

Il sistema endocrino

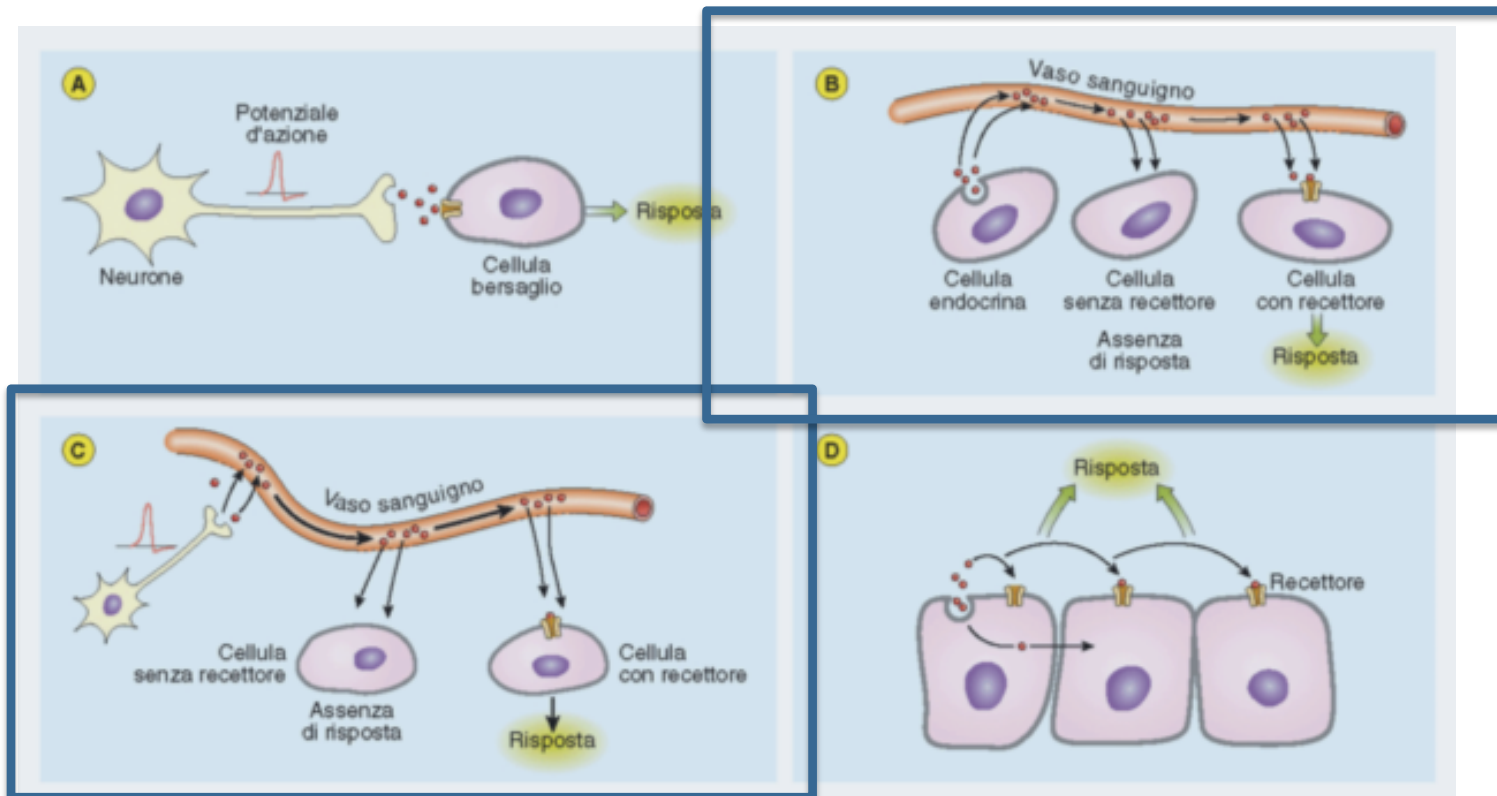


Figura 20.3 Differenti modalità di comunicazione del sistema endocrino rispetto al sistema nervoso. **A)** Nel sistema nervoso il segnale si propaga lungo l'assone come potenziale d'azione, che stimola la liberazione di un messaggero chimico (neurotrasmettitore) in prossimità della cellula bersaglio (sinapsi). **B)** Nello schema classico di trasmissione endocrina, il messaggero chimico (ormone) secreto da una cellula endocrina nel torrente circolatorio, interagisce con il recettore presente su cellule bersaglio distanti, generando la risposta. **C)** Nel meccanismo d'azione neuroendocrino il potenziale d'azione neuronale stimola la liberazione di un messaggero chimico (neuroormone) nel torrente circolatorio. Il neuroormone interagisce con il recettore presente sulle cellule bersaglio distanti, generando la risposta. **D)** Un ormone prodotto da una cellula endocrina può diffondere alle cellule bersaglio limitrofe attraverso giunzioni comunicanti o il fluido extracellulare ed interagire con recettori posti su queste cellule (meccanismo paracrino) o sulla stessa cellula che lo ha prodotto (meccanismo autocrino), generando in entrambi i casi la risposta di queste cellule.

Le risposte al segnale ormonale: omeostasi metabolica e controllo di molteplici funzioni fisiologiche.

- Regolazione dello sviluppo e crescita corporea.
- Riproduzione.
- Metabolismo basale.
- Risposta allo stress.
- Omeostasi glicemica e bilancio elettroliti.

A livello cellulare:

- Proliferazione e differenziamento.
- Sintesi di molecole e ormoni.
- Trascrizione genica.
- Sintesi proteica.
- Attivazione di reazioni enzimatiche.
- Trasporto di molecole.

Le ghiandole endocrine

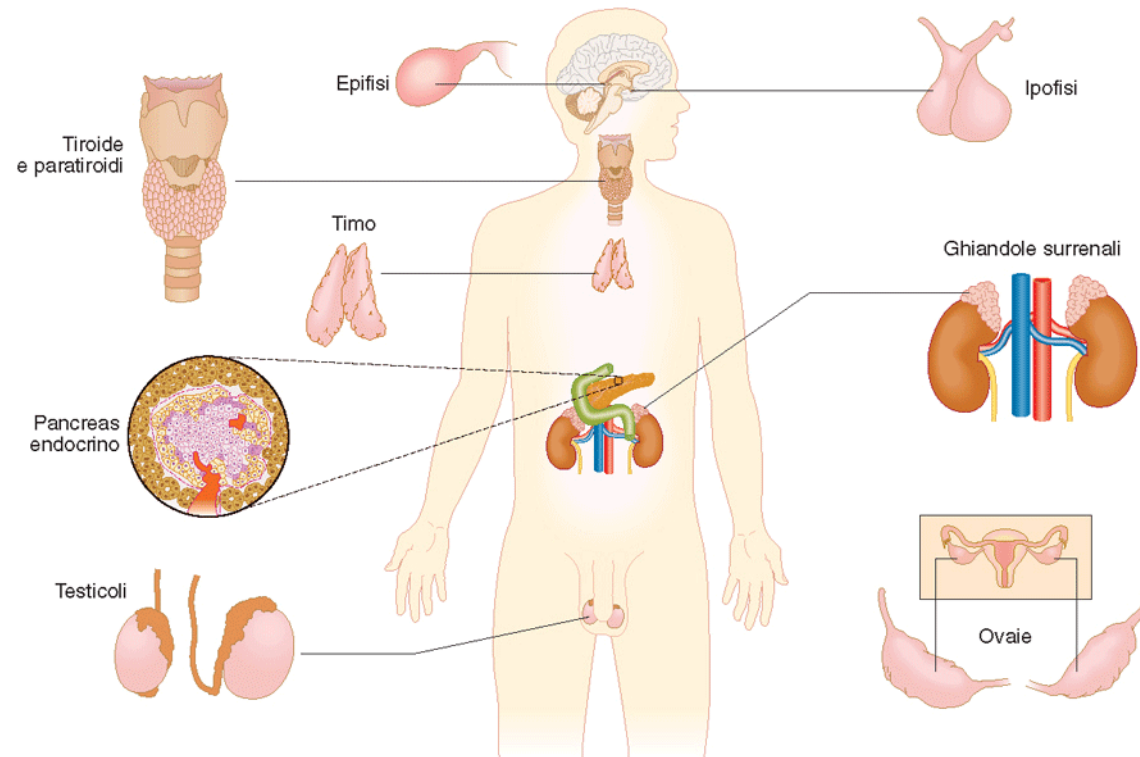


Figura 20.1 Localizzazione anatomica delle principali ghiandole endocrine.

GLI ASSI ENDOCRINI

IOTALAMO-ADENOIPOFISI-GHIANDOLE BERSAGLIO

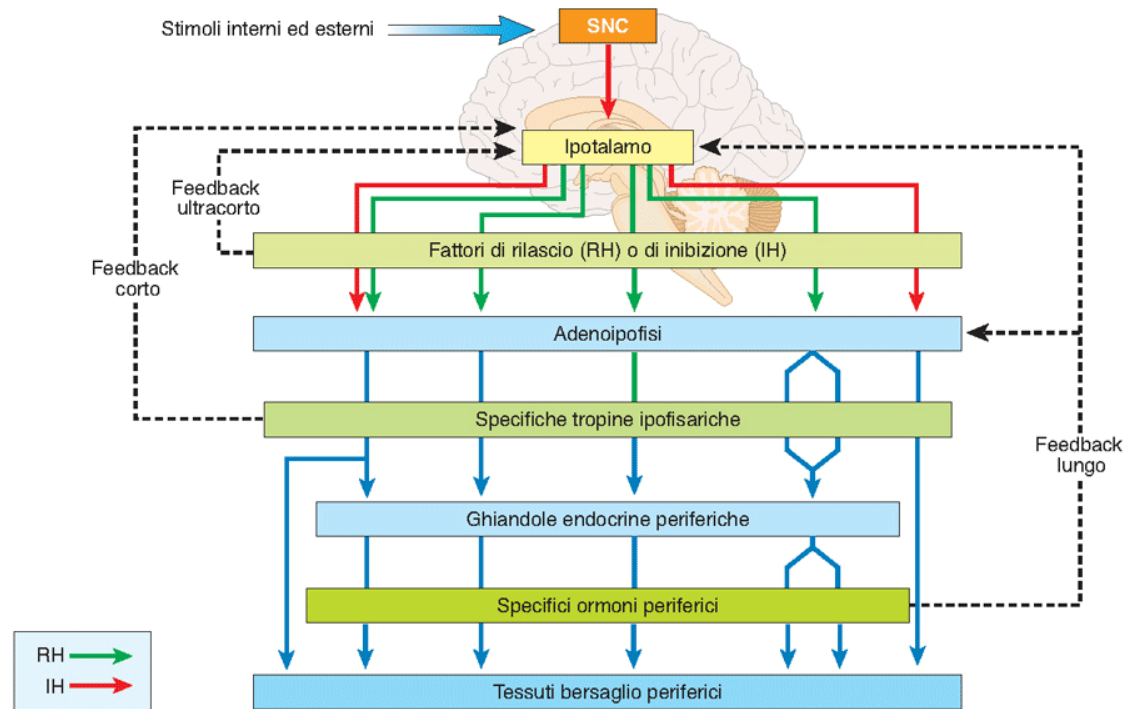


Figura 20.2 Gli assi endocrini ipotalamo-adenipofisi-ghiandole bersaglio-altri tessuti bersaglio. Neuron ipotalamici secernono neuroormoni (fattori di rilascio, Releasing Hormones, RH; fattori di inibizione, Inhibiting Hormones, IH), che attraverso il sistema portale ipofisario raggiungono l'adenipofisi dove stimolano o inibiscono il rilascio delle corrispondenti tropine. Le tropine raggiungono attraverso la circolazione sistemica le ghiandole endocrine periferiche bersaglio della loro azione. Queste rispondono al segnale secernendo uno o più ormoni che non solo avranno effetti specifici sull'organismo, ma controlleranno anche la secrezione ipotalamo-ipofisaria con un meccanismo a feedback lungo. Il rilascio dei neuroormoni ipotalamici è controllato anche dalle tropine ipofisarie (regolazione a feedback corto) e dai neuroormoni stessi (feedback ultracorto). Fanno eccezione la prolattina (che non ha una ghiandola endocrina periferica come bersaglio) e l'ormone della crescita (che agisce anche direttamente sui tessuti periferici). Per un approfondimento sugli ormoni coinvolti negli assi endocrini vedere la Fig. 21.7.

