

ENDOCRINOLOGIA

Prof. Corbetta

1° lezione - 19.10.2021

L'**endocrinologia** si occupa dello studio della comunicazione cellula-cellula basata su messaggeri chimici, gli ormoni. Le ghiandole endocrine secernono gli ormoni nel sistema circolatorio tramite il quale raggiungono gli organi e le cellule bersaglio (azione endocrina).

A questo livello esistono dei recettori specifici (sulla membrana o all'interno della cellula) che riconoscono l'ormone e trasmettono l'informazione alle strutture cellulari che modulano la funzione di quella specifica cellula.

L'ormone può agire anche sulle cellule vicine (azione paracrina) e sulla stessa cellula produttrice (azione autocrina).

SISTEMA ENDOCRINO:

- Unità funzionale → cellula endocrina
- Mediatore chimico → ormone, veicolato a tessuto bersaglio tramite circolo ematico
- Tempo di latenza e durata degli effetti prolungati (minuti, ore).

SISTEMA NERVOSO

- Unità funzionale → neurone
- Mediatore chimico → neurotrasmettitore, liberato nelle immediate vicinanze della cellula bersaglio
- Tempo di latenza e durata degli effetti prolungati (millisecondi).

Il sistema nervoso modula il sistema endocrino.

Ormoni= sostanze di diversa natura, proteine, aminoacidi e steroidi che derivano dal colesterolo, tutti con una caratteristica in comune → prodotti in una cellula e agiscono a distanza, ossia possono modificare il comportamento di cellule a distanza, grazie al torrente ematico (circolo sanguigno), tramite il sangue raggiungono tutti gli organi bersaglio.

Organo bersaglio → cellule che esprimono i recettori specifici per i diversi ormoni, essi sono organi che rispondono alla stimolazione causata da un ormone perché le loro cellule possiedono dei recettori in grado di riconoscerlo e utilizzarlo.

Effetto biologico si verifica là dove ci sono recettori specifici → sono 2:

- recettori di membrana (a livello della membrana plasmatica)
- nucleari (molecole interne alla cellula, nel citoplasma che quando interagiscono con il loro ligando inducono una variazione della trascrizione genica)

ORMONI IDROSOLUBILI: peptidi, glicoproteine e catecolamine

- conservate in granuli secretori
- liberate per aumenti di Ca citoplasmatico
- immesse nel plasma in forma libera
- captate da recettori di membrana
- vita media plasmatica breve (minuti)

Gli ormoni vengono rilasciati in maniera variabile nel tempo, sono stanze che devono dare dei messaggi, modulare gli effetti a distanza.

Essi vengono rilasciati secondo schemi precisi:

1. durante la giornata → **RITMO CIRCADIANO** 24h (**Cortisolo**, ACTH: tropina ipofisaria che stimola il surrene a produrre il cortisolo, ormone dello stress "buono", condizione di attivazione del nostro organismo, riduce il sistema immunitario ma sveglia il corpo, picco alla mattina per farci muovere, e invece durante la giornata si riduce verso le 22 e le 24 (raggiunge il nadir ossia il punto di secrezione più basso). Fondamentale per essere sani).

Perdita della ciclicità → insorgere di problemi, > stress, stress continuo, dove il cortisolo rimane sempre

elevato, dopo un po' esso si adatta ma inizialmente no → stress cronico diventa patologia ≠ da stress acuto che si può definire stress buono.

- Un altro ormone che varia con un ritmo **circadiano** → **Ormone della crescita GH**, viene rilasciato in modo continuo in quantità minima, e poi ci sono dei picchi durante la sera, dove il valore si innalza di circa 10-20 volte in più al resto del giorno, i picchi si riscontrano di notte, > nella fase REM del sonno. La ritmicità con cui viene rilasciata e la quantità di rilascio degli ormoni è fondamentale per determinare la salute di un soggetto
- Ormoni sessuali femminili: LH (ormone luteinizzante) e FSH (ormone follicolo-stimolante) → prodotti dall'ipofisi (gonadotropine → tropine con affinità per le gonadi → testicoli) sono ormoni **mensili**; 28 giorni ciclo mestruale, progressivo incremento di LH che prima della 14° giornata inducono un picco di secrezione → ovulazione; se non ho un incremento di LH, l'ovaio non fa l'ovulazione, quindi non è fertile in quel ciclo ovarico.
Estrogeno → un suo incremento precede l'aumento di LH → a feedback positivo; dopo l'ovulazione aumenta il progesterone
Donna: estrogeni + progesterone (aumenta la fase maturativa dell'endometrio in modo che il prodotto del concepimento si impianti, ove presente)

