

Struttura delle ghiandole endocrine

Le ghiandole endocrine possono essere costituite da cellule sparse o riunite in gruppi cellulari presenti all'interno di altri tessuti od organi (ad esempio le isole del Langerhans nel pancreas, le cellule interstiziali di Leydig nel testicolo) oppure da veri e propri organi a sé stanti (quali l'ipofisi, la tiroide, il surrene).

Le cellule endocrine possono essere disposte a formare raggruppamenti organizzati in *modi* diversi: a noduli; a *cordoni* cellulari, talora ben allineati, talora intrecciati a rete; a *follicoli*, vescicole ripiene di liquido secretivo e tappezzate da cellule ghiandolari più o meno appiattite.

Le ghiandole endocrine sono riccamente vascolarizzate e i raggruppamenti cellulari che le costituiscono sono circondati da abbondanti reti di *capillari sinusoidi* (aventi un diametro maggiore dei normali capillari), nei quali le cellule riversano gli ormoni che secernono.

Meccanismo d'azione degli ormoni

Il comportamento di ogni ormone dipende innanzitutto dalla sua natura chimica, che influenza sia le modalità di trasporto nel sangue sia il meccanismo d'azione.

Possiamo distinguere:

- **ormoni peptidici**, come quelli dell'ipofisi e del pancreas, costituiti da catene di amminoacidi, liberamente trasportati nel sangue;
- **ormoni steroidei**, prodotti dalla corteccia del surrene e dalle gonadi, liposolubili (derivati dal colesterolo) e perciò trasportati nel sangue da proteine vettrici;
- anche le **catecolamine** (adrenalina, noradrenalina), prodotte dalla midollare del surrene, e gli **ormoni tiroidei** sono trasportati da proteine vettrici. Catecolamine e ormoni tiroidei sono ormoni di piccole dimensioni, derivati da singoli amminoacidi (tirosina ecc.).

Gli ormoni prodotti dalle diverse ghiandole endocrine raggiungono le cellule bersaglio attraverso il sangue.

Per poter modificare le attività metaboliche di una cellula, un ormone deve essere in grado di modificare la "dotazione enzimatica" della cellula stessa, ossia di aumentare la disponibilità degli enzimi necessari per lo svolgimento delle reazioni metaboliche che esso attiva e di diminuire, contemporaneamente, l'attività degli enzimi che svolgono reazioni che esso deve inibire. Ciò può avvenire mediante due diversi meccanismi.

1. Il primo meccanismo riguarda gli **ormoni peptidici**, cioè quegli ormoni che, chimicamente, sono costituiti da catene di amminoacidi più o meno complesse; hanno questa struttura gli ormoni dell'ipofisi, del pancreas endocrino, della tiroide e altri ancora. Questi ormoni non sono in grado di penetrare nella cellula attraverso la membrana cellulare, per cui agiscono su recettori specifici, situati sulla superficie esterna di tale membrana, determinando l'attivazione di un enzima (collegato al recettore), l'*adenil-ciclastasi*, che trasforma l'ATP in un composto ciclico, il cAMP (Adenosin-monofosfato ciclico), aumentandone la concentrazione nel citoplasma della cellula bersaglio. Il cAMP, raggiunta una certa concentrazione, è in grado di modificare l'attività di particolari enzimi (detti cAMP-dipendenti), stimolandone alcuni e inibendone altri; quindi l'ormone esplica la sua attività grazie all'azione del cAMP.

2. Il secondo meccanismo riguarda, invece, gli **ormoni steroidei** (prodotti dalla corteccia surrenale, dalle ovaie e dai testicoli), liposolubili e di basso peso molecolare e, perciò, in grado di penetrare nel citoplasma attraverso la membrana cellulare. Questi ormoni, nel citoplasma delle cellule bersaglio, si legano a una proteina e, con essa, vengono trasportati nel nucleo, ove attivano i geni, cioè le porzioni di DNA

responsabili del controllo della sintesi di specifiche proteine enzimatiche: da queste porzioni di DNA vengono ricopiati "a stampo" gli RNA messaggeri corrispondenti e, nel citoplasma, a livello dei ribosomi, si avrà la sintesi degli enzimi che regolano le attività metaboliche esaltate dall'ormone.

Regolazione della secrezione degli ormoni

L'attività delle ghiandole endocrine (produzione e secrezione degli ormoni) è regolata da un meccanismo definito a "**feedback**" ossia a "retroazione".

L'ormone prodotto da una ghiandola endocrina provoca un determinato effetto sugli organi bersaglio, che si ripercuote (a feedback) sulla stessa ghiandola che ha prodotto l'ormone: se l'ormone, secreto in quantità sufficiente, ha prodotto l'effetto desiderato, ne viene bloccata la secrezione: *feedback negativo*; se, invece, gli effetti dell'ormone non hanno raggiunto l'intensità fisiologica (perché l'ormone è stato secreto in quantità insufficiente oppure perché le cellule bersaglio non hanno risposto all'ormone in modo adeguato), la ghiandola è stimolata a una maggior produzione.

Così, per esempio, il pancreas sarà stimolato alla produzione di insulina, ormone che riduce la glicemia (concentrazione sanguigna del glucosio) per tutto il tempo in cui la glicemia si mantiene a livelli superiori (iperglicemia) ai valori normali (80-100 mg/100 ml); quando però la glicemia scende ai livelli fisiologici o anche inferiori alla normalità (ipoglicemia) per effetto dell'insulina, la secrezione di questo ormone viene soppressa (feedback negativo), in quanto non è più necessaria.

Oltre al meccanismo "a retroazione", la secrezione degli ormoni è sottoposta a controllo nervoso e a controllo ormonale.

