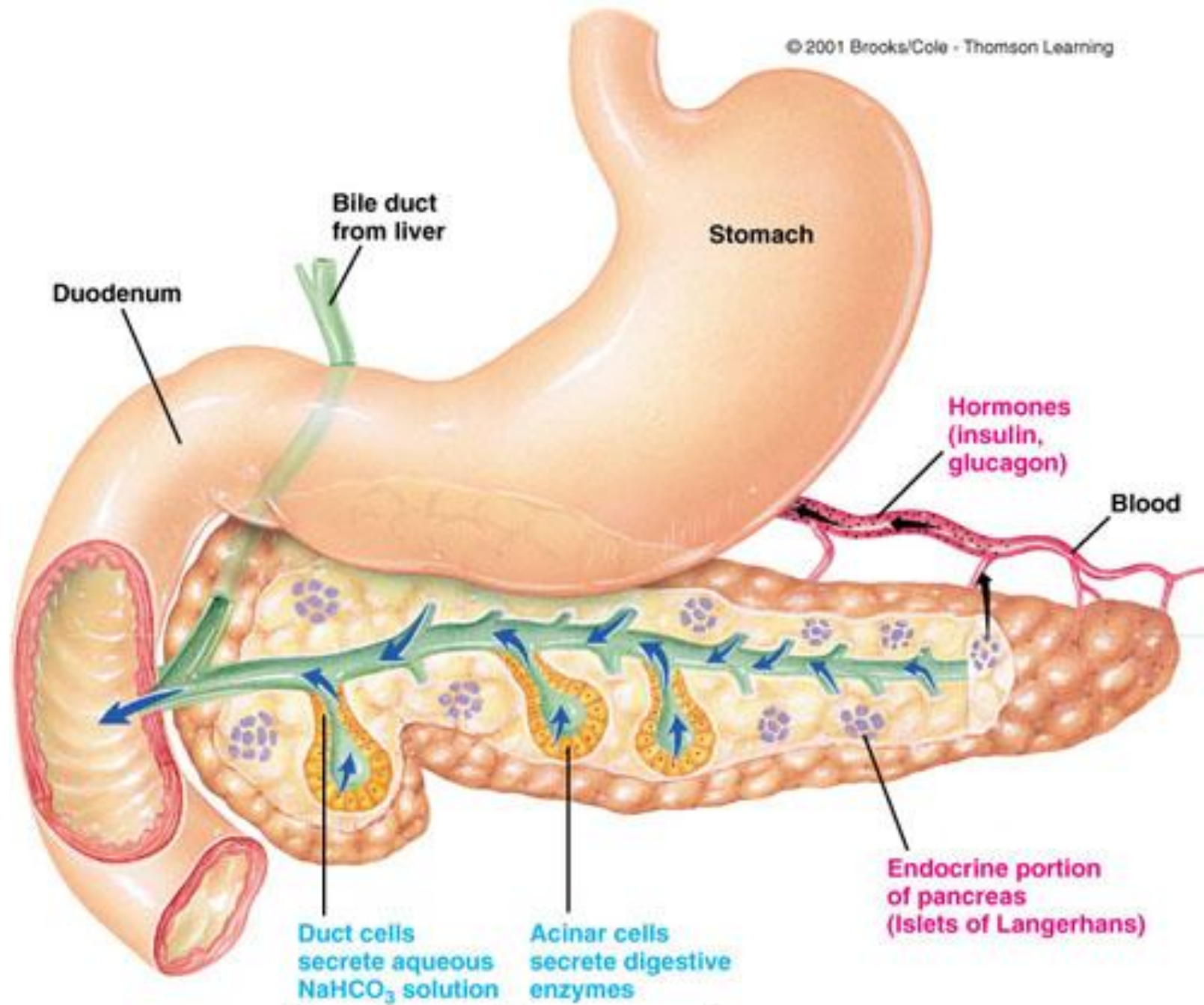




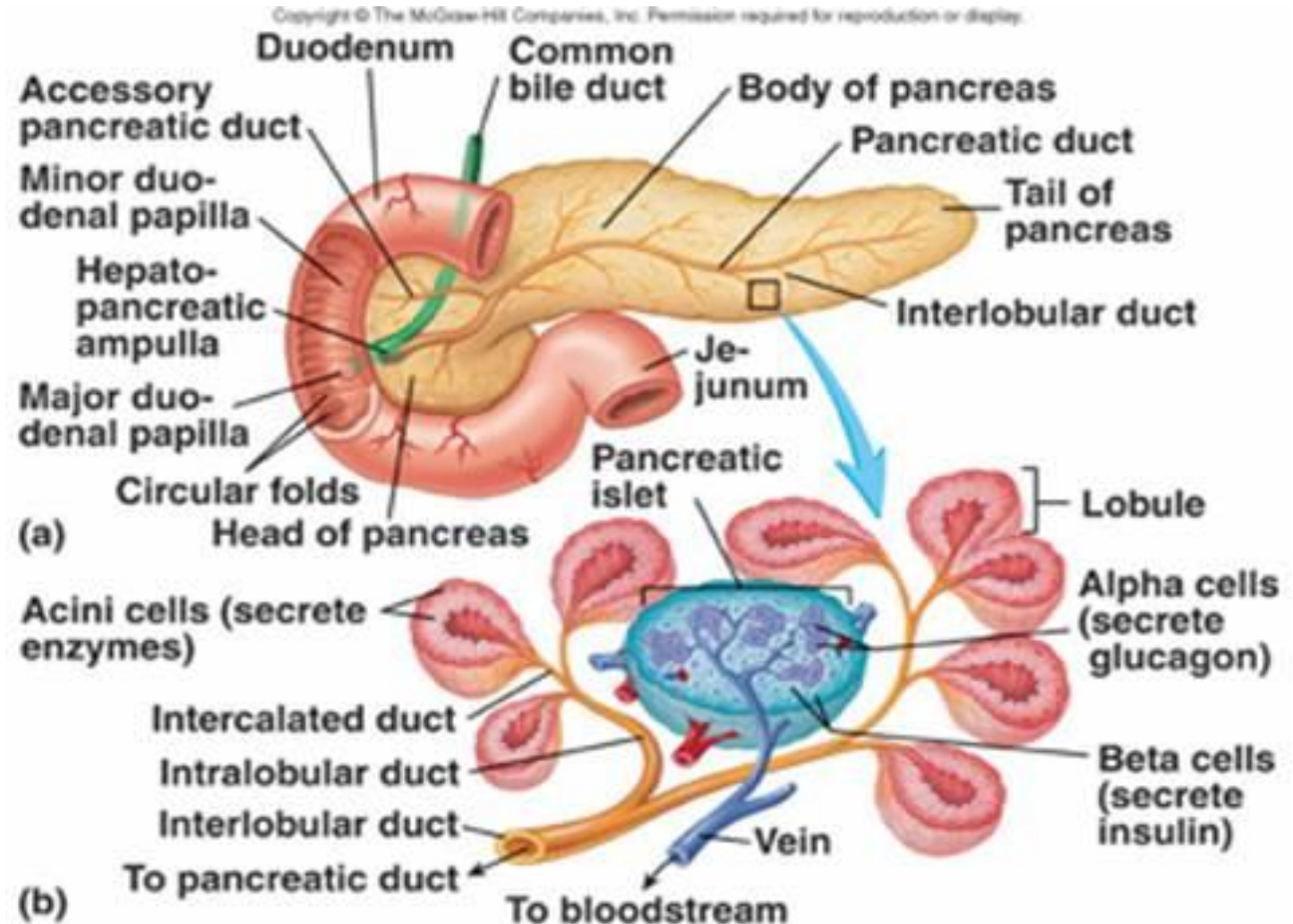
ENDOKRINOLOGI PANKREAS

ABDUL QODIR

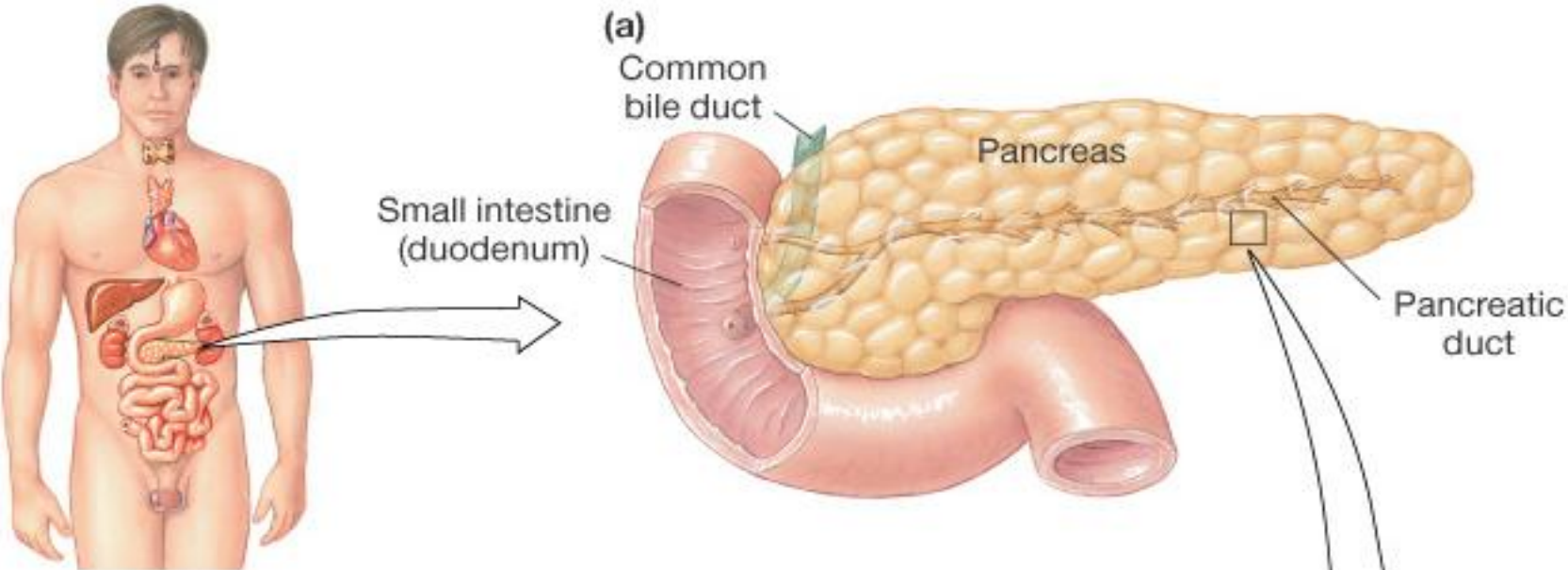
ANATOMI PANKREAS

Pankreas terdiri 2 jaringan utama :

1. Acini (sekresi enzim ke duodenum)
2. Pulau Langerhans, yang berfungsi sekresi hormon langsung ke darah.

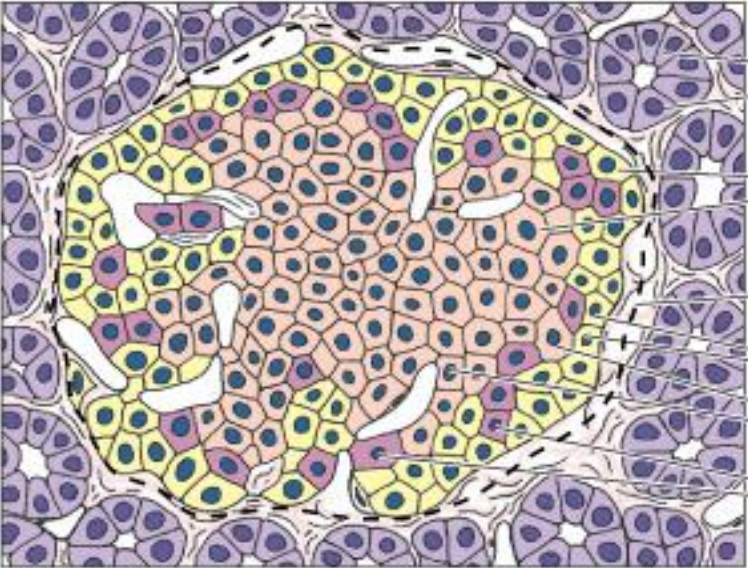


PULAU LANGERHANS



CELL	SECRETES:
Alpha cells	Glucagon
D cells	Somatostatin
Beta cells	Insulin, amylin

(b)



Exocrine cells

Endocrine cells

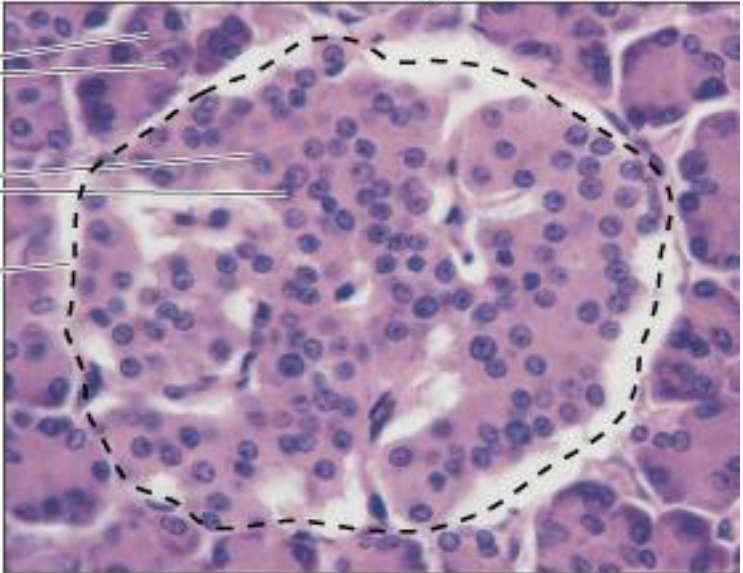
Islet of Langerhans