IPOFISI → ghiandola piccola, <1cm, che si trova alla base del cranio, nell'invaginazione dell'osso sfenoide, sulla linea mediana → sella turcica

- Anteriore → Adenoipofisi, cellule epiteliale che producono tropine ipofisarie;
- Posteriore → Neuroipofisi, no cellule, ma terminazioni assionali dei neuroni in cui i corpi sono posizionati nell'ipotalamo, hanno ruolo di ormoni, perché rilasciano a distanza la loro sostanza, rilasciano la loro sostanza nel sangue sono peptidi. Vasopressina o ADH → antidiuretico e Ossitocina.

Ipfisi è collegato con l'ipotalamo, struttura piccolissima, circa 1 mm detto peduncolo, dove sono presenti gli assoni neuronali e dove c'è un reticolo vascolare che trasporta altre sostanze peptidiche e altri neuroni ipotalamici, che regolano l'ipofisi anteriore, questo circolo viene detto CIRCOLO PORTALE → rete di capillari.

[I neuroni che sintetizzano ormoni trofici li rilasciano nei capillari del sistema portale; I vasi portali trasportano gli ormoni trofici direttamente all'ipofisi anteriore. Le cellule endocrine rilasciano i loro ormoni nella seconda rete di capillari per distribuirli al resto dell'organismo].

Nei traumi della strada → cervello sbatte contro la scatola cranica → contusione, questa struttura può venire danneggiata, i soggetti poi perdono la funzione degli ormoni prodotti dall'ipofisi come quello della crescita, la produzione del testosterone (M), amenorrea (F), perdono il controllo del surrene e della tiroide.

Stimolo → ipotalamo → ormone trofico → ipofisi anteriore → ormone trofico → ghiandola endocrina → ormone → tessuto bersaglio → risposta

L'ormone prodotto dalla ghiandola periferica ha un feedback negativo sull'ormone prodotto dall'ipofisi e su quello prodotto dall'ipotalamo che invece, ha un effetto stimolatorio sulla produzione a valle.

Via ipotalamo – ipofisi – surrene (HPA) – corticale del surrene per il controllo della secrezione del cortisolo

Midollare del surrene → catecolamine NON sono regolate dall'ipofisi

Ipotalamo CRH → va a stimolare le cellule dell'ipofisi anteriore che producono ACTH → cellule della corticale del surrene che rilascia il cortisolo esso ha un feedback negativo sull'ipofisi anteriore inibendo la secrezione di ACTH e anche di CRH.

Il cortisolo è un ormone della controregolazione che antagonizza l'effetto dell'insulina (prodotto dalle cellule del pancreas che abbassa la glicemia ematica favorendo l'ingresso di glucosio nella cellula), che ha un effetto ipoglicemizzante → un ormone protegge questo perché è l'unica fonte di energia che arriva al cervello per svolgere le sue azioni.

IPERGLICEMIZZANTI:

1. Cortisolo → contro regolazione dell'insulina, anche se è un po' lento ad entrare in azione nell'incrementare i livelli di glucosio nel sangue;
2. Glucagone → rilanciato dalle cellule alfa, iperglicemizzante, più veloce (cellule alfa delle isole pancreatiche)
3. Adrenalina → iperglicemizzante (catecolamine liberate nella midollare del surrene)
4. GH → iperglicemizzante

Tamponano la carenza di glucosio circolante

Asse ipotalamo-ipofisi-tiroide → stimolazione della tiroide a produrre gli ormoni

Ipotalamo → TRH (fattore di rilascio della tireotropina) → ipofisi anteriore → TSH (tireotropina) → ghiandola tiroide → FT3-FT4 (ormoni tiroidei) → aumento del metabolismo (crescita e sviluppo di organi e tessuti, aumento dell'effetto delle catecolamine)

Organo bersaglio dei precedenti → ormoni es. cortisolo

Ormone della crescita la tropina ipofisaria del GH, ha come organo bersaglio il fegato (non è una ghiandola endocrina principalmente), gli epatociti fanno anche da ormone e producono le IGF-1, che vanno ad agire sulla cartilagine di accrescimento e sulle ossa, in questo caso gli epatociti hanno ruolo endocrino

LH → stimola la produzione di testosterone da parte delle cellule della teca nella femmina che viene convertito in estrogeni; Nel maschio da parte delle cellule interstiziali del testicolo dette cellule di Leydig.

