

Le ghiandole surrenali

- Ghiandole endocrine **multifunzionali** accolte nella loggia renale
- Sono poste sopra il rene (dal quale risultano separate)
- Sono avvolte da una capsula connettivale ricca di fibre elastiche con qualche cellula muscolare liscia

Funzioni delle ghiandole surrenali

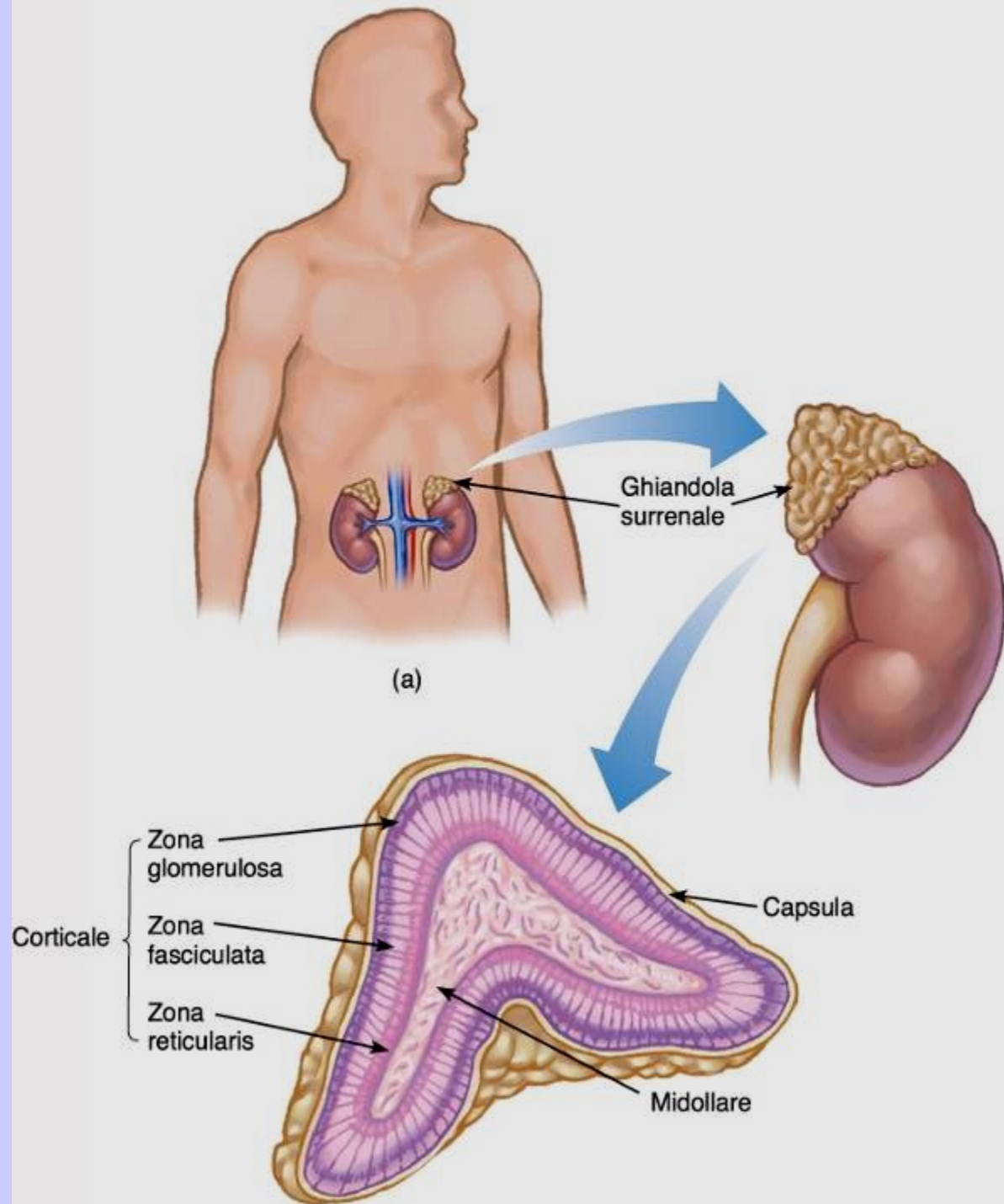
- La loro integrità anatomica e funzionale è **essenziale per la sopravvivenza**. Infatti esse hanno ruolo fondamentale in:
 - Regolazione dei livelli ematici del glucosio
 - Ricambio delle proteine e dei lipidi
 - Regolazione del metabolismo del Na e del K
 - Mantenimento del tono cardiovascolare
 - Modulazione delle risposte a danni e infezioni
 - Adattamento allo stress

Le ghiandole surrenali

Sono costituite da **due** diversi tessuti endocrini:

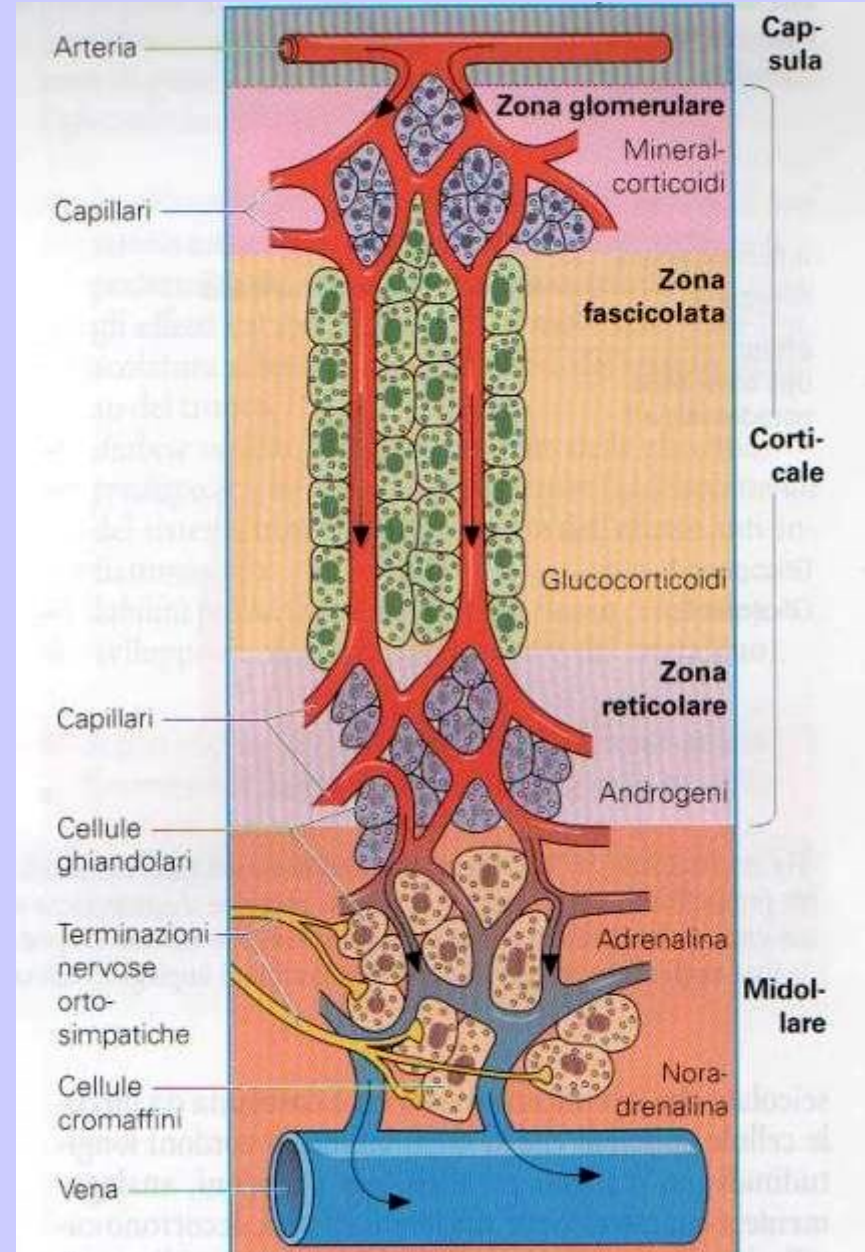
la **zona corticale**, esterna (80% della ghiandola) che secerne **adrenocorticoidi (ormoni steroidei)**. Deriva dal mesoderma

la **zona midollare**, interna (20% della ghiandola) che secerne **catecolamine**. Deriva dalla cresta neurale (ganglio modificato)



Vascolarizzazione del surrene

- Il sangue che irrorla la porzione corticale è drenato da vene che passano nella midollare
- La midollare è esposta ad alte concentrazioni di ormoni corticali
- La **secrezione** degli ormoni **della midollare** è **controllata dalla corticale**



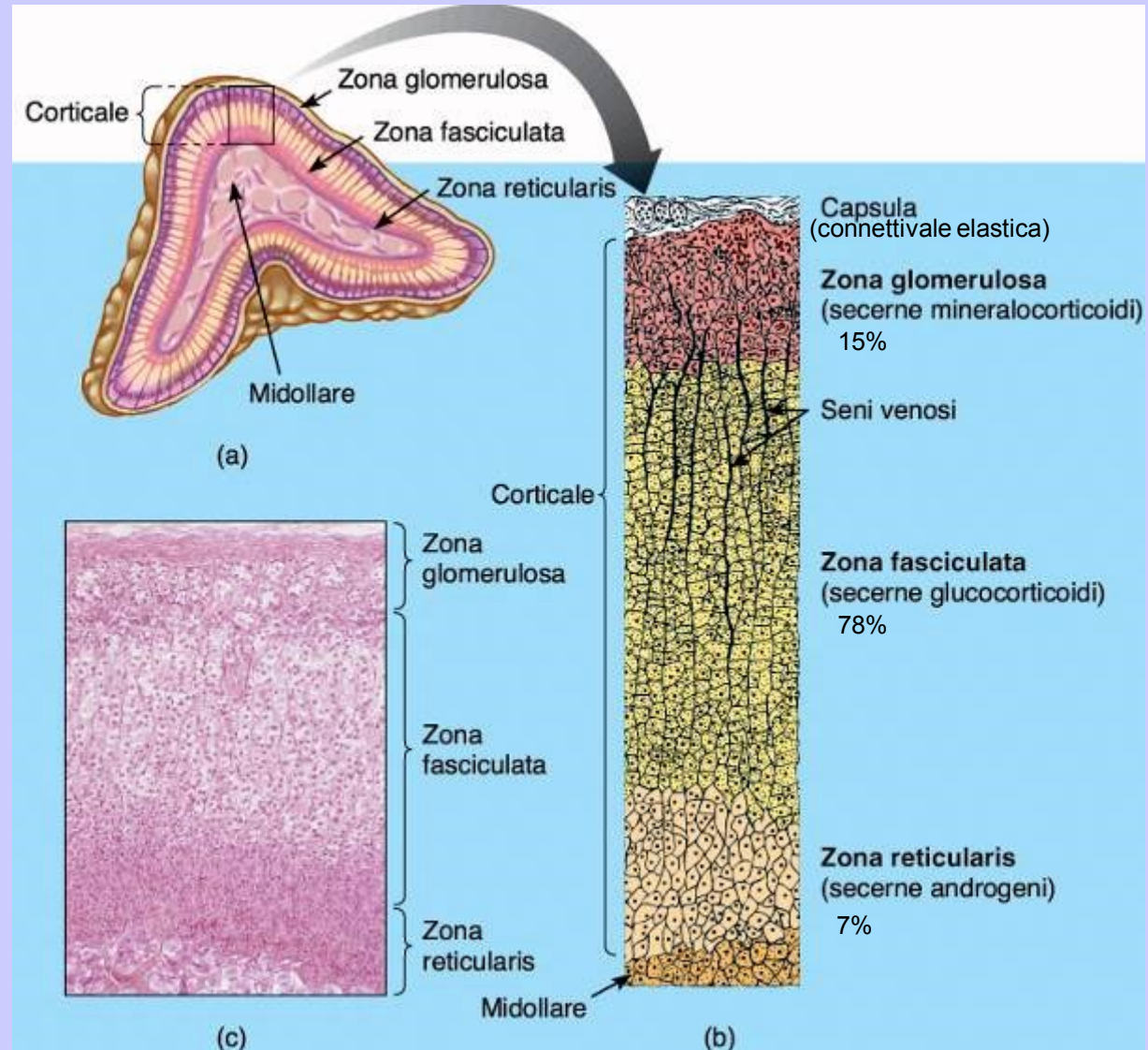
La corteccia surrenale

E' composta da tre strati cellulari distinti:

la zona esterna, o **glomerulosa (ZG)**,
secerne **mineralcorticoidi**;

la zona intermedia, o **fasciculata (ZF)**,
secerne **glucocorticoidi**;

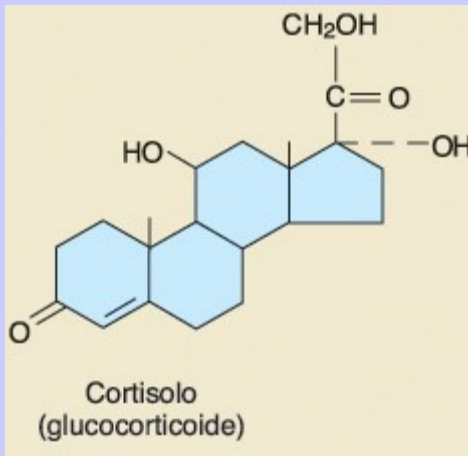
la zona interna, o **reticularis (ZR)**,
secerne **androgeni**



Gli ormoni della corticale

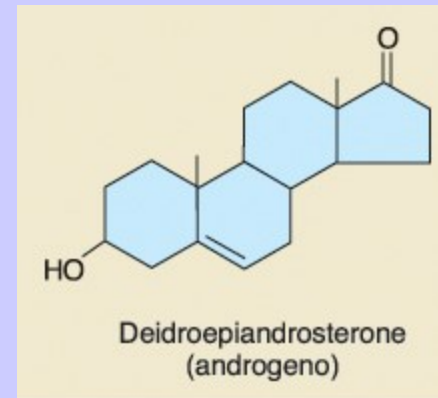
- Le cellule della corticale (numerosi goccioli lipidici e molti mitocondri di grosse dimensioni) secernono ormoni **corticoidi** o **corticosteroidi**, di cui i principali sono:

ZG: mineralcorticoidi: aldosterone: mantiene il volume dei liquidi extracellulari e i livelli del K nel sangue

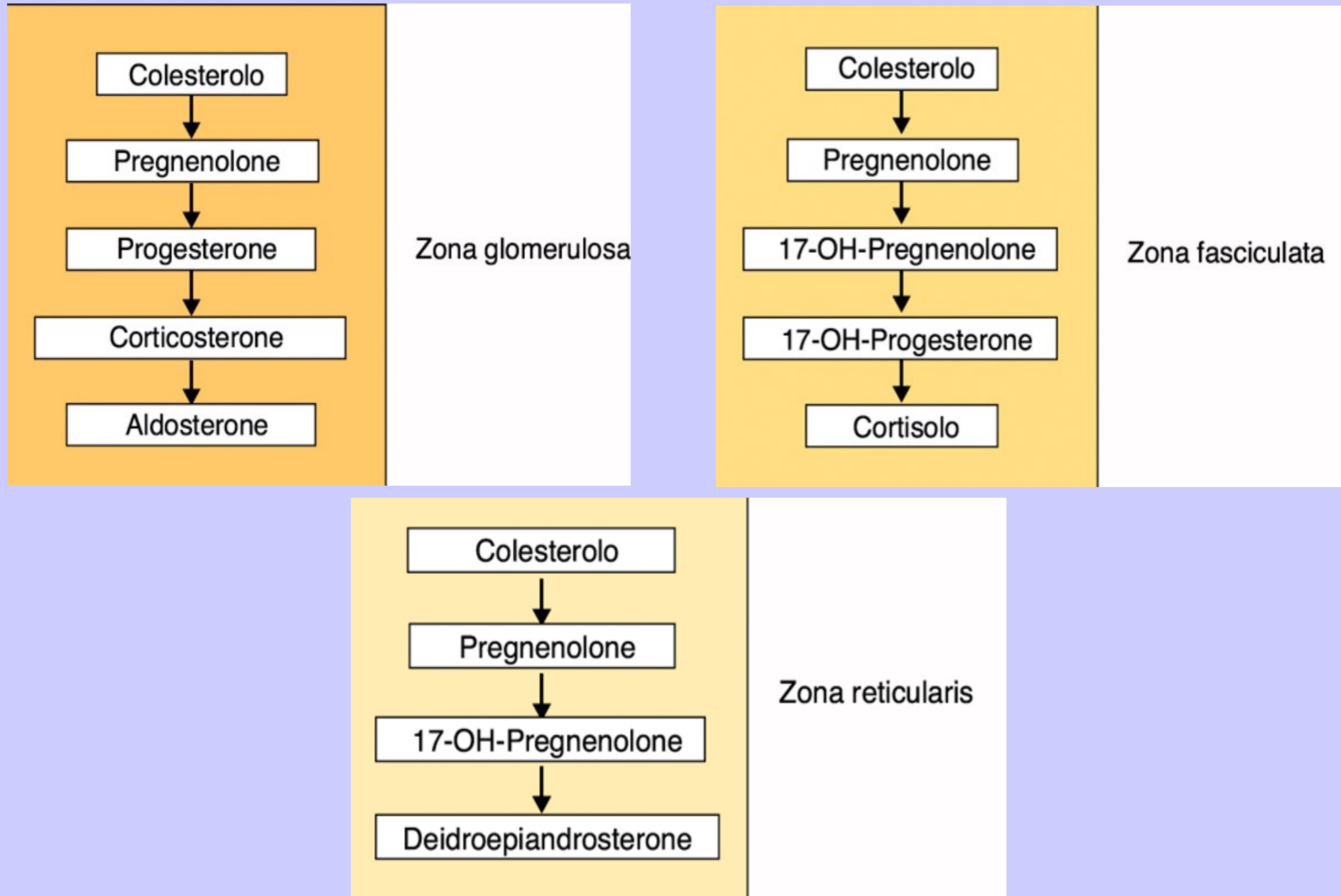


ZF: glucocorticoidi: cortisolo: è implicato nei metabolismi glicidico e protidico e nei processi di adattamento allo stress

