CAPITOLO

12

Il sistema endocrino

Una goccia di ormone, diluita in cinque litri di sangue, basta a cambiare il lavoro di miliardi di cellule: il corpo parla anche sottovoce, purché chi ascolta abbia l'orecchio giusto.

OBIETTIVI

1. Definire ormone, ghiandola endocrina e cellula bersaglio, e classificare gli ormoni in base alla loro natura chimica.
2. Spiegare come agiscono gli ormoni liposolubili e quelli idrosolubili, con il secondo messaggero e l'amplificazione del segnale.
3. Confrontare la comunicazione nervosa e quella endocrina e descrivere l'asse ipotalamo–ipofisi con i suoi circuiti di feedback negativo.
4. Descrivere le funzioni di tiroide, paratiroidi, surreni, pancreas endocrino e delle altre ghiandole, e le principali alterazioni.
5. Interpretare la regolazione della glicemia e le curve da carico di glucosio, e distinguere il diabete di tipo 1 da quello di tipo 2.

INDICE DEL CAPITOLO

12.1 Gli ormoni: messaggeri chimici 2
12.2 Come agiscono gli ormoni 5
12.3 L'asse ipotalamo–ipofisi 8
12.4 Tiroide, paratiroidi e surreni 12
12.5 Il pancreas endocrino e la glicemia 14
12.6 Le altre ghiandole e gli altri ormoni 21

Scienze naturali 4 · Parte IV · Coordinamento e riproduzione, dall'uomo alle piante · versione 1.0
Capitolo 12: Il sistema endocrino · pagine 343–370 del volume completo · estratto per lo studio

Prima di un'interrogazione il cuore accelera, le mani sudano e la bocca si secca. Nei mesi dello sviluppo la statura aumenta di parecchi centimetri. Dopo un piatto di pasta la quantità di zucchero nel sangue sale e, nel giro di un paio d'ore, torna al valore di prima. Dietro a tutti questi fenomeni ci sono messaggeri chimici che viaggiano nel sangue: gli ormoni. In questo capitolo scoprirai come un segnale chimico presente in quantità minime riesce a raggiungere cellule lontane, a farsi riconoscere solo da quelle giuste e a cambiare il loro lavoro; vedrai come le ghiandole si controllano a vicenda e perché, quando un anello di questi circuiti si rompe, nascono malattie diffuse come il diabete.

12.1 Gli ormoni: messaggeri chimici

Un organismo formato da decine di migliaia di miliardi di cellule funziona solo se le sue parti si coordinano. I sistemi di coordinamento sono due, strettamente collegati: il sistema nervoso, che studierai nel cap. 13, e il **sistema endocrino**, l'insieme delle ghiandole e delle cellule che producono ormoni. Un **ormone** è una sostanza prodotta da cellule specializzate e liberata nel sangue, che la trasporta in tutto il corpo; agisce a distanza, in concentrazioni piccolissime (dell'ordine di 10^{-9}–10^{-12} mol/L), modificando l'attività di altre cellule.

> **DA RICORDARE**
>
> **Richiamo · Ghiandole e feedback.** In *Scienze naturali 3*, cap. 16, hai distinto le ghiandole esocrine, che versano il loro secreto in un dotto verso una superficie o una cavità (le ghiandole sudoripare, le salivari), dalle ghiandole endocrine, che non hanno dotti e liberano il secreto nel liquido interstiziale e da qui nei capillari. Hai visto anche che l'omeostasi si mantiene soprattutto con il feedback negativo: una variazione mette in moto una risposta che la contrasta. Il sistema endocrino è uno dei grandi esecutori di questi circuiti. Il pancreas è un esempio di ghiandola mista: la sua parte esocrina produce il succo pancreatico (cap. 7), la sua parte endocrina gli ormoni della glicemia.

Le principali ghiandole endocrine sono l'ipofisi, la tiroide, le paratiroidi, i surreni, il pancreas endocrino, le gonadi e l'epifisi; l'ipotalamo, che fa parte dell'encefalo, è il loro centro di comando (Figura 12.1). Ma producono ormoni anche organi che non chiamiamo ghiandole: lo stomaco, l'intestino, il cuore, i reni, il tessuto adiposo.

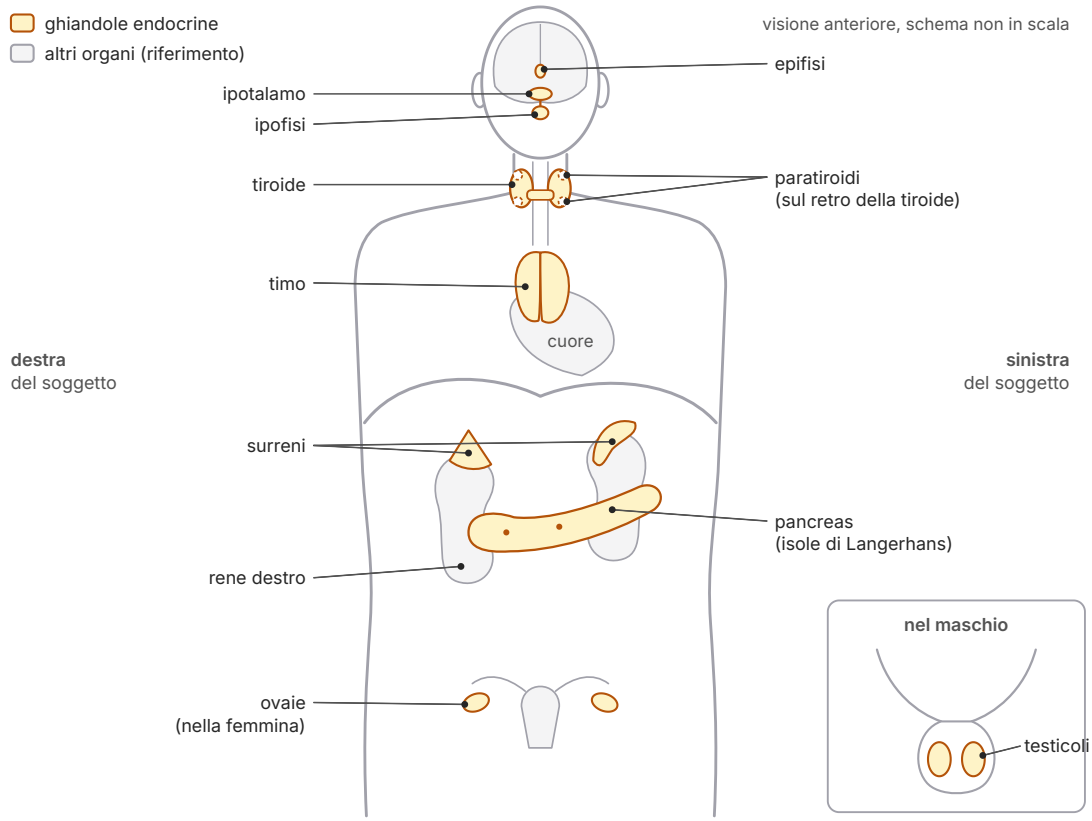

Figura 12.1 Posizione delle principali ghiandole endocrine (visione anteriore, schema non in scala): la destra del soggetto è a sinistra di chi guarda. Le paratiroidi stanno sul retro della tiroide (tratteggio); i surreni poggiano sul polo superiore dei reni, il destro più basso del sinistro. Le ovaie sono nella cavità pelvica, i testicoli nello scroto.

12.1.1 Cellule bersaglio e recettori

Un ormone circola in tutto il corpo e passa accanto a tutte le cellule, ma agisce soltanto su alcune: le **cellule bersaglio**, cioè quelle che possiedono il suo **recettore**. Il recettore è una proteina che lega l'ormone in modo specifico, come un enzima lega il suo substrato: la forma e le cariche del sito di legame si adattano a quell'ormone e non ad altri. Una cellula senza il recettore non «sente» l'ormone, anche se ne è circondata. Così il TSH, che è presente in tutto il sangue, agisce solo sulle cellule della tiroide; l'insulina, invece, ha recettori su moltissimi tipi di cellule, e per questo i suoi effetti sono diffusi.

Il numero di recettori di una cellula non è fisso. Quando un ormone resta a lungo in concentrazione elevata, la cellula può ridurre i propri recettori e diventare meno sensibile; quando l'ormone scarseggia, può aumentarli. Vedrai che proprio una perdita di sensibilità dei bersagli è al centro del diabete di tipo 2.

ERRORE FREQUENTE

«Gli ormoni agiscono su tutte le cellule perché le raggiungono tutte». Il sangue porta l'ormone ovunque, ma l'effetto c'è solo dove c'è il recettore. È la distribuzione dei recettori, non quella dell'ormone, a decidere chi risponde. Lo stesso ormone, poi, può avere effetti diversi su bersagli diversi: l'adrenalina accelera il cuore, fa liberare glucosio al fegato e rilascia la muscolatura dei bronchi, perché quelle cellule hanno recettori e vie interne diverse.

12.1.2 Le classi chimiche degli ormoni

In base alla struttura chimica, gli ormoni si dividono in tre gruppi, e da questa divisione dipendono il modo in cui viaggiano nel sangue e il modo in cui agiscono:

- gli **ormoni peptidici** e proteici sono catene di amminoacidi, dalle più corte (l'ossitocina e l'ADH hanno 9 amminoacidi) alle vere proteine (l'insulina ne ha 51, l'ormone della crescita 191). Sono la maggioranza e sono **idrosolubili**;
- gli **ormoni steroidei** derivano dal colesterolo e conservano il suo scheletro di quattro anelli: il cortisolo e l'aldosterone dei surreni, il testosterone, gli estrogeni e il progesterone delle gonadi. Sono **liposolubili**;
- gli ormoni derivati da amminoacidi: dalla tirosina provengono gli ormoni tiroidei T_3 e T_4, **liposolubili**, e le catecolamine (adrenalina e noradrenalina), **idrosolubili**; dal triptofano deriva la melatonina.

Gli ormoni idrosolubili si sciolgono nel plasma e viaggiano liberi. Quelli liposolubili sono poco solubili in acqua e viaggiano in gran parte legati a **proteine di trasporto** del plasma: solo la piccola frazione libera può uscire dai capillari e agire, mentre quella legata fa da riserva. Ogni ormone viene poi demolito, soprattutto dal fegato e dai reni, e il suo effetto si spegne. L'insulina ha un'emivita nel sangue di pochi minuti, la T_4, quasi tutta legata alle proteine, di circa una settimana: il sistema endocrino ha segnali brevi e segnali lunghi, a seconda di quanto rapidamente la risposta deve poter cambiare.