FSH → cellule del sertoli e maturazione degli spermatozoi

Le tropine ipofisarie GnRH (ormone di rilascio delle gonadotropine), ormone peptidico di natura ipotalamica che induce il rilascio di FSH e LH dall'ipofisi anteriore → usato per il trattamento e la riduzione delle recidive dei tumori della mammella o della prostata, questo trattamento ha consentito di aumentare la sopravvivenza (tumori sensibili agli ormoni sessuali).

Asse ipotalamo-ipofisi-GH ha 2 tipologie di feedback:

1. negativo IGF-1
2. positivo GHRH e somatostatina

Secrezione di GH → pulsatività regolare, maggiore nella fase di sonno, REM, soprattutto nei bambini, mancato/ orari di sonno non corretti provocano una mancata crescita del bambino

Esso varia durante la vita, aumenta durante l'infanzia fino alla pubertà (attivazione ormoni sessuali, modificazione importante del nostro corpo, incremento di crescita staturale che poi porta alla saldatura delle cartilagini di accrescimento e poi la crescita si blocca), oltre la crescita, aumentano anche delle masse muscolari.

Quando un bambino non ha GH → nano ≠ da nanismo

Anche nell'età adulta è presente ma in quantità minore, esso si riduce durante l'anzianità.

AZIONI DEL GH: Gli effetti del GH sono principalmente **lipolitici ed anabolizzanti**, agisce su muscoli e tessuto adiposo, che determinano una diminuzione del grasso ed un aumento della massa magra.

Influisce anche sul bilancio dell'azoto, rendendolo positivo, aumentando in tal modo la produzione di proteine attraverso la facilitazione dell'incorporazione degli amminoacidi.

L'effetto fisiologico principale è quello di favorire lo sviluppo somatico.

L'effetto totale esercitato dal GH è di tipo **anabolico** su:

- 1) ossa;
- 2) visceri;
- 3) ghiandole endocrine;
- 4) muscoli scheletrici;
- 5) cuore

L'effetto più evidente è quello esercitato sull'accrescimento lineare, legato all'azione del GH sulle cartilagini di coniugazione dell'epifisi delle ossa lunghe (aumento metabolismo condrociti → cartilagini di accrescimento nel bambino, il condrocita diventa poi osso; nell'adulto questo fenomeno non c'è più)

Azioni del GH e IGF-1 nel muscolo e nell'osso

Carenza di GH:

- Muscolatura scheletrica : aumento dell'apoptosi dei miociti, riducono l'area di sezione trasversale delle fibre, aumento l'espressione dei geni proteolitici (degradazione delle proteine)
- Osso: ritardo della mineralizzazione, promuovo la degradazione delle proteine (la matrice ossea è formata da una rete di collagene, reticolo con Sali di calcio che rende resistente e elastico il tessuto osseo), altera la differenziazione e proliferazione degli osteoblasti, aumento l'apoptosi delle cellule dell'osso.

PATOLOGIE:

- Muscolo → sarcopenia (ridotta massa e funzione muscolare <f e performace muscolare), perdita della massa e forza muscolare
- Osso: osteoporosi, aumento del rischio di fratture, cadute, rottura

Eccesso di GH: aumenta il glucosio circolante, stimola il fegato incrementando la gluconeogenesi → fa aumentare negli amminoacidi il glucosio, che viene rilasciato nel circolo e aumenta il glucosio circolante.

Nel caso in cui si ha una insulino-resistenza → glucosio rimane alto nel circolo.