Alpha cells

Beta cells

D cells

(c)



Pankreas

Terdiri 3 sel utama, alfa, beta dan delta yang dapat dibedakan morfologinya dgn pewarnaan.

- a. **Sel Alfa** : sekresi glukagon, jumlahnya 25 % total sel.
- b. **Sel Beta** : sekresi insulin, 60% total sel
- c. **Sel Delta** : sekresi somatostatin. 10% dari total sel.

terdapat autoregulasi yang khas dari pulau Langerhans, misal : **insulin menghambat sekresi glukagon sedang somatostatin menghambat sekresi insulin dan glukagon (efek parakrin)**

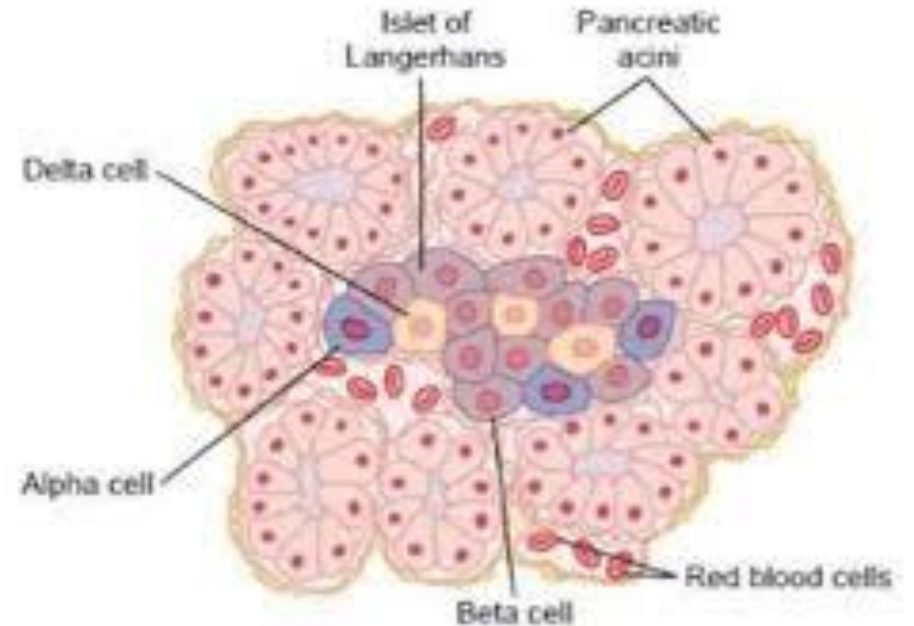
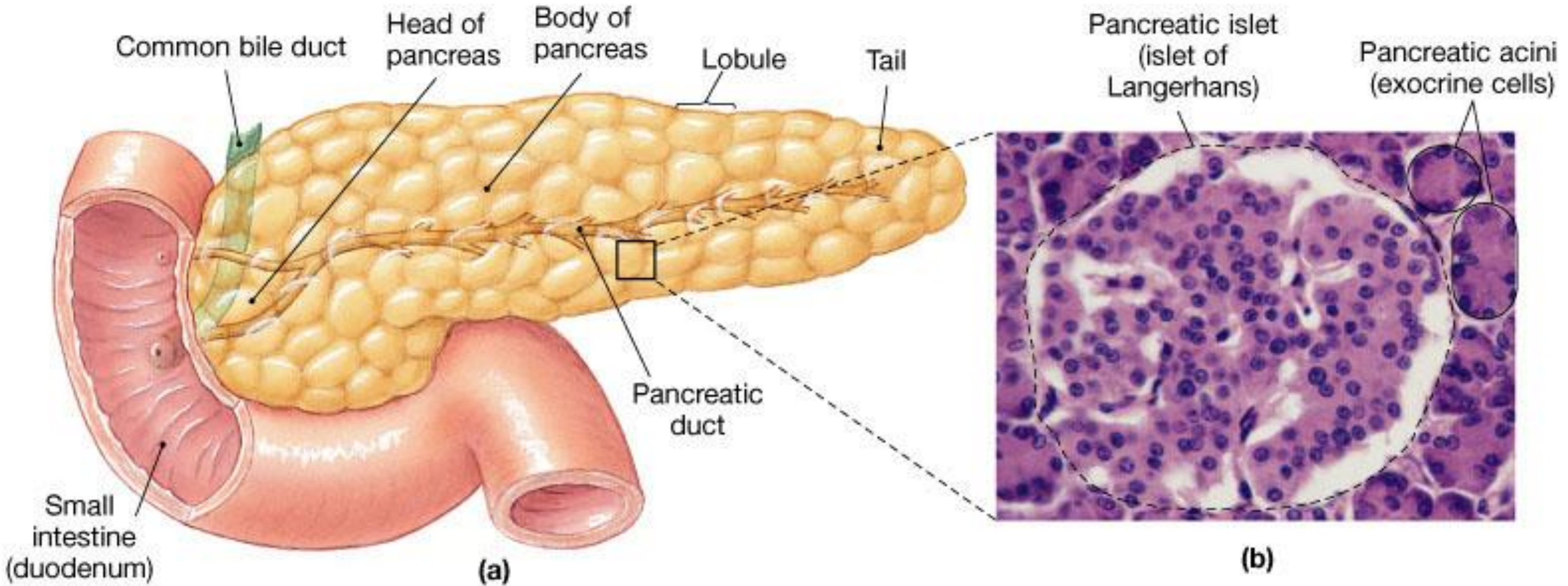


