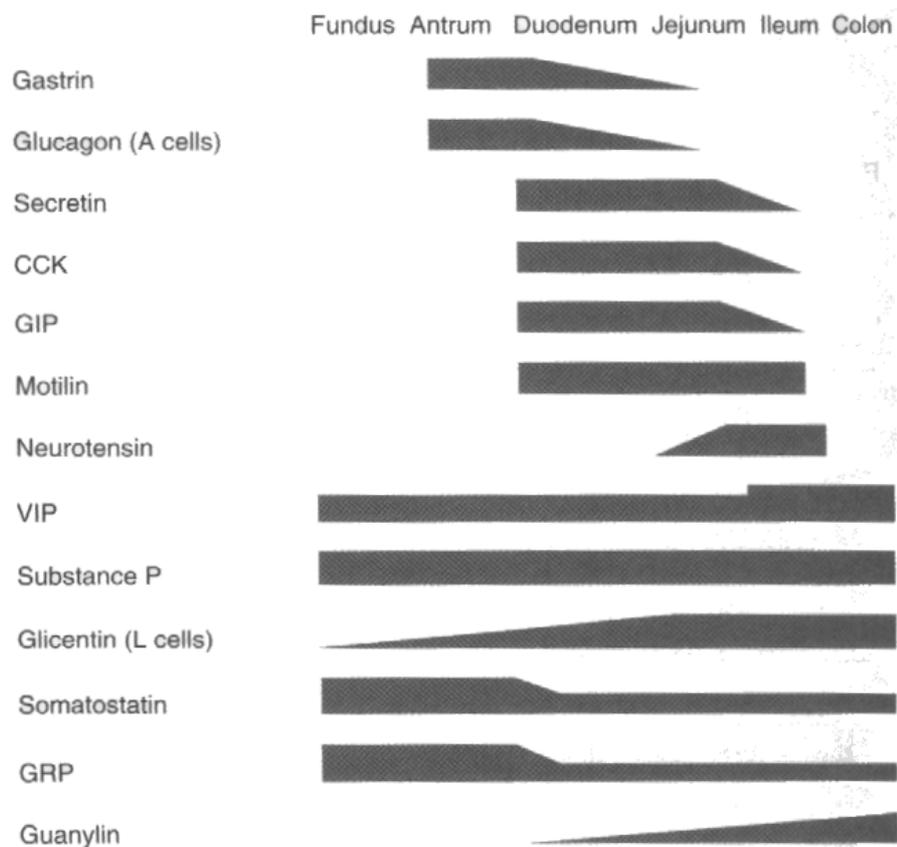


# Regolazione ormonale della digestione

- Il sistema digerente viene regolato in modo nervoso (plessi enterici, sistema simpatico) ed in modo umorale
- La regolazione umorale è di tipo endocrino, ma mancano ghiandole endocrine dai contorni definiti: gli ormoni vengono secreti da cellule singole (sistema APUD) o gruppi di cellule (isole di Langerhans) interspersi nello stroma di altri organi
- tutti gli ormoni del sistema digerente sono di natura peptidica, e vengono regolati con feedback locali.
- La regolazione ormonale dell'apparato digerente serve ad attivare i vari distretti nella sequenza corretta, e a modificare il metabolismo corporeo in risposta alla disponibilità di energia

# Il sistema APUD

- Le cellule del sistema APUD (**A**mine **p**recursor **u**ptake and **d**ecarboxylation) si trovano a diversi livelli nel sistema gastrointestinale
- servono a sincronizzare l'attività secretoria con l'arrivo dei cibi nei vari distretti del tubo digerente



# Regolazione delle secrezioni gastriche

- La gastrina viene secreta dalle cellule G delle ghiandole gastriche della regione pilorica
- stimola la secrezione gastrica di HCl e pepsina e favorisce l'accrescimento delle mucose (effetti perlopiù mediati dall'istamina tramite recettori  $H_2$ )
- la secrezione di HCl viene anche aumentata dalla stimolazione del vago
- la secrezione di gastrina è stimolata dalla presenza di aminoacidi nello stomaco, dalla distensione della parete gastrica e dalla scarica del nervo vago
- la secrezione di gastrina è inibita dalla presenza di acido nello stomaco e da diversi peptidi gastrointestinali (GIP, VIP, secretina, somatostatina, glucagone)

# Regolazione delle secrezioni duodenali

- La colecistochinina (CCK) viene secreta a livello di duodeno e digiuno in risposta alla presenza di aminoacidi e acidi grassi a catena lunga
- La CCK stimola la produzione di succo enterico ricco di enzimi, la contrazione della cistifellea e della muscolatura del piloro e la secrezione di glucagone
- La secretina viene prodotta dalle cellule S dell'intestino tenue in risposta alla presenza di aminoacidi o alla diminuzione del pH duodenale
- La secretina stimola la produzione di  $\text{HCO}_3^-$
- L'azione combinata di CCK e secretina inibisce la secrezione di gastrina
- La somatostatina inibisce l'azione della gastrina, del CCK e della secretina

