



Fiziologia glandelor endocrine

Curs 3

I. Hormonii pancreatici

II. Hormonii cu rol în homeostazia
fosfo-calcică



I. Funcția endocrină a pancreasului

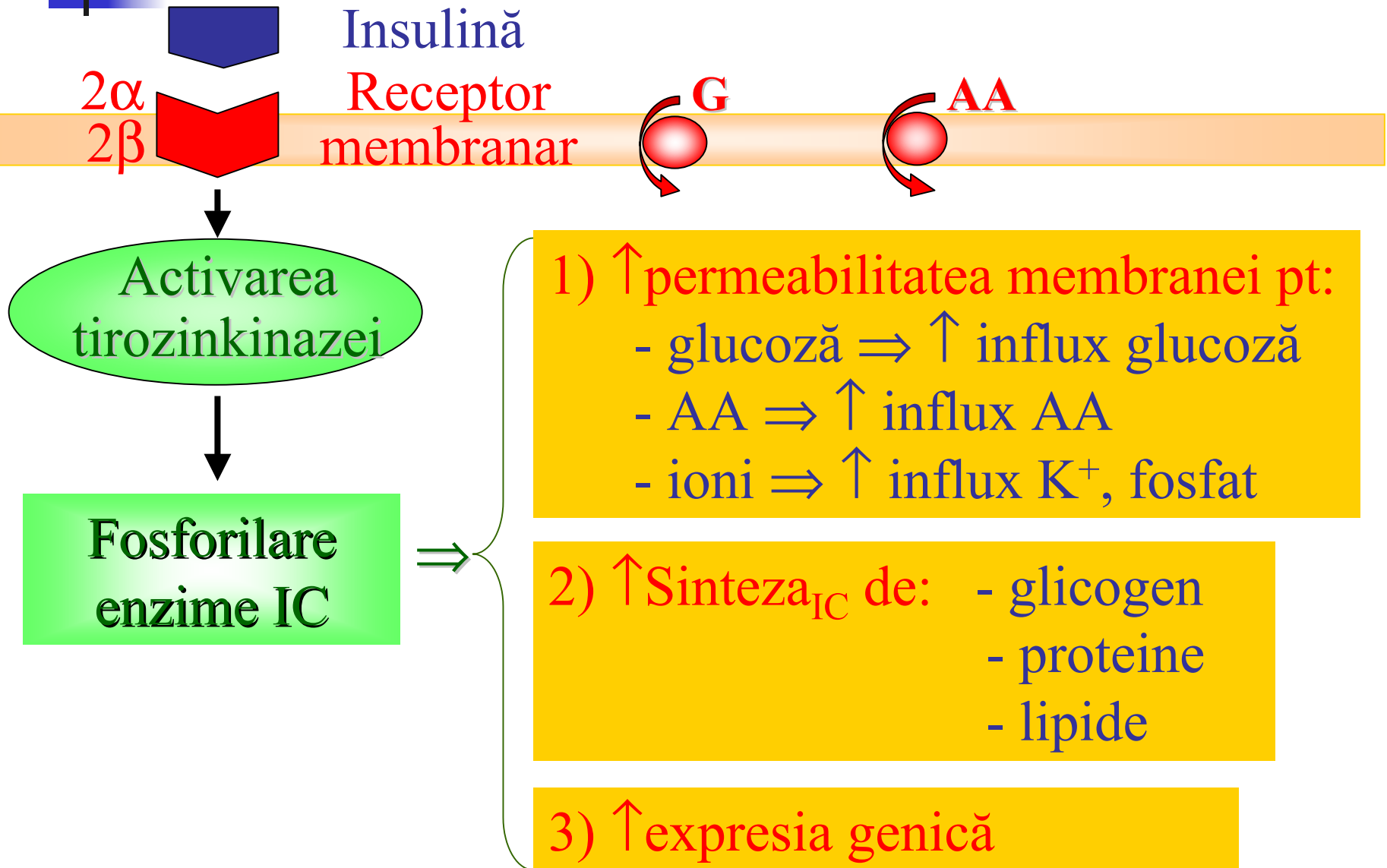
- Pancreasul sintetizează hormoni cu structură polipeptidică la nivelul insulelor Langerhans:
 - Celule α \Rightarrow glucagon
 - Celule β \Rightarrow insulină
 - Celule Δ \Rightarrow polipeptide pancreatice (somatostatina)



1. Insulina

- polipeptid secretat de cel. β din insulele Langerhans pancreatice
- $[\text{Insulina}]_{\text{pl}} = \text{variabilă}$, în funcție de $[\text{G}]_{\text{pl}} \Rightarrow$
 - are o valoare \uparrow postprandial
- Mecanism de acțiune:
 - Insulina acționează pe receptori membranari specifici \Rightarrow activarea tirozinkinazei_{IC}

a) Mecanismul de acțiune al insulinei



b) Efectele principale ale insulinei

■ **Insulina = Hormonul abundenței**

1. ↑ trecerea Glucozei intracelular ⇒

- în plasmă: ↓ Glicemia
- în celule:

- ↑Glicoliza ⇒ producerea de Energie

- ↑Glicogenogeneza ⇒ producerea de Glicogen ⇒ forma de depozit a Glucozei în ficat + mușchi

