CAPITOLO

13

Il sistema endocrino

Basta una traccia di sostanza, portata dal sangue in ogni angolo del corpo, per cambiare il lavoro di milioni di cellule.

OBIETTIVI

1. Definire ormone, cellula bersaglio e recettore e classificare gli ormoni secondo la loro natura chimica.
2. Confrontare il meccanismo d'azione degli ormoni liposolubili e di quelli idrosolubili, spiegando il ruolo del cAMP e l'amplificazione del segnale.
3. Descrivere l'asse ipotalamo–ipofisi e prevedere con il feedback negativo gli effetti di un guasto lungo un asse.
4. Indicare la posizione, gli ormoni e gli effetti di tiroide, paratiroidi, surreni, pancreas endocrino ed epifisi.
5. Spiegare la regolazione della glicemia e le differenze fra diabete di tipo 1 e di tipo 2, con attenzione alla prevenzione.

INDICE DEL CAPITOLO

13.1 Gli ormoni e le ghiandole endocrine 2
13.2 Come agiscono gli ormoni 5
13.3 L'asse ipotalamo–ipofisi 8
13.4 Tiroide, paratiroidi e surreni 11
13.5 Il pancreas endocrino e la glicemia 13
13.6 Altri messaggeri: epifisi, timo, gonadi e organi non ghiandolari 17

Scienze naturali 4 · Parte V · Coordinamento e riproduzione, dall'uomo alle piante · versione 1.0
Capitolo 13: Il sistema endocrino · pagine 335–358 del volume completo · estratto per lo studio

Hai appena finito un compito in classe e il professore annuncia che, a sorpresa, interrogherà qualcuno. In pochi secondi il cuore accelera, il respiro si fa più rapido, le mani diventano fredde e sudate. Nessun nervo arriva a ogni vaso sanguigno della pelle o a ogni cellula del fegato: a coordinare tutte queste risposte, insieme al sistema nervoso, è una sostanza liberata nel sangue da due piccole ghiandole sopra i reni. È un *ormone*, l'adrenalina. Gli ormoni regolano la crescita, il metabolismo, la quantità di zucchero e di calcio nel sangue, il sonno e la riproduzione; le malattie che nascono quando qualcosa si inceppa, come il diabete, riguardano milioni di persone. In questo capitolo vedrai come funzionano questi messaggeri chimici, quali ghiandole li producono e come il corpo ne tiene sotto controllo la quantità.

13.1 Gli ormoni e le ghiandole endocrine

13.1.1 Messaggeri chimici portati dal sangue

Un **ormone** è una molecola segnale che una cellula libera nel sangue e che, trasportata in tutto il corpo, modifica l'attività di altre cellule, spesso lontane. L'insieme delle ghiandole e delle cellule che producono ormoni forma il **sistema endocrino**. Nel volume dello scorso anno hai distinto le ghiandole esocrine, che versano il loro prodotto attraverso un dotto, dalle ghiandole endocrine, che non hanno dotti e liberano gli ormoni direttamente nel sangue (*Scienze naturali 3*, cap. 14). Le prime sostanze riconosciute come ormoni sono state quelle prodotte dalla mucosa dell'intestino durante la digestione (vedi cap. 8).

> **COLLEGAMENTI**
>
> **Latino e Greco · Ormone.** La parola viene dal verbo greco ὁρμάω, «metto in moto», «eccito»: l'ormone è ciò che mette in moto una risposta in una cellula lontana.

Un ormone passa davanti a quasi tutte le cellule del corpo, ma agisce soltanto sulle sue **cellule bersaglio**, quelle che possiedono un *recettore* specifico per esso: una proteina che riconosce l'ormone per la sua forma e le sue cariche, come un enzima riconosce il substrato, e che, una volta legata, avvia la risposta della cellula. Una cellula senza il recettore non «sente» l'ormone, anche se è immersa nel sangue che lo contiene. Cellule diverse possono avere recettori diversi per lo stesso ormone, e rispondere in modi diversi: l'adrenalina, per esempio, fa contrarre la muscolatura di alcuni vasi sanguigni e rilasciare quella dei bronchi.

Gli ormoni agiscono a concentrazioni bassissime: nel plasma la maggior parte si trova a concentrazioni dell'ordine dei nanomoli per litro (10^{-9} mol/L) o anche meno. Una quantità così pic-

cola basta perché il legame con il recettore è molto specifico e perché, come vedrai, il segnale viene amplificato dentro la cellula.

13.1.2 Le ghiandole del corpo

Le principali ghiandole endocrine sono l'ipofisi e l'epifisi, nel cranio; la tiroide e le paratiroidi, nel collo; il timo, nel torace; i surreni, sopra i reni; le isole del pancreas; le gonadi, cioè ovaie e testicoli (Figura 13.1). Producono ormoni anche organi che non sono ghiandole: l'ipotalamo, una parte dell'encefalo; il cuore, il rene, lo stomaco e l'intestino; perfino il tessuto adiposo. L'elenco completo dei principali ormoni dell'uomo, con la loro origine e il loro effetto, è nella Tabella H.1 dell'appendice.

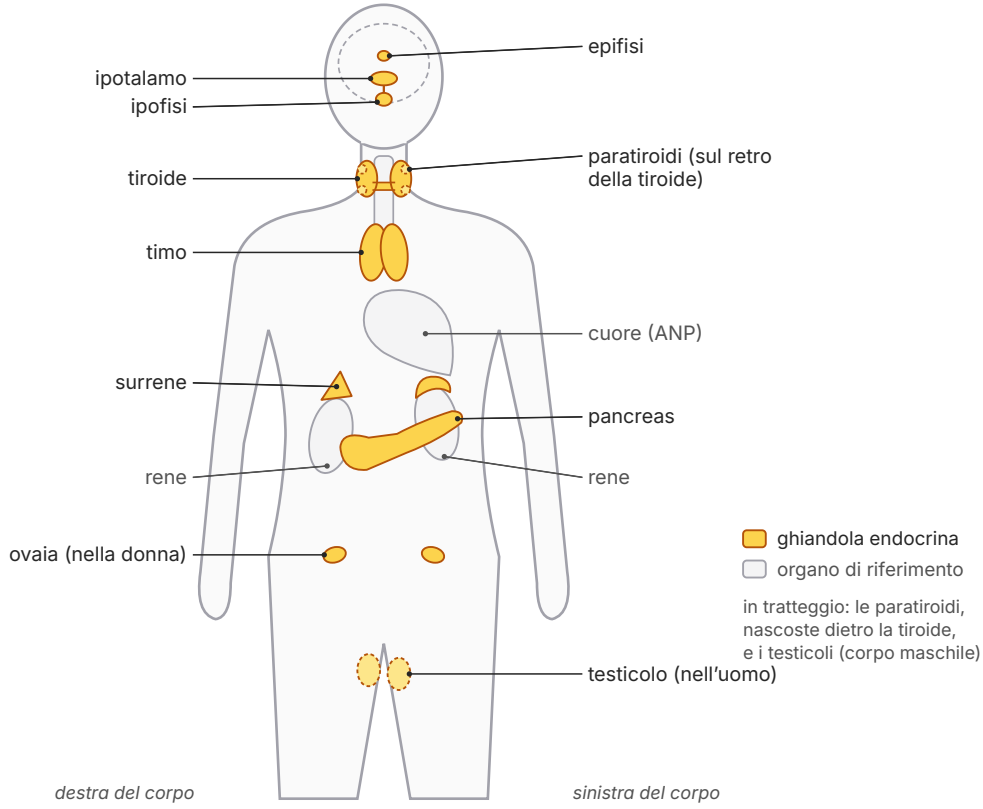


Figura 13.1 Le principali ghiandole endocrine dell'uomo (visione anteriore, schema non in scala: la destra del corpo è a sinistra di chi guarda). In grigio alcuni organi di riferimento, fra cui il cuore e il rene, che producono anch'essi ormoni. Le paratiroidi stanno sulla faccia posteriore della tiroide; i surreni sono due, uno sopra ciascun rene. Nel corpo femminile le gonadi sono le ovaie, nella pelvi; in quello maschile i testicoli, nello scroto.

ERRORE FREQUENTE

«Un ormone agisce su tutte le cellule che raggiunge». Il sangue porta l'ormone dappertutto, ma risponde soltanto la cellula che ha il recettore adatto. Il TSH, per esempio, circola in tutto il corpo ma agisce quasi solo sulla tiroide, perché il suo recettore si trova sulle cellule tiroidee. Alcuni ormoni, come gli ormoni tiroidei, hanno recettori in quasi tutte le cellule: ma è il recettore, non il sangue, a decidere chi risponde.

13.1.3 Tre classi chimiche

Gli ormoni si dividono in tre classi chimiche (Tabella 13.1), e la classe ne determina il comportamento: come viaggiano nel sangue, quanto durano e dove si trova il loro recettore.

- Gli **ormoni peptidici** (o proteici) sono catene di amminoacidi, da pochi a qualche centinaio: l'ADH e l'ossitocina ne hanno nove, l'insulina cinquantuno, divisi in due catene. Sono idrosolubili: si sciolgono nel plasma, ma non attraversano il doppio strato lipidico della membrana.
- Gli **ormoni steroidei** derivano dal colesterolo e hanno lo scheletro di quattro anelli tipico degli steroidi: il cortisolo, l'aldosterone, il testosterone, gli estrogeni. Sono liposolubili: attraversano la membrana, ma nel sangue viaggiano per lo più legati a proteine di trasporto.
- Gli *ormoni derivati da amminoacidi* sono piccole molecole ottenute modificando un singolo amminoacido: dalla tirosina derivano l'adrenalina, la noradrenalina e gli ormoni tiroidei, dal triptofano la melatonina. L'adrenalina è idrosolubile; gli ormoni tiroidei, invece, si comportano come gli steroidi.

