

# Il controllo endocrino dell'omeostasi glicemica

Silvio Settembrini

L'omeostasi glicemica è basata su una regolazione coordinata di glicolisi e gluconeogenesi. Organo chiave nel processo omeostatico è il fegato. La funzione speciale del fegato di mantenere costanti i livelli ematici di glucosio richiede un meccanismo di regolazione in grado di coordinare produzione e consumo. Le variazioni della concentrazione ematica di glucosio determinati dal metabolismo basale, dal *food intake* e dall'esercizio fisico, sono segnali per la produzione di insulina e glucagone, in grado di regolare con un bilanciamento funzionale il metabolismo del glucosio. La regolazione ormonale coordinata di glicolisi e gluconeogenesi nelle cellule epatiche è mediata dal fruttosio 2,6-bisfosfato. Il fruttosio 2,6 bifosfato (F26BP) è un modulatore allosterico della fosfofruttochinasi-1 (PFK-1) e della fruttosio 1,6-bisfosfatasi-1 (FBPasi-1). Nel fegato, F26BP attiva PFK-1, stimola la glicolisi e inibisce FBPasi-1 rallentando la gluconeogenesi. F26BP non è un intermedio della glicolisi o della gluconeogenesi: è un modulatore il cui livello intracellulare dipende dalla presenza nel sangue di glucagone, che viene a sua volta secreto quando i livelli di glucosio sono bassi. Altro momento centrale omeostatico è la regolazione coordinata di sintesi e degradazione del glicogeno (Fig. 1.1) tramite la glicogeno fosforilasi attivata da glucagone e noradrenalina e la glicogeno fosfatasi (PP1, fosfoproteina fosfatasi 1) regolata dall'insulina. Nel fegato, la glicogeno fosforilasi è regolata allostericamente dal glucosio. Il legame del glucosio ad un sito allosterico della forma a della fosforilasi

ne induce una modificazione conformazionale che espone i residui di serina fosforilati all'azione di PP1. Il rallentamento della glicogenolisi avviene in risposta ad alte concentrazioni ematiche di glucosio. L'insulina prodotta in condizioni di alta glicemia produce lo stesso effetto tramite stimolazione di PP1. L'insulina regola poi, attivando la PKB (proteina-chinasi B), la glicogeno sintasi (GS) tramite la GSK3 (glicogeno sintasi chinasi 3) inattivandola e dunque stimolando la glicogeno-sintesi; inoltre, l'insulina attivando la PP1 (fosfoproteina fosfatasi 1) determina una maggiore attività funzionale della forma attiva della glicogeno-sintasi alfa, con conseguente aumento della sintesi di glicogeno epatico; la PKB inoltre stimola

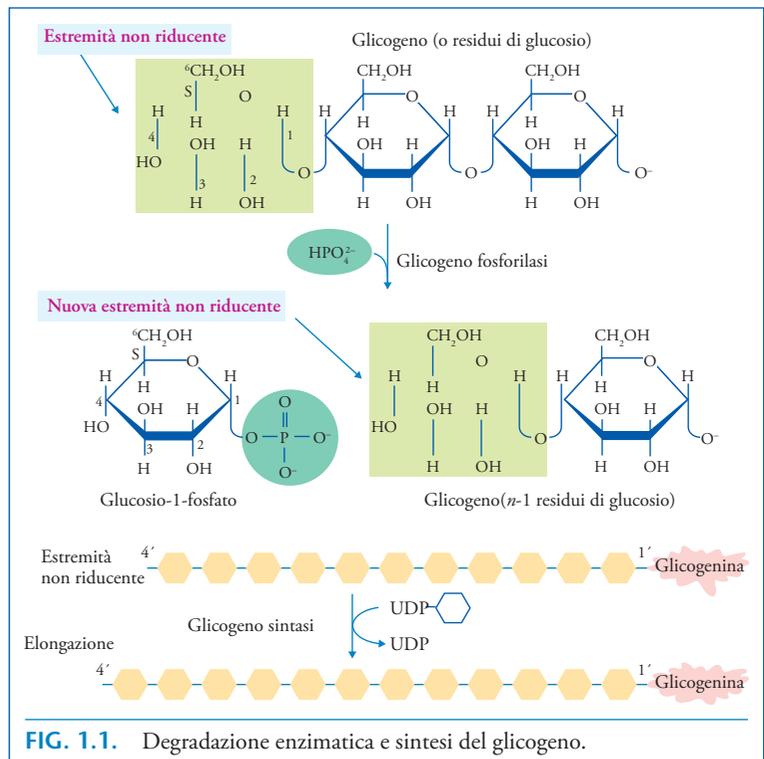


FIG. 1.1. Degradazione enzimatica e sintesi del glicogeno.

il movimento del trasportatore GLUT 4 dalle vescicole interne dell'epatocita alla membrana plasmatica aumentando la captazione di glucosio. Conseguenze dell'aumento della captazione del glucosio sulla sintesi di glicogeno sono che:

- fornisce il substrato per la sintesi di glicogeno;
- fornisce il substrato per la sintesi di glucosio-6-P, attivatore allosterico di glicogeno sintasi e di PP1.