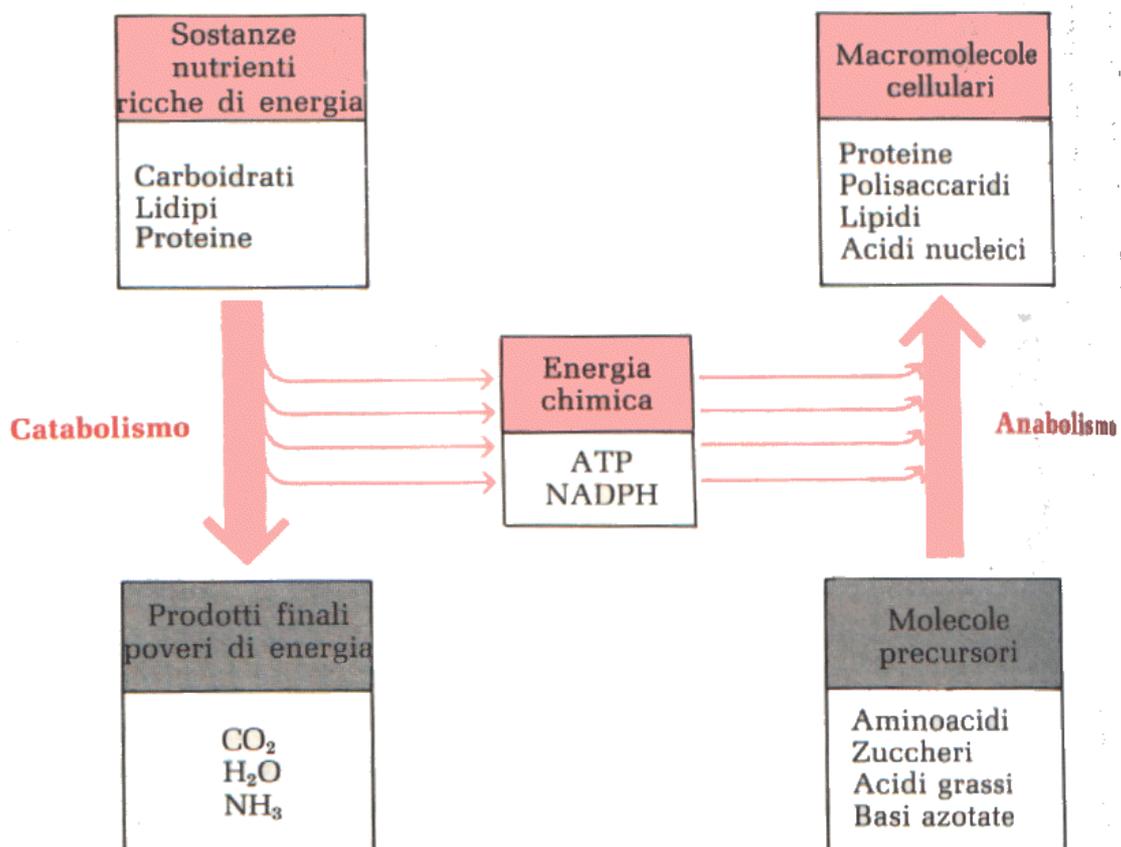
# Il pancreas endocrino

- Costituito dalle **isole di Langerhans** del pancreas
- gli ormoni pancreatici sono secreti in sinusoidi che si raccolgono nella vena porta epatica
- le azioni degli ormoni pancreatici si esplicano a livello di metabolismo generale
- Contiene quattro tipi principali di cellule secernenti ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ , ) che producono glucagone, insulina, somatostatina e polipeptide pancreatico
- la secrezione degli ormoni pancreatici è regolata dalle concentrazioni ematiche di glucosio e aminoacidi, e modulata da ormoni locali (ex. GIP)
- il glucosio stimola la secrezione di insulina e inibisce quella di glucagone, mentre gli aminoacidi stimolano entrambi

# Metabolismo

Il metabolismo è l'insieme delle reazioni fisico-chimiche che intervengono :

- 1 nella produzione di energia a partire da substrati endogeni ed esogeni;
  - 2 nella sintesi e degradazione di componenti tissutali;
  - 3 nell'eliminazione dei prodotti terminali.
- Le reazioni metaboliche avvengono **sempre**, ma la loro velocità può venire regolata da fattori ormonali



# Metabolismo basale

spesa energetica minima dell'organismo a riposo dovuta alla somma di:

- Movimenti respiratori
- Circolazione
- Conduzione nervosa
- Dispersione obbligatoria di calore
- Mantenimento gradienti elettrochimici (la pompa Na/K richiede il 30% della spesa metabolica basale)

Il M.B. è direttamente correlato alla massa ed alla superficie corporea, in ragione di circa 20-25 kcal/die\*kg