- **Controllo nervoso**: la neuroipofisi e la midollare del surrene sono sottopo-

ste direttamente a un controllo da parte del SNC, ricevendo, la prima, fasci di fibre nervose provenienti dall'ipotalamo e, la seconda, fibre nervose ortosimpatiche;

- **Controllo ormonale:** la produzione e secrezione degli ormoni di alcune ghiandole (tiroide, ovaio, testicolo, corteccia surrenale) è sottoposta a un ulteriore controllo da parte degli ormoni dell'ipofisi (vedi oltre); a sua volta, la secrezione degli ormoni dell'ipofisi è sottoposta a un controllo ormonale da parte di ormoni prodotti da alcuni nuclei dell'ipotalamo: questi ormoni sono distinti in 2 gruppi, denominati rispettivamente *releasing hormones* (RH), cioè ormoni rilascianti, e *(release)-inhibiting hormones* (IH), ormoni inibenti il rilascio.

Gli RH e gli IH vengono secreti nei capillari ipotalamici, il cui sangue si raccoglie in vene che si ramificano di nuovo in capillari, che si distribuiscono alla parte anteriore dell'ipofisi (adenopofisi): l'adenopofisi, pertanto, riceve sangue non da un'arteria, ma dalla ramificazione delle vene che trasportano il sangue proveniente dall'ipotalamo: nel nostro organismo abbiamo un altro esempio simile, di un organo che riceve sangue da una vena anziché da un'arteria; è il caso del fegato, che riceve sangue dalla *vena porta*: perciò, anche nell'ipofisi si parla di *sistema portale ipotalamo-ipofisario* (Figura 1).

Gli RH stimolano la secrezione di specifici ormoni ipofisari: il CRH (RH corticotropo) stimola la secrezione di ACTH (ormone corticotropo); il GRH

(RH per l'ormone per la crescita) stimola la liberazione di GH (ormone somatotropo); il TRH (RH tireotropo) di TSH (ormone tireotropo); l'RH per le gonadotropine (GnRH), la liberazione di LH e FSH (gonadotropine ipofisarie). Vi sono, infine, RH anche per la prolattina e l'MSH (ormone melanocito-stimolante). Gli IH, invece, inibiscono la secrezione degli ormoni che controllano.

Ormoni diversi esplicano attività diverse e, talora, opposte: per esempio l'*insulina* diminuisce la glicemia, mentre il *glucagone* (altro ormone prodotto dal pancreas) tende ad aumentarla. Così, attraverso i suoi effetti metabolici, un ormone può influenzare, indirettamente, l'attività di una o più ghiandole endocrine; pertanto le ghiandole endocrine, pur essendo anatomicamente distinte e sparse in vari punti del nostro organismo, appaiono tra loro funzionalmente collegate, anche in virtù del controllo diretto che l'ipofisi esercita su alcune di esse: ecco perché il complesso costituito da tutte le ghiandole endocrine può essere considerato un sistema (il sistema endocrino, appunto) che esercita una precisa regolazione delle attività metaboliche delle cellule che costituiscono i nostri organi e, di conseguenza, dell'attività, delle funzioni degli organi stessi.

Il sistema nervoso autonomo e quello endocrino sono fondamentali per il controllo delle funzioni della vita vegetativa, agendo, il primo, per via nervosa e il secondo, per via "umorale", cioè tramite l'immissione nel sangue degli ormoni. La stimolazione nervosa è di breve durata: il suo effetto si esaurisce rapidamente, come rapidamente si è instaurato; la regolazione ormonale è a più lenta insorgenza, perché l'ormone prodotto raggiunge lentamente, attraverso la circolazione sanguigna, l'organo bersaglio, ma le modificazioni che in esso induce sono più durature.

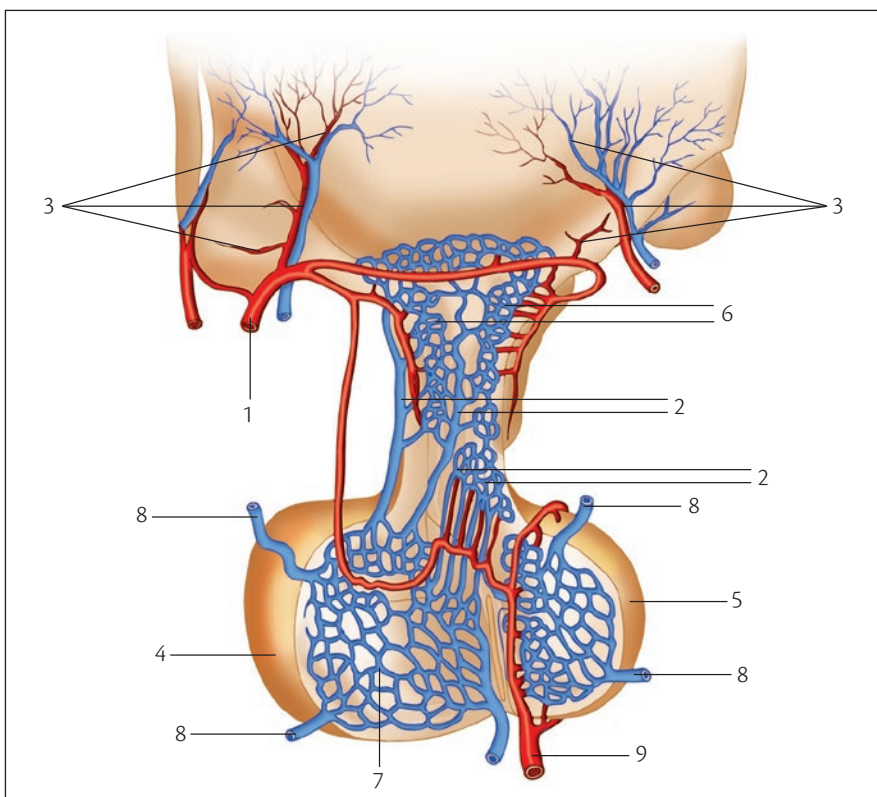


Figura 1 - Circolo portale ipotalamo-ipofisario.

1) Arteria ipofisaria superiore; 2) vene portali ipofisarie 3) vasi ipotalamici; 4) adenopofisi; 5) neuroipofisi; 6) plesso capillare primario del sistema portale ipofisario; 7) plesso capillare secondario; 8) vene ipofisarie efferenti (al seno cavernoso); 9) arteria ipofisaria inferiore.