- excesul de G ⇒ transformat în lipide → adipocite

- ↓ Neoglucogeneza și ↓ Glicogenoliza

2. ↑ trecerea AA intracelular ⇒ ↑ sinteza Pr

3. ↑ lipogeneza ⇒ Lipide → țesutul adipos

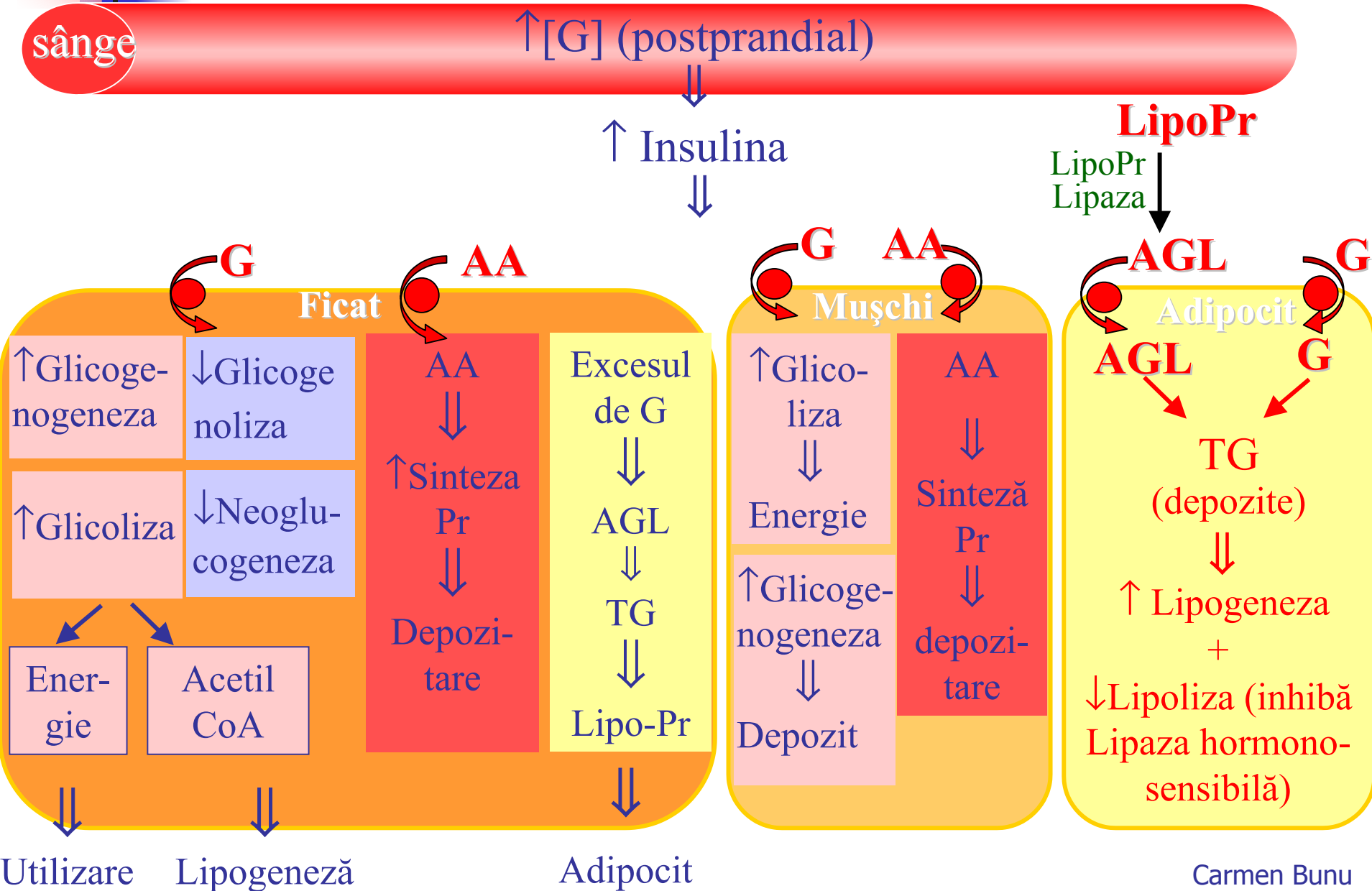
2004 4. Stimulează creșterea (sinergic cu GH).



c) Tipuri de țesuturi după dependența de insulină

- Țesuturi insulino-independente \Rightarrow glucoza trece în celulă și în absența insulinei:
 - Țesutul nervos
- Țesuturi insulino-dependente \Rightarrow utilizarea glucozei se face doar în prezența insulinei :
 - Țesutul muscular
 - Țesutul adipos
- Țesuturi insulino-independente dar în care insulina \uparrow metabolizarea glucozei:
 - Țesutul hepatic

d) Rolurile insulinei





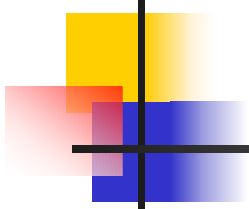
2. Reglarea secreției de insulină

1. [Glicemia] - prin mecanism de feedback:

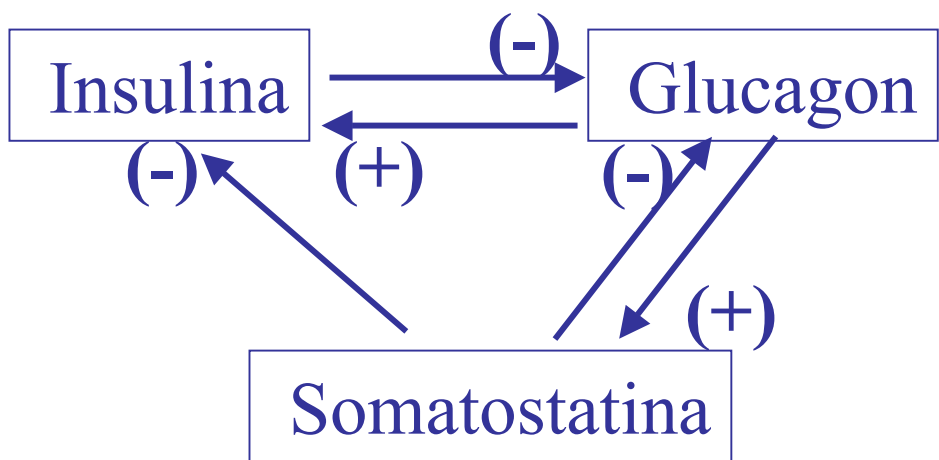
- $\uparrow[\text{Glicemia}] > 110 \text{ mg}/100 \text{ ml} \Rightarrow \uparrow \text{ Insulina}$
 - rapid: \uparrow eliberarea de Insulină depozitată în celulele β
 - în timp: \uparrow sinteza de Insulină în celulele β
- $\downarrow[\text{Glicemia}] < 110 \text{ mg}/100 \text{ ml} \Rightarrow \downarrow \text{ Insulina}$

2. **Hormonii gastro-intestinali**: gastrina, secretina, CCK, GIP
 $\Rightarrow \uparrow \text{ Insulina}$

- dacă se administrează Glucoza oral \Rightarrow stimularea maximă a secreției de Insulină prin:
 1. $\uparrow[\text{Glicemiei}] \Rightarrow \uparrow$ secreția Insulinei din celulele β
 2. stimularea dată de hormonii gastro-intestinali \Rightarrow se utilizează ca test de toleranță la G (TTGO)