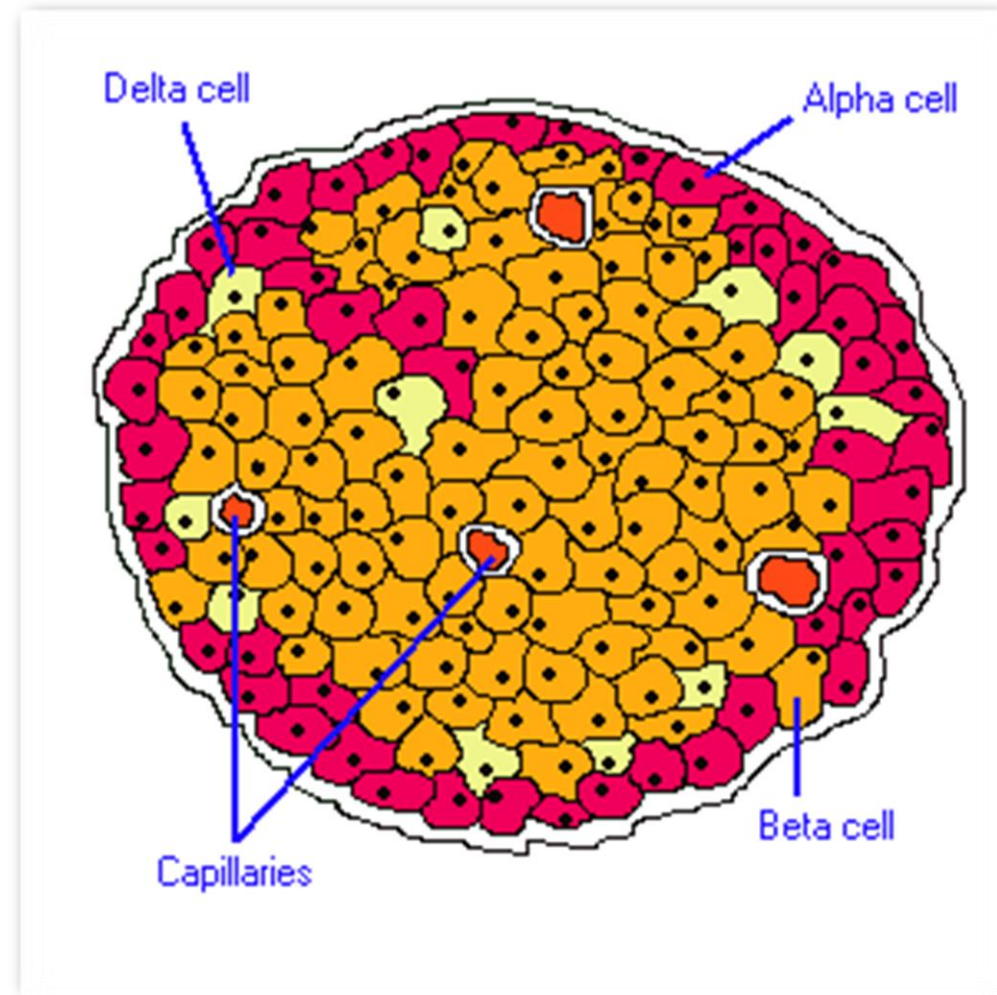
Table 42-3 Hormones of the Pancreas and Their Actions

Hormone	Cell	Stimulant	Response
Insulin	β	Glucose	Decreased glucose level Increased fat storage Increased protein synthesis Increased glucogenesis
Glucagon	α	Decreased glucose level, exercise	Increased glucose level Increased gluconeogenesis Increased glycogenolysis
Somatostatin	δ	Hyperglycemia	Increased glucose Increased glycogen
Pancreatic polypeptide	F	Acute hypoglycemia	Increased gallbladder contraction Increased pancreatic enzymes

THE ENDOCRINE PANCREAS

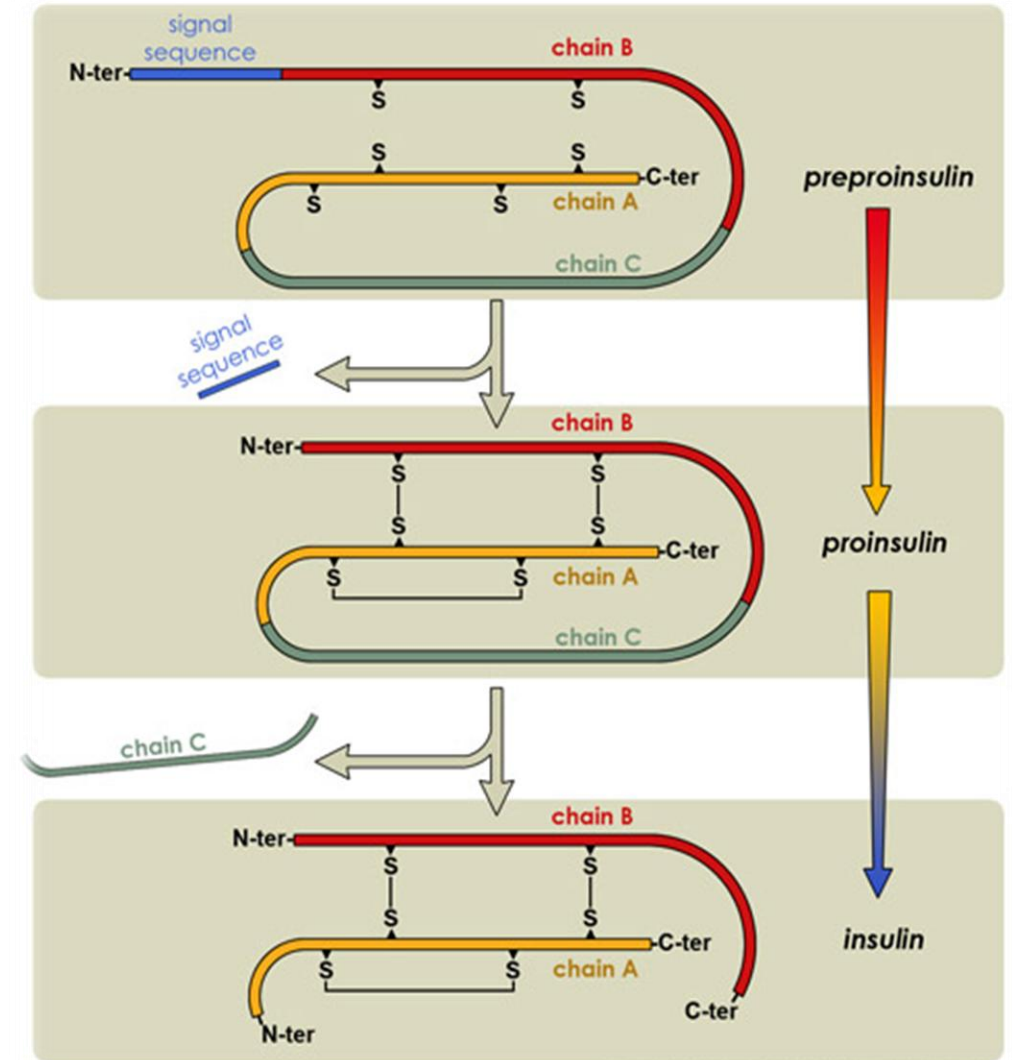


Histology-Endocrine Pancreas



Biosintesis Insulin

- Insulin merupakan protein kecil dengan BM 5808
- Terdiri dua rantai asam amino yang dihibungkan oleh ikatan disulfide.
- Pre-prohormon insulin melekat pada reticulum endoplasma, membentuk : **Proinsulin**
- Proinsulin melekat pada app. Golgi, dipecah menjadi : **insulin dan C peptide**



