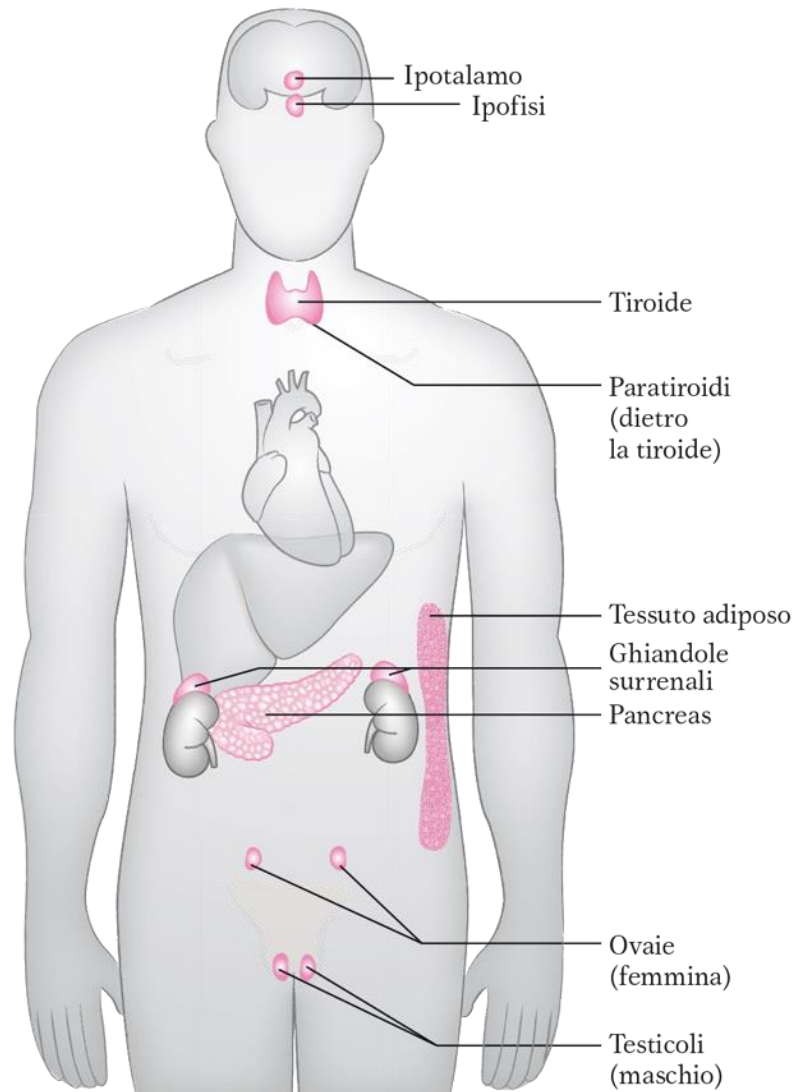


**ORMONI**

# LE PRINCIPALI ghiANDOLE ENDOCRINE



# ORMONI

Messaggero chimico secreto in tracce da un tipo di tessuto e trasportato dal sangue ad un tessuto bersaglio per causare modificazioni nelle attività cellulari (**ORMONE ENDOCRINO**). Servono a coordinare le attività metaboliche di molti tessuti e organi. Tutti i processi che avvengono negli organismi complessi sono regolati dagli ormoni.

**PARACRINO:** viene rilasciato nello spazio extracellulare da una cellula e ha come bersaglio cellule vicine

**AUTOCRINO:** viene rilasciato nello spazio extracellulare da una cellula e produce il suo effetto sulla stessa cellula legandosi a recettori sulla sua superficie

# CARATTERISTICHE GENERALI

1) 3 classi:

- peptidi: Tutti ormoni dell'ipotalamo, dell'ipofisi, insulina e glucagone
- ammine: adrenalina della midollare del surrene e ormoni tiroidei
- steroidi: ormoni della corteccia surrenale, androgeni ed estrogeni.

2) alcuni ormoni peptidici vengono prodotti come precursori inattivi chiamati pro-ormoni. Contengono catene polipeptidiche più lunghe dell'ormone attivo. Vengono trasformati nei corrispondenti ormoni attivi per rimozione enzimatica di parte della catena. Es: insulina e glucagone.

3) funzionano in concentrazioni molto basse. Sono presenti nel sangue in condizioni basali nell'ordine delle micromoli. Quando viene stimolata la secrezione di un dato ormone, la sua concentrazione aumenta anche di qualche ordine di grandezza. Quando la secrezione cessa, la concentrazione ritorna rapidamente ai valori basali. Hanno vita breve nel sangue, di pochi minuti.

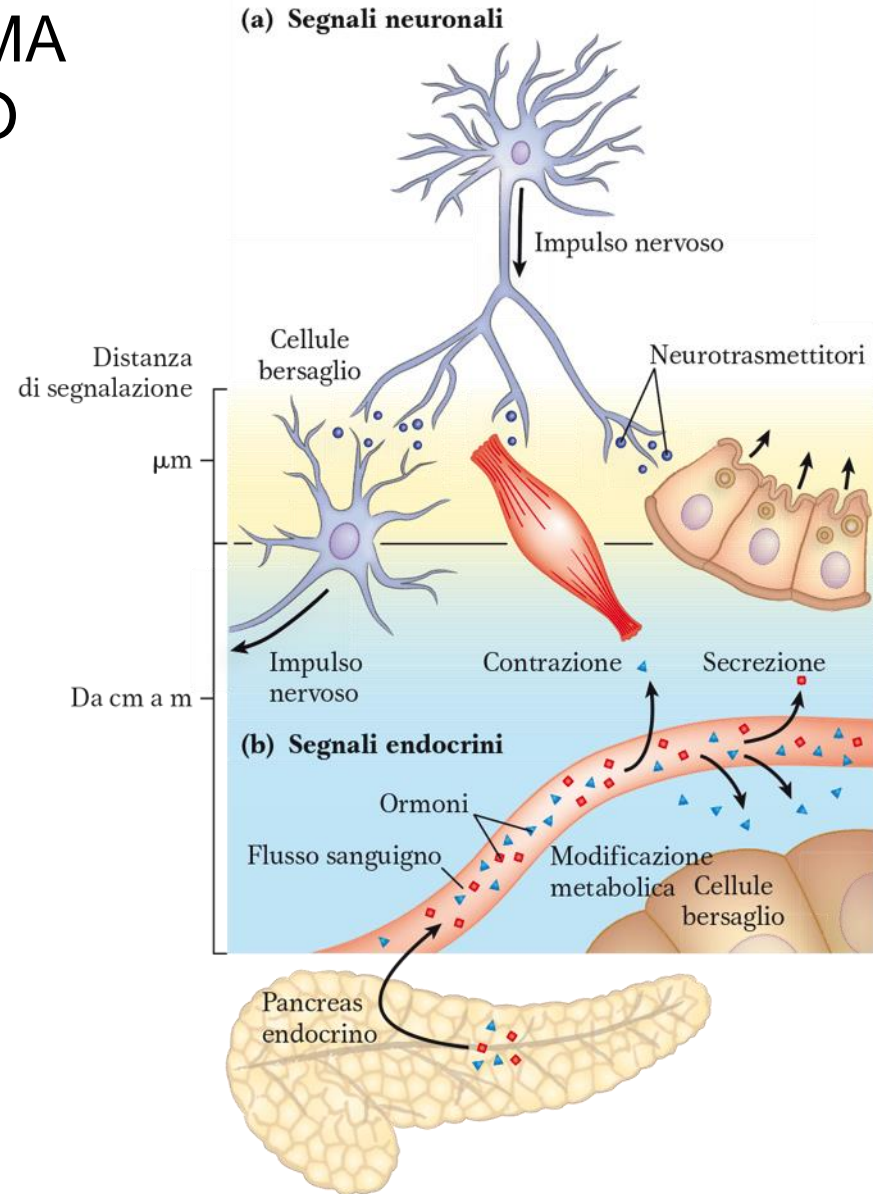
4) alcuni ormoni scatenano risposte immediate (adrenalina), altri risposte più lente, dopo ore o giorni (ormoni tiroidei, estrogeni). Queste differenze corrispondono a differenze nella modalità di azione.

5) ormoni si legano a recettori specifici sulle cellule bersaglio, o dentro le cellule. I recettori per gli ormoni idrosolubili si trovano sulla superficie esterna delle cellule bersaglio. I recettori per gli ormoni steroidei (liposolubili) si trovano nel citosol o nel nucleo cellulare.

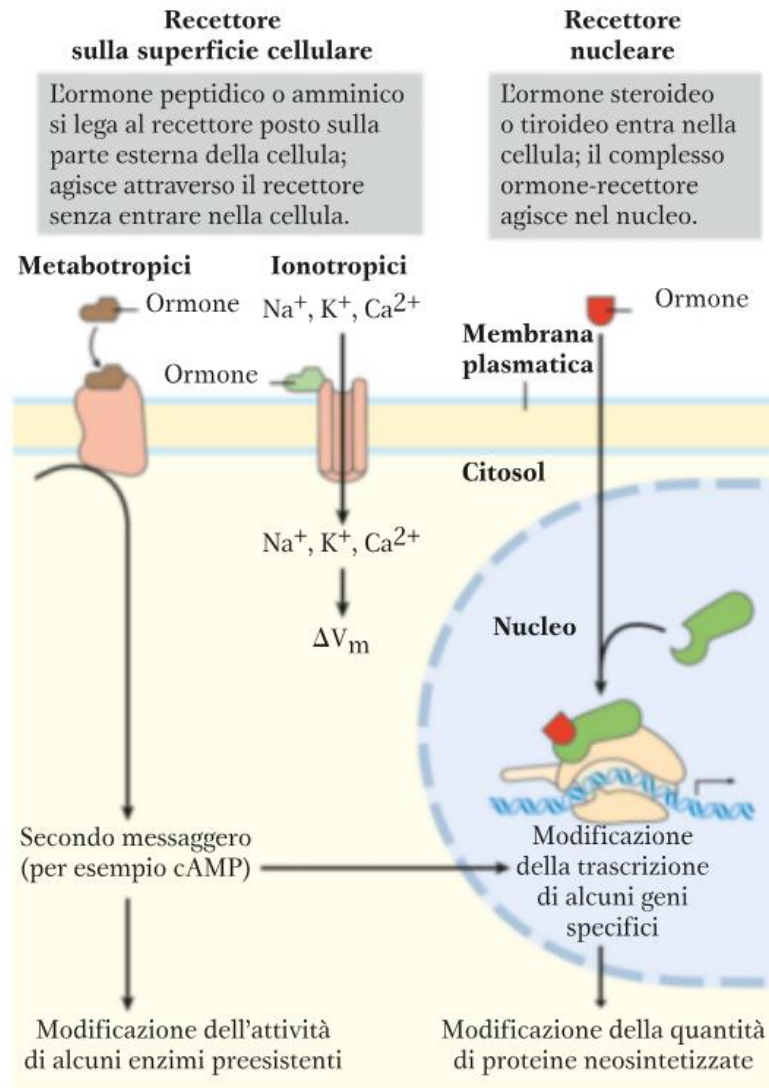
6) Quando il recettore lega l'ormone, causa la formazione o la liberazione di una molecola messaggero intracellulare chiamata secondo messaggero. Esso può regolare un'azione enzimatica specifica o attivare l'espressione di geni.