12.1.3 Due sistemi per comunicare

Il sistema nervoso trasmette segnali elettrici lungo gli assoni e li passa a cellule precise attraverso le sinapsi; il sistema endocrino affida i suoi messaggi al sangue. Le differenze che ne derivano sono riassunte nella Tabella 12.1. In breve, il sistema nervoso è un telefono, veloce e diretto a un solo numero; il sistema endocrino assomiglia a un annuncio alla radio, più lento, ma ascoltato da tutti quelli che hanno l'apparecchio sintonizzato sulla frequenza giusta, e i suoi effetti durano più a lungo.

Tabella 12.1 Comunicazione nervosa e comunicazione endocrina a confronto.

Caratteristica	Sistema nervoso	Sistema endocrino
segnale	impulso elettrico lungo l'assone, poi un neurotrasmettitore nella sinapsi	ormone
via	assoni: «cavi» che collegano cellule precise	sangue: raggiunge tutto il corpo
bersagli	le cellule con cui il neurone forma sinapsi	tutte le cellule che hanno il recettore
velocità	millisecondi	da secondi a ore, a volte giorni
durata dell'effetto	breve, finché arrivano impulsi	da minuti a settimane
esempi	ritirare la mano da una superficie che scotta	crescita, sviluppo sessuale, glicemia

I due sistemi però non sono separati. Alcuni neuroni, invece di passare il segnale a un'altra cellula in una sinapsi, liberano una sostanza nel sangue che funziona da ormone: è la **neurosecrezione**. Le cellule neurosecernenti più importanti stanno nell'ipotalamo, ed è proprio attraverso di loro che il cervello comanda gran parte delle ghiandole. Viceversa, molti ormoni agiscono sul sistema nervoso, e alcune molecole fanno entrambi i mestieri: la noradrenalina, per esempio, è insieme un ormone dei surreni e il neurotrasmettitore delle fibre simpatiche. Esistono infine segnali chimici che agiscono solo vicino al punto in cui sono liberati, sulle cellule accanto: sono i segnali paracrini, come l'istamina dell'infiammazione (cap. 10).

12.2 Come agiscono gli ormoni

Una cellula bersaglio può riconoscere un ormone in due posti: dentro la cellula o sulla sua membrana. Quale dei due dipende da una sola proprietà dell'ormone, la sua solubilità: la membrana plasmatica è un doppio strato di fosfolipidi, che lascia passare le molecole liposolubili e blocca quelle idrosolubili (Figura 12.2).

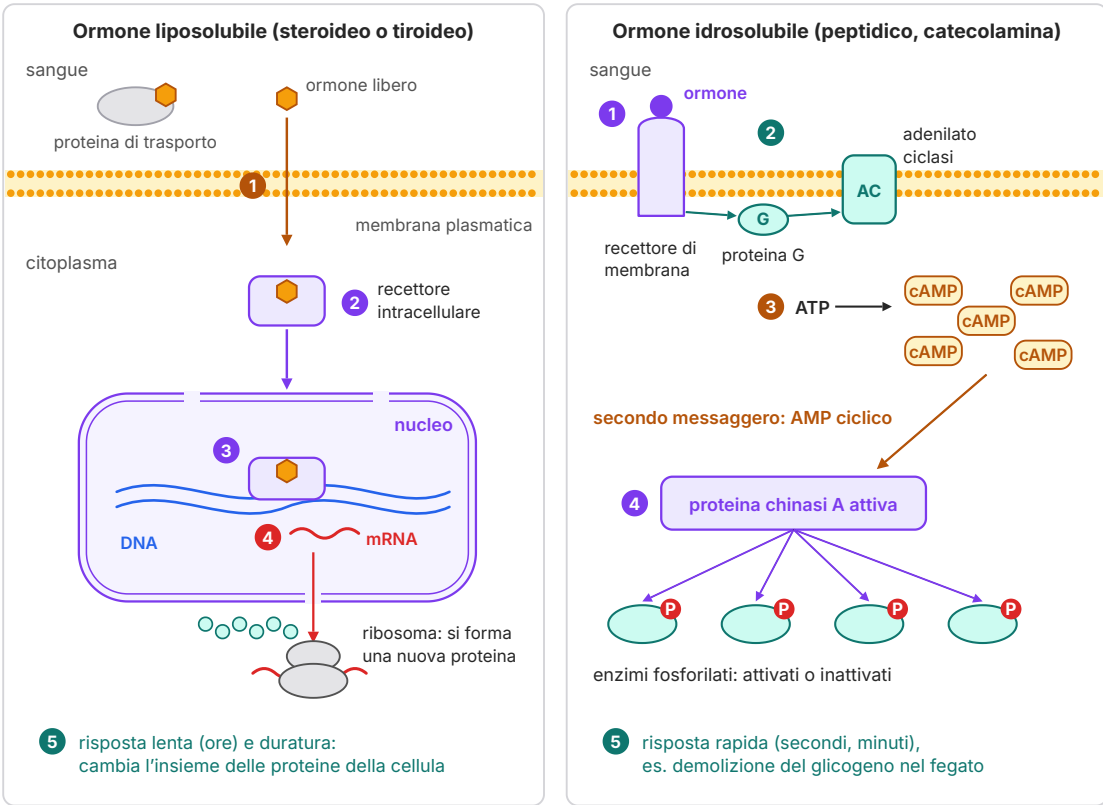

Figura 12.2 I due meccanismi d'azione degli ormoni (schema non in scala). A sinistra, un ormone liposolubile attraversa la membrana (1), si lega a un recettore intracellulare (2), il complesso si lega al DNA (3) e regola la trascrizione di un gene: l'mRNA esce dal nucleo e viene tradotto in una nuova proteina (4); la risposta è lenta e duratura (5). A destra, un ormone idrosolubile si lega a un recettore di membrana (1), che attiva una proteina G e l'adenilato ciclasi (2); questa trasforma molte molecole di ATP in cAMP (3), che attiva la proteina chinasi A (4); la chinasi fosforila molti enzimi e ne cambia l'attività (5).

12.2.1 Gli ormoni liposolubili e l'espressione dei geni

Gli ormoni steroidei e quelli tiroidei, staccati dalla proteina di trasporto, attraversano la membrana plasmatica per diffusione. Dentro la cellula bersaglio incontrano un **recettore intracellulare**, nel citoplasma o già nel nucleo. Il complesso ormone–recettore si lega a sequenze specifiche del DNA, vicino a certi geni, e ne attiva o ne reprime la trascrizione. In *Scienze naturali 3*, cap. 15, hai visto che l'espressione dei geni è regolata da proteine che si legano al DNA: questi recettori sono proprio fattori di trascrizione, che si accendono quando legano il loro ormone.

Il risultato è la sintesi di nuove proteine, per esempio enzimi, e quindi un cambiamento profondo del lavoro della cellula. Ci vogliono tempo per trascrivere, tradurre e accumulare le pro-

teine: la risposta compare dopo ore, ma dura a lungo, anche dopo che l'ormone è stato eliminato.

12.2.2 Gli ormoni idrosolubili e il secondo messaggero

Un ormone peptidico o una catecolamina non può attraversare la membrana. Il suo recettore è una proteina transmembrana, che lega l'ormone sul lato esterno e trasmette il segnale sul lato interno cambiando forma. Nel caso più studiato il recettore attiva una **proteina G**, che a sua volta attiva un enzima di membrana, l'**adenilato ciclasi**. Questo enzima trasforma l'ATP in AMP ciclico (**cAMP**), una piccola molecola che diffonde nel citoplasma e porta il messaggio all'interno: per questo il cAMP si chiama **secondo messaggero**, mentre il primo è l'ormone. Il cAMP attiva la proteina chinasi A, un enzima che trasferisce gruppi fosfato dall'ATP ad altre proteine (fosforilazione), attivandole o inattivandole.

Il meccanismo fu scoperto dal biochimico statunitense Earl Sutherland, che studiava come l'adrenalina fa liberare glucosio dalle cellule del fegato. Sutherland mostrò che l'adrenalina non entra nella cellula, ma vi fa comparire il cAMP, e che il cAMP da solo riproduce l'effetto dell'ormone: per questa scoperta ricevette il premio Nobel per la medicina nel 1971.

La catena di passaggi ha un vantaggio decisivo: l'**amplificazione del segnale**. Ogni enzima della catena, una volta attivato, agisce su molte molecole prima di spegnersi, e i fattori di moltiplicazione dei vari passaggi si moltiplicano fra loro. Per questo poche molecole di ormone bastano a mobilitare una quantità enorme di molecole di glucosio, e la risposta arriva in pochi secondi o minuti, perché gli enzimi esistono già e devono solo essere accesi o spenti. Il segnale, d'altra parte, si spegne in fretta: l'ormone si stacca dal recettore e il cAMP viene demolito da un altro enzima, la fosfodiesterasi.

ESEMPIO SVOLTO

Quante molecole di glucosio per una molecola di adrenalina?

Problema. In una cellula del fegato, supponi che (valori ipotetici, scelti per il calcolo): un recettore legato all'adrenalina attivi 10 proteine G, ciascuna delle quali attiva un'adenilato ciclasi; ogni adenilato ciclasi produca 100 molecole di cAMP; ogni 10 molecole di cAMP attivino una proteina chinasi; ogni chinasi attivi 10 enzimi della via successiva, e ognuno di questi faccia liberare 1000 molecole di glucosio. Quante molecole di glucosio vengono liberate per ogni molecola di adrenalina legata?

Soluzione. Si moltiplicano i fattori passaggio per passaggio: 1 recettore → 10 adenilato ciclasi attive → 10 × 100 = 1000 cAMP → 1000 / 10 = 100 chinasi → 100 × 10 = 1000 enzimi → 1000 × 1000 = 10^6 molecole di glucosio.

Commento. Ogni passaggio, preso da solo, moltiplica il segnale per un fattore modesto; è la successione dei passaggi a produrre un guadagno di un milione. È il motivo per cui gli ormoni agiscono a concentrazioni così basse.

12.2.3 Chi regola chi: il feedback

Perché un ormone sia utile, la sua concentrazione nel sangue deve adattarsi alle necessità. Lo stimolo che fa liberare un ormone può essere la concentrazione di una sostanza nel sangue (il glucosio per l'insulina, il calcio per il paratormone), un altro ormone (il TSH per la tiroide) o un segnale nervoso (i nervi simpatici per la midollare del surrene). Nella grande maggioranza dei casi la regolazione è un **feedback negativo**: l'effetto dell'ormone riduce lo stimolo che lo ha fatto liberare, e la secrezione cala. Più raro è il **feedback positivo**, in cui l'effetto rafforza lo stimolo: la risposta cresce sempre di più finché un evento esterno interrompe il ciclo. L'esempio classico è il parto, che vedrai fra poco con l'ossitocina.