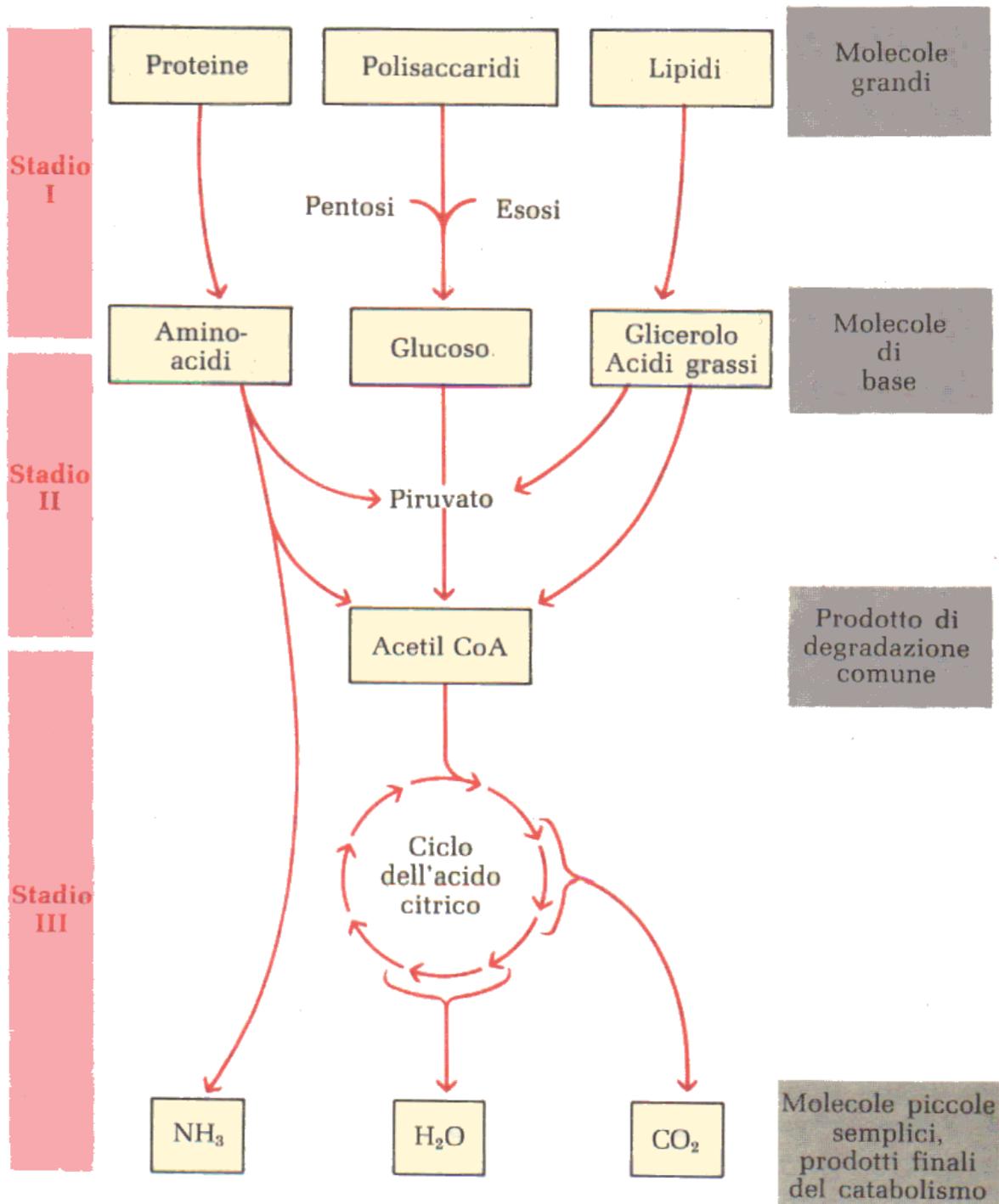
# Variazioni del metabolismo

- Alcuni tessuti possono modificare drammaticamente il proprio metabolismo, mentre altri devono mantenere un funzionamento più o meno costante
- I tessuti che modificano maggiormente il proprio metabolismo sono i tessuti di deposito (fegato, tessuto adiposo) e il muscolo scheletrico
- I tessuti che devono mantenere un'attività metabolica pressochè costante sono il tessuto nervoso e quello cardiaco
- I rimanenti tessuti possono variare il proprio metabolismo in situazioni particolari (ex. Ghiandole endocrine in seguito a stimolazione con ormoni trofici)

# Disponibilità energetica

- L'energia derivata dagli alimenti deve essere convertita in ATP o NADPH per essere utilizzata
- Alcuni tessuti sono in grado di utilizzare tutte le sostanze energetiche (ex. rene, muscolo)
- Altri tessuti possono utilizzare soltanto alcune sostanze energetiche (ex. Il tessuto nervoso utilizza solo glucosio)
- L'energia introdotta con l'alimentazione viene immagazzinata sotto forma di trigliceridi e glicogeno
- zuccheri, aminoacidi e lipidi possono essere interconvertiti tra loro
- le reazioni di interconversione avvengono per la maggior parte a livello epatico

# Catabolismo



# Regolazione ormonale

Gli ormoni che regolano il metabolismo sono:

- insulina
- glucagone
- adrenalina
- glucocorticoidi
- ormoni tiroidei
- GH

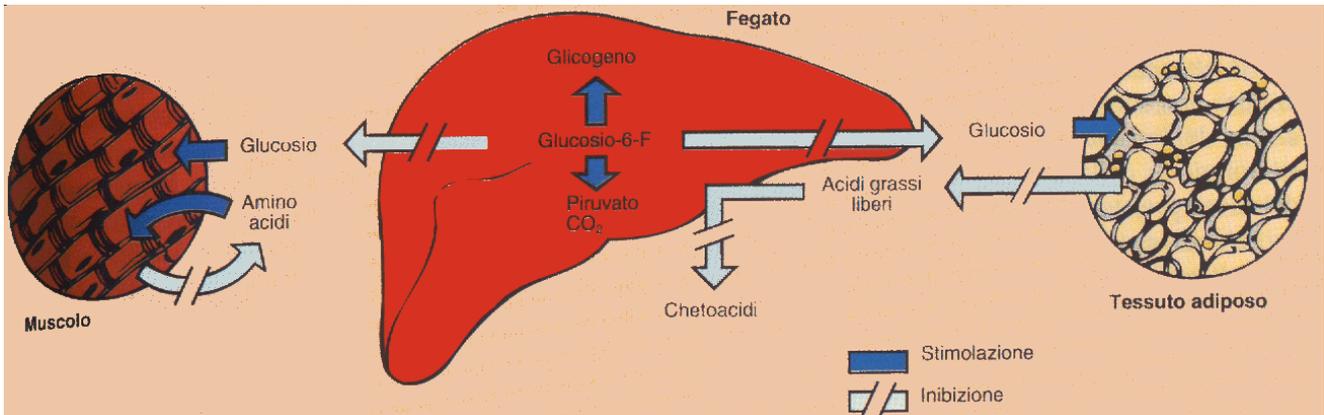
La secrezione di questi ormoni viene regolata da:

- stato di nutrizione
- fase di crescita
- attività fisica
- fattori nervosi (stress)
- gravidanza

# Metabolismo postprandiale

- Dopo un pasto, si ha un eccesso di sostanze nutritive (monosaccaridi, aminoacidi, acidi grassi) a livello plasmatico
- il glucosio assorbito dall'intestino viene convertito in glicogeno a livello epatico e muscolare
- i trigliceridi presenti nei chilomicroni vengono parzialmente idrolizzati ad acidi grassi e monogliceridi e captati dalle cellule adipose
- gli aminoacidi entrano nelle cellule e vengono utilizzati per la sintesi proteica

# Insulina



L'insulina viene secreta in risposta all'aumento della glicemia e stimola l'ingresso di glucosio nei tessuti (azione ipoglicemizzante)