I tre punti di controllo omeostatico della glicolisi sono le reazioni enzimatiche catalizzate da:

1. esochinasi;
2. fosfofruttochinasi-1;
3. piruvato chinasi.

Il glucosio ematico entra nel fegato dalla vena porta attraverso il trasportatore GLUT 2 e la glucochinasi (esochinasi IV) lo trasforma in glucosio 6-P, mantenendo così favorevole il gradiente di entrata. GLUT2 e glucochinasi hanno una Km elevata (10 mM) per cui legano glucosio solo quando la concentrazione ematica è alta. La concentrazione ematica è di 5 mM basalmente e raggiunge valori tra 10 mM e 40 mM nella vena epatica dopo il pranzo. Da ciò si evince che la captazione epatica di glucosio è attiva solo in fase post-prandiale. La glucochinasi è un enzima inducibile dall'insulina ed è regolata da una proteina regolatrice detta GGRP localizzata nel nucleo. In assenza di glucosio, la glucochinasi è sequestrata nel nucleo con GGRP, in presenza di glucosio il complesso si dissocia e l'enzima diviene attivo. Il glucosio ematico dopo un pasto, è utilizzato per un 55-60% dal fegato, che lo converte rapidamente in glucosio 6-fosfato (G-6-P), ripristinando nel giro di 2 ore i valori glicemici adeguati. Quindi, il glucosio ematico dopo un pasto è utilizzato per un 15-20% dai tessuti insulino dipendenti (soprattutto muscolo e tessuto adiposo), e per il 25% da tessuti insulino indipendenti (eritrociti e cervello). Nel fegato sono presenti sia esochinasi che glucochinasi. Quando la disponibilità di glucosio è elevata, entrano in gioco entrambe. L'aumento di G-6-P determina un blocco della esochina-

si ma non della glucochinasi, che può assicurare la continua fosforilazione del glucosio ed il suo immagazzinamento. In condizioni di bassa disponibilità il glucosio viene incanalato verso la glicolisi ed in condizioni di alta disponibilità verso l'immagazzinamento, pertanto la esochinasi è adibita alla glicolisi e la glucochinasi alla glicogenosintesi. Le diverse forme della esochinasi presenti nel fegato e nel muscolo riflettono il diverso ruolo che questi organi svolgono nel metabolismo dei carboidrati:

- il muscolo utilizza glucosio per produrre energia: ha bisogno di una fonte di glucosio rapidamente utilizzabile durante l'ossidazione anaerobica in seguito a contrazione muscolare, necessitando di una produzione rapida di ATP;
- il fegato mantiene costante la concentrazione di glucosio ematico, producendo ed esportando glucosio ai diversi tessuti sulla base delle singole necessità, rimuovendo e conservando glucosio come glicogeno quando c'è un apporto eccedente il fabbisogno con un aumentato introito dietetico di carboidrati. L'esochinasi del muscolo, ad alta

**TAB. 1.1. Trasportatori del glucosio e loro proprietà.**

Trasportatori	Localizzazione	Caratteristiche
<b>SGLT1-2</b>	Mucosa intestinale, tubuli renali	Cotrasporta una molecola di glucosio o galattosio (ma non fruttosio) e uno ione Na <sup>+</sup> all'interno delle cellule della mucosa intestinale
<b>GLUT-1</b>	Cervello, globulo rosso, cellule endoteliali, tessuti fetali	Trasporta glucosio con elevata affinità; galattosio, ma non fruttosio
<b>GLT-2</b>	Fegato, cellule beta del pancreas, intestino tenue e rene	Trasporta glucosio, galattosio e fruttosio. È un trasportatore a bassa affinità, ma con grande capacità di trasporto. Funziona da "sensore di glucosio" per le cellule beta del pancreas. Oltre una certa concentrazione di glucosio il pancreas risponde con la secrezione di insulina
<b>GLT-3</b>	Cervello, placenta e testicoli	Trasporta glucosio con elevata affinità; galattosio, ma non fruttosio. È il trasportatore principale dei neuroni
<b>GLUT-4</b>	Muscolo scheletrico e cardiaco, adipociti	È il trasportatore di glucosio ad elevata affinità sensibile all'insulina
<b>GLUT-5</b>	Intestino tenue, cellule spermatiche, ma anche cervello, rene, adipociti e muscolo	Trasporta fruttosio, ma non glucosio e galattosio

