

# ENDOCRINOLOGIA

## IL SISTEMA ENDOCRINO:

Il sistema endocrino è un sistema di comunicazione complesso che controlla numerose funzioni essenziali alla sopravvivenza dell'individuo, alla sua crescita e al mantenimento della specie.

Il sistema endocrino è formato dalle principali ghiandole endocrine (ipofisi, ovaio, testicolo, ghiandola surrenale, ghiandola tiroide, eccetera)

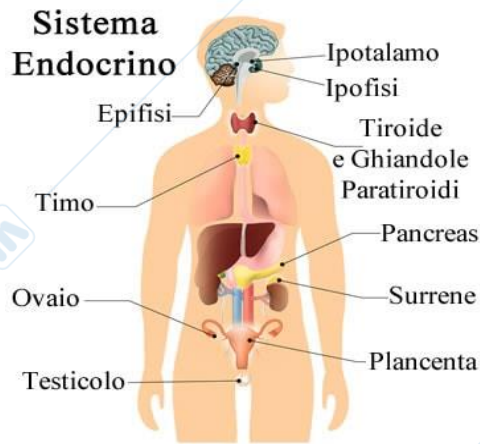
Queste secernono alcune sostanze chimiche, chiamate **ormoni**, che agiscono su diversi tessuti bersaglio.

Il sistema endocrino regola essenzialmente:

1. Omeostasi interna
2. Sviluppo somatico e neuropsichico: la crescita è regolata essenzialmente da due ormoni, il GH ed ormone tiroideo.
3. Riproduzione
4. Metabolismo

## DEFINIZIONI:

- ✚ **Ghiandole endocrine:** organi costituiti da cellule dotate di capacità secretoria, associate in cordoni, ammassi o follicoli.
- ✚ **Ormoni:** molecole sintetizzate e secrete dalle cellule endocrine (in quanto agiscono a distanza dal sito che le produce), che vengono immesse in circolo ed esercitano il loro effetto biologico su cellule bersaglio.
- ✚ **Recettori ormonali:** strutture specializzate che riconoscono specificamente l'ormone e ne traducono il messaggio.
- ✚ **Cellula bersaglio:** cellule che esprimono il recettore ormonale, possono organizzarsi in tessuti e questi ultimi in organi.



In base alla loro natura chimica, gli ormoni sono classificati principalmente in:

- ✚ Ormoni steroidei: sono sostanze chimiche di natura lipofila, sintetizzati a partire dal colesterolo o dai suoi derivati. (es. vitamina D; cortisolo; ormoni sessuali)
- ✚ Ormoni proteici: sono di natura aminoacidica, idrofila. Sono costituiti da proteine.
- ✚ Ormoni aminoacidici: costituiti da un singolo aminoacido.

### ORMONI PROTEICI:

Gli ormoni proteici possono essere classificati in:

#### PEPTIDI

- TRH (regola la produzione di TSH)
- ADH (ormone antidiuretico)
- OT → Ossitocina (ormone che regola le contrazioni durante il parto)
- GnRH → ormone di rilascio delle gonadotropine (regola il rilascio degli ormoni sessuali).

#### POLIPEPTIDI

- PRL Prolattina (ormone responsabile della produzione del latte)
- GH (ormone della crescita)
- PTH → Paratormone (regolazione della calcemia)
- ACTH (ormone che regola il rilascio di ormoni adenocorticotropici e che quindi regola il rilascio degli ormoni del surrene quali cortisolo, aldosterone..)
- INSULINA
- GLUCAGONE

**GLICOPROTEINE:** ormoni proteici costituiti da un numero elevato di aminoacidi e che sono glicosilati.

- EPO → Eritropoietina (ormone che regola il contenuto di globuli rossi nel sangue; aumenta quando vi è una carenza di ossigeno. È prodotta dal rene, e viene utilizzato per il doping negli sportivi, aumenta la prestazione fisica)
- $\beta$ -HCG →  $\beta$  gonadotropina corionica (prodotta durante la gravidanza dalle prime cellule che costituiscono l'embrione)
- TSH (ormone che regola la sintesi degli ormoni tiroidei)
- LH (ormone che agisce sul corpo luteo e sui testicoli nell'uomo)
- FSH (ormone che agisce sul follicolo nella donna e sui testicoli nell'uomo)

Questi ultimi due sono gli ormoni sessuali che regolano la produzione di testosterone e fitoestrogeni.