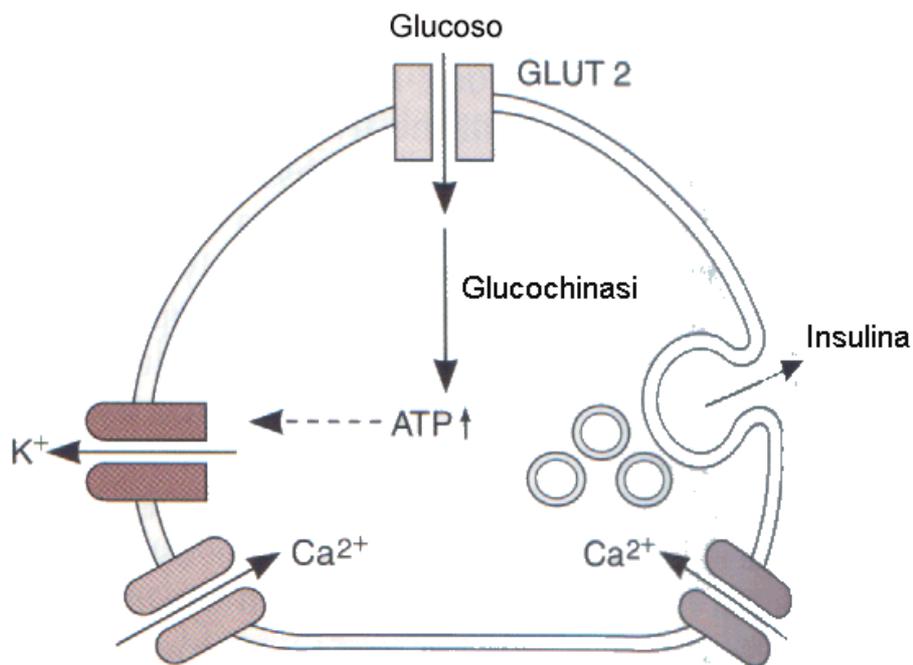
A livello epatico e muscolare, favorisce il deposito di glicogeno

A livello del tessuto adiposo, favorisce il deposito di trigliceridi

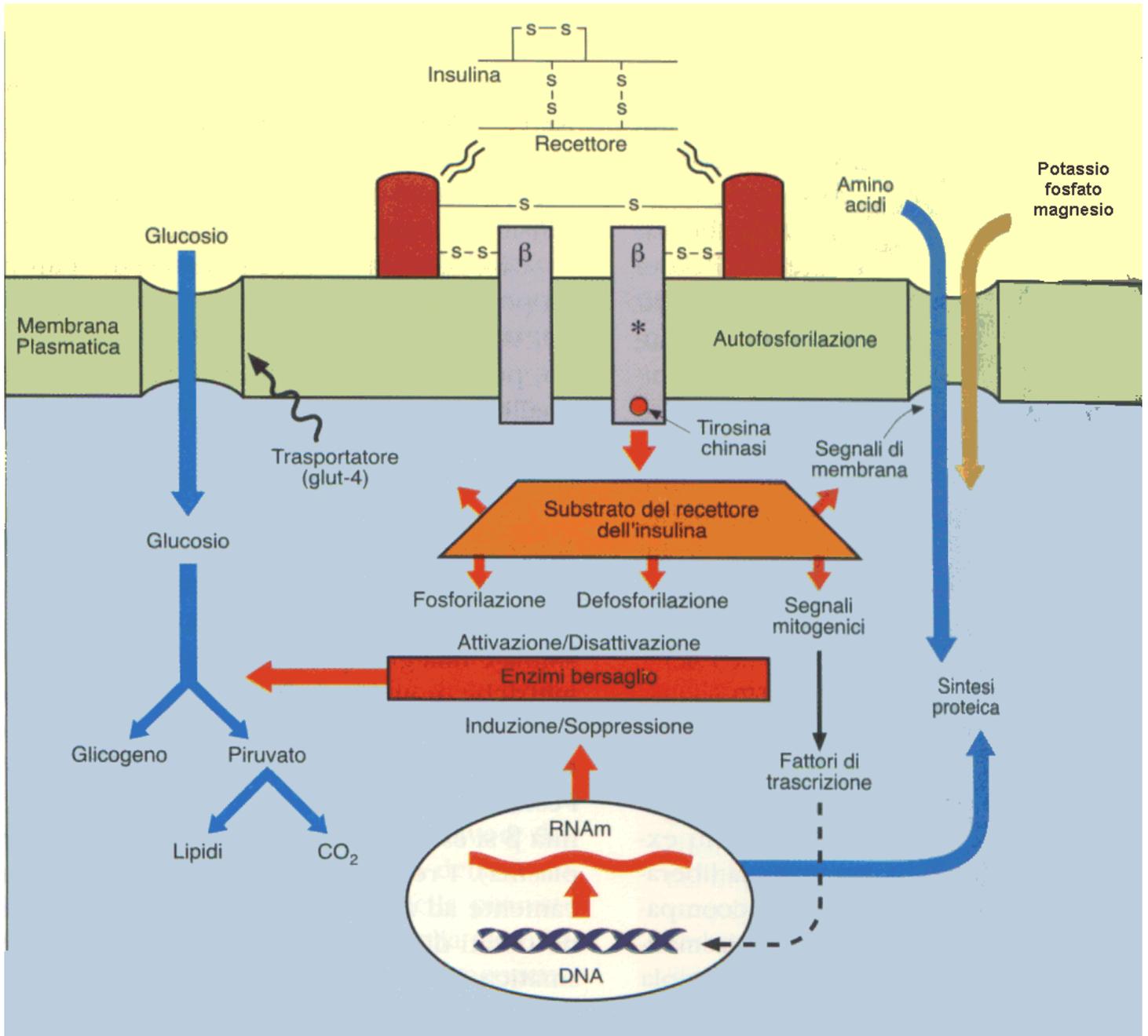
la diminuzione della glicemia conseguente all'azione dell'insulina ne inibisce la secrezione

# Secrezione di insulina

- Il glucosio plasmatico entra nelle cellule  $\beta$  ed aumenta la concentrazione di ATP nel citoplasma
- L'ATP inibisce una classe di canali selettivi per il K, depolarizzando la cellula
- La depolarizzazione apre canali voltaggio-sensibili per il Ca
- L'aumento citoplasmatico di Ca induce la liberazione di insulina