## 1 • Il controllo endocrino dell'omeostasi glicemica

affinità per il glucosio (isoforme I-III), provvede al rifornimento energetico dei miociti. Quantunque le riserve di glicogeno siano più abbondanti nel muscolo (circa 500 g) che nel fegato (circa 100 g), il muscolo non contribuisce al contenuto di glucosio nel sangue perché manca della glucosio 6-fosfatasi che idrolizza il glucosio 6-P in glucosio. Intestino, rene e fegato sono gli unici organi che hanno la glucosio-6-fosfatasi. Le cellule dei tubuli renali riassorbono il glucosio che è filtrato a livello glomerulare con un meccanismo di trasporto attivo, tramite gli SGLT 1 e 2 ri-immettendolo in circolo (Tab. 1.1). L'arresto del processo di degradazione del glicogeno avviene per effetto della fosfodiesterasi che scinde l'AMP ciclico in AMP (cessazione del segnale del glucagone) per effetto della fosforilasi fosfatasi che defosforila la fosforilasi a (per l'azione insulinica) e per la riduzione di  $Ca^{++}$  nel muscolo. Finite le riserve di glicogeno epatico si attiva la gluconeogenesi: tramite precursori (Fig. 1.2) composti a 3 atomi di carbonio, quali il piruvato, il glicerato e il lattato oltre ad alcuni aminoacidi glucogenici (che per transaminazione o deaminazione ossidativa producono direttamente, o tramite piruvato, ossalacetato) quali la glutammina, la arginina, la glicina, la metionina, la treonina. La secrezione dell'insulina, in risposta ad un pasto è di tipo bifasico. Inizialmente si ha una fase di secrezione rapida, in cui viene rilasciato l'ormone preformato. Se lo stimolo iperglicemico persiste, si ha una seconda fase di secrezione in cui viene rilasciato l'ormone neosintetizzato. La secrezione del glucagone è regolata dall'ipoglicemia, dalla noradrenalina e da pasti ricchi in proteine; l'ormone stimola la glicogenolisi, gluconeogenesi, e chetogenesi nel fegato, e la lipolisi nel tessuto adiposo. Il principa-

le secretagogo dell'insulina è il glucosio, insieme agli ormoni GIP e GLP 1; il GLP 1 inibisce la secrezione di glucagone dalla cellula alfa insulare, il GIP invece stimola la secrezione di glucagone. Il mantenimento dell'omeostasi glicemica (Fig. 1.3) è garantito pertanto da un unico ormone ad azione ipoglicemizzante, l'insulina (Fig. 1.4), a fronte di altri ormoni ad azione opposta, detti complessivamente ormoni "contro-insulari" glucagone (Fig. 1.5), adrenalina-noradrenalina, cortisolo,

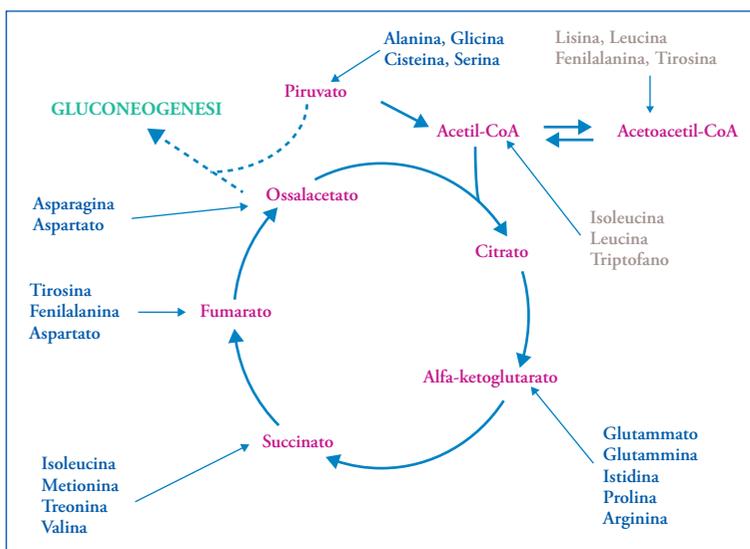


FIG. 1.2. Precursori della gluconeogenesi.

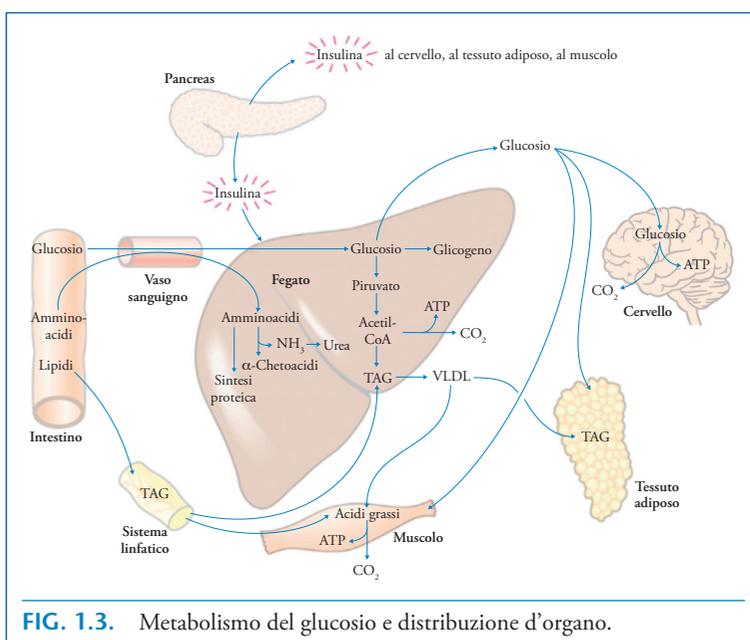


FIG. 1.3. Metabolismo del glucosio e distribuzione d'organo.