Gli ormoni

- Peptidici
- Steroidei
- Amminici

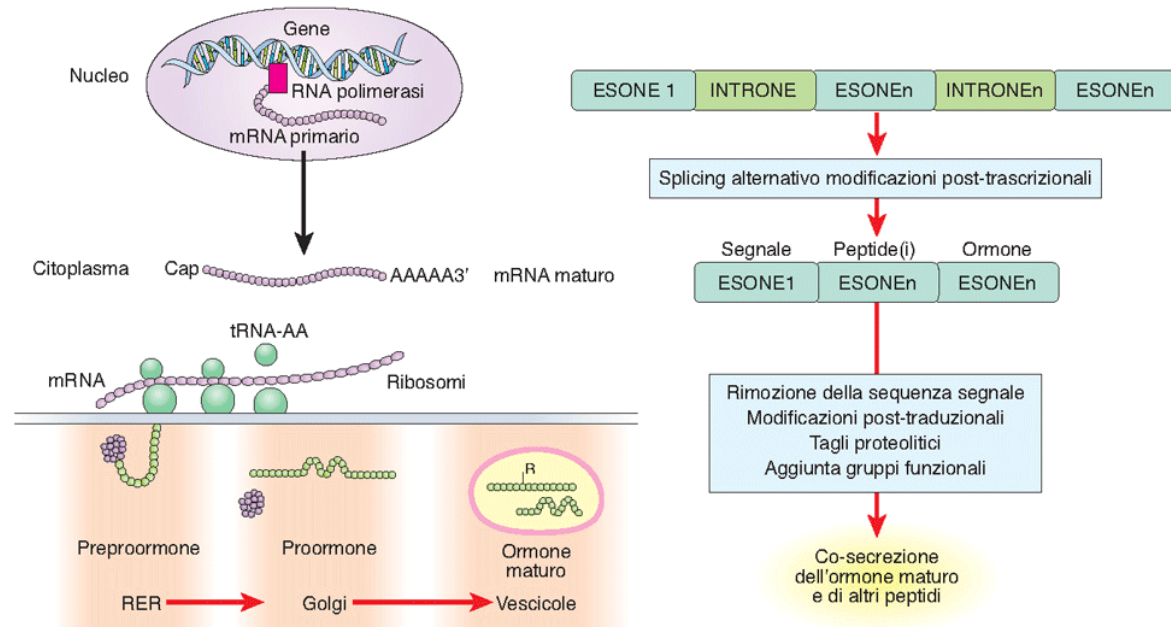


Figura 20.5 Rappresentazione schematica della sintesi degli ormoni peptidici. Dopo i processi di rimaneggiamento dell'mRNA primario che avvengono nel nucleo (splicing alternativo, modificazioni post-trascrizionali), l'mRNA maturo viene tradotto in preproormone sul reticolo endoplasmatico rugoso (RER). Nel RER si ha il distacco della sequenza N-terminale di segnale e il proormone passa all'apparato del Golgi; da qui originano le vescicole (o granuli) di secrezione che contengono il proormone e gli enzimi necessari alla maturazione finale. Nell'apparato del Golgi e nelle vescicole avviene dunque l'ultima fase di maturazione dell'ormone (tagli proteolitici, modificazioni post-traduzionali). In risposta allo stimolo, l'ormone verrà secreto in circolo per esocitosi insieme a tutte le altre molecole contenute nel granulo stesso.

Gli ormoni

- Peptidici
- Steroidei
- Amminici

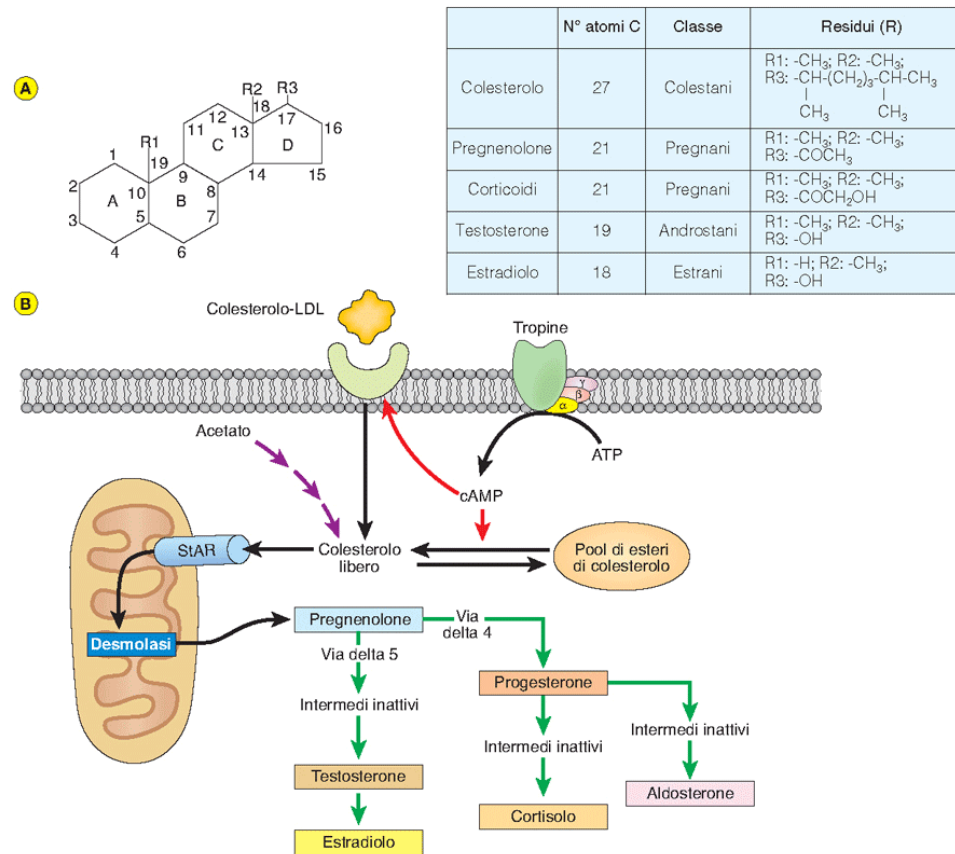


Figura 20.6 Steroidogenesi. **A)** Ciclopentanoperidrofentrene, struttura chimica di riferimento di tutti gli ormoni steroidei; per una migliore comprensione della biosintesi dei singoli ormoni, viene riportata anche la numerazione degli atomi di carbonio. **B)** Rappresentazione schematica delle prime tappe della steroidogenesi: il colesterolo circolante (colesterolo-LDL) o quello prodotto dalla cellula stessa viene esterificato e accumulato nel citoplasma sotto forma di goccioline lipidiche. Da qui può essere recuperato e traslocato nei mitocondri grazie alla proteina StAR (Steroid Acute Regulatory protein). Nei mitocondri, l'enzima 20,22 desmolasi (definito anche P450-cholesterol-side chain cleavage [P450-C27sc], prodotto del gene CYP11A) taglia la catena laterale del colesterolo trasformandolo in pregnenolone. Successive tappe biosintetiche produrranno in modo tessuto-specifico i differenti ormoni steroidei. Ciascuna tropina ipofisaria stimola, nella ghiandola steroidogenica bersaglio, la captazione del colesterolo circolante e l'idrolisi del colesterolo-estere, aumentando quindi la disponibilità di colesterolo libero da avviare alla steroidogenesi.

Gli ormoni:

- Peptidici
- Steroidei
- Amminici

Tabella 20.1 Principali caratteristiche della biosintesi degli ormoni amminici.

Ormone	Derivazione aminoacidica	Struttura	Particolarità della biosintesi
<p>Catecolammine: nella midollare del surrene viene prodotta sia noradrenalina (20% del totale) sia adrenalina (80%)</p>	<p>Tirosina</p> <chem>NC(Cc1ccc(O)cc1)C(=O)O</chem>	<p>Noradrenalina</p> <chem>NC(C(O)c1ccc(O)c(O)c1)C(=O)O</chem> <p>Adrenalina</p> <chem>CN(C)C(C(O)c1ccc(O)c(O)c1)C(=O)O</chem>	<ul style="list-style-type: none"> • La tirosina entra nelle cellule della midollare del surrene per trasporto attivo. • La biosintesi avviene in parte nel citoplasma e in parte nei granuli secretori. • L'enzima chiave della biosintesi è la feniletanolamina-N-metiltransferasi (PNMT) che converte la noradrenalina in adrenalina. • La PNMT è presente solo nelle cellule della midollare del surrene ed è stimolata dai glucocorticoidi che arrivano direttamente dalla parte corticale della ghiandola. • Nei granuli secretori le catecolammine vengono depositate insieme a ioni, ATP e a particolari proteine, le cromogranine.
Melatonina	<p>Triptofano</p> <chem>NC(Cc1c[nH]c2ccccc12)C(=O)O</chem>	<chem>CC(=O)NCCc1c[nH]c2cc(OC)ccc12</chem>	<ul style="list-style-type: none"> • L'enzima chiave della biosintesi è la serotonina-N-acetil transferasi, la cui sintesi è stimolata dalla noradrenalina rilasciata da afferenze adrenergiche attivate dal buio ed inibite dalla luce. • La idrossiindolo-O-metiltransferasi (HIOMT), enzima che catalizza l'ultimo passaggio della reazione, è controllata direttamente dal suo substrato di reazione. • Grazie a questi meccanismi, la melatonina viene prodotta durante le ore di buio, mentre la sua sintesi è bloccata durante le ore di luce.
Tetraiodotironina (Tiroxina o T ₄)	<p>2 residui tirosinici della tireoglobulina</p> <p>2 molecole di diiodotirosina, Fig. 24.2</p>	<chem>NC(Cc1c(O)c(I)c(O)c(I)c1)C(=O)O</chem>	<ul style="list-style-type: none"> • Caratteristica degli ormoni tiroidei è quella di possedere 3 (T₃) o 4 (T₄) atomi di iodio nella molecola. Ne deriva che l'assunzione di una quota corretta di iodio con la dieta è fondamentale per la biosintesi di questi ormoni. Lo ioduro della dieta viene captato attivamente dai tireociti ed ossidato a iodio, prima di venire inserito nella molecola di tireoglobulina (processo di iodurazione). Due residui mono- o di-iodati vengono poi uniti insieme a formare gli ormoni maturi che vengono immessi in circolo. • La tireoglobulina rappresenta sia il fattore limitante sia la riserva degli ormoni, che una volta liberati dalla tireoglobulina entrano in circolo per diffusione.
Triiodotironina (T ₃)	<p>2 residui tirosinici della tireoglobulina</p> <p>una molecola di monoiodotirosina e una di diiodotirosina, v. Fig. 24.2</p>	<chem>NC(Cc1c(O)c(I)c(O)c(I)c1)C(=O)O</chem>	