# Effetti dell'insulina



# Diabete mellito

- La ipoproduzione di insulina o la mancanza dei suoi recettori provoca una condizione detta **diabete mellito**, che provoca forte iperglicemia ( $>180$  mg/100 ml) con conseguente poliuria, polidipsia e ipotensione
- l'ingresso di glucosio negli adipociti è inibito mentre la lipolisi aumenta, provocando dimagrimento, iperlipemia e chetosi
- la glicogenosintesi è inibita, provocando minore resistenza alla fatica muscolare e al digiuno
- l'ingresso di aminoacidi nelle cellule è difficoltoso, provocando diminuzione della massa corporea magra
- l'eliminazione del K dal plasma è ridotta, provocando iperkaliemia
- nei casi gravi, la chetosi provoca acidosi anche fatale

# Forme diabetiche

- ***Diabete di tipo I*** - dovuto a carenza primaria di insulina a causa della distruzione delle cellule  $\beta$  (ex. per attacco autoimmune o esposizione ad agenti diabetogeni). Detto anche *diabete magro* o *giovanile*
- ***Diabete di tipo II*** - dovuto a scarsa risposta tissutale all'insulina. Insorge solitamente in età adulta ed è spesso favorito dall'iperalimentazione (viene infatti detto anche *diabete grasso* o *florido*). Meno grave del tipo I.
- Altri tipi di diabete (ex. conseguente a iperproduzione di GH)

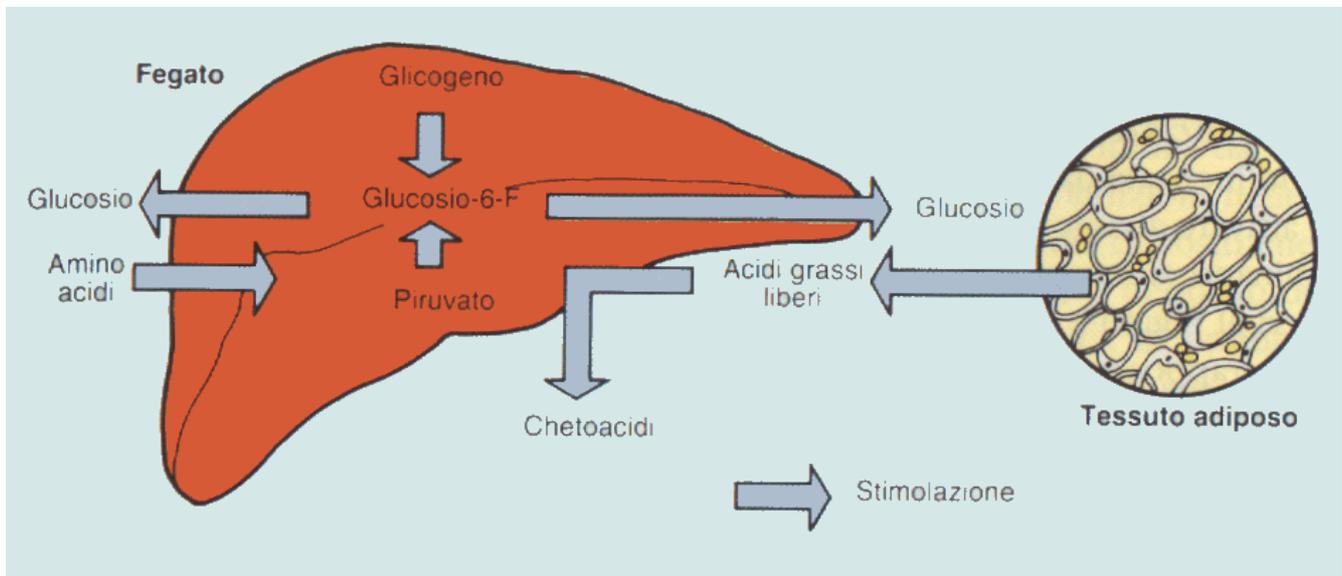
# Iperinsulinismo

- Solitamente dovuto a tumore delle cellule  $\beta$  (insulinoma)
- provoca crisi ipoglicemiche (sudore freddo per attivazione ortosimpatica, perdita di coscienza, coma ipoglicemico)
- i sintomi scompaiono con la somministrazione di glucosio

