

FISIOLOGIA DEL SISTEMA ENDOCRINO 2

Lezione 11
2/06/18

Argomenti:
• Surrene

SURRENE

1. Midollare

La midolla surrenale è l'equivalente concettuale e strutturale di un ganglio simpatico, che non manda però degli assoni al proprio bersaglio, ma secerne dei secreti nel sangue, facendo acquisire loro caratteristiche di ormoni. Le vie sintetiche della midolla non sono diverse da quelle proprie dei neuroni simpatici, però abbiamo un'importante diversità nella tipologia e nei rapporti quantitativi tra i prodotti rilasciati. La catecolamina largamente dominante, infatti, è l'adrenalina con un rapporto di 4:1 con la noradrenalina (rispettivamente 80 e 20 % dei prodotti).

1.1 Biosintesi delle catecolamine

La biosintesi delle catecolamine è sotto il controllo nervoso: input simpatici provenienti dal midollo spinale arrivano alla midolla, stimolandone con maggiore o minore intensità a seconda della frequenza di scarica la sintesi di ormoni. Adrenalina e Noradrenalina sono derivati amminoacidici. Gli enzimi chiave del processo sono la Dopamina β-idrossilasi e la Feniletanolamina N-metiltransferasi. Gli ormoni prodotti devono essere poi catabolizzati per evitare l'accumulo in circolo. Organo principalmente deputato al catabolismo è il fegato attraverso specifici enzimi: COMT (catecol-o- metiltransferasi) e MAO (monoaminossidasi).

Importante è l'interrelazione della midolla con la corteccia: un controllo parziale dell'attività sintetica midollare è operato dai glucocorticoidi, in particolare il **cortisolo**. L'organizzazione vascolare serve a ottimizzare la possibilità fisica del controllo da parte del cortisolo sulla midolla. Infatti, le **arteriole midollari** raccolgono cortisolo, prodotto a livello corticale, che diffonde nel plesso midollare e va ad agire sugli enzimi chiave nella sintesi delle catecolamine.

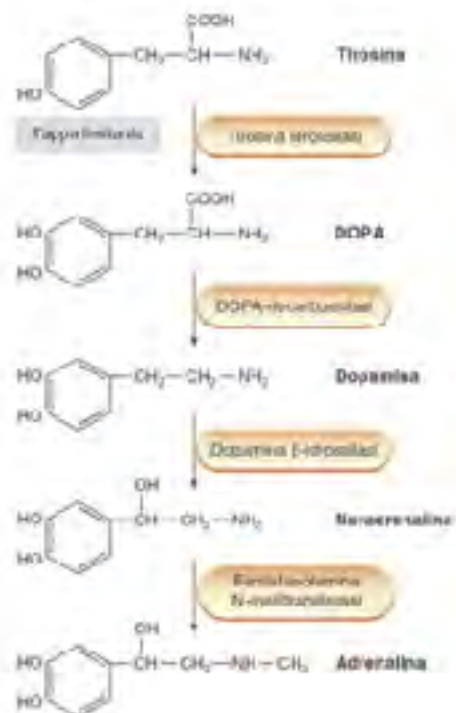
1.2 Effetti delle Catecolamine

Adrenalina e noradrenalina hanno effetti simili, ma l'adrenalina è un attivatore metabolico 10 volte più potente della noradrenalina.

Le azioni esercitate dalle due catecolamine sono mediate da recettori di membrana diversi. Abbiamo due classi di recettori:

- **α** (α1 e α2) presentano un'affinità maggiore per la noradrenalina. Solitamente hanno effetti eccitatori.
- **β** (β1, β2 e β3) preferiscono, se possibile, legarsi all'adrenalina. Solitamente hanno effetti inibitori, tranne che nel cuore dove β1 è eccitatorio.

Entrambe le classi di recettori sono **metabotropici** che attivano cioè una cascata di trasduzione del segnale. È importante la **densità recettoriale** dell'organo in quanto c'è un rapporto stechiometrico tra recettore e ligando. La forza del segnale è correlata all'intensità di stimolo, rappresentata dal numero di recettori che hanno avuto il legame con il ligando.