Il meccanismo d'azione degli ormoni

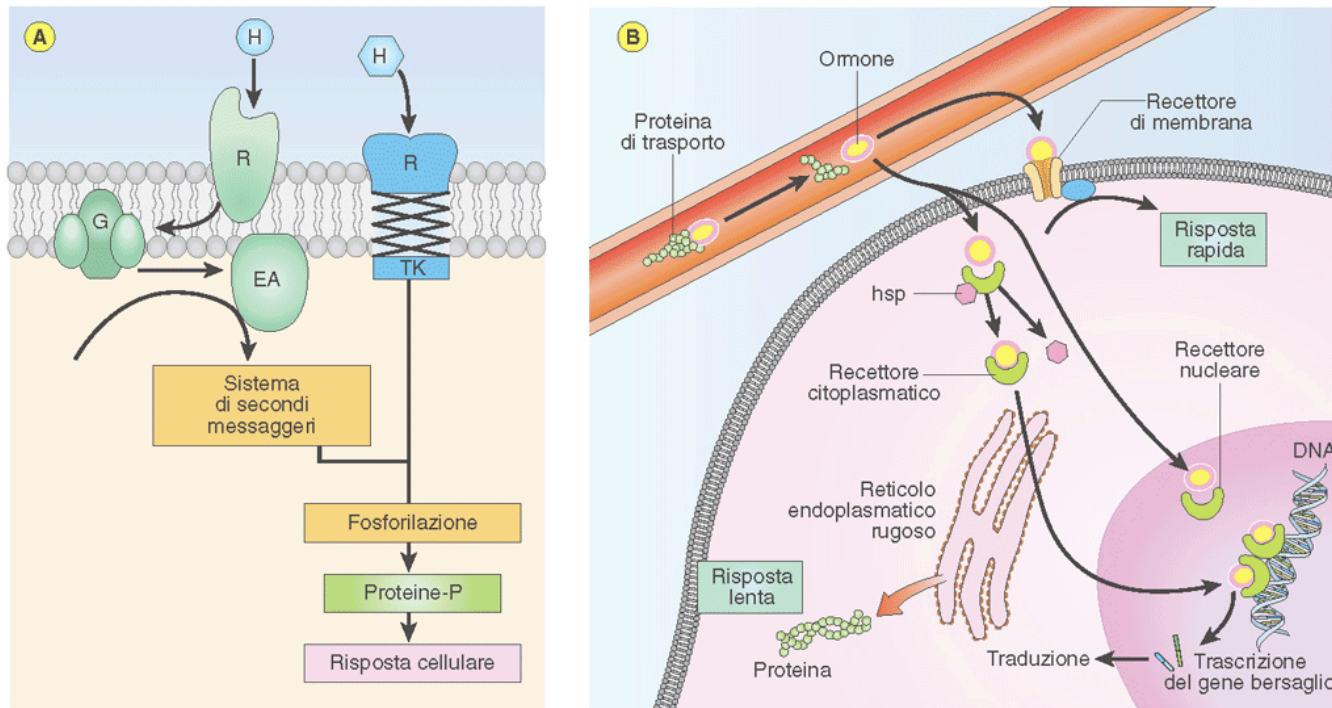


Figura 20.7 Rappresentazione schematica del meccanismo d'azione ormonale. **A)** Ormoni proteici e catecolammine: il legame dell'ormone al recettore di membrana (R) attiva, a seconda del tipo di recettore, differenti vie di trasduzione del segnale. Queste possono utilizzare proteine G, enzimi amplificatori del segnale (EA) e secondi messaggeri, oppure comportare l'auto-attivazione del recettore stesso per fosforilazione su residui tirosinici (TK). In entrambi i casi si attivano per fosforilazione delle proteine cellulari che innescano la risposta cellulare. **B)** Ormoni steroidei e tiroidei: questi ormoni si legano a recettori intracellulari che si trovano nel citoplasma o nel nucleo in forma inattiva, legati a proteine inattivanti (hsp). Il legame dell'ormone al recettore causa il distacco delle hsp, l'eventuale traslocazione nel nucleo, la dimerizzazione del recettore, il legame al DNA e l'attivazione della trascrizione genica (risposta lenta). Per gli ormoni gonadici sono stati descritti anche dei "recettori di membrana" accoppiati ad alcune chinasi proteiche responsabili di risposte rapide che non comportano la trascrizione genica.

ALTERAZIONI DELLA FUNZIONE ORMONALE:

- Eccesso di produzione
- Deficit di produzione
- Disturbi dei sistemi di ricezione (resistenza periferica ormonale)

Terapie: molecole sintetiche (es. Terapia Sostitutiva)

Il sistema neuroendocrino IOTALAMO-IPOFISARICO

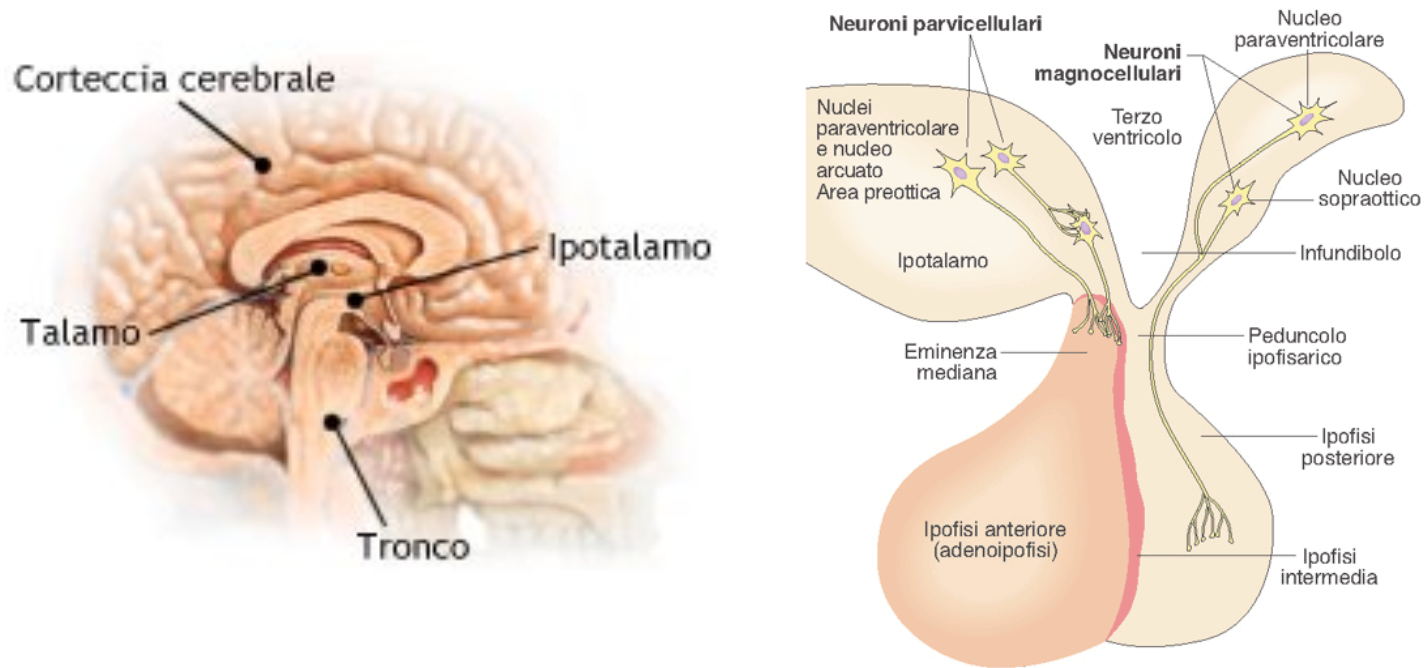


Figura 21.4 Visione schematica dell'unità ipotalamo-ipofisi e topografia dei neuroni magnocellulari e parvicellulari.

I NEURONI ENDOCRINI DELL'IPOTALAMO

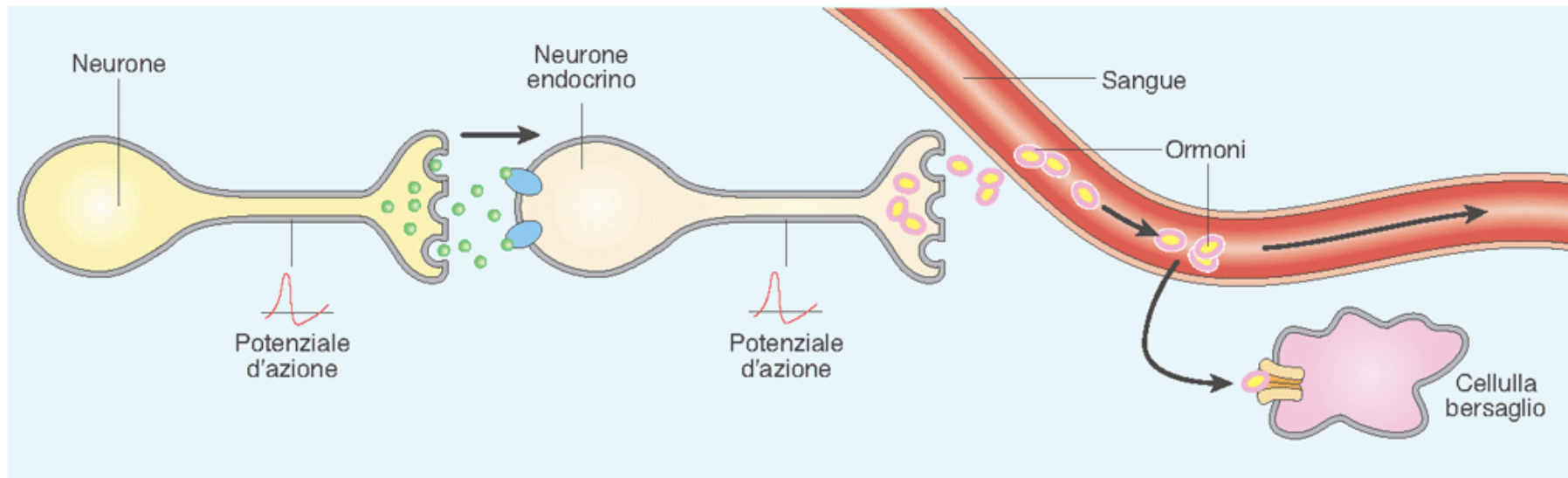
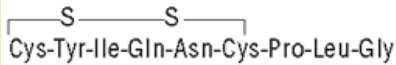
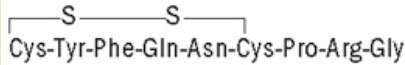
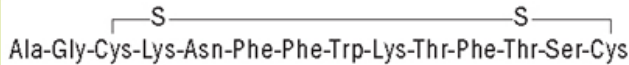
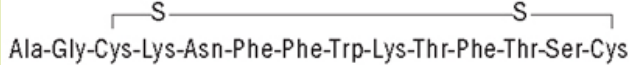
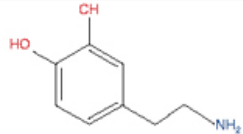


Figura 21.3 Modalità di trasmissione del segnale dei neuroni endocrini.