# Digiuno

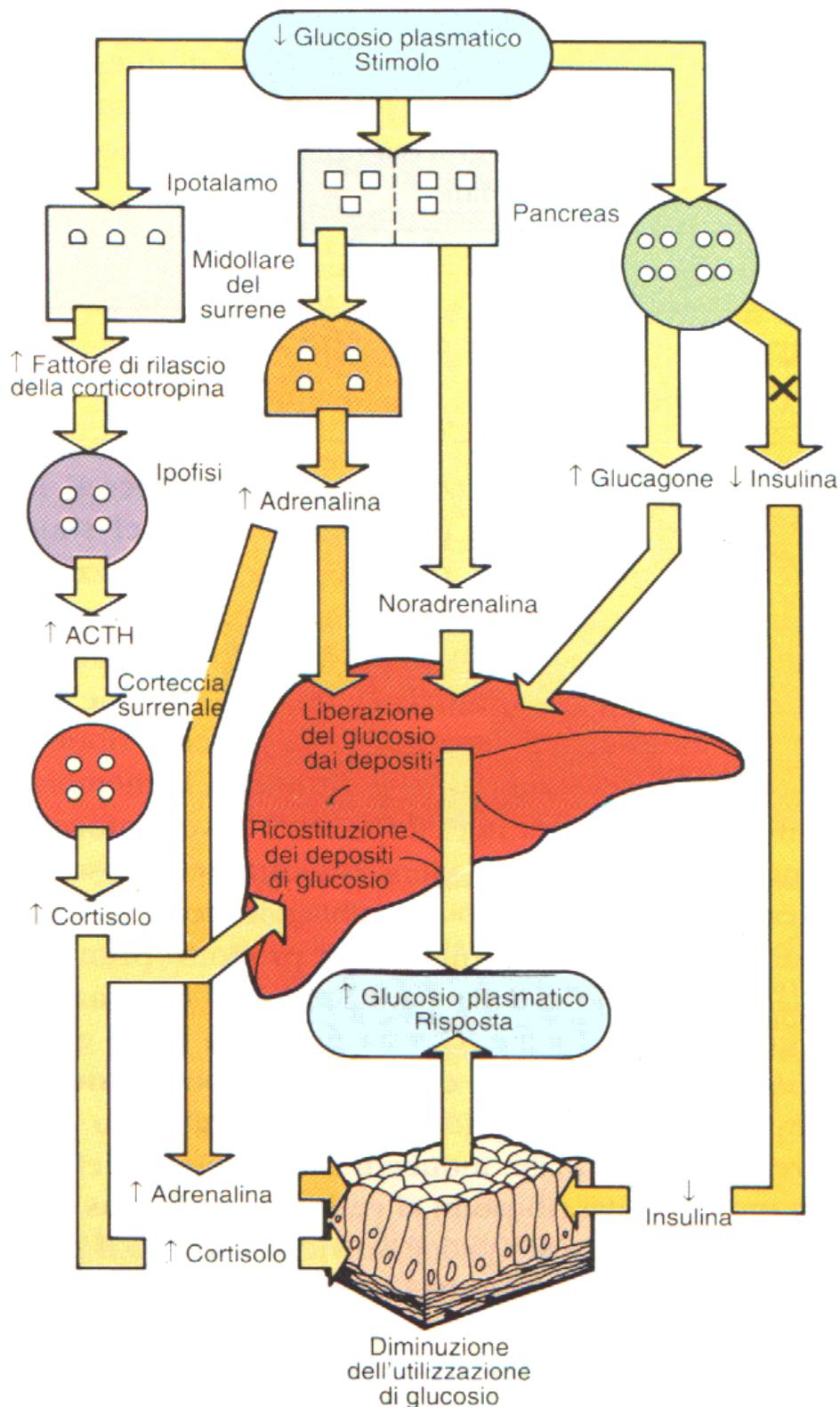
- Nel digiuno breve (<12 ore), vengono mobilizzate le riserve di glicogeno epatiche
- Nel digiuno prolungato, le riserve di glicogeno si esauriscono, e i tessuti (tranne quello nervoso!) utilizzano i lipidi come fonte primaria di energia, riducendo l'ingresso cellulare di glucoso e aminoacidi
- a livello epatico aumenta il catabolismo proteico, e gli aminoacidi prodotti vengono deaminati e utilizzati per la neoglucogenesi
- il tessuto adiposo mobilizza le sue riserve lipidiche che vengono rese disponibili in forma di corpi chetonici
- Nel digiuno più prolungato (>2-3 giorni) il metabolismo generale rallenta

# Glucagone



- Il glucagone viene secreto in risposta alla diminuzione della glicemia
- A livello epatico si ha liberazione di glucosio dal glicogeno
- A livello del tessuto adiposo, si ha liberazione di acidi grassi
- Gli effetti del glucagone sono simili (sebbene più limitati come tessuti bersaglio) a quelli dell'adrenalina

# Risposta all'ipoglicemia



# Somatostatina

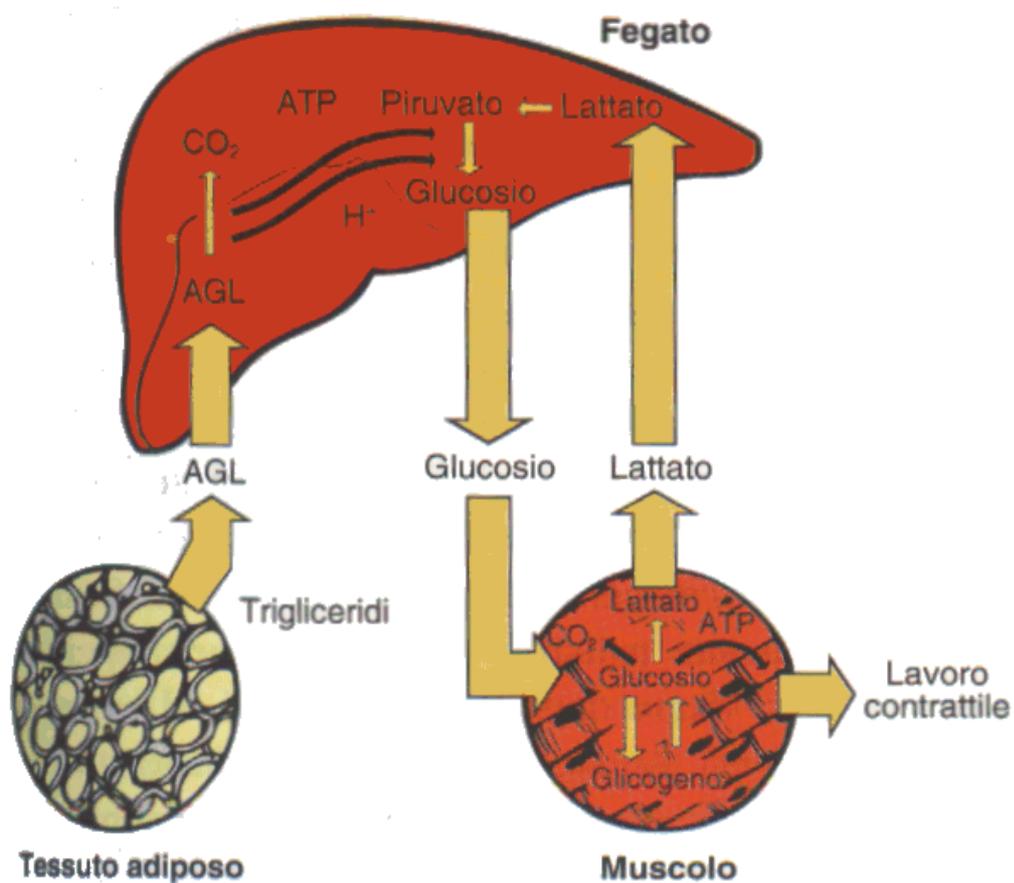
- La presenza di elevate concentrazioni di glucosio, aminoacidi e acidi grassi nel plasma sanguigno induce la secrezione di somatostatina dalle cellule  $\delta$
- La somatostatina inibisce la secrezione di glucagone, GH ed insulina, e anche la secrezione e la motilità del sistema gastrointestinale
- L'effetto finale è la riduzione dell'assorbimento intestinale e l'inibizione dei processi anabolici
- effetti simili (soprattutto inibizione dell'assorbimento) sono esercitati dal polipeptide pancreatico, prodotto dalle cellule  $\varphi$