# TRASMISSIONE DEL SEGNALE A OPERA DEL SISTEMA NEUROENDOCRINO

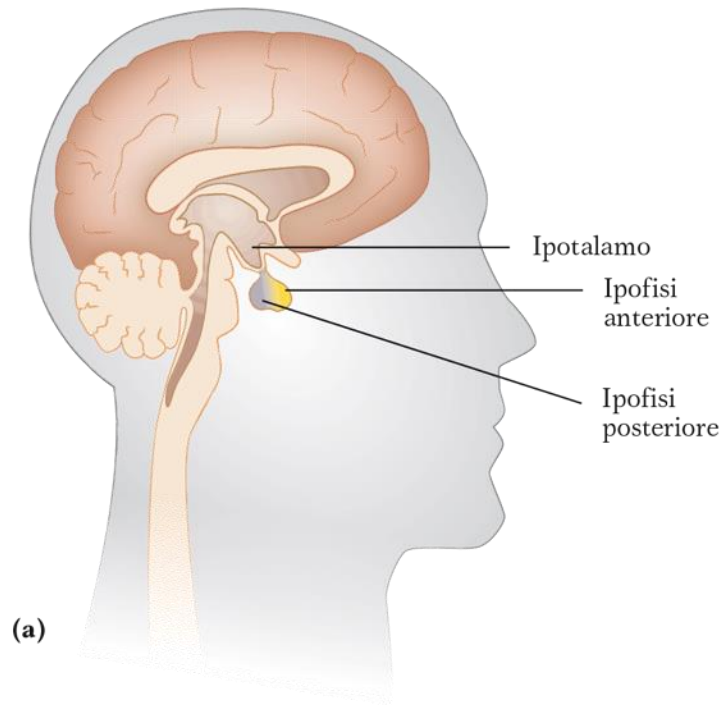
La coordinazione del metabolismo nei diversi organi avviene mediante il sistema neuroendocrino. Le cellule percepiscono le modificazioni nell'ambiente che circonda l'organismo, rispondono con la secrezione di un messaggero chimico extracellulare che va a un'altra cellula, si lega a un recettore specifico e innesca una modificazione chimica. I messaggeri chimici trasferiscono le informazioni per distanze brevi o lunghe. Questi due segnali chimici utilizzano meccanismi simili.



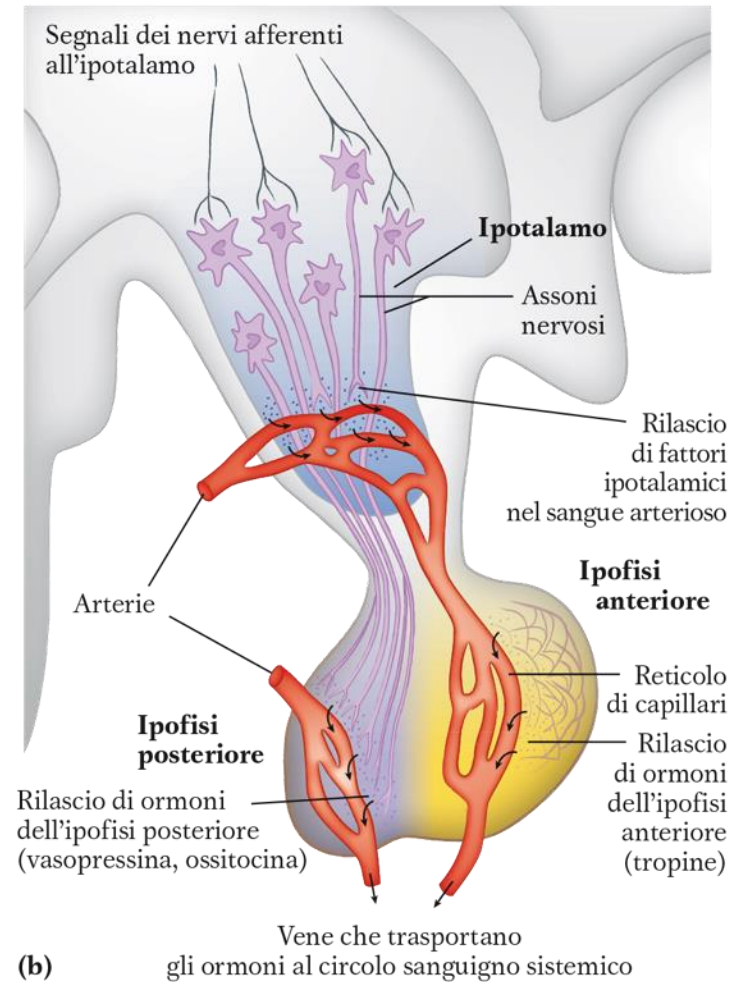
# MECCANISMI GENERALE D'AZIONE DEGLI ORMONI



# IPOITALAMO



L'ipotalamo è il centro di coordinazione del sistema endocrino: riceve e integra messaggi provenienti dal sistema nervoso centrale. Produce ormoni regolatori.





## ORMONI IPOTALAMICI

peptidi corti, 3-15 residui amminoacidici. Sintetizzati in quantità molto piccole. Non passano nel sangue, ma vanno all'ipofisi tramite vasi speciali.

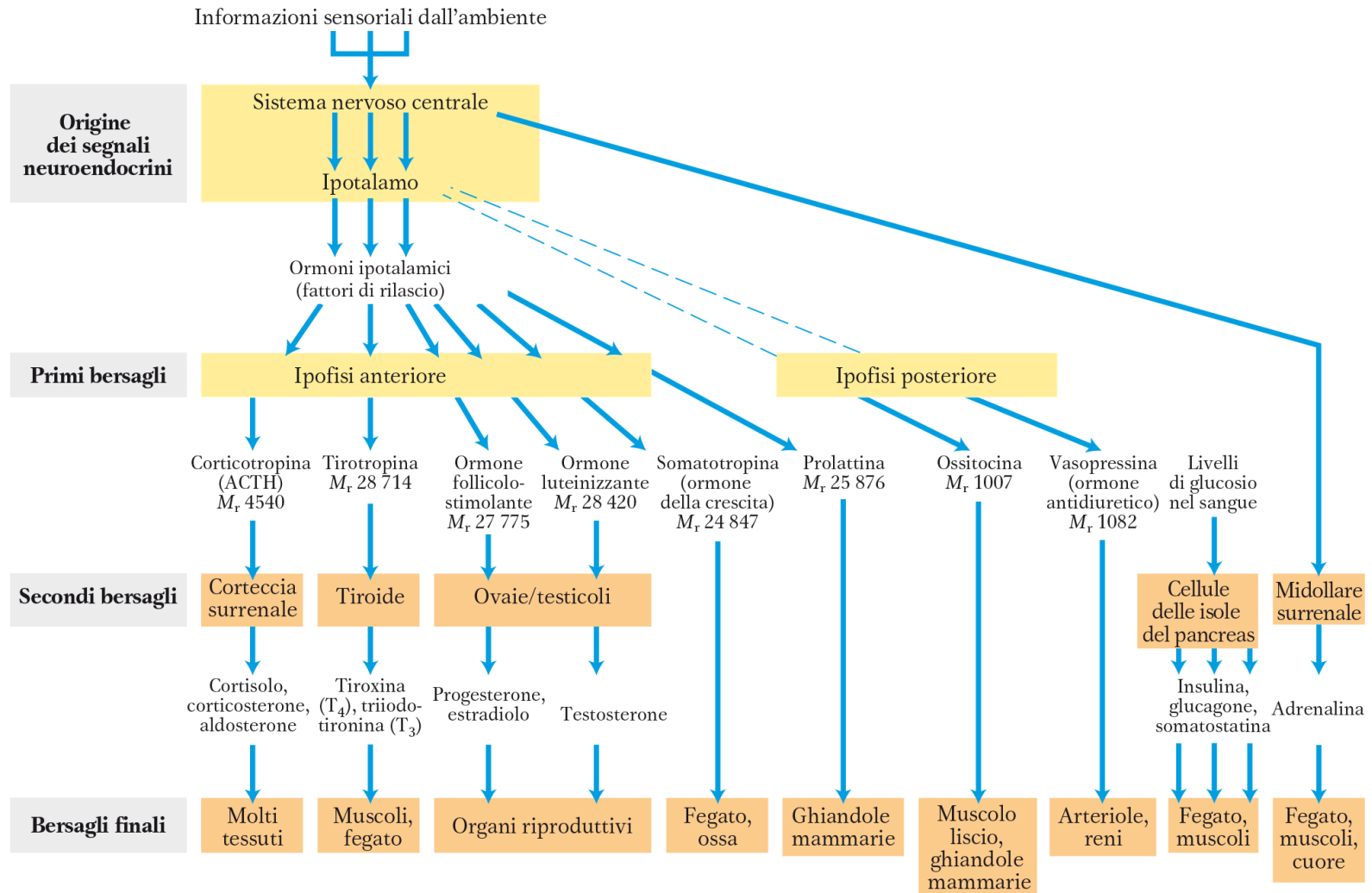
ipofisi anteriore: produce ormoni peptidici lunghi. Ormoni tropici o tropine. Es: corticotropina stimola la corteccia surrenale.

ipofisi posteriore: sono conservati 2 ormoni peptidici (9 aa) sintetizzati nell'ipotalamo.

