



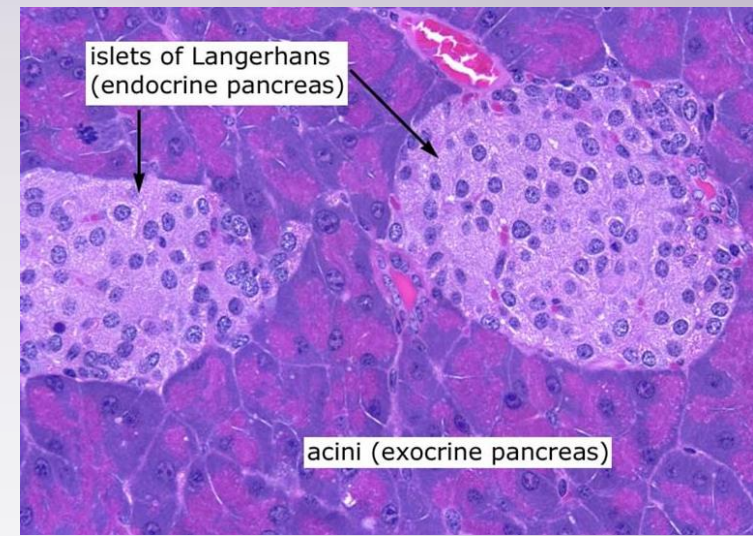
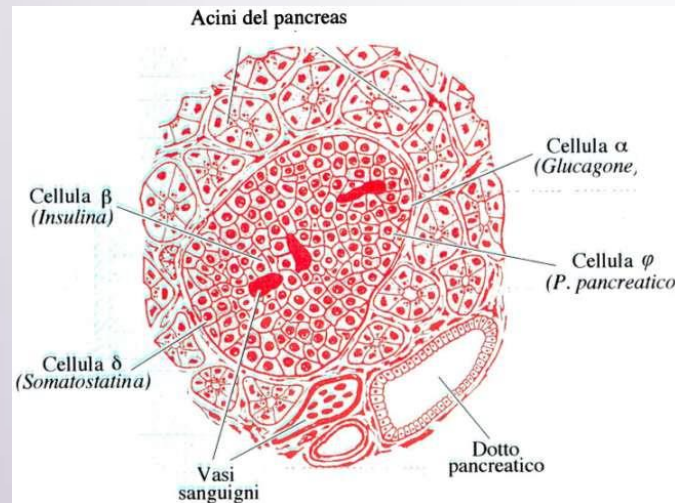
Il pancreas endocrino e il surrene

a cura di Antonio Incandela

Il pancreas

Come è noto, il **pancreas** è una ghiandola con funzione sia esocrina che endocrina

- La **porzione esocrina** comprende raggruppamenti di cellule epiteliali ghiandolari detti **acini** che producono una miscela di enzimi digestivi.
- La **porzione endocrina** del pancreas è costituita da gruppi di cellule, disperse nel tessuto esocrino, chiamate **isolotti pancreatici** o **isole di Langerhans** (1 – 2% della massa pancreatica)



Isole di Langerhans

Ci sono almeno cinque tipi di cellule endocrine che costituiscono le isole di Langerhans e secernono molti ormoni diversi, tra cui:

- le cellule α secernono glucagone
- le cellule β secernono insulina
- le cellule δ secernono somatostatina che inibisce il rilascio di insulina e di glucagone. Essa inibisce, inoltre, la produzione esocrina del pancreas, nonché quella di HCl nello stomaco.
- le cellule PP secernono il peptide pancreatico che riduce la motilità intestinale e lo stesso svuotamento gastrico
- le cellule ϵ secernono grelina (stimola l'appetito) e obestatina (diminuisce l'appetito)