Inattivazione ed escrezione degli ormoni

Il fegato è l'organo principalmente deputato alla inattivazione, demolizione (catabolismo) degli ormoni; i cataboliti inattivi, derivati dalla demolizione delle molecole ormonali, vengono poi eliminati per via urinaria o con la bile.

L'ipofisi

L'ipofisi può essere considerata la "regina" delle ghiandole endocrine; essa, infatti, produce numerosi ormoni, alcuni dei quali hanno come organi "bersaglio" altre ghiandole endocrine, la cui attività è pertanto sottoposta al controllo ipofisario.

Questa ghiandola è posta all'interno della scatola cranica, appoggiata alla sella turcica dell'osso sfenoide ed è collegata all'encefalo (più esattamente all'ipotalamo) mediante il *peduncolo ipofisario*, costituito, in prevalenza, da fibre nervose, che, dall'ipotalamo, si portano alla parte posteriore dell'ipofisi.

L'ipofisi può essere suddivisa in tre parti: una parte anteriore, l'*adenipofisi*, una parte posteriore, detta *neuroipofisi* e una *parte intermedia*, poco sviluppata nell'essere umano.

L'*adenipofisi* contiene cellule epiteliali ghiandolari (endocrine) di diverso tipo che producono 6 ormoni diversi, tutti di origine proteica (peptidica):

- l'ACTH (ormone adreno-corticotropo);
- il TSH (ormone tireotropo o Tiro-Stimulating Hormon);
- l'FSH (ormone follicolo-stimolante);
- l'LH (ormone luteo-stimolante);
- la prolattina;
- il GH (Growth Hormon: ormone della crescita) detto anche STH (ormone somatotropo).

La produzione degli ormoni ipofisari è sottoposta al controllo ipotalamico, mediante i RH (releasing hormones) e gli IH (inhibiting hormones), prodotti dall'ipotalamo.

I primi quattro ormoni dell'ipofisi sopra elencati hanno come organi "bersaglio" ghiandole endocrine, delle quali stimolano l'attività secretiva.

1. L'ACTH stimola la corteccia del surrene a produrre gli ormoni glicocorticoidi (cortisolo); la secrezione di ACTH è regolata dal GRH ipotalamico ma anche dal cortisolo stesso mediante feedback negativo: un aumento della concentrazione ematica di cortisolo (glicocorticoidi) inibisce, infatti, la secrezione di ACTH. Qualunque stress, infine, può determinare una abbondante secrezione di questo ormone.

2. Il TSH stimola la tiroide a produrre gli ormoni T3 e T4, detti, rispettivamente, triiodotironina e tiroxina; stimola inoltre il trofismo della ghiandola tiroide che, sotto lo stimolo ipofisario, tende ad accrescere le sue dimensioni. La produzione di TSH è stimolata dal TRH ipotalamico e inibita per feedback negativo dalla tiroxina stessa; la produzione di TSH è inoltre stimolata dal freddo (acclimatazione al freddo).

3. L'FSH stimola (nella donna, dopo la pubertà) la maturazione dei follicoli oofori dell'ovaio, agendo, inoltre, su cellule particolari del follicolo, le cellule della teca interna, che vengono stimolate a secernere gli ormoni estrogeni. Nell'uomo agisce, invece, sui tubuli seminiferi, favorendo la maturazione degli spermatozoi.

4. L'LH nella donna, dopo l'ovulazione, determina la formazione del corpo luteo e la produzione, da parte di questo, degli ormoni progestinici (progesterone). Nell'uomo, invece, agisce sulle cellule interstiziali di Leydig (è perciò detto anche ICSH, ormone stimolante le cellule interstiziali) stimolando la secrezione degli ormoni androgeni (testosterone). LH e FSH vengono anche chiamate gonadotropine, perché agiscono entrambe sulle gonadi, sia maschili che femminili. La secrezione di

entrambe le gonadotropine è sottoposta a un complesso meccanismo di regolazione, essendo influenzate dal GnRH (ormone stimolante il rilascio di gonadotropine) ipotalamico e dagli ormoni sessuali (androgeni, estrogeni e progestinici); nella donna la secrezione assume un andamento ciclico (vedi ciclo ovarico e mestruale).

5. La *prolattina* favorisce lo sviluppo del corpo luteo e, soprattutto, stimola, nella gravidanza, lo sviluppo delle ghiandole mammarie e la produzione del latte durante l'allattamento. Nel maschio la sua funzione non è attualmente nota.

Normalmente, al di fuori della gravidanza, la produzione di prolattina è minima, perché è inibita dall'IH ipotalamico; nella gravidanza, invece, aumenta.

Durante l'allattamento la secrezione di prolattina viene stimolata, per via riflessa, dalla suzione del capezzolo; contemporaneamente, si ha anche la secrezione di *ossitocina*, ormone della neuroipofisi (vedi oltre) che stimola la secrezione del latte dalla ghiandola mammaria.

6. Il GH, *ormone della crescita*, stimola lo sviluppo di diversi tessuti e organi, come le ossa, i muscoli, gli organi interni, aumentando il volume delle singole cellule (ipertrofia) e aumentando il numero delle cellule costituenti ogni organo o tessuto stimolato (iperplasia). Il GH influenza molteplici processi metabolici nella cellula: aumenta l'assorbimento degli amminoacidi e stimola la sintesi proteica; aumenta la liberazione dei lipidi dai depositi adiposi e ne stimola l'ossidazione a scopo energetico; riduce il catabolismo del glucosio, aumentando così la glicemia.

Un eccesso di ormone somatotropo durante il periodo della crescita (durante l'infanzia) determina il *gigantismo*; se compare nell'età adulta provoca, invece, l'acromegalia, che, letteralmente, vuol dire sviluppo eccessivo (megalia) delle estremità (acros): essa, effettivamente, comporta uno svi-

luppo abnorme delle mani, dei piedi, delle ossa mandibolari e della faccia. Lo sviluppo eccessivo della mandibola allontana tra loro i denti.