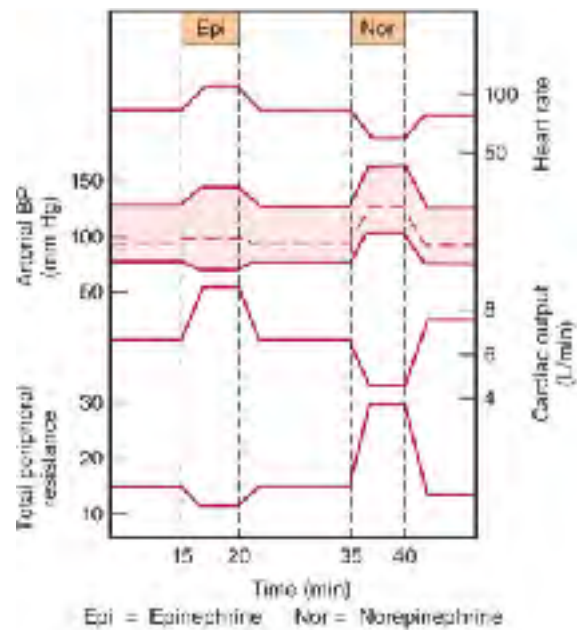
1.2.1 Effetti sul sistema cardiocircolatorio

Noradrenalina -> vasocostrizione (α_1) -> aumento pressione arteriosa e, attraverso i barocettori,

aumento della frequenza

Adrenalina -> vasocostrizione (α_1) e vasodilatazione (β_1) (cuore, muscoli scheletrici, fegato, surrene) -> diminuisce pressione cardiaca e aumenta frequenza cardiaca

Questi comportamenti sono evidenziati nel grafico in figura, che si riferisce a un'infusione endovenosa lenta di una singola catecolamina in un soggetto integro, dove tutti i sistemi di controllo sono cioè attivi. La stimolazione dei barocettori carotidei e aortici giustifica la divergenza di risposta tra adrenalina e noradrenalina, mentre in un cuore isolato perfuso gli effetti delle due catecolamine sono convergenti anziché divergenti.



1.2.2 Effetti metabolici

- Per quanto riguarda il **metabolismo glucidico** le catecolamine causano un aumento della glicogenolisi epatica e muscolare e gluconeogenesi; causano anche una risposta iperglicemizzante e una situazione di iperlattacidemia.
- Per quanto riguarda il **metabolismo lipidico**, determinano un aumento della lipolisi, specialmente adrenalina, e produzione di acidi grassi non esterificati (NEFA).
- Riguardo la **termogenesi**: vi è un sostanziale aumento del metabolismo basale, del consumo di ossigeno e produzione di calore. A una prima fase di vasocostrizione segue una fase di glicogenolisi muscolare. In sostanza, le catecolamine "fanno dimagrire": liberano energia in modo da renderla disponibile per l'utilizzo immediato.
- Nel **muscolo scheletrico** hanno una azione antifatica, ne migliorano cioè la prestazione: inducono un set up preparatorio per una reazione di "combatti o fuggi". Il soggetto, in una situazione di potenziale pericolo, si prepara a gestirlo o affrontando l'avversario cercando di neutralizzarlo o allontanandosi con l'obiettivo di preservare l'integrità dell'organismo.
- Nel **muscolo liscio** le catecolamine determinano contrazione (α) tranne che nell'intestino dove abbiamo rilasciamento (β).
- Nel **sistema nervoso centrale** causano aumento della velocità dei processi mentali. In una situazione di emergenza ci sarà un maggior livello di attenzione e veglia per costruire un disegno operativo razionale.
- Nel **sistema endocrino** la loro azione diminuisce la secrezione di insulina, e causa aumento della secrezione di glucagone, perché l'obiettivo non è accumulare glucosio per situazioni future, ma renderlo immediatamente disponibile. Le catecolamine influenzano anche la secrezione di altri ormoni come calcitonina, PTH, renina, eritropoietina, gastrine per attivare determinate vie.
- Nell'**esercizio fisico** possiamo notare contemporaneamente diverse azioni integrate, le quali hanno come fine quello di operare una diversione del flusso da strutture in questo contesto poco rilevanti, (ad esempio dal tratto gastrointestinale e urinario), e portarlo verso il cuore, i bronchioli e gli alveoli. Lo scopo ultimo è l'aumento della reattività del soggetto, per ottenere, in un tempo relativamente breve, una prestazione massima.

