

ENDOCRINOLOGIA

SCIENZA CHE STUDIA LE ghiandole
A secrezione interna, i loro
prodotti (**ORMONI**) e gli effetti di
questi sull'organismo, nella
fisiologia e nella patologia

Ormone

Sostanza biologicamente attiva secreta in circolo da una cellula (**cellula endocrina**) e capace di regolare le funzioni di un'altra cellula posta a distanza (**cellula bersaglio**)

Funzione
riproduttiva

Sviluppo e
crescita

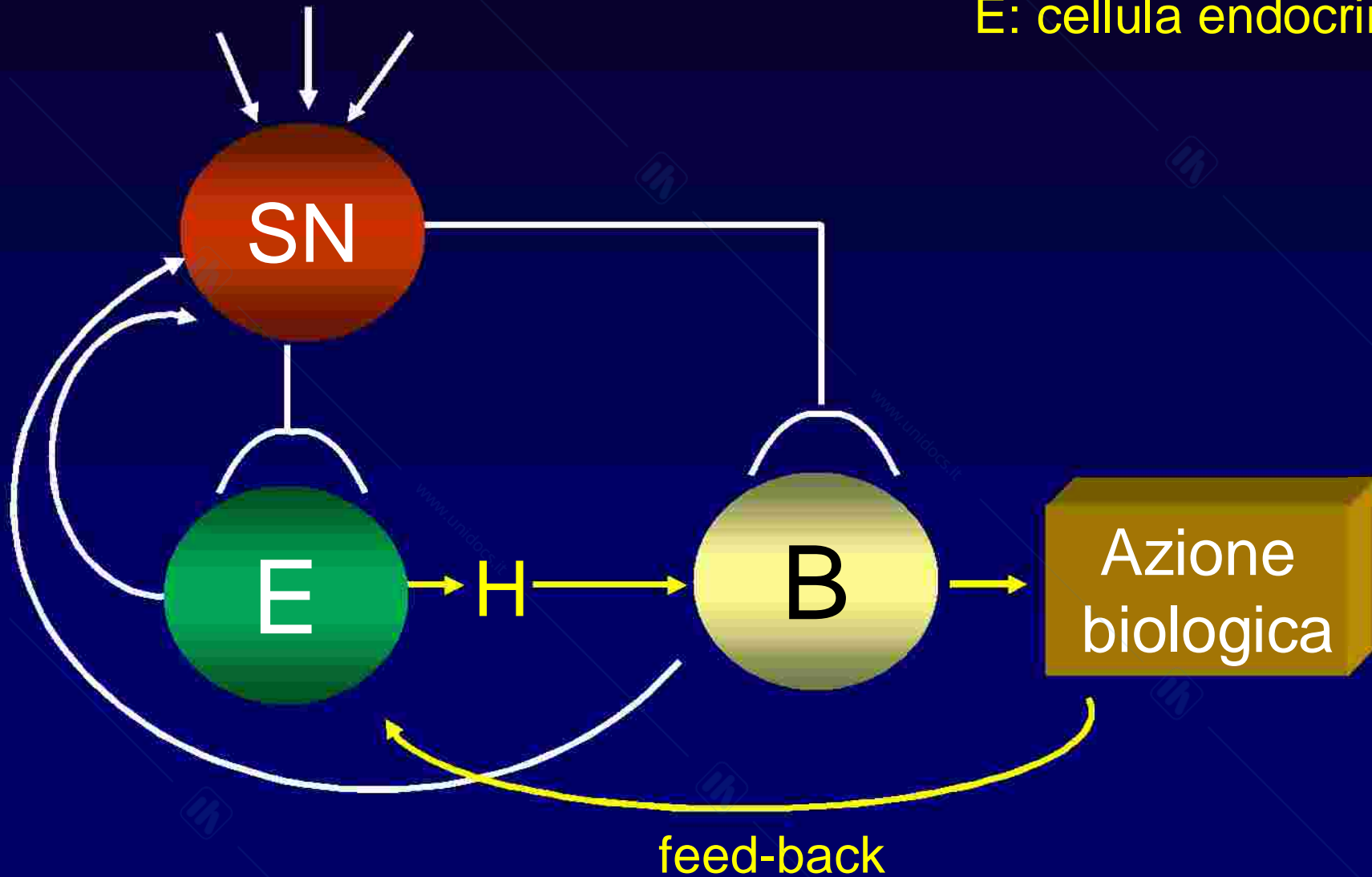
Sistemi ormonali

Omeostasi
(mantenimento
equilibrio)