I NEURO ORMONI IPOTALAMICI

Tabella 21.1 Neuroormoni ipotalamici.		
Neuroormone	AA	Struttura
Ossitocina	9	
Ormone antidiuretico (ADH) o vasopressina	9	
TRH Fattore rilascio tireotropine	3	(pyro) Glu-His-Pro-NH ₂
GnRH Fattore rilascio gonadotropine	10	(pyro) Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH ₂
CRH Fattore rilascio corticotropine	41	Ser-Glu-Glu-Pro-Pro-Ile-Ser-Leu-Asp-Leu-Thr-Phe-His-Leu-Leu-Arg-Glu-Val-Leu-Glu-Met-Ala-Arg-Ala-Glu-Gln-Leu-Ala-Gln-Gln-Ala-His-Ser-Asn-Arg-Lys-Leu-Met-Glu-Ile-Ile-NH ₂
GHRH Fattore rilascio somatotropina	44	Tyr-Ala-Asp-Ala-Ile-Phe-Thr-Asn-Ser-Tyr-Arg-Lys-Val-Leu-Gly-Glu-Leu-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Ile-Met-Ser-Arg-Glu-Gln-Gly-Glu-Ser-Asn-Gln-Glu-Arg-Gly-Ala-Arg-Ala-Arg-Leu-NH ₂
GHIH, Somatostatina	14	
GHIH, Somatostatina	28	Ser-Ala-Asn-Ser-Asn-Pro-Ala-Met-Ala-Pro-Arg-Glu-Arg-Lys- 
PIF, Dopamina		

Ipofisi o Ghiandola Pituitaria:

- Adenoipofisi
- Neuroipofisi

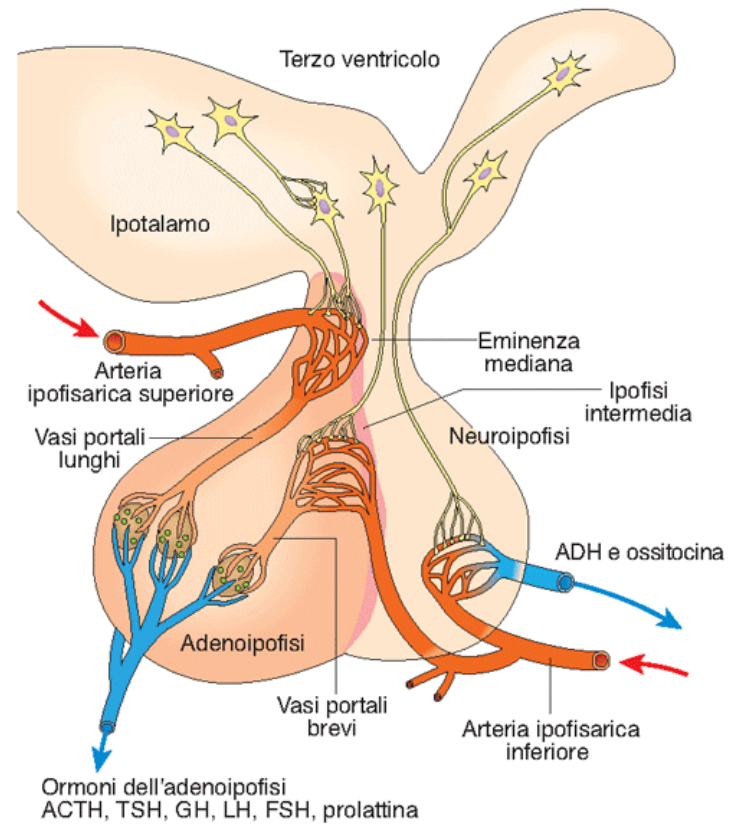


Figura 21.6 Apparato vascolare dell'asse ipotalamo ipofisario.

ORMONI RILASCIATI DALL'ADENOIPOFISI

Tabella 21.3 Ipofisi anteriore: istotipo delle cellule ghiandolari, ormoni prodotti e loro principali effetti.

Tipi di cellule	Ormone prodotto	Effetto
Acidofile	Somatotropina, ormone della crescita (GH)	Stimola l'accrescimento corporeo per effetto anabolizzante sul metabolismo proteico.
	Prolattina	Stimola lo sviluppo della ghiandola mammaria e la produzione di latte in gravidanza.
Basofile	Tireotropina (TSH)	Stimola la produzione degli ormoni metabolici della tiroide (T_3 e T_4).
	Corticotropina (ACTH)	Stimola il surrene a produrre gli ormoni glucocorticoidi (cortisolo) per la regolazione del metabolismo glucidico e mineralocorticoidi (aldosterone) per il controllo della concentrazione di Na^+ e K^+ .
	Luteinizzante (LH)	Nella donna induce l'ovulazione e la trasformazione del follicolo in corpo luteo con produzione di progesterone; nell'uomo stimola le cellule interstiziali (Leydig) a produrre testosterone.
	Follicolo-stimolante (FSH)	Nella donna stimola le cellule follicolari a produrre estrogeni; nell'uomo controlla la spermatogenesi.
	Peptidi POMC-derivati	Controllo del metabolismo lipidico, analgesia.
Cromofobe	Pochi prodotti di secrezione	Non noto.

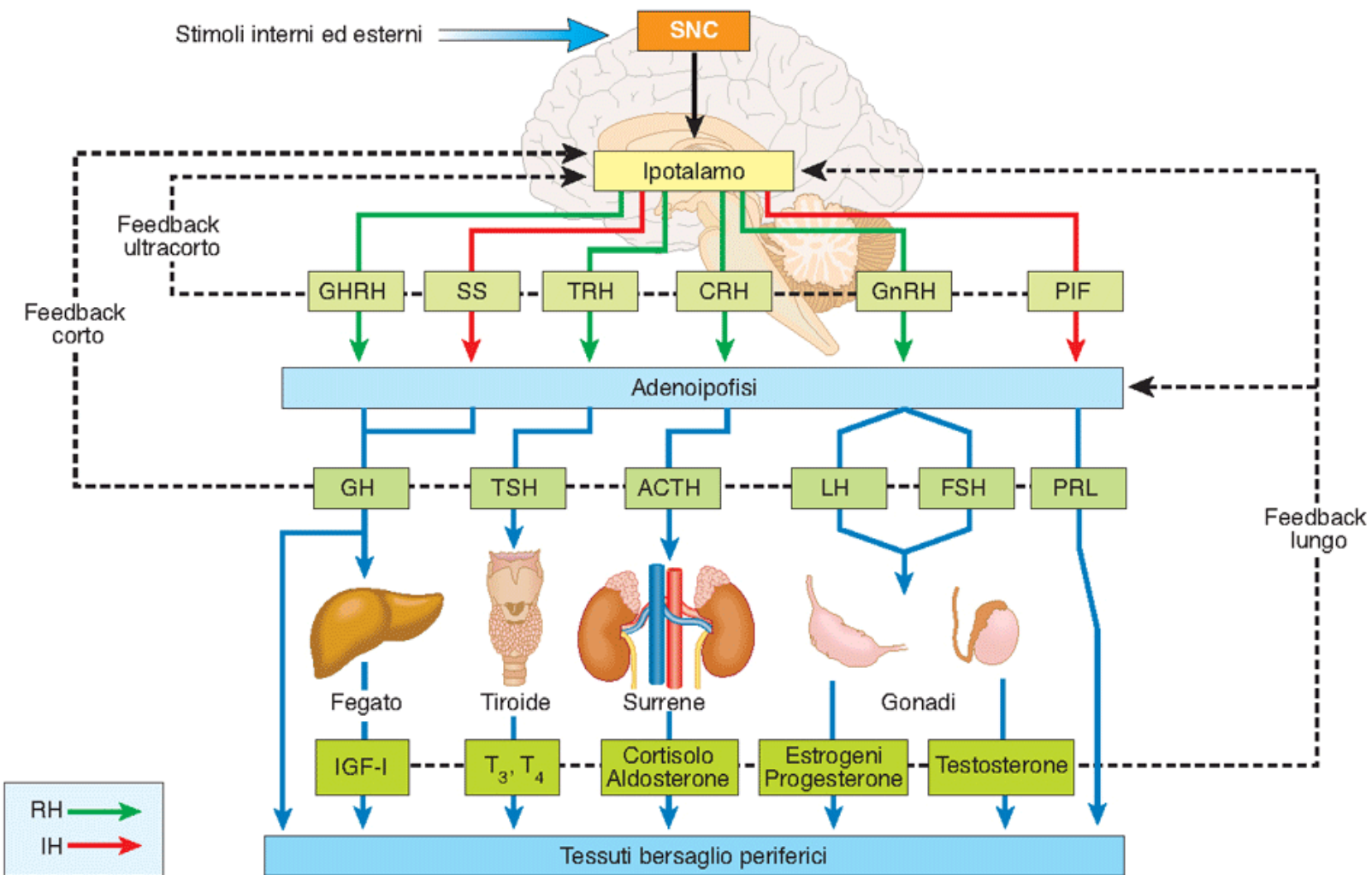


Figura 21.7 I neuroormoni ipofisiotropi e gli assi endocrini.

LE ghiandole SURRENALI

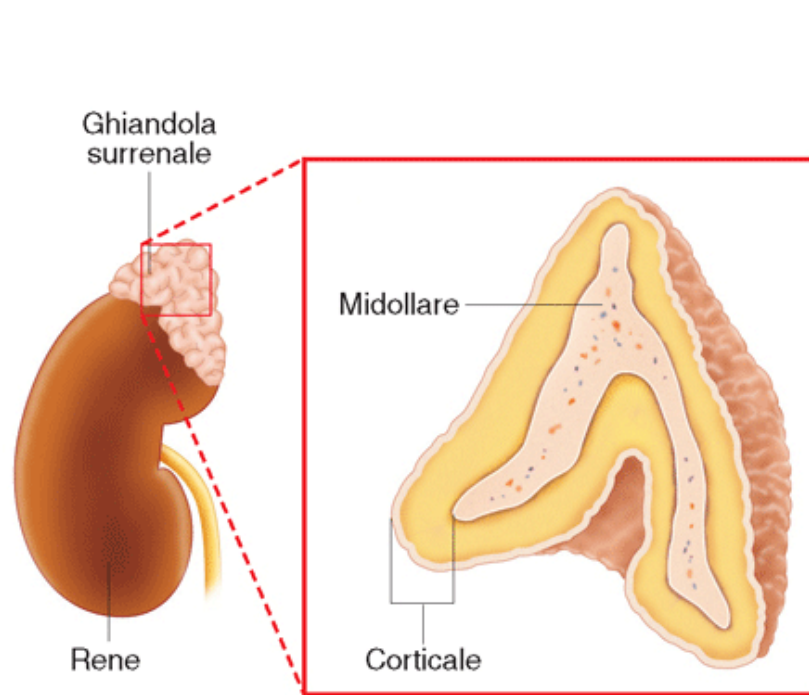


Figura 23.1 Localizzazione anatomica delle ghiandole surrenali e rappresentazione della sezione trasversale.