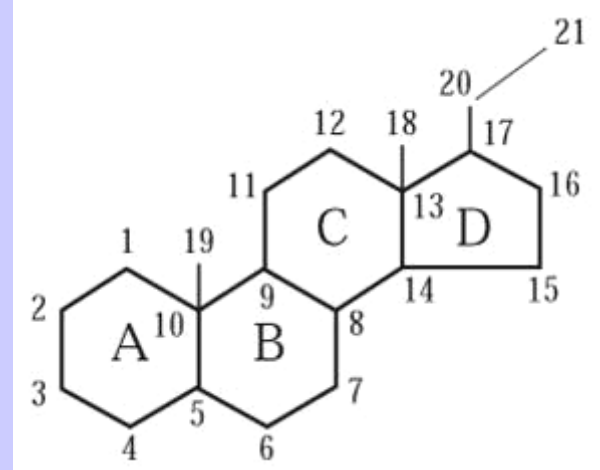
ZR: androgeni: deidroepiandrosterone (DHEA) ed il suo estere deidroepiandrosterone solfato (DHEAS): contribuiscono a determinare e mantenere i caratteri sessuali secondari



Un precursore comune: il colesterolo

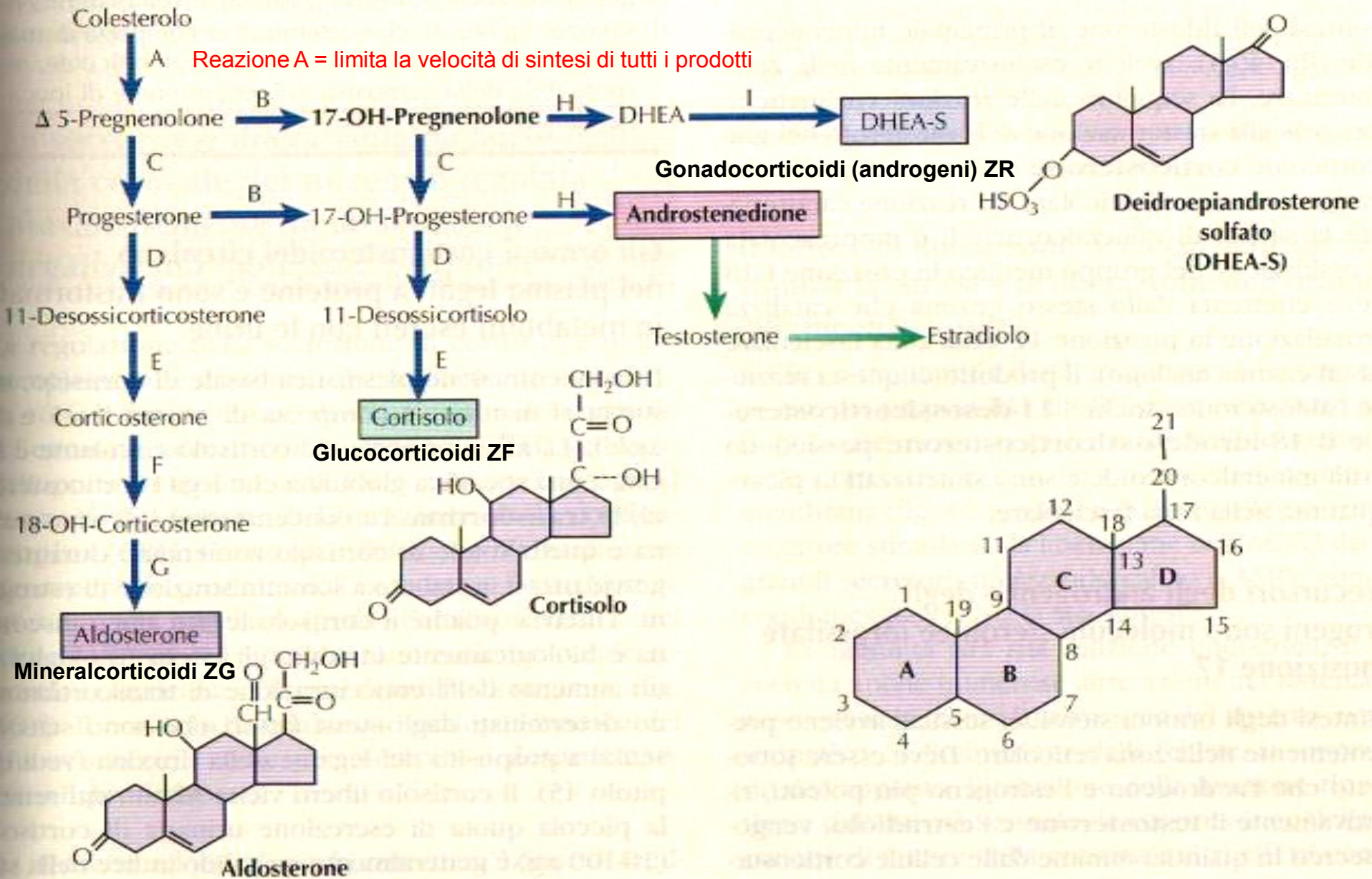


Il colesterolo



- Il **colesterolo** viene **captato attivamente** dal plasma (LDL) mediante specifici recettori di membrana
- È **trasferito** dentro la cellula
- E' **esterificato** e **accumulato** come deposito in vacuoli citoplasmatici
- In caso di necessità è **metabolizzato** e **trasferito nei mitocondri** dove avviene la prima tappa della biosintesi

Sequenza delle reazioni di biosintesi degli ormoni corticosurrenali



I corticosteroidi

- **Trasporto:** sono trasportati da una glicoproteina prodotta dal fegato, la **transcortina o corticosteroid binding globulin (CBG)** (la cui sintesi epatica è incrementata dagli estrogeni) e, in minor quantità, dall'**albumina**. Finché sono legati alle proteine sono inattivi perché non possono attraversare la membrana plasmatica
- **Catabolismo:** il fegato rende le molecole idrosolubili e quindi eliminabili **per via urinaria**
- **Controllo:** **ACTH** ipofisario ed il suo releasing factor ipotalamico **CRH** (l'ACTH controlla soprattutto la ZF ed è controllato a **feedback dal cortisolo** prodotto dalla stessa ZF)

I mineralcorticoidi

aldosterone

- **Tessuto bersaglio:** principalmente il **rene** (cell. principali del dotto collettore), ma anche gh. salivari, sudoripare, mucosa gastrointestinale
- **Recettore:** **citoplasmatico** legato a proteine specifiche. Il legame ormone recettore libera il recettore, che migra a livello nucleare

Meccanismo d'azione

Il complesso ormone-recettore nel nucleo **dimerizza** e **si lega al sito di risposta** ormonale presente nel materiale genomico

Vengono indotti **RNAm** per la sintesi di proteine specifiche

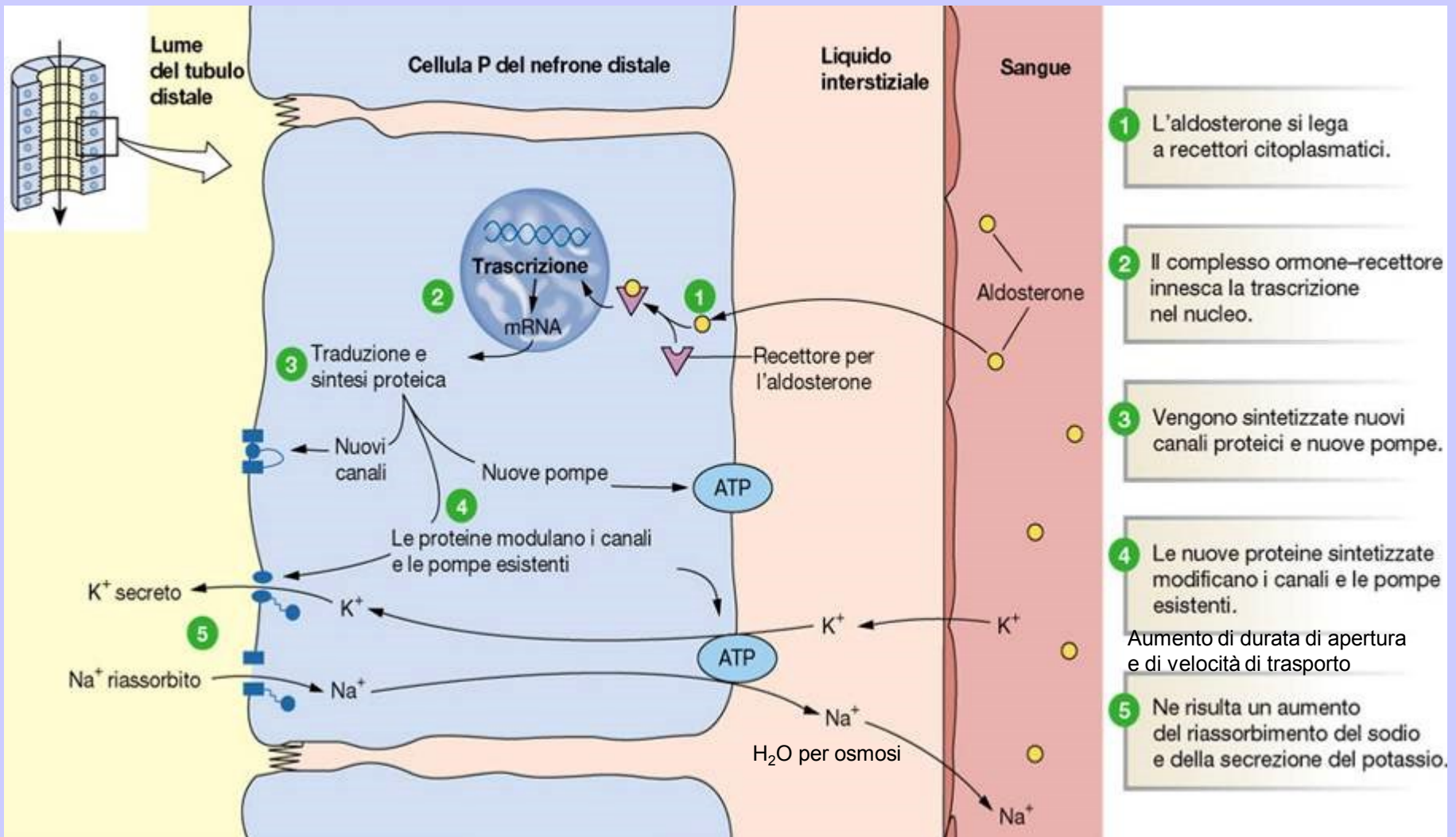
Le proteine **aprono i canali apicali per il Na** (effetto acuto) e **li tengono aperti** (effetto ritardato)

L'effetto cronico implica la **sintesi delle proteine canale (α, β, γ) del Na**

Stimola l'**efficienza** e la **sintesi delle pompe $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPasi}$**

Stimola il metabolismo cellulare con **formazione di ATP**

Aumenta i flussi ionici di **Ca**



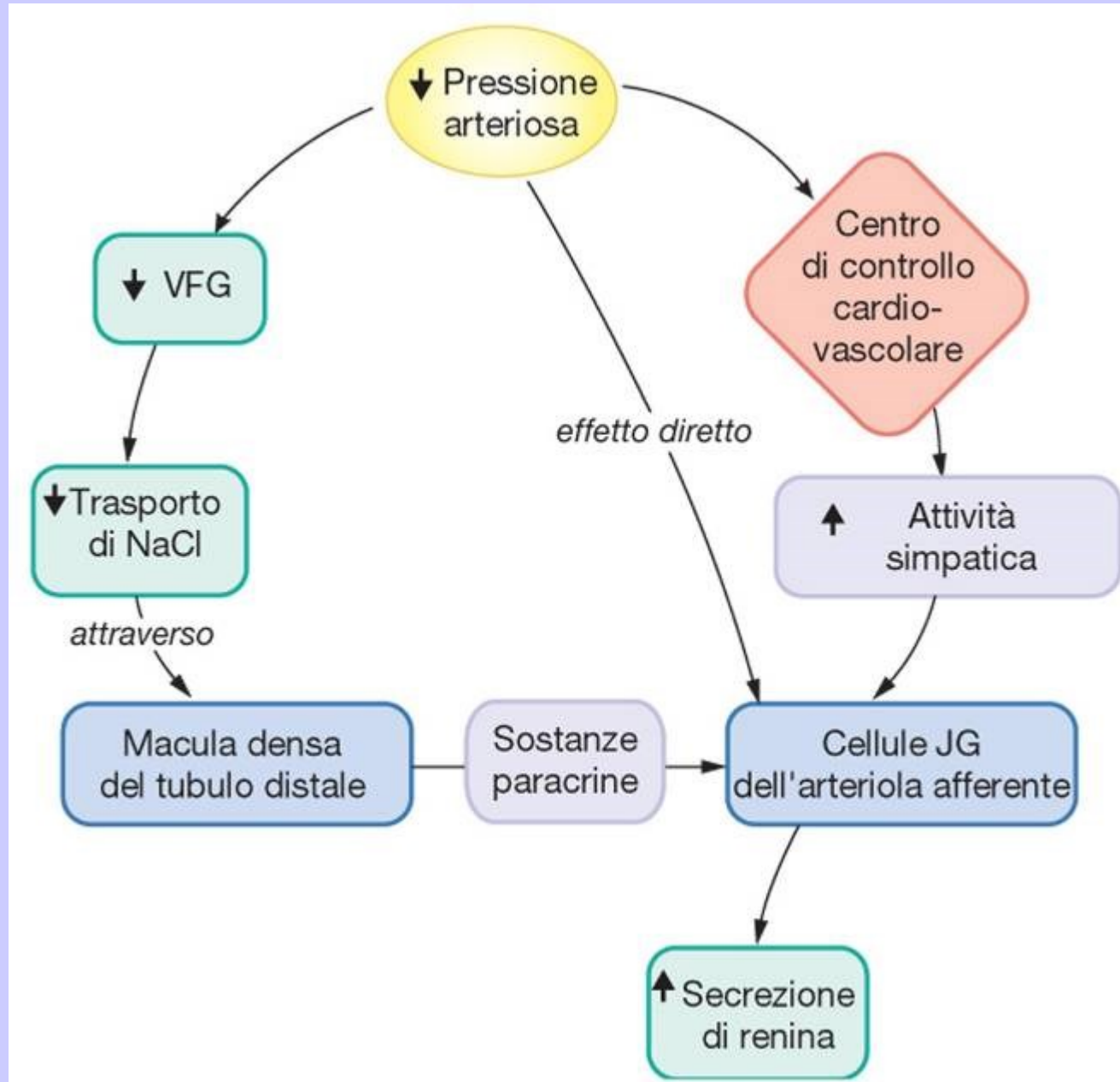
Questo meccanismo d'azione necessiterebbe di un paio di ore per manifestare i suoi effetti. Poiché, invece, gli effetti sono più rapidi, si ipotizza la presenza di un recettore per l'aldosterone anche sulla membrana (non ancora identificato)