Produzione, uso
e stoccaggio
energia

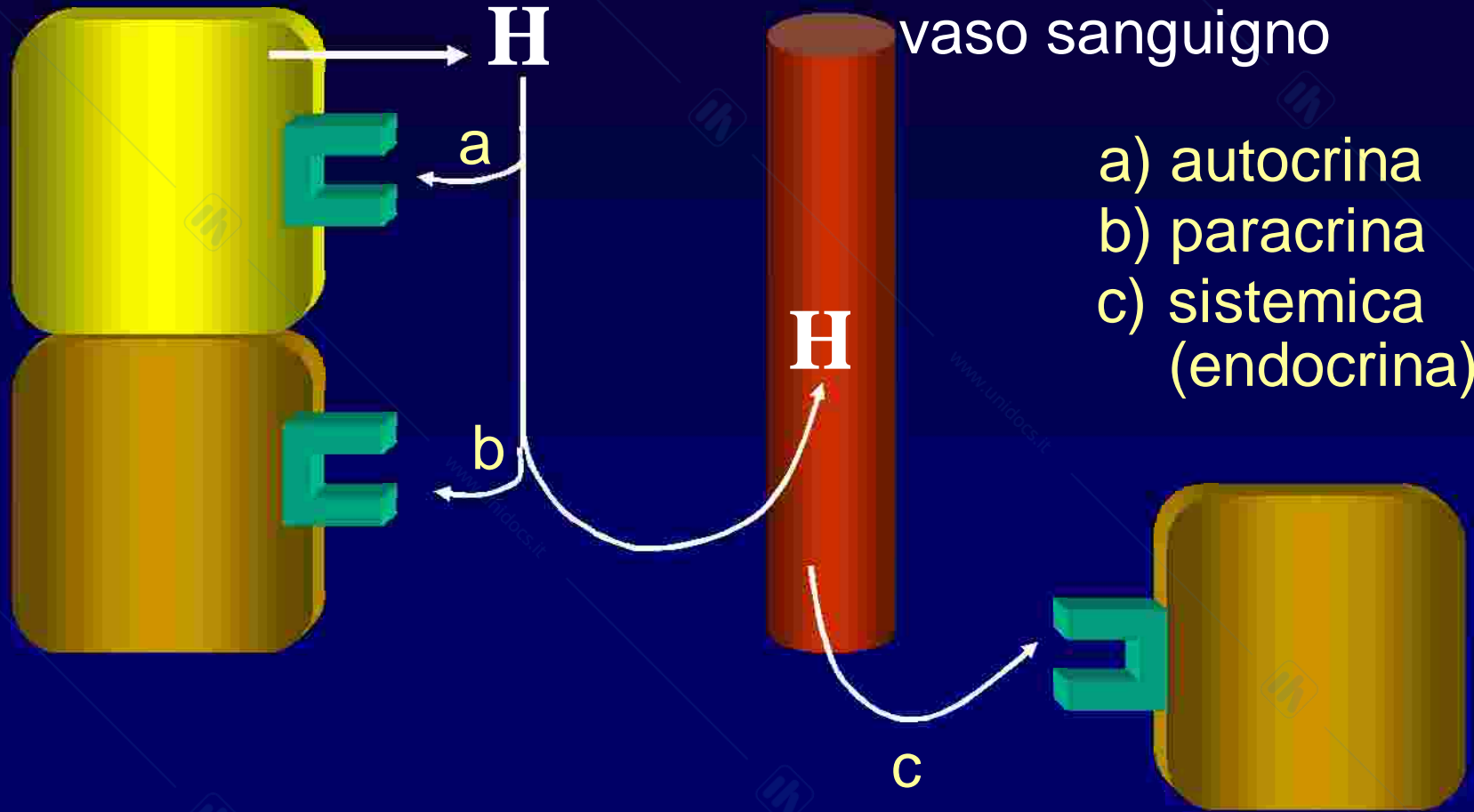
Stimoli esterni

SN: sistema nervoso
B: cellula bersaglio
E: cellula endocrina

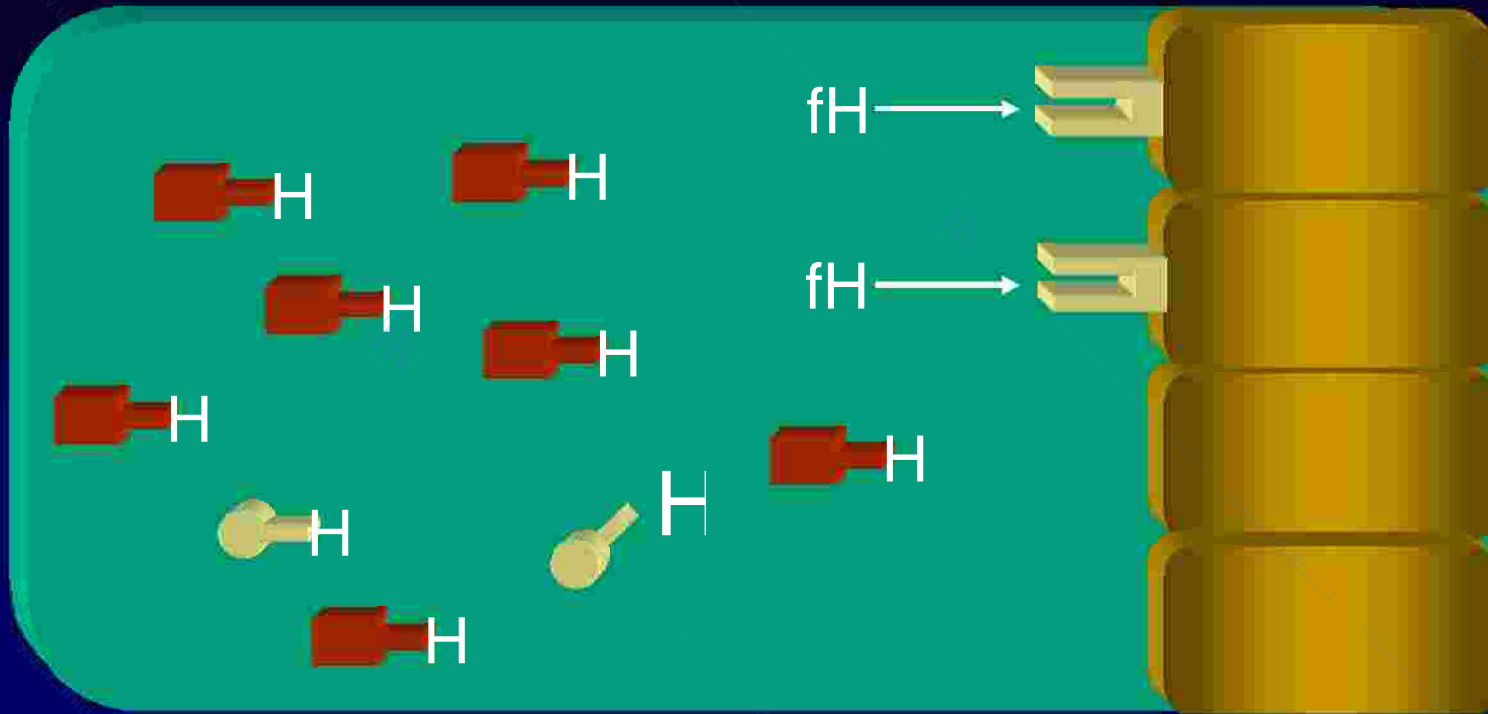




“Topografia” dell’azione ormonale

cellula secernente

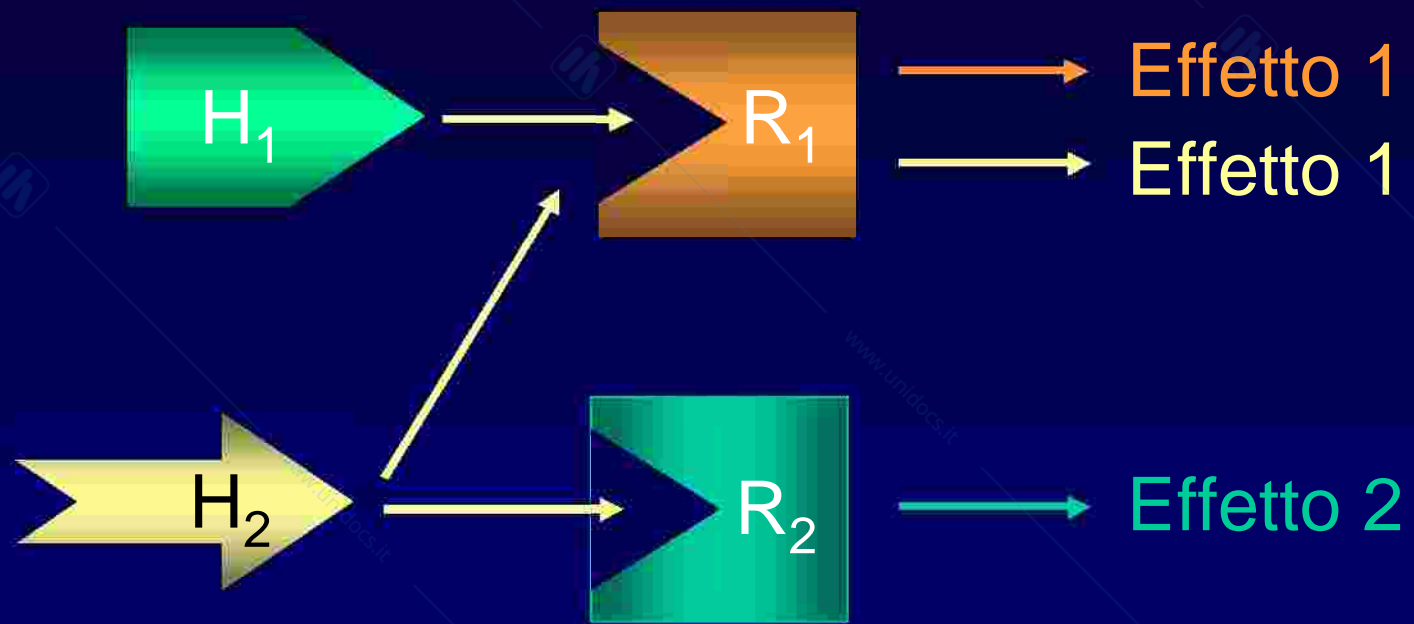


Proteine di trasporto

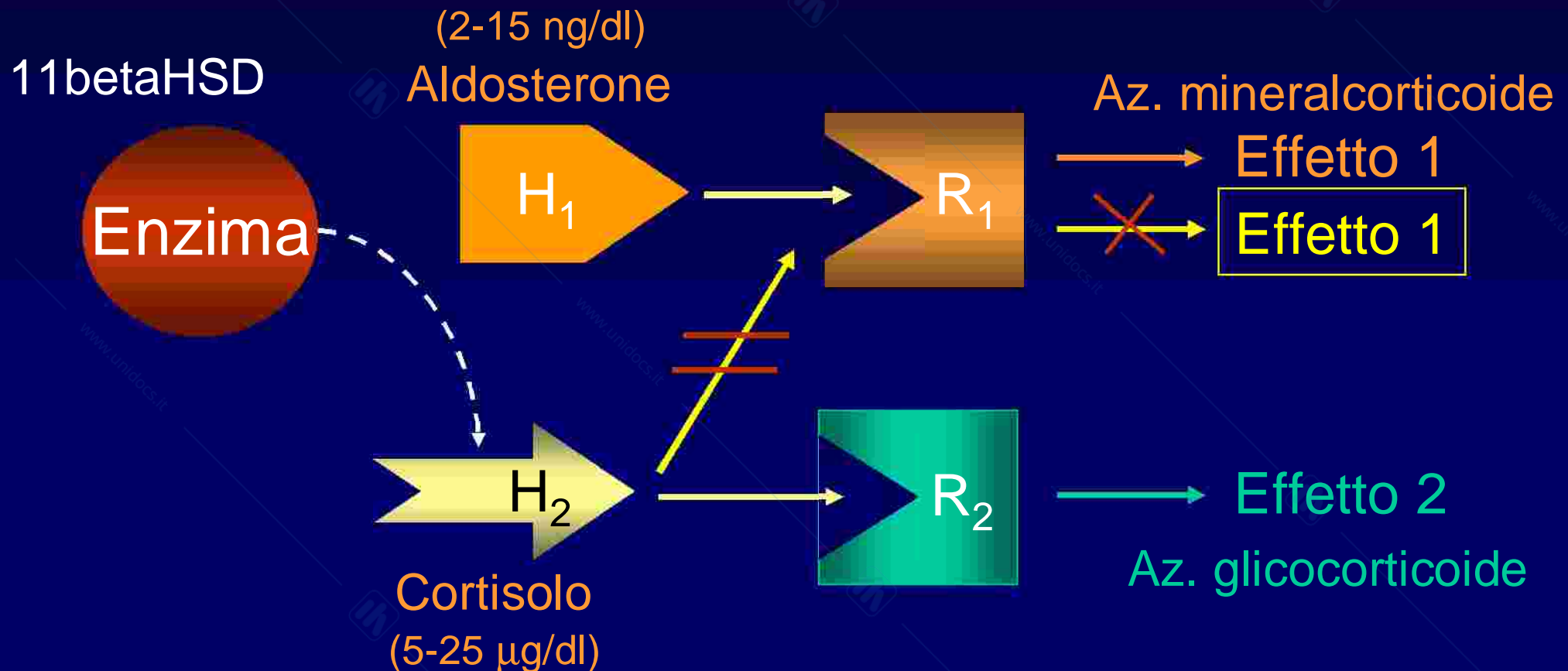


-  Proteine di trasporto specifiche (TBG, SHBG, IGFBP, CBG) (legame ad alta affinità)
-  Albumina, prealbumina (legame a bassa affinità)

Spill-over



- Lo spill-over spesso diventa biologicamente significativo solo quando le concentrazioni di un ormone sono molto superiori al rma.