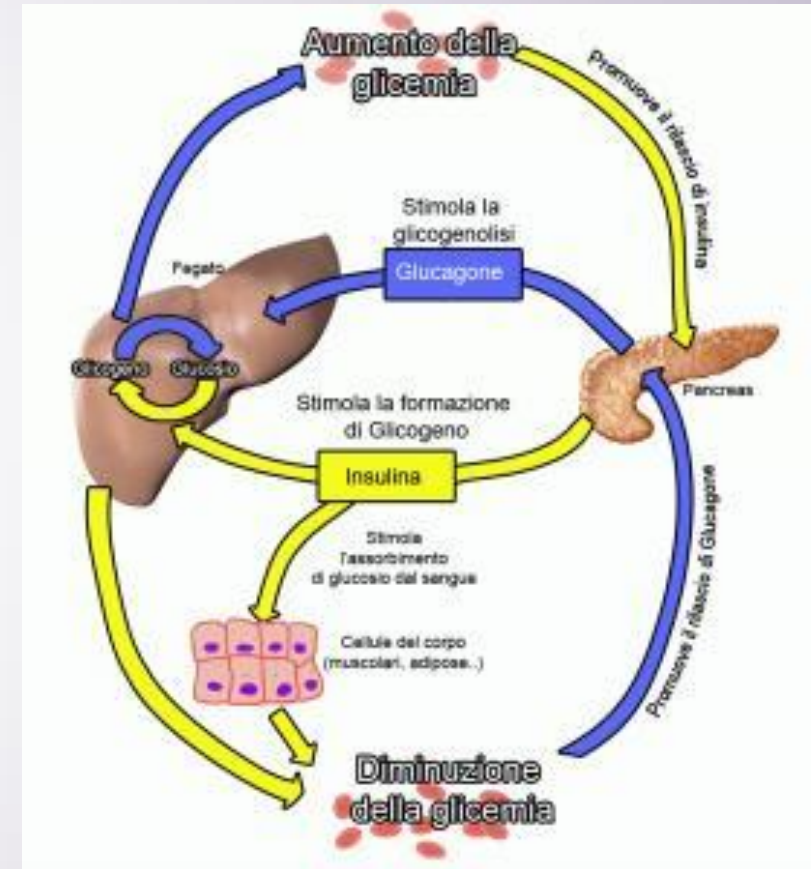
La regolazione della glicemia

Gli ormoni pancreatici regolano la glicemia cioè la concentrazione di glucosio nel sangue che, in condizioni fisiologiche a digiuno, dovrebbe mantenersi intorno a 60-99 mg/dL.

Il controllo pancreatico della glicemia è affidato a due ormoni peptidici ad attività antagonista:

- L'**insulina** che induce l'assorbimento del glucosio nelle cellule (**ormone ipoglicemizzante**)
- Il **glucagone** che promuove l'immissione di glucosio nel sangue (**ormone iperglicemizzante**)

Grazie all'azione combinata dei due ormoni pancreatici, la glicemia viene mantenuta costante.



L'insulina e la sua azione ipoglicemizzante

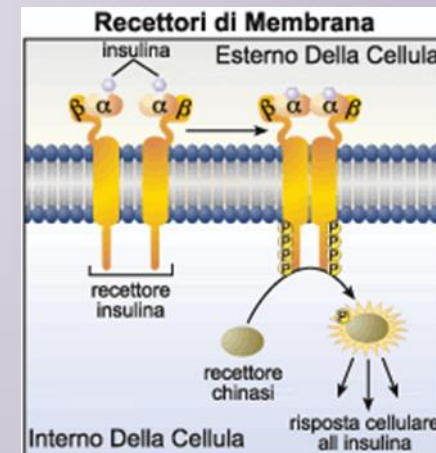
Dopo un pasto ricco di carboidrati, la glicemia può raggiungere valori di 130-150 mg/dL

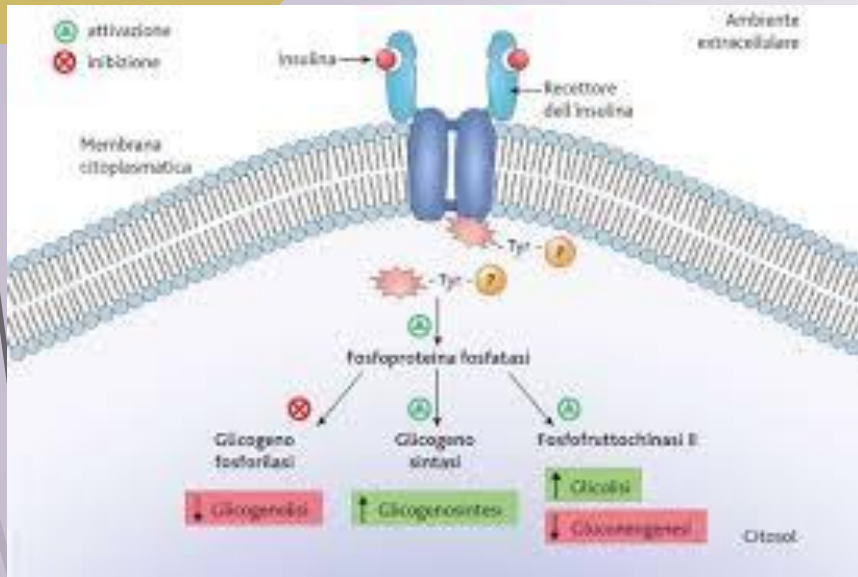
- L'aumento del glucosio nel sangue viene rilevato dalle cellule β del pancreas che, in risposta, rilasciano l'insulina
- L'insulina, trasportata per via ematica, si lega a recettori specifici presenti sulle cellule di diversi organi promuovendo:
 - L'ingresso del glucosio per diffusione facilitata nelle cellule dei muscoli e del tessuto adiposo
 - La sintesi del glicogeno nelle cellule del fegato
 - L'assorbimento cellulare di aminoacidi con incremento della sintesi proteica