2. Corteccia

La corteccia surrenale produce sempre e solo ormoni **steroidi**, derivati quindi dal colesterolo, costituito da un anello ciclopentanoperidrofenantrenico.

- La **glomerulosa** produce mineralcorticoidi, tra i quali il più importante è l'aldosterone.
- La **fascicolata** produce i glucocorticoidi, tra i quali il più importante è il cortisolo.
- La **reticolare** produce ormoni sessuali, tra cui androgeni, e un piccolo quantitativo di glucocorticoidi.

All'origine della cascata reattiva che accomuna queste tre zone c'è sempre il colesterolo, ma anche le tappe successive presentano elementi comuni, come il pregnenolone. Qualora una cascata reattiva sia compromessa ci possono eventualmente essere deviazioni verso un'altra cascata biosintetica che verrà stimolata in modo aberrante, come risposta alla incompleta o inefficiente attivazione della cascata stessa.

2.1 Glucocorticoidi

Fisiologicamente l'ormone più prodotto dalla corteccia surrenale è il **cortisolo**, glucocorticoide conosciuto come "ormone dello stress". Il cortisolo può essere convertito in cortisone, presente nell'organismo in quantità minore. In terapia è più comune la somministrazione di cortisone. Il 95% del cortisolo è legato a proteine che gli garantiscono un'adeguata emivita (circa 70 minuti). Il catabolismo del cortisolo è prevalentemente epatico.

2.1.1 Effetti metabolici del cortisolo

Il recettore del cortisolo è il GR. Il cortisolo determina un aumento dell'utilizzo periferico di glucosio, per mezzo dell'incremento della gluconeogenesi mediante fonti non glucidiche, con lo scopo di mantenere una buona dose di energia in circolo. Non consente più, però, l'internalizzazione cellulare di glucosio ematico, dato che causa diminuzione dell'espressione di membrana di GLUT4, con conseguente iperglicemia ematica (potenzialmente diabetogena).

Osservando in dettaglio i suoi effetti metabolici, notiamo anche che il cortisolo provoca il catabolismo delle proteine (soprattutto a livello dei tessuti muscolare, connettivo e linfatico), incremento della lipolisi sugli adipociti, aumento di acidi grassi non esterificati e glicerolo, gluconeogenesi (come detto precedentemente) e chetogenesi epatica.

In soggetti con patologie autoimmuni si gestisce il sintomo con somministrazione di cortisone, che è un potente immunosoppressore, perché c'è difficoltà ad agire sulla causa principale della stessa. Gli effetti collaterali però non sono trascurabili: si può avere un franco diabete da cortisone (un diabete la cui causa risiede nella terapia stessa).

In caso di **stress acuto** (es. anziano che scivola e riporta dislocazione dell'anca): c'è un riassetto metabolico per superare la situazione di crisi.

In caso di **stress cronico** i livelli di cortisolo sono cronicamente elevati, in soggetti che non presentano altri problemi, a causa di malfunzionamenti endogeni dovuti alla sua produzione.

2.1.2 Effetti del cortisone sullo sviluppo

I corticosteroidi sono necessari per il corretto sviluppo della midollare surrenale, cervello, intestino. Nei polmoni stimolano la produzione di surfattante, essenziale per una respirazione attiva e per impedire il collasso degli alveoli polmonari in fase di espirazione. È importante dunque che ci sia un corretto corredo enzimatico surrenale, anche durante lo sviluppo embrio-fetale, per poter produrre surfattante ed estrarre una respirazione autonoma dopo il parto.