12.3 L'asse ipotalamo–ipofisi

L'**ipotalamo** è una piccola regione alla base dell'encefalo, sotto il talamo: pesa pochi grammi, ma controlla la temperatura corporea, la fame, la sete e i ritmi del corpo (cap. 13), e comanda gran parte del sistema endocrino. Sotto di esso, appesa a un sottile peduncolo, sta l'**ipofisi**, grande più o meno come un cece e alloggiata in una cavità dell'osso sfenoide, la sella turcica. L'ipofisi è formata da due parti con origine e funzionamento diversi (Figura 12.3).

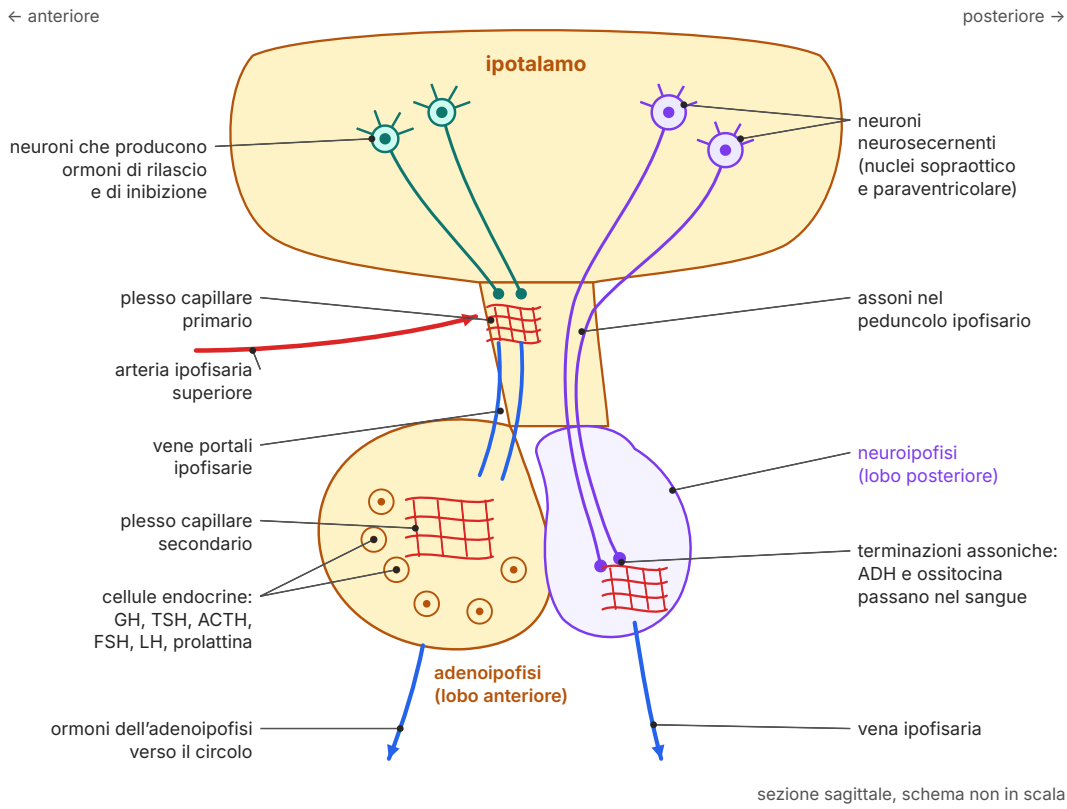

Figura 12.3 Ipotalamo e ipofisi in sezione sagittale (schema non in scala; l'anteriore è a sinistra). I neuroni neurosecernenti (viola) producono ADH e ossitocina e li liberano nei capillari della neuroipofisi. Altri neuroni (verde) liberano gli ormoni di rilascio e di inibizione nel plesso capillare primario; le vene portali li portano al plesso secondario dell'adenoipofisi, dove agiscono sulle cellule endocrine.

12.3.1 La neuroipofisi

La **neuroipofisi**, o lobo posteriore, è in realtà un prolungamento dell'ipotalamo: contiene le terminazioni degli assoni di neuroni neurosecernenti che hanno il corpo cellulare nell'ipotalamo. Questi neuroni sintetizzano due ormoni peptidici, li trasportano lungo l'assone e li liberano nei capillari della neuroipofisi quando arrivano gli impulsi nervosi. La neuroipofisi quindi non produce ormoni: li immagazzina e li rilascia.

- L'**ormone antidiuretico** (ADH, o vasopressina) fa riassorbire più acqua nei dotti collettori del rene, così l'urina diventa più concentrata e meno abbondante; viene liberato quando il sangue è troppo concentrato, per esempio dopo una lunga sudorazione. L'alcol ne inibisce la liberazione, e per questo fa urinare di più (cap. 11).

- L'**ossitocina** fa contrarre la muscolatura dell'utero durante il parto e fa uscire il latte dalla ghiandola mammaria durante l'allattamento. Nel parto agisce con un feedback positivo: la testa del bambino distende il collo dell'utero, lo stiramento fa liberare ossitocina, l'ossitocina rinforza le contrazioni, che spingono di più il bambino e distendono ancora il collo; il ciclo si interrompe con la nascita.

12.3.2 L'adenoipofisi e gli ormoni di rilascio

L'**adenoipofisi**, o lobo anteriore, è invece un vero tessuto ghiandolare. Le sue cellule producono sei ormoni principali:

- l'**ormone della crescita** (GH, o somatotropina), che stimola la crescita delle ossa e dei muscoli, soprattutto attraverso fattori di crescita prodotti dal fegato, e mobilita i grassi di riserva;
- l'**ormone tireostimolante** (TSH), che stimola la tiroide;
- l'**ormone adrenocorticotropo** (ACTH), che stimola la corticale del surrene;
- l'**ormone follicolo-stimolante** (FSH) e l'**ormone luteinizzante** (LH), le gonadotropine, che agiscono sulle gonadi (cap. 14);
- la **prolattina**, che stimola la produzione di latte.

Quattro di questi ormoni (TSH, ACTH, FSH, LH) sono **ormoni tropici**: il loro bersaglio è un'altra ghiandola endocrina. L'adenoipofisi però non decide da sola: è comandata dall'ipotalamo per via chimica. Alcuni neuroni ipotalamici liberano **ormoni di rilascio** (come il TRH, che fa liberare TSH, il CRH, che fa liberare ACTH, e il GnRH, che fa liberare le gonadotropine) e **ormoni di inibizione** (come la somatostatina, che frena il GH, e la dopamina, che frena la prolattina). Questi ormoni sono liberati in una rete di capillari alla base dell'ipotalamo e raggiungono l'adenoipofisi attraverso brevi vene, le vene portali ipofisarie, che terminano in una seconda rete di capillari. Un tratto di vene fra due reti capillari si chiama **sistema portale**, come quello che porta il sangue dall'intestino al fegato (cap. 7): così gli ormoni ipotalamici arrivano concentrati proprio dove servono, senza diluirsi in tutto il circolo.

12.3.3 Un asse completo: ipotalamo, ipofisi, tiroide

La catena ipotalamo → adenoipofisi → ghiandola bersaglio si chiama **asse**. Nell'asse tiroideo (Figura 12.4) l'ipotalamo libera TRH, il TRH fa liberare TSH, il TSH fa produrre alla tiroide gli ormoni T_3 e T_4, che agiscono sui tessuti. Gli ormoni tiroidei agiscono anche all'indietro: inibiscono la liberazione di TRH dall'ipotalamo e soprattutto quella di TSH dall'ipofisi. È un **feedback negativo** a più livelli: se gli ormoni tiroidei aumentano, il TSH cala e la tiroide rallenta; se diminuiscono, il freno si allenta, il TSH sale e la tiroide lavora di più. Lo stesso schema regola la corticale del surrene (CRH → ACTH → cortisolo) e le gonadi (GnRH → FSH e LH → ormoni sessuali).

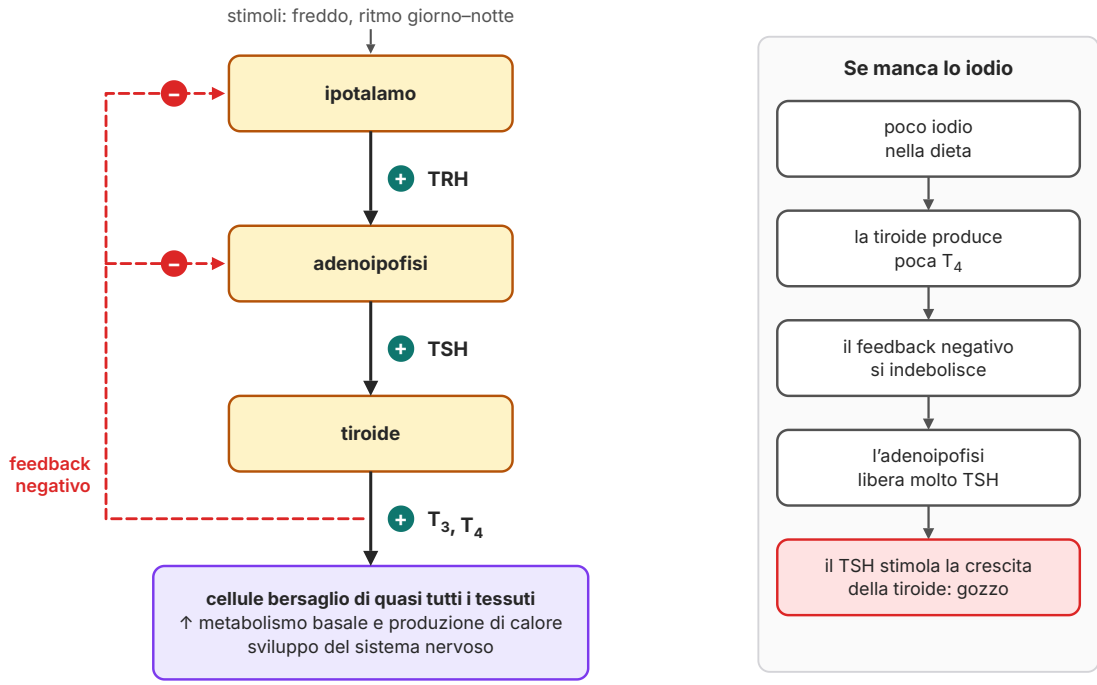

Figura 12.4 L'asse ipotalamo–ipofisi–tiroide. Le frecce continue (+) indicano la stimolazione, quelle tratteggiate (–) il feedback negativo degli ormoni tiroidei sull'ipofisi e sull'ipotalamo. A destra, la catena che porta al gozzo quando nella dieta manca lo iodio.