L'**insulina** è un ormone peptidico dalle proprietà anaboliche, prodotto dalle cellule beta delle isole di Langerhans all'interno del pancreas; è formata da due catene unite da due ponti solfuro: catena A di 21 aminoacidi e catena B di 30 aminoacidi.

I recettori dell'insulina, come pure del glucagone, sulla membrana plasmatica delle cellule bersaglio presentano:

- una porzione esterna esposta sulla superficie della cellula che contiene il sito di legame per l'ormone
- una porzione interna citoplasmatica in grado di attivare specifici enzimi che causano una cascata di segnali culminanti nell'attivazione o inattivazione di specifiche proteine o geni





Il legame dell'insulina col recettore attiva un dominio intracitoplasmatico tirosin-chinasico, in grado di trasferire un gruppo fosfato dall'ATP ad un residuo di tirosina di una proteina substrato

- Le proteine fosforilate attivano una proteina fosfatasi, enzima in grado di rimuovere i gruppi fosfato presenti su altre proteine che defosforilate, modificano la loro attività enzimatica

In particolare la defosforilazione indotta dall'insulina

- attiva gli enzimi:
 - glicogeno sintasi (avvio della glicogenosintesi)
 - fosfofruttochinasi (avvio della glicolisi)
- inattiva gli enzimi:
 - glicogeno fosforilasi (inibizione della glicogenolisi)
 - fruttosio 1,6-bisfosfatasi (blocco della gluconeogenesi)

Il legame dell'insulina col recettore avvia nelle cellule un meccanismo a cascata che:

- **attiva la trascrizione dei geni che codificano gli enzimi della glicolisi, della glicogenosintesi e della sintesi degli acidi grassi**
- **reprime la trascrizione dei geni che codificano per gli enzimi della glicogenolisi, della gluconeogenesi e dell'ossidazione degli acidi grassi**

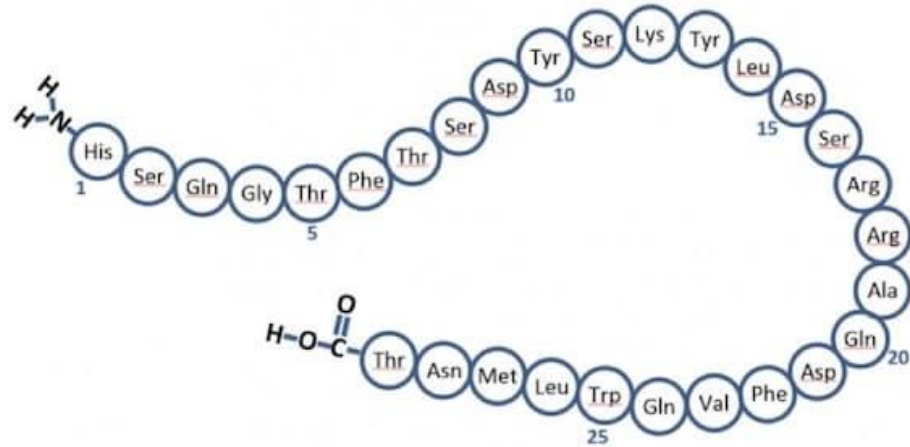
In particolare, nel fegato, l'insulina attiva

- la sintesi del glicogeno
- l'ossidazione del piruvato ad acetil-CoA che non viene avviato nel ciclo di Krebs ma usato per la sintesi degli acidi grassi, esportati in seguito nel tessuto adiposo in forma di trigliceridi legati a lipoproteine.