Ossitocina: agisce sui muscoli lisci, specialmente sull'utero

Vasopressina: aumenta pressione sanguigna e il riassorbimento renale di acqua.

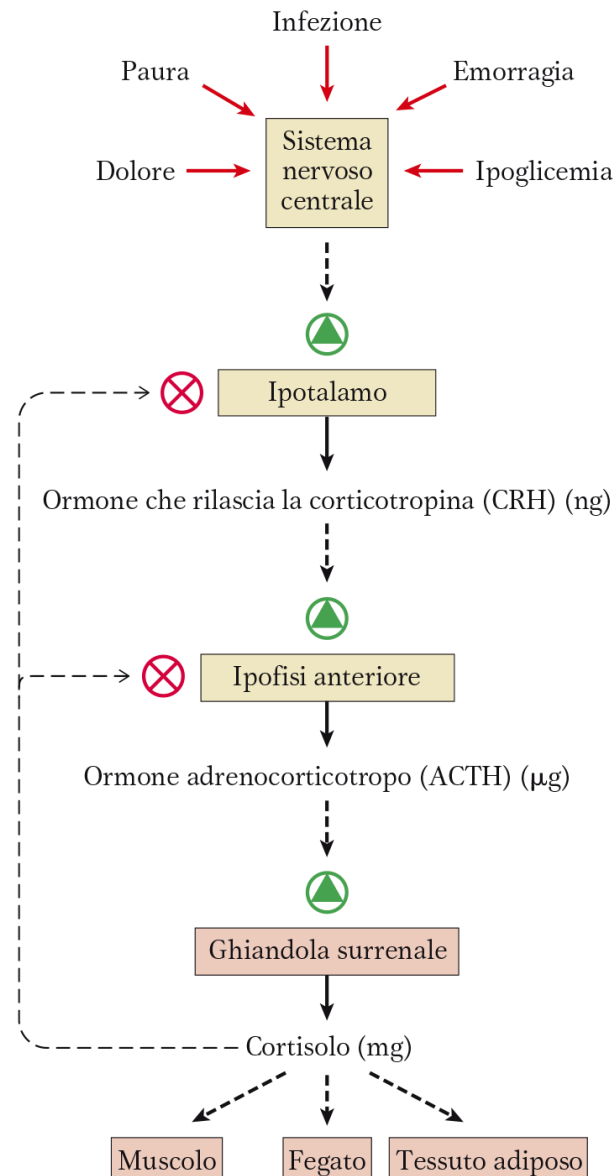
# I PRINCIPALI SISTEMI ENDOCRINI E I LORO TESSUTI BERSAGLIO



# AMPLIFICAZIONE DEL SEGNALE

Cascata di rilascio di ormoni in seguito all'arrivo di un segnale del SNC all'ipotalamo

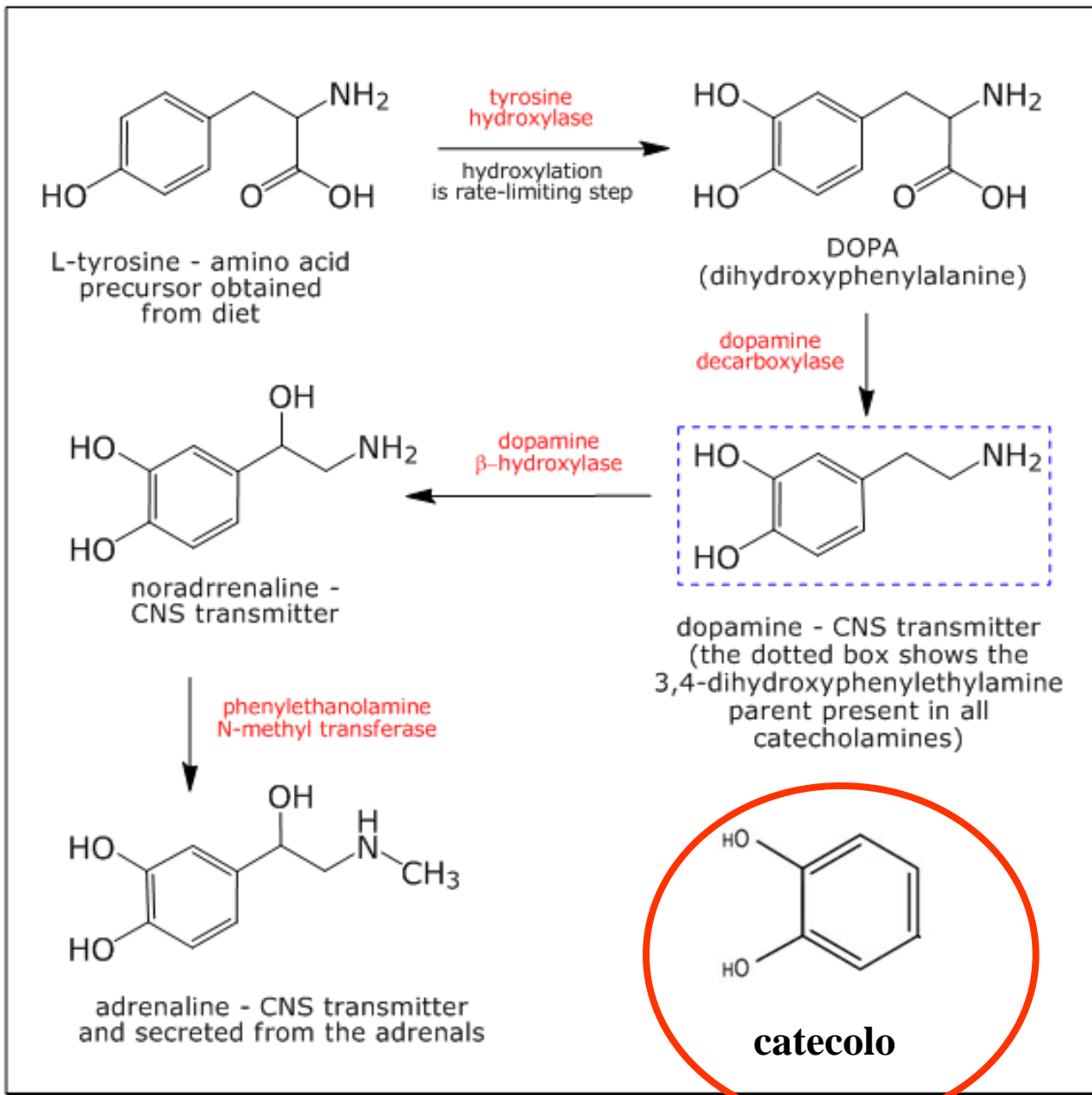
(le frecce continue indicano la produzione e il rilascio dell'ormone; le frecce tratteggiate indicano l'azione dell'ormone sui tessuti bersaglio)



## ORMONI DELLA MIDOLLARE DEL SURRENE

Ormoni amminici: adrenalina, noradrenalina e dopamina (neurotrasmettitore) (catecolammine). Ammine solubili derivate dalla tirosina.

L'adrenalina viene immagazzinata nelle vescicole cromaffini delle cellule della midollare. Quando un animale si trova in una situazione di stress che richiede un aumento dell'attività dell'organismo (combattimento o fuga), i segnali neuronali che partono dal cervello causano il rilascio di adrenalina e noradrenalina dalla midollare del surrene.



# EFFETTI DEL RILASCIO DI ADRENALINA

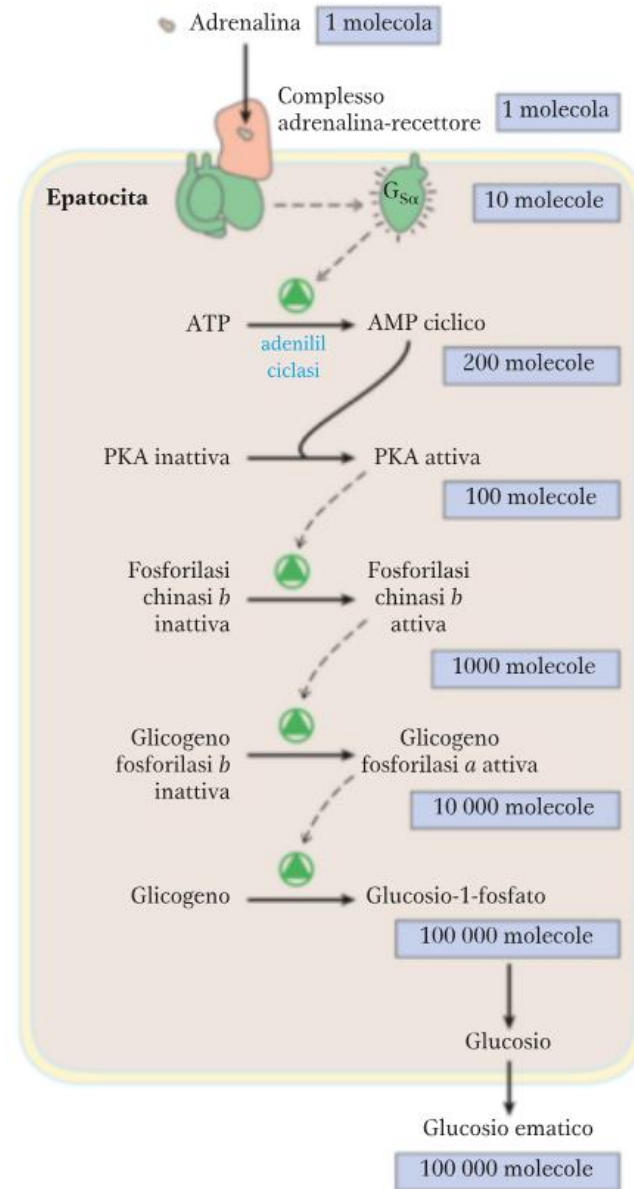
concentrazione aumenta anche di 1000X  
adrenalina prepara a situazioni di emergenza

**TABELLA 23.7** Effetti fisiologici e metabolici dell'adrenalina: preparazione all'azione

| Effetti immediati                                     | Effetti complessivi  |
|---|--|
| <b>Effetti fisiologici</b>                            |  |
| ↑ Frequenza cardiaca                                  | } Aumento del trasporto di O <sub>2</sub> ai tessuti (muscolo)       |
| ↑ Pressione del sangue                                |  |
| ↑ Dilatazione delle vie respiratorie                  |  |
| <b>Effetti metabolici</b>                             |  |
| ↑ Demolizione del glicogeno (muscolo, fegato)         | } Aumento della quantità di glucosio da utilizzare a fini energetici |
| ↓ Sintesi del glicogeno (muscolo, fegato)             |  |
| ↑ Gluconeogenesi (fegato)                             |  |
| ↑ Glicolisi (muscolo)                                 | Aumento della produzione di ATP nel muscolo                          |
| ↑ Mobilizzazione degli acidi grassi (tessuto adiposo) | Aumento della disponibilità di acidi grassi da ossidare              |
| ↑ Secrezione di glucagone                             | } Aumento degli effetti metabolici dell'adrenalina                   |
| ↓ Secrezione di insulina                              |  |

\* La noradrenalina ha un'attività più specifica a livello circolatorio

# CASCATA ENZIMATICA ATTIVATA DALL'ADRENALINA



Agisce principalmente sul muscolo, sul tessuto adiposo e sul fegato, per mezzo del secondo messaggero cAMP.