Il medico sfrutta questa logica per capire dove sta un guasto. Se la tiroide lavora poco per una sua malattia, il freno sull'ipofisi si allenta e il TSH nel sangue è alto; se invece è l'ipofisi a produrre poco TSH, sono bassi sia il TSH sia gli ormoni tiroidei. Per questo, negli esami del sangue, il TSH si misura insieme agli ormoni tiroidei.

12.3.4 L'ormone della crescita

Il GH è prodotto per tutta la vita, con un massimo nell'adolescenza e soprattutto durante il sonno profondo. Nell'infanzia una sua carenza causa il nanismo ipofisario, che oggi si cura somministrando l'ormone; un eccesso, di solito dovuto a un tumore benigno dell'ipofisi, causa il gigantismo se compare prima che le cartilagini di accrescimento delle ossa lunghe si chiudano, e l'acromegalia (ingrossamento di mani, piedi e mandibola) se compare nell'adulto, quando le ossa non possono più allungarsi.

12.4 Tiroide, paratiroidi e surreni

12.4.1 La tiroide

La **tiroide** è una ghiandola a forma di farfalla posta davanti alla trachea, sotto la laringe. È formata da migliaia di piccole sacche, i follicoli, piene di una sostanza gelatinosa che immagazzina gli ormoni in forma di precursore. La tiroide produce due ormoni iodati: la **tiroxina**, o tetraiodotironina (T_4, con quattro atomi di iodio), e la triiodotironina (T_3, con tre). La ghiandola libera soprattutto T_4, che nei tessuti viene in parte trasformata in T_3, la forma più attiva.

Gli ormoni tiroidei aumentano il **metabolismo basale**: le cellule consumano più ossigeno e più nutrienti e producono più calore. Sono inoltre indispensabili per lo sviluppo, in particolare del sistema nervoso nel feto e nei primi anni di vita, e per la crescita, insieme al GH. Le loro alterazioni sono fra le malattie endocrine più comuni:

- nell'**ipotiroidismo** gli ormoni sono troppo pochi: stanchezza, sensibilità al freddo, aumento di peso, rallentamento dei pensieri. Se è presente dalla nascita e non viene curato, compromette gravemente lo sviluppo del sistema nervoso e lo sviluppo fisico; per questo in Italia tutti i neonati vengono sottoposti a uno screening per l'ipotiroidismo congenito, che si cura con l'ormone in compresse;
- nell'**ipertiroidismo** gli ormoni sono in eccesso: battito accelerato, nervosismo, perdita di peso nonostante l'appetito, intolleranza al caldo. Una causa frequente è una malattia autoimmune in cui anticorpi diretti contro il recettore del TSH stimolano la tiroide come se fossero TSH.

Per costruire i suoi ormoni la tiroide ha bisogno di **iodio**, che arriva solo con la dieta. Quando lo iodio manca, la tiroide produce pochi ormoni, il feedback negativo si indebolisce e l'ipofisi libera molto TSH, che fa crescere la ghiandola: si forma il **gozzo**, un ingrossamento visibile alla base del collo (Figura 12.4). In passato il gozzo era frequente nelle zone di montagna, dove l'acqua e i cibi sono poveri di iodio.

ESEMPIO SVOLTO

Quanto iodio c'è nella tiroxina?

Problema. La tiroxina ha formula $C_{15}H_{11}I_4NO_4$. Calcola la percentuale in massa di iodio e la massa di iodio contenuta in 100 µg di tiroxina (masse atomiche dell'appendice).

Soluzione. Massa molare: 15 × 12,01 + 11 × 1,008 + 4 × 126,9 + 14,01 + 4 × 16,00 = 180,15 + 11,09 + 507,6 + 14,01 + 64,00 ≈ 776,8 g/mol. Percentuale di iodio: 507,6 / 776,8 × 100 ≈ 65,34 %. In 100 µg di tiroxina ci sono quindi circa 65 µg di iodio.

Commento. Quasi due terzi della massa dell'ormone sono iodio: si capisce perché la tiroide sia l'organo che ne ha più bisogno, e perché la sua carenza si riveli prima di tutto qui (vedi anche Figura 12.4).

COLLEGAMENTI

Educazione alla salute · Il sale iodato. Il modo più semplice per prevenire la carenza di iodio in tutta la popolazione è aggiungerlo a un alimento che tutti usano: il sale da cucina. In Italia la legge n. 55 del 2005 prevede che il sale iodato contenga 30 mg di iodio per kilogrammo, sotto forma di iodato di potassio, e che sia disponibile in tutti i punti vendita. I LARN della SINU indicano per un adulto un fabbisogno di circa 150 µg di iodio al giorno.

Un conto rapido mostra perché basta poco sale: 5 g di sale iodato contengono 5×10^{-3} kg × 30 mg/kg = 0,15 mg = 150 µg di iodio. Il messaggio di salute pubblica è quindi «poco sale, ma iodato»: non bisogna mangiare più sale, basta che quello usato sia iodato. Altre fonti di iodio sono il pesce, i frutti di mare, il latte e le uova.

12.4.2 Calcitonina, paratormone e calcio

Lo ione calcio, Ca^{2+}, serve alla contrazione dei muscoli, alla liberazione dei neurotrasmettitori, alla coagulazione del sangue (cap. 9). La sua concentrazione nel plasma, la **calcemia**, è mantenuta intorno a 10 mg/dL (circa 2,5 mmol/L) da due ormoni antagonisti, cioè con effetti opposti:

- il **paratormone** (PTH), prodotto dalle **paratiroidi**, quattro piccole ghiandole sul retro della tiroide, viene liberato quando la calcemia scende. Fa liberare calcio dalle ossa, stimolando gli osteoclasti che riassorbono la matrice ossea (*Scienze naturali 3*, cap. 16), fa riassorbire più calcio nel rene e fa attivare dal rene la vitamina D, che aumenta l'assorbimento del calcio nell'intestino. Il risultato è un aumento della calcemia;
- la **calcitonina**, prodotta da cellule della tiroide diverse da quelle dei follicoli, viene liberata quando la calcemia sale e la abbassa, favorendo il deposito di calcio nelle ossa. Nell'adulto il suo ruolo è secondario rispetto a quello del PTH.

Se la calcemia scende troppo, nervi e muscoli diventano ipereccitabili e compaiono contrazioni involontarie, la tetania: è il motivo per cui il PTH è indispensabile alla vita, e durante gli inter-

venti alla tiroide il chirurgo fa attenzione a conservare le paratiroidi.

12.4.3 I surreni

I **surreni** sono due ghiandole poste sopra i reni. Ognuno è in realtà formato da due ghiandole, una dentro l'altra, con origine e funzioni diverse.

La **midollare**, la parte interna, deriva dal tessuto nervoso: le sue cellule sono simili a neuroni del sistema simpatico e vengono attivate direttamente da fibre nervose. In una situazione di pericolo o di sforzo liberano in pochi secondi **adrenalina** e, in quantità minore, **noradrenalina**, che preparano il corpo alla **risposta di attacco o fuga**: il cuore batte più forte e più in fretta, la pressione sale, i bronchi si dilatano, il fegato libera glucosio, il sangue viene dirottato verso i muscoli scheletrici e sottratto alla pelle e all'apparato digerente, le pupille si dilatano. È la scena dell'interrogazione con cui si è aperto il capitolo.

La **corticale**, la parte esterna, produce ormoni steroidei:

- il **cortisolo**, liberato sotto il controllo dell'asse CRH → ACTH, con un picco al mattino e in ogni situazione di stress prolungato. Fa salire la glicemia, perché fa produrre glucosio al fegato a partire da amminoacidi, e mobilita le proteine e i grassi; a dosi elevate frena l'infiammazione e le difese immunitarie. Su questo effetto si basano i farmaci cortisonici, che si usano solo su prescrizione medica;
- l'**aldosterone**, che fa riassorbire Na^+ (e con esso acqua) e fa eliminare K^+ nel rene; è regolato soprattutto dal sistema renina–angiotensina (cap. 11) e contribuisce a controllare il volume del sangue e la pressione;
- piccole quantità di **androgeni**, ormoni sessuali di tipo maschile, presenti in entrambi i sessi.

Adrenalina e cortisolo sono i due tempi della risposta allo stress: la prima, rapida, dura minuti; il secondo, più lento, sostiene l'organismo per ore o giorni. Quando lo stress diventa cronico, però, un cortisolo alto per settimane indebolisce le difese, disturba il sonno e alza la glicemia: dormire a sufficienza, fare attività fisica e chiedere aiuto quando la pressione diventa troppa sono anche una forma di cura del proprio sistema endocrino.

12.5 Il pancreas endocrino e la glicemia

La **glicemia** è la concentrazione di glucosio nel sangue. Il glucosio è il combustibile principale di molte cellule e l'unico che l'encefalo usa normalmente, ed è per questo che la glicemia deve restare entro limiti stretti: a digiuno, in una persona sana, circa 70–100 mg/dL. Né troppo bassa, perché l'encefalo resterebbe senza energia, né troppo alta, perché a lungo andare il glucosio in eccesso danneggia i vasi sanguigni, i nervi, i reni e gli occhi.

ESEMPIO SVOLTO

Quanto zucchero c'è nel sangue?

Problema. Una persona ha 5,0 L di sangue e una glicemia a digiuno di 90 mg/dL. a) Quanti grammi di glucosio ci sono in tutto il sangue? b) Esprimi la glicemia in mmol/L (massa molare di $C_6H_{12}O_6$ dalle masse atomiche dell'appendice). c) Dopo un pasto la glicemia sale a 140 mg/dL: quanto glucosio in più circola?

Soluzione. a) 5,0 L = 50 dL; 50 dL × 90 mg/dL = 4500 mg ≈ 4,5 g: poco più di un cucchiaino di zucchero. b) M = 6 × 12,01 + 12 × 1,008 + 6 × 16,00 = 180,16 g/mol; 90 mg/dL = 900 mg/L = 0,900 g/L; 0,900 / 180,16 ≈ $5{,}0 \times 10^{-3}$ mol/L = 5,0 mmol/L. c) 50 dL × 140 mg/dL = 7000 mg = 7,0 g, cioè 2,5 g in più.

Commento. Un pasto ricco di amidi porta nell'intestino decine di grammi di glucosio, molto più dei 4–5 g presenti nel sangue: se non ci fossero ormoni capaci di farlo entrare rapidamente nelle cellule e di immagazzinarlo, la glicemia salirebbe a valori pericolosi.

12.5.1 Le isole di Langerhans

Sparsi nel tessuto esocrino del pancreas ci sono piccoli gruppi di cellule endocrine, le **isole di Langerhans**, che nel complesso formano solo l'1–2 % circa della massa della ghiandola. Le loro cellule più numerose sono le **cellule β**, che producono **insulina**; le **cellule α** producono **glucagone**; altre cellule producono somatostatina, che regola localmente le prime due.