**ORMONI PROTEICI:** L'RNA messaggero sui ribosomi congiunge gli aminoacidi in una catena peptidica detta **preproormone**. La catena è diretta nel lume del reticolo endoplasmatico da una sequenza segnale di aminoacidi. Gli enzimi del RE scindono la sequenza segnale generando il **proormone**, che passa nel Golgi e si accumula nelle vescicole secretorie in forma di **ormone**.

In conclusione, gli ormoni proteici vengono sintetizzati direttamente attraverso la sintesi proteica nel reticolo endoplasmatico ed in genere sono accumulati all'interno della cellula.

### ORMONI STEROIDEI:

- **Glucocorticoidi:** Cortisolo (ormone del surrene)
- **Mineralcorticoidi:** Aldosterone (ormone del surrene, agisce sulla ritenzione idrica)
- **Androgeni:** Testosterone
- **Estrogeni:** Estradiolo
- **Progestinici:** Progesterone
- **Derivati del colecalciferolo:** vitamina D

Gli ormoni steroidei vengono sintetizzati a partire dalle modifiche che l'organismo effettua sul colesterolo.

### ORMONI AMINOACIDICI:

- **DERIVATI DEL TRIPTOFANO:** Serotonina, Melatonina (regola il ciclo del sonno)

- **DERIVATI DELLA TIROSINA:** Adrenalina, Dopamina, Noradrenalina, Tiroxina e Triiodotironina
- **DERIVATI DELL'ISTIDINA:** Istamina

La sintesi degli ormoni aminoacidici avviene ad opera di enzimi che agiscono direttamente sugli aminoacidi.

La sintesi degli ormoni tiroidei, al contrario, segue in parte, quella propria degli ormoni proteici.

## RECETTORI ORMONALI:

I recettori sono il sito in cui l'ormone una volta prodotto si va a legare.

La localizzazione dei recettori ormonali è sulla superficie plasmatica o all'interno della cellula e varia in relazione alla struttura chimica dell'ormone: si distinguono quindi recettori di membrana e recettori intracellulari.

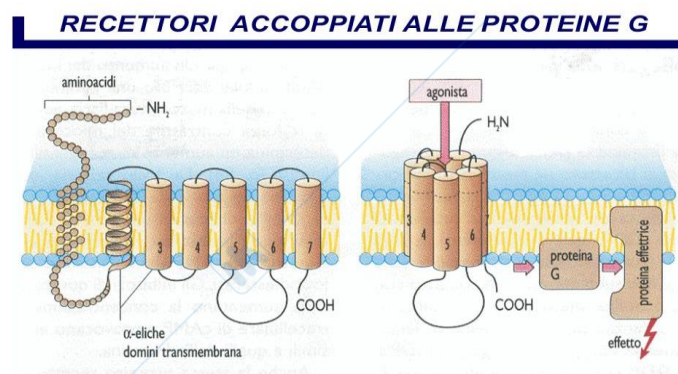
Si possono inoltre classificare i recettori ormonali per gli ormoni steroidei e i recettori ormonali per gli ormoni proteici.

In generale i recettori ormonali sono:

### 1. Recettori accoppiati alle proteine G:

Recettori caratterizzati da una regione idrofobica che attraversa la membrana citoplasmatica 7 volte, intercalata da segmenti idrofilici, da una regione N-terminale extracellulare e da una regione C-terminale.

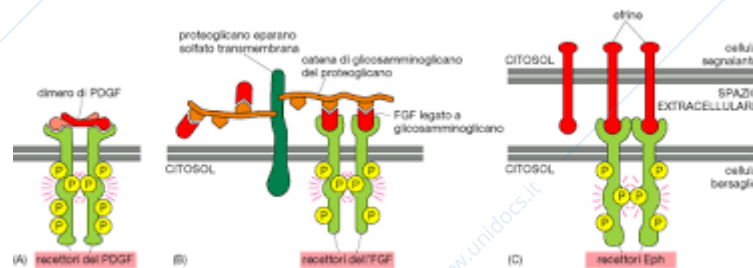
L'ormone lega la porzione N-terminale, la regione idrofilica interagisce con la proteina G, mentre la regione C-terminale è deputata ai meccanismi di desensitizzazione del recettore.