ormone della crescita GH, ormoni tiroidei FT3-FT4. Dopo un periodo di digiuno (di circa 4-6 ore) la glicemia attesa è di 70-110 mg/dl. Durante le prime due ore dopo il pasto, o dopo assunzione di glucosio si realizza l'assorbimento intestinale di glucosio con aumento della glicemia. L'immediata conseguenza è l'aumento di 10-15 volte dei tassi insulinemici e la caduta di concentrazione del glucagone e del GH. L'interazione di questi differenti parametri determina un incremento della glicemia fino ad un valore massimo che si verifica dopo circa un'ora dal pasto e che di solito non supera il valore di 160-180 mg/dl. Successivamente la glicemia inizia a diminuire fino a valori di 120 mg/dl alla seconda ora; tra la seconda e la quarta ora dopo il pasto, la glicemia continua a diminuire progressivamente pur mantenendosi a valori lievemente superiori a quello basale. Quando il digiuno si protrae oltre le 4-5 ore, il tasso insulinemico diminuisce notevolmente e diventano allora preminenti gli effetti degli ormoni antagonisti che stimolano la produzione di glucosio da parte del fegato attivando la glicogenolisi e la gluconeogenesi. Nella situazione di digiuno protratto, il 60% circa del glucosio prodotto dal fegato serve al metabolismo cerebrale, mentre il rimanente viene utilizzato dagli eritrociti e dai muscoli. L'altro effetto degli ormoni antagonisti, glucocorticoidi e GH, è rappresentato dallo stimolo della lipolisi, con aumento in circolo degli FFA che vengono utilizzati a scopo energetico soprattutto dal tessuto muscolare, con risparmio di glucosio; si ha però un aumento nella concentrazione di acetyl-CoA che, trovandosi in eccesso,

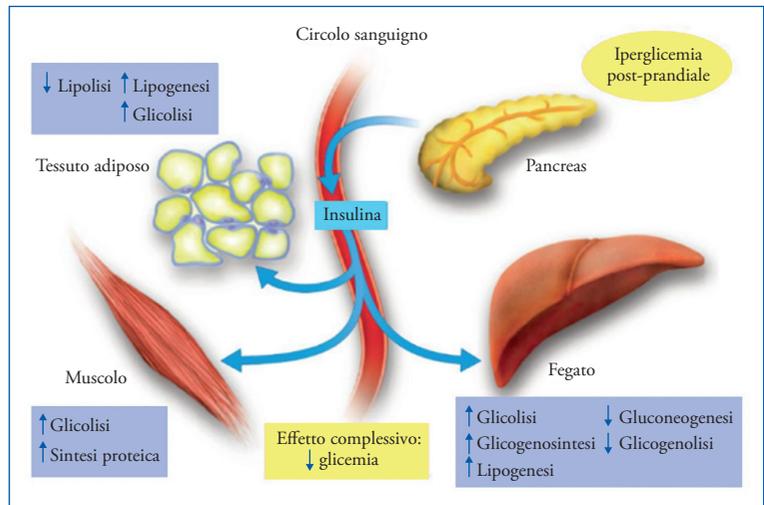


FIG. 1.4. Ruolo metabolico dell'insulina.

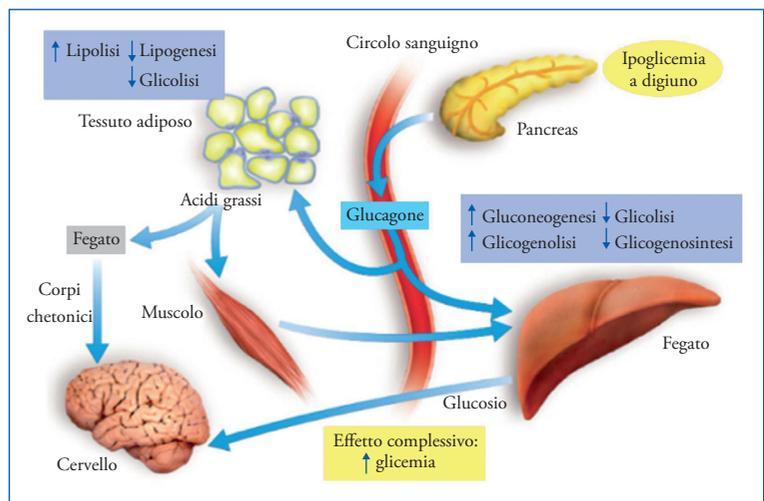


FIG. 1.5. Ruolo metabolico del Glucagone.