Tabella 13.1 Le classi chimiche degli ormoni.

	peptidici	steroidei	derivati da amminoacidi
origine	catene di amminoacidi, sintetizzate al ribosoma	colesterolo	tirosina o triptofano
solubilità	idrosolubili	liposolubili	adrenalina: idrosolubile; T_3, T_4: liposolubili
trasporto nel sangue	disciolti nel plasma	legati a proteine di trasporto	come la propria solubilità
recettore	sulla membrana	dentro la cellula	adrenalina: membrana; T_3, T_4: nucleo
esempi	insulina, glucagone, ADH, GH	cortisolo, aldosterone, estrogeni	adrenalina, tiroxina, melatonina

Nessun ormone resta in circolo per sempre: il fegato e i reni lo demoliscono o lo eliminano. La sua *emivita*, cioè il tempo in cui la concentrazione nel sangue si dimezza se la ghiandola smette di produrlo (il tempo di dimezzamento del cap. 4), va da pochi minuti per molti ormoni peptidici a circa una settimana per la tiroxina, protetta dalle proteine di trasporto. Per questo la quantità di un ormone nel sangue dipende in ogni momento dall'equilibrio fra quanto ne viene secreto e quanto ne viene eliminato: la ghiandola deve produrlo di continuo, e può cambiare in fretta il segnale aumentando o riducendo la secrezione.

13.2 Come agiscono gli ormoni

Quando un ormone si lega al suo recettore, la cellula bersaglio cambia attività: può produrre nuove proteine, attivare o spegnere enzimi che già possiede, aprire canali della membrana, secernere qualcosa. Il modo in cui il messaggio entra nella cellula dipende soprattutto dalla solubilità dell'ormone (Figura 13.2).

13.2.1 Ormoni liposolubili: recettori dentro la cellula

Gli ormoni steroidei e gli ormoni tiroidei si staccano dalla proteina di trasporto, attraversano la membrana plasmatica e si legano a un recettore che si trova nel citoplasma o direttamente nel nucleo. Il complesso ormone–recettore si lega a tratti precisi del DNA e funziona come un fattore di trascrizione (*Scienze naturali 3*, cap. 13): accende o spegne la trascrizione di alcuni geni. La cellula comincia così a produrre proteine nuove, per esempio enzimi, oppure smette di produrne altre.

Questa via è lenta: fra l'arrivo dell'ormone e l'effetto passano ore, il tempo che serve per trascrivere i geni, tradurre gli mRNA e accumulare le nuove proteine. In compenso l'effetto dura a lungo, perché le proteine prodotte restano nella cellula anche dopo che l'ormone se n'è andato.

13.2.2 Ormoni idrosolubili: il secondo messaggero

Gli ormoni peptidici e l'adrenalina non possono entrare nella cellula: si legano a un recettore della membrana plasmatica, che attraversa il doppio strato lipidico e cambia forma quando l'ormone si lega dal lato esterno. Il messaggio passa così all'interno, dove viene ripreso da una piccola molecola, il **secondo messaggero** (l'ormone è il primo).

Il secondo messaggero meglio conosciuto è l'**AMP ciclico** (cAMP). Quando l'ormone si lega, il recettore attiva sul lato interno della membrana una *proteina G*, che a sua volta attiva un enzima di membrana, l'*adenilato ciclasi*. Questo enzima trasforma molte molecole di ATP in cAMP. Il cAMP attiva la *proteina chinasi A*, un enzima che aggiunge gruppi fosfato ad altre proteine, cioè le *fosforila*: un enzima fosforilato può diventare attivo oppure inattivo. Un altro enzima, la fosfodiesterasi, demolisce continuamente il cAMP, e così il segnale si spegne poco dopo che l'ormone si è staccato.

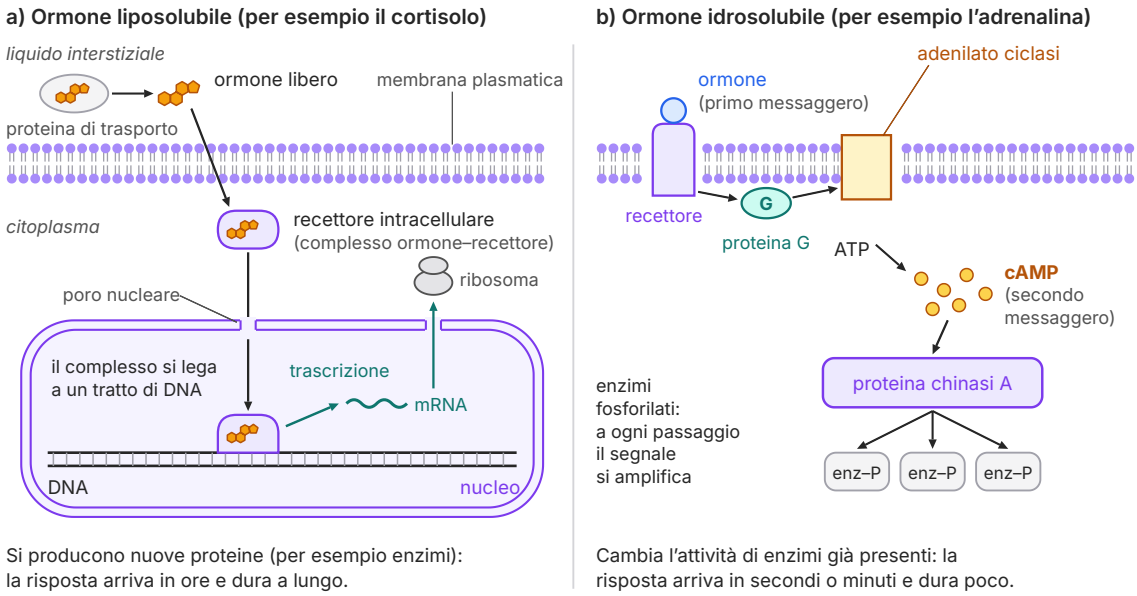


Figura 13.2 I due meccanismi d'azione degli ormoni (schema non in scala). a) Un ormone liposolubile attraversa la membrana, si lega a un recettore intracellulare e il complesso, nel nucleo, regola la trascrizione di alcuni geni. b) Un ormone idrosolubile si lega a un recettore di membrana; tramite la proteina G si attiva l'adenilato ciclasi, che produce cAMP; il cAMP attiva la proteina chinasi A, che fosforila molti enzimi.

Il meccanismo fu chiarito da Earl Sutherland, che studiava come l'adrenalina fa liberare glucosio dalle cellule del fegato: scoprì che l'ormone non entra nella cellula, ma fa produrre al suo interno il cAMP. Per queste ricerche ricevette il premio Nobel per la fisiologia o la medicina nel 1971.

Ogni passaggio della catena moltiplica il segnale: un recettore attiva molte proteine G, ogni adenilato ciclasi produce molte molecole di cAMP, ogni chinasi fosforila molti enzimi, ogni enzima trasforma molte molecole di substrato. È l'*amplificazione del segnale*, e spiega perché poche molecole di ormone bastano a cambiare il comportamento di una cellula intera. La risposta arriva in secondi o minuti, perché la cellula non deve produrre nulla di nuovo: modifica enzimi che già possiede. Non tutti gli ormoni idrosolubili usano il cAMP: il recettore dell'insulina, per esempio, è esso stesso un enzima che fosforila altre proteine.

ESEMPIO SVOLTO

Quanto si amplifica il segnale?

Problema. Una sola molecola di adrenalina si lega a un recettore di una cellula del fegato. Supponi (valori di esempio) che il recettore attivi 10 proteine G; che ogni proteina G attivi un'adenilato ciclasi, la quale produce 100 molecole di cAMP al secondo per 10 secondi; che il cAMP così prodotto attivi 1 000 molecole di proteina chinasi A; che ogni chinasi fosforili e attivi 100 molecole di enzima, e che ogni enzima liberi 1 000 molecole di glucosio al secondo. Quante molecole di glucosio al secondo libera la cellula alla fine della catena?

Soluzione. Molecole di cAMP: $10 \times 100 \times 10 = 1{,}0 \times 10^4$. Enzimi attivati: $1\,000 \times 100 = 1{,}0 \times 10^5$. Glucosio liberato: $1{,}0 \times 10^5 \times 1\,000 = 1{,}0 \times 10^8$ molecole al secondo.

Commento. Da una molecola di ormone si arriva a cento milioni di molecole di prodotto al secondo. I numeri reali variano da cellula a cellula, ma il principio è questo: per ottenere una grande risposta servono pochissime molecole di ormone.

13.2.3 Due sistemi di comunicazione

Il sistema endocrino e il sistema nervoso (vedi cap. 14) coordinano insieme l'attività del corpo, ma in modo diverso (Tabella 13.2). Il segnale nervoso viaggia lungo i neuroni e passa da una cellula all'altra attraverso le sinapsi: è rapidissimo, breve e diretto a bersagli precisi. Il segnale endocrino viaggia nel sangue: è più lento, dura di più e raggiunge tutte le cellule che hanno il recettore, ovunque si trovino. Fra i due sistemi il confine non è netto: alcuni neuroni, le **cellule neurosecretrici**, liberano nel sangue ormoni invece di neurotrasmettitori; la noradrenalina è un neurotrasmettitore quando la libera un neurone, un ormone quando la liberano i surreni.

Tabella 13.2 Segnali nervosi e segnali endocrini a confronto.

	sistema nervoso	sistema endocrino
messaggero	neurotrasmettitore, liberato nella sinapsi	ormone, liberato nel sangue
via	assoni e sinapsi	circolazione sanguigna
bersagli	le cellule raggiunte da quel neurone	tutte le cellule con il recettore
velocità della risposta	millisecondi	da secondi a ore
durata della risposta	breve	da minuti a giorni
esempio	contrazione di un muscolo che solleva il piede	crescita delle ossa, regolazione della glicemia

IN SINTESI

Ormone liposolubile (steroidi, T_3, T_4) → recettore intracellulare → regolazione della trascrizione → nuove proteine: risposta lenta e duratura.