Effetti biologici

- L'effetto primo è il riassorbimento di Na
- Man mano che il Na viene riassorbito, aumenta la negatività intraluminale che facilita il passaggio del K nel lume tubulare
- Gli ioni H^+ vengono riversati nel tubulo per effetto di una ATPasi H^+ -dipendente, abbassando il pH urinario
- Al riassorbimento di Na consegue il riassorbimento di H_2O
- L'effetto definitivo è quello di regolare il volume del liquido extracellulare e, di conseguenza, il volume plasmatico, la P arteriosa, la gittata cardiaca

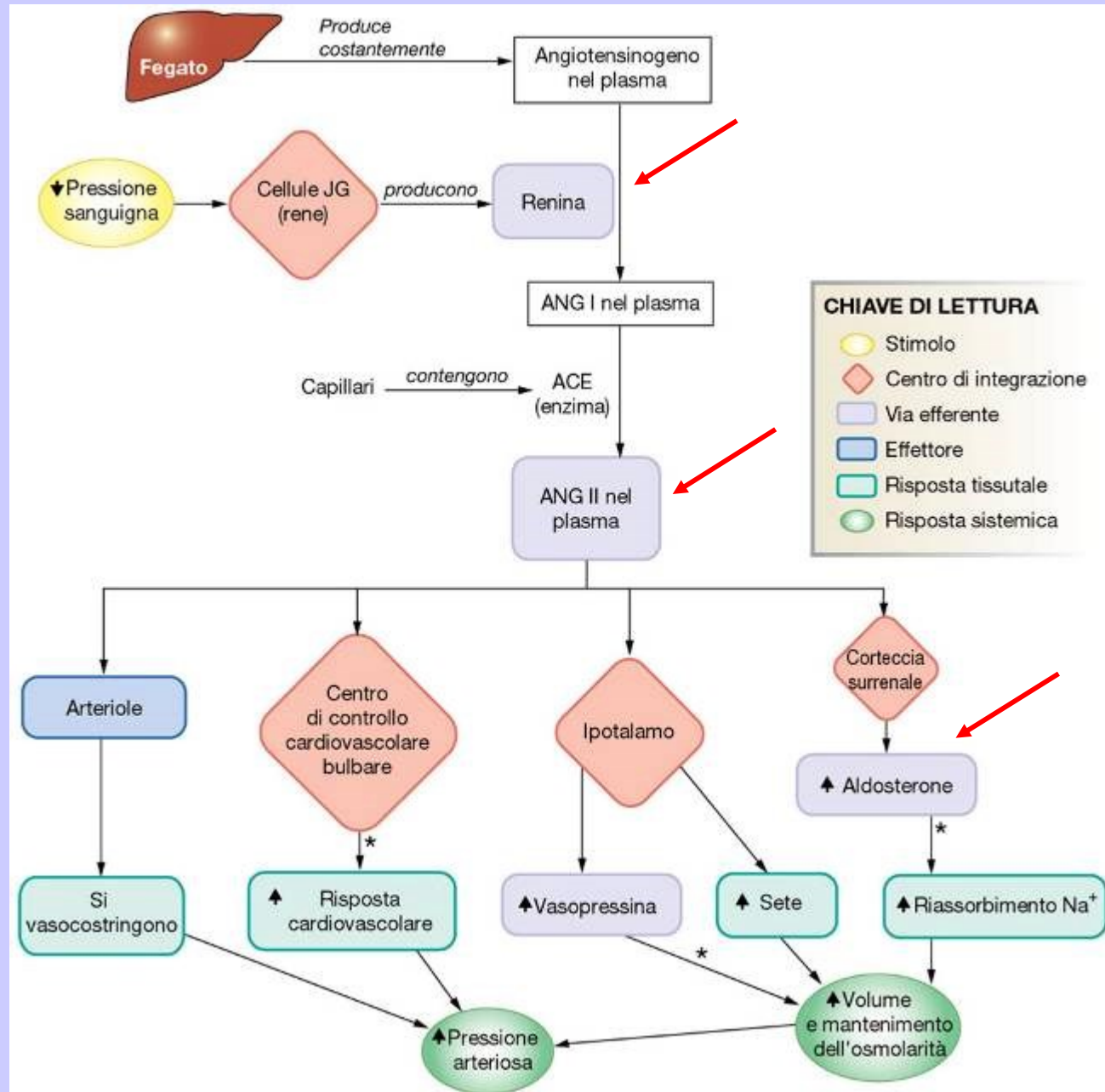
Controllo della secrezione di aldosterone

- Stimolo principale è il **sistema renina-angiotensina** che viene a sua volta stimolato da **diminuzione della PA** e dalla **diminuzione del flusso** a livello della macula densa



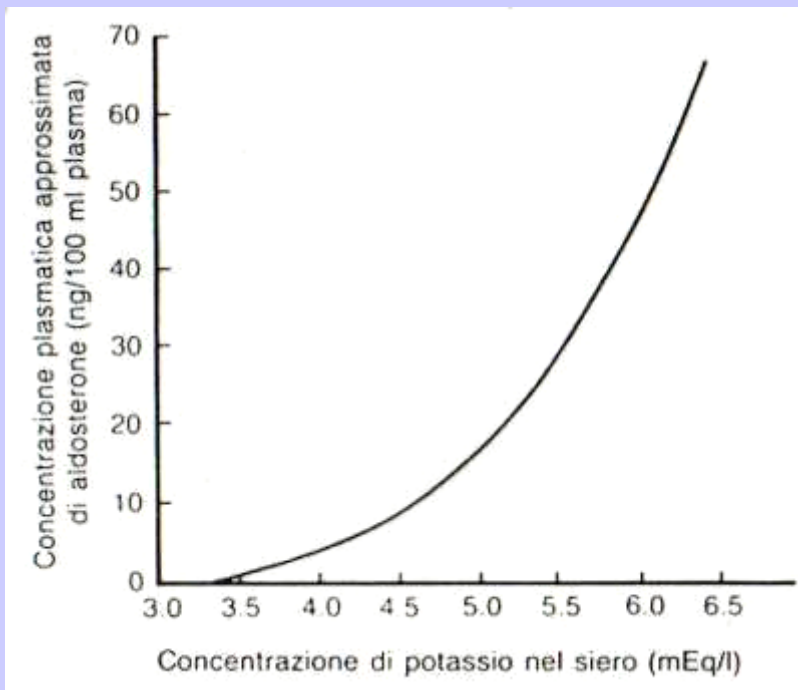
Sistema renina-angiotensina-aldosterone

L'angiotensina stimola la sintesi e la secrezione di aldosterone inducendo l'aumento della concentrazione del Ca citosolico



Controllo della secrezione di aldosterone (2)

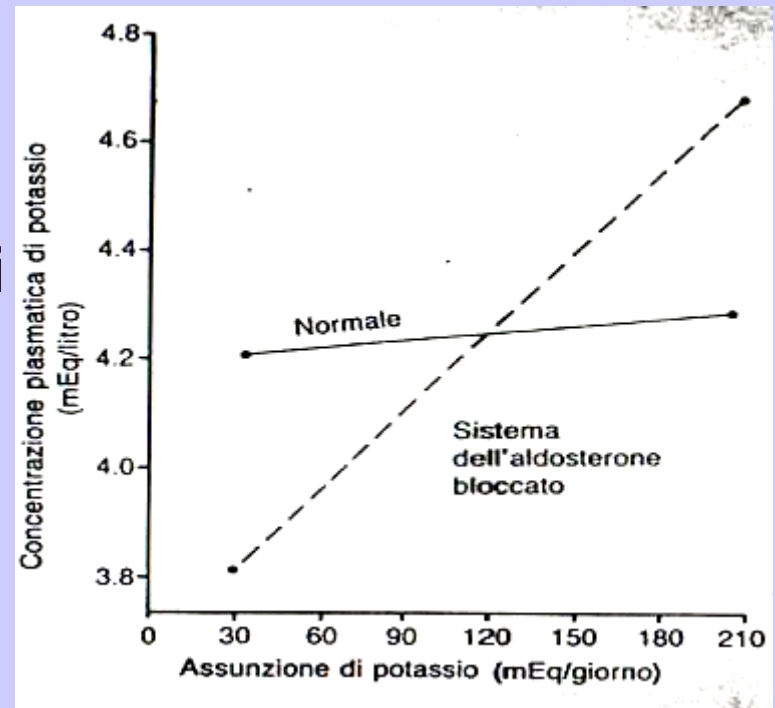
- L'aumento della concentrazione ematica di **K** agisce **direttamente** sulle cellule del surrene depolarizzandole ed inducendo l'aumento della concentrazione di Ca intracellulare che, a sua volta, stimola la sintesi e secrezione di aldosterone.



- Piccole variazioni della concentrazione di K, inducono forti variazioni della concentrazione di aldosterone

Effetto sulla concentrazione extracellulare del K a seguito di forti variazioni di K assunto: in condizioni normali e dopo blocco del sistema a feedback dell'aldosterone.

Risulta evidente la mancanza di controllo della concentrazione di K dopo il blocco dell'aldosterone



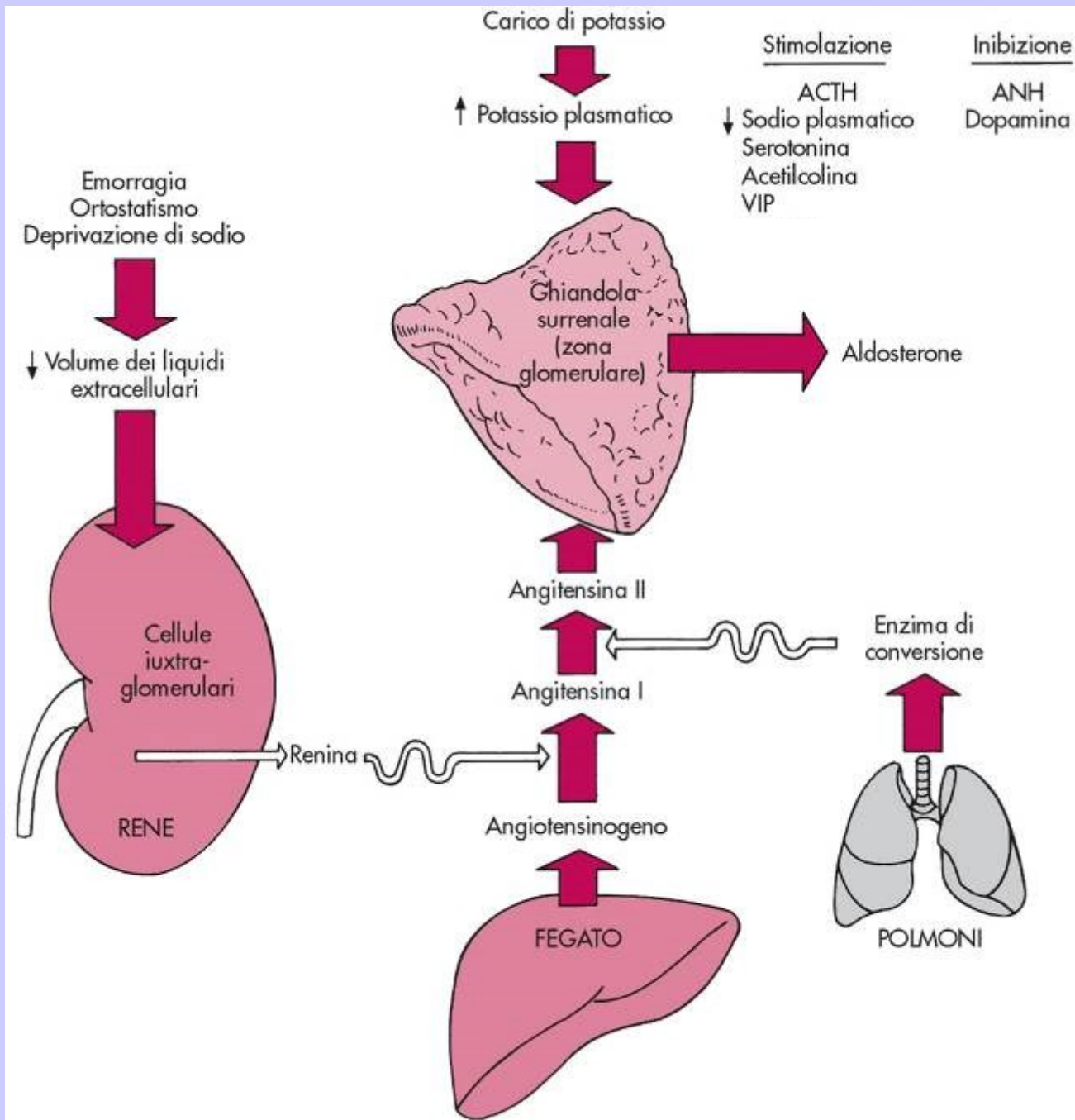
Altri stimolatori della sintesi e secrezione di aldosterone

- Serotonina
- Ach
- VIP
- sistema **CRH-ACTH**

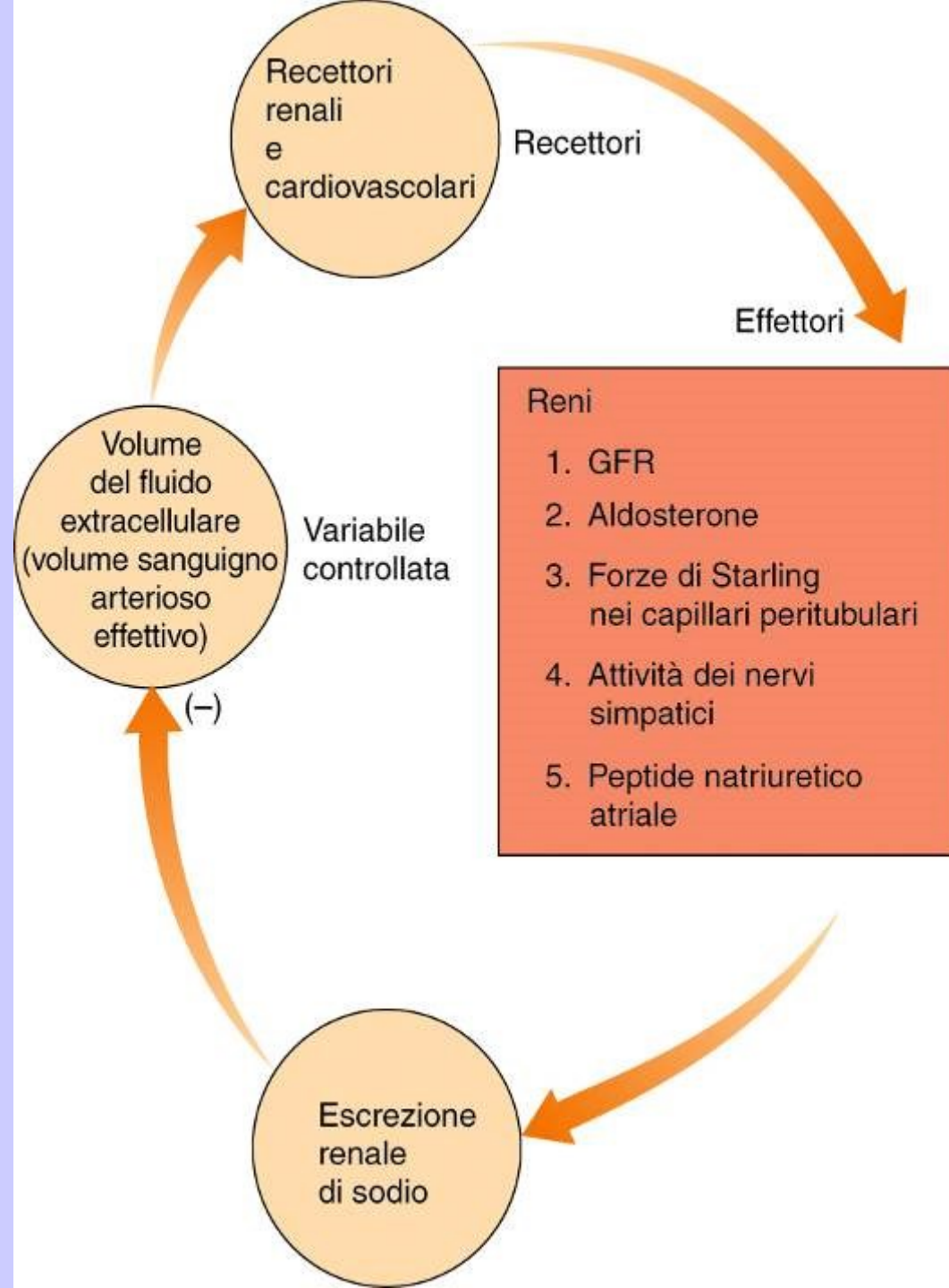
Inibizione della secrezione di aldosterone