1) Attiva la glicogeno fosforilasi e inattiva la glicogeno sintasi, stimolando la conversione del **glicogeno epatico** in glucosio libero, da utilizzare per il lavoro muscolare anaerobio.

2) Promuove la demolizione anaerobica del glicogeno a lattato nel muscolo, mediante aumento della concentrazione di Fru 2,6 bisfosfato.

3) Stimola la mobilizzazione dei grassi nel tessuto adiposo, attivando la triacilglicerolo lipasi.

4) Stimola la secrezione di glucagone e inibisce quella di insulina, rinforzando l'effetto sulla mobilizzazione dei combustibili.

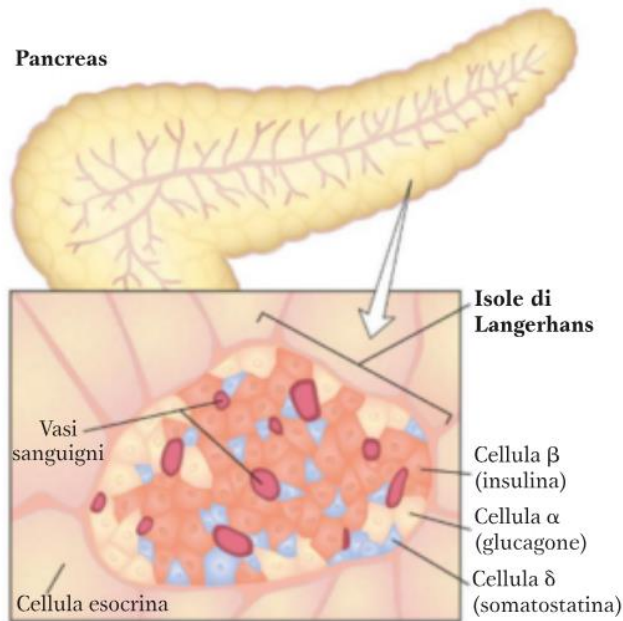


**Quando termina lo stato di emergenza**, termina la secrezione di adrenalina, diminuisce la concentrazione ematica e viene distrutta nel fegato. Con i recettori vuoti, l'adenilato ciclasasi torna alla sua forma inattiva e cAMP non viene più formato. Il rimanente cAMP viene trasformato dalla fosfodiesterasi in 5'-AMP.

# PANCREAS

2 funzioni biochimiche principali:

- 1) biosintesi di enzimi della digestione (cellule esocrine)
- 2) biosintesi ormoni: **glucagone e insulina**



**Figura 23.27** Il sistema endocrino del pancreas. Oltre alle cellule esocrine (vedi la Figura 18.3b), che secernono gli enzimi digestivi sotto forma di zimogeni, il pancreas ha anche un tessuto endocrino costituito dalle isole di Langherans. Le isole di Langherans contengono cellule  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\delta$  (note anche come cellule A, B e D), ognuna delle quali secerne uno specifico ormone peptidico.

# EFFETTI METABOLICI DELL'INSULINA E DEL GLUCAGONE

Il fegato, il tessuto adiposo, il muscolo e l'encefalo svolgono un ruolo dominante nel metabolismo energetico. La comunicazione fra essi dipende dal sistema nervoso, dalla disponibilità di sostanze in circolo e dalla variazione del livello degli ormoni plasmatici. L'integrazione del metabolismo energetico è controllata principalmente dall'azione degli ormoni insulina e glucagone, alla quale si aggiunge il ruolo di supporto di adrenalina (prepara a intensa attività), del cortisolo (media la risposta agli stress a lungo termine) e della somatostatina (diminuisce la secrezione di glucagone e insulina). I cambiamenti delle concentrazioni circolanti di questi ormoni permettono l'accumulo di energia quando l'apporto alimentare è abbondante oppure la disponibilità di energia accumulata, durante momenti critici.

# INSULINA

E' un ormone peptidico prodotto dalle cellule beta delle isole di Langerhans (pancreas). I suoi effetti sono di tipo anabolico, favoriscono la sintesi del glicogeno, dei trigliceridi e delle proteine.

E' costituita da 2 catene peptidiche A e B, unite fra loro da ponti disolfuro per un totale di 51 AA.

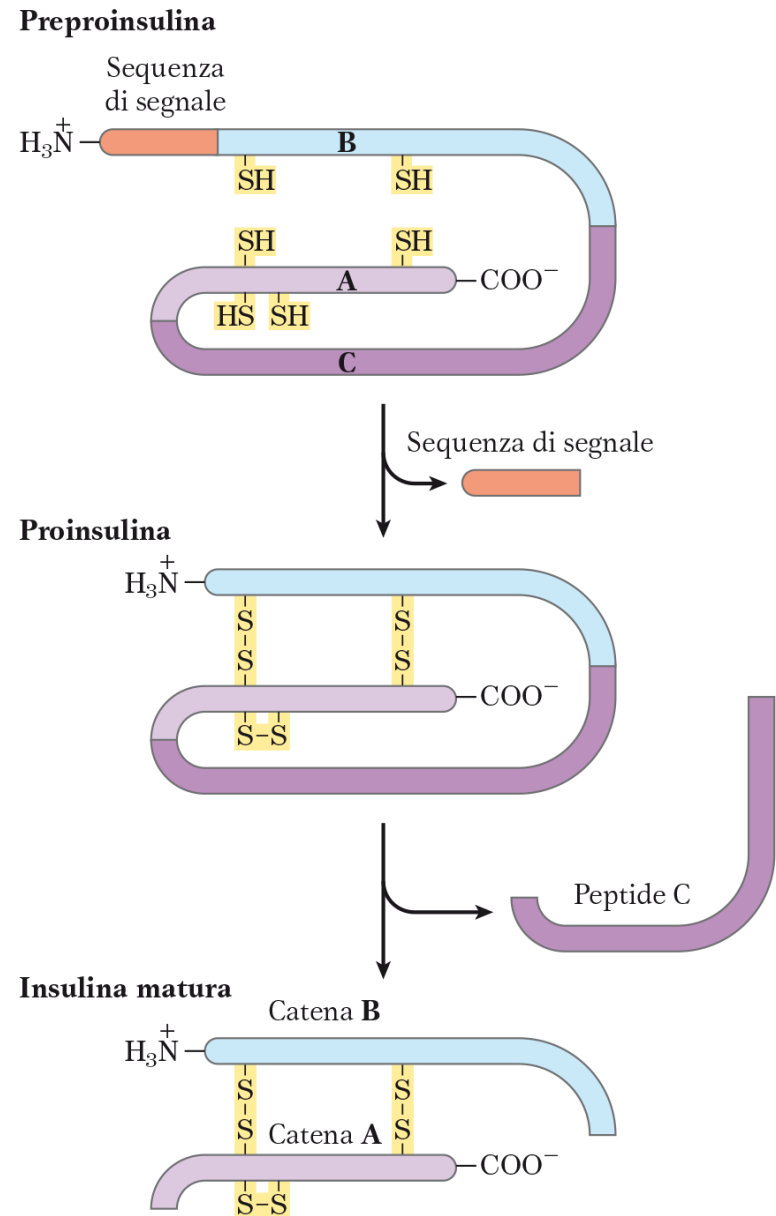
## SINTESI

Viene prodotta partendo da precursori inattivi: pre-proinsulina e proinsulina. Per idrolisi di segmenti peptidici si ottiene poi l'insulina (ormone attivo). L'insulina è conservata in vescicole citoplasmatiche che in seguito ad uno stimolo la liberano mediante esocitosi. Ha un'emivita plasmatica di circa 6 min. La breve durata dell'azione permette la rapida variazione del livello dell'ormone in circolo. E' degradata dall'enzima insulinasasi che si trova nel fegato e nei reni.

**La sequenza segnale dirige ingresso nel RER**

**RER: distacco della sequenza segnale, formazione ponti disolfuro.**

**Nel Golgi conversione nella forma attiva. Conservata nelle vescicole di secrezione. Quando [Glu] $\gg$  viene secreta**