Pertanto, l'insulina favorisce la conversione di glucosio ematico in eccesso in due forme di deposito:

- **Glicogeno epatico** (riserva per i periodi di digiuno) e muscolare (funzione energetica)
- **Trigliceridi**

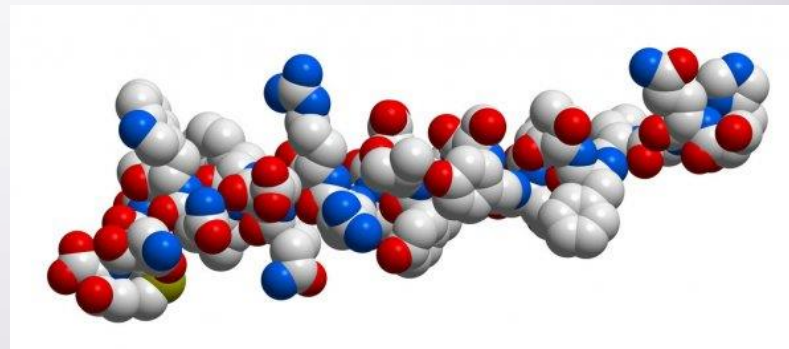
Il glucagone e la sua azione iperglicemizzante



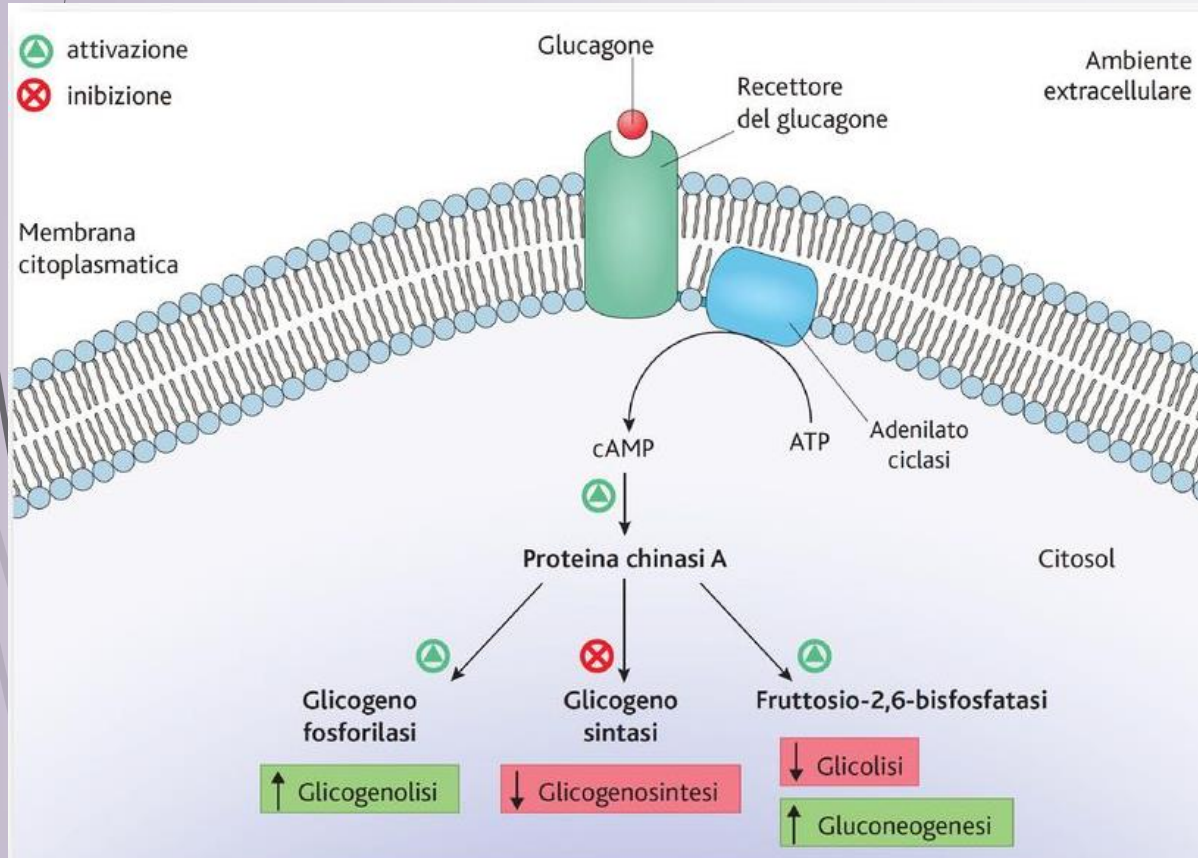
Il **glucagone** è un ormone peptidico secreto dal pancreas, per la precisione dalle cellule α delle isole di Langerhans, che ha come bersaglio principale alcune cellule del fegato; esso permette il controllo dei livelli di glucosio nel sangue, affinché rimangano entro certi limiti: se il livello ematico di glucosio scende sotto una soglia di circa 80 – 100 mg/dl (= 0,8 - 1 g/l), le cellule α cominciano a secernere glucagone.