- Il **peptide natriuretico atriale (ANP)**, prodotto dalle cellule miocardiche atriali quando vengono stirate **per** effetto di un **aumento della volemia**, **inibisce il rilascio di aldosterone, renina e vasopressina**. Esso agisce anche direttamente sul dotto collettore diminuendo il riassorbimento di NaCl e di acqua.
- L'aumento di osmolarità e la dopamina inibiscono la secrezione di aldosterone

Aldosterone: sintesi del controllo della secrezione



- In definitiva, le diminuzioni del volume del fluido extracellulare (o del volume arterioso effettivo) vengono rilevate da recettori cardiovascolari e renali.
- I segnali dei recettori, attraverso le vie effettrici renali, vengono convertiti in segnali che modificano opportunamente l'escrezione di Na.
- Il volume arterioso effettivo ritorna al valore normale



Importanza del Na e del K nell'organismo umano

| | SODIO | POTASSIO |
|------------------------------|--|---|
| Contenuto corporeo | Circa 1,5 g/kg | Circa 2 g/kg |
| Localizzazione | Extra-cellulare | Intracellulare |
| Funzioni | Pressione osmotica Volume fluidi extra-cellulari Equilibrio acido-base Potenziale di membrana Eccitabilità cellulare | Trasmissione impulsi nervosi Contrattilità dei muscoli lisci e striati Rilascio di secreti ed increti da parte delle cellule ghiandolari Regolazione della pressione arteriosa |
| Fonti alimentari | Sale da cucina (Na discrezionale) Sali di sodio (cloruro soprattutto, ma anche glutammato, bicarbonato ed altri) aggiunti negli alimenti (formaggi, carni e pesci conservati, pane, ecc.) Relativamente poveri di sodio gli alimenti naturali (carne, pesci d'acqua salata, molluschi e crostacei, indivia, spinaci) | Tutti gli alimenti, ma soprattutto frutta, verdura e carni fresche |
| Livelli di assunzione | In media circa 3,5 g/die | In media circa 3 g/die |
| Carenza | Ipotensione, ipovolemia, soprattutto per concomitante perdita di acqua | Astenia, confusione mentale, torpore Riduzione della motilità intestinale e del ritmo cardiaco Ipertensione |
| Tossicità | Edema, ipertensione | Aritmie; arresto cardiaco |
| LARN (rev. 1996) | 500-600 mg/die | 3200 mg/die |
| Assorbimento | Attivo e rapido | Passivo e rapido; K fecale (8 mEq) deriva dalla secrezione del colon |
| Escrezione | Urine e sudore; i mineralcorticoidi ne aumentano il riassorbimento | Urine e feci; i mineralcorticoidi ne aumentano l'escrezione |

Il Na nell'alimentazione

- Il Na contenuto negli alimenti, naturalmente o aggiunto nelle trasformazioni artigianali, è definito **Na non discrezionale**.
- Il Na contenuto nel sale da cucina che viene aggiunto agli alimenti, rappresenta il **Na discrezionale** (0,4 g di Na/1 g di NaCl)
- Le diete a base di cereali, verdura e frutta hanno un basso contenuto di Na, ameno che esso non venga aggiunto
- Un'alimentazione che comprenda l'uso di cibi conservati (salumi, formaggi....) comporta una elevata assunzione di Na

Il K nell'alimentazione

- Poiché tutte le cellule sono ricche di K, **tutti gli alimenti** (tranne grassi da condimento, zuccheri, alcoolici) **sono fonte di K**
- In particolare, frutta, verdura, carni fresche possiedono una maggiore concentrazione di K e, soprattutto, un maggiore rapporto Na/K

Contenuto in elettroliti del plasma di individui normali e di pazienti con malattie surrenali (da Ganong, 1971).

| Condizione | Elettroliti plasmatici (mEq/l) | | | |
|-----------------------------------|--------------------------------|----------------|-----------------|-------------------------------|
| | Na ⁺ | K ⁺ | Cl ⁻ | HCO ₃ ⁻ |
| Normali | <u>142</u> | <u>4,5</u> | 105 | 25 |
| Insufficienza surrenale | 120 | 6,7 | 85 | 25 |
| Aldosteronismo primario | 148 | 2,4 | 96 | 41 |

Deplezione potassica

(sotto i 2,5mEq/l)

- Questa condizione può riscontrarsi ad es. nell'acidosi diabetica o nella diarrea cronica. I sintomi che si possono osservare, sono:
 - **Sintomi neuromuscolari**: riflessi profondi diminuiti, debolezza muscolare fino alla paralisi flaccida, confusione mentale
 - **Sintomi gastrointestinali** : anoressia, diarrea
 - **Sintomi renali**: perdita di capacità di concentrazione delle urine
 - **Sintomi cardiaci**: tachicardia, aritmia

Ipopotassiemia e lavoro muscolare

- E' importante una appropriata correzione della disidratazione, ad es. nello sport o nei lavori pesanti
- Se a seguito di sudorazione abbondante la reidratazione viene fatta con acqua semplice, viene mantenuto il volume extracellulare, ma si riducono l'osmolarità plasmatica totale e le concentrazioni di Na e K
- Come effetto si avrà debolezza muscolare

Iperpotassiemia

(sopra i 6.0 mEq/lit)

- Questa condizione può riscontrarsi ad es. nelle nefropatie terminali o in caso di insufficienza renale acuta o in associazione a farmaci K-risparmiatori (diuretici-antiipertensivi). I sintomi che si possono osservare sono:
 - **Sintomi neuromuscolari:** astenia fino alla paralisi flaccida
 - **Sintomi cardiovascolari:** ECG alterato e disorganizzato, cuore ipodinamico

Iper- e ipo- kaliemia portano entrambe ad astenia

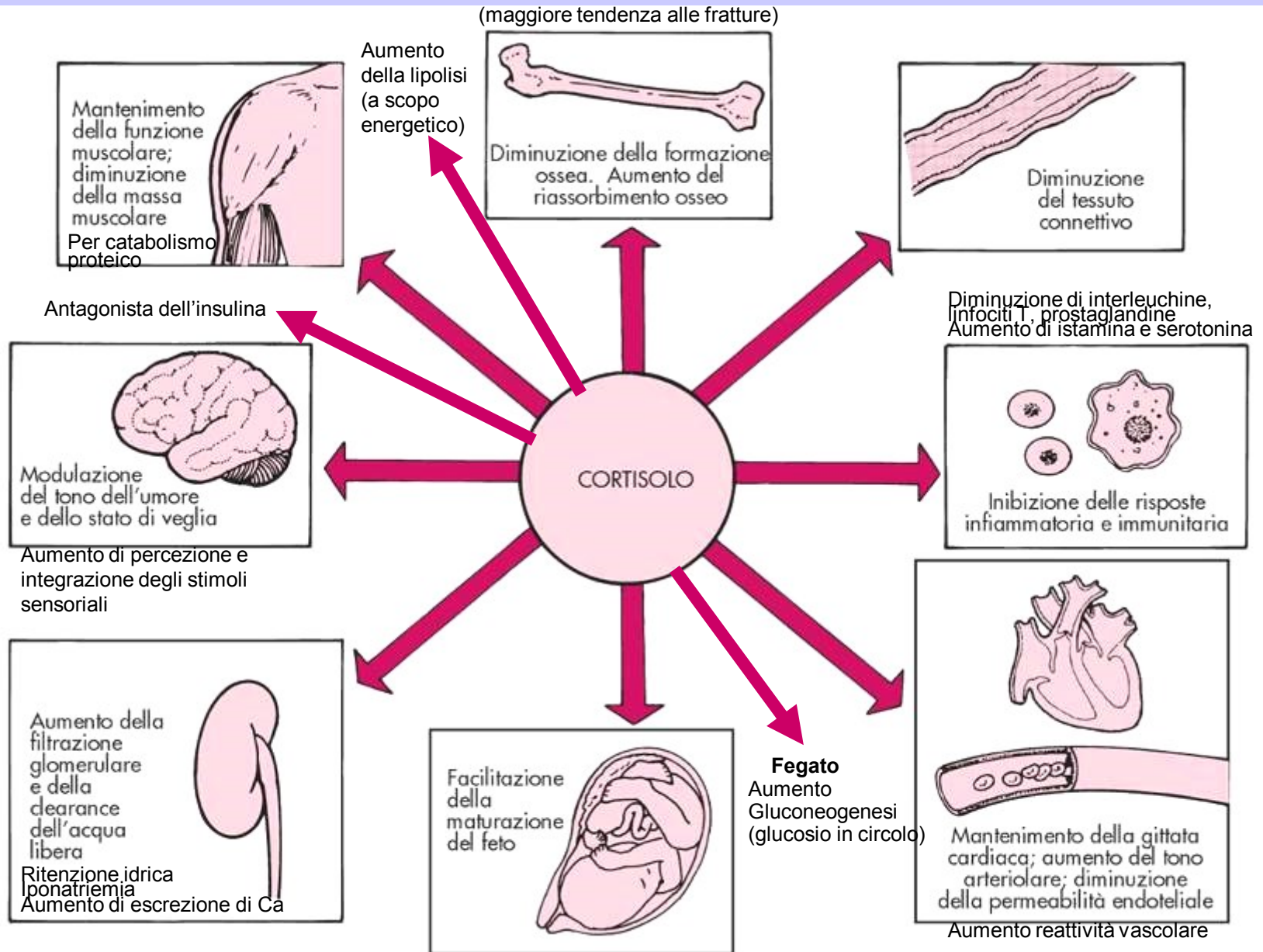
- **Iperkaliemia**: aumento di concentrazione di K extracellulare → diminuzione del gradiente di concentrazione tra interno ed esterno della cellula → una maggiore quantità di K resta dentro la cellula → dopo la depolarizzazione, la cellula ha difficoltà a ripolarizzarsi del tutto → **diminuzione di eccitabilità**
- **Ipokaliemia**: diminuzione della concentrazione di K extracellulare → aumento del gradiente di concentrazione tra intra- ed extra-cellulare → una maggiore quantità di K lascia la cellula e la iperpolarizza → maggiore difficoltà dei tessuti eccitabili ad entrare in attività e ad innescare i potenziali d'azione → **diminuzione di eccitabilità**

I glucocorticoidi

cortisolo

- **Recettore:** **nucleare**. Dopo 2-4 ore dall'ingresso nella membrana plasmatica, il legame con il recettore induce la sintesi di RNAm. Da ciò deriva un aumento della biosintesi di proteine specifiche a seconda del tessuto bersaglio

Tessuti bersaglio



Effetti biologici

- Si tratta fondamentalmente di un **ormone catabolico** che ha come effetto finale quello di **innalzare il glucosio** nel sangue per **procurare energia alle cellule**
- Diventa quindi **essenziale nell'intervallo tra i pasti e nel digiuno protratto**
- E' un ormone **essenziale per la vita**: animali senza ghiandole surrenali non sono in grado di **resistere** a nessun tipo di **stress**

Aumento della glicemia

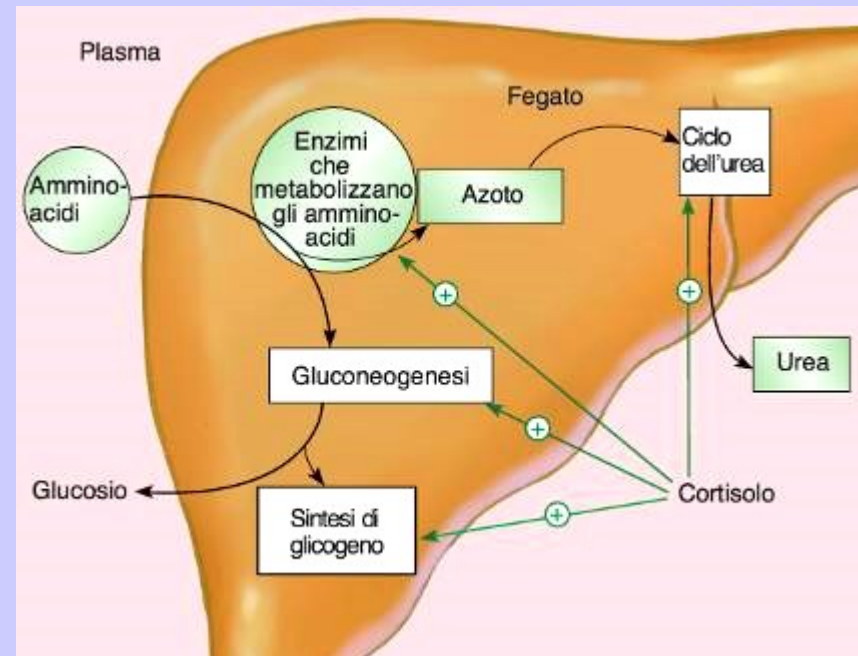
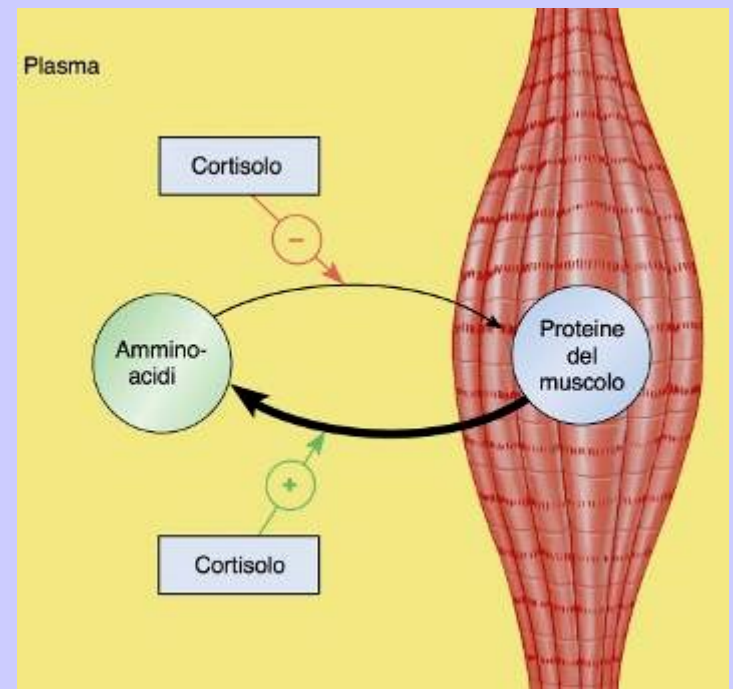
Nel muscolo scheletrico:

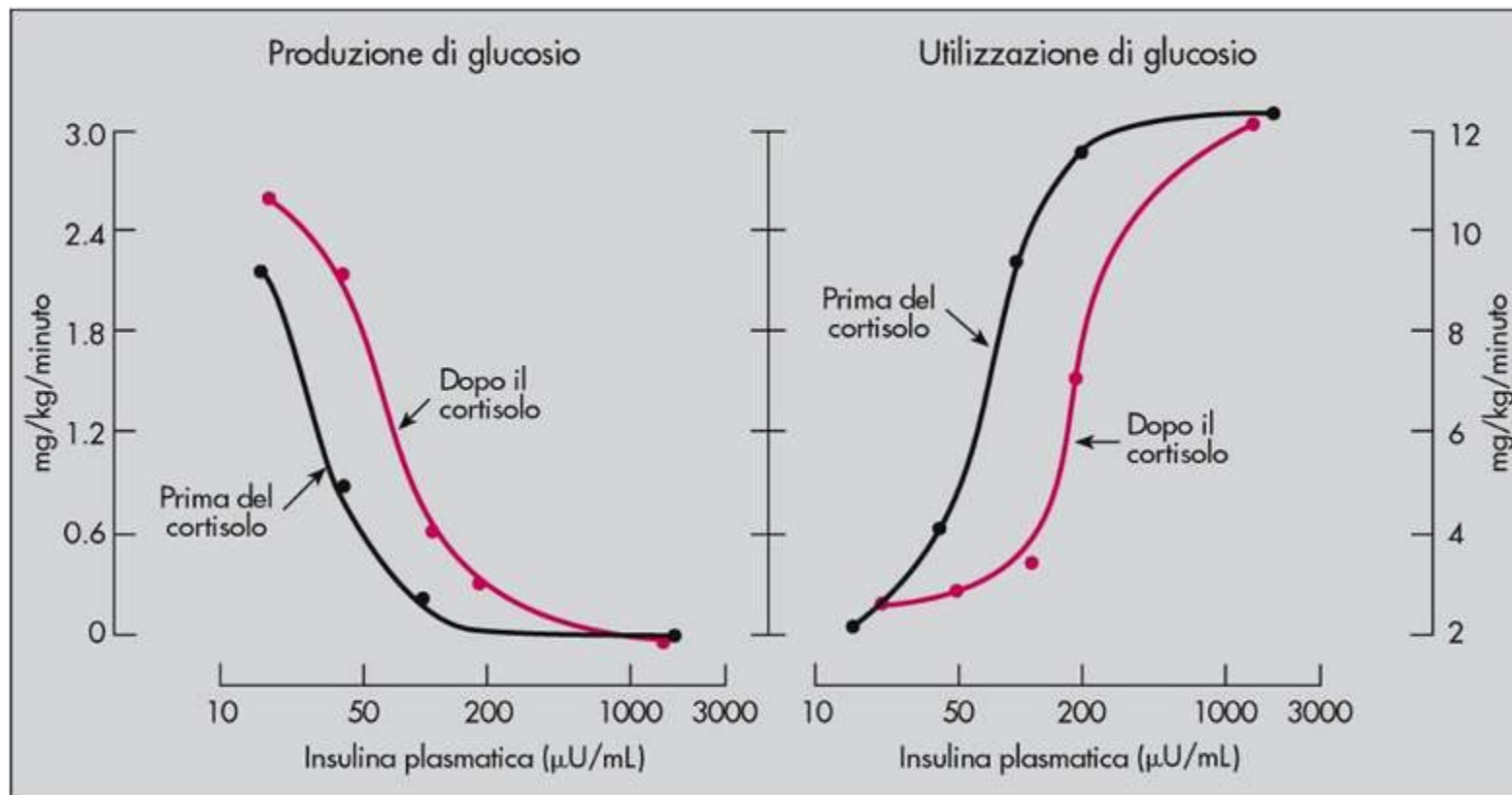
diminuisce la sintesi e aumenta la degradazione proteica (per fornire amminoacidi per la gluconeogenesi), diminuisce la captazione del glucosio.