Ormone idrosolubile (peptidi, adrenalina) → recettore di membrana → proteina G → adenilato ciclasi → cAMP → proteina chinasi A → enzimi fosforilati: risposta rapida, amplificata, breve.

13.3 L'asse ipotalamo–ipofisi

13.3.1 Un ponte fra encefalo e ghiandole

L'**ipotalamo** è una piccola regione alla base dell'encefalo, sotto il talamo (vedi cap. 14). Controlla la temperatura corporea, la fame, la sete, il ritmo sonno–veglia e, attraverso l'ipofisi, gran parte del sistema endocrino. L'**ipofisi** è una ghiandola grande quanto un pisello, circa un centimetro, appesa all'ipotalamo con un sottile peduncolo e accolta in un incavo dell'osso sfenoide, la sella turcica. Ha due parti diverse per origine e funzione (Figura 13.3):

- la **neuroipofisi**, o lobo posteriore, è tessuto nervoso: contiene le terminazioni degli assoni di cellule neurosecretrici il cui corpo cellulare si trova nell'ipotalamo;
- l'**adenoipofisi**, o lobo anteriore, è tessuto ghiandolare: le sue cellule producono e secernono sei ormoni.

13.3.2 La neuroipofisi: ADH e ossitocina

La neuroipofisi non produce ormoni: li immagazzina e li libera. L'*ADH* (ormone antidiuretico, detto anche vasopressina) e l'*ossitocina* sono due peptidi di nove amminoacidi sintetizzati nei corpi cellulari di neuroni dell'ipotalamo; scendono lungo gli assoni del peduncolo e restano nelle terminazioni finché un impulso nervoso non li fa liberare nei capillari. L'ADH fa riassorbire acqua al rene e riduce il volume dell'urina (vedi cap. 12). L'ossitocina fa contrarre l'utero durante il parto, con il feedback positivo che conosci dal volume dello scorso anno, e fa uscire il latte dalla ghiandola mammaria durante l'allattamento (vedi cap. 15).

13.3.3 L'adenoipofisi e gli ormoni tropici

L'adenoipofisi secerne sei ormoni. Quattro sono **ormoni tropici**, cioè ormoni che hanno come bersaglio un'altra ghiandola endocrina e ne controllano la crescita e la secrezione: il *TSH* (ormone tireostimolante) agisce sulla tiroide; l'*ACTH* (ormone adrenocorticotropo) sulla corticale del surrene; l'*FSH* (ormone follicolo-stimolante) e l'*LH* (ormone luteinizzante) sulle gonadi (vedi cap. 15). Gli altri due agiscono direttamente sui tessuti. La *prolattina* stimola la produzione del latte. L'*ormone della crescita* (GH, o somatotropina) stimola la sintesi delle proteine e la crescita

delle ossa e dei muscoli, in parte direttamente e in parte facendo produrre al fegato altri fattori di crescita; aumenta anche la glicemia e l'uso dei grassi come fonte di energia.

Se l'ipofisi produce troppo GH durante l'infanzia, quando le cartilagini di accrescimento delle ossa lunghe sono ancora attive, si ha il *gigantismo*; se l'eccesso compare nell'adulto, quando le ossa non possono più allungarsi, si ingrossano le ossa delle mani, dei piedi e del viso (*acromegalia*). Un difetto di GH nell'infanzia rallenta la crescita (*nanismo ipofisario*), e oggi si può curare con GH prodotto in laboratorio.

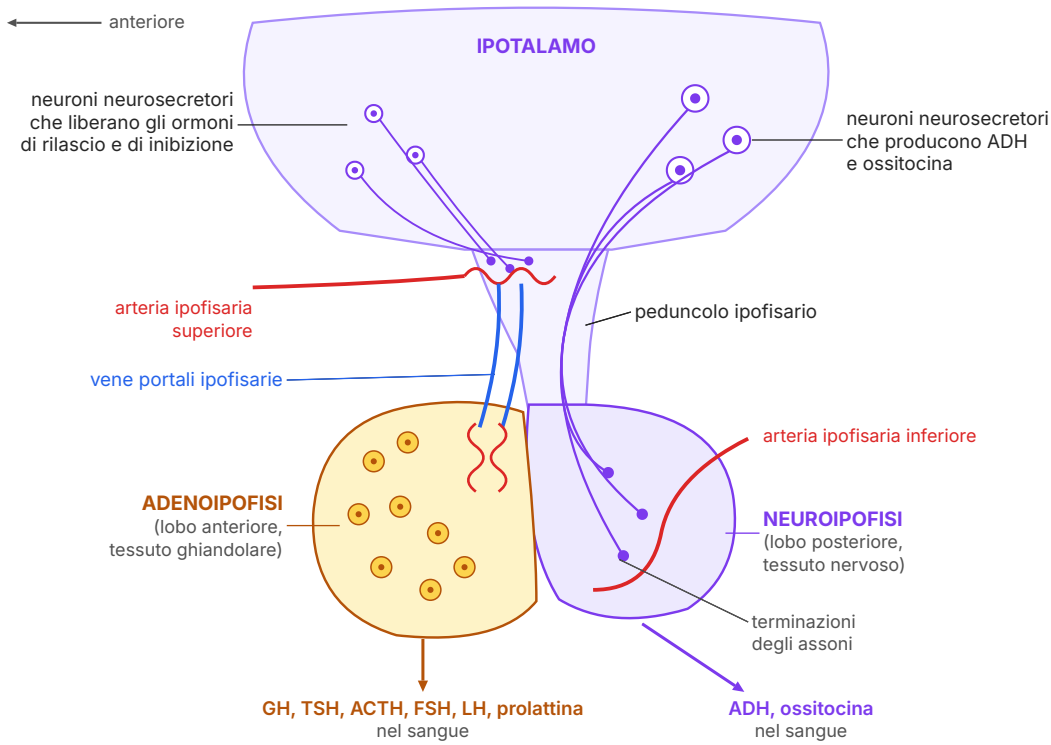


Figura 13.3 L'ipotalamo e l'ipofisi in sezione sagittale (schema non in scala; la parte anteriore è a sinistra). Le cellule neurosecretrici di destra producono ADH e ossitocina e li liberano nel sangue dalle terminazioni dei loro assoni, nella neuroipofisi. Quelle di sinistra liberano gli ormoni di rilascio e di inibizione in una prima rete di capillari, alla base dell'ipotalamo; le vene portali ipofisarie li portano a una seconda rete di capillari nell'adenoipofisi, le cui cellule rispondono secernendo i propri ormoni.

Chi decide quando l'adenoipofisi deve secernere? Ancora l'ipotalamo. Alcune sue cellule neurosecretrici liberano gli **ormoni di rilascio** e gli ormoni di inibizione, che stimolano o frenano la secrezione dell'adenoipofisi: per esempio il TRH (ormone di rilascio della tireotropina) fa liberare TSH, il CRH fa liberare ACTH, il GnRH fa liberare FSH e LH; la somatostatina frena la liberazione di GH e la dopamina quella di prolattina. Questi ormoni non entrano nella circolazione generale: raggiungono l'adenoipofisi attraverso il **sistema portale ipofisario**, una rete di capil-

lari alla base dell'ipotalamo collegata da piccole vene a una seconda rete di capillari nell'adenoipofisi. Così arrivano subito, e molto concentrati, alle cellule che devono controllare.

13.3.4 Il feedback negativo lungo un asse

DA RICORDARE

Richiamo. In un circuito a *feedback negativo* la risposta contrasta lo stimolo che l'ha provocata e riporta una grandezza verso il suo valore di riferimento, come nella termoregolazione (*Scienze naturali 3*, cap. 14).

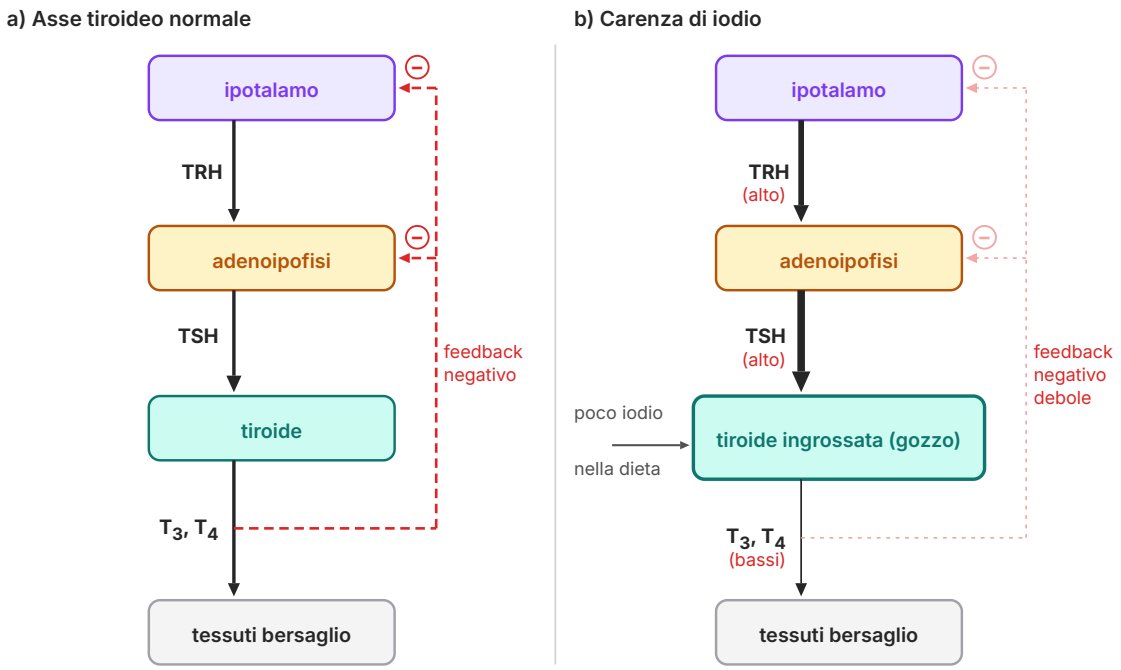


Figura 13.4 Il feedback negativo nell'asse ipotalamo–ipofisi–tiroide (schema). a) Gli ormoni tiroidei T_3 e T_4 frenano la secrezione di TRH e di TSH (frecce tratteggiate con il segno –). b) Con poco iodio nella dieta la tiroide produce pochi ormoni: il freno si indebolisce, TRH e TSH aumentano e stimolano a lungo la tiroide, che si ingrossa (gozzo).