Gluconeogenesi → si attiva durante la notte, lunghi periodi di digiuno (sintetizza proteine o acidi grassi)

Nel tessuto adiposo quando aumenta la glicolisi avviene la degradazione dei trigliceridi che vengono scissi in acidi grassi che poi vengono liberati, serve a rendere disponibili delle fonti energetiche

GH e metabolismo

Se abbiamo disponibilità di nutrienti amminoacidi a disposizione → proteine → anabolismo: promuove la sintesi delle proteine da parte delle IGF-1

In condizioni di digiuno, il GH stimola, quindi a rendere disponibili gli acidi grassi e li avvia verso l'ossidazione, produce energia attraverso l'ossidazione di acidi grassi → catabolismo

OBESITA':

Durante l'obesità vengono indotte molte differenze a livello agli ormoni endocrini

Obesità viscerale altera le nostre secrezioni ormonali, fa produrre meno GH e quindi andiamo in una condizione di carenza di GH, quindi non favorisce l'adipolisi → trattiene gli acidi grassi al suo interno

Questi grassi possono andare ad infiltrare anche i muscoli

Minor numero di fibre muscolari, di forza, capacità aerobica, gli altri ormoni anabolici il testosterone, la sezione muscolare, l'attività fisica → sviluppo tanta massa grassa e poco massa magra, quadro di obesità sarcopenica, riduzione della massa magra rispetto al soggetto sano.

Sull'osso ridotta attività osteblastica, > osteoclastica, fragilità

Altera tutti i nostri organi e cellule determinando un assetto sfavorevole.

Funzioni del GH

Fondamentale per l'accrescimento e lo sviluppo somatico

A) la sua carenza nei bambini determina:

- 1) riduzione velocità di accrescimento (normalmente almeno 4cm all'anno);
- 2) ritardo maturazione sessuale, non parte la pubertà;
- 3) riduzione massa corporea magra;
- 4) aumento della massa grassa.

carenza **negli adulti** produce solo lievi alterazioni;

B) eccessivi livelli determinano:

- 1) nei bambini **gigantismo** (si allungano le ossa lunghe, le parti molle);
- 2) negli adulti **iper-accrescimento** dei tessuti molli (visceri), ossa (splanocranio, > mandibola- prognatismo, le mani incremento nella dimensione e anche i piedi) e facies vistosamente alterata (**acromegalia**), diabete mellito, inspessimento del cuore → aritmie

L'età influenza la secrezione (> nei bambini che negli adulti)

L'esercizio fisico induce la secrezione del GH, coopera ad aumentare la massa muscolare
GH usato come doping perché ha proprietà anabolizzanti anche superiori a quello degli steroidi la sua somministrazione cronica può produrre malformazioni scheletriche, > rischio cardiocircolatorio..

In alcune condizioni viene usato il GH per migliorare alcune condizioni nei bambini, come insufficienza renale cronica che inibisce la secrezione del GH

Nell'adulto come nei tumori, o sindromi dell'intestino corto o sarcopenia legate all'HIV

EFFETTI DELLA CARENZA DEL GH SULL'APPARATO CARDIOVASCOLARE

- Riduzione della massa ventricolare fino al 25-30%
- Aumento dello spessore dell'intima carotidea e delle placche aterosclerotiche
- Riduzione della distensibilità aortica
- Riduzione della frazione di eiezione a riposo e sotto sforzo
- Aumento della mortalità cardiovascolare

EFFETTI DEL GH SUL MIOCARDIO

- Incremento della massa muscolare del ventricolo sinistro
- Miglioramento della funzione di pompa (aumento della frazione di eiezione)
- Riduzione delle resistenze periferiche
- Diminuzione della mortalità per eventi cardiaci e cerebrovascolari.

Acromegalico con eccesso di GH

Ipertrofia del cuore → il cuore non è più potente ma inefficiente

Ridotto riempimento diastolico del cuore → riduzione della frazione di eiezione

Diabete, ipertensione e aumento dell'età vanno aggiunti

Sindrome delle apnee notturna, aumento di aritmie cardiache durante la notte, frequente perché ho un aumento delle parti molle del collo, spesso nell'obeso, minor espansione toracica a causa del peso.

Acromegalico, può andare incontro ad un inspessimento delle vie respiratorie, accade nel 70% dei pazienti

Aumentano anche le dimensioni dei visceri, come dell'intestino, il colon si allunga, alterazione di evacuazione: stipsi
Maggior frequenza di diverticoli → estero flessioni nel colon che si possono infiammare e le feci possono stagnarsi all'interno rilasciando batteri e provocando il mal di pancia, in alcuni casi può portare alla perforazione dei sacchetti

Le articolazioni vanno incontro a delle forme di atrofia, sviluppano gli osteofiti, calcificazioni dei tessuti molli che diventano duri, crea dolore e infiammazione → aumento degli spazi da ipertrofia iniziale che poi degenera

Le ossa sono molto più mineralizzate, troppo calcio irrigidisce → > fratture, malformazioni delle vertebre, ipercifotici o iperscoliotici.