# Attività muscolare

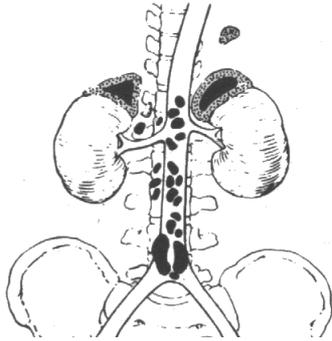
- A riposo i muscoli scheletrici utilizzano acidi grassi e corpi chetonici
- in attività moderata (aerobica) utilizzano anche il glucosio ematico
- in attività intensa utilizzano le proprie riserve di glicogeno, ossidando il glucosio a lattato (attività anaerobica) nel caso di sforzi rapidissimi (es. scatti di corsa)
- in attività intensa prolungata (aerobica) utilizzano acidi grassi

# Attività muscolare anaerobica

- Nell'attività anaerobica, il muscolo può ricavare ATP dalla glicolisi in assenza di  $O_2$
- Il prodotto di tale reazione è l'acido lattico, che viene riconvertito in glucosio a livello epatico in presenza di  $O_2$



# Il surrene



		FATTORI CHE AGISCONO SULLA GHIANDOLA		ORMONI SECRETI
Corteccia del surrene		L'ACTH e l'angiotensina stimolano la sintesi dell'	<p>Zona glomerulare</p> <p>Sinusoidi</p>	Aldosterone
		L'ACTH stimola la sintesi dei	<p>Zona fasciculata</p>	Glucocorticoidi Desossicorticosteroidi 17-Chetosteroidi (ormoni sessuali)
		L'ACTH stimola la sintesi dei	<p>Zona reticolare</p>	Glucocorticoidi? 17-Chetosteroidi (ormoni sessuali)
Midolla del surrene		Le fibre pregangliari provocano la liberazione di	<p>Midolla</p> <p>Cellule cromaffini</p> <p>Capillari</p> <p>Cellula nervosa gangliare</p>	Adrenalina Noradrenalina

# La midollare del surrene

- Rappresenta un ganglio ortosimpatico modificato
- Risposta sistemica a stimoli nervosi
- riceve afferenze pregangliari
- secerne catecolamine (nell'uomo principalmente adrenalina)
- prodotti di secrezione secondari sono ATP, cromogranine e oppioidi
- la sintesi di catecolamine viene stimolata dagli ormoni della corticale (aumento dell'espressione degli enzimi sintetici), dall'ipoglicemia, dal freddo

# Effetti dell'adrenalina

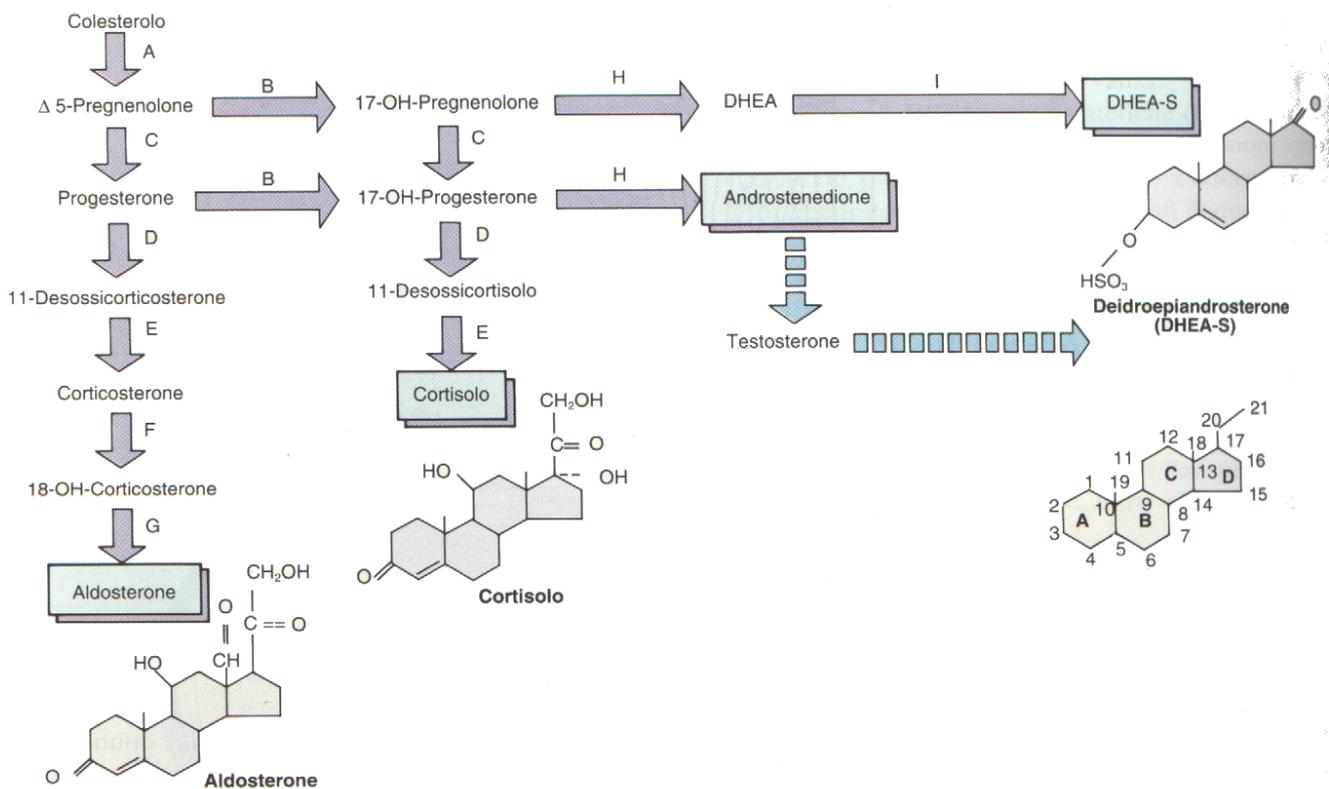
- Aumentata glicogenolisi e lipolisi
- Vasocostrizione periferica
- Vasocostrizione splancnica
- Vasodilatazione nei distretti epatico e muscolare
- Aumento della frequenza e della forza di contrazione cardiaca
- Aumento del metabolismo
- Dilatazione bronchiolare
- Aumento della vigilanza