Ipotalamo, adenoipofisi e una ghiandola bersaglio formano un *asse*, una catena di tre ormoni in cui ciascuno stimola la secrezione del successivo. Nell'asse tiroideo il TRH fa liberare TSH, il TSH fa liberare gli ormoni tiroidei T_3 e T_4 (Figura 13.4). Gli ormoni tiroidei, oltre ad agire sui tessuti, frenano sia l'ipotalamo sia l'adenoipofisi: se nel sangue ce ne sono troppi, si riduce la secrezione di TRH e di TSH, e la tiroide ne produce meno; se ce ne sono troppo pochi, il freno si allenta, TRH e TSH aumentano e la tiroide è stimolata. Il prodotto finale controlla così la pro-

pria produzione, e la sua concentrazione nel sangue resta quasi costante. Lo stesso schema vale per l'asse del cortisolo (CRH → ACTH → cortisolo) e per quello delle gonadi (vedi cap. 15).

ESEMPIO SVOLTO

Prevedere gli effetti lungo un asse

Problema. Una malattia autoimmune distrugge a poco a poco le cellule della tiroide. Come cambiano nel sangue, rispetto al normale, la concentrazione di T_4 e quella di TSH?

Soluzione. 1) Il guasto è nella tiroide, l'ultima ghiandola dell'asse: le cellule rimaste producono meno T_4, che diminuisce. 2) Con meno T_4 si allenta il feedback negativo sull'ipotalamo e sull'adenoipofisi. 3) L'adenoipofisi, frenata di meno, secerne più TSH. Risultato: T_4 basso e TSH alto.

Metodo. Individua dove si trova il guasto; segui la catena verso il basso (che cosa succede al prodotto finale) e poi verso l'alto lungo il feedback (che cosa succede agli ormoni che lo controllano). Se invece il guasto fosse nell'ipofisi, che produce poco TSH, sarebbero bassi sia il TSH sia il T_4: il medico confronta i due valori proprio per capire dov'è il problema.

13.4 Tiroide, paratiroidi e surreni

13.4.1 La tiroide e lo iodio

La *tiroide* si trova nel collo, davanti alla trachea e sotto la laringe: ha due lobi uniti da un ponte sottile, l'istmo. È formata da migliaia di piccole sfere cave, i *follicoli*, rivestite da un epitelio che produce una proteina, la tireoglobulina, e la immagazzina all'interno. Le cellule dei follicoli captano dal sangue lo iodio introdotto con l'alimentazione e lo legano agli amminoacidi tirosina della tireoglobulina; dalla proteina si staccano poi i due ormoni tiroidei, la **tiroxina** (T_4, con quattro atomi di iodio) e la *triiodotironina* (T_3, con tre). La tiroide secerne soprattutto T_4, che nei tessuti viene in gran parte trasformata in T_3, la forma più attiva.

Gli ormoni tiroidei agiscono su quasi tutte le cellule del corpo. Aumentano il *metabolismo basale*, cioè il consumo di energia a riposo, e con esso la produzione di calore; sostengono la crescita e, prima e subito dopo la nascita, lo sviluppo del sistema nervoso. Se ne sono prodotti troppo pochi (*ipotiroidismo*) compaiono stanchezza, sensibilità al freddo, rallentamento; se ne sono prodotti troppi (*ipertiroidismo*) battito accelerato, calore, nervosismo, dimagrimento. Le cause più frequenti nei Paesi in cui lo iodio non manca sono malattie autoimmuni (vedi cap. 11): la tiroidite di Hashimoto porta all'ipotiroidismo, il morbo di Basedow-Graves all'ipertiroidismo. Un neonato senza ormoni tiroidei subirebbe danni gravi e permanenti allo sviluppo; per questo in Italia tutti i neonati sono sottoposti a uno screening, con una goccia di sangue prelevata dal tallone, che permette di iniziare subito la cura.

Quando nella dieta manca lo iodio, la tiroide non riesce a produrre abbastanza ormoni. Il feedback negativo si indebolisce, il TSH resta alto e stimola di continuo la ghiandola, che si in-

grossa: è il **gozzo** (Figura 13.4, b). In passato il gozzo era frequente nelle valli alpine e in molte zone interne, lontane dal mare, dove l'acqua e i cibi contengono poco iodio.

COLLEGAMENTI

Educazione alla salute · Lo iodio e il sale iodato. Il modo più semplice per non avere carenza di iodio è usare sale arricchito di iodio. In Italia la legge 21 marzo 2005, n. 55, prevede che il sale iodato, con circa 30 mg di iodio per kilogrammo di sale, sia sempre in vendita nei negozi, dove il sale comune si vende solo su richiesta, e sia messo a disposizione anche nella ristorazione collettiva. Il messaggio delle campagne di prevenzione è «meno sale, ma iodato»: il sale va comunque usato con moderazione, perché un eccesso aumenta la pressione arteriosa (vedi cap. 10). Lo iodio è particolarmente importante durante la gravidanza e l'allattamento, quando il cervello del bambino si sta formando.

13.4.2 Il calcio nel sangue: paratiroidi e calcitonina

Il calcio non serve solo alle ossa: gli ioni Ca^{2+} sono necessari per la contrazione dei muscoli, per la trasmissione dell'impulso nelle sinapsi e per la coagulazione del sangue. La loro concentrazione nel plasma, la *calcemia*, è mantenuta entro un intervallo ristretto da due ormoni con effetti opposti, cioè *ormoni antagonisti*.

Le *paratiroidi* sono quattro ghiandole piccolissime, appoggiate sulla faccia posteriore della tiroide. Quando la calcemia scende, liberano il **paratormone** (PTH), che la fa risalire in tre modi: stimola gli osteoclasti, che demoliscono la matrice dell'osso e liberano calcio (*Scienze naturali 3*, cap. 14); fa riassorbire più calcio al rene e ne fa perdere meno con l'urina; fa attivare al rene la vitamina D, che aumenta l'assorbimento del calcio nell'intestino. Quando la calcemia sale, alcune cellule della tiroide, le cellule C che si trovano fra i follicoli, liberano la **calcitonina**, che frena gli osteoclasti e abbassa la calcemia; nell'adulto, però, il suo ruolo è molto minore di quello del paratormone. L'osso funziona così come un grande deposito di calcio, da cui gli ormoni prelevano o in cui ripongono gli ioni a seconda delle necessità.

13.4.3 I surreni: la midollare e la corticale

I *surreni* sono due ghiandole appoggiate sul polo superiore dei reni. Ciascuno è formato da due ghiandole diverse, una dentro l'altra.

La parte interna, la *midollare*, deriva dallo stesso tessuto dei neuroni del sistema nervoso simpatico (vedi cap. 14) e ne è quasi un prolungamento: quando i neuroni simpatici la stimolano, libera nel sangue **adrenalina** e, in quantità minore, noradrenalina. È la risposta di «attacco o fuga» che hai visto all'inizio del capitolo: il cuore batte più forte e più in fretta (vedi cap. 10), i bronchi si dilatano, il sangue viene dirottato verso i muscoli scheletrici e sottratto alla pelle e all'apparato digerente, le pupille si allargano, il fegato libera glucosio nel sangue. In pochi secondi il corpo è pronto a uno sforzo improvviso.

La parte esterna, la *corticale*, produce ormoni steroidei. L'aldosterone fa trattenere sodio e acqua al rene e partecipa al controllo della pressione arteriosa (vedi cap. 12). Il **cortisolo**, secreto sotto il controllo dell'asse CRH → ACTH, aiuta il corpo ad affrontare uno stress prolungato, come il digiuno, una malattia o una fatica intensa: fa produrre al fegato nuovo glucosio a partire dagli amminoacidi e mobilita le riserve di grassi, aumentando la glicemia; a concentrazioni elevate frena l'infiammazione e le risposte immunitarie. Per questo farmaci simili al cortisolo, i cortisonici, si usano contro le infiammazioni e le allergie, sempre su prescrizione e sotto controllo medico. La secrezione di cortisolo segue un ritmo giornaliero, con il massimo al mattino, intorno al risveglio. La corticale produce anche piccole quantità di ormoni sessuali maschili, gli androgeni surrenalici.

Adrenalina e cortisolo sono le due facce della risposta allo stress: la prima agisce in secondi e dura poco, il secondo in ore e dura giorni. Uno stress che si prolunga per settimane, con il cortisolo sempre alto, indebolisce però le difese immunitarie e disturba il sonno: anche la risposta allo stress funziona bene solo se ogni tanto si spegne.

13.5 Il pancreas endocrino e la glicemia

13.5.1 Le isole di Langerhans

Il pancreas è anche una ghiandola esocrina, che versa nel duodeno il succo pancreatico (vedi cap. 8). Sparse nel tessuto esocrino, però, ci sono uno o due milioni di piccoli gruppi di cellule endocrine, le **isole di Langerhans**, che in tutto formano circa l'1–2 % della massa della ghiandola. Nelle isole si distinguono soprattutto le *cellule β*, che producono l'**insulina**, e le *cellule α*, che producono il **glucagone**; altre cellule producono somatostatina.