Insulin Synthesis

DNA (chromosome 11) in β cells



mRNA



Preproinsulin (signal peptide, A chain,
B chain, and peptide C)



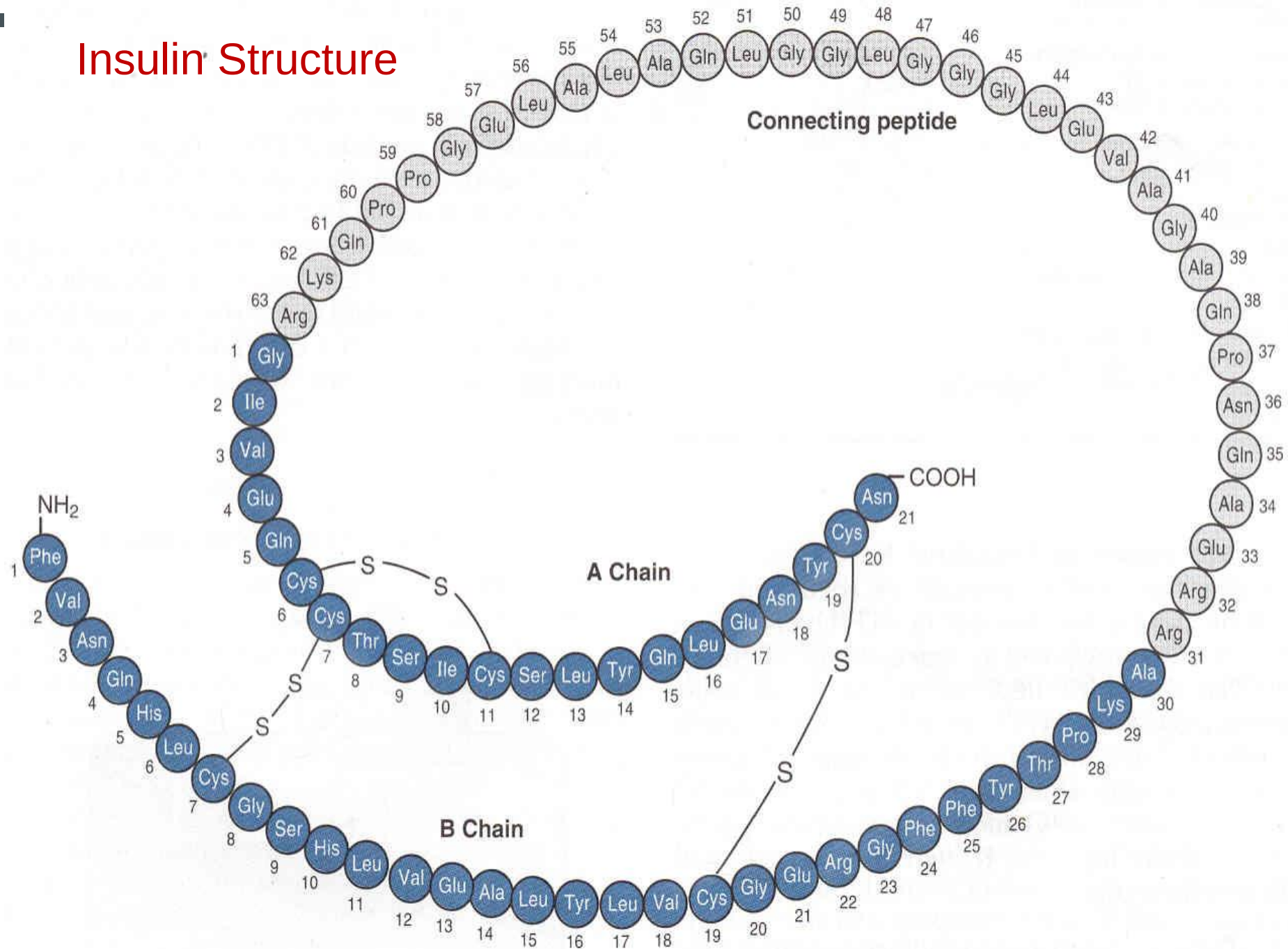
proinsulin



insulin

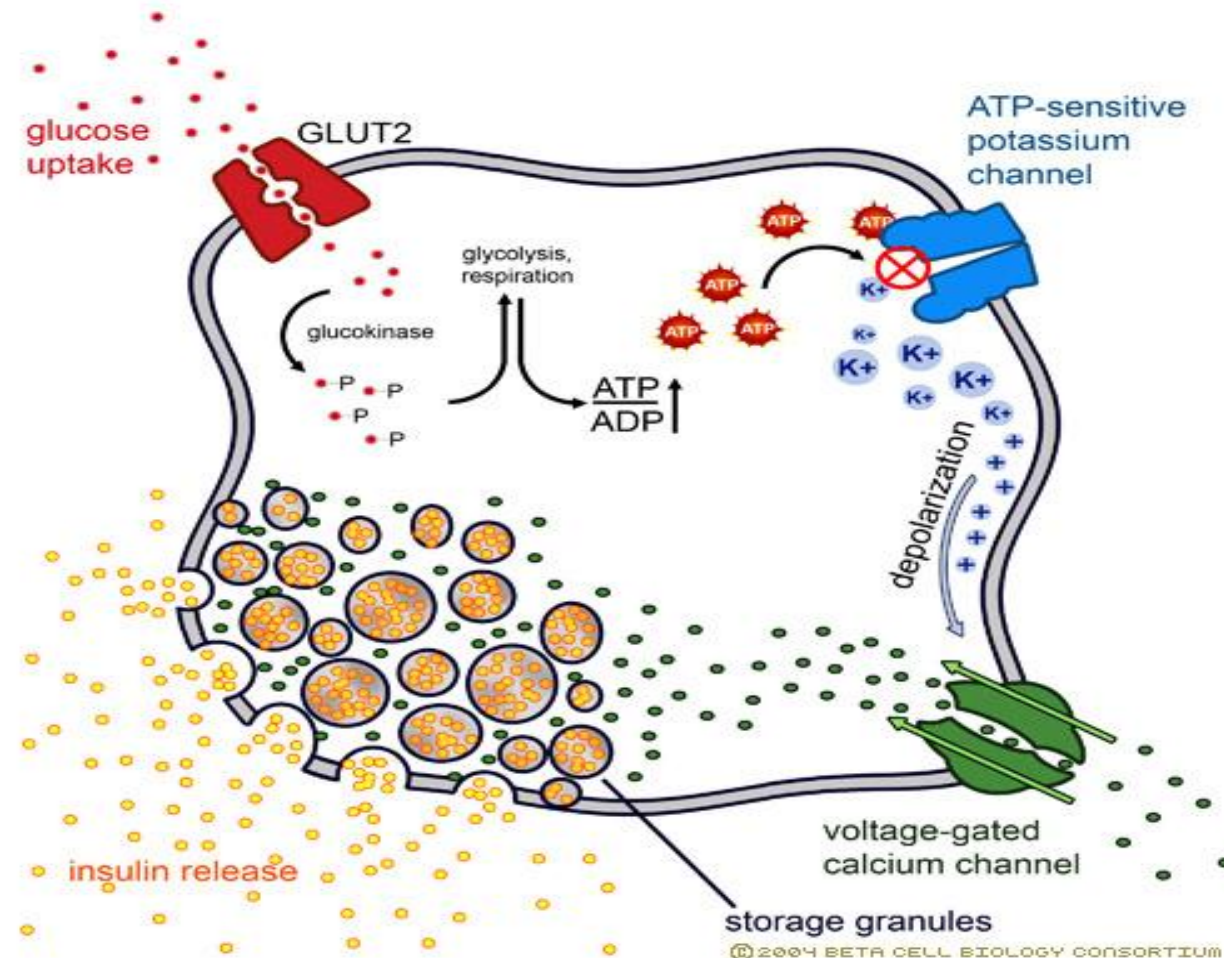
PROINSULIN

Insulin Structure

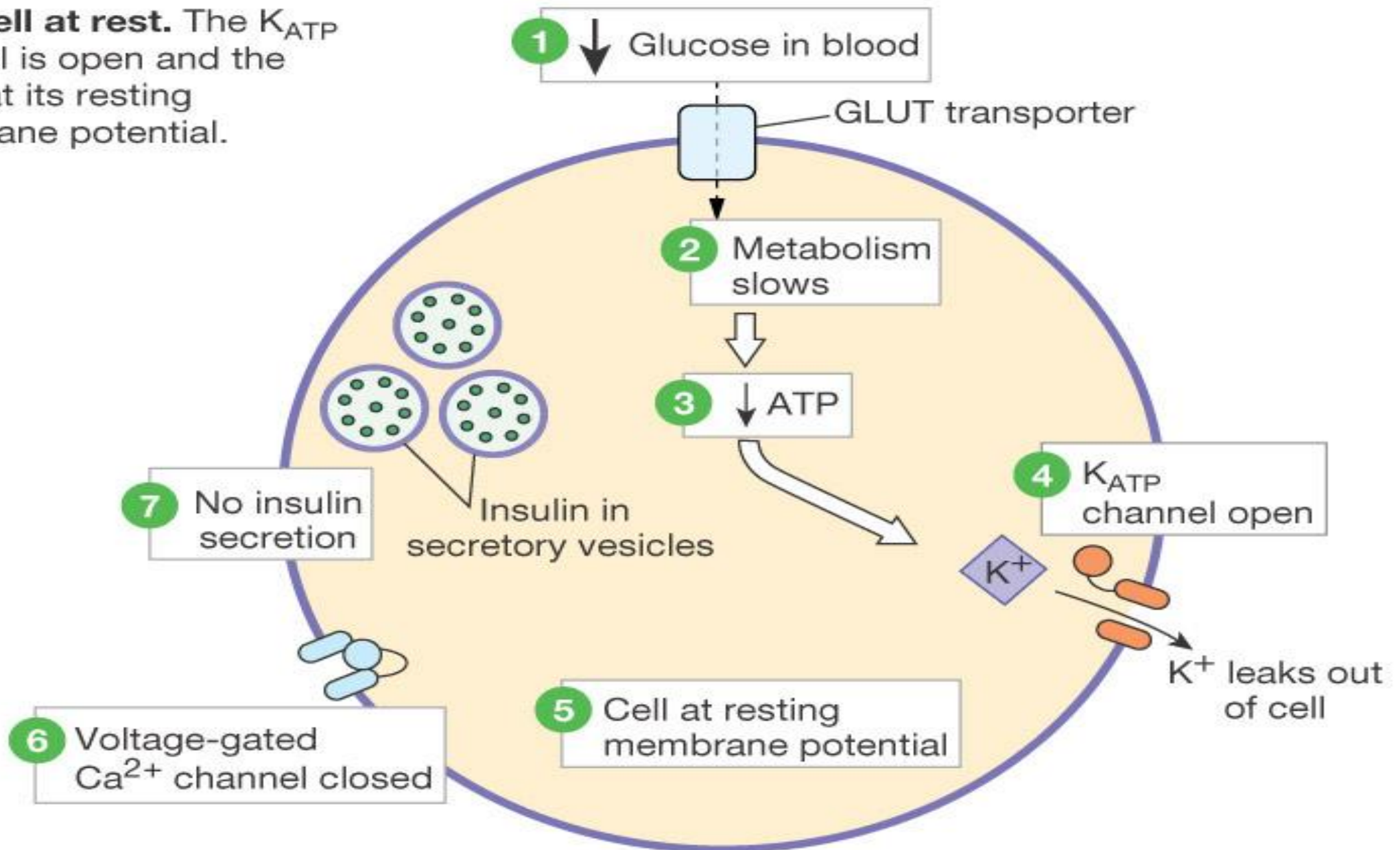


Insulin Synthesis

- Sintesis insulin dirangsang oleh glukosa atau pemberian makan dan diturunkan dengan puasa
- Ambang sekresi insulin yang distimulasi glukosa adalah 100 mg / dl.
- Glukosa dengan cepat meningkatkan translasi mRNA insulin dan secara perlahan meningkatkan transkripsi gen insulin