L'**insulina** è una piccola proteina di 51 amminoacidi, formata da due catene unite da ponti disolfuro (*Scienze naturali 3*, cap. 14); fu la prima proteina di cui si riuscì a determinare la sequenza. Viene liberata quando la glicemia sale e la fa scendere in tre modi: fa assorbire glucosio ai muscoli e al tessuto adiposo, le cui cellule portano sulla membrana più trasportatori del glucosio; fa sintetizzare glicogeno al fegato e ai muscoli; favorisce la trasformazione del glucosio in eccesso in grassi di riserva e la sintesi delle proteine. L'encefalo, invece, assorbe glucosio anche senza insulina. Il **glucagone**, un peptide, viene liberato quando la glicemia scende, per esempio a digiuno o durante uno sforzo prolungato, e agisce soprattutto sul fegato: fa demolire il glicogeno in glucosio e fa produrre glucosio nuovo a partire da amminoacidi e glicerolo. Il fegato libera il glucosio nel sangue e la glicemia risale.

Insulina e glucagone sono ormoni antagonisti e formano un doppio circuito di feedback negativo (Figura 12.5): ognuno dei due corregge uno squilibrio, e la sua secrezione si riduce quando lo squilibrio è stato corretto. Al circuito partecipano altri ormoni che fanno salire la glicemia (adrenalina, cortisolo, GH): l'insulina è l'unico ormone capace di abbassarla.

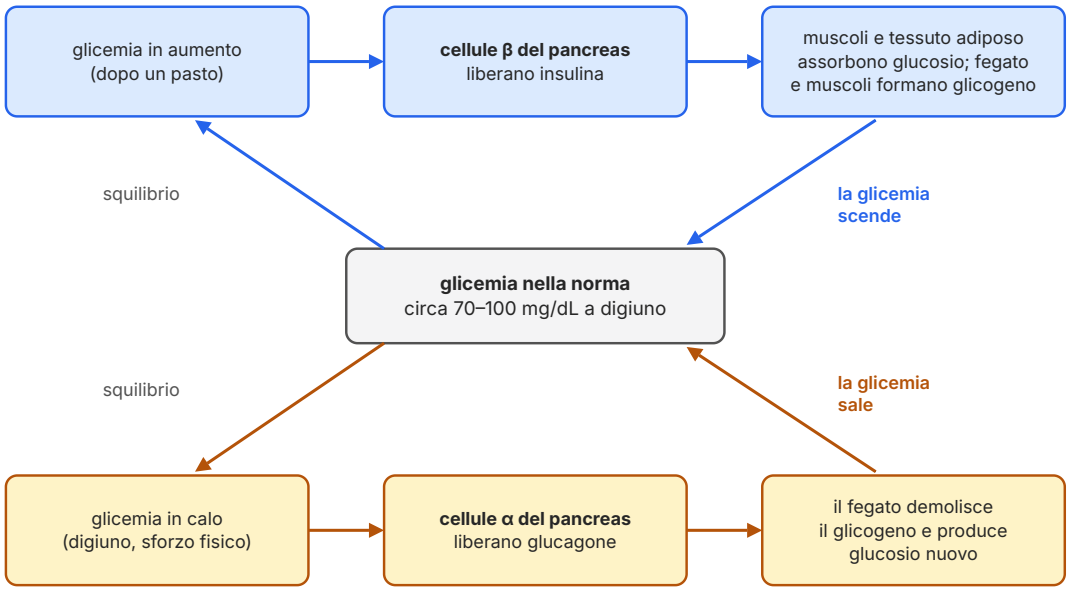

Figura 12.5 La regolazione della glicemia con due circuiti di feedback negativo. In alto, l'aumento della glicemia fa liberare insulina, che fa entrare il glucosio nelle cellule e lo fa immagazzinare; in basso, il calo della glicemia fa liberare glucagone, che fa liberare glucosio dal fegato.

12.5.2 Il diabete mellito

Il **diabete mellito** è una condizione in cui la glicemia resta stabilmente troppo alta, perché l'insulina manca o non agisce abbastanza. Secondo i criteri dell'Organizzazione mondiale della sanità, la diagnosi si basa, fra l'altro, su una glicemia a digiuno di almeno 126 mg/dL, confermata, oppure su un valore di almeno 200 mg/dL due ore dopo un carico orale di glucosio. Le due forme principali hanno cause molto diverse:

- il **diabete di tipo 1** è una malattia **autoimmune**: il sistema immunitario distrugge le cellule β (cap. 10), e l'insulina viene a mancare. Compare di solito nei bambini e nei giovani, spesso in modo rapido, e si cura con la somministrazione di insulina per tutta la vita, adattando le dosi ai pasti e all'attività fisica e controllando spesso la glicemia. Non è causato dall'alimentazione né dallo stile di vita;
- il **diabete di tipo 2** è la forma più diffusa. All'inizio l'insulina viene prodotta, anche in quantità elevata, ma le cellule bersaglio rispondono poco: è la **resistenza all'insulina**. Col tempo le cellule β, sovraccaricate, si esauriscono. Vi contribuisce una predisposizione ereditaria, ma i fattori di rischio più importanti sono il sovrappeso, specialmente il grasso addominale, la sedentarietà e un'alimentazione squilibrata; compare soprattutto negli adulti, ma è in au-

mento anche fra i giovani. Si cura con l'alimentazione, l'attività fisica, i farmaci e, se serve, l'insulina.

In entrambi i casi, quando la glicemia supera circa 180 mg/dL, il rene non riesce più a riassorbire tutto il glucosio filtrato, che compare nelle urine (glicosuria) e trascina con sé acqua per osmosi (cap. 11): la persona urina molto e ha molta sete. L'aggettivo «mellito», cioè «dolce come il miele», ricorda il sapore dolce dell'urina, che i medici antichi avevano notato. Nel diabete di tipo 1 non curato le cellule, senza glucosio, demoliscono i grassi, e il fegato ne ricava i corpi chetonici, sostanze acide che abbassano il pH del sangue (cap. 4): è la chetoacidosi, un'emergenza medica.

ERRORE FREQUENTE

«Il diabete di tipo 1 viene a chi mangia troppi dolci». No: il tipo 1 è una malattia autoimmune, e nessuna abitudine alimentare lo provoca o lo previene. Lo stile di vita conta molto, invece, nel tipo 2. Confondere le due forme porta a colpevolizzare ingiustamente i ragazzi con diabete di tipo 1, che seguono una terapia impegnativa e possono fare sport e vivere come i loro compagni.

APPROFONDIMENTO

Approfondimento · Banting, Best e l'insulina. Alla fine dell'Ottocento si sapeva già che asportando il pancreas a un cane l'animale diventava diabetico, ma nessuno riusciva a estrarre dalla ghiandola la sostanza responsabile: gli enzimi digestivi della parte esocrina, durante l'estrazione, demolivano l'ormone, che è una proteina. Nel 1921, a Toronto, nel laboratorio del fisiologo John Macleod, il giovane chirurgo Frederick Banting e lo studente Charles Best riuscirono a ottenere estratti di pancreas che abbassavano la glicemia di cani resi diabetici; con l'aiuto del biochimico James Collip l'estratto fu purificato, e pochi mesi dopo un ragazzo di quattordici anni ricoverato in fin di vita fu il primo paziente a ricevere un'insulina efficace.

Il diabete di tipo 1, fino ad allora mortale in poco tempo, divenne una malattia curabile. Il premio Nobel per la medicina del 1923 andò a Banting e a Macleod; Banting divise subito la sua parte del premio con Best, e Macleod la sua con Collip. Oggi l'insulina usata in terapia è identica a quella umana ed è prodotta da microrganismi: come si ottiene lo studierai il prossimo anno.

COLLEGAMENTI

Educazione alla salute · Prevenire il diabete di tipo 2. Il diabete di tipo 2 si sviluppa lentamente e per anni può non dare sintomi. Gli stessi comportamenti che proteggono il cuore e i vasi (cap. 9) riducono anche il rischio di diabete: muoversi ogni giorno, perché i muscoli in attività assorbono glucosio anche con poca insulina; seguire un'alimentazione varia, ricca di verdura, legumi, cereali integrali e frutta, come quella mediterranea (cap. 7); limitare le bevande zuccherate; non fumare. Chi ha familiari con diabete può parlarne con il proprio medico, che valuterà se e quando controllare la glicemia. Il controllo delle malattie non trasmissibili come il diabete è fra i traguardi dell'obiettivo 3 dell'Agenda 2030, «Salute e benessere».

12.5.3 La curva da carico di glucosio

Per vedere come una persona gestisce un grande apporto di zucchero si usa la **curva da carico orale di glucosio**: dopo una notte di digiuno si misura la glicemia, si fanno bere 75 g di glucosio sciolti in acqua e si ripete la misura a intervalli regolari. La Figura 12.6 mostra due curve di esempio. Nel soggetto sano la glicemia sale per meno di un'ora, perché il glucosio viene assorbito dall'intestino, poi l'insulina la riporta verso il valore di partenza entro circa due ore. Nel soggetto con diabete la glicemia parte già alta, sale molto di più, raggiunge il massimo più tardi e dopo due ore è ancora sopra 200 mg/dL; per buona parte del tempo supera anche la soglia renale, e il glucosio passa nelle urine.

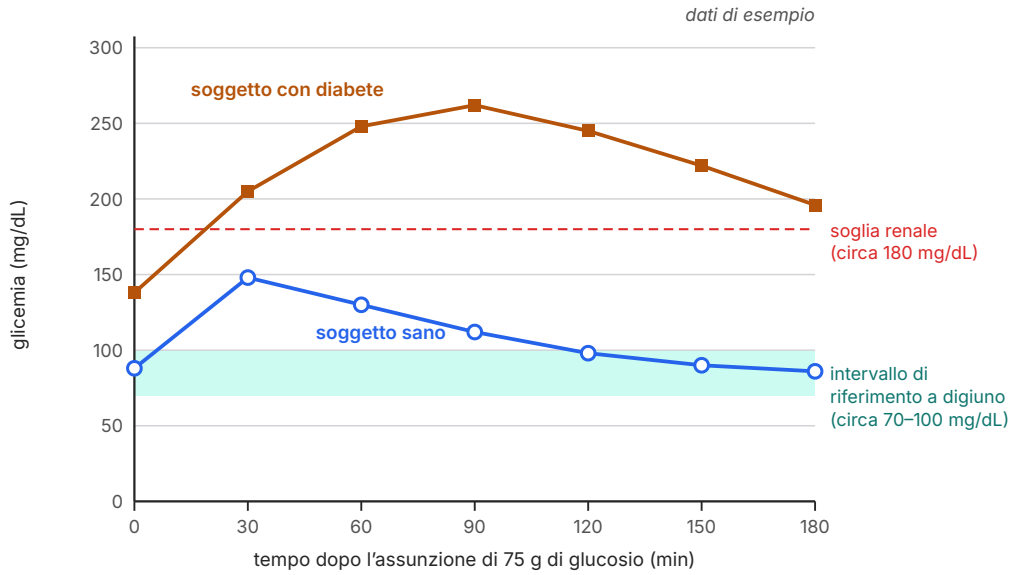

Figura 12.6 Curve glicemiche dopo l'assunzione di 75 g di glucosio in un soggetto sano e in uno con diabete (dati di esempio, non misure di persone reali). La banda verde indica l'intervallo di riferimento a digiuno, la linea rossa tratteggiata la soglia renale oltre la quale compare glucosio nelle urine.