- 3. Alte glucide: - fructoza $\Rightarrow \uparrow$ Insulina
 - galactoza, xiloza \Rightarrow nu au efect
- 4. AA (arginina, lizina) $\Rightarrow \uparrow$ Insulina $\Rightarrow \uparrow$ trecerea AA IC
- 5. Corpii cetonic $\Rightarrow \uparrow$ Insulina
- 6. SNVP (vagul) $\Rightarrow \uparrow$ Insulina
- 7. SNVS (α -rec) $\Rightarrow \downarrow$ Insulina
- 8. Horm. hiperglicemianți: GH, GC, T₃ $\Rightarrow \uparrow$ [G] $\Rightarrow \uparrow$ Insulina
- 9. Horm. pancreatici:



3. Glucagonul

- polipeptid secretat de cel. α din insulele Langerhans pancreas
- Mecanism de acțiune: prin AMPc
- Efectele :
 - \uparrow **Glicemia** prin: \uparrow Glicogenoliza hepatică (c.m. important)
 \uparrow Neoglucogeneza - pe baza AA
 - \Rightarrow menține [G]pl constantă în perioadele interdigestive
 - \Rightarrow asigură necesarul de glucoză la țesuturi
 - \uparrow **lipoliza** \Rightarrow producția de energie + căldură
 - \uparrow **cetogeneza hepatică**
 - \uparrow **catabolismul Pr.**
 - **efect inotrop +**
 - \downarrow **secreția gastrică acidă**
 - \uparrow **secreția: GH, Insulină, Somatostatina**

Reglarea secreției de glucagon

■ Dependentă de starea de nutriție + secreția de Insulină:

1. [Glicemia] - prin mecanism de feedback:

- $\downarrow[\text{Glicemia}] \Rightarrow \uparrow \text{Glucagon} \Rightarrow$ menținerea [G] în efortul sever și înfometare
- $\uparrow[\text{Glicemia}] \Rightarrow \downarrow \text{Glucagon}$

2. SNVS (β -rec) $\Rightarrow \uparrow \text{Glucagon} \Rightarrow \uparrow[\text{G}]$ (mec. util în efort)

3. \uparrow aport de Pr + AA $\Rightarrow \uparrow \text{Glucagon} \Rightarrow \uparrow$ Neoglucogeneza

4. Inaniția $\Rightarrow \uparrow \text{Glucagon} \Rightarrow$ menține [G]

5. Hormoni gastro-intestinali - prin mecanism de feedback neg:



6. Hormonii pancreatici: Somatostatina + Insulina $\Rightarrow \downarrow \text{Glucagon}$



II. Fiziologia osului

■ Componentele din structura osului:

1. Sistemul noncelular osos:

- Componenta organică (30%):
 - substanța fundamentală (ac hialuronic + condroitinsulfati)
 - fibre de colagen - de-a lungul liniilor de tensiune
- Componenta anorganică (70%):
 - cristale de hidroxiapatită – legate puternic de fibrele de colagen \Rightarrow dau rezistența osului
 - Mg^{++} , Na^+ , K^+ , HCO_3^-

2. Sistemul celular osos :



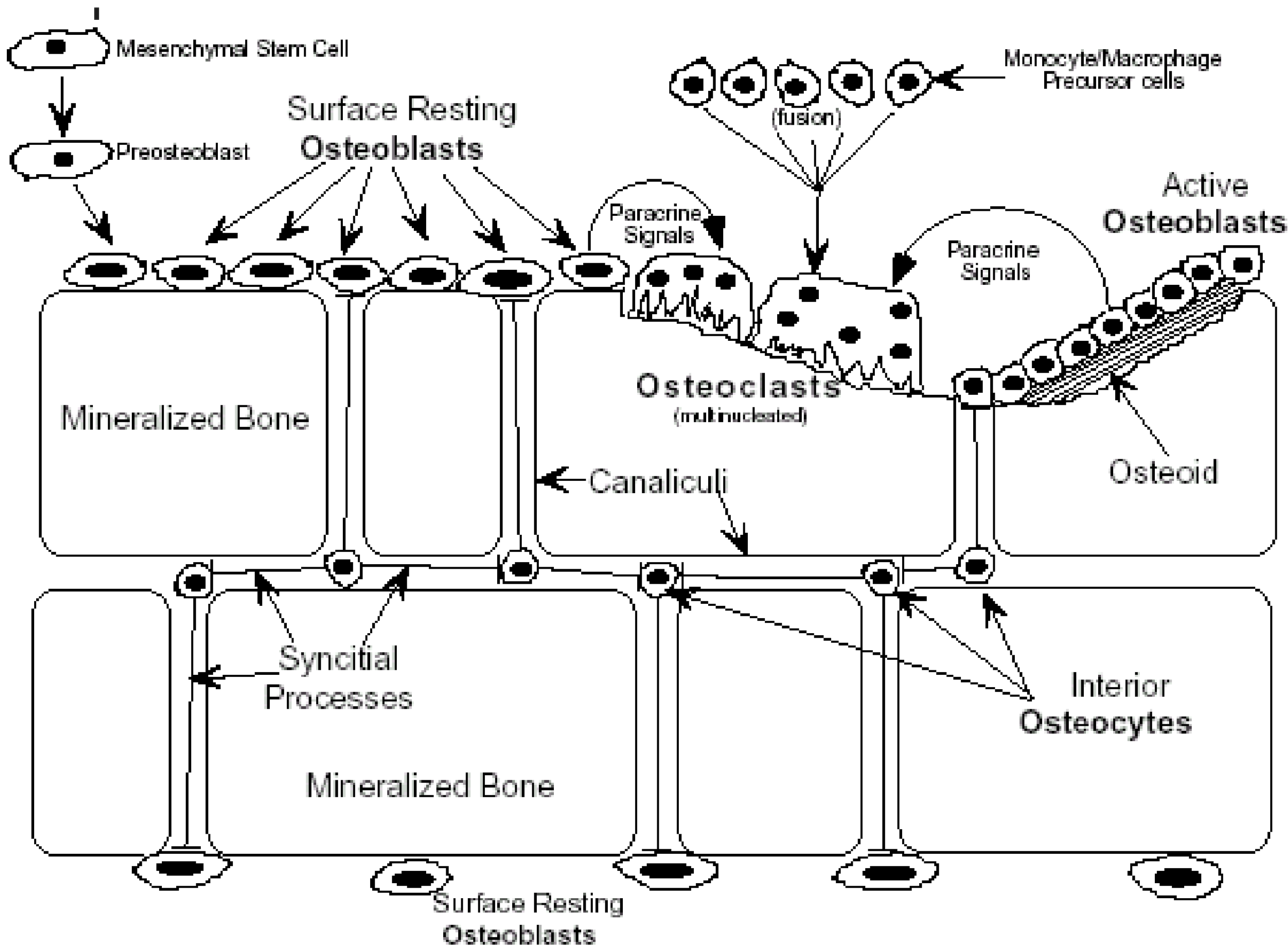
2. Sistemul celular osos:

- a) **osteoblaste** - derivă din celule stem mezenchimale (MSC)
- în stare activă sau de repaus
 - rol: **formarea permanentă a osului**
 - plasate pe suprafața externă + cavitățile osoase
- b) **osteoclaste**-derivă din monocite + celule stem hematopoietice
- celule mari, multinucleate, cu rol de fagocite
 - eliberează:- enzime \Rightarrow digestia matricei organice
- acizi \Rightarrow distrugere cristale \rightarrow eliberare ioni
 - rol: - **reabsorbția ciclică a osului** \Rightarrow remodelare osoasă
 \Rightarrow \uparrow rezistența + reînnoirea osului (turnover)
- **active în formarea calusului** (după fracturi)
- c) **osteocite** \Rightarrow bogate în săruri de Ca^{++} , controlează schimburile de Ca^{++} cu mediul extracelular (pompa Ca^{++})

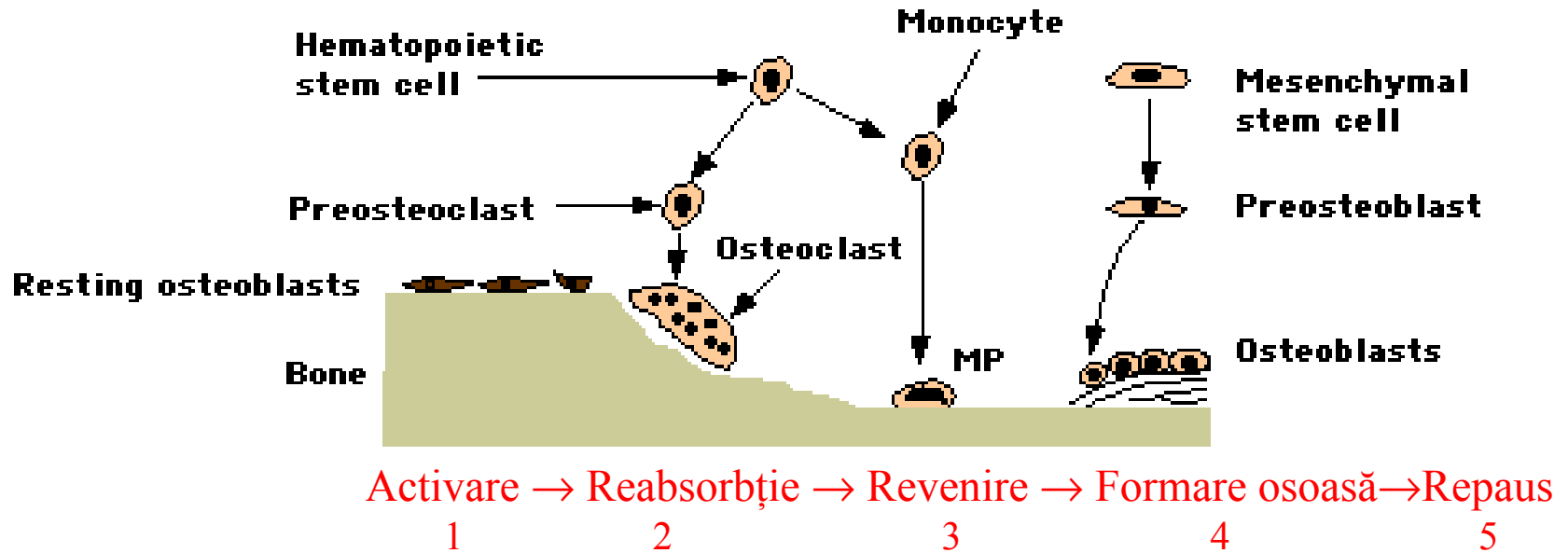


1) Calcificarea osoasă

- osteoblastele secretă:
 - colagen
 - substanță fundamentală
- prin polimerizare:
 - colagen → fibre colagen ⇒ formează osteoidul (“cartilage like”)
- transformarea osteoblastelor captate în interior → în osteocite
- precipitarea sărurilor de Ca^{++} la suprafața fibrelor colagen
- sărurile amorfe de Ca^{++} → cristale de hidroxiapatită (zile-săptămâni)



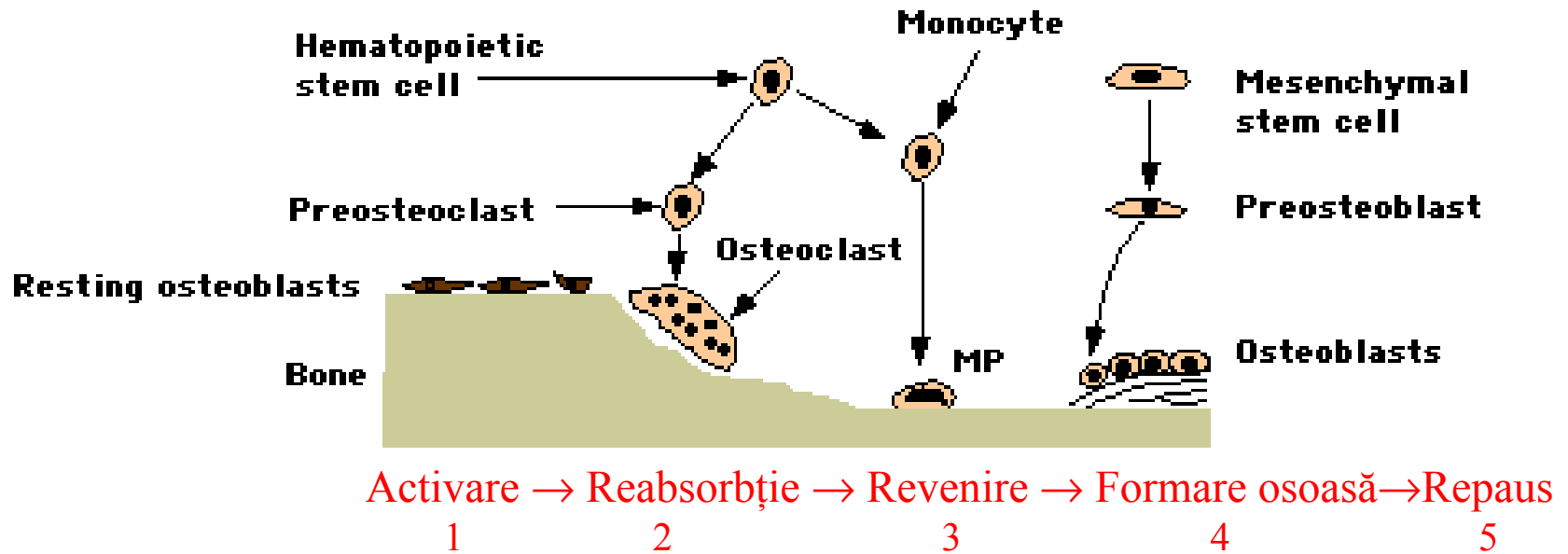
2) Reabsorbția osoasă - mediată de osteoclaste