13.5.2 Insulina e glucagone: un circuito a feedback

La concentrazione di glucosio nel sangue si chiama **glicemia** e si misura in milligrammi per decilitro. A digiuno è di solito compresa fra circa 70 e 100 mg/dL (valori di riferimento indicativi); dopo un pasto ricco di carboidrati sale per un'ora o due, poi torna ai valori di partenza. Mantenerla stabile è vitale: il glucosio è il carburante principale dell'encefalo, che ne ha bisogno di continuo, mentre un eccesso prolungato danneggia i vasi sanguigni e i nervi.

Insulina e glucagone sono ormoni antagonisti, e insieme formano un circuito a feedback negativo (Figura 13.5). Le cellule delle isole funzionano da sensori: sono esse stesse a «misurare» la glicemia.

- Dopo un pasto la glicemia sale e le cellule β liberano insulina. L'insulina fa entrare il glucosio nelle cellule dei muscoli e del tessuto adiposo, che espongono sulla membrana più trasportatori del glucosio; fa trasformare il glucosio in glicogeno nel fegato e nei muscoli e in grassi nel tessuto adiposo; favorisce la sintesi delle proteine. La glicemia scende, e la secrezione di insulina si riduce.

- Lontano dai pasti, o durante un esercizio prolungato, la glicemia tende a scendere e le cellule α liberano glucagone. Il glucagone agisce soprattutto sul fegato, che demolisce il glicogeno in glucosio e produce glucosio nuovo a partire da altre molecole (*gluconeogenesi*), e lo riversa nel sangue. La glicemia risale.

Molti ormoni alzano la glicemia: il glucagone, l'adrenalina, il cortisolo, il GH. Uno solo la abbassa: l'insulina. È uno dei motivi per cui una sua mancanza ha conseguenze così gravi.

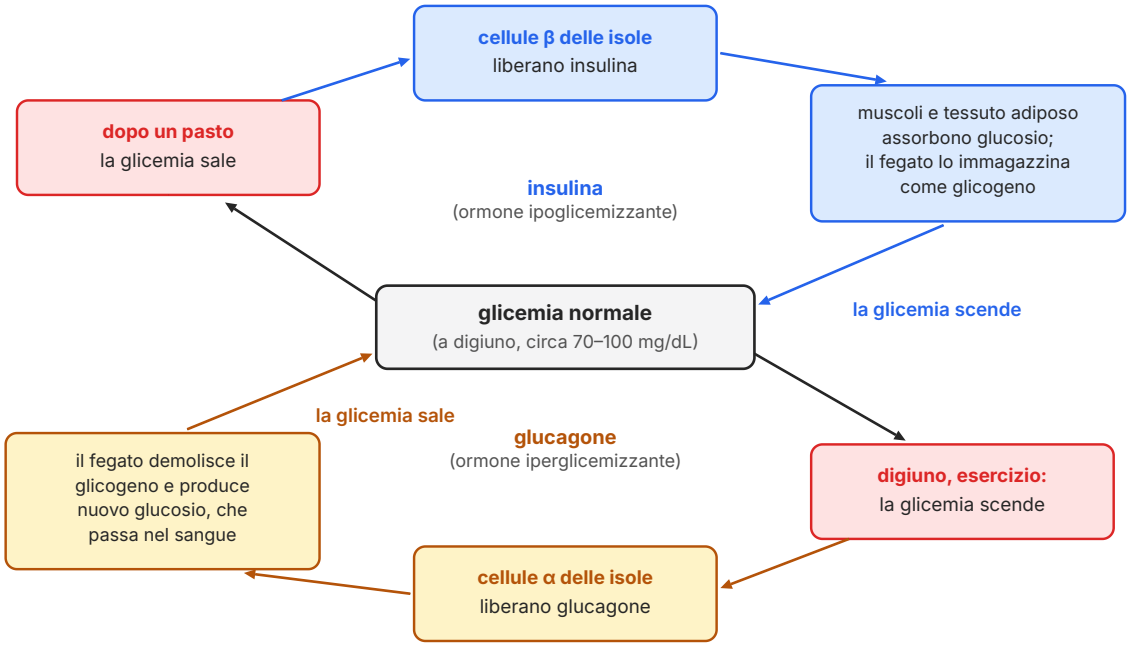


Figura 13.5 La regolazione della glicemia (schema). In alto: dopo un pasto le cellule β delle isole di Langerhans liberano insulina, che fa scendere la glicemia. In basso: lontano dai pasti le cellule α liberano glucagone, che la fa risalire. In entrambi i casi la risposta riporta la glicemia verso il valore normale: è un feedback negativo.

13.5.3 Il diabete mellito

Il **diabete mellito** è una malattia in cui la glicemia resta troppo alta perché l'insulina manca o funziona male. Quando la glicemia supera circa 180 mg/dL (la soglia renale, vedi cap. 12), il rene non riesce più a riassorbire tutto il glucosio filtrato, che compare nell'urina (vedi cap. 12) e trascina con sé acqua: chi ha il diabete non curato urina molto, ha molta sete e, se l'insulina manca del tutto, dimagrisce perché le cellule non riescono a usare il glucosio. Negli anni, una glicemia alta danneggia i piccoli vasi della retina e del rene, i nervi periferici, il cuore e le arterie. Se ne distinguono due tipi principali.

- Nel **diabete di tipo 1** il sistema immunitario distrugge le cellule β (è una malattia autoimmune, vedi cap. 11) e l'insulina non viene più prodotta. Compare più spesso nei bambini e

nei giovani, ma può comparire a ogni età, e si cura con l'insulina, iniettata o somministrata con un microinfusore, controllando la glicemia più volte al giorno.

- Nel **diabete di tipo 2**, che secondo l'International Diabetes Federation (*IDF Diabetes Atlas*, 10ª ed., 2021) rappresenta oltre il 90 % dei casi, l'insulina viene prodotta, almeno all'inizio, ma le cellule bersaglio rispondono poco: è l'*insulino-resistenza*. Compare soprattutto negli adulti, ma sempre più spesso anche nei giovani; vi contribuiscono la familiarità, il sovrappeso, in particolare il grasso addominale, e la sedentarietà. Si cura con l'alimentazione, l'attività fisica, i farmaci e, quando serve, l'insulina.

Esiste anche un *diabete gestazionale*, che compare durante la gravidanza e di solito scompare dopo il parto.

APPROFONDIMENTO

Approfondimento · Banting, Best e la scoperta dell'insulina

Alla fine dell'Ottocento si sapeva che un cane a cui veniva tolto il pancreas diventava diabetico, e si sospettava che le isole producessero una sostanza capace di abbassare la glicemia. Ma gli estratti di pancreas non funzionavano: gli enzimi digestivi della parte esocrina, come la tripsina, demolivano la sostanza, che è una proteina, mentre la si estraeva.

Nel 1921, a Toronto, il chirurgo Frederick Banting e lo studente Charles Best, nel laboratorio di John Macleod, riuscirono a ottenere estratti attivi e a riportare verso il normale la glicemia di cani diabetici. Il biochimico James Collip ne migliorò la purificazione, e nel gennaio 1922 l'insulina fu somministrata per la prima volta a un paziente, Leonard Thompson, un ragazzo di quattordici anni che stava morendo di diabete. Nel 1923 il premio Nobel per la fisiologia o la medicina fu assegnato a Banting e a Macleod; Banting divise il suo premio con Best, Macleod il suo con Collip. Prima di allora una diagnosi di diabete di tipo 1 lasciava a un bambino pochi mesi o pochi anni di vita.

COLLEGAMENTI

Educazione alla salute · Prevenire il diabete di tipo 2. Il diabete di tipo 2 si sviluppa in molti anni e spesso non dà sintomi per lungo tempo. Il rischio si riduce con un'attività fisica regolare, che rende i muscoli più sensibili all'insulina, con un'alimentazione equilibrata come la dieta mediterranea (vedi cap. 8), povera di zuccheri aggiunti e di bevande zuccherate, e mantenendo un peso adeguato. Chi ha casi in famiglia può parlarne con il proprio medico, che valuterà se e quando controllare la glicemia.

Latino e Greco · Diabete. Dal greco διαβήτης, «che passa attraverso»: gli antichi medici avevano notato che il malato beve moltissimo e l'acqua sembra attraversare il corpo senza fermarsi.

ERRORE FREQUENTE

«Il diabete di tipo 1 viene a chi mangia troppi dolci». No: il tipo 1 è una malattia autoimmune, e non dipende dall'alimentazione né dallo stile di vita. Sono lo stile di vita e il peso corporeo, insieme alla predisposizione familiare, a pesare sul rischio di diabete di tipo 2. Anche nel tipo 2, però, non conta un singolo alimento, ma l'equilibrio complessivo fra ciò che si mangia e l'attività fisica.

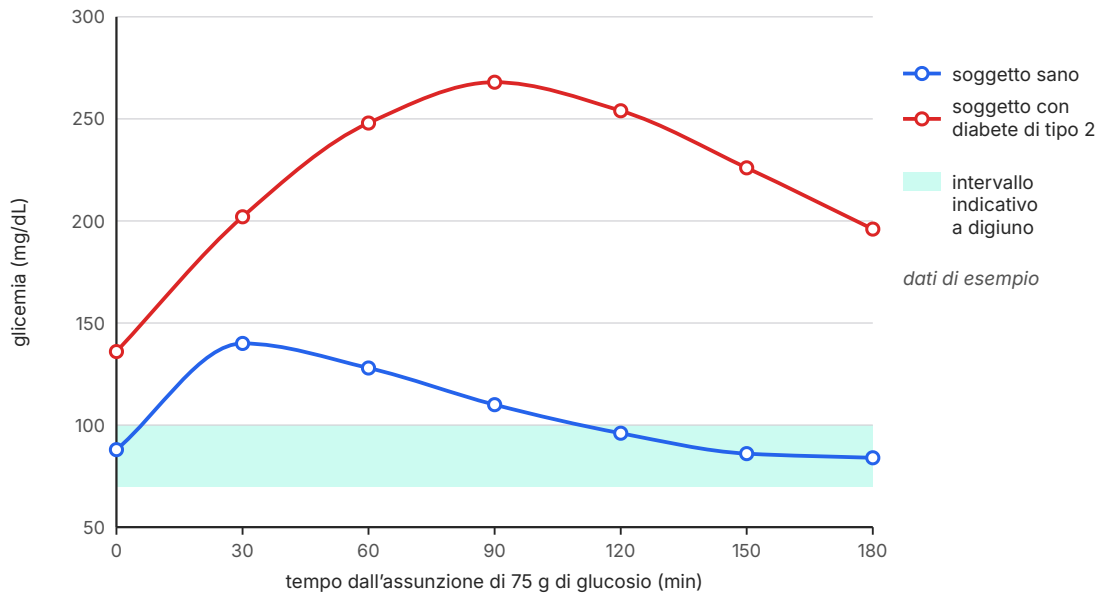


Figura 13.6 Curve glicemiche dopo l'assunzione di 75 g di glucosio in un soggetto sano e in un soggetto con diabete di tipo 2 (dati di esempio, non misure reali). La banda colorata indica l'intervallo indicativo della glicemia a digiuno, 70–100 mg/dL.