ESPERIENZA DI LABORATORIO

Un modello del feedback della glicemia

Obiettivo. Costruire con la classe un modello fisico del doppio circuito insulina–glucagone, registrare l'andamento della «glicemia» e osservare che cosa succede quando un anello del circuito manca.

Materiale. Un sacchetto di fagioli secchi (circa 300), tre ciotole etichettate «sangue», «fegato» e «cellule dei muscoli», un dado, un cronometro, un foglio di calcolo o carta millimetrata.

Procedimento. 1) Si mettono 10 fagioli nel «sangue» e 40 nel «fegato»: ogni fagiolo è un'unità di glucosio, e l'intervallo «normale» è da 8 a 12 fagioli nel sangue. 2) Gli studenti hanno ciascuno un ruolo: «intestino», «cellule», «cellula β», «cellula α», «laboratorio». 3) Ogni turno dura 20 secondi. A ogni turno le «cellule» tolgono 2 fagioli dal sangue (il consumo). Nei turni 3, 4 e 10, i «pasti», l'«intestino» lancia il dado e aggiunge al sangue il doppio del numero uscito. 4) Alla fine di ogni turno il «laboratorio» conta i fagioli nel sangue e lo annuncia: se sono più di 12, la «cellula β» sposta l'eccesso parte nel fegato e parte nelle cellule; se sono meno di 8, la «cellula α» riporta dal fegato quanto basta a tornare a 8. 5) Si annota il numero di fagioli nel sangue dopo il consumo e i pasti, prima della correzione, per 15 turni. 6) Si ripete la prova senza la «cellula β» (modello del diabete di tipo 1) e poi con una «cellula β» che può spostare al massimo 2 fagioli a turno (modello della resistenza all'insulina). 7) Si riportano le tre serie su un grafico turno–fagioli.

Sicurezza. I fagioli secchi non si mangiano, e alcuni crudi sono tossici; non si mettono in bocca, nel naso o nelle orecchie, e chi raccoglie quelli caduti lo fa subito, perché sul pavimento fanno scivolare. Alla fine ci si lava le mani.

Risultato atteso. Con entrambi gli ormoni la «glicemia» annotata supera 12 solo nei turni dei pasti e scende sotto 8 solo per il consumo, ma dopo ogni correzione torna nell'intervallo 8–12. Senza cellula β, dopo i pasti sale oltre 12 (spesso fino a 15–20 fagioli) e ridiscende di soli 2 fagioli a turno, grazie al consumo, restando fuori dall'intervallo per diversi turni; il «fegato» non si riempie più, anzi si svuota, perché la cellula α continua a intervenire ogni volta che la glicemia scende sotto 8. Con la cellula β limitata la discesa dopo i pasti è più lenta del normale, come nella curva del soggetto con diabete della Figura 12.6.

Domande. a) Quale parte del modello rappresenta lo «stimolo» e quale la «risposta» in un circuito di feedback negativo? b) Che cosa non rappresenta il modello? Pensa al cervello, che consuma glucosio senza insulina, e agli altri ormoni che alzano la glicemia. c) Nella prova «senza cellula β», per quanti turni dopo i pasti la «glicemia» è rimasta sopra 12? Perché il «fegato» si è svuotato invece di riempirsi?

12.6 Le altre ghiandole e gli altri ormoni

12.6.1 Gonadi, epifisi e timo

Le **gonadi** sono insieme ghiandole esocrine, perché producono i gameti, e ghiandole endocrine. I testicoli producono soprattutto **testosterone**, le ovaie **estrogeni** e **progesterone**; questi ormoni steroidei guidano lo sviluppo dei caratteri sessuali alla pubertà, la produzione dei gameti, il ciclo ovarico e la gravidanza. Sono controllati dall'asse GnRH → FSH e LH, e li studierai nel cap. 14.

L'**epifisi**, o ghiandola pineale, è una piccola ghiandola al centro dell'encefalo che produce la **melatonina**, soprattutto nelle ore di buio. La retina segnala all'ipotalamo quando c'è luce, e l'ipotalamo, che contiene l'«orologio» dei **ritmi circadiani**, cioè dei ritmi con un periodo di circa un giorno, frena la produzione di melatonina durante il giorno e la lascia salire la sera. La melatonina favorisce così l'addormentamento e sincronizza molti ritmi del corpo, dalla temperatura alla secrezione di altri ormoni come il cortisolo.

COLLEGAMENTI

Educazione alla salute · Schermi, luce e sonno. La luce, soprattutto quella ricca di blu emessa da smartphone, tablet e computer, frena la produzione di melatonina. Usare uno schermo a lungo e vicino agli occhi nell'ora che precede il sonno può quindi ritardare l'addormentamento, e il sonno perso si somma giorno dopo giorno. Durante il sonno profondo, inoltre, viene liberato gran parte del GH, che negli adolescenti è legato alla crescita. Tenere orari regolari, lasciare il telefono fuori dalla camera e fare attività fisica di giorno sono abitudini semplici che aiutano l'orologio interno.

Il **timo**, nel torace dietro lo sterno, produce ormoni necessari alla maturazione dei linfociti T, che hai studiato nel cap. 10. È molto attivo nell'infanzia e nell'adolescenza e dopo la pubertà si riduce progressivamente.

12.6.2 Gli ormoni degli organi che non sono ghiandole

Molti ormoni sono prodotti da cellule sparse in organi con altre funzioni principali. Ne hai già incontrati diversi:

- lo stomaco e l'intestino producono la gastrina, la secretina e la colecistochinina, che coordinano la digestione (cap. 7); la secretina, scoperta nel 1902 da Bayliss e Starling, fu il primo ormone identificato. Lo stomaco vuoto libera anche la grelina, che stimola la fame;
- il rene produce l'**eritropoietina** (EPO), che stimola la produzione dei globuli rossi quando il sangue porta poco ossigeno (cap. 9), e attiva la vitamina D;

- gli atri del cuore, quando sono troppo distesi dal sangue, liberano il **peptide natriuretico atriale** (ANP), che fa eliminare sodio e acqua con l'urina e abbassa la pressione (cap. 11);
- il tessuto adiposo libera la **leptina**, in proporzione alla quantità di grasso di riserva; la leptina agisce sull'ipotalamo e riduce l'appetito.

Il sistema endocrino, insomma, non è un insieme di organi isolati ma una rete: il pancreas comunica con il fegato e con i muscoli, il rene con il midollo osseo, il tessuto adiposo con l'encefalo. È lo stesso intreccio di sistemi che hai incontrato studiando il respiro, il circolo e il rene.

12.6.3 Quando il segnale è falso: interferenti endocrini e doping

Poiché un recettore riconosce l'ormone dalla forma, una molecola estranea che assomiglia all'ormone può legarsi al suo posto, attivando il recettore o bloccandolo. Le sostanze presenti nell'ambiente che alterano così il sistema endocrino si chiamano **interferenti endocrini**. Un esempio studiato è il bisfenolo A, a lungo usato in molte plastiche rigide e nei rivestimenti interni delle lattine, che può legarsi debolmente ai recettori degli estrogeni; per precauzione l'Unione europea ne ha vietato l'uso nei biberon dal 2011 e, con un regolamento del 2024, nei materiali a contatto con gli alimenti. Fra gli interferenti endocrini sono considerati anche alcuni pesticidi e alcuni ftalati, usati per ammorbidire le plastiche. L'effetto di dosi piccole e prolungate è difficile da misurare, ed è oggetto di ricerca: è un tema che collega la chimica delle plastiche (cap. 6) alla salute e all'obiettivo 12 dell'Agenda 2030, «Consumo e produzione responsabili».

Anche il **doping** sfrutta i meccanismi degli ormoni (*Scienze naturali 3*, cap. 16). Gli steroidi anabolizzanti, derivati sintetici del testosterone, aumentano la massa muscolare; ma agiscono anche sull'ipotalamo e sull'ipofisi con il feedback negativo, spengono la produzione di FSH e LH e quindi quella dei propri ormoni e degli spermatozoi; possono danneggiare il fegato e il cuore, e nelle ragazze causano caratteri maschili che possono restare per sempre. L'EPO aumenta i globuli rossi e la resistenza alla fatica, ma rende il sangue più denso e fa aumentare il rischio di trombosi. Il GH viene usato per i suoi effetti sui muscoli, con il rischio di provocare un'acromegalia.

IN SINTESI

- Ormoni liposolubili (steroidi, T_3 e T_4): recettore intracellulare → regolazione della trascrizione → risposta lenta e duratura.
- Ormoni idrosolubili (peptidi, catecolamine): recettore di membrana → proteina G → adenilato ciclasi → cAMP → proteina chinasi A → risposta rapida e amplificata.
- Amplificazione: guadagno totale = prodotto dei fattori di moltiplicazione dei singoli passaggi.
- Assi con feedback negativo: TRH → TSH → T_3/T_4; CRH → ACTH → cortisolo; GnRH → FSH, LH → ormoni sessuali.
- Glicemia a digiuno ≈ 70–100 mg/dL; per il glucosio 1 mmol/L ≈ 18 mg/dL; insulina ↓, glucagone ↑.
- Calcemia ≈ 10 mg/dL: paratormone ↑, calcitonina ↓.