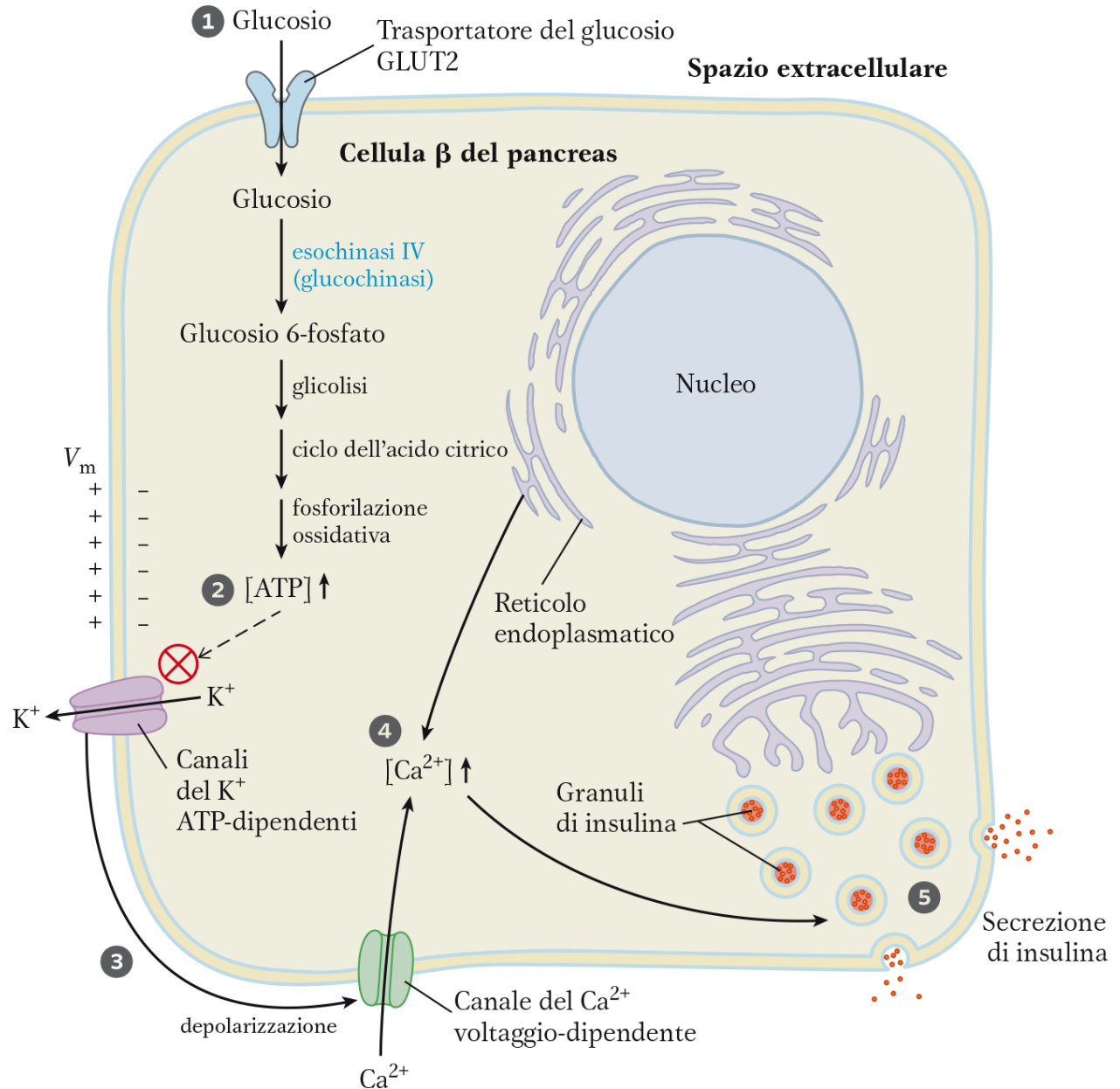
# LA REGOLAZIONE DELLA SECREZIONE DI INSULINA

- 1. La stimolazione della secrezione.** La sua secrezione da parte delle cellule  $\beta$  è coordinata col rilascio di glucagone da parte delle cellule  $\alpha$ . Le quantità relative di questi due ormoni secrete sono regolate in modo che la velocità di produzione epatica di Glc sia pari al suo utilizzo da parte dei tessuti periferici. La sintesi e la secrezione di insulina sono stimolate da:
- a) Il glucosio.** Le cellule  $\beta$  sono i sensori del Glc. L'aumento del livello ematico di Glc fa aumentare la secrezione di insulina.
  - b) Gli amminoacidi.** L'assunzione di proteine fa aumentare il livello plasmatico di AA e questo induce la secrezione di insulina.
  - c) Gli ormoni gastrointestinali.** La secretina, assieme ad altri ormoni, stimola la secrezione di insulina. Questi ormoni si liberano in seguito all'assunzione di cibo. Provocano un aumento anticipato del livello di insulina nella vena porta.

# REGOLAZIONE DELLA SECREZIONE DI INSULINA

Il cervello integra i segnali di rifornimento di richiesta energetica e attraverso i sistemi parasimpatico e simpatico controlla o inibisce il rilascio di insulina

[Glu] ematico  $\ll$  rallenta o blocca il rilascio di insulina



**2. Inibizione della secrezione di insulina.** La sintesi e la secrezione di insulina diminuiscono quando le sostanze nutrienti scarseggiano (viene secreto glucagone in risposta ad una bassa [Glc]) e nei periodi di stress (febbre, infezione).

Questi effetti sono mediati principalmente dall'adrenalina (secreta in risposta ad un trauma, stress, esercizio fisico molto intenso). In queste condizioni la liberazione di adrenalina è controllata principalmente dal sistema nervoso. L'adrenalina provoca una rapida mobilitazione delle riserve energetiche, come glucosio e acidi grassi.



# GLI EFFETTI METABOLICI DELL'INSULINA

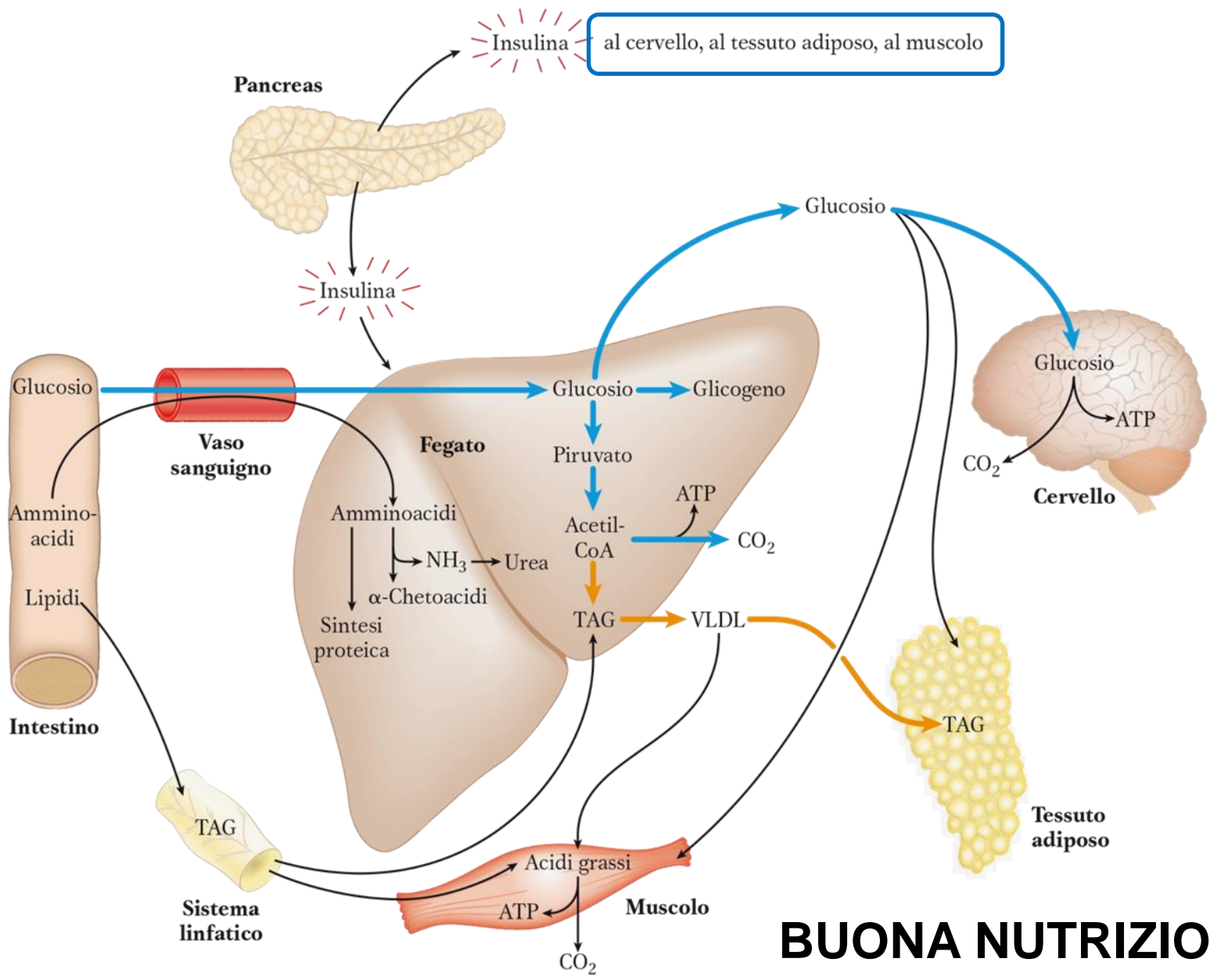
**1. Effetti sul metabolismo dei carboidrati.** Accentuati in tre tessuti: fegato, muscolo e tessuto adiposo.

- **Fegato:** diminuisce la sintesi di Glc, inibendo la gluconeogenesi, e la demolizione del glicogeno.
- **Muscolo e fegato:** aumenta la sintesi del glicogeno.
- **Muscolo e tessuto adiposo:** aumenta l'assunzione di Glc, incrementando il numero di trasportatori del Glc presenti sulla membrana.

**2. Effetti sul metabolismo dei lipidi.** In generale stimola la conservazione dei combustibili metabolici in eccesso sotto forma di grassi.

- **Fegato:** Glc-6-P  $\rightarrow$  Pir  $\rightarrow$  acetil-CoA. L'acetil-CoA che non entra nel ciclo di Krebs viene usato per la sintesi di acidi grassi, che poi sono esportati sotto forma di TAG nelle VLDL al tessuto adiposo.
- **Tessuto adiposo:** arrivano le VLDL e i loro acidi grassi vengono usati per sintetizzare TAG. Aumenta il trasporto del Glc negli adipociti e anche il suo metabolismo. In questo modo le cellule ottengono glicerolo-3-P che serve alla sintesi dei trigliceridi.

**3. Effetti sulla sintesi delle proteine.** Nella maggior parte dei tessuti stimola l'ingresso degli AA e la sintesi delle proteine.