Bambini piccoli ma armonici, sono solo più piccoli e sono diversi dai dismorfici (testa sproporzionata, nanismo disarmonico, acondroplasia)

Lo riconoscono perché non cresce almeno 4 cm in 1 anno dopo i 2 anni

Bambino qui smette di crescere ma normale tra il 3° e 97° percentile, no malattia li.

Durante la fase embrionale e fetale il GH non determina la crescita ma post-natale

Impennata della velocità di crescita anche di 15 cm nello spurt puberale in corrispondenza dell'attivazione degli ormoni sessuali, 13-15 anni

Effetti del GH sulla Composizione corporea

- Aumento della massa magra
- Diminuzione della massa grassa, in particolare del grasso viscerale (diminuzione della massa grassa meno spiccata nelle donne)
- Aumento della massa ossea dopo 12-24 mesi di trattamento (aumento del rimaneggiamento osseo)
- Maggior resistenza all'esercizio fisico

EFFETTO DELLA TERAPIA SOSTITUTIVA CON GH SUL SISTEMA CARDIOVASCOLARE

- Diminuzione dei valori di colesterolemia totale
- Diminuzione colesterolo LDL
- Aumento colesterolo HDL
- Aumento dell'insulino sensibilità
- Miglioramento della performance cardiaca
- Miglioramento della contrattilità miocardica
- Diminuzione dello spessore intima media
- Miglioramento dei fattori della coagulazione (diminuzione di PAI-1 e fibrinogeno)

BENEFICI DELLA TERAPIA SOSTITUTIVA CON GH SUL METABOLISMO LIPIDICO

- Riduzione della massa grassa senza modificare il peso corporeo (misurata con plica cutanea, BIA, DEXA) con aumento fino a 4 Kg in un anno di massa priva di grasso
- Riduzione del colesterolo totale e LDL fino al 15%
- Modificazioni marginali di colesterolo HDL e trigliceridi

Effetti Collaterali della terapia sostitutiva con GH

- Ritenzione di fluidi (edema, artralgie, tunnel carpale)
- Alterazioni del metabolismo glucidico (aumento dell'insulino resistenza all'inizio della terapia)
- Rischio di neoplasie o di ripresa di pregressa neoplasia (azione mitogena del GH)

A livello del tessuto adiposo il GH è correlato a bassi livelli di GH e consegue l'aumento di massa grassa, un'aumento di GH riduce questo ma quando interrompo la terapia il soggetto torna a ingrassare.

GH e RUOLO DELL'ESERCIZIO FISICO

- L'**esercizio acuto** aumenta la secrezione di GH, tanto più precocemente quanto maggiore è la sua *intensità*. Il picco di risposta di questo ormone all'esercizio fisico si osserva tra il 25° ed il 60° minuto nel corso di attività di endurance (podismo, ciclismo, sci di fondo, ecc) o tra la fine del 5° ed il 15° minuto del periodo di recupero, per esercizi di durata inferiore ai 20 minuti.
- L'**allenamento** sembra aumentare la secrezione di GH e la sua risposta all'esercizio acuto, con aumento dell'IGF-1. La maggiore risposta dell'ormone della crescita si osserva durante esercizi ad *elevata intensità*, che stimolano la *glicolisi anaerobica* con conseguente iperproduzione di *lattato*.
- La **risposta del GH all'esercizio fisico** è tuttavia inversamente proporzionale al grado di allenamento. Infatti *l'atleta allenato* ha una maggiore velocità di soglia e, a parità di intensità di esercizio (ad es. corsa a 16 Km/h) produce *meno lattato*. Poiché la lattacidemia è minore, lo stimolo alla *secrezione di GH* sarà proporzionalmente *inferiore* rispetto al soggetto non allenato.

DIETA e GH

Un **pasto proteico** o la somministrazione di dosi farmacologiche di **arginina** (o di **altri aminoacidi** come lisina e ornitina) stimola il rilascio acuto di ormone della crescita. Anche il digiuno prolungato induce aumento del GH. Infatti in endocrinologia per valutare la secrezione di GH si usano principalmente 2 test:

- GHRH + Arginina
- Test Ipoglicemico