- In alcuni casi può esserlo anche con normali concentrazioni ormonali, se vengono meno meccanismi fisiologici di inattivazione (es. cortisolo nelle cellule tubulari renali)



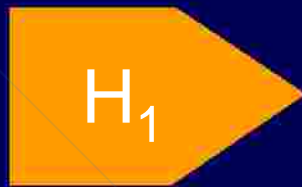
Deficit genetici,
Liquirizia



11betaHSD



Aldosterone

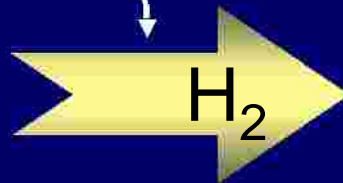


Az. mineralcorticoide

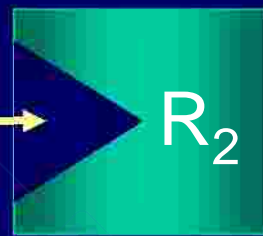
Effetto 1

Effetto 1

ipertensione



Cortisolo



Effetto 2

Az. glicocorticoide

Struttura chimica degli ormoni

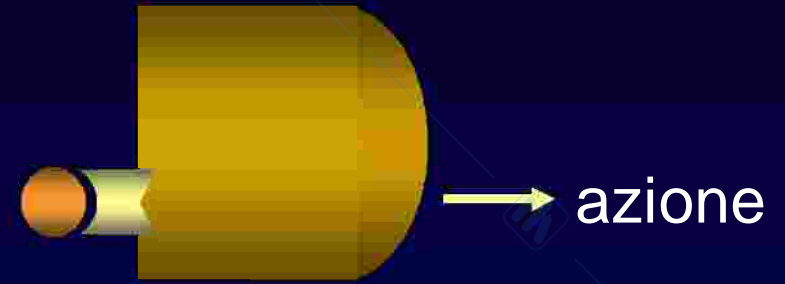
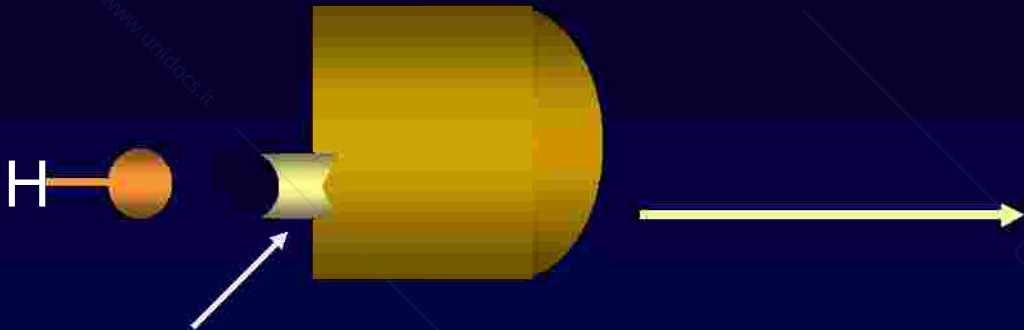
- **Ormoni proteici o peptidici** (ormoni gastroenterici, ormoni ipofisari, paratormone, calcitonina, etc.)