Gli ormoni che generalmente si legano ai recettori accoppiati alle proteine G sono: adrenalina, PTH, CRH, ACTH, FSH, ADH, LH, TSH.

## 2. Recettori ad attività tirosinchinasica:

Sono recettori caratterizzati da un'ampia porzione esterna deputata al legame con l'ormone, una breve regione idrofobica che attraversa la membrana e una regione citoplasmatica. In genere sono tetrametri costituiti da due regioni alfa, che costituiscono la porzione esterna del recettore, connessi da ponti disolfuro alle sub unità beta, che formano la regione transmembrana e citoplasmatica, quest'ultima possiede attività tirosinchinasica.



Un ormone che tipicamente si lega a recettori ad attività tirosinchinasica è l'insulina.

## 3. Recettori associati a chinasi citoplasmatiche:

Recettori caratterizzati da una struttura monomerica, con una porzione extracellulare, una porzione transmembrana ed una citoplasmatica. Il legame dell'ormone alla porzione extracellulare di due monomeri porta alla formazione di un complesso dimerico. La formazione del complesso dimerico è in grado di legare chinasi citoplasmatiche.

Gli ormoni che si legano a questo recettore sono: GSH, PRL, EPO.

## 4. Recettori nucleari:

Sono recettori localizzati all'interno della cellula a livello nucleare. Legano tali recettori gli **ormoni steroidei**, gli **ormoni tiroidei** e la **vitamina D**. Sono proteine costituite da tre principali domini:

- Una sequenza centrale che lega il DNA;
- La regione C-terminale che lega l'ormone;
- La regione N-terminale che attiva i meccanismi di trascrizione.

Gli ormoni proteici risultano essere molto più rapidi rispetto agli ormoni steroidei.

## ELIMINAZIONE DEGLI ORMONI:

Quasi tutti gli ormoni vengono eliminati per via urinaria.

L'eliminazione degli ormoni è un parametro fondamentale in quanto questo può interessare per diagnosi patologiche o per il doping, in quanto all'interno delle urine si individuano i metaboliti degli ormoni.

### MODALITA' DI ATTIVITA' ORMONALE:

Gli ormoni possono svolgere azioni:

- ❑ **AUTOCRINA**: l'ormone funziona sulla stessa cellula che l'ha prodotto.  
Esempio: l'insulina può agire direttamente sulla cellula beta, riducendone la sua produzione.
- ❑ **PARACRINA**: agisce sulle cellule adiacenti, cellule nell'immediata vicinanza.  
Esempio: l'insulina può agire sulle cellule alfa, riducendo la produzione di glucagone.
- ❑ **ENDOCRINA**: l'ormone agisce su cellule a distanza.  
Esempio: l'insulina agisce sul muscolo, tessuto adiposo e fegato.

### MODALITA' DI AZIONE ORMONALE:

- ❖ **SINERGICA**: più ormoni, che combinati, determinano lo stesso effetto.  
Esempio: sull'aumento di glicemia possono agire in contemporanea diversi ormoni, quali il cortisolo o l'adrenalina (in condizioni di stress)
- ❖ **PERMISSIVA**: un ormone potenzia l'azione di un altro ormone.  
Esempio: nel caso in cui si abbia una riduzione di pressione arteriosa per uno shock, l'organismo produce adrenalina che va a determinare la produzione dei recettori del cortisolo. Quest'ultimo va a facilitare l'aumento di pressione.
- ❖ **TROPINICA**: ormoni con ruolo trofico sulle ghiandole.  
Esempio: il TSH è la tropina della tiroide, cioè è l'ormone che agisce a livello della tiroide, andando a determinare un aumento del flusso a livello di tiroide, aumenta la capacità di tiroide di ricavare iodio per sintetizzare gli ormoni.

### REGOLAZIONE ORMONALE:

Il sistema endocrino possiede un sistema di regolazione ormonale, che prende il nome di **Feedback**.

Quest'ultimo è un meccanismo di regolazione mediante il quale gli ormoni controllano gli effetti biologici che essi determinano o la secrezione dell'ormone stesso.

- **FEEDBACK CORTO:** ad esempio la calcemia è regolata dal PTH, cioè dall'ormone paratiroideo. Se la calcemia aumenta nel sangue (es. se si mangia yogurt o latte), quest'ultima va direttamente all'interno delle cellule che producono il PTH per regolare i livelli di questo ormone nel momento successivo al pasto.