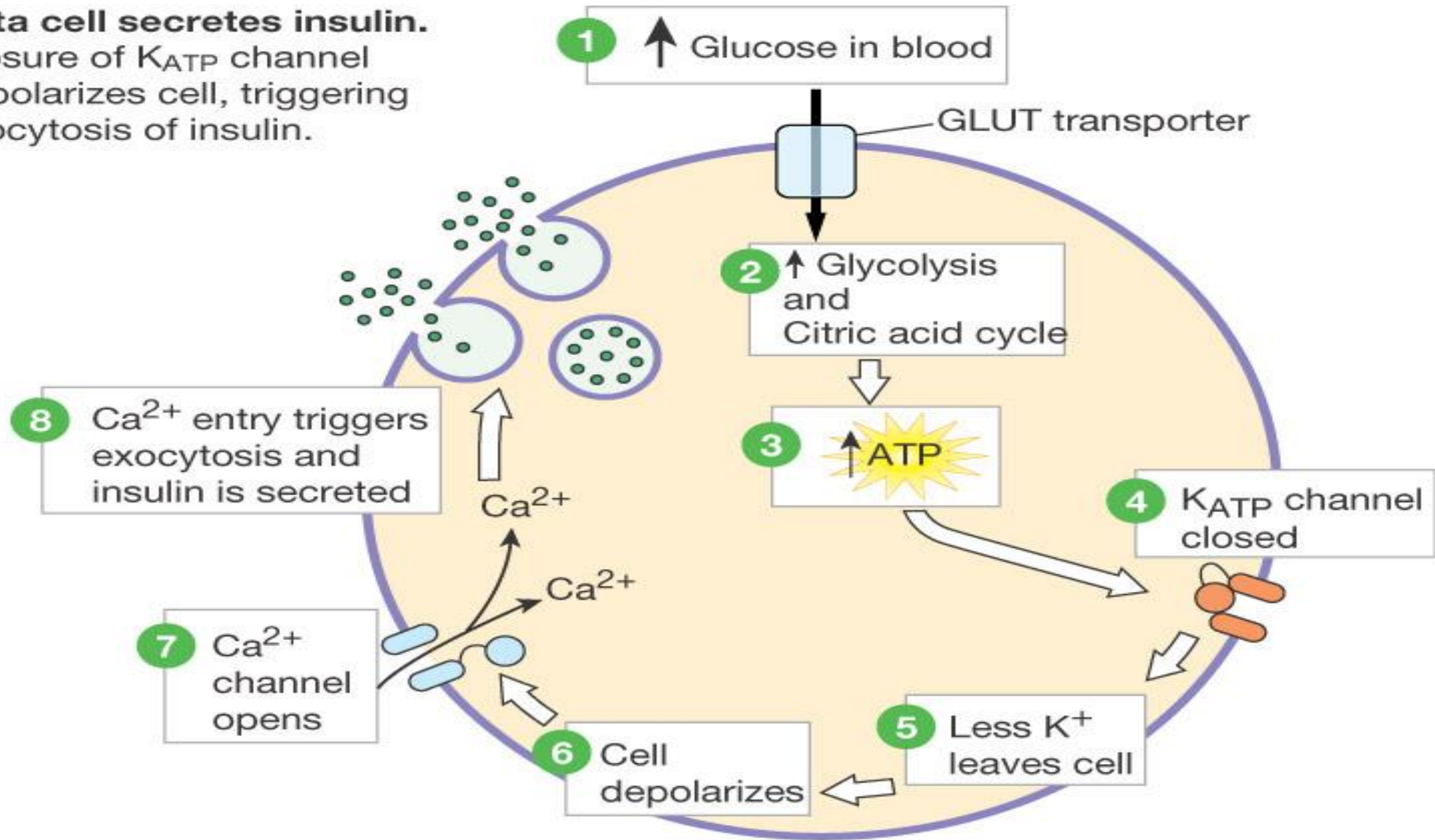


(a) Beta cell at rest. The K_{ATP} channel is open and the cell is at its resting membrane potential.



(b) Beta cell secretes insulin.

Closure of K_{ATP} channel depolarizes cell, triggering exocytosis of insulin.



Regulation of Insulin Secretion

Regulators of insulin secretion

Stimulators of insulin secretion

↑ Serum glucose

↑ Serum amino acids

↑ Serum free fatty acids

↑ Serum ketone bodies

Hormones

Gastroinhibitory peptide (GIP)

Glucagon

Gastrin

Cholecystokinin (CCK)

Secretin

Vasoactive intestinal peptide (VIP)

Epinephrine (β -receptor)