- **Ormoni aminoacido-derivati** (catecolamine, ormoni tiroidei)
- **Ormoni steroidei** (glicocorticoidi, mineralcorticoidi, ormoni sessuali)
- **Ormoni derivati dagli acidi grassi** (prostaglandine, etc.)

Classificazione funzionale dei ligandi recettoriali

- **Agonisti/superagonisti:**
sostanze capaci di evocare una risposta massimale/sovramassimale rispetto al ligando naturale
- **Agonisti parziali:**
sostanze che determinano una risposta incompleta, anche in concentrazioni elevate
- **Antagonisti:**
sostanze che inibiscono la stimolazione recettoriale

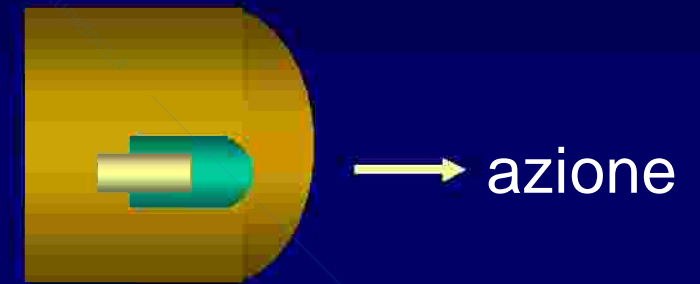
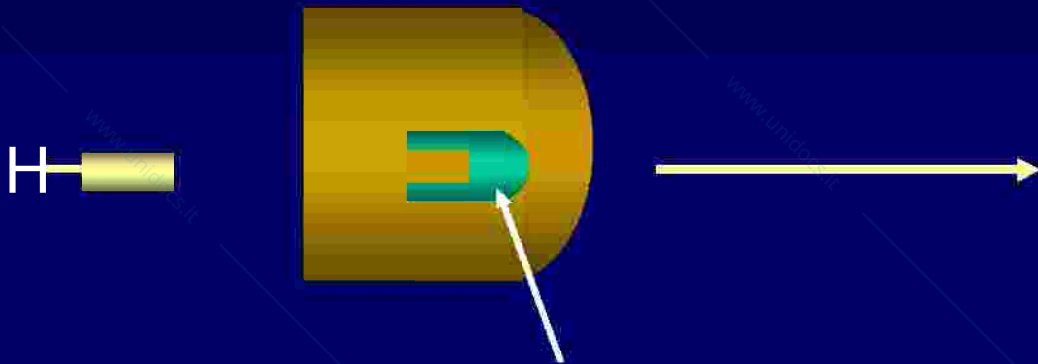
Recettore inattivo