Nell'acromegalia non si ha accrescimento in lunghezza degli arti perché nell'età adulta le ossa lunghe non possono più "allungarsi". Poiché il GH tende ad aumentare la glicemia, una eccessiva produzione di questo ormone provoca iperglicemia e favorisce l'insorgenza del diabete.

La carenza di GH nell'infanzia determina un'insufficiente sviluppo staturale, il *nanismo ipofisario*, che va distinto da altre forme di nanismo, dovute a cause diverse: il nano ipofisario è tutto piccolo, proporzionalmente, mentre altre forme di nanismo sono caratterizzate da uno sviluppo disomogeneo delle varie porzioni scheletriche (nanismo disarmonico).

La **parte intermedia dell'ipofisi** produce l'MSH, *ormone melanocito-stimolante*, che agisce sui melanociti aumentando la pigmentazione della cute.

La **neuroipofisi** comprende il lobo posteriore dell'ipofisi, collegato al peduncolo ipofisario e, tramite questo, a una parte dell'ipotalamo (l'eminenza mediana). Essa è costituita da fibre nervose che originano nell'ipotalamo (dai nuclei sopraottici e paraventricolari) e da cellule particolari dette *pituitici*. I neuroni di origine di queste fibre producono due ormoni che, scorrendo lungo le fibre nervose, raggiungono la neuroipofisi, dove vengono liberati nei capillari sanguigni.

Gli ormoni secreti dalla neuroipofisi (ma prodotti nell'ipotalamo) sono:

- l'*ossitocina*, importante nel parto, poiché stimola le contrazioni dell'utero che permettono l'espulsione del feto; essa è importante anche nell'allattamento, poiché stimola l'eiezione (espulsione) del latte dalla mammella;

- la *vasopressina* o *ADH*, *ormone antidiuretico*, che agisce a livello renale, stimolando il riassorbimento di acqua dai tubuli distali e dotti collettori; è detta anche vasopressina, perché stimola la contrazione della muscolatura dei vasi sanguigni, aumentando così la pressione. Una carenza di ADH provoca il *diabete insipido*, malattia caratterizzata dalla perdita di grosse quantità di urina molto diluita.

L'epifisi

L'epifisi è una piccola ghiandola endocrina, del peso di 100 mg, simile a una pigna (e perciò chiamata anche ghiandola pineale), situata nella profondità dell'encefalo, circondata dagli emisferi cerebrali e dal cervelletto.

Essa produce un ormone, la *melatonina*, che regola i ritmi circadiani (tra cui il ritmo sonno-veglia); tra le altre azioni, questo ormone influenza la

funzionalità degli apparati riproduttori, inibendo la liberazione del GnRH ipotalamico e svolge anche un'azione antiossidante protettiva per i tessuti.

La tiroide

La tiroide (Figura 2) è una grossa ghiandola a forma di farfalla (con due lobi uniti per una parte centrale ristretta chiamata *istmo*), situata nel collo, appoggiata alla superficie anteriore della laringe e della trachea.

Le cellule ghiandolari che costituiscono la tiroide sono raggruppate a formare delle vescicole, dette *follicoli*, di forma sferica e contenenti un liquido denso, la *colloide*, prodotto dalle cellule che costituiscono la parete del follicolo stesso. I follicoli sono circondati da una ricca rete di *capillari sinusoidi*; possono avere dimensioni variabili e, tra un follicolo e l'altro, possiamo trovare cellule sparse o organizzate in cordoni.

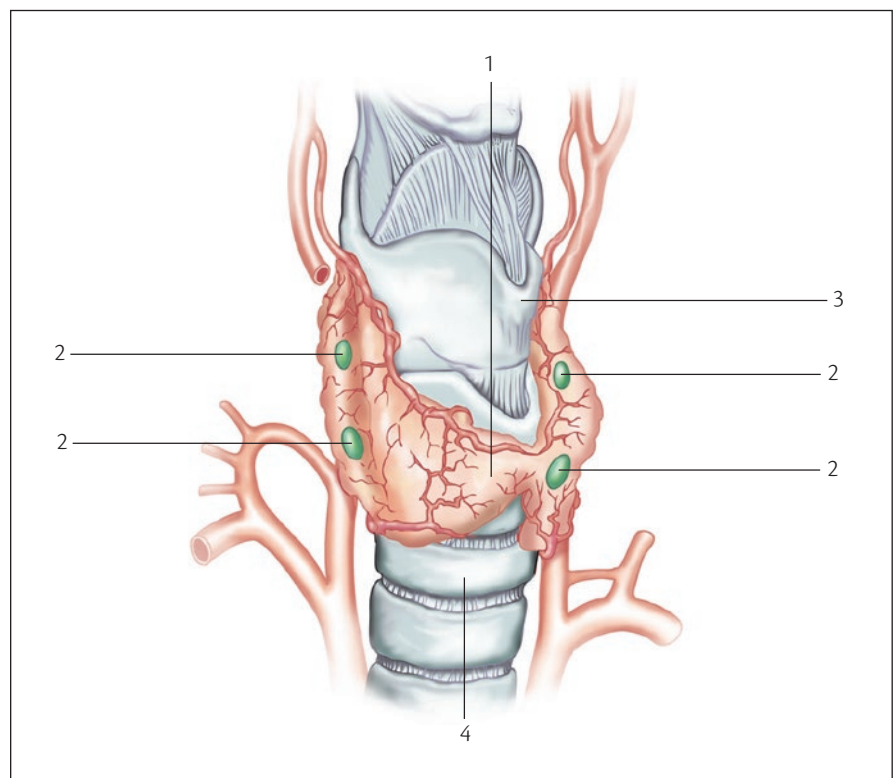


Figura 2 - La tiroide (1) e le quattro paratiroidi (2); 3) pomo d'Adamo (cartilagine tiroidea); 4) trachea.