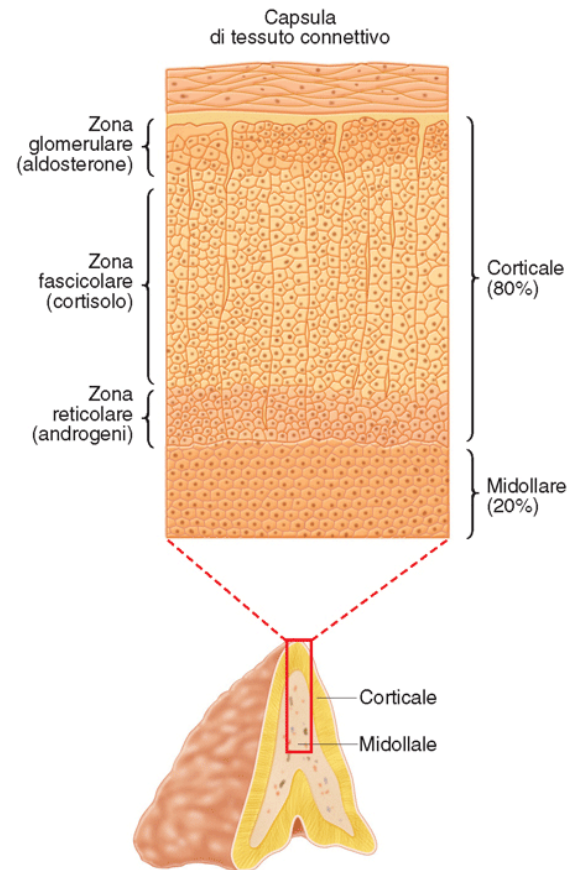
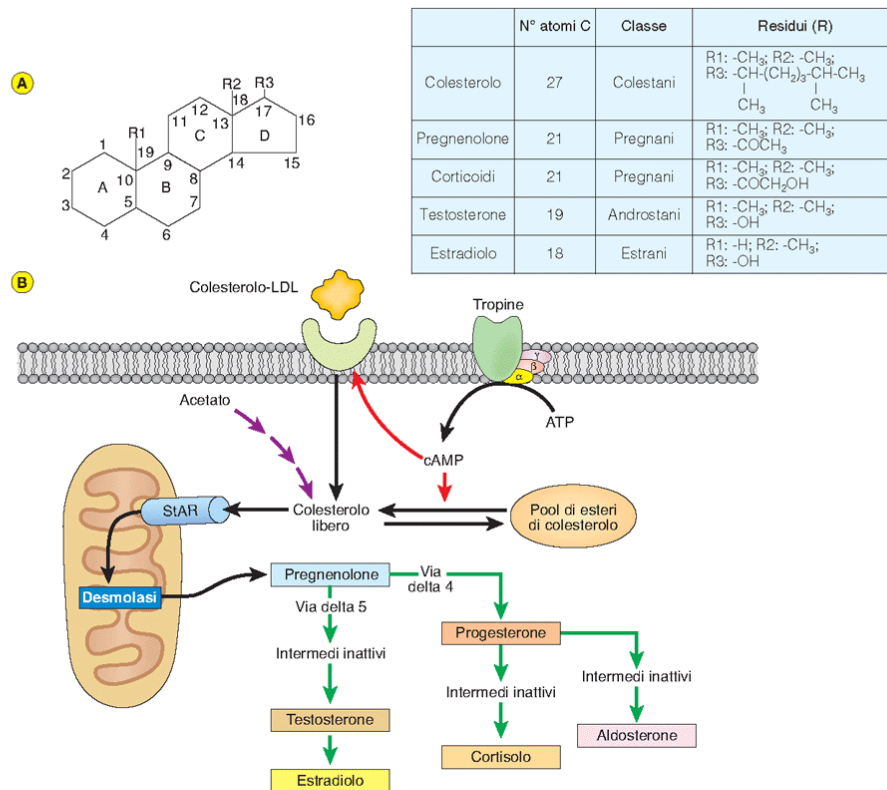


Figura 23.2 Rappresentazione schematica delle suddivisioni della ghiandola surrenale e indicazione dei principali ormoni secreti.

Gli ormoni della corticale derivano dal colesterolo (corticosteroidi)



Il colesterolo immagazzinato in vescicole e convertito in:

(stimolo: ACTH

ormone adrenocorticotropo, o corticopropina, rilasciato adenoipofisi)

- **Aldosterone** (zona glomerulare)
- **Cortisolo** (zona fascicolare)
- **Androgeni** (zona reticolare)

Figura 20.6 Steroidogenesi. **A**) Ciclopentanoperidrofentrene, struttura chimica di riferimento di tutti gli ormoni steroidei; per una migliore comprensione della biosintesi dei singoli ormoni, viene riportata anche la numerazione degli atomi di carbonio. **B**) Rappresentazione schematica delle prime tappe della steroidogenesi: il colesterolo circolante (colesterolo-LDL) o quello prodotto dalla cellula stessa viene esterificato e accumulato nel citoplasma sotto forma di goccioline lipidiche. Da qui può essere recuperato e traslocato nei mitocondri grazie alla proteina StAR (Steroid Acute Regulatory protein). Nei mitocondri, l'enzima 20,22 desmolasi (definito anche P450-cholesterol-side chain cleavage [P450-C27sc], prodotto del gene CYP11A) taglia la catena laterale del colesterolo trasformandolo in pregnenolone. Successive tappe biosintetiche produrranno in modo tessuto-specifico i differenti ormoni steroidei. Ciascuna tropina ipofisaria stimola, nella ghiandola steroidogenica bersaglio, la captazione del colesterolo circolante e l'idrolisi del colesterolo-estere, aumentando quindi la disponibilità di colesterolo libero da avviare alla steroidogenesi.

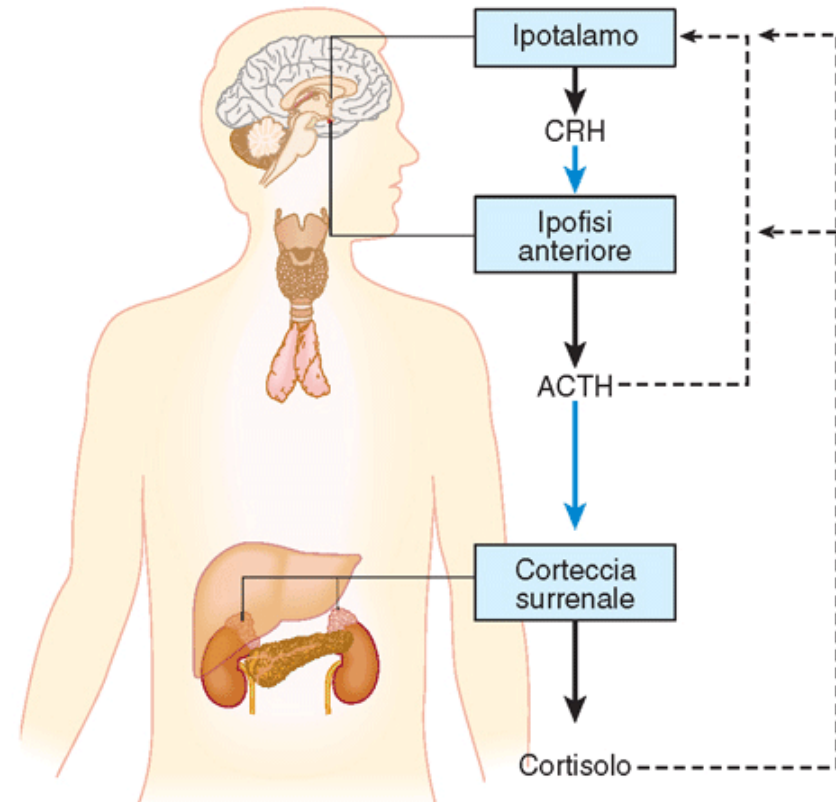


Figura 23.4 Asse ipotalamo-ipofisi-surrene. L'ormone ipotalamico di liberazione della corticotropina (CRH) stimola la secrezione ipofisaria di ACTH, che a sua volta stimola la sintesi e il rilascio di cortisolo dal surrene. Il cortisolo esercita un'azione di feedback negativo sia a livello ipofisario che a livello ipotalamico. Anche l'ACTH modula negativamente la liberazione di CRH (freccie nere = secrezione; frecce azzurre = stimolazione; frecce con linee tratteggiate = inibizione).

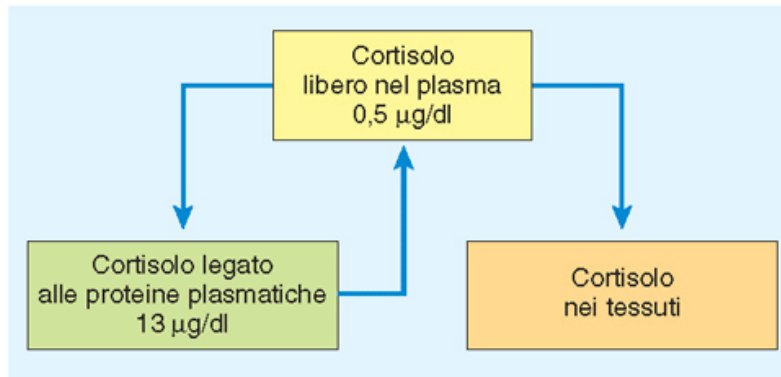


Figura 23.5 Rappresentazione schematica delle relazioni esistenti tra il cortisolo libero e quello legato alle proteine plasmatiche.

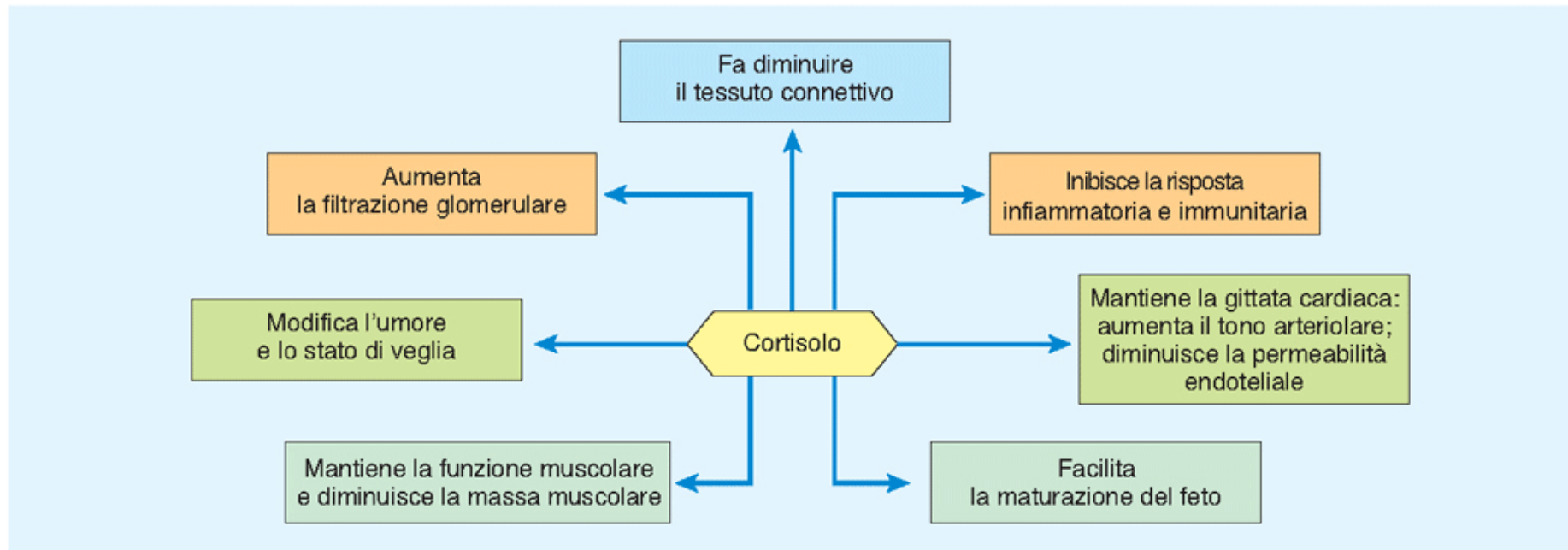


Figura 23.10 Schema degli effetti del cortisolo in differenti tessuti, organi e sistemi.