Alcune ore dopo il pasto, la glicemia si abbassa a causa del consumo di glucosio operato dal cervello e da altri organi.

- Le cellule α del pancreas, sensibili alla diminuzione del glucosio, rilasciano il glucagone, il quale si lega ai recettori presenti sulle cellule adipose ed epatiche promuovendo:
 - nel tessuto adiposo la demolizione dei trigliceridi in glicerolo e acidi grassi; questi ultimi vengono esportati nel fegato e negli altri tessuti per essere degradati a scopo energetico
 - nel fegato la glicogenolisi e la gluconeogenesi (formazione di glucosio dall'acido lattico e da alcuni aminoacidi)



Il circuito del glucagone



Il legame del glucagone col recettore stimola l'attività dell'enzima adenilato ciclasi che trasforma l'ATP in AMP ciclico

- Il cAMP attiva la proteina chinasi A che utilizza ATP per fosforilare enzimi bersaglio

In seguito a fosforilazione

si attivano gli enzimi

- ❖ glicogeno fosforilasi (avvio della glicogenolisi)
- fruttosio 1,6-difosfatasi (avvio della gluconeogenesi)

si inattivano gli enzimi

- ❖ glicogeno sintasi (inibizione della glicogenosintesi)
- ❖ fosfofruttochinasi (blocco della glicolisi)

La **somatostatina** è un ormone polipeptidico prodotto non solo nel pancreas ma anche in altre sedi dell'organismo quali l'ipotalamo e il tratto gastrointestinale, svolgendo funzioni diverse a seconda della sede in cui viene rilasciata

Nell'asse ipotalamo-ipofisario inibisce il rilascio di GH

Nel tratto gastrointestinale inibisce la secrezione gastrica di acido cloridrico e di pepsina

La somatostatina secreta dalle cellule delta delle isole di Langerhans produce i seguenti effetti:

- ❖ inibisce la secrezione di insulina
- ❖ inibisce il rilascio di glucagone
- ❖ inibisce la secrezione del pancreas esocrino

Il polipeptide pancreatico

Il **polipeptide pancreatico** è un ormone prodotto dalle cellule PP, presenti soprattutto alla periferia delle isole di Langerhans

- Viene secreto nel sangue in fase postprandiale con lo scopo di:
 - ❖ rallentare lo svuotamento gastrico
 - ❖ ridurre la motilità intestinale
 - ❖ aumentare la durata del transito intestinale
 - ❖ inibire la secrezione del pancreas esocrino
 - ❖ inibire la secrezione acida dello stomaco indotta dalla gastrina

Il diabete mellito rappresenta la più comune patologia endocrina

Esso risulta caratterizzato dall'incapacità dell'organismo di produrre o di utilizzare l'insulina con conseguente mancato assorbimento di glucosio da parte delle cellule

- Effetti:
 - innalzamento della glicemia
 - glicosuria
 - poliuria
 - polidipsia
 - polifagia
 - deperimento dell'organismo e danni agli organi

DIABETE DI TIPO 1

Trattasi di una malattia autoimmune caratterizzata dalla distruzione progressiva delle cellule beta, che si traduce nella presenza di bassi livelli ematici di insulina. Insorge spesso in età pediatrica ed è detto giovanile.