La tiroide produce due ormoni che contengono **iodio**: la *tiroxina* o *tetraiodotironina* (**T4**) e la *triiodotironina* (**T3**). Le cellule dei follicoli producono questi ormoni e li riversano nella colloide, dove vengono "conservati", in forma inattiva, legati a una proteina, la *tireoglobulina*. Il TSH, ormone ipofisario, stimola il riassorbimento della tireoglobulina da parte delle cellule follicolari e la secrezione degli ormoni (in forma attiva) nel sangue. I due ormoni tiroidei hanno un'azione simile:

- controllano i processi ossidativi intracellulari e quindi la produzione di energia (ATP) da parte dei mitocondri;
- stimolano perciò lo sviluppo fisico, l'accrescimento dell'organismo (rendono disponibile l'ATP necessario);
- regolano la temperatura corporea: l'energia prodotta nelle ossidazioni, infatti, in gran parte si disperde sotto forma di calore;
- stimolano i processi di differenziazione dei tessuti, durante l'accrescimento;
- nel giovane, stimolano lo sviluppo psichico, nell'adulto la velocità dei processi mentali;
- aumentano la quantità di glucosio nel sangue (iperglicemia) attraverso la gluconeogenesi (produzione di glucosio a partire da sostanze diverse dagli zuccheri, in particolare gli amminoacidi) e la glicogenolisi (liberazione di molecole di glucosio dal glicogeno);
- aumentano la velocità dei processi metabolici, in generale, e la sintesi proteica;
- influenzano l'attività cardiaca.

Una ridotta attività della tiroide (*ipotiroidismo*) comporterà: una riduzione generale delle attività metaboliche (il metabolismo basale diminuisce); una riduzione della temperatura corporea; una bradicardia (rallentamento del battito cardiaco); un certo torpore psichico; si ha, inoltre, un particolare gon-

fiore del sottocutaneo, detto *mixedema*. Se la carenza di ormoni tiroidei si verifica durante il periodo dell'accrescimento, si avrà, inoltre, uno scarso sviluppo staturale e psichico (*cretinismo*). La carenza di ormoni tiroidei può essere congenita (legata a ipoplasia o aplasia della tiroide, oppure a sviluppo della tiroide in sede anomala) ma può essere legata anche a carenza di iodio negli alimenti, come si verificava spesso in passato in alcune regioni in cui il suolo e le acque erano povere di iodio: valli bergamasche, Trentino ecc.

La carenza di ormone tiroideo fa produrre all'ipofisi più TSH, che determina un maggior sviluppo della tiroide, che sporge nel collo, determinando il *gozzo*. L'*ipertiroidismo* (che comprende diverse situazioni patologiche di cui la più nota è il morbo di Graves-Basedow) provoca effetti opposti: tachicardia (aumento della frequenza del battito cardiaco); aumento della temperatura corporea; ipereccitazione psichica; aumento del metabolismo basale; perdita di peso (per incremento del consumo energetico). Un segno caratteristico dell'*ipertiroidismo* è la sporgenza dei bulbi oculari (*esoftalmo*).

Particolari cellule della tiroide, le *cellule C*, o *cellule parafollicolari* (situate tra un follicolo e l'altro), producono un altro ormone, la calcitonina, che

interviene nella regolazione del metabolismo del calcio, insieme all'ormone delle paratiroidi (Figura 3).

Le paratiroidi

Le paratiroidi (vedi Figura 2) sono quattro piccole ghiandole, situate a diretto contatto con la faccia posteriore della tiroide. Sono costituite da cordoni di cellule ghiandolari, circondati da capillari sinusoidi. Producono un ormone peptidico, detto *paratormone*, che, insieme alla calcitonina, regola il metabolismo del calcio e del fosforo e quindi la loro concentrazione nel plasma (calcemia e fosforemia) e la calcificazione delle ossa.

Il paratormone *aumenta la calcemia*, favorendo la liberazione dei sali di calcio dalle ossa; facilita il riassorbimento del calcio a livello renale, mentre aumenta l'escrezione del fosforo; in presenza di vitamina D, aumenta l'assorbimento intestinale di calcio. La calcitonina è antagonista del paratormone, poiché tende a ridurre la calcemia e aumentare la deposizione di sali di calcio nelle ossa. Per questa sua ultima azione viene utilizzata per curare l'osteoporosi. A livello renale questo ormone stimola il riassorbimento del calcio (come il paratormone) e anche del fosforo (al contrario del paratormone).



Figura 3 - Le malattie tiroidee colpiscono in prevalenza le donne.

Le ghiandole surrenali

Le ghiandole surrenali, o surreni, sono due organi a forma di cappuccio, appoggiati sopra il polo superiore di ciascun rene (Figura 4).

In ogni surrene possiamo distinguere due parti, aventi origini embriologiche e funzioni diverse fra loro: una parte esterna, la *corteccia* (o *corticale*) e una parte interna, la *midollare*.

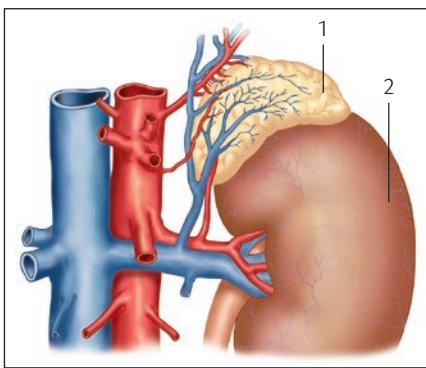


Figura 4 - 1) Surrene; 2) rene.

Corteccia surrenale. Presenta una struttura a cordoni cellulari disposti "a gomitolo" nella parte più esterna (*zona glomerulare*); rettilinei e paralleli nella parte centrale (*zona fasciculata*) e intrecciati a rete nella zona più profonda (*zona reticulata*).

La corteccia produce ormoni steroidei, detti *corticosteroidi*, distinti in tre gruppi.

