln—Trp—Leu—Met—Asn—Thr—COO⁻ 29



Quadro 9.15 Fatores que afetam a secreção de glucagon

Fatores Estimulantes	Fatores Inibitórios
Jejum	Insulina
Baixa concentração de glicose	Somatostatina
Aumento da concentração de aminoácidos (especialmente, arginina)	Aumento da concentração de ácidos graxos e de cetoácidos
Colecistocinina (CCK)	
Agonistas β -adrenérgicos	
Acetilcolina	

Receptor do glucagon



Glicogênio

Fosforilase

Inativa

Ativa-PO₄



Glicogênio



Glicose



Ativa

Inativa-PO₄

Glicogênio

Sintetase

■ **Quadro 47.2** Efeitos contrastantes de insulina e glucagon sobre as enzimas-chave no metabolismo hepático da glicose

<i>Enzima</i>	<i>Atividade</i>		<i>Expressão genética</i>	
	<i>Insulina</i>	<i>Glucagon</i>	<i>Insulina</i>	<i>Glucagon</i>
Gliconeogênese e exportação de glicose				
↑	Glicose-6-fosfatase Frutose-1,6-bifosfatase Fosfoenolpiruvato carboxicinase	↓	↑	↓
Piruvato				
↓	Glicocinase 6-Fosfofruto-1-cinase Piruvato cinase	↑	↓	↑
Glicólise e oxidação da glicose				

ACTIONS OF GLUCAGON

	Liver	Adipose tissue
Glycogenolysis	↑	
Gluconeogenesis	↑	
Lipolysis	↑	↑
Ketogenesis	↑	
Proteolysis	↑	
Glycogen synthesis	↓	
Lipogenesis	↓	↓
Protein synthesis	↓	
K ⁺ accumulation	↓	