Parasympathetic nervous system

Inhibitors of insulin secretion

↓ Glucose

↓ Amino acids

↓ Free fatty acids

Hormones

Somatostatin

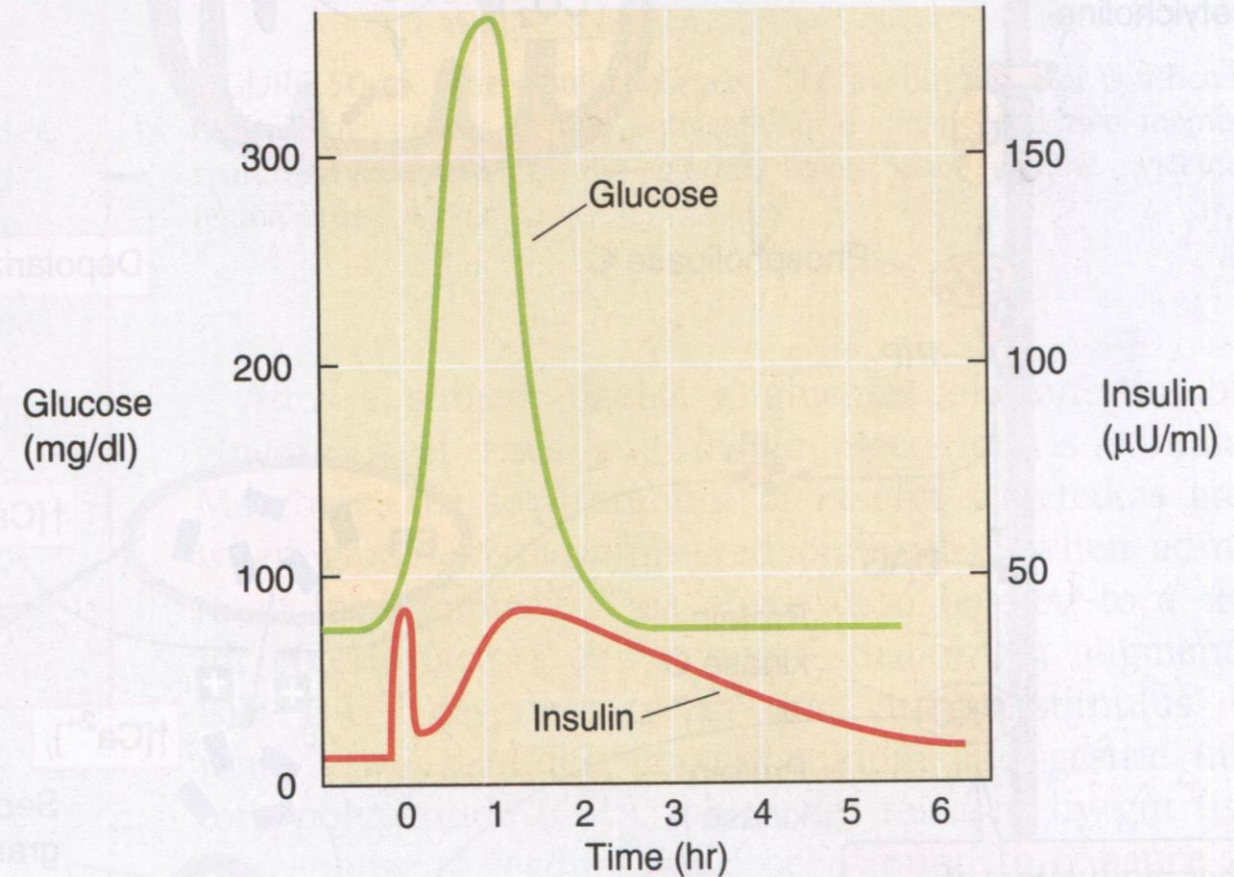
Epinephrine (α -receptor)

Sympathetic nervous system stimulation

PENGATURAN SEKRESI INSULIN

- Tidak ada insulin yang diproduksi bila glukosa plasma di bawah 50 mg / dl
- Respon insulin setengah maksimal terjadi pada 150 mg / dl
- Respon insulin maksimum terjadi pada 300 mg / dl
- Sekresi insulin bersifat bifasik: Setelah stimulasi glukosa - ledakan sekresi awal (5-15 menit.)
- Kemudian fase kedua peningkatan bertahap yang berlangsung selama glukosa darah tinggi

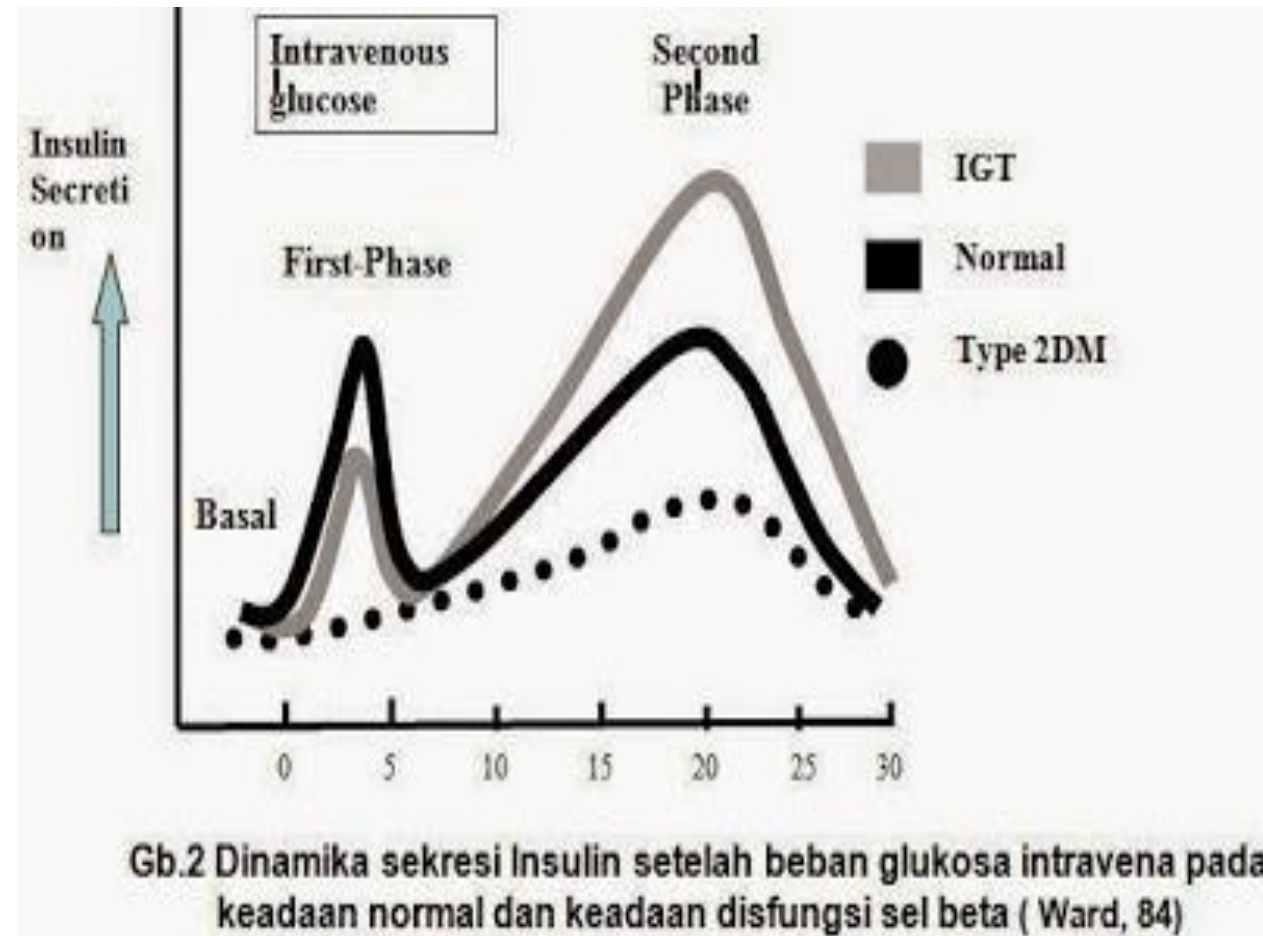
C NORMAL SUBJECT RECEIVING IV GLUCOSE



PENGATURAN SEKRESI INSULIN

Pankreas dewasa normal mensekresi sekitar 40-50 unit insulin/hari. Intinya sekresi insulin dibagi 2 macam :

- **Sekresi insulin basal** ; tanpa rangsangan eksogen, adalah jumlah yang disekresi dalam keadaan puasa. Diketahui bahwa kadar glukosa di bawah 80-100 mg/dl tidak merangsang sekresi insulin.
- **Sekresi insulin post prandial** (setelah makan/dengan dirangsang), sekresi sebagai respon rangsangan eksogen terutama intake makanan, terdiri 2 fase