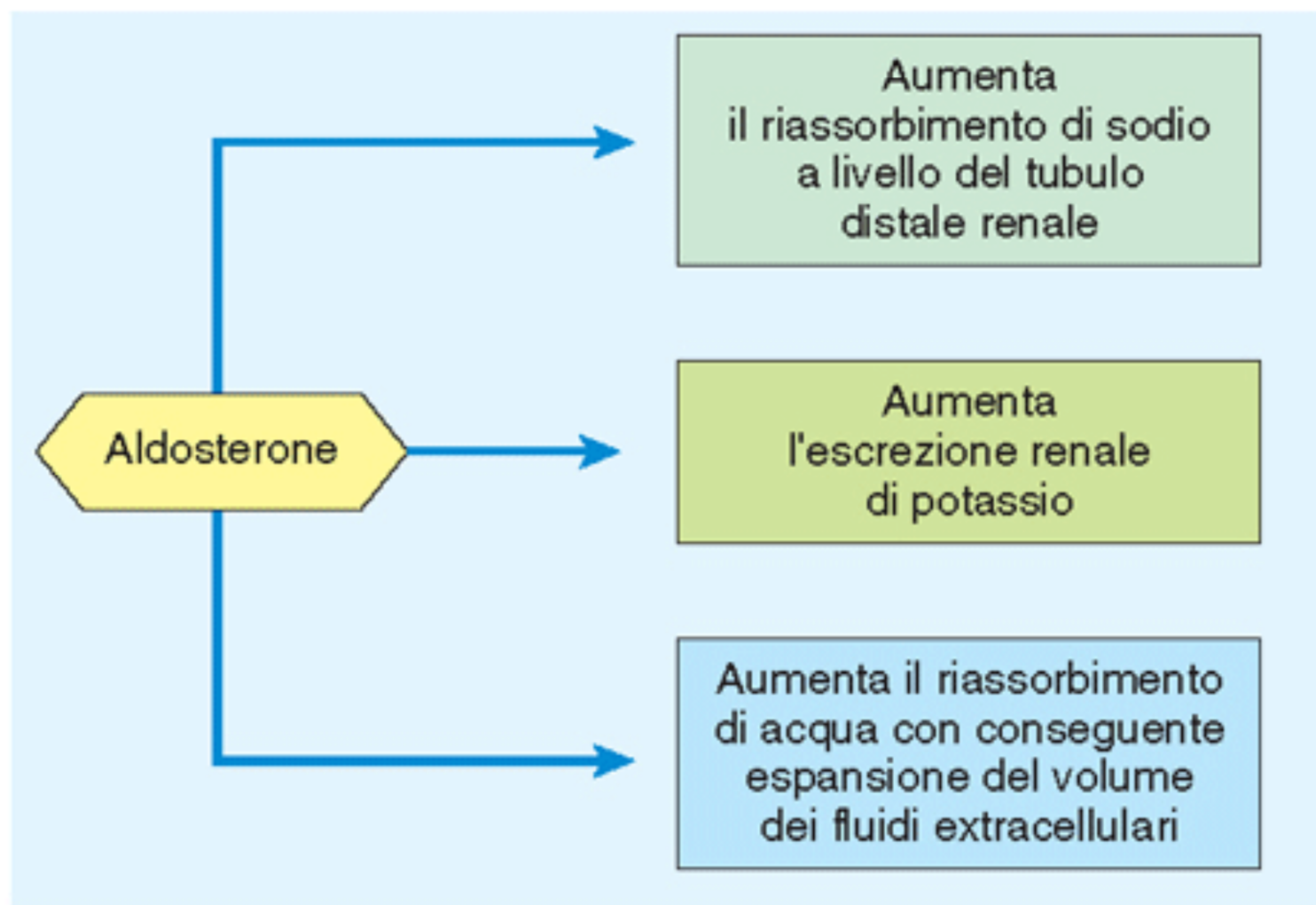


Figura 23.11 Schema dei principali effetti fisiologici dell'aldosterone.

LA ghiandola TIROIDEA

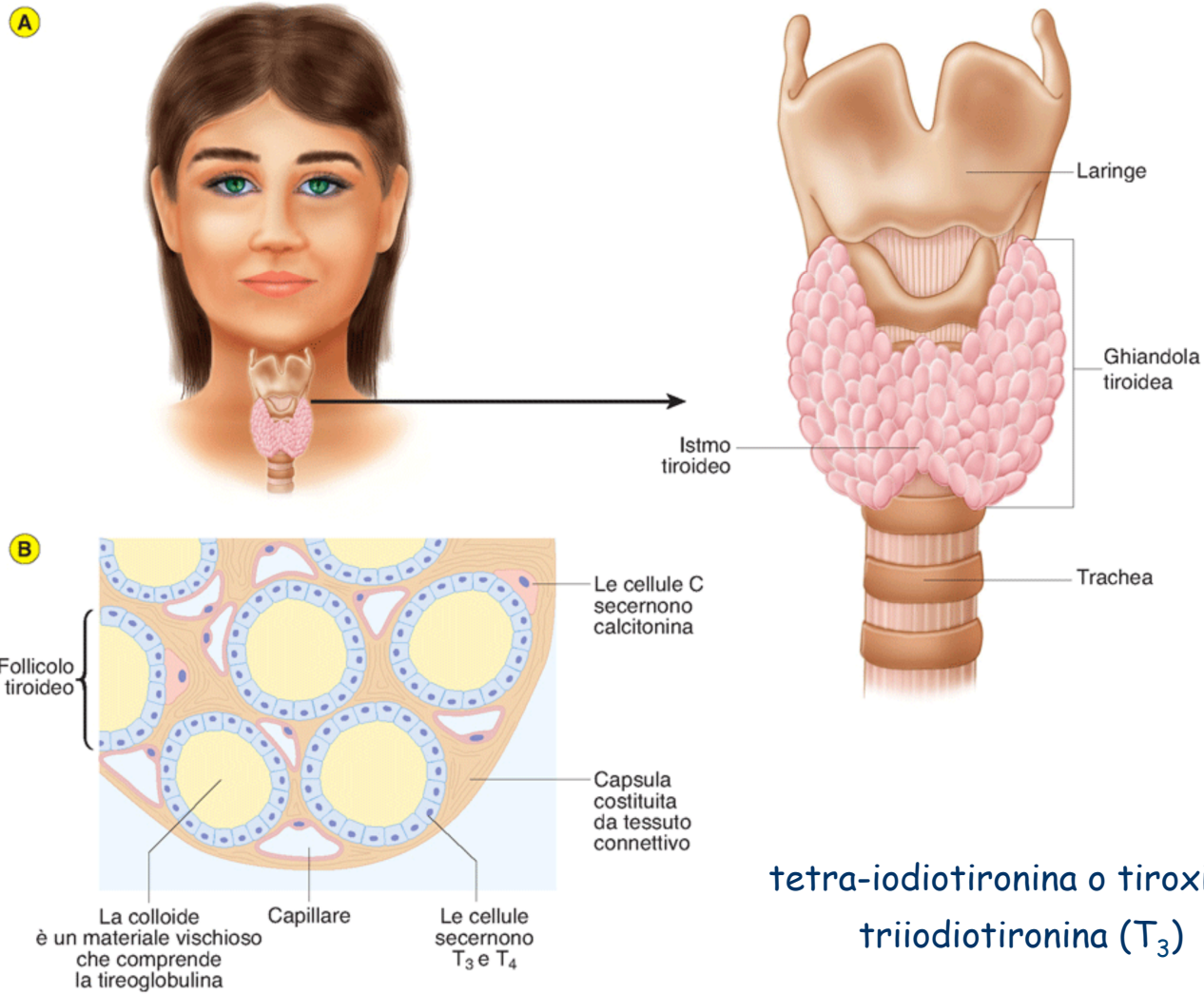


Figura 24.1 Anatomia della tiroide. **A)** Rapporti tra tiroide, faringe e laringe. Si noti come l'istmo tiroideo abbia un aspetto piramidale. **B)** Rappresentazione di una sezione della tiroide; sono visibili i follicoli tiroidei, le cellule follicolari e le cellule parafollicolari (cellule C).