SINTESI

- Gli ormoni sono messaggeri chimici liberati nel sangue dalle ghiandole endocrine e da cellule sparse in altri organi; agiscono a concentrazioni piccolissime solo sulle cellule bersaglio, quelle che hanno il loro recettore.
- Per natura chimica si distinguono ormoni peptidici (idrosolubili), steroidei (liposolubili, dal colesterolo) e derivati da amminoacidi: ormoni tiroidei (liposolubili) e catecolamine (idrosolubili).
- Il sistema nervoso usa segnali elettrici rapidi e diretti; il sistema endocrino segnali chimici più lenti, diffusi e duraturi. Con la neurosecrezione i due sistemi si collegano.
- Gli ormoni liposolubili si legano a recettori intracellulari e regolano la trascrizione dei geni; quelli idrosolubili si legano a recettori di membrana e agiscono attraverso un secondo messaggero, il cAMP, con una forte amplificazione del segnale.
- La secrezione degli ormoni è regolata soprattutto da feedback negativi; il feedback positivo è raro (ossitocina nel parto).
- L'ipotalamo produce ADH e ossitocina, che la neuroipofisi rilascia, e gli ormoni di rilascio e di inibizione, che attraverso il sistema portale ipofisario controllano l'adenoipofisi (GH, TSH, ACTH, FSH, LH, prolattina).
- La tiroide produce T_4 e T_3, che regolano il metabolismo basale e lo sviluppo e richiedono iodio; la carenza di iodio causa il gozzo, che il sale iodato previene.
- Paratormone e calcitonina regolano la calcemia con effetti opposti.
- La midollare del surrene libera adrenalina e noradrenalina (risposta di attacco o fuga); la corticale cortisolo (stress, glicemia), aldosterone (Na^+ e pressione) e androgeni.
- Nelle isole di Langerhans le cellule β producono insulina, che abbassa la glicemia, e le cellule α glucagone, che la alza: due feedback negativi la mantengono a digiuno intorno a 70–100 mg/dL.
- Il diabete di tipo 1 è autoimmune e richiede insulina; il tipo 2 nasce dalla resistenza all'insulina ed è legato anche allo stile di vita. La curva da carico di glucosio aiuta a riconoscerlo.
- Epifisi (melatonina e ritmi circadiani), timo, gonadi e organi come stomaco, intestino, rene, cuore e tessuto adiposo completano la rete endocrina; interferenti endocrini e doping ne alterano i segnali.

ESERCIZI

Comprendere e ricordare

1. ● Un ormone agisce solo sulle cellule che:
   A. si trovano vicino alla ghiandola che lo produce
   B. possiedono il suo recettore specifico
   C. sono raggiunte dal sangue
   D. hanno un nucleo

2. ● Quale coppia contiene due ormoni steroidei?
   A. insulina e glucagone
   B. adrenalina e noradrenalina
   C. tiroxina e calcitonina
   D. cortisolo e testosterone

3. ● L'ADH e l'ossitocina sono:
   A. prodotti nell'ipotalamo e liberati dalla neuroipofisi
   B. prodotti e liberati dall'adenoipofisi
   C. prodotti dalla neuroipofisi su stimolo del TSH
   D. ormoni steroidei della corticale del surrene

4. ●● Il secondo messaggero è:
   A. l'ormone che arriva alla cellula bersaglio
   B. il recettore di membrana dell'ormone
   C. una molecola come il cAMP che porta il segnale all'interno della cellula
   D. il complesso ormone–recettore che si lega al DNA

5. ●● Quale ormone NON è prodotto dall'adenoipofisi?
   A. TSH
   B. ADH
   C. prolattina
   D. ACTH

6. ●● Il sistema portale ipofisario serve a:
   A. portare gli ormoni di rilascio dall'ipotalamo all'adenoipofisi senza diluirli nel circolo
   B. portare l'ADH dall'ipotalamo alla neuroipofisi lungo gli assoni
   C. portare il sangue dall'intestino al fegato
   D. scaricare gli ormoni ipofisari nel liquor

7. ●● Una persona ha TSH alto e T_4 bassa nel sangue. La causa più probabile è:
   A. un'ipofisi che produce troppo poco TSH
   B. un tumore dell'ipofisi che produce TSH in eccesso
   C. un tumore che produce ormoni tiroidei
   D. una tiroide che funziona poco

8. ●● La midollare del surrene:
   A. produce cortisolo sotto il controllo dell'ACTH
   B. produce aldosterone su stimolo dell'angiotensina
   C. libera adrenalina quando viene stimolata da fibre del sistema simpatico
   D. libera melatonina nelle ore di buio

9. ●●● Quale affermazione sulla regolazione della glicemia è corretta?
   A. il glucagone fa assorbire glucosio ai muscoli
   B. l'insulina è l'unico ormone che abbassa la glicemia
   C. il cortisolo e l'adrenalina abbassano la glicemia dopo un pasto
   D. l'encefalo assorbe glucosio solo in presenza di insulina

Vero o falso

10. ● Le ghiandole endocrine versano i loro prodotti in un dotto.

11. ● Il pancreas è una ghiandola sia esocrina sia endocrina.

12. ●● Gli ormoni steroidei agiscono principalmente legandosi a recettori della membrana plasmatica.

13. ●● Il paratormone fa aumentare la calcemia.

14. ●● Durante il parto l'ossitocina è regolata da un feedback positivo.

15. ●●● Il diabete di tipo 1 è causato principalmente da un'alimentazione troppo ricca di zuccheri.

Applicare

16. ●● Calcola la percentuale in massa di iodio nella triiodotironina, $C_{15}H_{12}I_3NO_4$ (masse atomiche dell'appendice), e confrontala con quella della tiroxina.

17. ● Una persona ha 5,5 L di sangue e una glicemia di 100 mg/dL. Quanti grammi di glucosio circolano nel suo sangue?

18. ●● Converti in mmol/L le soglie per la diagnosi di diabete: 126 mg/dL a digiuno e 200 mg/dL dopo due ore dal carico di glucosio (glucosio, M = 180,16 g/mol).

19. ●● Una persona usa ogni giorno 4,0 g di sale iodato con 30 mg di iodio per kilogrammo. Quanti microgrammi di iodio assume con il sale, e che percentuale copre di un fabbisogno di 150 µg al giorno?

20. ●●● L'insulina è eliminata dal sangue con una cinetica del primo ordine e un'emivita di circa 6 minuti. Se la secrezione si interrompe, che frazione dell'insulina presente rimane dopo 30 minuti? Dopo quanti minuti ne resta circa l'1 %? Che cosa ti dice questo sulla rapidità con cui si può regolare la glicemia?

21. ●●● I reni filtrano circa 180 L di plasma al giorno. a) Quanti grammi di glucosio vengono filtrati in un giorno con una glicemia di 100 mg/dL? b) E con una glicemia stabile di 250 mg/dL? c) Perché nel primo caso non c'è glucosio nelle urine e nel secondo sì?

22. ●● Per ognuno dei seguenti ormoni indica se è idrosolubile o liposolubile e dove si trova il suo recettore: insulina, cortisolo, adrenalina, tiroxina, glucagone, estrogeni.

Leggere dati e figure

23. ●● Osserva la Figura 12.6. a) Quali sono la glicemia a digiuno e quella dopo 120 minuti nei due soggetti? b) In quale soggetto si raggiunge il massimo più tardi, e perché? c) Fra quali tempi, circa, la glicemia del soggetto con diabete supera la soglia renale? d) In base ai criteri dell'OMS, i dati del secondo soggetto sono compatibili con il diabete?

24. ●●● La Tabella 12.2 riporta gli esami di tre persone (dati di esempio). Per ciascuna indica se la funzione tiroidea è normale, ridotta o aumentata e, usando l'asse della Figura 12.4, se il problema sta più probabilmente nella tiroide o nell'ipofisi.

Tabella 12.2 Esami della funzione tiroidea di tre persone (dati di esempio). Intervalli di riferimento indicativi: TSH 0,4–4,0 mU/L; T_4 libera 0,8–1,8 ng/dL.

Persona	TSH (mU/L)	T_4 libera (ng/dL)
A	12,5	0,5
B	0,05	3,1
C	0,2	0,4

25. ●● Osserva la Figura 12.3. a) Perché si dice che la neuroipofisi «non produce» ormoni? b) Segui il percorso del TRH dal neurone che lo produce alla cellula che produce TSH, nominando le strutture attraversate. c) Le vene portali portano sangue arterioso o venoso?

26. ● Osserva la Figura 12.2 e completa: un ormone che agisce attraverso il cAMP produce una risposta più _____ e meno _____ rispetto a un ormone steroideo, perché _____.

Indagare e argomentare

27. ●● Spiega con il feedback negativo perché un atleta che assume a lungo steroidi anabolizzanti può andare incontro a una riduzione delle dimensioni dei testicoli e della produzione di spermatozoi.

28. ●●● Progetta un esperimento controllato 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, quella dipendente, le variabili da tenere costanti, il gruppo di controllo e come rispettare la volontà e la riservatezza dei partecipanti.

29. ●● Nel 1902 Bayliss e Starling mostrarono che il pancreas secerne il suo succo anche se i nervi che lo collegano all'intestino sono tagliati. Spiega perché questo risultato portò a un'idea nuova di come il corpo coordina le sue parti, e come si inserisce nel confronto fra sistema nervoso e sistema endocrino.

30. ●●● Una persona si spaventa per un rumore improvviso e, nei mesi successivi, attraversa un periodo di forte stress per il lavoro. Confronta il ruolo dell'adrenalina nel primo caso e del cortisolo nel secondo: ghiandola, classe chimica, meccanismo d'azione, velocità e durata della risposta, effetti sulla glicemia.

PER APPROFONDIRE

- [TOR] G. J. Tortora, B. Derrickson, *Principles of Anatomy and Physiology*: il capitolo sul sistema endocrino, con l'anatomia delle ghiandole e le tabelle degli ormoni.
- [SIL] D. U. Silverthorn, *Human Physiology*: i capitoli sulla comunicazione fra cellule, sui recettori e sui secondi messaggeri, e sul controllo endocrino del metabolismo.
- [CAM] L. A. Urry et al., *Campbell Biology*: il capitolo sugli ormoni e sul sistema endocrino, con il confronto fra gli animali.

Glossario del capitolo

Amplificazione del segnale
Aumento dell'effetto di un segnale lungo una catena di enzimi, ciascuno dei quali attiva molte molecole del passaggio successivo.

Cellula bersaglio
Cellula che possiede il recettore di un ormone e quindi risponde a esso.

Feedback positivo
Regolazione in cui l'effetto rafforza lo stimolo che l'ha prodotto, finché un evento esterno interrompe il ciclo (per esempio l'ossitocina nel parto).

Glicemia
Concentrazione del glucosio nel sangue; a digiuno, in una persona sana, circa 70–100 mg/dL.

Gozzo
Ingrossamento della tiroide, spesso dovuto alla carenza di iodio, che fa aumentare la stimolazione da parte del TSH.

Interferente endocrino
Sostanza estranea all'organismo, presente nell'ambiente, che altera il sistema endocrino imitando o bloccando un ormone.