Insulina al cervello, al tessuto adiposo, al muscolo

# BUONA NUTRIZIONE – FEGATO LIPOGENICO

**TABELLA 23.4** Effetti dell'insulina sulla concentrazione di glucosio nel sangue: assunzione di glucosio da parte delle cellule e sua trasformazione in depositi di glicogeno e trigliceridi

| <b>Effetto metabolico</b>                               | <b>Enzima bersaglio</b>                   |
|---|---|
| ↑ Assunzione di glucosio (muscolo, tessuto adiposo)     | ↑ Trasportatore del glucosio (GLUT4)      |
| ↑ Assunzione di glucosio (fegato)                       | ↑ Glucochinasi (aumento dell'espressione) |
| ↑ Sintesi del glicogeno (fegato, muscolo)               | ↑ Glicogeno sintasi                       |
| ↓ Demolizione del glicogeno (fegato, muscolo)           | ↓ Glicogeno fosforilasi                   |
| ↑ Glicolisi, produzione di acetil-CoA (fegato, muscolo) | ↑ PFK-1 (attraverso PFK-2)                |
|   | ↑ Complesso della piruvato deidrogenasi   |
| ↑ Sintesi degli acidi grassi (fegato)                   | ↑ Acetil-CoA carbossilasi                 |
| ↑ Sintesi dei triacilgliceroli (tessuto adiposo)        | ↑ Lipoproteina lipasi                     |

# IL MECCANISMO DI AZIONE DELL'INSULINA

L'insulina si lega a specifici recettori presenti nella membrana plasmatica delle cellule nella maggior parte dei tessuti. Questa è la prima tappa di una serie di reazioni a cascata che producono una varietà di effetti biologici.

- 1. Il recettore dell'insulina.** E' una glicoproteina. Il dominio extracellulare presenta il sito di legame per l'insulina, mentre quello citosolico ha attività tirosin chinasi.
- 2. Trasduzione del segnale.** Il legame dell'insulina al recettore produce un cambiamento di conformazione che viene trasferito al dominio citosolico. Ne consegue una autofosforilazione di sei residui di tirosina, processo che dà inizio a una cascata di risposte cellulari, tra cui la fosforilazione delle proteine substrato del recettore dell'insulina (IRS) e di altre proteine bersaglio. Gli effetti dell'insulina si interrompono in seguito a defosforilazione del recettore.

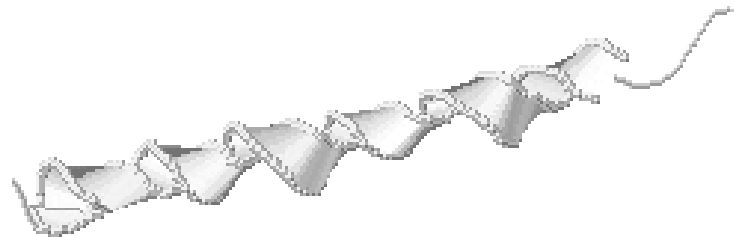
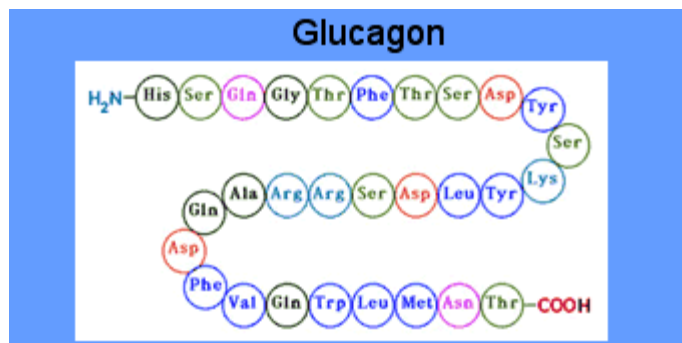
**3. Gli effetti dell'insulina sulle membrane.** In alcuni tessuti il trasporto di Glc aumenta perché l'insulina promuove il reclutamento di trasportatori del Glc insulina sensibili da una riserva che si trova all'interno di vescicole citoplasmatiche. (Il fegato e gli eritrociti NON necessitano di insulina per assumere Glc).

**4. La regolazione dei recettori.** Il numero dei recettori per l'insulina può diminuire per diminuita sintesi o per aumentata demolizione o per internalizzazione. Questa variazione costituisce il più importante fattore di controllo della sensibilità delle cellule all'insulina. Insulino-resistenza: causata da una diminuzione del numero di recettori.

**5. I tempi delle risposte all'insulina.** La risposta più immediata al legame insulina-recettore è un aumento del trasporto di Glc negli adipociti e nel muscolo scheletrico (in pochi sec). In molte cellule la modificazione delle attività enzimatiche si verifica entro qualche minuto o qualche ora. L'insulina induce anche un aumento degli enzimi glucochinasi, fosfofruttochinasi e piruvato chinasi, cambiamento che richiede tempi un po' più lunghi.

# IL GLUCAGONE

E' un ormone polipeptidico secreto dalle cellule  $\alpha$  delle isole di Langerhans del pancreas. Il glucagone assieme all'adrenalina, al cortisolo e all'ormone della crescita contrasta molte delle azioni dell'insulina. Il glucagone mantiene costante il livello ematico del Glc attivando la glicogenolisi epatica e la gluconeogenesi. E' un polipeptide a catena singola formato da 29 AA. Ha due precursori biosintetici inattivi: preproglucagone e proglucagone, che poi sono convertiti nell'ormone vero e proprio mediante proteolisi selettiva.

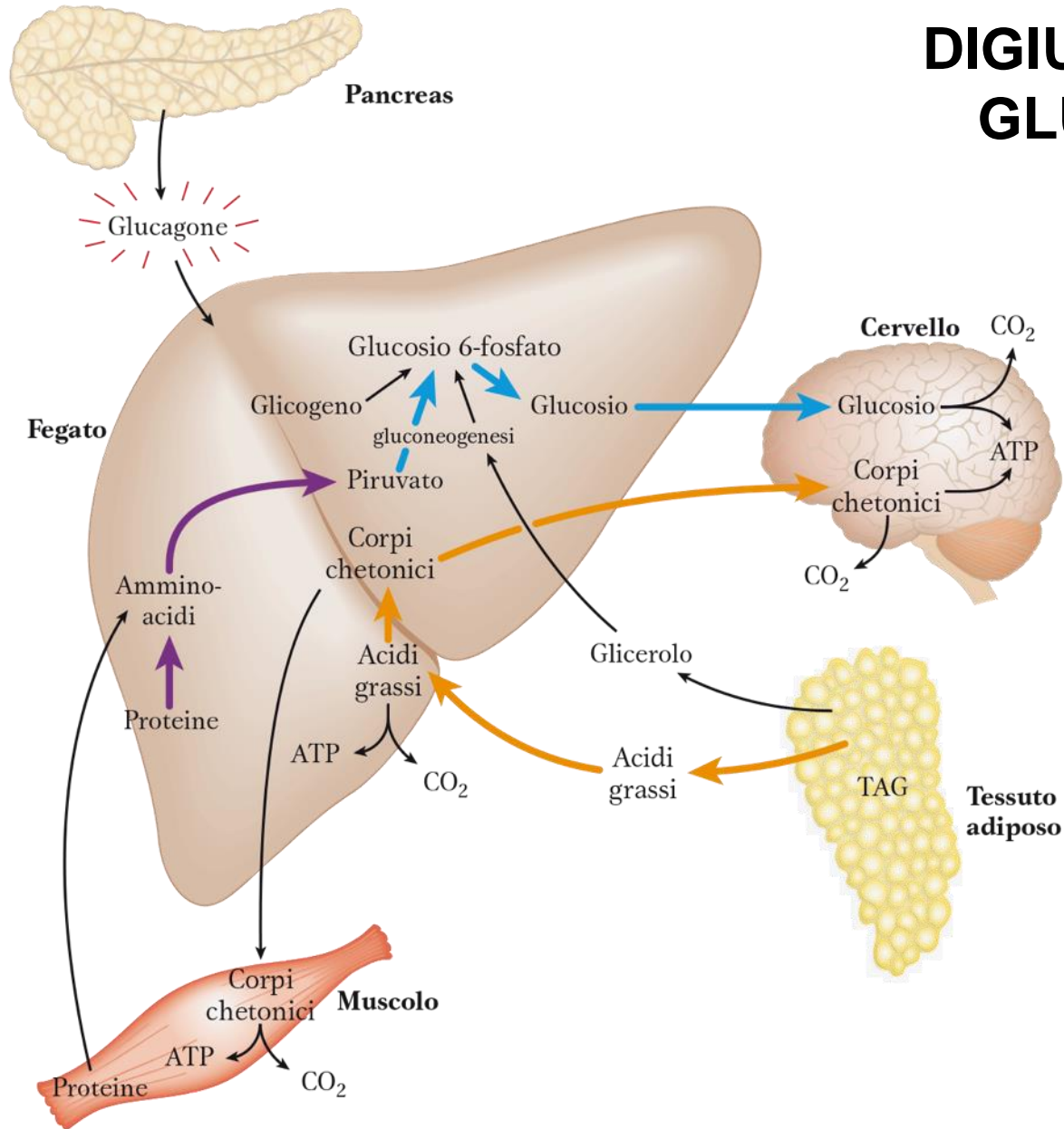


# LA STIMOLAZIONE DELLA SECREZIONE DI GLUCAGONE

- 1. Un basso livello ematico di glucosio.** Avviene per esempio durante il digiuno notturno o quello prolungato
- 2. Gli amminoacidi.** Gli AA che derivano da un pasto ricco di proteine stimolano la liberazione sia di insulina che di glucagone. Quest'ultimo impedisce l'ipoglicemia che si avrebbe in seguito alla secrezione di insulina dopo un pasto proteico.
- 3. L'adrenalina.** Adrenalina e noradrenalina stimolano il rilascio di glucagone. Quindi durante periodi di stress o in seguito a traumi, un elevato livello di adrenalina si può sovrapporre agli effetti dei substrati circolanti sulle cellule  $\alpha$ . In simili situazioni, indipendentemente dal livello ematico di Glc, il livello di glucagone resta elevato, anticipando l'aumento del consumo di Glc.



# DIGIUNO – FEGATO GLUCOGENICO



# L'INIBIZIONE DELLA SECREZIONE DI GLUCAGONE

E' ridotta da un livello ematico elevato di Glc e dall'insulina (entrambi aumentano dopo un pasto ricco in carboidrati).

## GLI EFFETTI METABOLICI DEL GLUCAGONE

- 1. Effetti sul metabolismo dei carboidrati.** Aumento della demolizione del glicogeno epatico (non di quello muscolare) e aumento della gluconeogenesi.
- 2. Effetti sul metabolismo dei lipidi.** Favorisce l'ossidazione epatica degli acidi grassi e la successiva formazione di corpi chetonici a partire da acetil-CoA. Nel tessuto adiposo promuove la degradazione dei trigliceridi; gli acidi grassi vengono esportati agli altri tessuti.
- 3. Effetti sul metabolismo delle proteine.** Fa aumentare l'assunzione di AA alle cellule epatiche, che possono essere usati per la gluconeogenesi. Questo porta alla diminuzione del livello plasmatico degli AA.