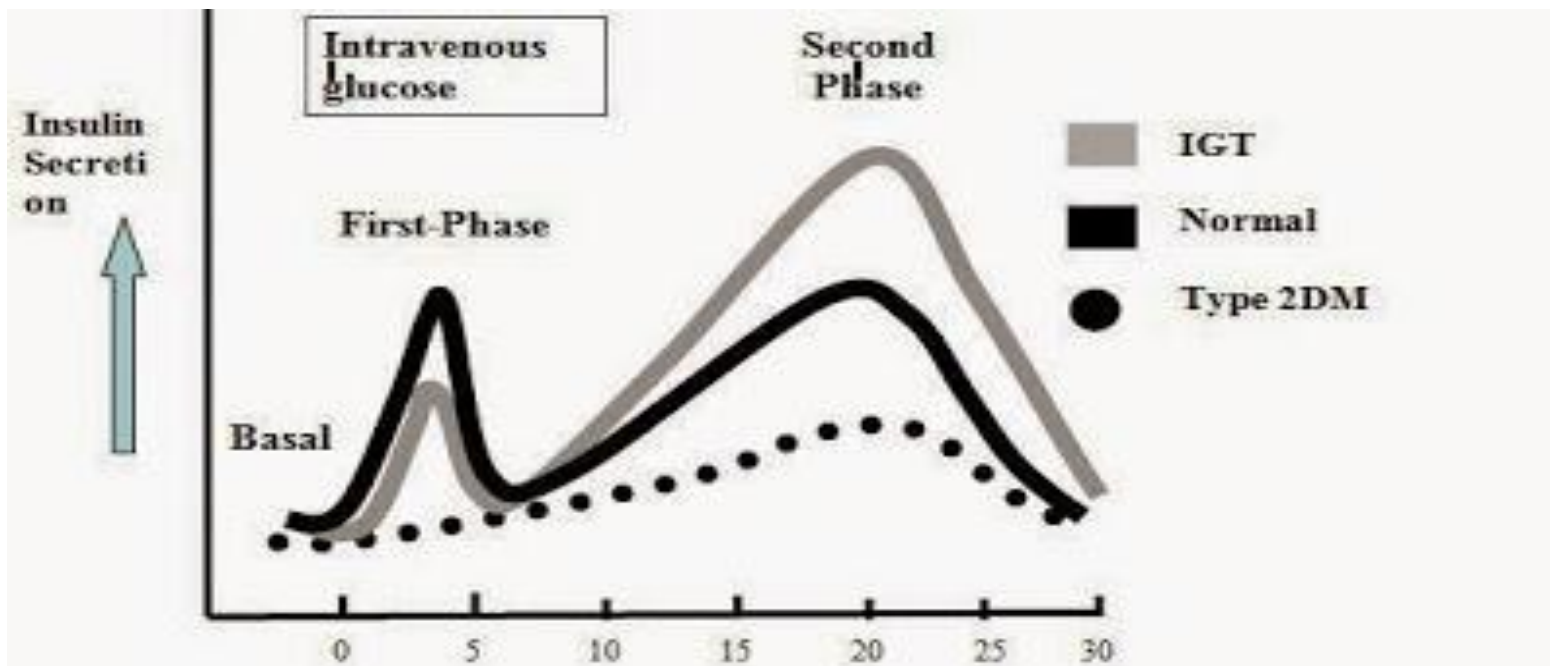
Sekresi insulin post prandial (setelah makan/dengan dirangsang), sekresi sebagai respon rangsangan eksogen terutama intake makanan, terdiri 2 fase

Fase 1

Jika kadar glukosa naik mendadak, terjadi lonjakan sekresi insulin yang berlangsung singkat

Fase 2

Jika kadar glukosa dipertahankan, maka sekresi insulin perlahan berkurang dan kemudian meningkat kembali sampai titik yang stabil. (hal ini penting dalam memahami kondisi patologis seperti DM)



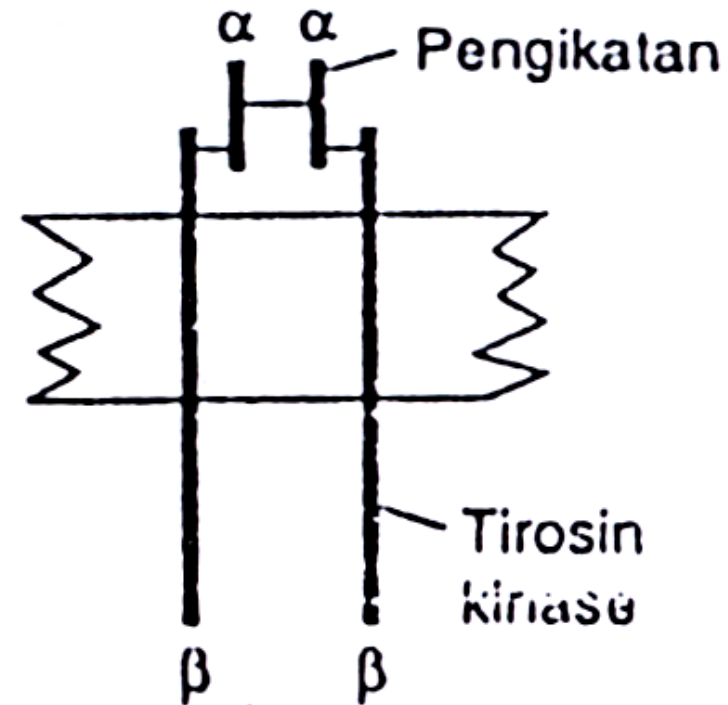
Gb.2 Dinamika sekresi Insulin setelah beban glukosa intravena pada keadaan normal dan keadaan disfungsi sel beta (Ward, 84)

RECEPTOR DAN KERJA INSULIN

Receptor dan kerja Insulin

- Untuk memberi efek awal pada target sel, insulin harus berikatan dengan receptor yang specific, yang merupakan protein pada membrane sel.
- Di mana receptor terdiri dari 4 sub unit yang saling berikatan bersama oleh ikatan disulfide, 2 sub unit alfa yang terletak dipermukaan membrane dan 2 sub unit beta yang menembus membrane menonjol ke sitoplasma

Reseptor Insulin (tirosin kinase)



EFEK AKHIR PERANGSANGAN INSULIN

- Dalam beberapa detik, membrane sel jadi sangat permeable terhadap glukosa, terutama pada sel otot dan lemak tapi tidak pada neuron (sel syaraf dan otak).
- Peningkatan transport ini mungkin disebabkan oleh penyatuan vesikel-vesikel intrasel dengan membrane, dimana vesikel tersebut membawa molekul protein transport glukosa/Glukose transporter (GLUT)
- Membran jadi permeable terhadap as. amino, ion kalium dan fosfat
- Efek yang lebih lambat (10-15 menit), mengubah tingkat aktivitas enzim-enzim metabolic intraseluler.
- Efek yang lebih lambat berlangsung selama beberapa jam-hari, adalah perubahan kecepatan translasi mRNA ribosom untuk membnetuk protein baru, dan efek yang lebih lambat lagi adalah transkripsi DNA.

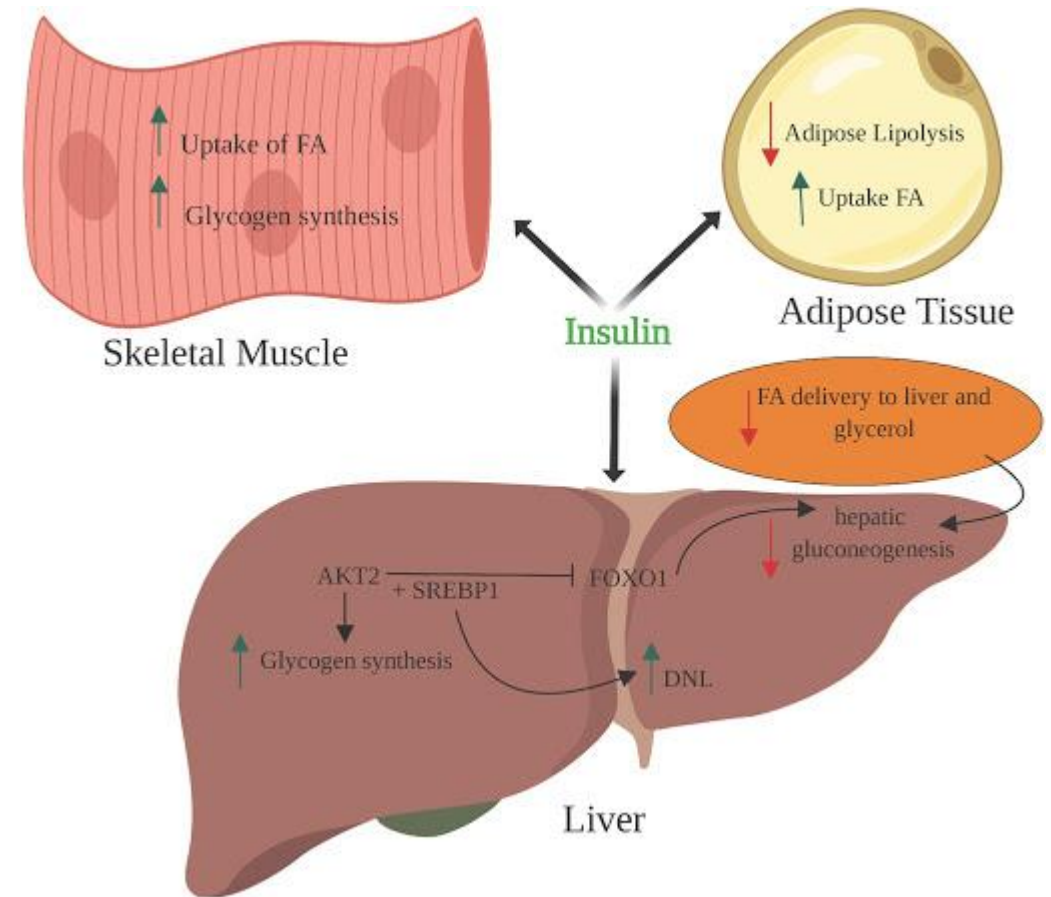
Efek Parakrin Insulin

- Efek yang dihasilkan oleh produk sel endokrin terhadap sel disekitarnya disebut efek parakrin.
- Di sini insulin punya pengaruh menghambat sekresi glukagon. Karena glukosa hanya merangsang sel B dan D saja, sementara as. amino menstimulasi sekresi insulin dan glukagon, namun pengaruhnya terhadap insulin lebih kuat glukosa.
- Maka jenis dan jumlah hormon yang diproduksi oleh sel langerhans tergantung rasio karbohidrat dan protein pada intake makanan.