Parliamo di feedback corto quando l'effetto regola l'azione.

- **FEEDBACK LUNGO:** ad esempio quando l'ipotalamo produce CRH, ormone di rilascio della ACTH, cioè l'ormone di rilascio della corticotropina. Quest'ultima stimola la produzione di cortisolo. Per arrivare alla produzione di cortisolo, l'ipotalamo avverte la condizione di stress e determina la produzione di CRH, che a sua volta stimola la produzione di ACTH, fondamentale per la sintesi di cortisolo.

### **MECCANISMI PATOGENETICI DI MALATTIA:**

Le malattie endocrine possono essere legate a *eccessiva* o *ridotta* azione di ormoni.

## **Sindromi da eccessiva azione ormonale**

1. Iperfunzione ghiandolare primaria: malattie in cui le ghiandole indirettamente producono ormoni (ipertiroidismo e tumori, quali insulinoma)
2. Iperfunzione ghiandolare secondaria/terziaria: iperfunzioni che riguardano essenzialmente ipotalamo ed ipofisi, che in via secondaria o terziaria faranno aumentare gli ormoni prodotti da quella specifica ghiandola.
3. Produzione ectopica di ormone: ormoni prodotti da strutture che non sono ghiandole (esistono forme tumorali che producono ormoni, quali ad esempio il carcinoma del polmone che produce ACTH.)
4. Difetti della biosintesi ormonale: difetti genetici della sintesi di enzimi che regolano la produzione ormonale.
5. Alterazione del metabolismo ormonale: (ad esempio gli estrogeni, sia nell'uomo che nella donna, vengono degradati/inattivati dal fegato. Negli anziani il metabolismo epatico degli ormoni rallenta e il mancato smaltimento può determinare la ginecomastia tipica dell'anziano, cioè l'aumento delle dimensioni delle mammelle, dovuta alla mancata liberazione di estrogeni dall'organismo.

6. Ipersensibilità periferica: esistono soggetti, che per predisposizione genetica, presentano un'eccessiva sensibilità di un recettore per un ormone. (esempio: esistono donne che possiedono più peluria nelle zone tipiche dell'uomo quali dorso, torace, proprio perché possiedono una sensibilità maggiore di quel recettore ormonale al testosterone)
7. Malattie autoimmuni: quando il sistema immunitario produce sostanze/anticorpi che legano il recettore.
8. Malattie endocrine Iatrogene: malattie endocrine causate dall'esterno, quale ad esempio l'ipercortisolismo da farmaci.

## Sindromi da ridotta azione ormonale

1. Ipofunzione ghiandolare primaria: es. ipotiroidismo
2. Ipofunzione ghiandolare secondaria/terziaria: es. radiazioni o chemioterapie a tumori dell'encefalo possono distruggere le ghiandole che producono ACRH o il TRH.
3. Difetti della biosintesi ormonale: esempio deficit di cortisolo in quanto mancano gli enzimi che producono quell'ormone.
4. Riduzione dell'attività ormonale: patologie che interessano i recettori, che necessitano di più ormone per determinare un effetto.
5. Alterazione del metabolismo ormonale: esempio ipovitaminosi all'interno dell'anziano, in quanto produce minor vitamina D perché a livello cutaneo si riducono gli enzimi deputati alla sintesi di vitamina D.
6. Malattie autoimmuni: esempio diabete di tipo 1
7. Iatrogena: si interviene direttamente rimuovendo la tiroide oppure quando si assumono sostanze che interferiscono con la sintesi degli ormoni (es. farmaci)

### APPROCCIO AL PAZIENTE ENDOCRINOPATICO:

- Anamnesi familiare, fisiologica, farmacologica, patologica;
- Esame obiettivo: in quanto ogni patologia ormonale presenterà un aspetto fisico diverso, ad esempio se ho un eccesso di ormone della crescita il paziente avrà mani e piedi grandi, sarà obeso..
- **Determinazione dei livelli basali dell'ormone o dei metaboliti presenti nelle urine;**
- Test dinamici: si verifica la funzionalità degli ormoni;
- Imaging: strumenti diagnostici (esempio: ecografia della tiroide)