Nello stress, il cortisolo:

- aiuta a mantenere la pressione sanguigna, agendo sul tono basale;

- fornisce energia extra dal metabolismo di proteine e grassi (extraglicidico)
- esercita azione antinfiammatoria e immunosoppressiva
- inibisce crescita e riproduzione.

Se lo stress è prolungato il cortisolo ha azione prevalentemente catabolica: riduce la densità ossea, la funzione immunitaria (con conseguente maggior rischio di infezioni), e riduce la fertilità. Atlete femmine sottoposte a stress fisico prolungato possono mostrare virilizzazione e decremento della fertilità (amenorrea in seguito a disregolazione del ciclo ovarico).

2.2 Mineralcorticoidi

Sono ormoni prodotti nella parte glomerulosa della corteccia surrenale. Il principale di questi è l'**aldosterone**. Questo non circola legato a proteine plasmatiche, a differenza del cortisolo, perciò ha un'emivita più breve: 20 minuti circa. Il cortisolo è 300-600 volte meno attivo ma ha una concentrazione 200 volte superiore a quella dell'aldosterone.

L'aldosterone regola il bilancio salino, agendo principalmente sul tubulo distale e sul dotto collettore del nefrone. I recettori dell'aldosterone sono citoplasmatici, denominati MR. L'aldosterone favorisce il trasporto di sodio, il suo assorbimento intestinale e il riassorbimento renale (agisce sul 2% del sodio filtrato). Favorisce la secrezione tubulare di potassio, idrogenioni, e ammoniaca. Il 60- 90% del potassio escreto è dovuto alla sua azione attraverso una K^+ -ATPasi. La secrezione di idrogenioni avviene tramite una H^+ -ATPasi o tramite uno scambiatore Na^+/H^+ . L'aldosterone arriva dal circolo sanguigno, si lega ai suoi recettori citoplasmatici, attiva il processo di trascrizione nucleare e dunque successivamente la sintesi di nuove proteine canali e pompe. Le proteine la cui sintesi è indotta dalla presenza di aldosterone modificano proteine già esistenti, con il risultato di aumentare la secrezione di potassio e il riassorbimento di sodio.

La secrezione dell'aldosterone è svincolata dal controllo ipofisario dell'ACTH. Il controllo è operato da due meccanismi:

1. **sistema renina-angiotensina-aldosterone**
2. aumento della **potassiemia**, con **feedback positivo** (più potassio stimola la secrezione di più aldosterone).

La **macula densa** è il sensore della concentrazione di NaCl nel tubulo contorto distale. Quando questa diminuisce, la macula densa stimola le cellule iuxtaglomerulari a produrre renina che agisce sull'angiotensinogeno, precursore dell'angiotensina I. L'enzima ACE (angiotensin-converting enzyme) la converte quindi in angiotensina II, che aumenta la produzione di aldosterone nella corteccia surrenale.

Stimoli alla produzione di aldosterone: ipotensione sistemica, ridotto stiramento vasi, ipovolemia, ridotte concentrazioni sodio e cloro nella macula densa, attività simpatica.

3. Androgeni

Gli androgeni prodotti dalla parte reticolare della corteccia surrenale sono **DHEA** (deidroepiandrosterone e androstenedione). Hanno potenza androgenica minore rispetto al testosterone, (prodotto fisiologicamente dai tubuli seminiferi del testicolo maschile) perciò non sono indispensabili per il fenotipo e comportamento del maschio adulto. Hanno invece un importante effetto sul feto, nella pubertà, e nella femmina adulta.

In condizioni patologiche, la mancanza di un enzima coinvolto nella sintesi del cortisolo dà una deviazione nella cascata biosintetica verso il pathway degli androgeni. Non essendo potuti convertire in quello che dovrebbero essere secondo la logica programmatica della natura, i precursori del cortisolo vengono deviati verso altri prodotti. Nella donna ciò può portare a virilizzazione con vistose alterazioni del fenotipo.