1. Mineralcorticoidi (aldosterone) che stimolano il riassorbimento attivo, a livello dei tubuli renali, dello ione sodio (Na^+) e, di conseguenza, dello ione cloruro (Cl^-); contemporaneamente favoriscono l'eliminazione del potassio. L'assorbimento di Na^+ e Cl^- determina, per osmosi, il riassorbimento di acqua. La secrezione di aldosterone è stimolata dalla diminuzione della concentrazione ematica del sodio o dall'aumento della concentrazione del potassio, oppure, ancora, dall'intervento del *sistema renina-angiotensina*: la *renina* è una sostanza prodotta nel rene in risposta alla diminuzione della pressione arteriosa.

La renina agisce su una proteina del sangue, l'*angiotensinogeno*, trasformandolo in *angiotensina I* che si converte poi (nei polmoni) in *angiotensina II*.

Quest'ultima sostanza stimola la liberazione di aldosterone a livello surrenale. L'aldosterone, attraverso il riassorbimento di sodio, cloro e, di conseguenza, di acqua, aumenta il volume del plasma sanguigno e quindi riporta la pressione arteriosa a livelli più elevati.

2. Glicocorticoidi (cortisolo): modificano il metabolismo delle cellule di diversi organi (fegato, muscoli, tessuto adiposo ecc.), permettendo una efficace risposta allo stress.

La produzione di questi ormoni è stimolata dall'ACTH ipofisario.

Gli effetti del cortisolo sono:

- a)** sugli *zuccheri*: sono gli effetti più importanti; stimola la gluconeogenesi, produzione di glucosio a partire da altre sostanze (come gli amminoacidi); riduce l'utilizzazione epatica del glucosio, per cui si ha maggior disponibilità di questo zucchero; aumenta la glicemia;
- b)** sulle *proteine*: riduce la sintesi proteica e aumenta il catabolismo delle proteine nei muscoli e in altri tessuti; nel fegato, invece, aumenta la sintesi proteica;
- c)** sui *lipidi*: è favorita la lipolisi nel tessuto adiposo; si liberano acidi grassi nel sangue che verranno poi ossidati (nel fegato);
- d)** il cortisolo riduce inoltre i granulociti eosinofili e i tessuti linfatici;
- e)** ha azione antiallergica e antiinfiammatoria e, per questa sua azione, viene prodotto industrialmente (prende il nome di idro-cortisone; sono stati elaborati molti derivati di questo farmaco aventi una più spiccata azione antiinfiammatoria).

3. Ormoni sessuali: la corteccia surrenale produce anche piccole quantità di ormoni sessuali (androgeni, estrogeni e progestinici), sia nell'uomo che nella donna.

Soprattutto per la carenza di glicocorticoidi che ne consegue, la rimozione della corteccia del surrene porta a morte per insufficienza surrenale acuta in breve tempo. Il *morbo di Addison* (insufficienza surrenale cronica) è causato da una diminuita funzionalità della corteccia surrenale; se non curato, anch'esso porta a morte (in 1-3 anni): caratteristica di questa malattia (oltre all'apatia, debolezza muscolare, disturbi gastro-intestinali ecc.) è la presenza di una iperpigmentazione cutanea: sono soggetti abbronzati senza esporsi al sole (ciò è dovuto alla concomitante ipersecrezione di MSH, che stimola i melanociti a produrre la melanina).

L'iperfunzione della corteccia surrenale può portare a un aumento della secrezione di cortisolo (*sindrome di Cushing*) o, più raramente, di aldosterone (*sindrome di Conn*) o di ormoni sessuali (che provocano pubertà precoce, oppure virilizzazione nella donna).

Midollare del surrene. La midollare del surrene ha la stessa derivazione embriologica del tessuto nervoso; produce due ormoni, *adrenalina* e *noradrenalina*, che agiscono su tutti i tessuti innervati dal sistema nervoso ortosimpatico, del quale potenziano le azioni. I due ormoni fanno parte delle *catecolamine*, dette anche amine simpatico-mimetiche, perché provocano gli effetti dell'ortosimpatico.

Adrenalina e noradrenalina agiscono, nei diversi tessuti, su specifici recettori, situati alla superficie delle membrane cellulari. Esistono due tipi di *recettori adrenergici*: *alfa* e *beta*. La noradrenalina agisce solo sugli alfa; l'adrenalina su entrambi. Per questo gli effetti dei due ormoni sono leggermente diversi: per esempio gli effetti metabolici legati a stimolazione dei beta recettori possono essere ottenuti solo dall'adrenalina e non dalla noradrenalina; sui vasi sanguigni dei muscoli scheletrici, la noradrenalina

provoca costrizione (per stimolazione degli alfa recettori); l'adrenalina provoca invece vasodilatazione (per stimolazione dei beta-recettori); produce inoltre midriasi e broncodilatazione, effetti assenti nella stimolazione da noradrenalina, ecc.

In risposta agli stress emozionali si può avere secrezione di adrenalina che provoca: tachicardia, aumento della forza di contrazione del cuore, con aumentato afflusso di sangue al cervello e ai muscoli (i cui vasi sono dilatati); costrizione dei vasi cutanei viscerali; aumentata liberazione di glucosio dal fegato e aumento della glicemia; contrazione della capsula della milza, che sprema il sangue in essa accumulato verso i vasi sanguigni; aumento della pressione arteriosa, aumento della frequenza e della profondità del respiro; broncodilatazione. Tutti questi effetti consentono all'organismo di rispondere efficientemente allo stress.

Il pancreas endocrino

Il pancreas è una grossa ghiandola esocrina, che produce il succo pancreatico, importante per la digestione del cibo nell'intestino tenue. Oltre alla componente principale esocrina, nel parenchima pancreatico si ritrovano isolotti di cellule endocrine, detti *isole di Langerhans*, che secernono due diversi tipi di ormoni, l'*insulina* e il *glucagone* aventi effetti opposti sul metabolismo degli zuccheri.

L'*insulina* facilita l'ingresso e il consumo del glucosio nelle cellule di molti tessuti (non nel tessuto nervoso, nel quale il glucosio entra anche in assenza di insulina) e, per questo, determina una riduzione della glicemia (ipoglicemia).