Nel fegato: aumenta la gluconeogenesi, la sintesi di glicogeno e determina un bilancio azotato negativo.

Nel tessuto adiposo: diminuisce la captazione di glucosio e aumenta la mobilizzazione dei lipidi.

E' un **antagonista dell'insulina**, mentre **potenzia** gli effetti **glucagone, adrenalina e GH**





Risposte allo stress

Mentre le **catecolamine** della midollare consentono all'organismo di fronteggiare situazioni di **stress improvviso**, il **cortisolo** permette di resistere a condizioni stressogene anche di **lunga durata**. In particolare agisce aumentando:

- la **glicemia**
- la **percezione e l'integrazione degli stimoli sensoriali, lo stato di allerta**
- la **reattività vascolare**
- la **responsività degli adrenocettori alle catecolamine ed, in generale, esercitando un effetto amplificatore dell'azione di altri ormoni (azione permissiva)**

Tipi di stress che aumentano la secrezione di cortisolo

Stress fisici

- Ipoglicemia

- Traumi

 - Frattura di ossa

 - Ustioni

 - Operazioni chirurgiche

 - Esposizioni al freddo

 - Infezioni

- Esercizio pesante

Stress psicologici

- Ansia acuta

 - Anticipazione di situazioni pesanti; per es.
operazioni chirurgiche, esami universitari, o
voli aerei

 - Situazioni nuove

- Ansia cronica

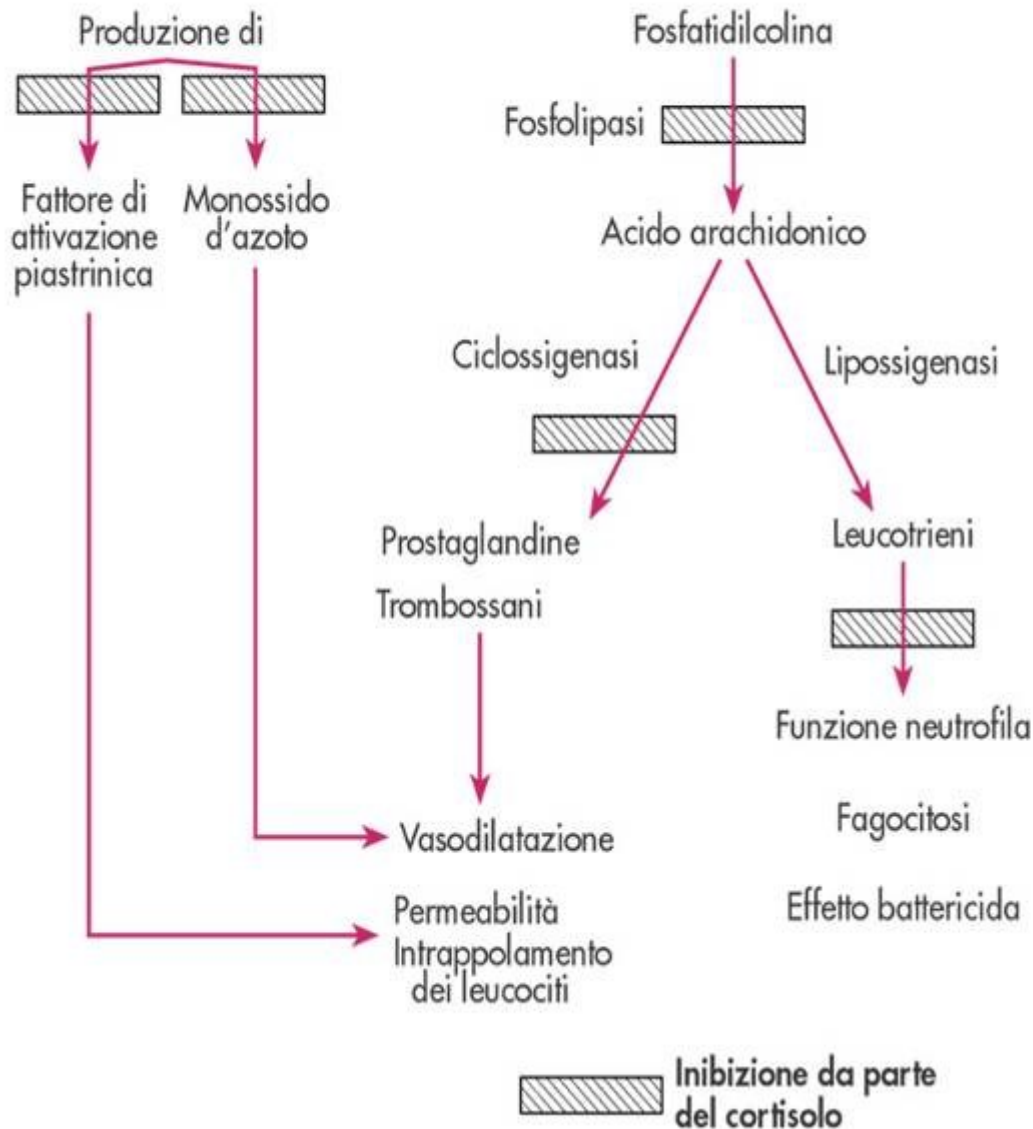
Azione antiinfiammatoria ed immunosoppressoria (1)

- Il cortisolo ha un'influenza importante sulle reazioni provocate da traumi tissutali, proteine estranee e infezioni
- L'effetto principale consiste nell'inibizione di tutti i processi che si verificano in risposta a un danno tissutale

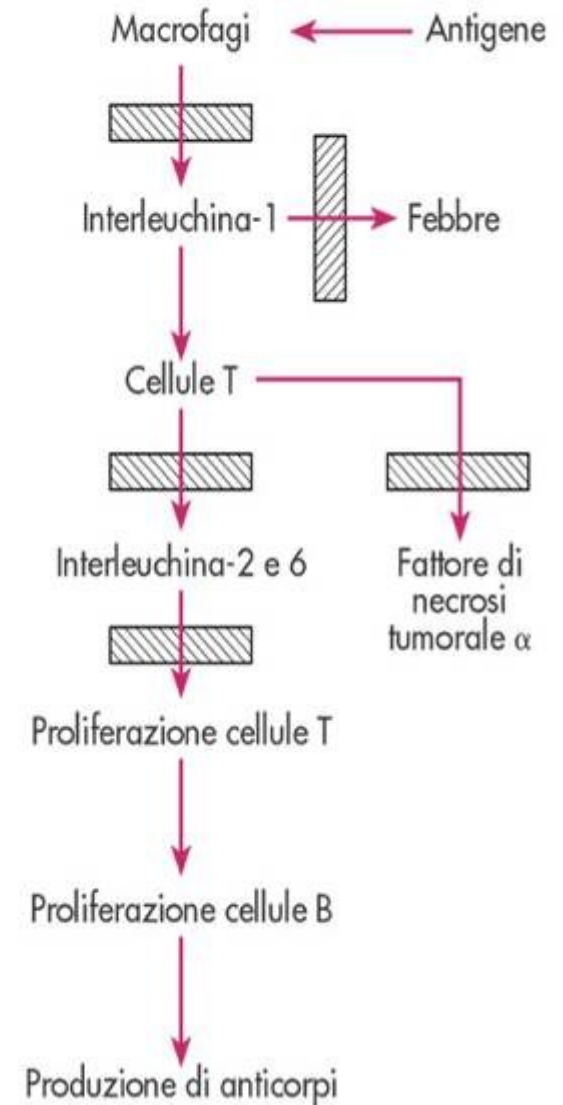
Azione antiinfiammatoria ed immunosoppressoria (2)

- Questa proprietà viene sfruttata utilizzando **dosi farmacologiche** di cortisolo nella terapia di numerose malattie, soprattutto di quelle in cui i processi autoimmunitari svolgono un importante ruolo patogenetico e nella prevenzione del rigetto degli organi trapiantati
- Entro 1-3 ore **il numero delle cellule della serie bianca** (linfociti, monociti, eosinofili e basofili) **si riduce**. Si ha inoltre **inibizione di** produzione di interleuchine, prostaglandine, leucotrieni, bradichinina, e di istamina e serotonina da parte di mastociti e piastrine.
- L'**inibizione** viene esercitata **a diversi livelli**: trascrizione, traduzione e secrezione