1. Faza de activare:

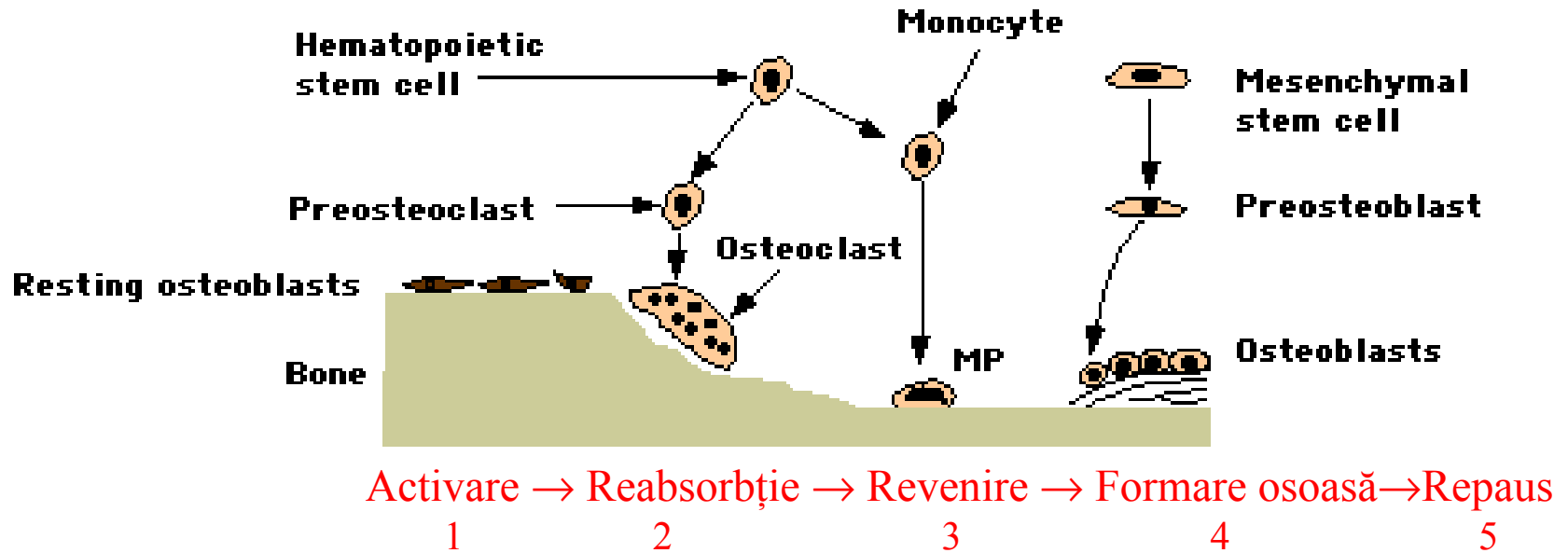
- debutează prin migrarea mononuclearelor parțial diferențiate (preosteoclaste) → la suprafața osoasă
- fuziunea preosteoclastelor → osteoclaste (celule mari, multinucleate)

2) Reabsorbția osoasă - mediată de osteoclaste



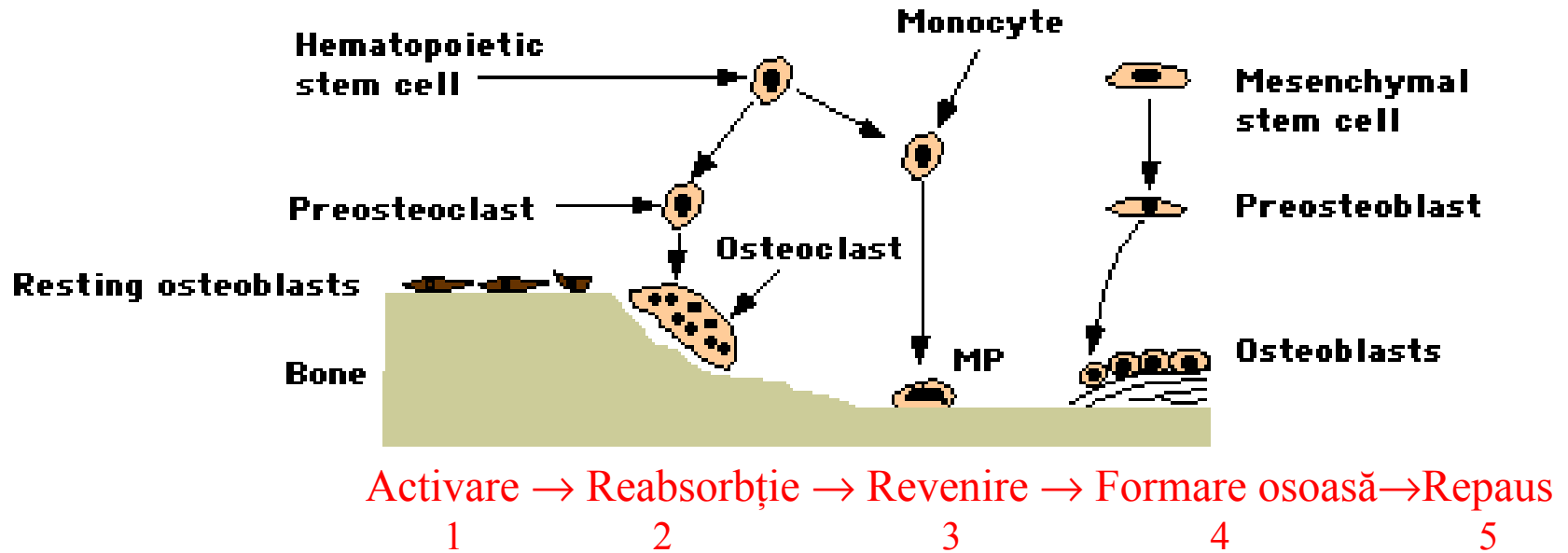
2. Reabsorbția osoasă: osteoclastele fixate pe suprafața osoasă determină **reabsorbția limitată** a mineralelor și a matricei osoase de la nivelul suprafeței trabeculare sau în corticala osului.