Recettore attivato



Recettore di superficie

azione



Recettore intracellulare (nucleare o citoplasmatico)

azione

Ormoni peptidici

R di membrana

2° messaggero

regolazione enzimatica

azione su proteine nucleari

risposta metabolica acuta

Risposta metabolica tardiva

ormone + recettore



citoplasma

nucleo

modificazione conformazionale
con attivazione



regione di legame

gene ormonodipendente

DNA

trascrizione

mRNA

trasduzione

proteina specifica

azione metabolica

Meccanismi di inattivazione dell'azione ormonale

- Demolizione enzimatica rapida nel sito di azione
- Trasformazione in altre sostanze meno attive o inattive
- Escrezione (urine/bile)
- Feed-back negativo sulla secrezione ormonale
- Desensibilizzazione

Desensibilizzazione

Fenomeno per cui l'esposizione protratta ad un ligando provoca una attenuazione della risposta biologica allo stimolo

Meccanismi:

- Riduzione del numero dei recettori accessibili al ligando (down-regulation)
- Modificazioni dell'affinità del recettore per il ligando o della risposta post-recettoriale all'attivazione del recettore

Un ormone - molte funzioni:



Implicazioni: risposta funzionale coordinata alle modificazioni omeostatiche

Una funzione - molti ormoni:



- Implicazioni:
1. regolazione fine della risposta
 2. compensazione in caso di deficit di uno degli ormoni che partecipano a determinare l'effetto