ESPERIENZA DI LABORATORIO

Leggere le curve glicemiche

Obiettivo. Interpretare i dati di un test di carico orale di glucosio, che misura come il corpo gestisce una quantità nota di zucchero.

Materiale. I dati di esempio della Figura 13.6: due soggetti adulti, a digiuno dalla sera precedente, bevono una soluzione con 75 g di glucosio; la glicemia è misurata a digiuno e poi ogni 30 minuti per tre ore. Foglio a quadretti o foglio di calcolo.

Procedimento. 1) Leggi dal grafico la glicemia a digiuno, il valore massimo e il tempo in cui si raggiunge, la glicemia a 120 minuti per i due soggetti, e scrivili in una tabella. 2) Calcola di quanto sale la glicemia, dal digiuno al massimo, in ciascun soggetto. 3) Converti in mmol/L i valori a digiuno, sapendo che la massa molare del glucosio, $C_6H_{12}O_6$, è 180,16 g/mol: per esempio 100 mg/dL = 1 000 mg/L = 1,000 g/L, e 1,000 g/L ÷ 180,16 g/mol = $5{,}55 \times 10^{-3}$ mol/L ≈ 5,6 mmol/L. 4) Spiega le differenze con il circuito della Figura 13.5.

Sicurezza. Si lavora solo su dati di esempio: in classe non si misura la glicemia e non si prelevano campioni di sangue. Il test reale si esegue solo in un laboratorio di analisi, su prescrizione medica, e la sua interpretazione spetta al medico.

Risultato atteso. Nel soggetto sano la glicemia a digiuno rientra nell'intervallo indicativo, sale fino a 140 mg/dL a 30 minuti e a 120 minuti è già scesa a 96 mg/dL: l'insulina ha fatto entrare il glucosio nelle cellule. Nel soggetto con diabete di tipo 2 la glicemia a digiuno è già alta (136 mg/dL), sale fino a 268 mg/dL a 90 minuti e scende lentamente: le cellule rispondono poco all'insulina.

Domande. 1) Perché il test si esegue a digiuno? 2) Quale ormone del pancreas viene secreto di più, nel soggetto sano, fra 0 e 30 minuti? 3) Quale ormone del pancreas, antagonista dell'insulina, viene secreto di meno quando la glicemia sale?

13.6 Altri messaggeri: epifisi, timo, gonadi e organi non ghiandolari

13.6.1 L'epifisi e il ritmo del sonno

L'*epifisi*, o ghiandola pineale, è una piccola ghiandola al centro dell'encefalo. Produce la **melatonina**, un ormone derivato dal triptofano, soprattutto di notte. La retina informa un gruppo di neuroni dell'ipotalamo, che funziona da orologio biologico, della presenza di luce; la luce frena la secrezione di melatonina, il buio la favorisce. L'aumento serale della melatonina contribuisce a regolare il *ritmo circadiano*, il ciclo di circa ventiquattro ore del sonno e della veglia, della temperatura corporea e di molti ormoni, come il cortisolo. La luce degli schermi la sera, ricca di componente blu, può ritardare l'aumento della melatonina e quindi l'addormentamento: per dormire bene aiuta ridurre l'uso di telefono e computer prima di andare a letto e tenere orari regolari.

13.6.2 Timo e gonadi

Il *timo*, nel torace dietro lo sterno, è grande nel bambino e si riduce dopo la pubertà. Le sue cellule producono ormoni che favoriscono la maturazione dei linfociti T, e per questo lo studierai con il sistema immunitario (vedi cap. 11). Le *gonadi* producono i gameti e gli ormoni sessuali: il testosterone nei testicoli, gli estrogeni e il progesterone nelle ovaie. Sono controllate dall'asse GnRH → FSH, LH e saranno studiate con la riproduzione (vedi cap. 15).

13.6.3 Organi che non sono ghiandole

Molti organi, oltre alla loro funzione principale, producono ormoni. Il rene libera l'*eritropoietina* (EPO), che stimola la produzione di globuli rossi quando arriva poco ossigeno ai tessuti (vedi cap. 10 e cap. 12). Gli atri del cuore, quando sono troppo dilatati dal sangue, liberano il *peptide natriuretico atriale* (ANP), che fa eliminare sodio e acqua con l'urina e abbassa la pressione arteriosa. Lo stomaco e l'intestino producono gli ormoni della digestione (vedi cap. 8) e la *grelina*, che stimola la fame. Il tessuto adiposo libera la *leptina*, che informa l'ipotalamo sulla quantità di riserve di grasso e riduce l'appetito. Il sistema endocrino è dunque molto più di un elenco di ghiandole: è una rete di segnali che collega fra loro quasi tutti gli organi.

COLLEGAMENTI

Educazione alla salute · Interferenti endocrini e doping. Gli **interferenti endocrini** sono sostanze estranee all'organismo che alterano il funzionamento del sistema endocrino, per esempio legandosi ai recettori al posto di un ormone. Il bisfenolo A, usato in passato in molte plastiche rigide e nel rivestimento interno di alcune lattine, può comportarsi in parte come un estrogeno. Per precauzione l'Unione europea ne ha vietato l'uso nei biberon nel 2011 e, con un regolamento del 2024 che si applica gradualmente, in quasi tutti i materiali destinati a venire a contatto con gli alimenti.

Anche il doping riguarda spesso gli ormoni (*Scienze naturali 3*, cap. 14): oltre agli steroidi anabolizzanti si usano illegalmente l'EPO, che aumenta i globuli rossi ma rende il sangue più denso e favorisce la formazione di trombi, il GH e perfino l'insulina, che può provocare ipoglicemie pericolose. Sono sostanze vietate nello sport, e assunte senza indicazione medica danneggiano la salute.

SINTESI

- Un ormone è una molecola segnale liberata nel sangue che agisce solo sulle cellule bersaglio, quelle che hanno il recettore specifico; il sistema endocrino è l'insieme delle ghiandole e delle cellule che producono ormoni.
- Gli ormoni sono peptidici (idrosolubili), steroidei (liposolubili, derivati dal colesterolo) o derivati da amminoacidi; agiscono a concentrazioni bassissime e vengono eliminati da fegato e reni.
- Gli ormoni liposolubili si legano a recettori intracellulari e regolano la trascrizione: risposta lenta e duratura. Gli ormoni idrosolubili si legano a recettori di membrana e agiscono tramite un secondo messaggero come il cAMP: risposta rapida e amplificata.
- Il sistema nervoso agisce in modo rapido, breve e mirato; il sistema endocrino in modo più lento, duraturo e diffuso. Le cellule neurosecretrici collegano i due sistemi.
- La neuroipofisi libera ADH e ossitocina, prodotti nell'ipotalamo; l'adenoipofisi secerne GH, prolattina e gli ormoni tropici TSH, ACTH, FSH e LH, controllata dagli ormoni di rilascio e di inibizione che arrivano attraverso il sistema portale ipofisario.
- In un asse come TRH → TSH → T_3/T_4 il prodotto finale frena ipotalamo e ipofisi con un feedback negativo, e la sua concentrazione resta quasi costante.
- Gli ormoni tiroidei, prodotti con lo iodio, aumentano il metabolismo basale e servono allo sviluppo del sistema nervoso; la carenza di iodio provoca il gozzo e si previene con il sale iodato.
- La calcemia è regolata dal paratormone, che la innalza, e dalla calcitonina, che la abbassa.
- La midollare del surrene libera adrenalina nella risposta di «attacco o fuga»; la corticale produce cortisolo, che aiuta ad affrontare lo stress prolungato e aumenta la glicemia, e aldosterone.
- Nelle isole di Langerhans le cellule β producono insulina, che abbassa la glicemia, e le cellule α glucagone, che la innalza: un circuito a feedback negativo mantiene la glicemia a digiuno intorno a 70–100 mg/dL.
- Nel diabete di tipo 1, autoimmune, le cellule β sono distrutte; nel diabete di tipo 2, legato anche allo stile di vita, le cellule rispondono poco all'insulina.
- L'epifisi produce melatonina di notte e regola il ritmo circadiano; anche rene, cuore, stomaco, intestino e tessuto adiposo producono ormoni. Gli interferenti endocrini e il doping alterano il sistema endocrino.