TAB. 1.II. Azioni metaboliche dell'insulina sugli organi target.

Organo bersaglio	Metabolismo glicidico	Metabolismo lipidico	Metabolismo proteico
Fegato	Glicogenosintesi Glicolisi Gluconeogenesi	Sintesi trigliceridi β-Ossidazione Chetogenesi	Catabolismo proteico
Tessuto adiposo	Captazione glucosio Glicolisi	Sintesi trigliceridi Lipasi ormono sensibile	
Muscolo	Captazione glucosio Glicolisi Glicogenosintesi		Captazione acidi Proteosintesi

tramite interconversione determina la formazione dei corpi chetonici. Quando la glicemia scende a

## 1 • Il controllo endocrino dell'omeostasi glicemica

valori inferiori al normale, diventa operativo un meccanismo di intervento rapido costituito dalla secrezione di adrenalina, che attiva ulteriormente la glicogenolisi e stimola la produzione di ACTH, con successivo aumento del cortisolo e attivazione della gluconeogenesi.

Dunque una integrazione funzionale coordinata e bilanciata tra pancreas (Tab. 1.II), adenoipofisi e cortico-midollare surrenalica, permette di mantenere l'omeostasi glicemica in modo rapido ed efficiente.

Il sistema nervoso centrale che è carente di tutti gli enzimi della beta-ossidazione, richiede un continuo apporto di glucosio in misura di 80 mg/min, pari a 120 g/die, che rappresenta il 35-50% del consumo totale di glucosio. I globuli rossi che non hanno mitocondri e quindi sono dipendenti dalla glicolisi anaerobia per l'approvvigionamento di ATP necessitano di 25 mg/min di glucosio, per un totale di 35 g/die, pari al 12-15% del consumo totale. La midollare del rene e del surrene sono pure strettamente dipendenti dal glucosio in quanto con cellule ad esiguo numero di mitocondri. Il miocardio, invece, ricopre il fabbisogno energetico per oltre il 90% con la beta-ossidazione degli acidi grassi. Sia il miocardio che il cervello sono in grado di usare i corpi chetonici in caso di deficit di glucosio, per le esigenze energetiche. Le proteine possono essere fonte di glucosio e gli acidi grassi di ATP. Tuttavia, una dieta carente in carboidrati genera chetosi ed assenza di depositi di glicogeno che non permettono una attività muscolare intensa.

nel sangue, dopo un pasto. Rallentano anche il tasso di assorbimento dei nutrienti in circolo, riducendo lo svuotamento gastrico, e diminuiscono l'assunzione di cibo (il GLP1) aumentando la sazietà a livello ipotalamico. I soggetti con diabete di tipo 2 hanno livelli di incretine inferiori al normale, il che può in parte spiegare perché questi pazienti hanno una disregolazione del comportamento alimentare. Ogni peptide ormonale è clivato dagli enzimi DDP-4, (*dipeptidyl peptidase-4*) che li degrada in forme inattive. Le funzioni delle incretine (Fig. 1.7) sono le seguenti:

- stimolano la secrezione di insulina;
- sopprimono la secrezione di glucagone (eccettuato il GIP);
- determinano un lento svuotamento gastrico per evitare picchi di iperglicemia;
- aumentano la sazietà dopo un pasto inibendo il comportamento alimentare. Le incretine vengono disattivate rapidamente dagli enzimi DPP-4, presenti come forme circolanti nel flusso san-

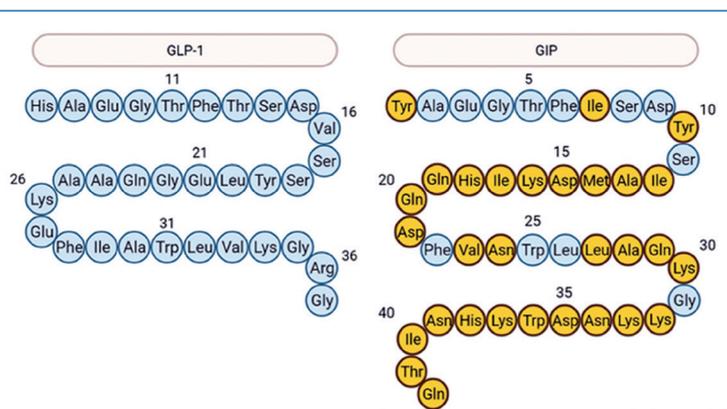


FIG. 1.6. Struttura molecolare del GLP1 e del GIP. I due ormoni peptidici condividono 12 aminoacidi.