L'insulina è prodotta dalle cellule beta, il glucagone dalle cellule alfa. Un altro tipo di cellule (le cellule delta) produce la *somatostatina*. L'insulina, oltre a permettere l'ingresso del glucosio nelle cellule, stimola la sintesi del glucogeno e la sintesi delle pro-

teine e blocca il catabolismo dei lipidi e la gluconeogenesi.

L'insulina è l'unico ormone ipoglicemizzante. La sua secrezione è stimolata dall'iperglicemia (che si verifica, per esempio, dopo un pasto), mentre, se la glicemia cala, la secrezione di insulina viene bloccata. La carenza di insulina provoca il *diabete mellito*.

Il *glucagone* provoca effetti opposti all'insulina: infatti esso stimola la liberazione di glucosio dal glucogeno (glicogenolisi), determinando iperglicemia. La sua secrezione è stimolata, infatti, dall'ipoglicemia.

La *somatostatina* è prodotta, oltre che dal pancreas, anche da cellule del piloro e del tenue e da cellule del sistema nervoso. Questo ormone peptidico inibisce l'ormone somatotropo GH (da cui il nome somatostatina), ossia l'ormone della crescita, e anche il TSH, l'insulina, il glucagone e la secrezione gastrica.

Il *diabete mellito*, da non confondersi col diabete insipido (che è causato da deficit di ormone ADH, antidiuretico), è una malattia legata a *carenza di insulina*. Si possono distinguere due forme diverse di diabete mellito:

- Il *diabete di tipo 1°*, detto anche *diabete giovanile*, perché insorge più frequentemente in giovane età; è detto, inoltre, *diabete insulino-dipendente*, perché è caratterizzato da una carenza assoluta di insulina e necessita perciò di una terapia consistente nella somministrazione insulinica.
- Il *diabete di tipo 2°* è detto, invece, *diabete dell'adulto*, perché compare in genere dopo i 40 anni; viene pure definito *diabete insulino-indipendente*, perché in questa forma la carenza di insulina è relativa, nel senso che l'insulina c'è ma non riesce ad agire: nel diabete di tipo 2° non ci si avvale dell'insulina per la terapia, ma si usano altri farmaci, detti antidiabetici orali. Il diabete mellito presenta una

certa predisposizione ereditaria, più spiccata nella forma adulta. Ciò che si eredita non è la malattia, ma la predisposizione ad ammalarsi.

Nel diabete di tipo 1° la malattia può essere scatenata da infezioni virali (rosolia, parotite o altre) che, agendo su un pancreas "predisposto", lo danneggiano e riducono o bloccano del tutto la produzione di insulina. Nel diabete di tipo 2° i fattori scatenanti sono soprattutto l'obesità e una alimentazione errata (iper calorica, iperglicidica), che riducono la tolleranza al glucosio dell'individuo predisposto.

Il *diabete mellito* è una malattia caratterizzata dall'incapacità dell'organismo di utilizzare il glucosio come fonte di energia a causa della carenza di un ormone, l'insulina, prodotto, normalmente, dal pancreas endocrino. La mancanza di insulina provoca *iperglicemia*, ossia aumento della concentrazione del glucosio nel sangue (perché non è utilizzato dalle cellule); si ha, inoltre, *glicosuria*, ossia perdita di glucosio con le urine, che si accompagna a *poliuria*, ossia aumento della quantità di urina eliminata; l'eliminazione massiccia di liquidi con le urine provoca *polidipsia*, ossia una sete molto intensa, mentre il mancato utilizzo e la perdita di glucosio si accompagnano a *polifagia*, ossia un'intensa fame, un bisogno sfrenato di mangiare ma anche ad *astenia*, mancanza di forze, stanchezza profonda, e *perdita di peso* (per mancato utilizzo del glucosio e anche per la perdita di liquidi con le abbondanti urine).

L'organismo, al posto del glucosio, utilizza come fonte di energia i grassi, ma questo porta alla formazione di sostanze di scarto, dette *corpi chetonici* (tra cui l'acetone, che dà un alito caratteristico), che si accumulano nel sangue, creando una specie di intossicazione, detta *chetosi*, caratterizzata da un'eccessiva acidità del sangue che altera il funzionamento del

Il sistema endocrino in dettaglio

cervello e provoca il *coma diabetico* (cheto-acidosico), che può anche causare la morte.

Frequentemente i diabetici, soprattutto quelli malati da molti anni, vanno incontro a *complicazioni*: infezioni, legate a una ridotta capacità difensiva dell'organismo; disturbi a carico dei nervi (neuropatia diabetica); alterazioni dei vasi sanguigni, in particolare della *retina* (possono portare a cecità), dei reni (possono causare insufficienza renale); arteriosclerosi.

Il timo

Il timo è un organo importante per la maturazione dei linfociti T, che avviene sotto l'influsso di sostanze ad azione ormonale (prodotte dal timo stesso) che vengono complessivamente definite **timosina**.

Le gonadi

Le gonadi, maschili e femminili, oltre che la sede di produzione delle cellule germinative (spermatozoi e cellule uovo), sono il principale luogo di elaborazione e secrezione degli ormoni sessuali: estrogeni e progestinici nell'ovaio e androgeni nel testicolo.

Piccole quantità di ormoni sessuali, ricordiamo, sono prodotte anche dalla corteccia surrenale.

L'ovaio. L'ovaio produce (in fasi diverse) due gruppi di ormoni:

- gli *estrogeni*, prodotti da cellule della granulosa e della teca interna dei follicoli oofori;
- i *progestinici*, prodotti dal corpo luteo.

Questi due gruppi di ormoni sono prodotti nel periodo compreso tra la pubertà e la menopausa; la loro secrezione assume un andamento ciclico, che segue le fasi mestruali, aumentando gli *estrogeni* nella prima fase del ciclo mestruale (fase follicolare) fino a un livello massimo poco prima dell'ovulazione.