ESERCIZI

Comprendere e ricordare

1. ● Un ormone agisce solo su alcune cellule del corpo perché:
   - **A.** solo quelle cellule hanno un recettore specifico per l'ormone
   - **B.** il sangue lo porta solo a quelle cellule
   - **C.** le altre cellule lo demoliscono prima che agisca
   - **D.** solo quelle cellule sono vicine alla ghiandola che lo produce

2. ● Quale di questi ormoni è uno steroide?
   - **A.** l'insulina
   - **B.** l'adrenalina
   - **C.** il cortisolo
   - **D.** il glucagone

3. ● La neuroipofisi libera nel sangue:
   - **A.** GH e prolattina
   - **B.** ADH e ossitocina
   - **C.** TSH e ACTH
   - **D.** adrenalina e noradrenalina

4. ●● Nella via del cAMP:
   - **A.** l'ormone entra nella cellula e si lega al DNA
   - **B.** il cAMP è l'ormone che si lega al recettore di membrana
   - **C.** la proteina chinasi A produce il cAMP a partire dall'ATP
   - **D.** l'adenilato ciclasi, attivata tramite una proteina G, produce cAMP

5. ● Le cellule β delle isole di Langerhans producono:
   - **A.** insulina
   - **B.** glucagone
   - **C.** somatostatina
   - **D.** succo pancreatico

6. ●● In una persona con carenza di iodio la tiroide si ingrossa perché:
   - **A.** lo iodio si accumula nei follicoli
   - **B.** mancano gli ormoni tiroidei che stimolano la tiroide
   - **C.** il TRH stimola direttamente la crescita della tiroide
   - **D.** il TSH, poco frenato, stimola di continuo la ghiandola

7. ●● Il paratormone:
   A. abbassa la calcemia stimolando la deposizione di calcio nell'osso
   B. è prodotto dalle cellule C della tiroide
   C. innalza la calcemia stimolando gli osteoclasti e il riassorbimento di calcio nel rene
   D. è un ormone tropico dell'adenoipofisi

8. ●● Il diabete di tipo 1 è causato:
   A. da un'alimentazione troppo ricca di zuccheri
   B. dalla distruzione autoimmune delle cellule β
   C. dalla scarsa risposta delle cellule all'insulina
   D. da un eccesso di glucagone

9. ●●● Gli ormoni tiroidei derivano da un amminoacido, come l'adrenalina, ma a differenza di questa:
   A. non hanno bisogno di un recettore
   B. si legano a recettori di membrana e attivano il cAMP
   C. sono idrosolubili e viaggiano liberi nel plasma
   D. attraversano la membrana e agiscono su recettori nel nucleo

Vero o falso

10. ● Gli ormoni agiscono su tutte le cellule che raggiungono con il sangue.

11. ● L'ADH e l'ossitocina sono prodotti da neuroni dell'ipotalamo.

12. ●● L'insulina è l'unico ormone che abbassa la glicemia.

13. ●● Il diabete di tipo 1 è causato da un'alimentazione troppo ricca di dolci.

14. ● La midollare del surrene secerne cortisolo.

15. ●● Gli ormoni steroidei si legano a recettori della membrana plasmatica e agiscono tramite il cAMP.

Applicare

16. ● Massa molare del glucosio: 180,16 g/mol. a) Converti in mmol/L una glicemia di 90 mg/dL. b) Converti in mg/dL una glicemia di 5,5 mmol/L.

17. ●● Un adulto ha circa 5,0 L di sangue, con una glicemia di 90 mg/dL. Quanti grammi di glucosio contiene in tutto il suo sangue? Confronta il risultato con i circa 25 g di zuccheri di una bevanda zuccherata da 250 mL: perché la glicemia non sale in proporzione?

18. ●●● Una molecola di glucagone si lega al suo recettore in una cellula del fegato. Supponi (valori di esempio) che: il recettore attivi 20 proteine G, ciascuna delle quali attiva un'adenilato ciclasi; ogni adenilato ciclasi produca 500 molecole di cAMP; il cAMP attivi 2 500 molecole di proteina chinasi A; ogni chinasi attivi 40 molecole di enzima; ogni enzima liberi 1 000 molecole di glucosio al minuto. Calcola: a) le molecole di cAMP prodotte; b) gli enzimi attivati; c) le molecole di glucosio liberate in un minuto.

19. ●● Il sale iodato contiene circa 30 mg di iodio per kilogrammo di sale. Quanti microgrammi di iodio assume una persona che usa in un giorno 5 g di sale, tutto iodato? Confronta il risultato con il fabbisogno di un adulto, circa 150 µg al giorno.

20. ●●● La tiroxina (T_4) ha un'emivita di circa 7 giorni. Se la tiroide smettesse del tutto di produrla e non ne venisse assunta in altro modo, quale percentuale della quantità iniziale resterebbe nel sangue dopo 21 giorni? E dopo 28 giorni? (Modello semplificato.)

21. ●● Prevedi se aumentano (↑) o diminuiscono (↓) il TSH e il T_4 nel sangue in questi casi, e spiega in una riga: a) una persona assume per errore compresse di T_4 in eccesso; b) da anni la dieta è molto povera di iodio; c) un tumore dell'adenoipofisi produce TSH in eccesso; d) un nodulo della tiroide produce T_4 senza rispondere al TSH.

22. ● Per ciascun ormone indica se è liposolubile o idrosolubile e dove si trova il suo recettore: cortisolo, insulina, adrenalina, tiroxina, aldosterone, ADH, estrogeni, glucagone.

Leggere dati e figure

23. ●● Osserva la Figura 13.6. a) Qual è la glicemia a digiuno dei due soggetti? b) Quando raggiunge il massimo ciascuna curva, e con quale valore? c) Di quanti mg/dL sale la glicemia dal digiuno al massimo in ciascun soggetto? d) Quale dei due soggetti, a 120 minuti, è già rientrato nell'intervallo indicativo a digiuno?

24. ●●● Ecco le analisi di tre persone (dati di esempio; intervalli di riferimento indicativi, che variano da un laboratorio all'altro: TSH 0,4–4,0 mU/L; tiroxina libera, FT_4, 0,8–1,8 ng/dL). Persona A: TSH 9,5 mU/L, FT_4 0,5 ng/dL. Persona B: TSH 0,05 mU/L, FT_4 3,2 ng/dL. Persona C: TSH 0,2 mU/L, FT_4 0,5 ng/dL. Per ciascuna indica se la tiroide produce poco o troppo ormone e se il guasto sembra trovarsi nella tiroide o nell'ipofisi, ragionando sul feedback.

25. ● Osserva la Figura 13.3. a) Quali ormoni raggiungono l'ipofisi attraverso il sangue delle vene portali e quali vi arrivano lungo gli assoni? b) In quale lobo si trovano cellule ghiandolari che producono i propri ormoni? c) Perché il sistema portale permette di usare quantità molto piccole di ormoni di rilascio?

26. ●● Osserva la Figura 13.5. Una ragazza fa colazione alle 7 e poi, alle 16, corre per un'ora senza aver mangiato nulla dopo la colazione. a) Quale ormone del pancreas prevale alle 8 e quale alle 17? b) Su quali organi agisce ciascuno e con quale effetto? c) Perché si parla di feedback negativo?

Indagare e argomentare

27. ●● Dopo uno spavento il cuore accelera in pochi secondi; il cortisolo liberato in una giornata di forte stress continua invece ad agire per ore. Spiega la differenza con i meccanismi d'azione dei due ormoni, la loro solubilità e la sede dei loro recettori.

28. ●●● Progetta un'indagine per verificare se l'uso dello smartphone nell'ora prima di dormire ritarda l'addormentamento negli studenti della tua classe. Indica l'ipotesi, la variabile indipendente e quella dipendente, come raccogli i dati (per esempio un diario del sonno per due settimane), le variabili da tenere sotto controllo, il gruppo di confronto, i limiti dell'indagine e le regole di rispetto della privacy dei partecipanti. Collega l'ipotesi alla melatonina.

29. ●●● Prima del 1921 molti tentativi di curare il diabete con estratti di pancreas fallirono. a) Spiega perché, usando ciò che sai sulla natura chimica dell'insulina e sulla parte esocrina del pancreas. b) Perché, ancora oggi, l'insulina non si può prendere in compresse come molti altri farmaci (vedi cap. 8)? c) Perché un bambino con diabete di tipo 1 non può guarire «mangiando meno zuccheri»?

PER APPROFONDIRE

- [TOR] G. J. Tortora, B. Derrickson, *Principles of Anatomy and Physiology*: il capitolo sul sistema endocrino, con l'anatomia delle ghiandole, l'asse ipotalamo–ipofisi e la regolazione della glicemia descritti in dettaglio.
- [SIL] D. U. Silverthorn, *Human Physiology: An Integrated Approach*: i capitoli sui meccanismi d'azione degli ormoni, sui secondi messaggeri e sul controllo endocrino del metabolismo, con molti esempi di circuiti a feedback.
- [CAM] L. A. Urry et al., *Campbell Biology*: il capitolo sugli ormoni e sul sistema endocrino, utile per un confronto fra l'uomo e gli altri animali.

Glossario del capitolo

Adrenalina
Ormone della midollare del surrene, derivato dalla tirosina, che prepara il corpo alla risposta di «attacco o fuga».

Calcitonina
Ormone delle cellule C della tiroide che abbassa la calcemia frenando gli osteoclasti.

Cellula bersaglio
Cellula che possiede il recettore specifico per un ormone e risponde al suo segnale.

Cellula neurosecretrice
Neurone che libera nel sangue un ormone invece di un neurotrasmettitore, come i neuroni dell'ipotalamo che producono ADH e ossitocina.

Cortisolo
Ormone steroideo della corticale del surrene che aiuta ad affrontare lo stress prolungato, innalza la glicemia e, ad alte concentrazioni, frena l'infiammazione.

Diabete mellito
Malattia in cui la glicemia resta alta perché l'insulina manca (tipo 1, autoimmune) o le cellule vi rispondono poco (tipo 2, insulino-resistenza).

Glucagone
Ormone peptidico delle cellule α che innalza la glicemia facendo liberare glucosio dal fegato.

Gozzo
Ingrossamento della tiroide; nella carenza di iodio è dovuto alla stimolazione continua da parte del TSH.

Insulina
Ormone peptidico delle cellule β che abbassa la glicemia facendo entrare il glucosio nelle cellule e favorendone l'immagazzinamento.