# La corticale del surrene

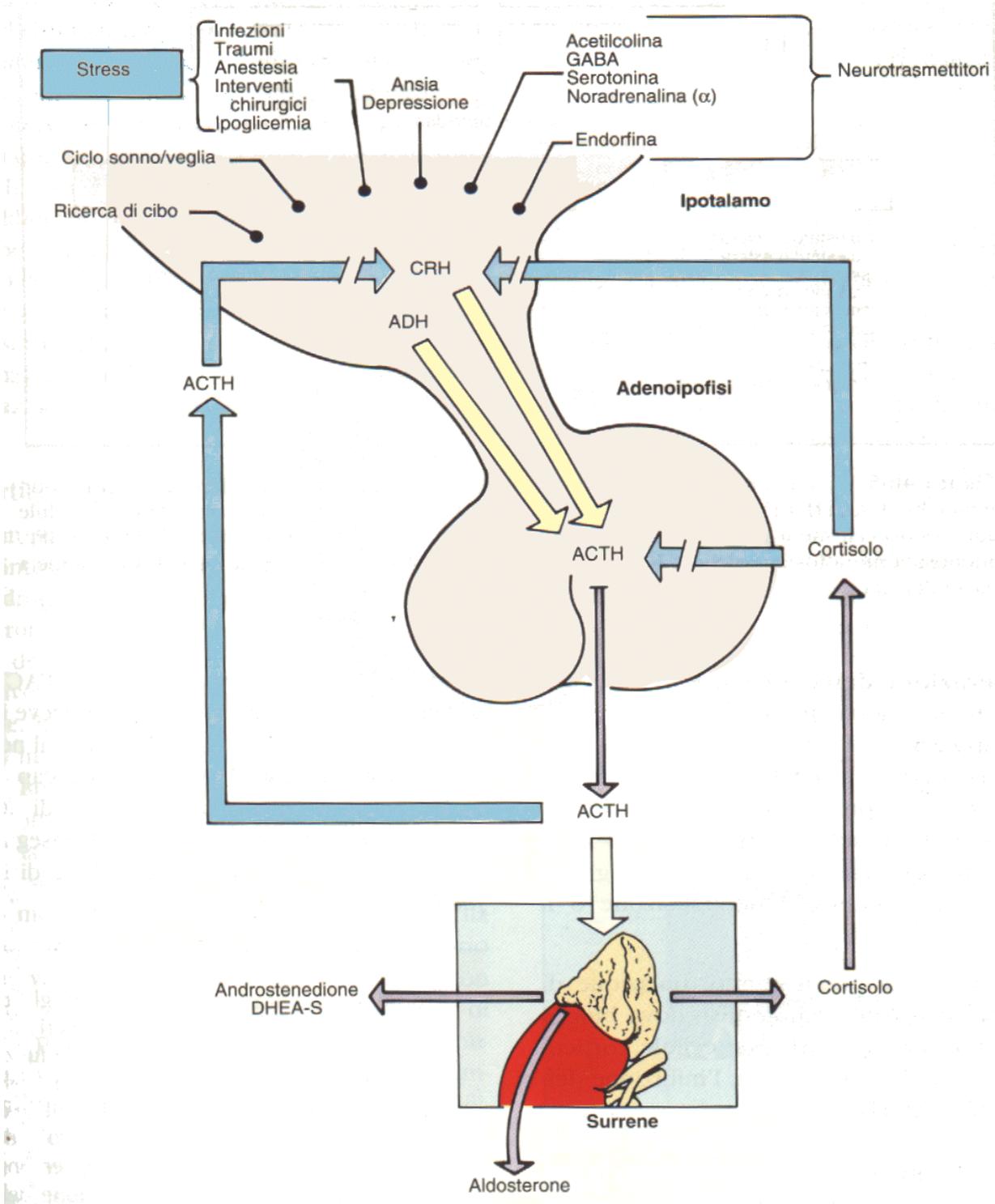
- La corticale del surrene è composta da tre zone: **glomerulare**, **fascicolata** e **reticolare**
- Le zone glomerulare e fascicolata (che secernono **glucocorticoidi** e **androgeni**) sono sotto il controllo del sistema ipofisi-ipotalamo
- La zona reticolare (che secreta **mineralcorticoidi**) è sotto il controllo dell'angiotensina II

# Steroidi

- Tutti gli steroidi derivano dal colesterolo
- Non esistono depositi intracellulari
- Vengono trasportati nel plasma da proteine carrier
- nella corteccia surrenale vengono prodotti il mineralcorticoide **aldosterone**, i glucocorticoidi **cortisolo** e **corticosterone**, e gli androgeni **androstenedione** e **diidroepiandrosterone**



# Risposta allo stress



# Azioni del cortisolo

- Azione permissiva: non produce direttamente un effetto ma è necessario per l'azione di altri ormoni
- Azione glucocorticoide: stimola la conversione delle proteine in glucosio e la glicogenosintesi
- Stimola o permette la stimolazione della trascrizione dei geni per gli enzimi delle vie del catabolismo proteico e glicogenosintesi
- Necessario per la sopravvivenza nel digiuno prolungato (>12-15 ore) per la neoglucogenesi
- Stimola la lipogenesi a livello di alcuni distretti
- moderata vasocostrizione,
- effetto antiinfiammatorio (inibizione della fosfolipasi A)

# Aldosterone

- Aumenta il riassorbimento di Na e l'escrezione di K e H
- A livello renale, aumenta l'espressione di un canale del Na nella membrana luminale e la funzionalità della pompa Na/K delle cellule del tubulo distale
- viene prodotto in risposta all'angiotensina II e ad aumenti di K plasmatici (anche, ma in misura minore, all'aumento di Na)
- aumenta in modo transiente in seguito ad aumenti di ACTH

# Regolazione della secrezione di aldosterone