- Si cura con regolari iniezioni di insulina (insulino-dipendenza)

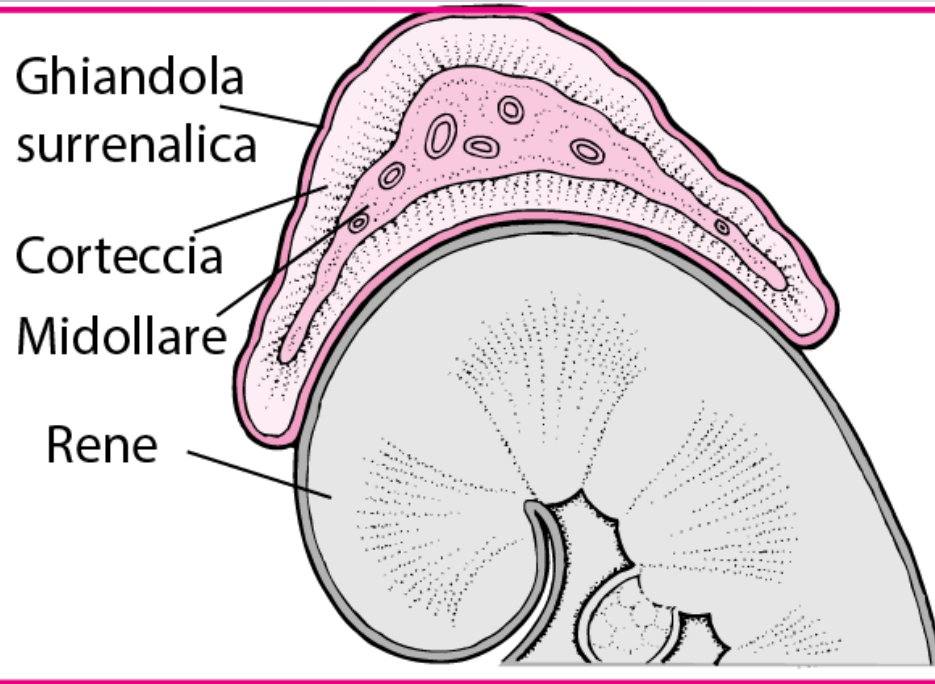
DIABETE DI TIPO 2

È la forma di diabete più frequente, che insorge in età adulta e che risulta caratterizzata da livelli ematici di insulina normali, ridotti o elevati.

Si ha una scarsa sensibilità delle cellule bersaglio (muscolo, fegato e tessuto adiposo) all'azione dell'insulina (insulino-resistenza)

- Iperglicemia controllabile con la dieta, l'attività fisica e la perdita di peso

Le ghiandole surrenali



Le **ghiandole surrenali** o **surreni** si trovano collocate sulla sommità di ogni rene e risultano composte da due porzioni:

- ✓ una esterna detta **corticale surrenale** o corteccia surrenale che costituisce circa l'85 % dell'intero organo
- ✓ una interna detta **midollare surrenale**

La **corticale surrenale** risulta costituita da tre zone:

- la **zona esterna** o **glomerulosa** rilascia ormoni mineralcorticoidi che regolano l'equilibrio idrico-salino
- la **zona intermedia** o **fascicolata** produce ormoni glicocorticoidi che influenzano la regolazione ematica del glucosio e il metabolismo di lipidi, proteine e glicidi
- la **zona interna** o **reticolare** produce ormoni sessuali androgeni

La corticale utilizza il colesterolo come molecola di partenza per secernere le tre diverse classi di ormoni steroidei

La **midollare del surrene** è costituita da cellule postgangliari simpatiche del sistema nervoso autonomo secernenti ormoni. Essa produce catecolamine, tra cui adrenalina (epinefrina) e noradrenalina (norepinefrina), ormoni idrosolubili derivanti dall'amminoacido tirosina

• Il rilascio degli ormoni avviene in seguito ad eventi improvvisi che causano stress, per preparare l'organismo a risposte coordinate di «lotta e fuga».

L'adrenalina e la noradrenalina agiscono soprattutto su muscoli, tessuto adiposo e fegato

- ✓ Nel **fegato** favoriscono la conversione del glicogeno epatico in glucosio ematico stimolando la secrezione del glucagone
- ✓ Nel **muscolo** promuovono la demolizione del glicogeno in lattato (fermentazione lattica) con formazione di ATP in anaerobiosi
- ✓ Nel **tessuto adiposo** innescano la demolizione dei lipidi per produrre acidi grassi (ulteriore fonte di energia)

Il principale mineralcorticoide prodotto dal surrene è l'**aldosterone** che regola l'equilibrio degli ioni Na^+ e K^+

• Il suo rilascio è stimolato:

- ✓ dall'aumento della concentrazione extracellulare di potassio
- ✓ dalla riduzione della pressione arteriosa che attiva il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

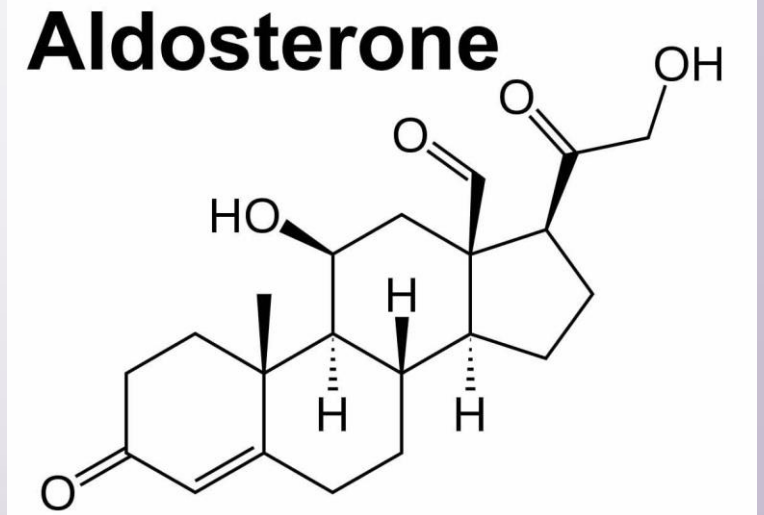
Il RAAS viene attivato da bruschi cali della pressione sanguigna conseguenti, ad esempio, a una notevole emorragia

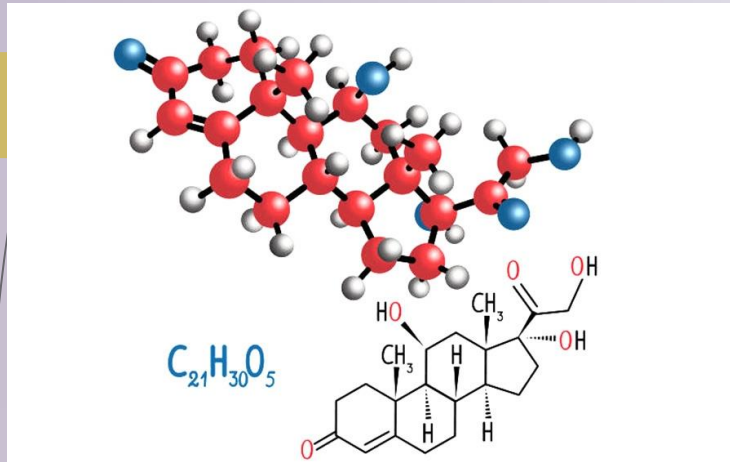
Il rene rilascia nel sangue la renina, un enzima che attiva l'angiotensinogeno, un peptide prodotto dal fegato, in angiotensina che stimola la secrezione dell'aldosterone dalla corteccia surrenale.

L'aldosterone agisce:

- sulla pompa cardiaca, incrementandone l'attività
- sulle arterie, determinando vasocostrizione
- a livello renale, stimolando il riassorbimento di sodio e acqua
- sul SNC, aumentando la sete e l'appetito per il salato
- sull'ipotalamo, favorendo il rilascio di ADH

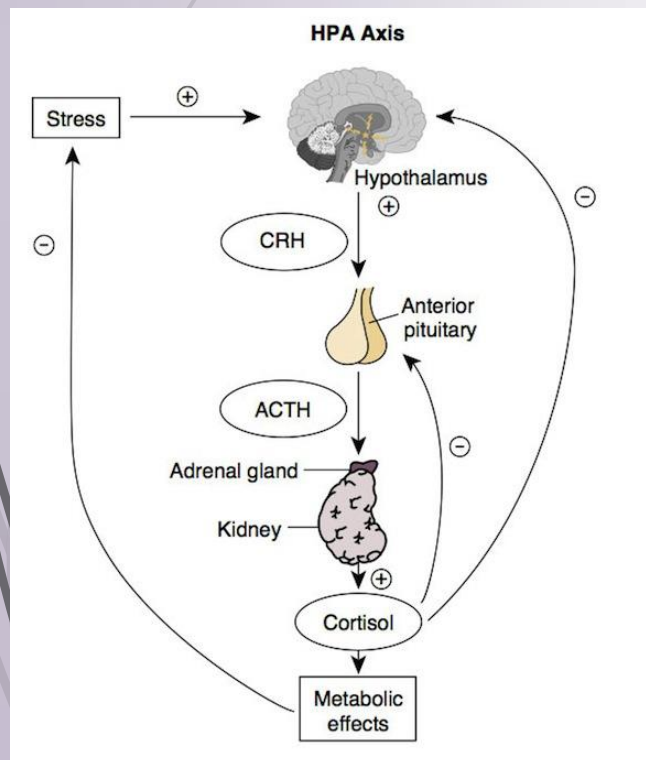
Tutte queste azioni hanno lo scopo di aumentare il volume e la pressione del sangue