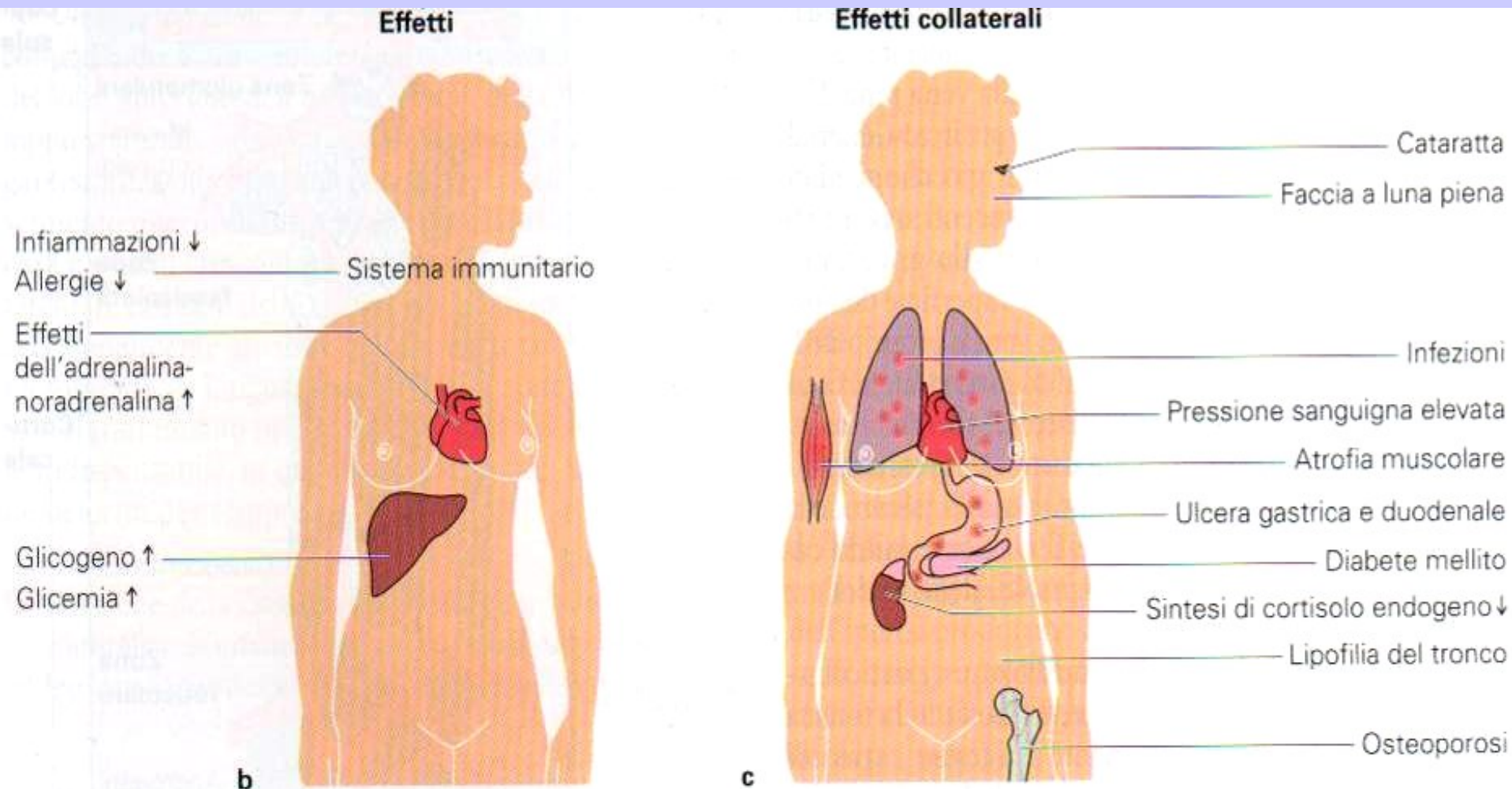
Risposta infiammatoria



Risposta immunitaria

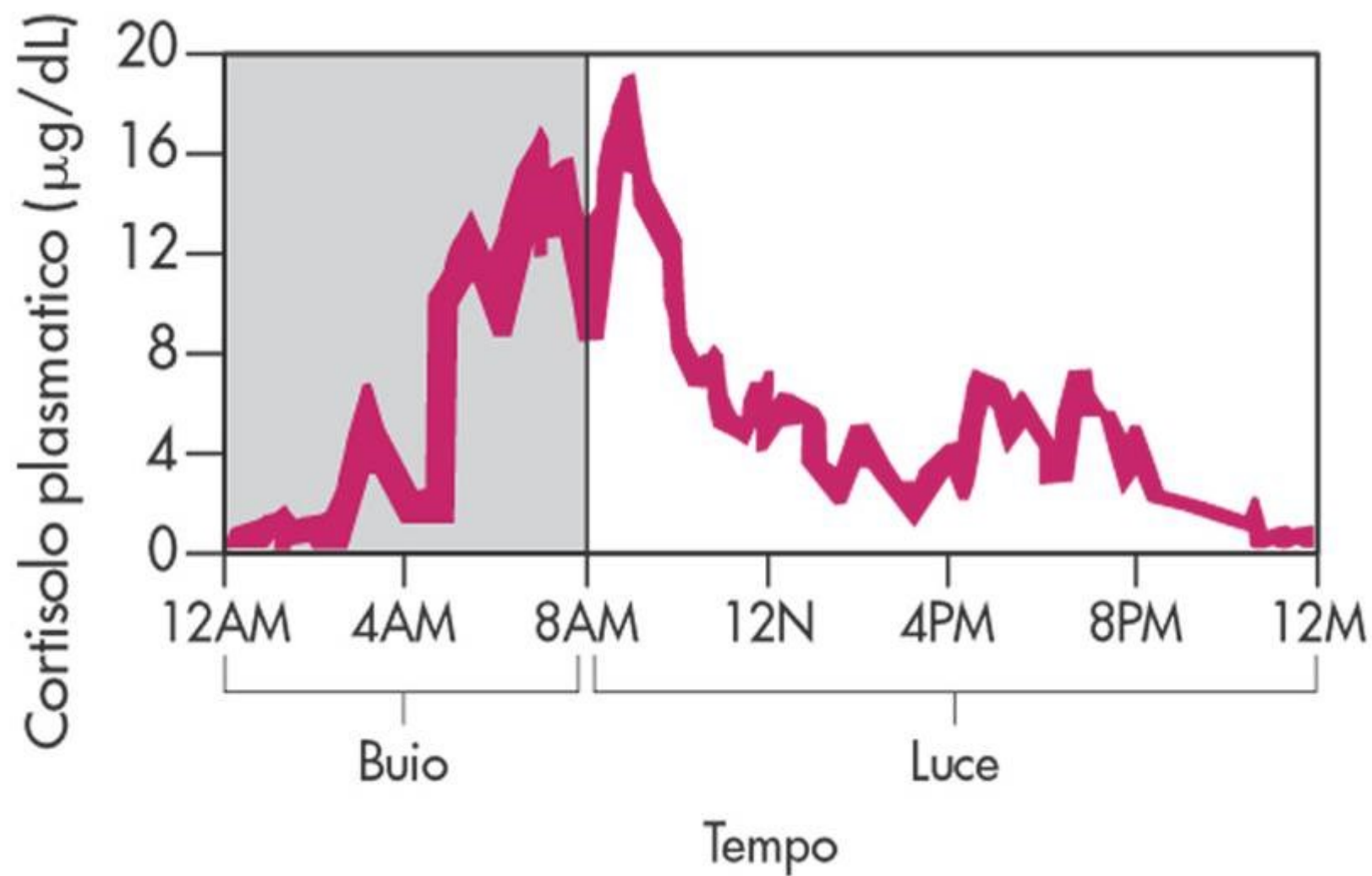


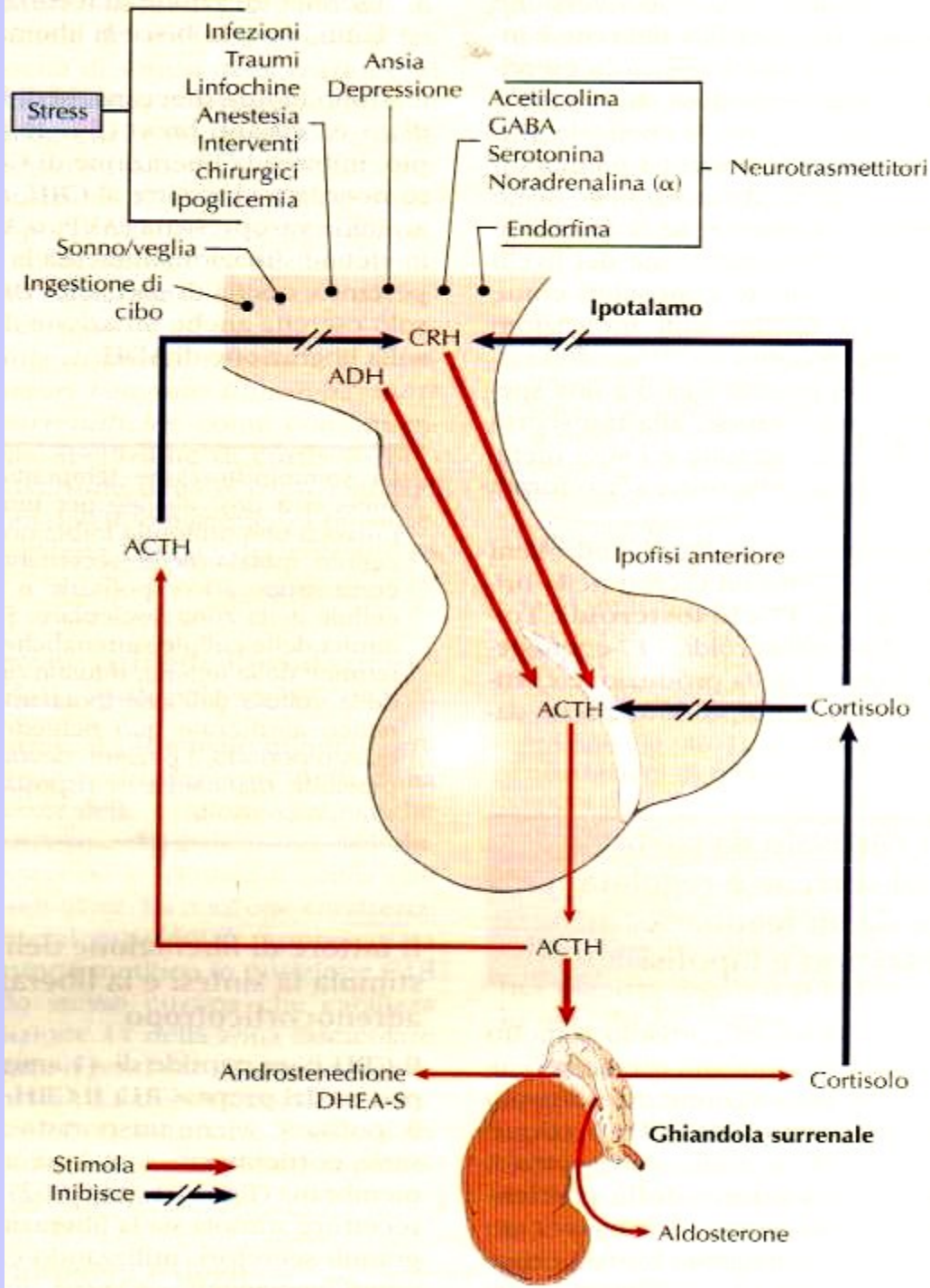
Effetti collaterali



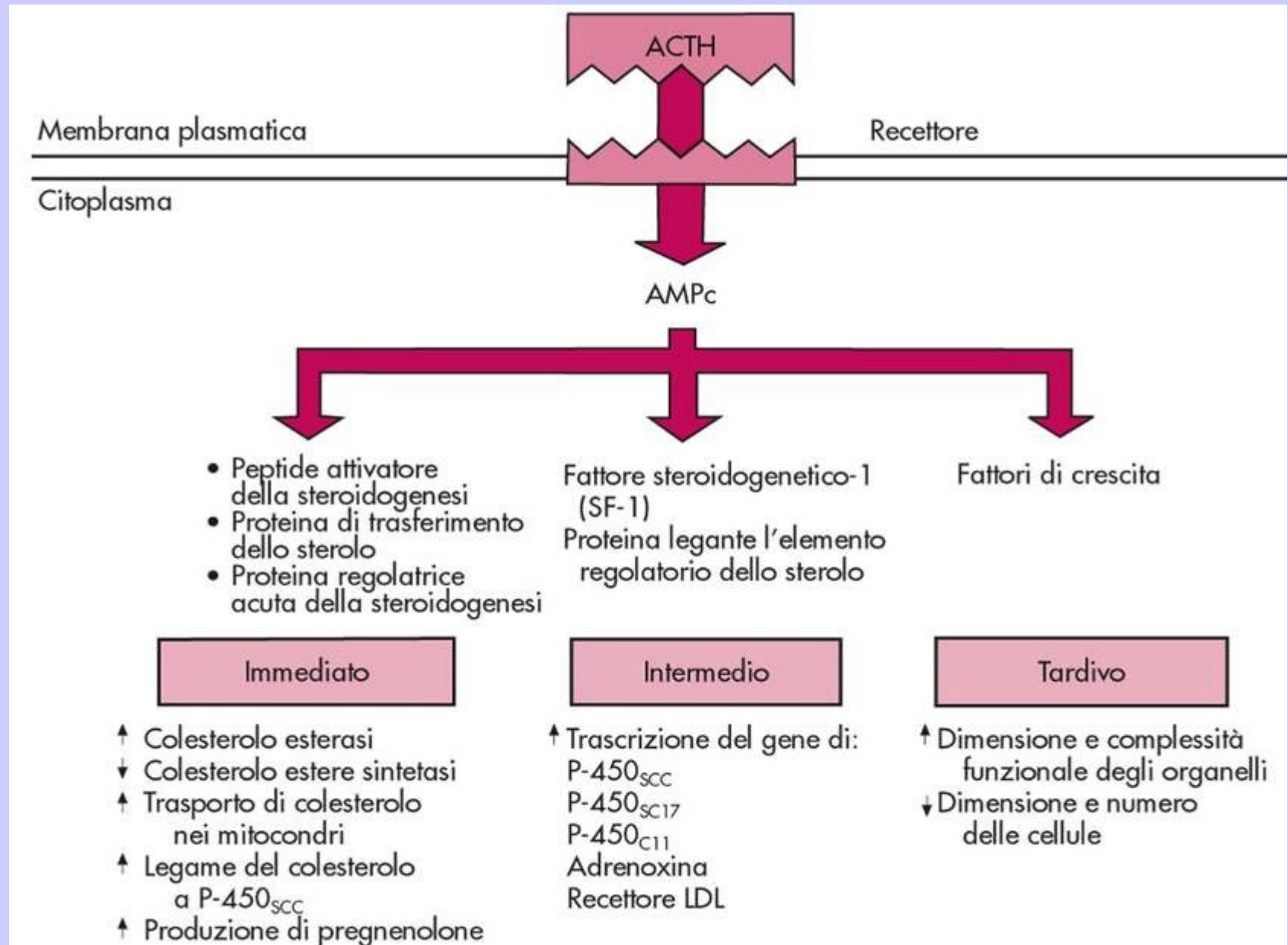
Controllo della secrezione

- Il cortisolo viene secreto con **ritmo circadiano** generato dall'ipotalamo, collegato al ritmo sonno-veglia e al ciclo luce buio. Lo stress annulla il ritmo circadiano.
- Le scariche sono determinate da analoghe scariche di **ACTH**, a loro volta determinate dalla liberazione pulsatile di **CRH**
- Il **picco** dei livelli plasmatici di cortisolo e di ACTH si osservano **circa 2 ore prima del risveglio**, tra le 4 e le 6 del mattino (circa il **50% della quantità secreta nell'intera giornata**), mentre i **livelli più bassi** si registrano **prima dell'addormentamento**





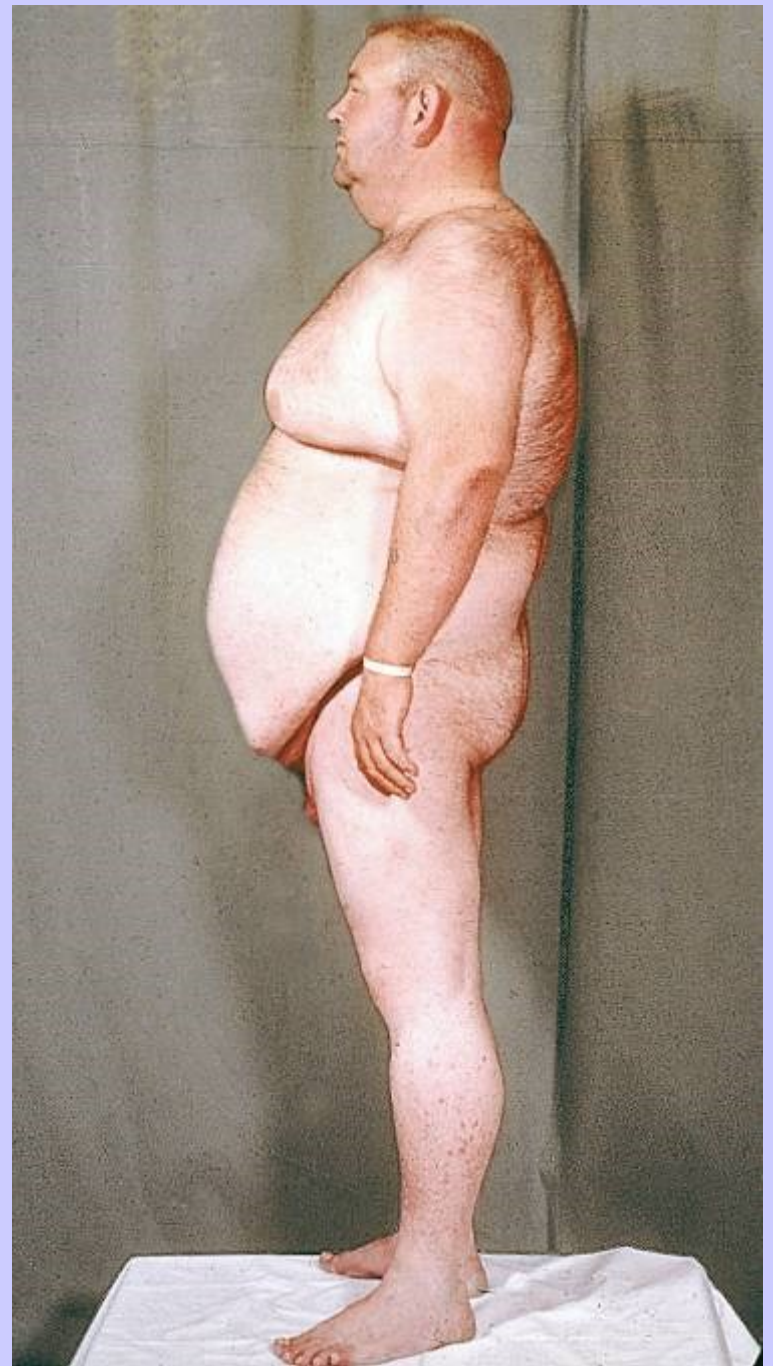
Azione dell'ACTH sulle cellule corticosurrenaliche



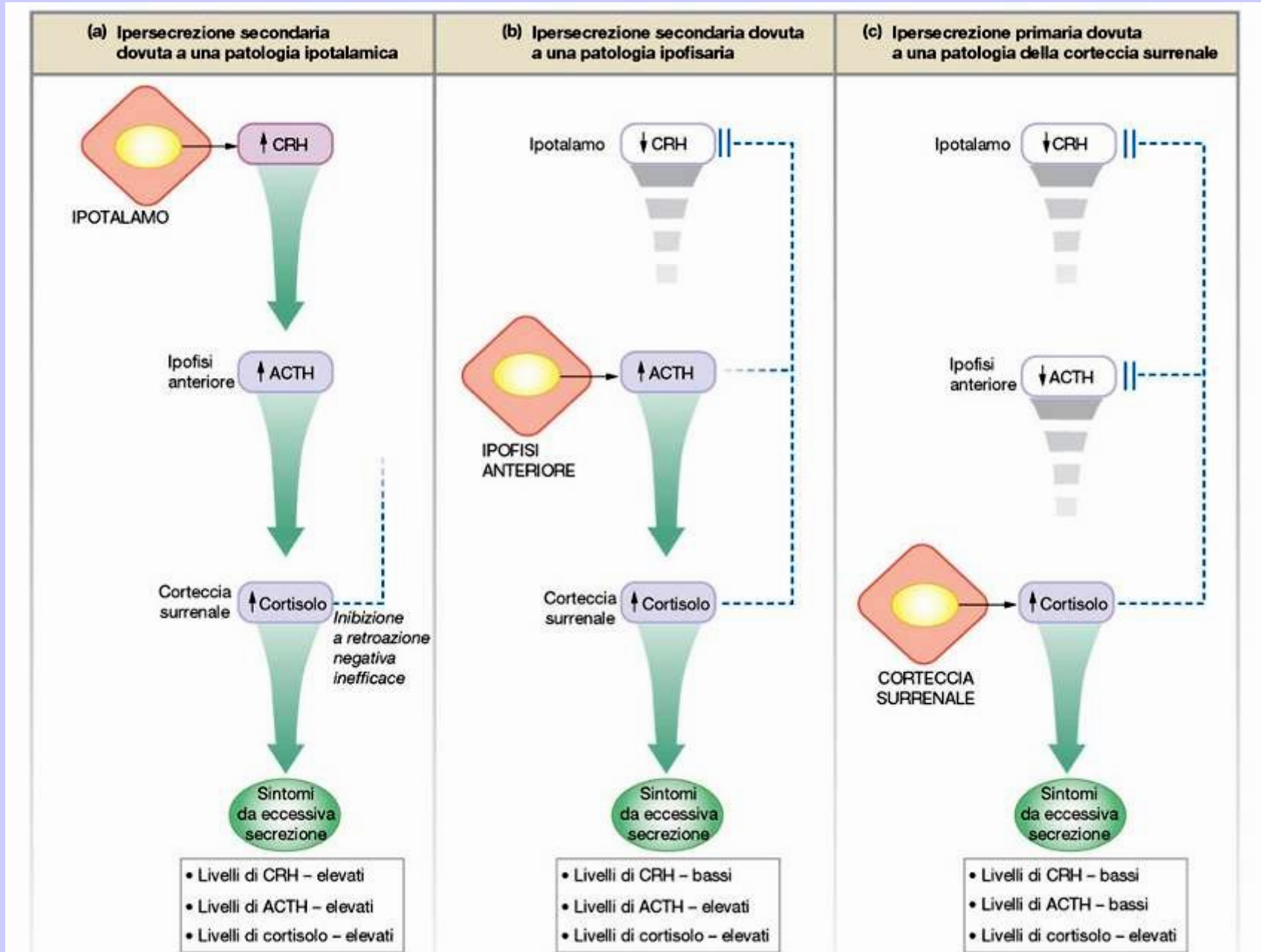
Ipersecrezione di cortisolo

Morbo di Cushing

- Sebbene il cortisolo induca lipolisi, paradossalmente si ha **accumulo di grasso in alcune regioni** (faccia, collo, spalle, addome)
- **Diminuzione del connettivo**: la cute diventa così sottile che si intravede il sangue che scorre nei capillari (strie)
- **Fragilità capillare**: i capillari si rompono dando luogo a lividi
- **Astenia e atrofia muscolare**: gli arti appaiono molto sottili
- **Catabolismo osseo**: osteoporosi, fratture ossee, necrosi ossea
- **Riduzione del sistema immunitario**: aumento delle infezioni
- **Effetto antiinsulinico**: diabete
- **Ipertensione**