2) Reabsorbția osoasă - mediată de osteoclaste



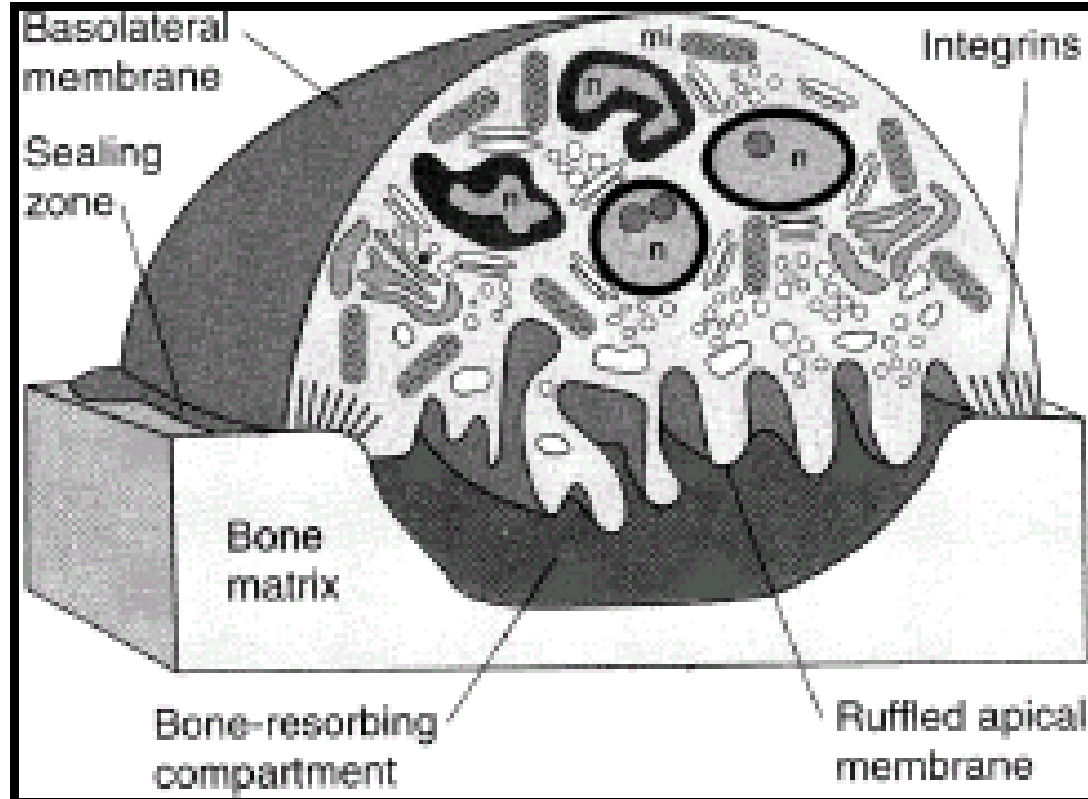
3. Faza de revenire: mononuclearele (monocite + macrofage) se dispun linear la suprafața osoasă ⇒ formarea unui strat bogat în glicoproteine peste suprafața reabsorbită (“linia de ciment”) de care vor adera osteoblastele ⇒ pregătesc suprafața pentru formarea noului os de către osteoblaste.

2) Reabsorbția osoasă - mediată de osteoclaste



- Faza de formare a noii unități structurale osoase:** osteoblastele se depun în valuri succesive unele peste altele, până când suprafața osoasă reabsorbită este complet înlocuită.
- Faza de repaus:** la sfârșitul fazei de formare, suprafața este acoperită cu un strat de osteoblaste aplatizate, puțin active, până la un nou ciclu de remodelare.

Osteoclast



3) Echilibrul fosfo-calcic

- **Echilibrul fosfo-calcic** = Balanța între **absorbția** și **excreția** ionilor \Rightarrow menține constantă $[\text{ionilor}]_{\text{pl}}$
 - Aportul zilnic Ca și fosfat: 1 g/zi
 - Absorbția intestinală:
 - Ca - 35% absorbit prin TA, controlat de CTL și PTH
 - restul eliminat în fecale
 - fosfat: absorbit ușor
 - Renal:
 - din Ca filtrat (numai Ca ionic și cel legat de anioni) \rightarrow \uparrow Reabsorbție (95%), controlată de PTH și CTL
 - fosfat: excesul este excretat în urină, controlat de PTH

3) Echilibrul fosfo-calcic

■ Calciul

- 99% în os și dinți \Rightarrow rezervor de Ca + rol în menținerea $[Ca]_{pl}$ constant
 - componenta fixă (cristale de hidroxiapatită) - eliberată numai prin osteoliză
 - componenta liberă - participă la schimburi cu mediul extracelular
- 0,1% în plasmă (10 ± 1 mg%)
 - 40 % Ca legat de proteine (albumine) - nedifuzibil
 - 50 % Ca ionizat (\uparrow în acidoză) \Rightarrow rol în coagulare, contracția musculară, excitabilitate
 - 10 % Ca neionizat - legat de anioni (fosfat, citrat)
- 1% intracelular reticul endoplasmic, mitocondrii