### INCRETINE

Le incretine (*glucagon like peptide*, GLP 1 e *glucose dependent insulinotropic peptide*, GIP) sono peptidi prodotti (Fig. 1.6) nelle cellule dell'intestino tenue (cellula L il GLP1), (cellula K il GIP) e secreti nella circolazione in risposta all'assunzione di cibo. Le incretine sono secrete in concomitanza con gli aumentati livelli di glucosio

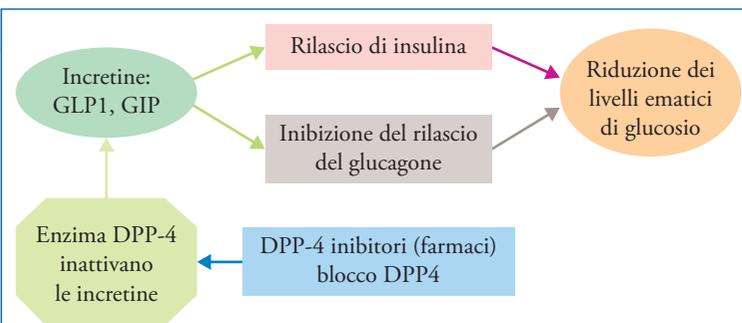


FIG. 1.7. Ruolo delle incretine.

guigno e sulla superficie delle cellule delle cripte intestinali e delle cellule endoteliali vascolari; quindi, gli effetti di riduzione del glucosio delle incretine durano solo pochi minuti, per la breve emivita (5 minuti il GIP, 3 minuti il GLP1) di questi ormoni.

### QUADRO SINOTTICO RIASSUNTIVO

Nella **Tab. 1.III** e nella **Fig. 1.8** si compendiano i meccanismi omeostatici della glicemia e il relativo ruolo degli ormoni nella sua regolazione.

**TAB. 1.III. Quadro riassuntivo degli ormoni che modulano il livello di glucosio nel sangue.**

Ormone	Tessuto di origine	Effetto metabolico	Effetto sulla glicemia
Insulina	Cellule $\beta$ pancreatiche	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Determina l'ingresso del glucosio nelle cellule</li> <li>2. Stocca glucosio come glicogeno, o ne determina la conversione in acidi grassi</li> <li>3. Attiva la sintesi di acidi grassi e proteine</li> <li>4. Sopprime la degradazione delle proteine in aminoacidi e trigliceridi (dal tessuto adiposo) in acidi grassi liberi</li> </ol>	Riduzione
Amylin	Cellule $\beta$ pancreatiche	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sopprime la secrezione di glucagone dopo il pasto</li> <li>2. Rallenta lo svuotamento gastrico</li> <li>3. Riduce l'assunzione di cibo a livello ipotalamico</li> </ol>	Riduzione
GLP-1	Cellule L intestinali	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Stimola la secrezione di insulina, dipendente dal glucosio</li> <li>2. Sopprime la secrezione di glucagone dopo il pasto</li> <li>3. Rallenta lo svuotamento gastrico</li> <li>4. Riduce l'assunzione di cibo. (Funziona solo quando il cibo è nell'intestino)</li> </ol>	Riduzione
GIP	Cellule K intestinali	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Induce la secrezione di insulina</li> <li>2. Inibisce l'apoptosi delle cellule beta pancreatiche e favorisce la loro proliferazione</li> <li>3. Stimola la secrezione di glucagone e l'accumulo di lipidi</li> </ol>	Riduzione
Glucagone	Cellule $\alpha$ pancreatiche	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Attiva il rilascio di glucosio dal glicogeno (glicogenolisi)</li> <li>2. Attiva la produzione di glucosio (gluconeogenesi) da aminoacidi o da acidi grassi</li> </ol>	Aumento
Asprosin	Tessuto adiposo bianco	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Attiva il rilascio di glucosio nel fegato durante il digiuno</li> </ol>	Aumento
Somatostatina	Cellule $\delta$ pancreatiche	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sopprime il rilascio di glucagone dalle cellule <math>\alpha</math></li> <li>2. Sopprime il rilascio di insulina, GH, gastrina e secretina</li> <li>3. Riduce la produzione di acido gastrico impedendo il rilascio di altri ormoni (gastrina e istamina), rallentando così il processo digestivo</li> </ol>	Riduzione
Adrenalina, noradrenalina	Midollare surrenalica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Attiva il rilascio di glucosio dal glicogeno</li> <li>2. Attiva il rilascio di acidi grassi dal tessuto adiposo</li> </ol>	Aumento
Cortisolo	Corticale surrenalica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Attiva la gluconeogenesi</li> <li>2. Riduce la sensibilità all'insulina</li> </ol>	Aumento
ACTH	Ipofisi anteriore	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Attiva il rilascio di cortisolo</li> <li>2. Attiva il rilascio di acidi grassi dal tessuto adiposo</li> </ol>	Aumento
GH (ormone della crescita)	Ipofisi anteriore	Antagonizza l'attività dell'insulina	Aumento
Tiroxina	Tiroide	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Attiva il rilascio di glucosio dal glicogeno</li> <li>2. Migliora l'assorbimento dei carboidrati nell'intestino</li> </ol>	Aumento