Ipofisi
Ghiandola alla base dell'encefalo, nella sella turcica, formata da neuroipofisi (lobo posteriore) e adenoipofisi (lobo anteriore).

Ipotalamo
Regione dell'encefalo sotto il talamo che controlla temperatura, fame, sete e ritmi del corpo e comanda l'ipofisi.

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

Neurosecrezione
Liberazione nel sangue, da parte di neuroni, di sostanze che agiscono come ormoni (per esempio ADH e ossitocina).

Ormone
Sostanza prodotta da cellule specializzate e liberata nel sangue, che agisce a distanza e in concentrazioni molto basse sulle cellule che ne possiedono il recettore.

Ormoni tropici
Ormoni dell'adenoipofisi il cui bersaglio è un'altra ghiandola endocrina: TSH, ACTH, FSH, LH.

Paratormone
Ormone delle paratiroidi che fa aumentare la calcemia agendo su ossa, rene e (tramite la vitamina D) intestino.

Recettore
Proteina, sulla membrana o all'interno della cellula, che lega in modo specifico un ormone o un altro segnale e ne trasmette il messaggio.

Resistenza all'insulina
Ridotta risposta delle cellule bersaglio all'insulina, alla base del diabete di tipo 2.

Risposta di attacco o fuga
Insieme di reazioni rapide prodotte dal sistema simpatico e dall'adrenalina in una situazione di pericolo o di sforzo.

Secondo messaggero
Piccola molecola, come il cAMP, che all'interno della cellula trasmette il segnale di un ormone legato a un recettore di membrana.

Sistema endocrino
Insieme delle ghiandole endocrine e delle cellule sparse in altri organi che producono ormoni.

Sistema portale
Tratto di vasi venosi che collega due reti di capillari, come le vene portali ipofisarie fra ipotalamo e adenoipofisi.

Soluzioni

1. B. Il sangue porta l'ormone ovunque, ma rispondono solo le cellule che hanno il recettore.

2. D. Cortisolo e testosterone derivano dal colesterolo; insulina e glucagone sono peptidi, adrenalina e noradrenalina catecolamine, tiroxina e calcitonina un derivato della tirosina e un peptide.

3. A. Sono sintetizzati da neuroni ipotalamici, scendono lungo gli assoni e sono liberati nei capillari della neuroipofisi.

4. C. Il primo messaggero è l'ormone; il cAMP porta il segnale dal recettore di membrana all'interno.

5. B. L'ADH è prodotto nell'ipotalamo e rilasciato dalla neuroipofisi.

6. A. Le vene portali collegano il plesso capillare dell'ipotalamo a quello dell'adenoipofisi.

7. D. Gli ormoni tiroidei sono bassi e il freno sull'ipofisi è allentato: il TSH sale. Un'ipofisi che produce poco TSH darebbe TSH basso; un tumore che produce TSH o ormoni tiroidei darebbe T_4 alta.

8. C. La midollare è tessuto di origine nervosa attivato da fibre simpatiche; cortisolo e aldosterone vengono dalla corticale, la melatonina dall'epifisi.

9. B. Glucagone, cortisolo, adrenalina e GH alzano la glicemia; l'encefalo assorbe glucosio anche senza insulina.

10. F. Le ghiandole endocrine non hanno dotti: liberano gli ormoni nel liquido interstiziale e da qui nel sangue. Sono le esocrine ad avere un dotto.

11. V. La parte esocrina produce il succo pancreatico, le isole di Langerhans insulina e glucagone.

12. F. Gli steroidi sono liposolubili, attraversano la membrana e agiscono soprattutto attraverso recettori intracellulari che regolano la trascrizione.

13. V. Libera calcio dalle ossa, ne aumenta il riassorbimento nel rene e, attraverso la vitamina D, l'assorbimento intestinale.

14. V. Lo stiramento del collo dell'utero fa liberare ossitocina, che rinforza le contrazioni e quindi lo stiramento, fino alla nascita.

15. F. Il tipo 1 è una malattia autoimmune che distrugge le cellule β; l'alimentazione e lo stile di vita contano nel tipo 2.

16. $M = 15 \times 12{,}01 + 12 \times 1{,}008 + 3 \times 126{,}9 + 14{,}01 + 4 \times 16{,}00 \approx 651{,}0$ g/mol; iodio 380,7 / 651,0 × 100 ≈ 58,48 %, contro il 65,34 % della tiroxina, che ha un atomo di iodio in più.

17. 5,5 L = 55 dL; 55 dL × 100 mg/dL = 5500 mg ≈ 5,5 g di glucosio.

18. 126 mg/dL = 1,26 g/L; 1,26 / 180,16 ≈ $6{,}99 \times 10^{-3}$ mol/L ≈ 7,0 mmol/L. 200 mg/dL = 2,00 g/L; 2,00 / 180,16 ≈ 11,1 mmol/L.

19. $4{,}0 \times 10^{-3}$ kg × 30 mg/kg = 0,12 mg = $1{,}2 \times 10^{2}$ µg di iodio; 120 / 150 = 0,80, cioè circa l'80 % del fabbisogno (il resto arriva con gli alimenti).

20. 30 min sono 5 emivite: $(1/2)^5 = 1/32 \approx 0{,}031$, cioè circa il 3 %. Per arrivare all'1 %: $(1/2)^n = 0{,}01 \rightarrow n = \log(100) / \log 2 \approx 6{,}6$ emivite ≈ 40 minuti. Un ormone eliminato così in fretta può essere regolato minuto per minuto: se la secrezione cambia, la concentrazione nel sangue cambia rapidamente, e con essa l'effetto.

21. a) 100 mg/dL = 1,00 g/L; 180 L × 1,00 g/L = 180 g di glucosio al giorno, tutti riassorbiti dal tubulo. b) 250 mg/dL = 2,50 g/L; 180 × 2,50 = 450 g al giorno. c) Il riassorbimento del glucosio ha una capacità massima: sotto la soglia renale (circa 180 mg/dL) il tubulo lo recupera tutto; sopra, i trasportatori sono saturi e il glucosio in più passa nell'urina (glicosuria).

22. Insulina: idrosolubile, recettore di membrana. Cortisolo: liposolubile, intracellulare. Adrenalina: idrosolubile, di membrana. Tiroxina: liposolubile, intracellulare (nel nucleo). Glucagone: idrosolubile,

di membrana. Estrogeni: liposolubili, intracellulare.

23. a) Sano: circa 88 mg/dL a digiuno e 98 mg/dL a 120 min; con diabete: circa 138 mg/dL e 245 mg/dL. b) Nel soggetto con diabete (circa 90 min contro 30 min): l'insulina manca o agisce poco, e il glucosio assorbito si accumula nel sangue più a lungo. c) Circa da 20 min fino oltre i 180 min (a 180 min è ancora intorno a 196 mg/dL). d) Sì: digiuno ≥ 126 mg/dL e valore a due ore ≥ 200 mg/dL.

24. A: TSH alto e T_4 bassa → ipotiroidismo dovuto alla tiroide (il freno sull'ipofisi è allentato). B: TSH molto basso e T_4 alta → ipertiroidismo dovuto alla tiroide (l'eccesso di ormoni spegne l'ipofisi). C: TSH basso e T_4 bassa → funzione tiroidea ridotta, ma il problema sta più probabilmente nell'ipofisi (o nell'ipotalamo), che non stimola la tiroide.

25. a) Gli ormoni della neuroipofisi sono sintetizzati dai corpi cellulari dei neuroni ipotalamici: la neuroipofisi contiene solo le terminazioni degli assoni, li immagazzina e li libera. b) Neurone ipotalamico → terminazione nel peduncolo → plesso capillare primario → vene portali ipofisarie → plesso capillare secondario dell'adenoipofisi → liquido interstiziale → cellula che produce TSH. c) Venoso: le vene portali raccolgono il sangue già passato in un letto capillare.

26. … più **rapida** (o veloce) e meno **duratura** (o persistente), perché gli enzimi già presenti vengono attivati o inattivati per fosforilazione, senza dover sintetizzare nuove proteine; l'ormone steroideo invece deve far trascrivere e tradurre nuovi geni.

27. *Traccia di risposta.* Gli steroidi anabolizzanti agiscono come il testosterone anche sull'ipotalamo e sull'ipofisi: il feedback negativo riduce GnRH e quindi FSH e LH. Senza LH i testicoli producono poco testosterone proprio, senza FSH (e testosterone locale) si riduce la spermatogenesi: i testicoli si rimpiccioliscono e la fertilità cala. Il corpo «crede» che ci sia abbastanza ormone e spegne la propria produzione.

28. *Traccia di risposta.* Ipotesi: l'uso dello schermo nell'ora prima del sonno aumenta il tempo necessario per addormentarsi. Variabile indipendente: uso o non uso dello schermo nell'ora prima di dormire; dipendente: tempo di addormentamento (con un diario del sonno: ora in cui si spegne la luce e ora stimata dell'addormentamento, annotata la mattina dopo). Da tenere costanti: ora in cui si va a letto, caffeina, attività fisica serale, giorni della settimana. Disegno: ogni studente fa una settimana con schermo e una senza, in ordine casuale (ognuno è controllo di sé stesso), oppure due gruppi assegnati a caso. Etica: partecipazione volontaria, consenso (dei genitori per i minorenni), dati anonimi, nessuna pressione; il risultato è indicativo, perché il campione è piccolo e non «in cieco».

29. *Traccia di risposta.* Se il pancreas risponde all'arrivo del chimo anche senza collegamenti nervosi, il messaggio deve viaggiare per altra via: Bayliss e Starling mostrarono che un estratto della mucosa intestinale, iniettato nel sangue, stimolava il pancreas. Nacque l'idea di messaggeri chimici trasportati dal sangue, gli ormoni, accanto ai nervi: il corpo ha due sistemi di coordinamento, uno rapido e diretto, l'altro chimico, più lento e diffuso, che però collaborano (neurosecrezione, nervo vago e ormoni nella digestione).

30. *Traccia di risposta.* Adrenalina: midollare del surrene, catecolamina idrosolubile, recettore di membrana e secondo messaggero; liberata in pochi secondi su stimolo nervoso, effetto rapido e breve (minuti): battito, pressione, bronchi dilatati, glucosio liberato dal fegato. Cortisolo: corticale del surrene, steroide liposolubile regolato dall'asse CRH → ACTH, recettore intracellulare e regolazione dei geni; risposta lenta e duratura, ore o giorni: produzione di glucosio dagli amminoacidi, mobilitazione delle riserve, freno all'infiammazione. Entrambi alzano la glicemia; se lo stress diventa cronico, il cortisolo alto a lungo indebolisce le difese, disturba il sonno e mantiene alta la glicemia.