Cause di ipercortisolemia



Insufficienza surrenalica

- **Primaria:** dovuta a malattia della corticale surrenale che danneggia la produzione sia dei glucocorticoidi, sia dei mineralcorticoidi
- **Secondaria:** dovuta a produzione inadeguata di ACTH. In questo caso è soprattutto la produzione di glucocorticoidi ad essere carente

Insufficienza surrenalica primaria

Morbo di Addison

Poiché manca l'aldosterone, si avranno **bassi livelli plasmatici di Na ed alti di K**

La **bassa pressione** è dovuta sia alla mancanza di aldosterone (ridotto volume ematico), sia alla mancanza di cortisolo (assenza della stimolazione della reattività vascolare)

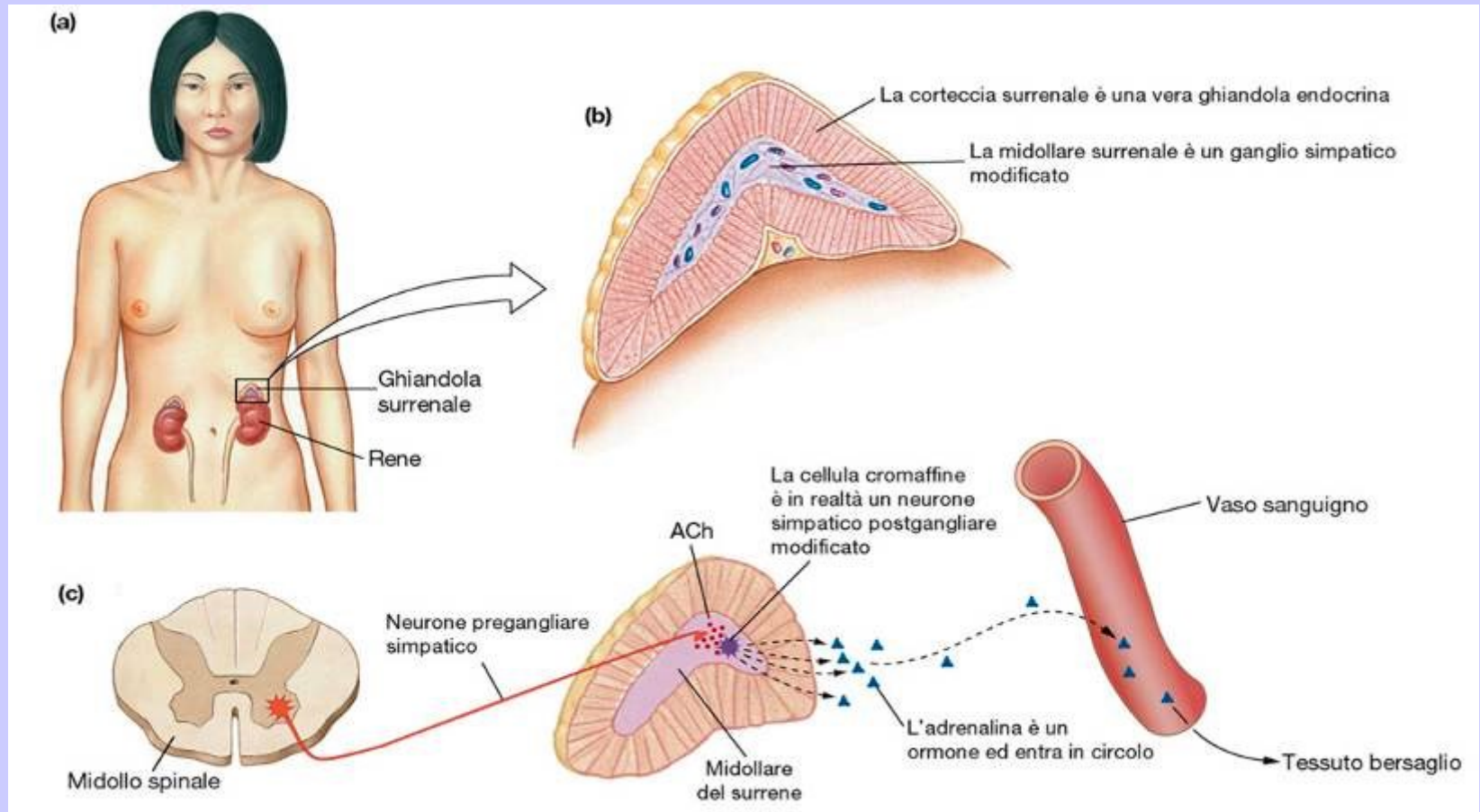
Disturbi dell'equilibrio elettrolitico possono portare a **debolezza muscolare, vomito, perdita di appetito e disidratazione**

Bassa glicemia per mancanza di cortisolo

Iperpigmentazione della pelle per mancanza di inibizione da parte del colesterolo sull'ACTH. Poiché la struttura dell'ACTH è simile a quella dell'MSH, il suo alto tasso in circolo determina stimolazione dei melanociti

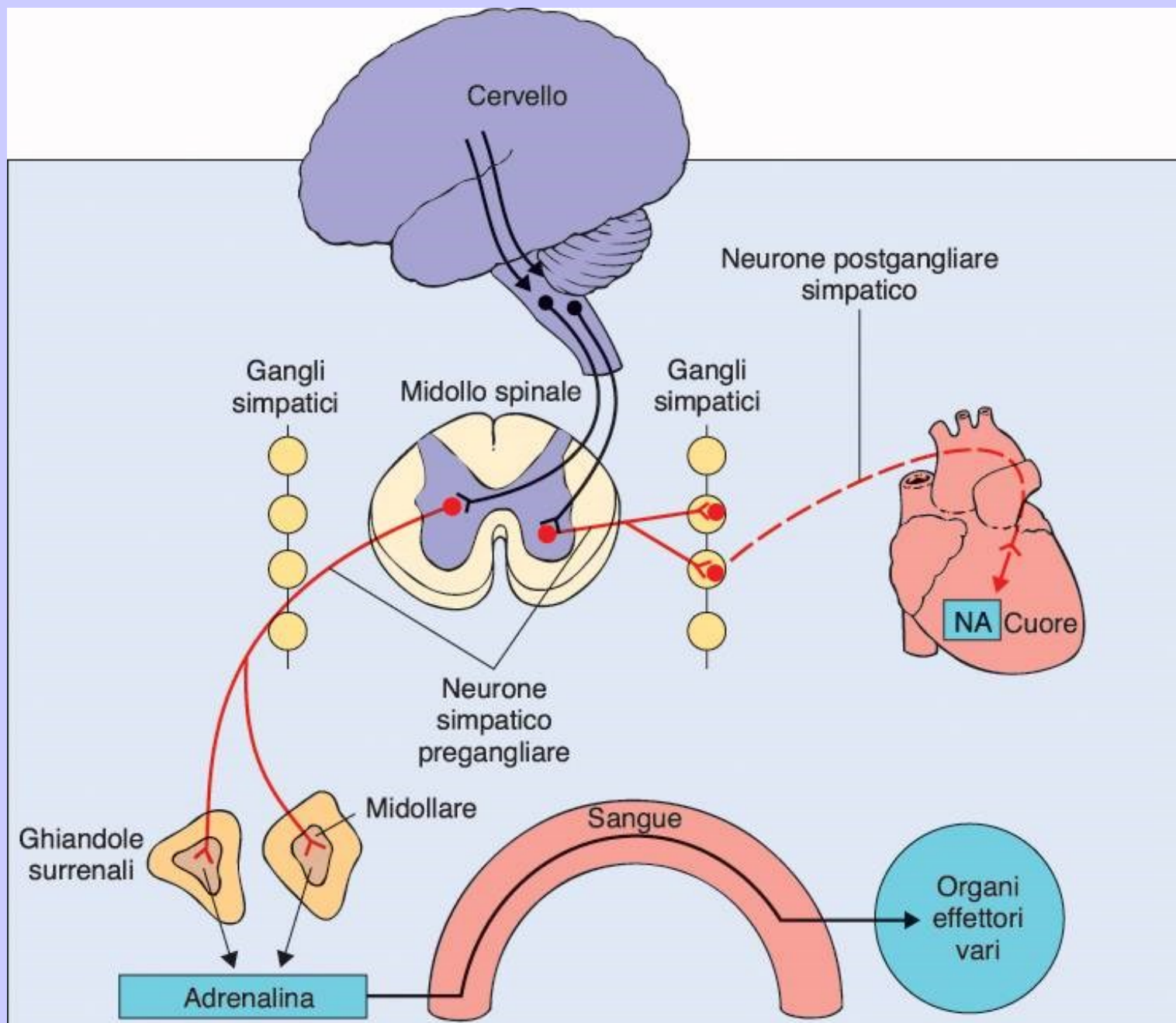
La midollare surrenale

- Rappresenta la **parte più interna** della ghiandola surrenale, **deriva dalla cresta neurale** e viene considerata un **ganglio simpatico modificato**. Le sue cellule cromaffini (così dette perché si colorano con il cromo) sono **neuroni postgangliari privi di assoni**



Analogie e differenze tra le cellule della midollare surrenale e i neuroni postgangliari simpatici

- I neuroni pregangliari del simpatico si interrompono nei gangli e da qui le fibre postgangliari raggiungono un organo effettore e ne influenzano l'attività secernendo soprattutto noradrenalina
- Le fibre raggiungono le cellule della midollare senza interrompersi nei gangli. Le cellule cromaffini, stimulate, secernono direttamente nel sangue soprattutto adrenalina che influenza una serie di organi effettori in tutto il corpo
- Poiché adrenalina e noradrenalina circolanti vengono rimosse dal plasma più lentamente di quanto non avvenga nell'area della terminazione simpatica, gli effetti degli ormoni circolanti sono più prolungati di quelli dovuti alla stimolazione simpatica diretta



L'ormone principale secreto dalla midollare surrenale è l'adrenalina

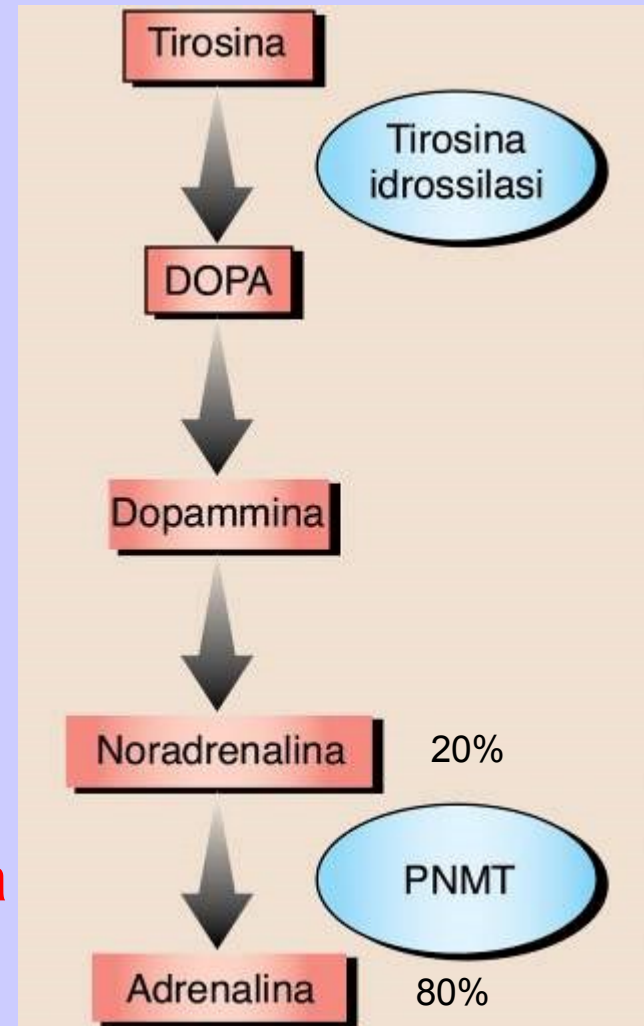
L'adrenalina deriva dalla tirosina, convertita in DOPA dalla **tirosina idrossilasi** (**passaggio limitante**): le alterazioni di questo enzima (sotto **influenza del simpatico**) determinano il ritmo della sintesi di adrenalina.

La **Noradrenalina** rappresenta un **passaggio intermedio** e la ghiandola ne libera **solo piccole quantità**

Il passaggio da noradrenalina ad adrenalina è **catalizzato del PNMT**, **controllato dal cortisolo**

La **sintesi** avviene in parte **nel citoplasma** e in parte **nei granuli di deposito**.

La **captazione** e l'**accumulo** nei granuli sono processi attivi che **richiedono ATP**



DOPA = diidrossifenilalanina

PNMT = feniletanolammina-N-metil-transferasi

Le catecolamine

Sintesi: è regolata dall'ACTH, dal cortisolo (provenienti direttamente dal sangue refluo dalla corticale) e dal simpatico che libera Ach dalle fibre pregangliari, aumentando la permeabilità al Na: le cell. cromaffini si depolarizzano, si ha ingresso di Ca^{++} , aggregazione dei granuli, esocitosi

Emivita: molto breve, 1-2 min

Trasporto: disciolte nel plasma. La maggior parte della noradrenalina in circolo deriva dal neurotrasmettitore sfuggito alla captazione sinaptica, mentre la maggior parte di adrenalina deriva dalla midollare del surrene

Recettori: di membrana α e β . L'adrenalina si lega ad entrambi i recettori, ma soprattutto ai β -adrenergici, la noradrenalina soprattutto agli α -adrenergici.