I *progestinici* sono invece prodotti dopo l'ovulazione, nella seconda metà del ciclo mestruale (fase progestinica o luteinica) dal corpo luteo.

Quest'organo endocrino assume una notevole importanza durante la gravidanza (corpo luteo gravidico).

Estrogeni e progestinici agiscono sui loro organi bersaglio, rappresentati dall'utero, le tube, la vagina, le mammelle.

Gli estrogeni, durante lo sviluppo dei follicoli, agiscono anche sulle cellule che li producono (**attività autocrina**). Gli estrogeni sono responsabili, nella donna, della comparsa dei caratteri sessuali secondari; influenzano inoltre la velocità di crescita delle ossa e, in caso di pubertà precoce, possono determinare una prematura saldatura delle ossa e uno sviluppo staturale finale ridotto.

La secrezione di estrogeni e progestinici è stimolata dalle gonadotropine ipofisarie, rispettivamente dall'FSH e dall'LH; la maturazione del corpo luteo (che produce i progestinici) è influenzata anche dalla prolattina (detta perciò ormone luteotropo).

Durante la gravidanza, a partire da cellule di derivazione embrionale (cellule del corion) viene prodotto un altro ormone, detto *gonadotropina corionica* o **HCG**, che stimola il corpo luteo.

La placenta, organo che consente lo sviluppo del feto, produce anch'essa ormoni.

Il testicolo. Il testicolo è responsabile della produzione della maggior parte degli *androgeni* (ormoni sessuali maschili, dei quali il *testosterone* è il più rappresentato).

Il testosterone è responsabile dello sviluppo dei caratteri sessuali secondari e degli organi genitali maschili.

È prodotto dalle *cellule interstiziali di Leydig* sotto lo stimolo dell'LH (chiamato, in questo caso, ICSH, ormone stimolante le cellule interstiziali).

Ormoni locali

Alcuni ormoni agiscono su cellule bersaglio situate nelle vicinanze delle ghiandole che li producono. La loro attività viene definita **paracrina**.

Tra gli ormoni ad azione locale, vanno ricordati gli ormoni che agiscono sull'apparato digerente:

a) la *gastrina*, prodotta da cellule della mucosa del piloro, raggiunge per via ematica le ghiandole del fondo e del corpo dello stomaco, stimolando la secrezione del succo gastrico;

b) la *secretina*, prodotta da cellule della mucosa dell'intestino tenue (in risposta alla penetrazione del chimo acido nell'intestino), raggiunge il pancreas e stimola la secrezione del succo pancreatico, ricco di bicarbonato (che tampona l'acidità del chimo);

c) la *pancreozimina-colecisto-chinina*, anch'essa prodotta da cellule della mucosa dell'intestino tenue, stimola la secrezione del succo pancreatico e la contrazione della cistifellea (che sprema così la bile nell'intestino);

d) il *GIP* (polipeptide inibitorio gastrico), che viene prodotto da cellule dell'intestino tenue in presenza di grassi, zuccheri e amminoacidi, e inibisce la secrezione del succo gastrico, stimolando, inoltre, la liberazione di insulina da parte del pancreas;

e) il *VIP* (polipeptide intestinale vasoattivo), prodotto da cellule sparse nella mucosa di tutto il tratto gastrointestinale, ma presente anche nel sistema nervoso, determina vasodilatazione e aumento della motilità intestinale;

f) altri ormoni polipeptidici come la motilina, la neurotensina, l'enteramina ecc.

Le **cellule APUD**. Nell'apparato digerente e nel sistema nervoso si ritrovano numerosi tipi di cellule, ciascuna in grado di produrre una particolare sostanza (ormone o neurotrasmettitore) di natura polipeptidica.

Il sistema endocrino in dettaglio

Queste cellule hanno probabilmente la stessa origine embrionale (dall'ectoderma che forma il tessuto nervoso), pur essendo localizzate in parti diverse del corpo; vengono denominate cellule APUD (da *Amine Precursor Uptake and Decarboxylation*) perché sono tutte in grado di assumere (Uptake) precursori delle amine e formare queste amine (che agiscono come ormoni o come neurotrasmettitori) attraverso un processo di decarbossilazione. Attualmente l'insieme di queste cellule viene chiamato **Sistema Endocrino Diffuso**.

Le sostanze prodotte nelle varie sedi sono diverse: le cellule beta del pancreas producono insulina; le alfa, glucagone; le delta, somatostatina; le cellule G del piloro, la gastrina ecc. I tumori che derivano da queste cellule

(APUDomi) possono produrre, in quantità esagerata, l'ormone normalmente prodotto nella sede del tumore, ma, curiosamente, possono cominciare a produrre anche ormoni diversi compresi tra quelli prodotti dai vari tipi di cellule APUD. Così, un tumore che deriva dalle cellule beta del pancreas, che produce quantità esagerate di insulina (viene perciò detto insulinoma), con una conseguente grave ipoglicemia, può improvvisamente cominciare a produrre un altro ormone (ad esempio il glucagone) e i disturbi ormonali si modificheranno di conseguenza: l'ipoglicemia "guarisce", ma al suo posto compare una iperglicemia. Se, invece, avesse cominciato a produrre gastrina, il tumore avrebbe iniziato a determinare disturbi da iperacidità gastrica, fino all'ulcera dello stomaco.

Alcuni Autori considerano ormoni locali anche le *prostaglandine*, composti derivati dall'acido arachidonico, riscontrabili in tutti i tessuti (ma così denominati perché isolati, per la prima volta, nella prostata).

Queste sostanze influenzano l'attività delle cellule dei diversi organi e apparati; la muscolatura liscia del tubo digerente, dell'apparato respiratorio, dell'utero ecc.

Vengono distinte in vari gruppi (prostaglandine A, E, F, I ecc.), aventi funzioni diverse e, talvolta, opposte.

Non sono ancora ben note tutte le azioni che ciascuna di queste sostanze svolge fisiologicamente nel nostro organismo, ma è comunque certo che rivestono una certa importanza come regolatori di molte attività della vita vegetativa.