3) Echilibrul fosfo-calcic

■ Fosfatul total 4 mg%

➤ 85% în os

➤ 1% în lichidul extracelular

■ în plasmă: sistem tampon fosfat alcalin/fosfat acid
(1,3 mM/l)

➤ 14% intracelular

3) Echilibrul fosfo-calcic

■ Mecanismele de menținere a echilibrului fosfo-calcic

➤ Schimburile între os și mediul extracelular, controlate hormonal:

- PTH și CTL - \uparrow ieșirea Ca^{++} din os $\Rightarrow \uparrow[\text{Ca}^{++}]_{pl}$
- Calcitonina și CTL - \downarrow ieșirea Ca^{++} din os $\Rightarrow \downarrow[\text{Ca}^{++}]_{pl}$

■ Patologic:

- \uparrow PTH $\Rightarrow \uparrow[\text{Ca}^{++}]_{pl}$, hipoexcitabilitate neuro-musculară, litiază renală, tulburări CV și digestive
- \downarrow PTH $\Rightarrow \downarrow[\text{Ca}^{++}]_{pl}$, hiperexcitabilitate neuro-musculară \Rightarrow tetanie (dacă $\text{Ca}^{++} < 6 \text{ mg}\%$)
 - Semn Chwostek +, semn Trousseau +
 - EMG: dublete, triplete în repaus.

3) Echilibrul fosfo-calcic

Factori cu rol în formarea și reabsorbția osoasă

	Bone Formation	Bone Resorption
Stimulated by: ⊕	Estrogens Androgens Thyroid Hormone (normal) TGF-β Vitamin D IGF-1 (Skeletal Growth Factor) IGF-2 (Bone-derived Growth Factor) Insulin PDGF Calcitonin Somatomedins (GH) Low Intermittent PTH	PTH Cortisol Thyroid Hormone (high) Vitamin D Prostaglandins Interleukins (IL-1, IL-6) Tumor Necrosis Factor
Inhibited by: ⊖	PTH Cortisol	Estrogens Androgens TGF-β Interferons Calcitonin Somatomedins (GH)



3) Echilibrul fosfo-calcic

Patologic:

- Rahitismul: la copii cu deficit de aport de Ca și fosfat \Rightarrow
 \downarrow mineralizarea osoasă
 - Cauza: deficit de vitamină D

- Osteoporoza: \Rightarrow \uparrow osteoliza
 - Cauza: \uparrow PTH, \uparrow cortizol, menopauza, vârstnici

- Osteoscleroza: \Rightarrow $\uparrow\uparrow$ osteogeneza
 - Cauza: \downarrow PTH, intoxicație cu metale grele

Rolul PTH, CTL și calcitoninei

Dacă \downarrow [Ca] \Rightarrow **PTH + CTL**

Dacă \uparrow [Ca] \Rightarrow **Calcitonina + CTL**

Os

Osteocite \Rightarrow \uparrow permeabilitatea pt Ca
 Osteoblaste \Rightarrow (-) \downarrow osteogeneza
 Osteoclaste \Rightarrow (+) \uparrow osteoliza

Osteocite \Rightarrow \downarrow permeabilitatea pt Ca
 Osteoblaste \Rightarrow (+) \uparrow osteogeneza
 Osteoclaste \Rightarrow (-) \downarrow osteoliza

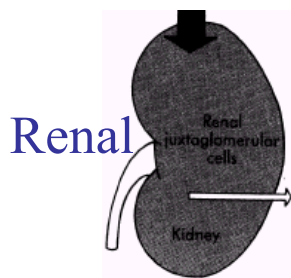
\downarrow
 \uparrow demineralizarea
 osoasă

\downarrow
 \uparrow mineralizarea și \downarrow demineralizarea
 osoasă

Sânge

\uparrow [Ca]

\downarrow [Ca]



\uparrow Reabs. Ca, Mg
 \uparrow Excreția Fosfat
 Inhibă Anhidraza Carbonică
 \Rightarrow \downarrow eliminarea H^+
 \Rightarrow menține pH sanguin acid
 \Rightarrow \uparrow $[Ca^{++}]$ plasmatic

\uparrow Excreția renală Ca, Fosfat

\uparrow Sinteza CTL

\downarrow Secrețiile digestive

Rol în copilărie \Rightarrow mineraliz. os
 În maternitate \Rightarrow (-) demineraliz.

Intestin \Rightarrow \uparrow abs. Ca^{++} controlată de CTL+PTH

1. Fiziologia parathormonului (PTH)

■ Sintează

- La nivelul glandelor paratiroide (în număr de 4, situate retrotiroidian)
- Structură polipeptidică

■ Efect major $\uparrow [Ca]_{pl}$ prin 4 mecanisme

➤ La nivel osos

- \uparrow mobilizarea Ca^{++} și fosfatului

➤ Renal

- \uparrow reabsorbția Ca^{++} , Mg^{++} și H^+
- \uparrow excreția fosfatului

➤ La nivel intestinal

- \uparrow absorbția Ca^{++} (absorbția activă + calcitriolul)
- \uparrow sinteza activă de Vit. D (calcitriol)

Reglarea secreției PTH

- $\downarrow[\text{Ca}] \Rightarrow \uparrow\text{PTH} \Rightarrow$ normalizarea calcemiei
- $\uparrow[\text{Ca}] \Rightarrow \downarrow\text{PTH}$
- Același proces se realizează și în cazul ionilor de Mg^{++} .
- Catecolaminele

Patologic

■ $\uparrow\text{PTH}$

- Demineralizare osoasă
- \uparrow Calciurie \Rightarrow risc de litiază

■ $\downarrow\text{PTH}$

- $\downarrow[\text{Ca}]_{\text{pl}} ; \uparrow[\text{fosfatemiei}]$
- Hiperexcitabilitate (semnele Chvosteck și Trousseau +)
- \uparrow Calciurie
- EMG \Rightarrow spasmofilie



2. Fiziologia calcitoninei

- Polipetid secretat de catre celulele C ale glandei tiroide
- Efect major
 - $\downarrow [Ca]_{pl}$
 - \uparrow osteogeneza se opune osteolizei
 - Importanță sporită
 - La copii unde osteogeneza este \uparrow calcitonina exercită un efect favorabil
 - În sarcină și lactație \Rightarrow protejază împotriva osteolizei
 - Poate fi administrată:
 - Persoanelor în vârstă cu osteoporoză
 - În neoplazii asociate cu osteoliză (metastaze)