Ipofisi
Piccola ghiandola appesa all'ipotalamo, formata dalla neuroipofisi (che libera ADH e ossitocina) e dall'adenoipofisi (che secerne GH, prolattina, TSH, ACTH, FSH e LH).

Isole di Langerhans
Gruppi di cellule endocrine del pancreas: le cellule β producono insulina, le cellule α glucagone.

Melatonina
Ormone prodotto dall'epifisi soprattutto al buio, che contribuisce a regolare il ritmo circadiano sonno–veglia.

Ormone
Molecola segnale liberata nel sangue da una ghiandola o da una cellula endocrina, che modifica l'attività delle cellule bersaglio, spesso lontane.

Ormone peptidico
Ormone formato da una catena di amminoacidi (insulina, glucagone, ADH, GH); è idrosolubile e agisce su recettori di membrana.

Ormone steroideo
Ormone liposolubile derivato dal colesterolo (cortisolo, aldosterone, ormoni sessuali); agisce su recettori intracellulari che regolano la trascrizione.

Ormone tropico
Ormone che ha come bersaglio un'altra ghiandola endocrina e ne controlla la secrezione, come TSH, ACTH, FSH e LH.

Paratormone
Ormone delle paratiroidi (PTH) che innalza la calcemia agendo su osso, rene e, tramite la vitamina D, intestino.

Secondo messaggero
Piccola molecola che, all'interno della cellula, trasmette e amplifica il segnale di un ormone legato a un recettore di membrana; il più noto è l'AMP ciclico (cAMP).

Sistema portale ipofisario
Rete di capillari alla base dell'ipotalamo collegata da vene a una seconda rete nell'adenoipofisi; porta gli ormoni di rilascio e di inibizione direttamente all'ipofisi.

Tiroxina
Principale ormone della tiroide, con quattro atomi di iodio; nei tessuti è trasformato in triiodotironina (T_3). Aumenta il metabolismo basale.

Soluzioni

1. A. Il sangue porta l'ormone dappertutto, ma risponde solo la cellula che ha il recettore.

2. C. Il cortisolo deriva dal colesterolo; insulina e glucagone sono peptidi, l'adrenalina deriva dalla tirosina.

3. B. Sono prodotti nell'ipotalamo e liberati dalle terminazioni degli assoni nella neuroipofisi.

4. D. L'ormone resta fuori dalla cellula; il cAMP è il secondo messaggero e attiva la proteina chinasi A.

5. A. Il glucagone è prodotto dalle cellule α; il succo pancreatico dalla parte esocrina.

6. D. Con pochi ormoni tiroidei il feedback negativo si indebolisce e il TSH resta alto.

7. C. Agisce su osso, rene e, tramite la vitamina D, intestino; la calcitonina, prodotta dalle cellule C, ha l'effetto opposto.

8. B. È una malattia autoimmune; la scarsa risposta all'insulina caratterizza il tipo 2.

9. D. T_3 e T_4 sono liposolubili: viaggiano legati a proteine di trasporto e agiscono su recettori nucleari.

10. F. Rispondono solo le cellule bersaglio, che hanno il recettore specifico.

11. V. Sono sintetizzati nei corpi cellulari di neuroni dell'ipotalamo e liberati nella neuroipofisi.

12. V. Glucagone, adrenalina, cortisolo e GH la innalzano; solo l'insulina la abbassa.

13. F. Il tipo 1 è autoimmune: le cellule β vengono distrutte dal sistema immunitario, indipendentemente dall'alimentazione.

14. F. La midollare secerne adrenalina e noradrenalina; il cortisolo è prodotto dalla corticale.

15. F. Gli steroidi attraversano la membrana e si legano a recettori intracellulari che regolano la trascrizione; il cAMP riguarda molti ormoni idrosolubili.

16. a) 90 mg/dL = 900 mg/L = 0,90 g/L; 0,90 g/L ÷ 180,16 g/mol = $5{,}0 \times 10^{-3}$ mol/L = 5,0 mmol/L. b) 5,5 mmol/L × 180,16 g/mol = 991 mg/L ≈ 99 mg/dL.

17. 5,0 L = 50 dL; 50 dL × 90 mg/dL = 4 500 mg = 4,5 g. La bevanda contiene una massa di zuccheri più di cinque volte maggiore (25 g ÷ 4,5 g ≈ 5,6), ma la glicemia non sale in proporzione perché gli zuccheri vengono assorbiti gradualmente e l'insulina fa entrare il glucosio nelle cellule dei muscoli e del tessuto adiposo e lo fa immagazzinare come glicogeno nel fegato.

18. a) $20 \times 500 = 1{,}0 \times 10^4$ molecole di cAMP. b) $2\,500 \times 40 = 1{,}0 \times 10^5$ enzimi. c) $1{,}0 \times 10^5 \times 1\,000 = 1{,}0 \times 10^8$ molecole di glucosio al minuto, a partire da una sola molecola di ormone.

19. 5 g = 0,005 kg; 0,005 kg × 30 mg/kg = 0,15 mg = 150 µg. È circa il fabbisogno giornaliero di un adulto; in realtà una parte dello iodio si perde con la cottura e la conservazione, e il consumo di sale va comunque limitato: lo iodio arriva anche da altri alimenti, come pesce, latte e uova.

20. 21 giorni sono 3 emivite: $(1/2)^3 = 1/8 = 12{,}5$ %, circa il 13 %. 28 giorni sono 4 emivite: $(1/2)^4 = 1/16 \approx 6$ %.

21. a) T_4 ↑, TSH ↓: l'ormone in eccesso frena l'ipofisi. b) T_4 ↓, TSH ↑: senza iodio la tiroide produce poco, il feedback si indebolisce. c) TSH ↑, T_4 ↑: il TSH in eccesso stimola la tiroide. d) T_4 ↑, TSH ↓: il nodulo non risponde al feedback, ma il T_4 che produce frena l'ipofisi.

22. Liposolubili, recettore intracellulare: cortisolo, tiroxina (recettore nel nucleo), aldosterone, estrogeni. Idrosolubili, recettore di membrana: insulina, adrenalina, ADH, glucagone.

23. a) Sano 88 mg/dL; diabetico 136 mg/dL. b) Sano: massimo a 30 minuti, 140 mg/dL; diabetico: a 90 minuti, 268 mg/dL. c) Sano: 140 − 88 = 52 mg/dL; diabetico: 268 − 136 = 132 mg/dL. d) A 120 minuti il sog-

getto sano (96 mg/dL) è nell'intervallo 70–100 mg/dL; il diabetico (254 mg/dL) no.

24. A: FT_4 bassa e TSH alto: la tiroide produce poco (ipotiroidismo) e l'ipofisi, poco frenata, cerca di stimolarla: guasto nella tiroide. B: FT_4 alta e TSH molto basso: la tiroide produce troppo (ipertiroidismo) da sola, e l'ormone in eccesso frena l'ipofisi: guasto nella tiroide. C: FT_4 bassa ma TSH basso invece che alto: l'ipofisi non risponde alla mancanza di ormone; la tiroide produce poco perché è poco stimolata: guasto nell'ipofisi (o nell'ipotalamo).

25. a) Gli ormoni di rilascio e di inibizione dell'ipotalamo arrivano all'adenoipofisi con il sangue delle vene portali; ADH e ossitocina scendono lungo gli assoni fino alla neuroipofisi. b) Nell'adenoipofisi. c) Gli ormoni passano direttamente dai capillari dell'ipotalamo a quelli dell'ipofisi, senza diluirsi nei circa 5 L di sangue della circolazione generale.

26. a) Alle 8, dopo la colazione, prevale l'insulina; alle 17, lontano dal pasto e dopo la corsa, il glucagone. b) L'insulina agisce su muscoli e tessuto adiposo (ingresso di glucosio) e sul fegato (sintesi di glicogeno): la glicemia scende. Il glucagone agisce soprattutto sul fegato, che demolisce il glicogeno e produce nuovo glucosio: la glicemia sale. c) Perché in entrambi i casi la risposta si oppone alla variazione della glicemia e la riporta verso il valore normale.

27. *Traccia.* L'adrenalina è idrosolubile: si lega a recettori di membrana e attiva, attraverso la proteina G, la produzione di cAMP, che modifica enzimi già presenti; la catena amplifica il segnale e agisce in secondi, e il cAMP viene demolito in fretta. Il cortisolo è liposolubile: attraversa la membrana, si lega a un recettore intracellulare e regola la trascrizione di geni; servono ore per produrre le nuove proteine, che restano attive a lungo.

28. *Traccia.* Ipotesi: chi usa lo smartphone nell'ora prima di dormire si addormenta più tardi, perché la luce, ricca di blu, frena la secrezione serale di melatonina. Variabile indipendente: uso dello schermo nell'ora prima di dormire (sì/no, o minuti); dipendente: ora di addormentamento, o tempo per addormentarsi, annotati nel diario. Variabili da controllare: ora in cui si va a letto, caffè o tè la sera, attività sportiva serale, giorni festivi e di scuola. Confronto: le stesse persone in una settimana con lo schermo e una senza, oppure due gruppi simili. Limiti: dati riferiti dai partecipanti e non misurati, campione piccolo, altri fattori come l'ansia per le verifiche. Privacy: partecipazione volontaria, dati anonimi, nessun dato sanitario raccolto.

29. *Traccia.* a) L'insulina è una proteina: negli estratti di pancreas gli enzimi digestivi della parte esocrina, come la tripsina, la demolivano; Banting e Best riuscirono a ottenere estratti attivi, che Collip purificò. b) Nello stomaco e nell'intestino l'insulina verrebbe digerita come le altre proteine, dalla pepsina e dagli enzimi pancreatici, e scomposta in amminoacidi: per questo si somministra con iniezioni o microinfusori. c) Nel tipo 1 le cellule β sono state distrutte dal sistema immunitario e l'insulina non viene più prodotta: senza insulina le cellule non possono usare il glucosio, qualunque cosa si mangi; serve la terapia con insulina, accompagnata da un'alimentazione equilibrata.