**TABELLA 23.5** Effetti del glucagone sulla concentrazione di glucosio nel sangue: produzione e rilascio di glucosio da parte del fegato

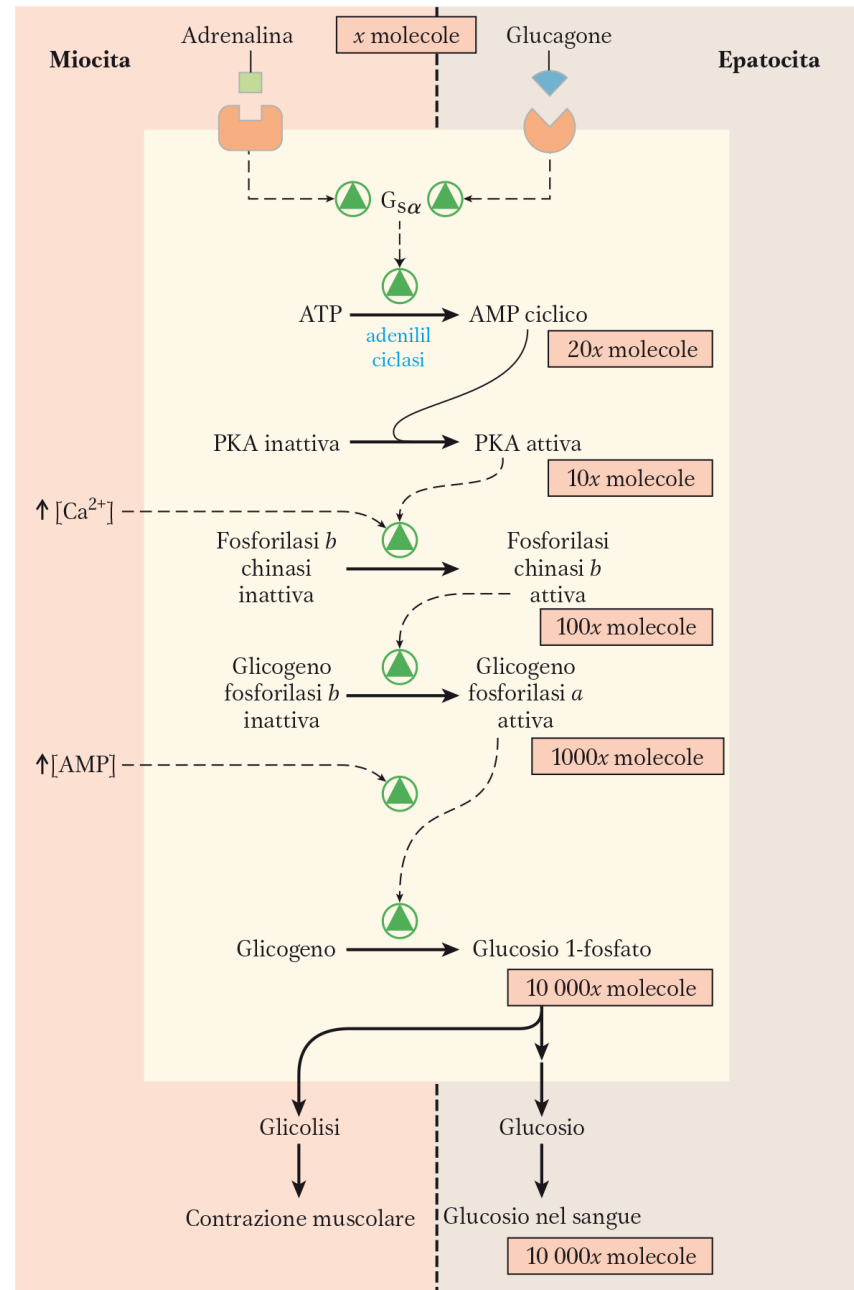
| Effetto metabolico                                    | Effetto sul metabolismo del glucosio   | Enzima bersaglio   |   |          |           |              |   |
|---|--|--|---|----------|-----------|--------------|---|
| ↑ Demolizione del glicogeno (fegato)                  | Glicogeno → glucosio   | ↑ Glicogeno fosforilasi                                    |   |          |           |              |   |
| ↓ Sintesi del glicogeno (fegato)                      | Meno glucosio conservato come glicogeno  | ↓ Glicogeno sintasi  |   |          |           |              |   |
| ↓ Glicolisi (fegato)                                  | Meno glucosio consumato nel fegato   | ↓ PFK-1  |   |          |           |              |   |
| ↑ Gluconeogenesi (fegato)                             | <table style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="padding-right: 5px;">Amminoacidi</td> <td rowspan="3" style="font-size: 2em; vertical-align: middle;">}</td> <td rowspan="3" style="padding-left: 5px;">glucosio</td> </tr> <tr> <td>Glicerolo</td> </tr> <tr> <td>Ossalacetato</td> </tr> </table> | Amminoacidi  | } | glucosio | Glicerolo | Ossalacetato | ↑ FBPasi-2<br>↓ Piruvato chinasi<br>↑ PEP carbossichinasi |
| Amminoacidi   | }  | glucosio   |   |          |           |              |   |
| Glicerolo   |  |  |   |          |           |              |   |
| Ossalacetato  |  |  |   |          |           |              |   |
| ↑ Mobilizzazione degli acidi grassi (tessuto adiposo) | Meno glucosio consumato dal fegato e dal muscolo   | ↑ Lipasi ormone-sensibile<br>↑ PKA (perilipina- <b>P</b> ) |   |          |           |              |   |
| ↑ Chetogenesi   | Fonte energetica alternativa al glucosio nel cervello  | ↓ Acetil-CoA carbossilasi                                  |   |          |           |              |   |

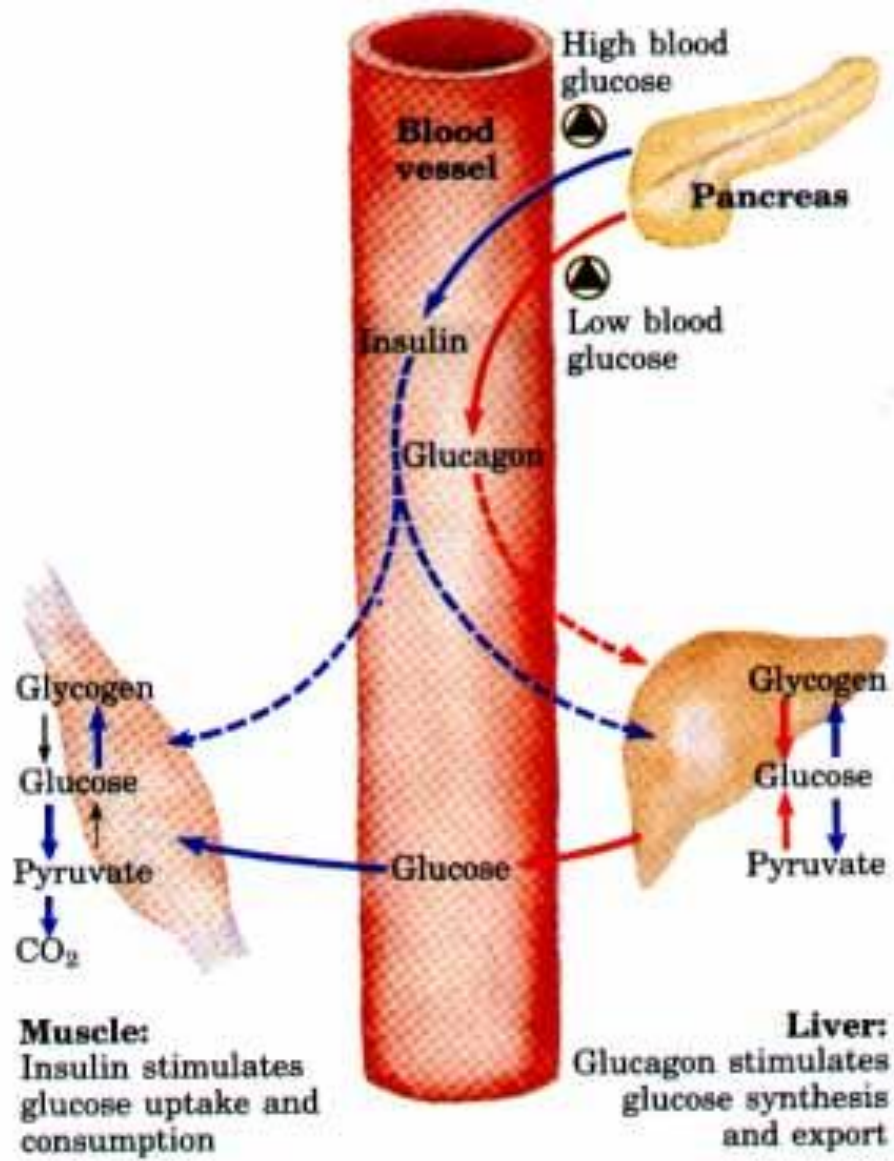
Perilipine: proteine che rivestono le gocce lipidiche negli adipociti, limitando il loro accesso per la degradazione dei trigliceridi.