Reglarea secreției calcitoninei

1. Calcemia: feedback negativ

➤ $\uparrow[\text{Ca}] \Rightarrow \uparrow \text{ Calcitonina}$

➤ $\downarrow[\text{Ca}] \Rightarrow \downarrow \text{ Calcitonina}$

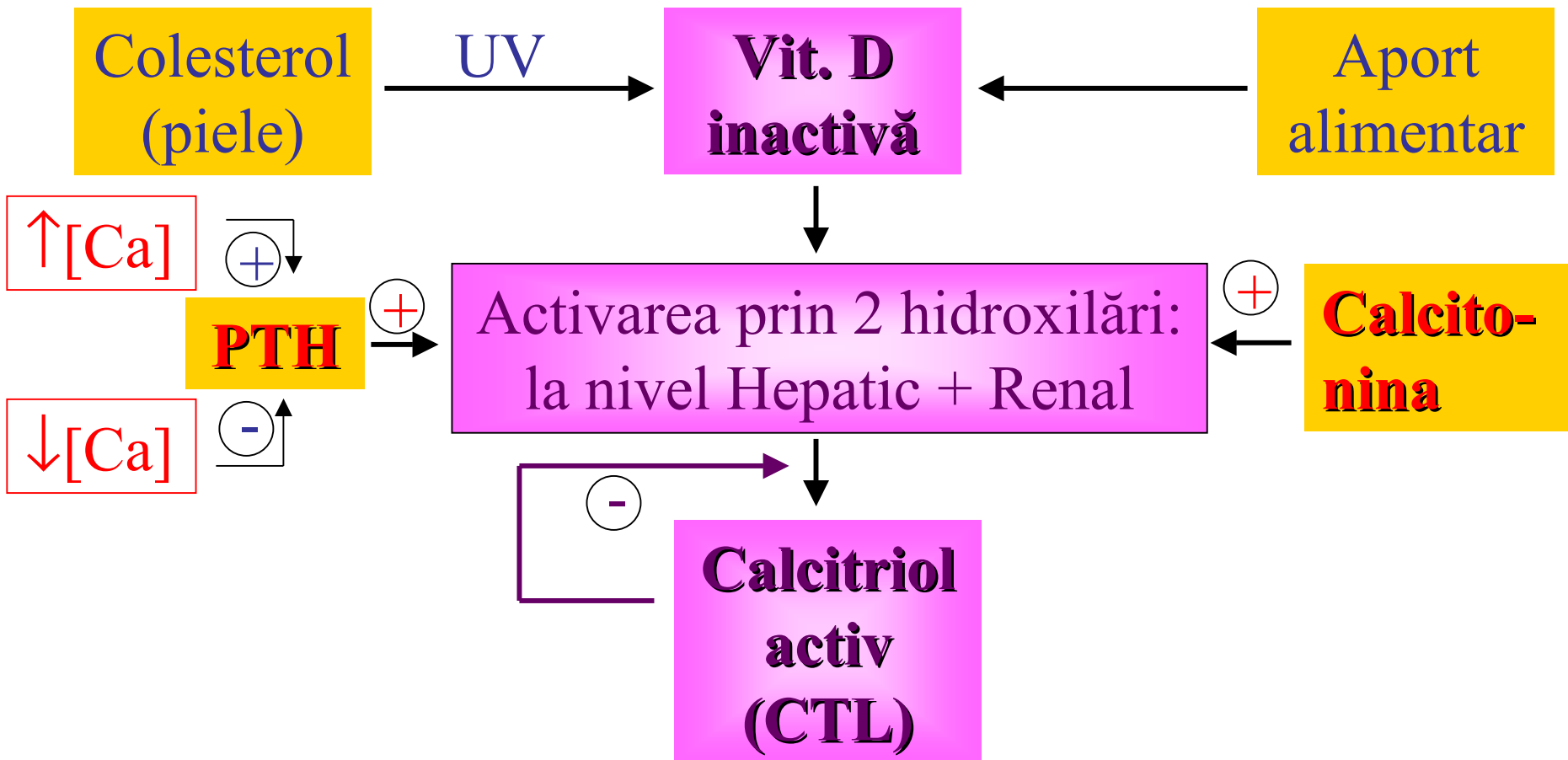
2. Catecolaminele $\Rightarrow \uparrow \text{ Calcitonina}$

3. Gastrina $\Rightarrow \uparrow \text{ Calcitonina}$ (feedback negativ)



3) Fiziologia calcitriolului (CTL)

■ Forma activă a vitaminei D





Rolul CTL

■ Roluri majore

- Menține valorile calcemiei ($\uparrow \text{Ca}^{++}$)
- Favorizează osteogeneza

■ Intestinal

- \uparrow absorbția Ca^{++} prin transport activ controlată de către calcitriol + PTH

■ Renal

- \uparrow absorbția Ca^{++} + fosfat

■ Osos = activare dependentă de calcemie:

- Când $\downarrow [\text{Ca}] \Rightarrow$ CTL acționează similar PTH pentru refacerea calcemiei
 - $\uparrow \text{Ca}^{++}$ eliberat din osteocite
 - \uparrow activitatea osteoclastelor \Rightarrow dislocare de Ca^{++} și P
- Când $[\text{Ca}] \text{ N}/\uparrow \Rightarrow$ CTL acționează favorizând mineralizarea osoasă



Reglarea CTL

- PTH rol major
- [Ca] - prin influența asupra PTH
- Feedback-ul negativ
 - \uparrow CTL inhibă propria activare \Rightarrow \uparrow sinteza formei inactive

Alți hormoni cu rol în metabolismul fosfo-calcic

■ GH

➤ ↑ sinteza proteică

■ Oase

■ Cartilajele de creștere

➤ ↑ absorbția Ca^{++} prin transport activ controlată de către

➤ ↑ [Ca]

■ Hormonii tiroidieni \Rightarrow ↑ condrogeneza + ↑ refacerea osoasă

■ Insulina \Rightarrow osteogeneza

■ Estrogenii + testosteronul

➤ ↑ \Rightarrow anabolismul \Rightarrow maturare osoasă + închiderea cartilajelor de creștere

➤ ↓ \Rightarrow osteoliză

■ Cortizolul \Rightarrow mobilizarea Ca^{++} osos \Rightarrow osteoporoză + osteoliză