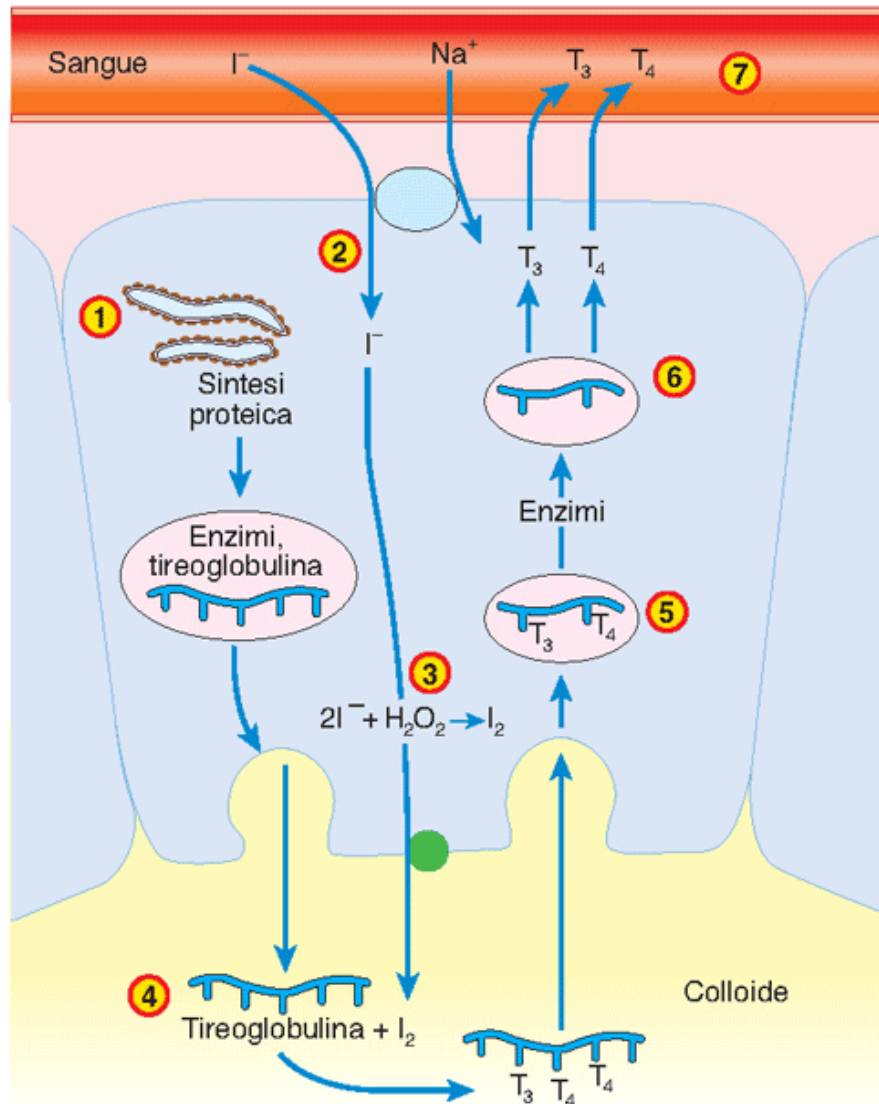
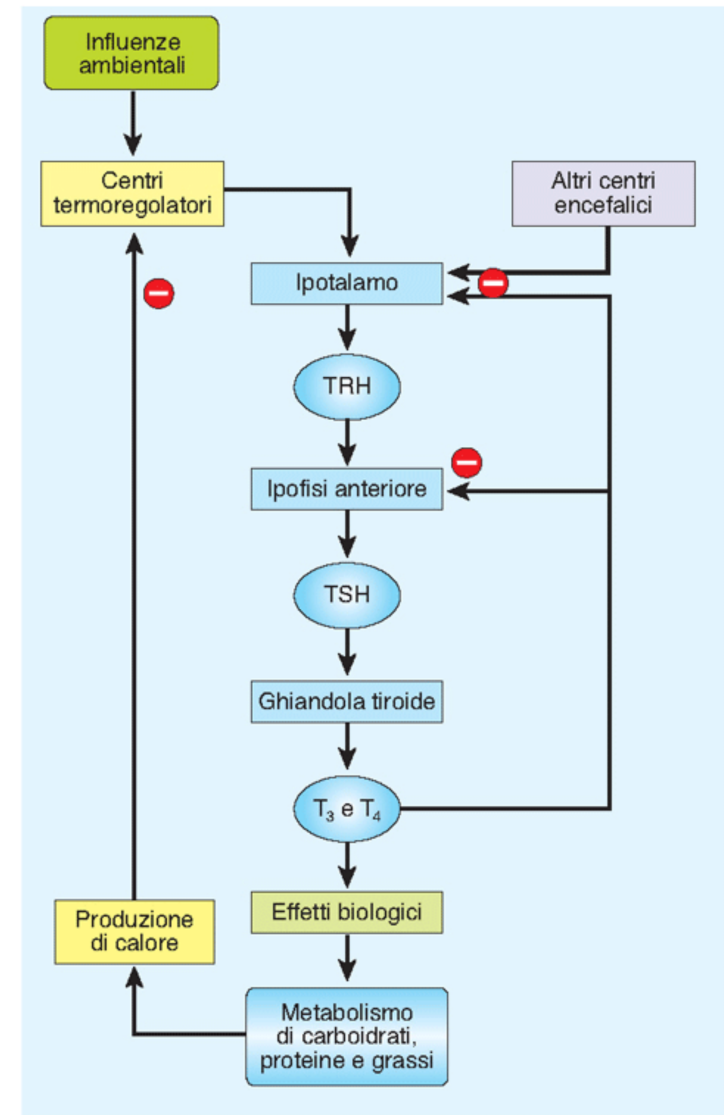


Figura 24.4 L'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide ed i suoi meccanismi di regolazione. Si noti in particolare il meccanismo di feedback negativo con il quale gli ormoni tiroidei inibiscono la secrezione del TRH ipotalamico e del TSH ipofisario. Il segno - sta per inibizione.

Figura 24.2 Localizzazione delle tappe della biosintesi degli ormoni tiroidei nel follicolo tiroideo: (1) sintesi della tireoglobulina (nel citoplasma della cellula follicolare) e trasporto nella colloide; (2) captazione degli ioduri dal sangue; (3) ossidazione degli ioduri; (4) organizzazione dello iodio (lo iodio si fissa ai residui di tirosina a formare gli ormoni tiroidei); (5) ricaptazione della tireoglobulina iodata; (6) separazione delle molecole di T_3 e T_4 dalla tireoglobulina; (7) secrezione di T_3 e T_4 nel sangue.



II PANCREAS

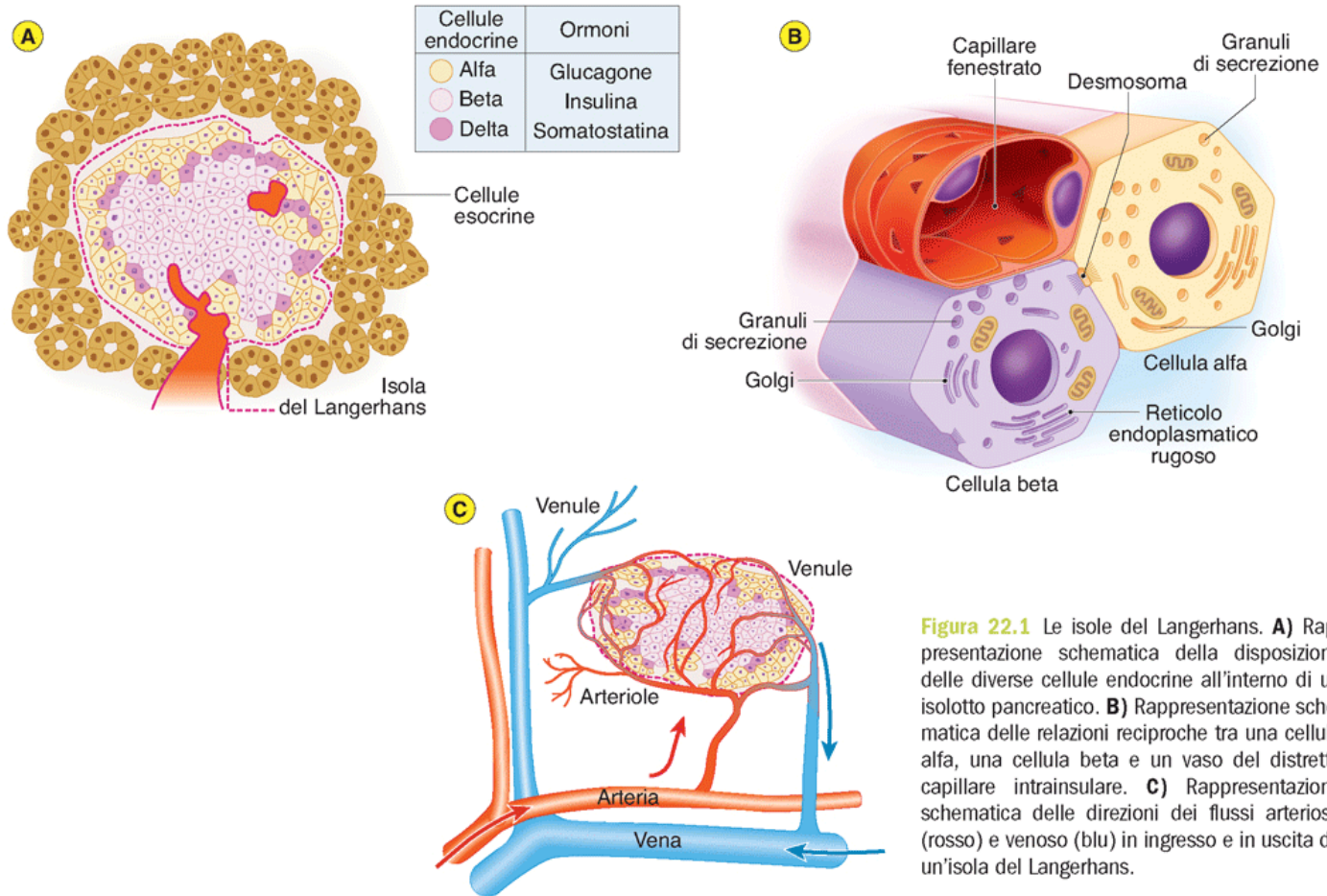


Figura 22.1 Le isole del Langerhans. **A)** Rappresentazione schematica della disposizione delle diverse cellule endocrine all'interno di un isoloitto pancreatico. **B)** Rappresentazione schematica delle relazioni reciproche tra una cellula alfa, una cellula beta e un vaso del distretto capillare intransulare. **C)** Rappresentazione schematica delle direzioni dei flussi arterioso (rosso) e venoso (blu) in ingresso e in uscita da un'isola del Langerhans.