Catabolismo: nel rene e nel fegato

I recettori di membrana

- Sono **glicoproteine** di diverso tipo che possono legare più di una molecola di ormone all'esterno e indurre modificazioni all'interno con meccanismi diversi:
 - β_1 e β_2 : proteina G – adenilato ciclasi – **cAMP** come II messaggero (β_1 : muscolo cardiaco e rene, β_2 : muscoli lisci di alcuni vasi sanguigni e di alcuni organi)
 - α_1 : proteinchinasi C + Ca^{++} - **IP_3** come II messaggero (maggior parte dei tessuti bersaglio)
 - α_2 : proteina G inibente – diminuzione adenilato ciclasi – **diminuzione cAMP** (tratto gastrointestinale e pancreas)
- α_1 , β_1 e β_2 sono recettori **attivanti**, α_2 è **inibente**

Down regulation

- La **stimolazione continua** delle cellule da parte **delle catecolamine** induce **down regulation** dei recettori adrenergici (ridotta risposta recettoriale per desensibilizzazione dovuta a prolungata esposizione ad alte concentrazioni ematiche dell'ormone) e **parziale refrattarietà all'ormone**
- Dopo l'azione degli ormoni i recettori appaiono desensibilizzati ad esposizioni successive creando una specie di feed-back intracellulare
- Ciò accade perché, dopo che il **recettore** ha indotto la sintesi del cAMP, si modifica nella forma e viene **fosforilato da una chinasi citoplasmatica (β -ARK = chinasi del recettore β -adrenergico)** che lo **inattiva** innescando la desensibilizzazione e, a lungo andare, la down regulation

Effetti biologici

- Le catecolamine rappresentano degli importanti mediatori dei processi di rapida metabolizzazione dei substrati energetici. Infatti, soprattutto in condizioni di stress acuto, essi
 - aumentano i livelli di glucosio e di acidi grassi liberi
 - stimolano il sistema cardiovascolare
 - provocano contrazione o rilasciamento della muscolatura liscia dell'apparato respiratorio, gastrointestinale e urogenitale

Metabolizzazione dei substrati energetici

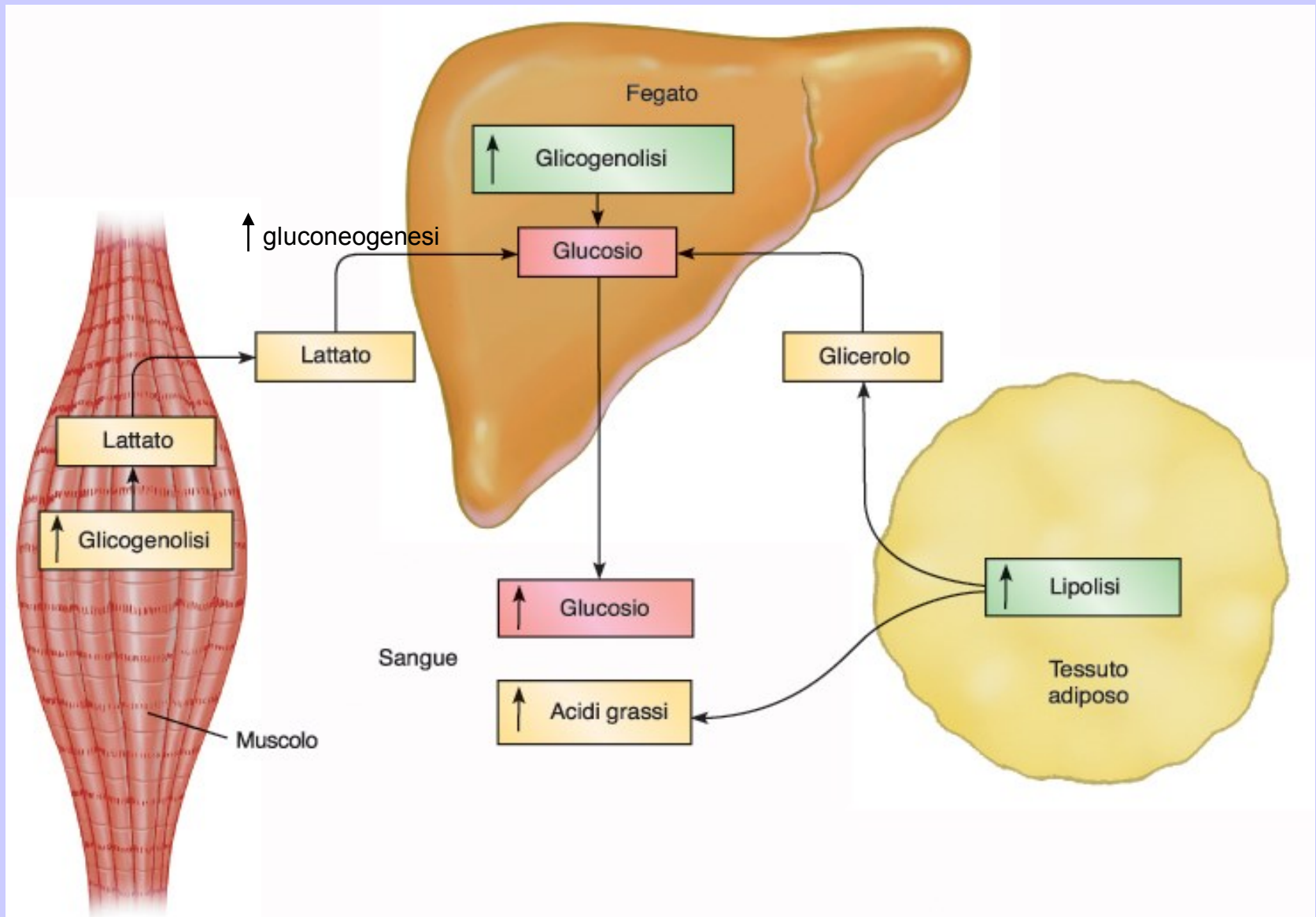
L'adrenalina **stimola**:

- Nel **muscolo**, la **glicogenolisi** e induce inibizione della captazione del glucosio (recettori α_2)
- Nelle **cellule epatiche**, sia la **glicogenolisi** sia la **gluconeogenesi** (recettori α_1) da lattato e piruvato provenienti dai muscoli
- Nelle **cellule adipose**, la **lipolisi** che aumenta gli acidi grassi in circolo (recettori β_1)
- Nel **pancreas**, la secrezione di **glucagone** (recettori β_2) e l'inibizione dell'insulina

Risultato finale sarà un **aumento di glucosio e ac. grassi in circolo**

La stimolazione della secrezione di adrenalina si ha quando la glicemia cade al di sotto di 60-70mg/dl (Ipoglicemia si può avere anche nell'attività fisica, soprattutto negli sport di resistenza)

Metabolizzazione dei substrati energetici



Effetti sulla termogenesi

- Le catecolamine hanno un'azione calorigena (recettori β_1) per aumento
 - del consumo totale di ossigeno
 - della spesa energetica basale
 - della spesa indotta dalla dieta (termogenesi alimentare)
 - della spesa indotta dal raffreddamento (termogenesi facoltativa o senza brivido)

Effetti sul sistema cardiovascolare

- Sul **cuore** le catecolamine hanno effetto **cronotropo, inotropo e dromotropo positivi** (recettori β_1)
- Sui **vasi** si ha contemporaneamente **dilatazione delle arteriole muscolari** (recettori β_2) e **costrizione di quelle splanchniche, renali, genitali e cutanee** (recettori α_1)
- In questo modo, durante l'esercizio fisico o in situazioni di pericolo, è **garantito l'apporto di sangue** (e quindi di O₂ e substrati) **ai muscoli** a scapito degli altri tessuti, pur (recettori β_1)

Effetti sul sangue

- Aumento del numero di globuli rossi
- Aumento della concentrazione dell'emoglobina
- Aumento della concentrazione delle proteine plasmatiche
- Diminuzione del tempo di coagulazione (recettori α_2)

Effetti sul sistema respiratorio e gastrointestinale

- **Dilatazione di bronchi e bronchioli** per inibizione della muscolatura liscia (recettori β_2), rendendo più efficaci gli scambi alveolari
- **Inibizione del tono e della peristalsi della muscolatura liscia** della parete gastrointestinale (recettori β_2)
- **Contrazione degli sfinteri pilorico e ileocolico** (recettori α_1)

Effetti sul sistema nervoso centrale

- Attivazione del sistema reticolare ascendente
- Aumentata vigilanza mentale
- Effetti secondari nell'uomo: stimolazione di uno stato ansioso, della respirazione e grossolano tremore della mano
- Sull'occhio: dilatazione della pupilla (midriasi) per migliorare la visione da lontano

Effetti sul metabolismo dei minerali

- **Aumento del riassorbimento renale di Na** sia per aumento dei meccanismi di riassorbimento di Na sia per aumento di secrezione di renina e quindi anche di aldosterone
- **Aumento del flusso di K nelle cellule muscolari** (recettori β_2) e quindi prevenzione della Kaliemia
- **Aumento della sudorazione**

Stimoli per la secrezione delle catecolamine

- Si può avere:
 - stimolazione surrenalica **contemporaneamente** ad attivazione del simpatico
- Oppure
 - Stimolazione surrenalica **senza** attivazione del simpatico

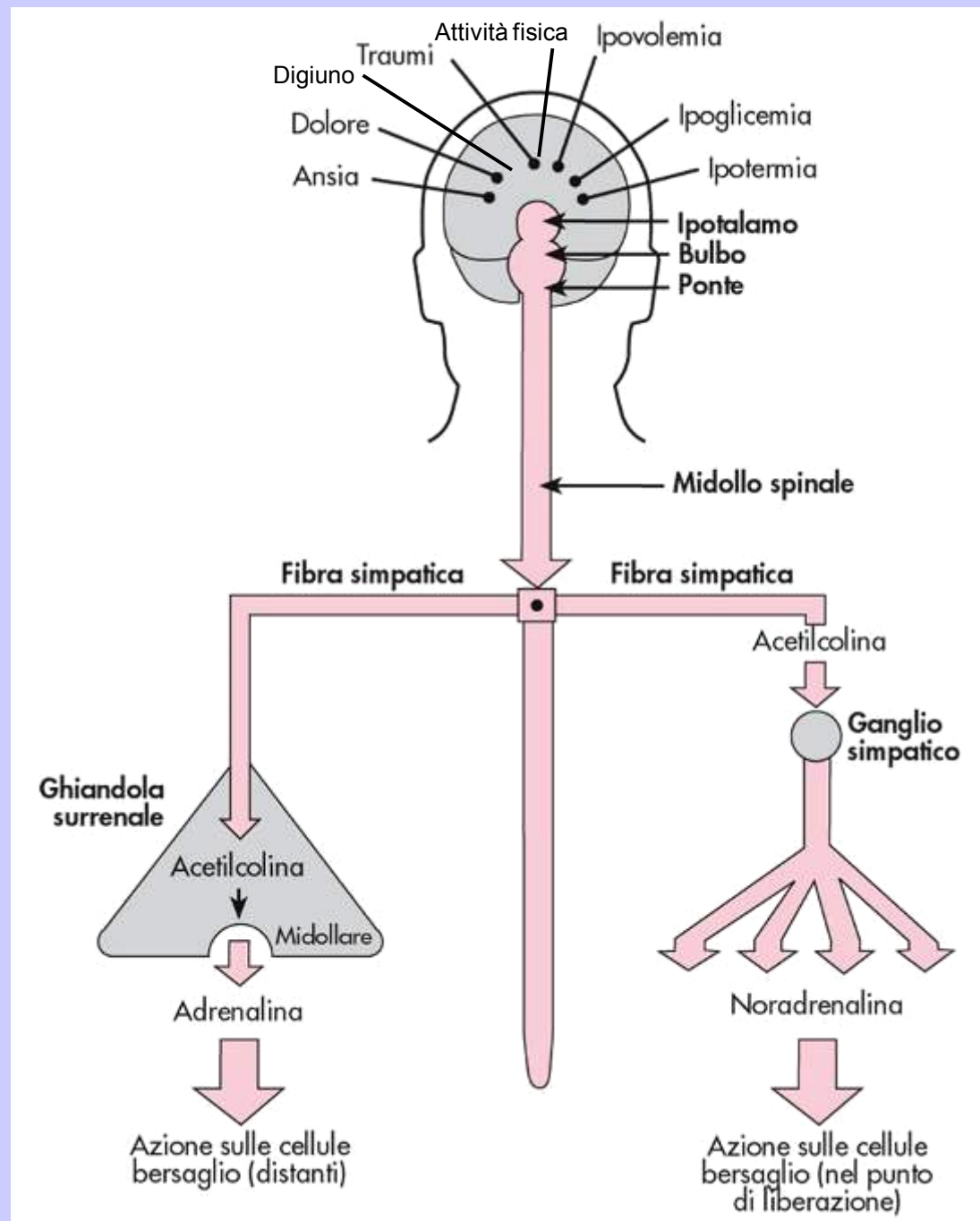
Stimoli per l'attivazione del surrene e del SN simpatico

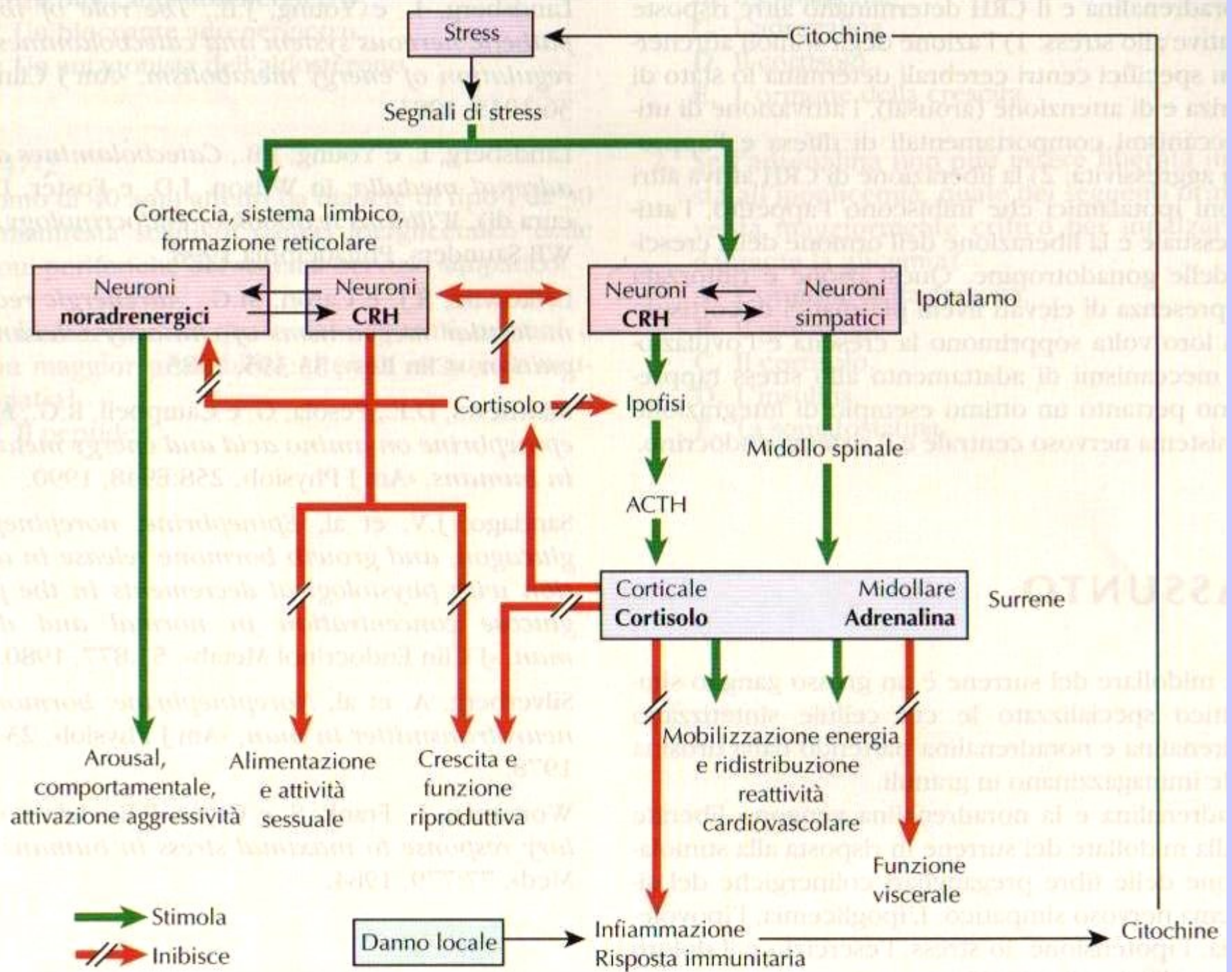
- Tutti gli **stimoli che determinano reazioni di “attacco e fuga”** come conseguenza di :
 - paura, anticipazione di pericolo, traumi, dolore, ipovolemia, ipotensione, anossia, ipotermia, ipoglicemia, intenso esercizio fisico
- vengono avvertiti nell'ipotalamo e nel tronco dell'encefalo e **stimolano il simpatico**
- **Se** la stimolazione è **molto intensa**, **stimolano** anche il **surrene**

Il SN simpatico e l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene mediano le risposte integrate allo stress

- Lo stress attiva simultaneamente nell'ipotalamo i neuroni che secernono CRH e i neuroni adrenergici
- I due sistemi si potenziano a vicenda in quanto le afferenze noradrenergiche aumentano la liberazione di CRH ed il CRH aumenta la scarica adrenergica
- Effetto finale del CRH è l'aumento del cortisolo, quello della stimolazione adrenergica è l'aumento plasmatico delle catecolamine
- Entrambi cooperano per mobilizzare l'energia necessaria per rispondere adeguatamente agli stimoli stressogeni

- Gli effetti delle catecolamine possono essere mediati sia dal SN simpatico sia dalla midollare del surrene





Stimoli per l'attivazione del solo surrene

- L'**ipoglicemia lieve** (per es a 3-4 h di distanza da un pasto) provoca un aumento di 5-10 volte di **adrenalina surrenalica** senza aumento di noradrenalina e stimola l'aumento compensatorio di glucosio
- Nella **riduzione della pressione venosa centrale** dovuta ad **ortostatismo**, aumentano sia **adrenalina** sia noradrenalina, ma solo la prima ha una **concentrazione sufficiente** a stimolare la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa.
- La **noradrenalina** partecipa **nei casi più gravi**