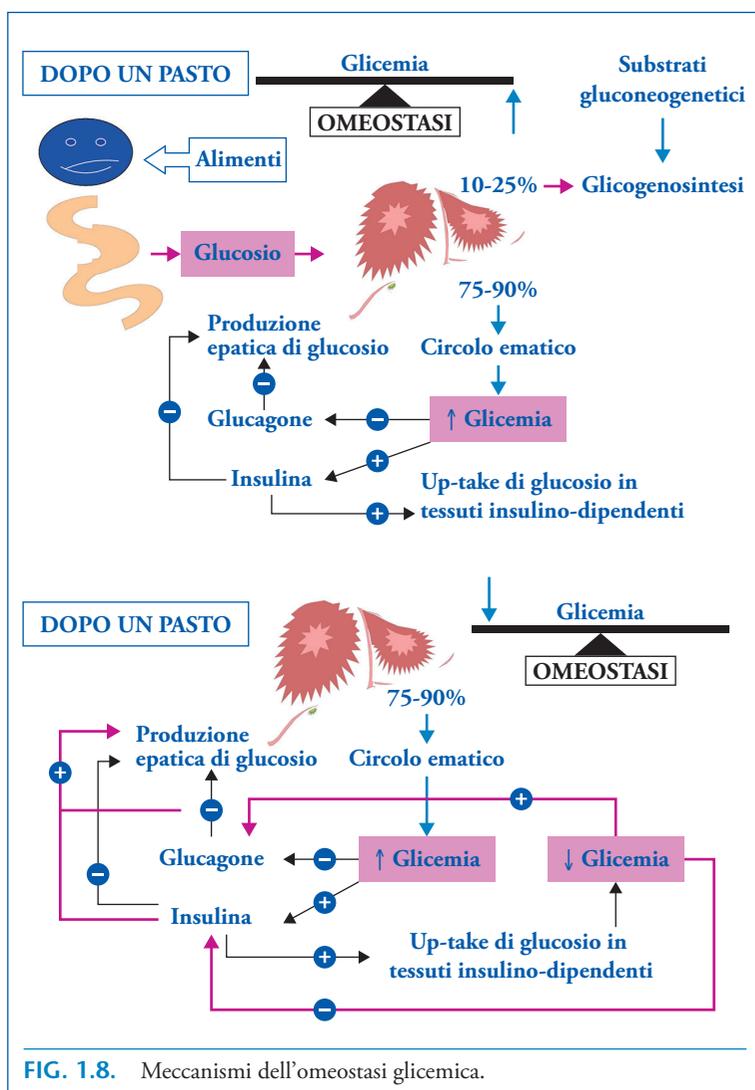


FIG. 1.8. Meccanismi dell'omeostasi glicemica.

## Bibliografia

1. Banting FG, Best CH, Collip JB, *et al.* Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. *Can Med Assoc J* 1922; 12:141-6.
2. Kimball CP, Murlin JR. Aqueous extracts of pancreas. III. Some precipitation reactions of insulin. *J Biol Chem* 1923; 58:337-46.
3. Bayliss WM, Starling EH. The mechanism of pancreatic secretion. *J Physiol* 1902;28:325-53.
4. Habener JF, Stanojevic V. Alpha cells come of age. *Trends Endocrinol Metab* 2013;24:153-63.
5. Stanojevic V, Habener JF. Evolving function and potential of pancreatic alpha cells. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29:859-71.
6. Mezza T, Cinti F, Cefalo CMA, *et al.*  $\beta$ -cell fate in human insulin resistance and type 2 diabetes: a perspective on islet plasticity. *Diabetes* 2019;68:1121-9.
7. Lee Y, Wang MY, Du XQ, *et al.* Glucagon receptor knockout prevents insulin-deficient type 1 diabetes in mice. *Diabetes* 2011;60:391-7.
8. Lee Y, Berglund ED, Wang MY, *et al.* Metabolic manifestations of insulin deficiency do not occur without glucagon action. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109:14972-6.
9. Grimelius L, Capella C, Buffa R, *et al.* Cytochemical and ultrastructural differentiation of enteroglucagon and pancreatic-type glucagon cells of the gastrointestinal tract. *Virchows Arch B Cell Pathol* 1976;20:217-28.
10. Gutman RA, Fink G, Voyles N, *et al.* Specific biologic effects of intestinal glucagon-like materials. *J Clin Invest* 1973;52: 1165-75.
11. Filippello A, Urbano F, Di Mauro S, *et al.* Chronic exposure to palmitate impairs insulin signaling in an intestinal L-cell line: a possible shift from GLP-1 to glucagon production. *Int J Mol Sci* 2018;19:3971.
12. Bell GI, Santerre RF, Mullenbach GT. Hamster preproglucagon contains the sequence of glucagon and two related peptides. *Nature* 1983;302:716-8.
13. Urbano F, Filippello A, Di Pino A, *et al.* Altered expression of uncoupling protein 2 in GLP-1-producing cells after chronic high glucose exposure: implications for the pathogenesis of diabetes mellitus. *Am J Physiol Cell Physiol* 2016;310:C558-67.
14. Lang S, Wei R, Wei T, *et al.* Glucagon receptor antagonism promotes the production of gut proglucagon-derived peptides in diabetic mice. *Peptides* 2020;131:170349.
15. Ganong's, *Review of Medical Physiology*. McGraw-Hill Ed.; 2019.
16. Williams Textbook of Endocrinology. 14th Edition. Elsevier Ed.; 2019.