L'INSULINA

Valori di glicemia fisiologici:
70-110 mg dL⁻¹

- Ipoglicemia < 70 mg dL⁻¹
- Iperglicemia > 110 mg dL⁻¹

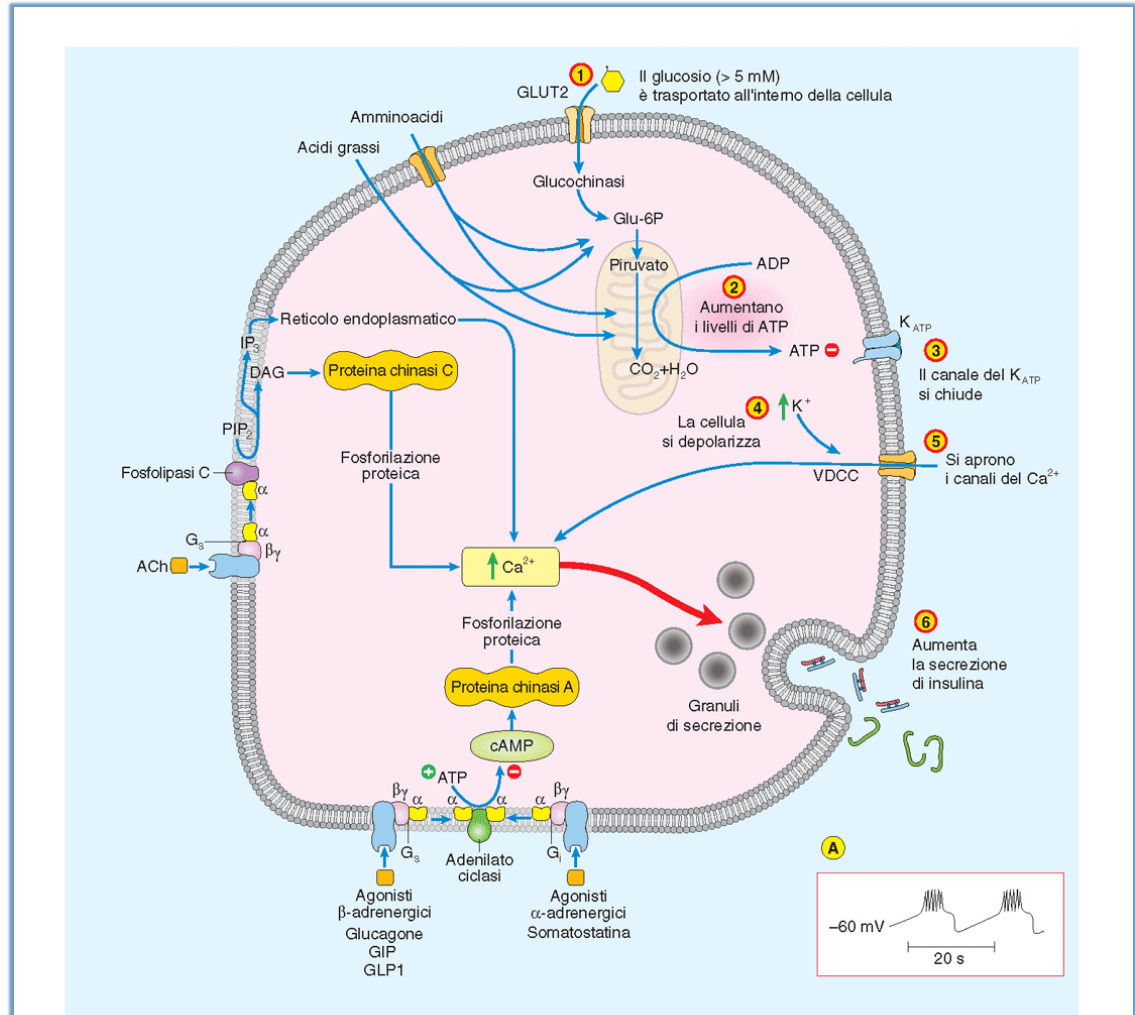


Figura 22.4 Secrezione dell'insulina. L'ingresso di glucosio e il suo utilizzo nella glicolisi aumentano i livelli di ATP che chiudono un canale del potassio ATP-dipendente (K_{ATP}). La depolarizzazione cellulare apre i canali voltaggio-dipendenti del calcio (VDCC). L'aumento della concentrazione intracellulare di calcio attiva il processo di esocitosi. Gli altri modulatori della secrezione cooperano alla variazione del calcio intracellulare disattivando (agonisti alfa-adrenergici, somatostatina) o attivando (agonisti beta-adrenergici, glucagone, GIP, GLP1, acetilcolina) meccanismi di trasduzione del segnale. **A** Variazioni del potenziale di membrana durante l'attività secretiva della cellula beta. Per un approfondimento del meccanismo cellulare alla base dell'accoppiamento tra aumento della glicemia e secrezione insulinica si veda la scheda seguente.

Tabella 22.1 Principali modulatori della secrezione insulinica e relativo meccanismo d'azione.

Stimolatori	Meccanismo d'azione	Inibitori	Meccanismo d'azione
Glucosio	Glut2 → glicolisi → ↑ATP → ↓ permeabilità canali K_{ATP} → depolarizzazione → ↑ permeabilità canali del calcio voltaggio-dipendenti → ↑ ingresso calcio → ↑ liberazione di insulina	Somatostatina	Recettore accoppiato a proteine G inibitorie → inibizione del segnale mediato da PKA → ↓ liberazione di insulina
Aminoacidi (Arg, Gli, Ala) e acidi grassi	Trasportatori specifici → metabolismo → ↑ ATP → come il glucosio (azione sinergica)	Catecolamine	Recettore α_2 adrenergico accoppiato a proteine G inibitorie → inibizione del segnale mediato da PKA → ↓ liberazione di insulina
Incretine (GIP, GLP1)	Recettore accoppiato a proteine G stimolatorie → ↑ cAMP → attivazione PKA → ↑ calcio intracellulare → ↑ liberazione di insulina (azione sinergica con glucosio)	Diminuzione della glicemia	Sia per azione diretta, sia per attivazione della secrezione degli ormoni iperglicemizzanti
Acetilcolina	Recettore muscarinico → PLC → ↑ calcio intracellulare → ↑ liberazione di insulina (azione sinergica con glucosio)	Digiuno, esercizio fisico	Azione mediata dalla diminuzione della glicemia
Catecolamine	Recettore beta adrenergico accoppiato a proteine G stimolatorie → ↑ cAMP → attivazione PKA → ↑ calcio intracellulare → ↑ liberazione di insulina (azione sinergica con glucosio)		
Glucagone	Recettore accoppiato a proteine G stimolatorie → ↑ cAMP → attivazione PKA → ↑ calcio intracellulare → ↑ liberazione di insulina (azione sinergica con glucosio)		

I TARGET DELL'INSULINA SONO I MUSCOLI SCHELETRICI, IL FEGATO E IL TESSUTO ADIPOSO

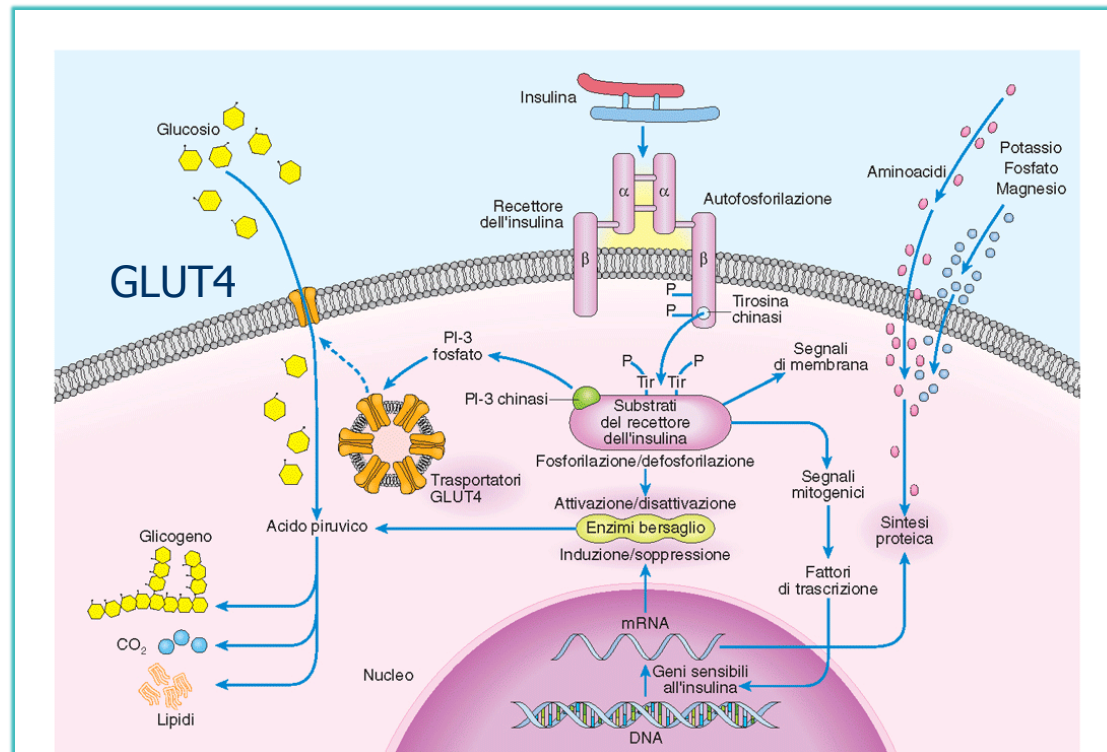


Figura 22.5 Meccanismo d'azione dell'insulina sui tessuti bersaglio. Il legame dell'insulina alle subunità alfa del recettore causa l'autofosforilazione delle subunità beta. A seconda della cellula bersaglio, il recettore attivato è in grado di fosforilare in tirosina substrati differenti che a loro volta iniziano una cascata di fosforilazioni in serina/treonina di proteine cellulari ed enzimi determinando: la traslocazione delle vescicole contenenti i GLUT4 (PI-3 chinasi) nel muscolo e nel tessuto adiposo; l'attivazione/disattivazione di numerosi enzimi del metabolismo glucidico, proteico e lipidico; l'attivazione di proteine coinvolte nella proliferazione cellulare. Viene inoltre attivata la trascrizione genica di numerose proteine ed enzimi cellulari e viene facilitato l'ingresso nella cellula di aminoacidi e ioni.

IL GLUCAGONE

Tabella 22.2 Principali modulatori della secrezione di glucagone e relativo meccanismo d'azione.

Stimolatori	Meccanismo d'azione	Inibitori	Meccanismo d'azione
Ipoglicemia	<i>Azione indiretta:</i> diminuzione della secrezione di insulina e attivazione del sistema ortosimpatico <i>Azione diretta:</i> GLUT1 → glicolisi → ↑ ATP → ↓ permeabilità canali K_{ATP} → depolarizzazione → ↑ permeabilità canali voltaggio-dipendenti del Na^+ TTX-sensibili e del Ca^{2+} tipo N → ↑ ingresso Ca^{2+} → ↑ liberazione di glucagone	Normo/iperglicemia	GLUT1 → glicolisi → ↑↑ ATP → ↓↓ permeabilità canali K_{ATP} → eccessiva depolarizzazione → minore o mancata apertura dei canali del Na^+ TTX-sensibili e del Ca^{2+} tipo N → ↓ o blocco liberazione di glucagone
Aminoacidi (soprattutto quelli neoglucogenetici)	Meccanismo non chiarito	Insulina	Raggiunge in elevata quantità le cellule alfa → interagisce con recettore insulinico → traslocazione di recettori $GABA_A$ sulla membrana → aumento dell'azione del $GABA$
Incretine	Possibili ormoni gastrointestinali coinvolti: CCK e gastrina	$GABA$ (co-secreto con insulina)	Attivazione del recettore $GABA_A$ → ↑ ingresso Cl^- → iperpolarizzazione → ↓ liberazione di glucagone
Acetilcolina	Azione mediata dall'attivazione del recettore muscarinico	Somatostatina	Recettore accoppiato a proteine G inibitorie → blocco del segnale mediato da PKC → ↓ liberazione di glucagone
Catecolammine	Azione mediata dall'attivazione del recettore beta adrenergico	Zinco (co-secreto con insulina)	Iperpolarizzazione per azione diretta sui canali K_{ATP} (aumento della permeabilità, dimostrata nei roditori, ma non ancora nell'uomo)
Esercizio fisico, infezioni, stress	Effetto mediato probabilmente dall'attivazione del sistema ortosimpatico		

Tabella 22.3 Principali effetti di insulina e glucagone sul metabolismo glucidico, proteico e lipidico.

	Insulina	Glucagone
Glicemia	Diminuzione	Aumento
Diffusione del glucosio nelle cellule muscolari e adipose	Aumento	
Degradazione del glucosio	Aumento	Diminuzione
Gluconeogenesi	Diminuzione	Aumento
Glicogenolisi	Diminuzione	Aumento
Glicogenosintesi	Aumento	Diminuzione
Sintesi proteica	Aumento	Diminuzione
Catabolismo proteico	Diminuzione	Aumento
Produzione epatica di urea	Diminuzione	Aumento
Lipogenesi	Aumento	Diminuzione
Lipolisi	Diminuzione	Aumento
Produzione di corpi chetonici	Diminuzione	Aumento