Il principale ormone glicocorticoide secreto dalla zona fascicolata della corticale surrenale è il **cortisolo**, ormone che svolge un ruolo chiave nella risposta allo stress

- Il controllo della sua secrezione avviene con un tipico meccanismo a feedback negativo:
 - Bassi livelli ematici di cortisolo stimolano l'ipotalamo a secernere l'ormone di rilascio della corticotropina (CRH)
 - Il CRH agisce sull'adenipofisi stimolando il rilascio dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH)
 - L'ACTH a sua volta stimola la secrezione del cortisolo
 - L'aumento del livello ematico di cortisolo inibisce sia il rilascio di CRH che quello di ACTH



Azioni del cortisolo

- ❖ Nel muscolo stimola la degradazione delle proteine e il trasferimento degli amminoacidi al fegato
- ❖ Nel fegato attiva la sintesi di glucosio a partire da amminoacidi, glicerolo o acido lattico (azione iperglicemizzante)
- ❖ Riduce il consumo di glucosio da parte di molte cellule a vantaggio di quelle del cuore e del cervello
- ❖ Nel tessuto adiposo promuove la degradazione dei trigliceridi con rilascio di acidi grassi nel sangue
- ❖ Deprime la risposta immunitaria
- ❖ Ha effetti antinfiammatori

Gli effetti del testosterone

Pelle

Crescita dei peli
Caduta dei capelli
Produzione di sebo



Cervello

Aumento di:
Desiderio sessuale
Aggressività
Senso di benessere

Organi sessuali

Funzione erettile
Spermatogenesi
Aumento delle dimensioni della prostata



Midollo osseo

Produzione di
globuli rossi

Muscoli

Aumento di:
massa muscolare,
resistenza alla fatica



Ossa

Mantenimento
della densità della
massa ossea

Gli effetti degli estrogeni

Cuore e fegato

Regolano la produzione
del colesterolo
Regolano la distribuzione
del grasso corporeo



Cervello

Aiutano a mantenere
la temperatura corporea
Riducono la perdita
di memoria

Organi sessuali

Regolano la maturazione
sessuale
Regolano il ciclo mestruale
Permettono la fecondazione
e la gravidanza



Seno

Controllano lo sviluppo
della mammella

La maggior parte degli steroidi sessuali è sintetizzata dalle gonadi sotto controllo ipotalamico (GnRH) e adenipofisario (FSH e LH)

La zona interna o reticolare della corticale surrenale secrene modeste quantità di androgeni in entrambi i sessi

- Nei maschi dopo la pubertà tale quantità è trascurabile rispetto a quella rilasciata dai testicoli
- Nelle femmine invece gli androgeni della surrenale hanno un ruolo importante e, una volta in circolo, sono convertiti in estrogeni. In particolare, dopo la menopausa, cessata la secrezione ovarica degli estrogeni, tutti gli estrogeni femminili derivano dagli ormoni surrenalici

Tali ormoni stimolano la crescita dei peli ascellari e pubici in entrambi i sessi e contribuiscono alla crescita rapida che si verifica nella fase puberale

Organi che producono sostanze ormonali per la presenza di cellule secretrici

- ✓ **Rene**: renina, eritropoietina
- ✓ **Ovaie**: inibina, estrogeni
- ✓ **Testicoli**: testosterone, inibina
- ✓ **Corpo luteo**: progesterone
- ✓ **Miocardio**: peptide natriuretico atriale
- ✓ **Corion e Placenta**: hCG
- ✓ **Fegato**: somatomedine
- ✓ **Stomaco**: gastrina
- ✓ **Duodeno**: secretina e colecistochinina
- ✓ **Timo**: timosina
- ✓ **Tessuto adiposo**: leptina