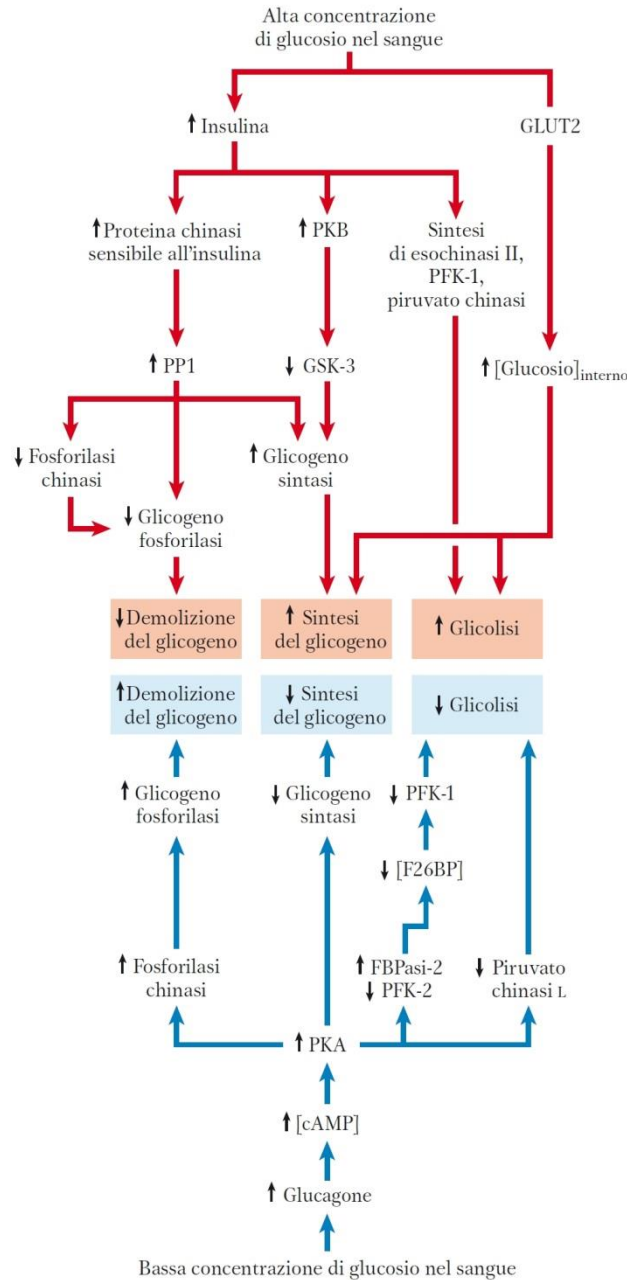
# IL MECCANISMO D'AZIONE DEL GLUCAGONE

Il glucagone si lega a recettori ad alta affinità presenti nella membrana plasmatica degli epatociti (anche degli adipociti). Questo causa l'attivazione della adenilato ciclasi della membrana plasmatica con conseguente aumento di cAMP. Questo secondo messaggero attiva la proteina chinasi cAMP dipendente, portando alla fosforilazione di specifici enzimi e proteine. Il risultato è l'attivazione o l'inibizione di enzimi cruciali per il metabolismo.

# CASCATA ENZIMATICA ATTIVATA DALL'ADRENALINA E DAL GLUCAGONE







## SEGNALI ALLOSTERICI E ORMONALI COORDINANO IL METABOLISMO DEI CARBOIDRATI

**Figura 15.43** Regolazione del metabolismo dei carboidrati nel fegato. Le frecce indicano le relazioni tra le variazioni che esse connettono. Per esempio, una freccia (blu o rossa) da  $\downarrow$  A verso  $\uparrow$  B significa che una diminuzione di A causa un aumento di B. Le frecce rosse collegano eventi determinati da alti livelli di glucosio nel sangue. Le frecce blu collegano eventi indotti da bassi livelli di glucosio nel sangue.

# MUSCOLO

Differisce dal fegato:

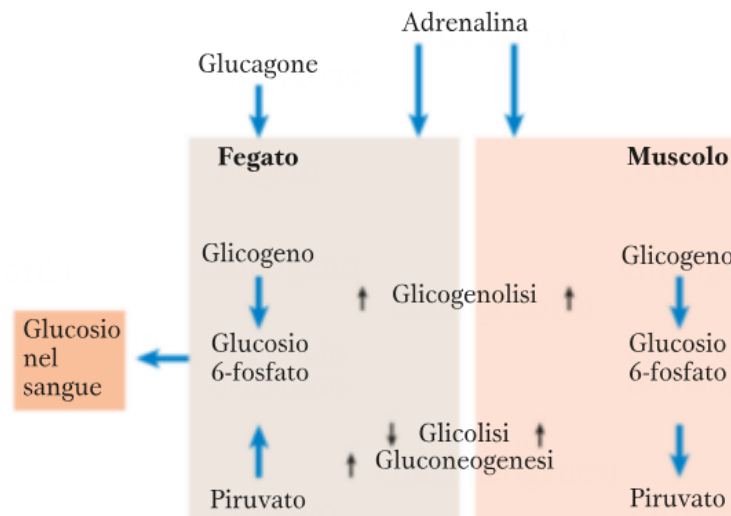
- 1) Utilizza glicogeno per le proprie necessità
- 2) Da riposo a contrazione intensa, ATP deriva da glicolisi
- 3) Assenza degli enzimi della gluconeogenesi

I miociti NON hanno recettori per il glucagone

Pir K NON viene inibita da fosforilazione

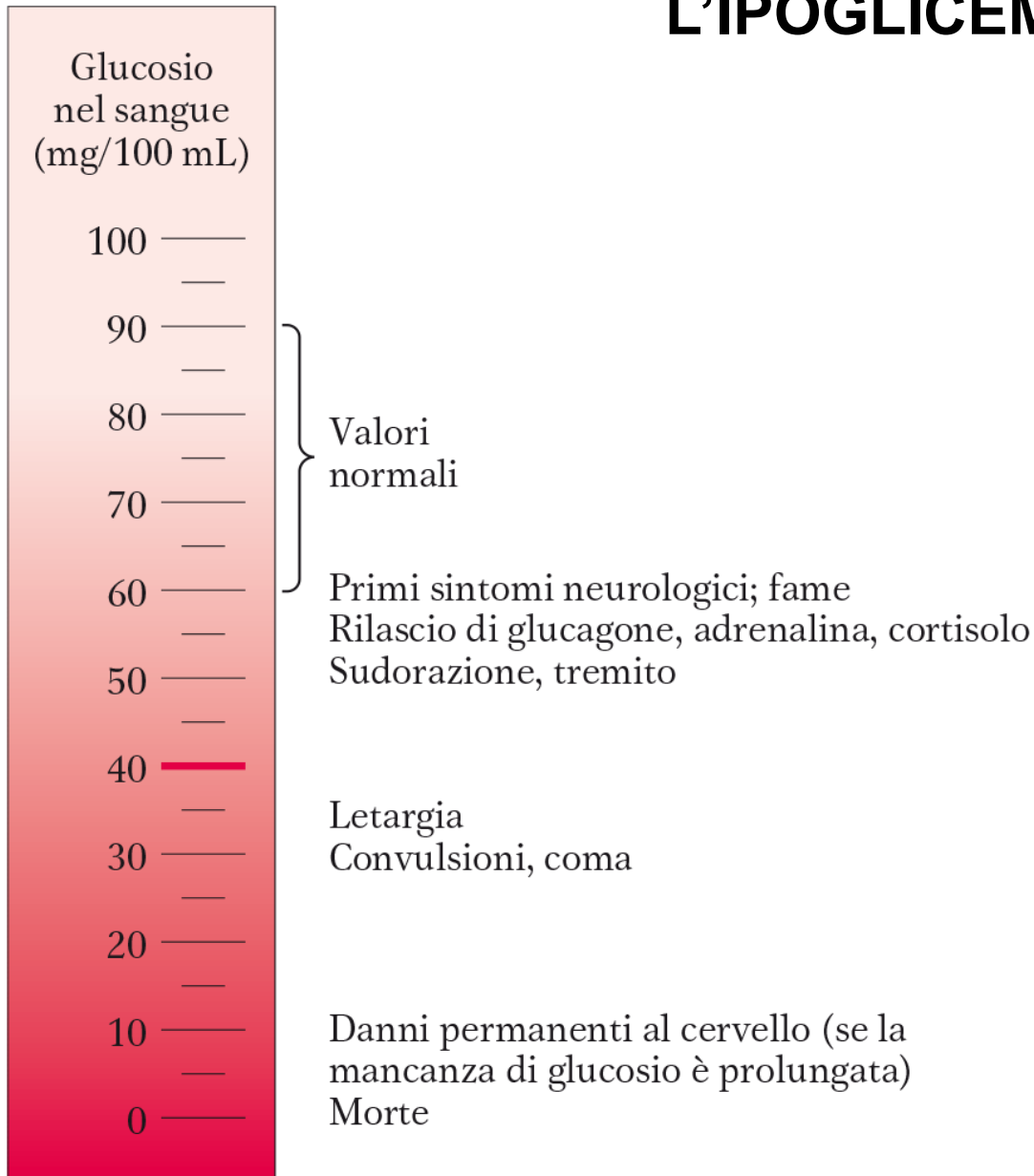
Adrenalina non è rilasciata sotto sforzo limitato;  $[Ca^{2+}]$  aumenta nel citosol e attiva la fosforilasi chinasi.

Alte concentrazioni di insulina aumentano la sintesi del glicogeno



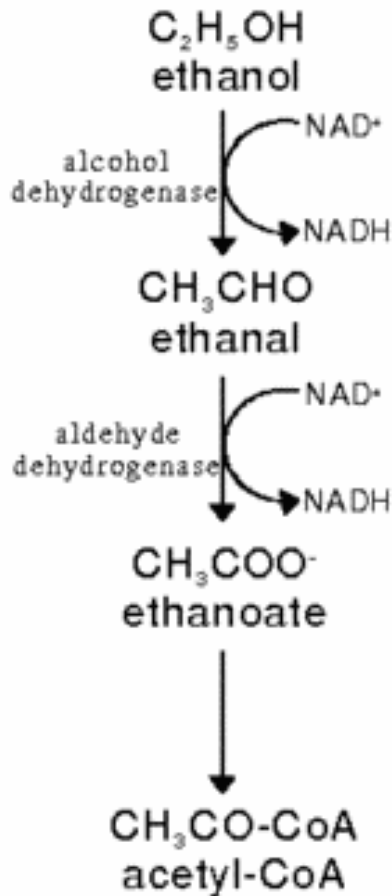


# L'IPOGLICEMIA



Il SNC ha l'assoluta necessità di un continuo apporto ematico di Glc per il proprio metabolismo energetico. L'ipoglicemia transitoria può provocare una disfunzione cerebrale, mentre quella prolungata anche la morte cerebrale. L'organismo quindi dispone di molteplici meccanismi per impedire o correggere la ipoglicemia.

**Ipoglicemia da intossicazione alcolica.** L'alcol è metabolizzato nel fegato in due reazioni di ossidazione.



Aumenta la concentrazione di  $NADH$ . Questo favorisce la riduzione del piruvato a lattato e dell'ossalacetato a malato, entrambi intermedi della gluconeogenesi. Ne deriva che l'aumento di  $[NADH]$  provoca l'utilizzo di intermedi della gluconeogenesi in vie alternative, provocando una diminuzione della sintesi di Glc. Questo può scatenare una ipoglicemia