INSULIN ACTION ON CELLS

The major targets for insulin are:

- liver
- Skeletal muscle
- Adipose tissue



Efek Insulin terhadap Metabolisme Karbohidrat

Begitu glukosa masuk dalam sirkulasi maka insulin menyebabkan ambilan, penyimpanan dan penggunaan glukosa yang cepat oleh semua jaringan tubuh, terutama oleh otot, adipose dan hati (80 % sel – sel tubuh)

PENGARUH INSULIN DALAM MENINGKATKAN METABOLISME GLUKOSA DALAM OTOT

- Dalam kesehariannya jaringan otot lebih menggunakan as lemak. Otot hanya sedikit permeable terhadap glukosa, kecuali bila dirangsang insulin. Namun ada 2 kondisi otot mampu menggunakan sejumlah besar glukosa :
 1. Saat kerja fisik yang sedang dan berat dalam waktu singkat (**metabolisme anaerob**), saat itu tanpa insulin pun otot jadi permeabel.
 2. Beberapa jam setelah makan, saat terjadi kenaikan insulin.

PENYIMPANAN GLIKOGEN DALAM OTOT

Bila ada glukosa yang tersisa maka akan dirubah menjadi cadangan energi yang dapat disimpan dalam bentuk glikogen, yang terutama dapat digunakan untuk pemenuhan energi ledakan anaerob, melalui glikolisis (pemecahan glikogen) menjadi asam laktat yang dapat terjadi tanpa oksigen (anaerob)

Pelepasan Glikogen dari Hati saat Puasa.

Saat glukosa menurun (diantara makan), maka akan menyebabkan hati melepaskan glukosa ke dalam sirkulasi darah

Mekanisme :

1. Berkurangnya kadar glukosa sekresi insulin turun, sekresi glukagon meningkat
2. Aktivitas *glikogen sintetase* menurun, *fosforilisase* naik
3. Enzim glukosa fosfat yg dihambat insulin aktif lagi, sehingga radikal fosfat terlepas dari glukosa, sehingga dapat berdifusi kembali ke darah.

AMBILAN DAN PEMAKAIAN GLUKOSA OLEH OTAK

- Otak bersifat permeabel terhadap glukosa dan dapat memakai glukosa tanpa insulin. Hal ini kemungkinan disebabkan adanya protein transport glukosa tertentu yang akan dijelaskan kemudian.
- Walau otak dapat menggunakan sumber energi lain seperti lemak (tapi sulit), tapi glukosa adalah sumber energi terpenting bagi otak. Kadar glukosa dibawah 20-50 mg/dl dapat menyebabkan renjatan/shock hipoglikemik, yang ditandai dengan iritabilitas saraf progresif yang menyebabkan penderita pingsan, kejang sampai koma.
- Selain itu insulin juga berperan pada pengangkutan glukosa ke dalam sel-sel lemak , terutama berguna untuk gugus gliserol molekul lemak. Sehingga secara tidak langsung insulin meningkatkan cadangan lemak

PROTEIN GLUCOSE TRANSPOTER

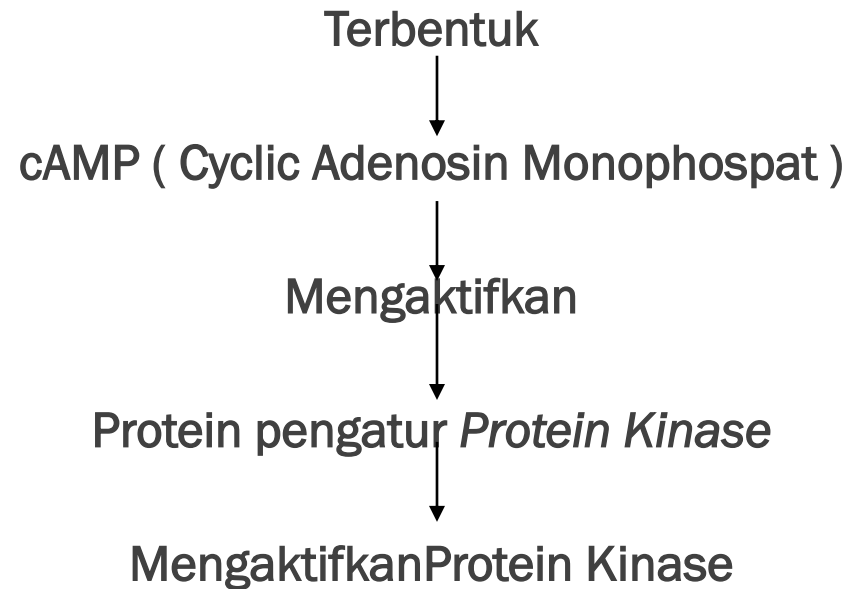
- Karena pada dasarnya membran sel tidak permeabel terhadap glukosa sehingga dibutuhkan protein carrier (pembawa) khusus. Yang dikenal dengan Glucose Transporter (GLUT),
- GLUT-1 dan GLUT-3 yang punya afinitas tinggi (sehingga mampu mengangkut glukosa dalam kondisi hipoglikemia sekalipun) sangat penting bagi otak yang membutuhkan banyak glukosa. Sedang asupan ke hati dan sel pankreas yang difasilitasi oleh GLUT-2 (yang berafinitas rendah), baru efektif pada kondisi kadar glukosa darah yang tinggi, hal ini menjelaskan mengapa sekresi insulin oleh pankreas dan uptake glukosa oleh hepatosit (sel hati) baru terjadi saat kadar glukosa darah tinggi.
- GLUT 4 & GLUT 5 punya afinitas medium

II. H Glukagon

Fungsi hormon ini untuk meningkatkan glukosa darah, sehingga antagonis dengan insulin

- Mekanisme Kerja :

Glukagon berikatan dengan receptor membran, mengaktifkan adenil siklase pada membran sel hepatosit



Mengaktifkan fosforilisase b kinase



Merubah fosforilisase b menjadi fosforilisasea



Meningkatkan pemecahan glikogen menjadi glukosa-1-fosfat

Selanjutnya mengalami defosforilisasi dan glukosa dilepaskan dari sel-sel hati

- Efek Metabolisme Glukagon :
 - Meningkatkan glikogenolisis (pemecahan glikogen jadi glukosa)
 - Meningkatkan glukoneogenesis
 - Meningkatkan lipolisis (pemecahan lemak jadi as. lemak), meningkatkan persediaan as. lemak

-
- Menghambat penyimpanan TG oleh hati. Dalam dosis besar efeknya :
 - Meningkatkan kekuatan jantung
 - Menghambat sekresi lambung
 - Meningkatkan sekresi empedu

■ Pengaturan Sekresi Glukagon

- Peningkatan glukosa darah menghambat sekresi glukagon
- As. amino merangsang sekresi glukagon, sehingga memacu konversi as. amino menjadi glukosa
- Kerja fisik merangsang sekresi glukagon

III. H. SOMATOSTATIN

Seperti 2 hormon sebelumnya, somatostatin merupakan polipeptida dengan BM rendah, dan half-life-nya hanya 2 menit.

Faktor-faktor yang merangsang sekresi somatostatin :

- a. Naiknya glukosa darah
- b. Naiknya as. amino
- c. Naiknya as. lemak
- d. Naiknya hormon pencernaan yang disekresi upper GI sebagai respon asupan makanan.

❖ Efek Somatostatin :

- Secara parakrin menekan sekresi insulin dan glukagon
- Menurunkan motilitas lambung, duodenum dan kandung empedu
- Mengurangi sekresi dan absorpsi dalam saluran cerna.
- Sehingga peran utama somatostatin adalah meningkatkan waktu asimilasi dari usus ke darah, menurunkan penggunaan nutrisi yang diabsorpsi jaringan, sehingga mencegah pemakaian makanan secara cepat dan membuat makanan tersedia dalam waktu lama.
- Substansi somatostatin mirip hormon penghambat Growth Hormon.



Semoga Bermafaat
Terima Kasih

- 
- Review the mechanisms by which insulin, glucagon, counter-regulatory hormones, and gut derived hormones regulate blood glucose levels.