*Silvio Settembrini*

Il cuore svolge un ruolo centrale nel sistema circolatorio e fornisce ossigeno, nutrienti e fattori di crescita essenziali all'intero organismo. Il cuore attiva segnali endocrini per comunicare con organi bersaglio distanti. Le conoscenze sugli ormoni di derivazione cardiaca, noti da tempo o di recente scoperti, rivelano un meccanismo unificato di tali ormoni nel coordinare la funzione cardiaca sinergicamente agli organi bersaglio. Essenziale è la valutazione degli aspetti relativi la biochimica, il signaling, la funzione, la regolazione e l'impatto clinico degli ormoni cardiaci maggiormente rappresentativi, in relazione alla comprensione della fisiologia e della fisiopatologia dell'apparato cardiovascolare.

L'azione vitale di pompa cardiaca nella condizione disfunzionale dello scompenso cardiaco è significativamente ridotta e, in tali condizioni, si altera l'equilibrio omeostatico cardiovascolare e renale con relativi adattamenti endocrino-metabolici. In condizioni di adeguato esercizio fisico aumenta la frequenza cardiaca e la relativa sua capacità di soddisfare l'aumentato fabbisogno di O<sub>2</sub> e di substrati ossidabili per l'intero organismo. Pertanto, è essenziale che il cuore comunichi il suo stato funzionale a livello sistemico per coordinare esigenze metaboliche e nutrizionali.

I signaling cardiaci sono coordinati da svariate modalità sia di natura neurogena, bimodale, afferente vagale/adrenergica o endocrina e neuro-endocrina. I segnali neuronali si svolgono solitamente durante il digiuno, mentre i segnali endocrini seguono gli adattamenti pre e post prandiali modulando gli equilibri omeostatici a breve e a lungo termine. Il cuore segnala a rene e cervello il suo stato funzionale secondo una cooperazione bidirezionale via sinapsi sensoriali; il cervello, quindi, integra e trasmette queste informazioni al resto dell'organismo attraverso

sinapsi efferenti o segnali endocrini (ad esempio, modulando i livelli di ormone della crescita GH). In sinergia, il cuore può secernere segnali ormonali in circolo che vengono trasportati in vari siti distanti per influenzarne direttamente l'attività, svolgendo così una modulazione "cardio-endocrina". Rispetto al tessuto adiposo, al fegato o ai muscoli, la funzione endocrina cardiaca svolge una azione coordinata anche con tali organi. Gli ormoni derivati dal cuore più noti sono il Peptide Natriuretico Atriale (ANP) e il Peptide Natriuretico Cerebrale (BNP), scoperti quasi 40 anni fa,<sup>1-3</sup> che svolgono ruoli di controllo nella vasodilatazione sistemica e nella natriuresi. Recentemente sono stati identificati nuovi ormoni derivati dal cuore, come il fattore di differenziazione della crescita GDF-15 e la Miostatina.<sup>4,5</sup> Da queste recenti acquisizioni è possibile oggi caratterizzare gli ormoni cardiaci, la loro diversità biochimica, i criteri funzionali unificanti che li inquadrano come un sistema integrato:

1. sono sintetizzati e secreti da specifiche cellule cardiache ed entrano nel sistema circolatorio;
2. la loro sintesi, maturazione, secrezione e livelli circolanti sono altamente regolati in risposta a una funzione cardiaca interna alterata o a una richiesta cardiaca esterna;
3. agiscono attraverso specifici recettori e meccanismi di segnalazione in specifici organi bersaglio a distanza ed effettuano funzioni biologiche distinte per coordinare i cambiamenti della funzione cardiaca e della domanda (ad esempio, riduzione della pressione arteriosa da parte di ANP/BNP; inibizione della crescita corporea da parte di GDF-15). Pertanto, l'analisi di questi ormoni derivati dal cuore, consente di caratterizzarlo come un vero e proprio organo endocrino.