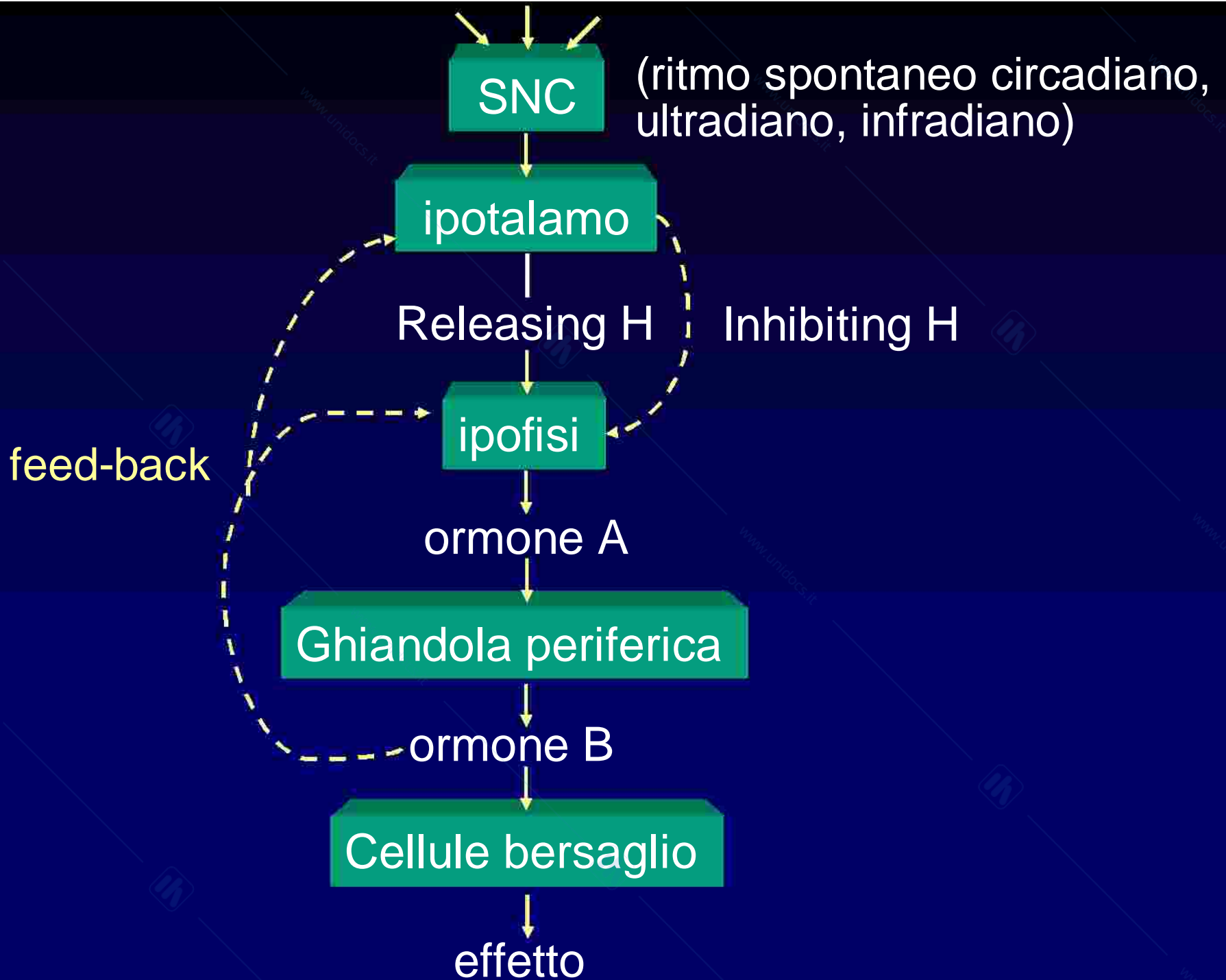
riduzione calcemia

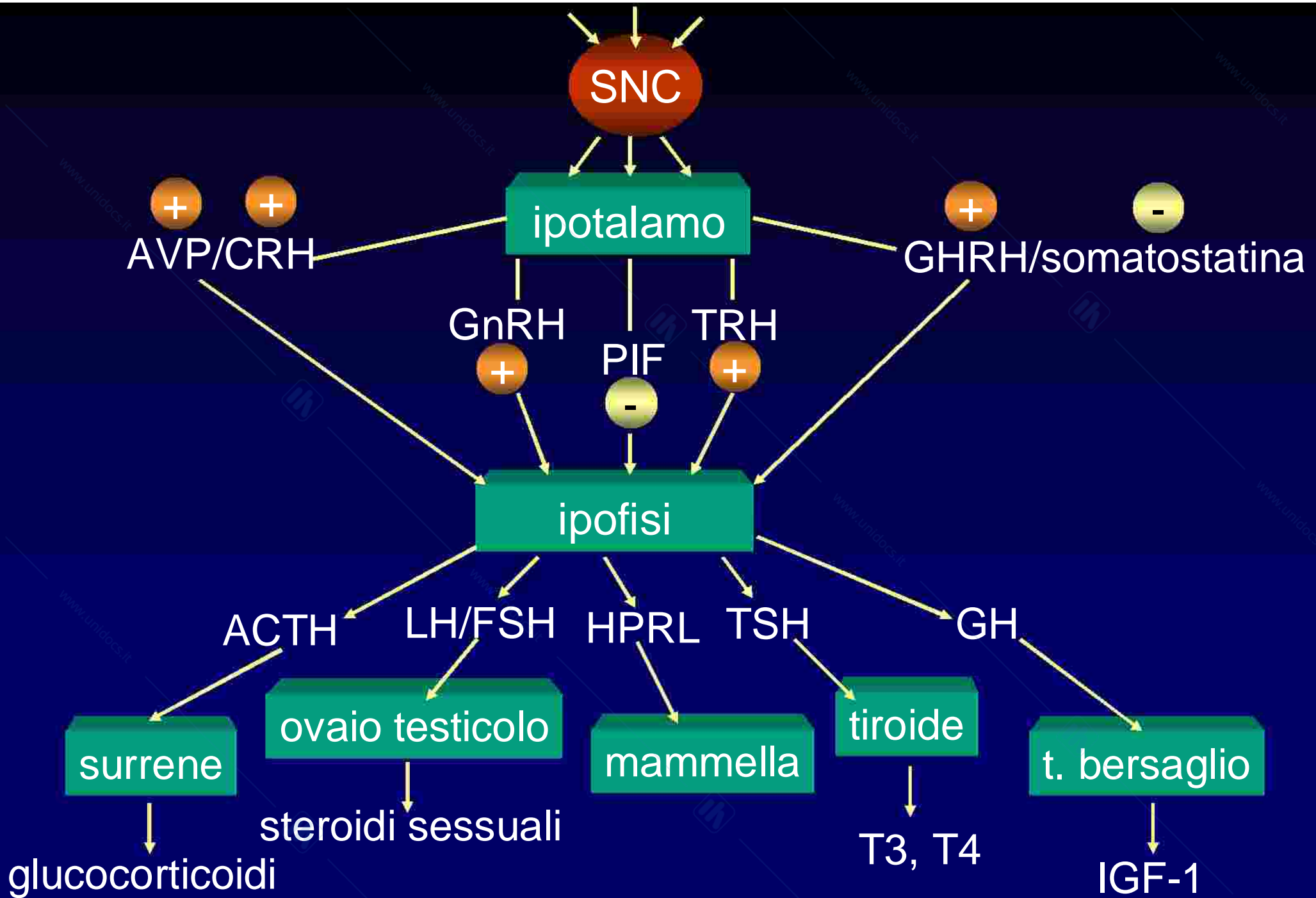
paratiroide

PTH

osso

rilascio calcio





Meccanismi di patologia endocrina

Alterata produzione ormonale

- Ridotta produzione
- Eccessiva produzione
- Produzione di ormoni anomali

Alterata efficacia ormonale sulla cellula bersaglio

- Resistenza all'azione ormonale

Anomalie di trasporto e metabolismo ormonale

- Anomalie delle proteine leganti
- Anomalie nella degradazione ormonale

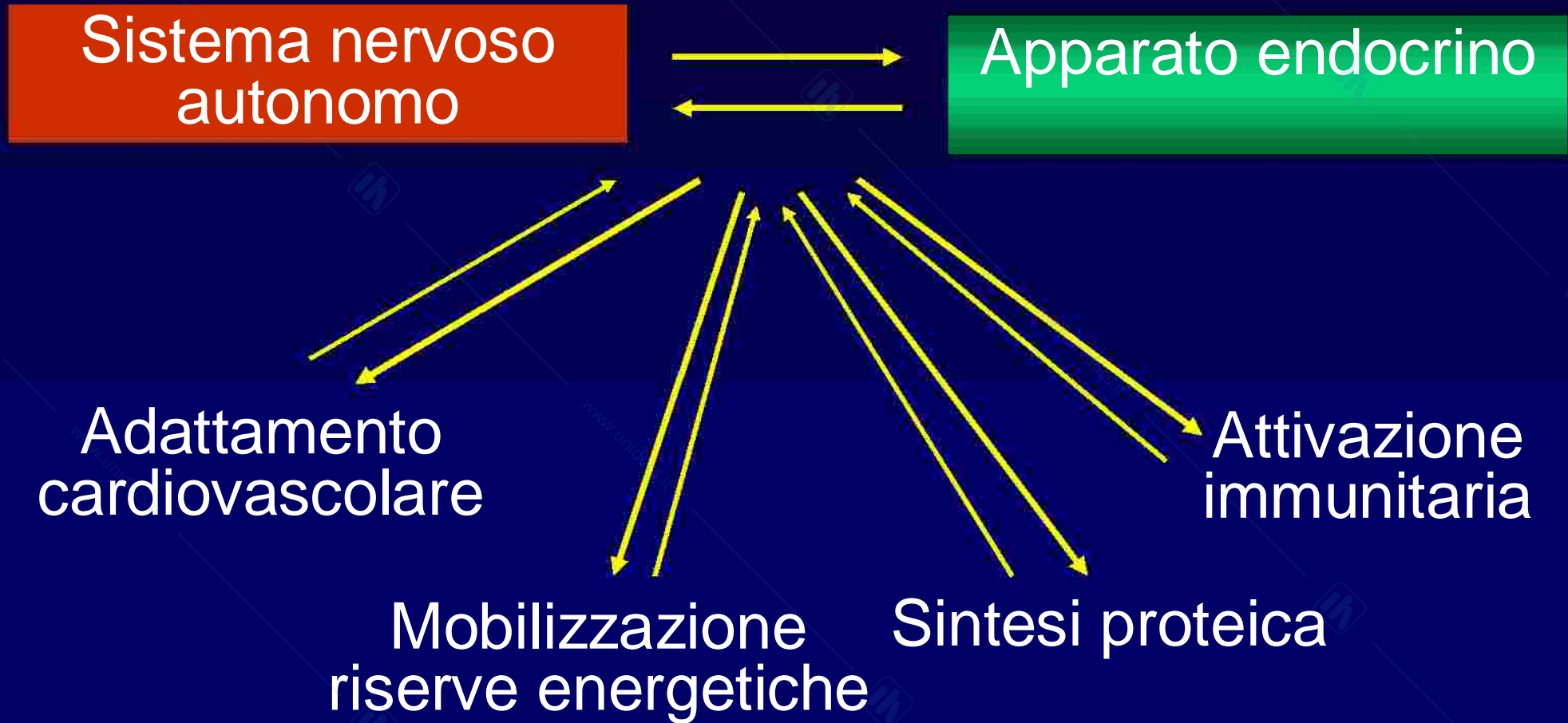
Patologie da resistenza della cellula bersaglio

- Presenza di sostanze interferenti con il legame recettoriale (es. anticorpi)
- Difetti del recettore
 - ridotta sintesi del recettore
 - sintesi di un recettore anomalo
- Difetti nel segnale post-recettoriale

MODIFICAZIONI CARDIOVASCOLARI DURANTE ESERCIZIO

- Aumento fino a 18 volte del consumo di ossigeno
- Aumento fino a 6 volte della gittata cardiaca
(da 3 a 18 l/ m² x min)
- Diminuzione della saturazione di ossigeno del sangue misto venoso (dal 75% fino al 25%)
- Aumento della differenza artero-venosa di ossigeno (da 40 a 120 ml/l)

ADATTAMENTO ALL'ESERCIZIO FISICO



Principali risposte ormonali all'esercizio fisico

Aumentano:

- Catecolamine
- Cortisolo
- GH
- Glucagone

Si riduce:

- Insulina

SINTESI DELLE CATECOLAMINE

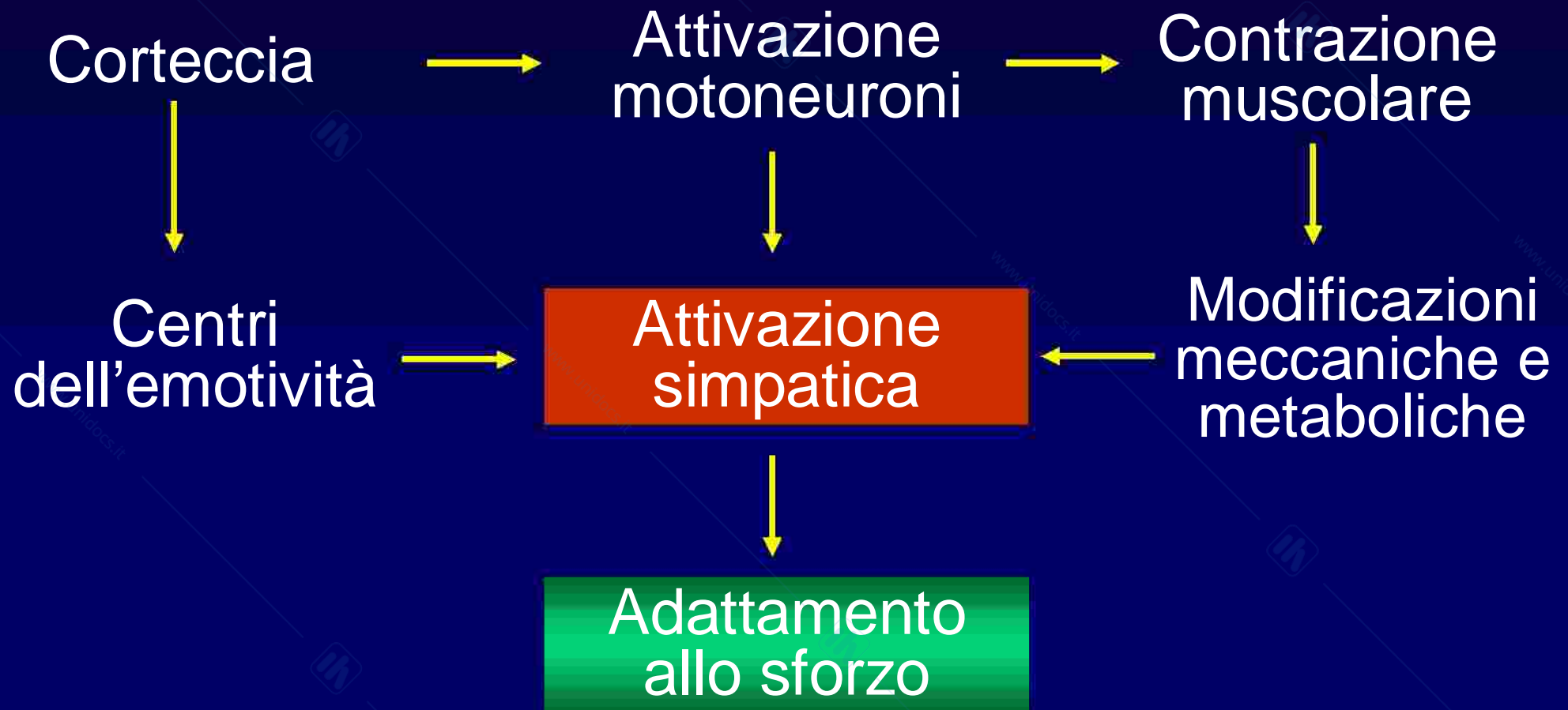


SISTEMA SIMPATO-ADRENERGICO

Caratteristiche:

- Riceve e integra segnali di varia natura dai centri superiori e dalla periferia
- E' capace di risposte rapidissime
- Ha un ruolo cruciale nei meccanismi di adattamento omeostatico
- Ha una componente nervosa (fibre simpatiche) ed una endocrina (midollare surrenalica)
- I suoi effetti sono mediati dalle catecolamine (noradrenalina e adrenalina)

ATTIVAZIONE SIMPATICA DURANTE ESERCIZIO



ANTICIPAZIONE DELL'ESERCIZIO. MODIFICAZIONI NEUROENDOCRINE PRIMA DI INIZIARE L'ATTIVITA'

RITIRO VAGALE

ATTIVAZIONE SIMPATICA

- AUMENTO DELLA FREQUENZA CARDIACA
- AUMENTO DELLA VENTILAZIONE ALVEOLARE
- AUMENTO DEL RITORNO VENOSO



**AUMENTO DELLA GITTATA CARDIACA
A RIPOSO**

Esercizio fisico

allenamento



Tipo di esercizio
(intensità, durata,...)



Modificazioni ormonali

- Facilitazione uso del glicogeno muscolare
- Mantenimento disponibilità substrati per contrazione muscolare
- Mantenimento flusso di glucosio al SNC
- Facilitazione glicogenosintesi epatica post-esercizio

EFFETTI GENERALI DELLE CATECOLAMINE - 1

- aumento velocità e forza di contrazione cardiaca (β_1)
- aumento frequenza cardiaca (β_1)
- aumento eccitabilità e automaticità cardiaca (β_1)
- vasocostrizione cute e reni (α)/vasodilatazione muscolare (β_1)
- aumento pressione sistolica ($\alpha \beta$)
- aumento (α)/riduzione (β) pressione diastolica
- aumento secrezione renina e ADH (β_1)
- riduzione motilità intestinale ($\alpha \beta$)
- aumento tono sfinterico ($\alpha \beta$)
- aumento sudorazione (α)
- broncodilatazione (β_2)
- dilatazione pupille (α_1)

EFFETTI GENERALI DELLE CATECOLAMINE - 2

- modulazione secrezione insulina (riduzione α_2 /aumento β_2)
- aumento secrezione glucagone (β) e GH (α)
- riduzione sensibilità insulinica (β)
- aumento glicogenolisi e glicolisi muscolare (β_2)
- aumento glicogenolisi epatica ($\alpha \beta_2$)
- aumento gluconeogenesi ($\alpha \beta_2$)
- aumento lipolisi e chetogenesi (β_1)
- aumento termogenesi (β_1)

ESERCIZIO FISICO (“FIGHT AND FLIGHT”)

Principali effetti mediati dalle catecolamine

Adattamento cardiovascolare

- aumento gittata cardiaca
- aumento pressione arteriosa
- aumento flusso muscolare
- riduzione flusso renale e splancnico (event. cutaneo)

Adattamento respiratorio

- broncodilatazione
- stimolo centro del respiro

Adattamento metabolico

- aumento glicogenolisi muscolare
- aumento produzione epatica di glucosio
- inibizione utilizzazione periferica del glucosio
- aumento lipolisi
- aumento chetogenesi

STRESS

CRH | AVP

ritmo circadiano
fattori emotivi

ACTH

Cortisolo

ADATTAMENTO

EFFETTI GENERALI DEI GLICOCORTICOIDI - 1

Effetti metabolici:

- aumento lipolisi e chetogenesi
- catabolismo proteico / inibizione sintesi (eccetto feg o)
- aumento gluconeogenesi
- aumento glicogenolisi epatica
- ridotta utilizzazione del glucosio

Effetti cardiovascolari:

- aumento gittata cardiaca
- aumento tono vasale (facilitazione azione ormoni vasocostrittori)

Effetti plastici

- inibizione attività fibroblasti
- inibizione attività osteoblasti e attivazione osteoclasti
- aumento escrezione renale e ridotto assorbimento intestinale di calcio

EFFETTI GENERALI DEI GLICOCORTICOIDI - 2

Effetti renali:

- azione mineralcorticoide / stimolo renina
- aumento filtrazione glomerulare (facilitazione escrezione sodio e acqua, contrapposta all'azione mineralcorticoide)

Effetti su altri ormoni:

- ridotta conversione da T4 a T3 (riduzione TSH)
- inibizione secrezione gonadotropine (amenorrea)

Altri effetti

- riduzione risposta immunitaria e infiammatoria
- modificazioni tono umore

ESERCIZIO FISICO

caratteristiche
esercizio
ritmo circadiano

fattori psichici
alimentazione

CRH

ACTH

CORTISOLO

Metabolismo

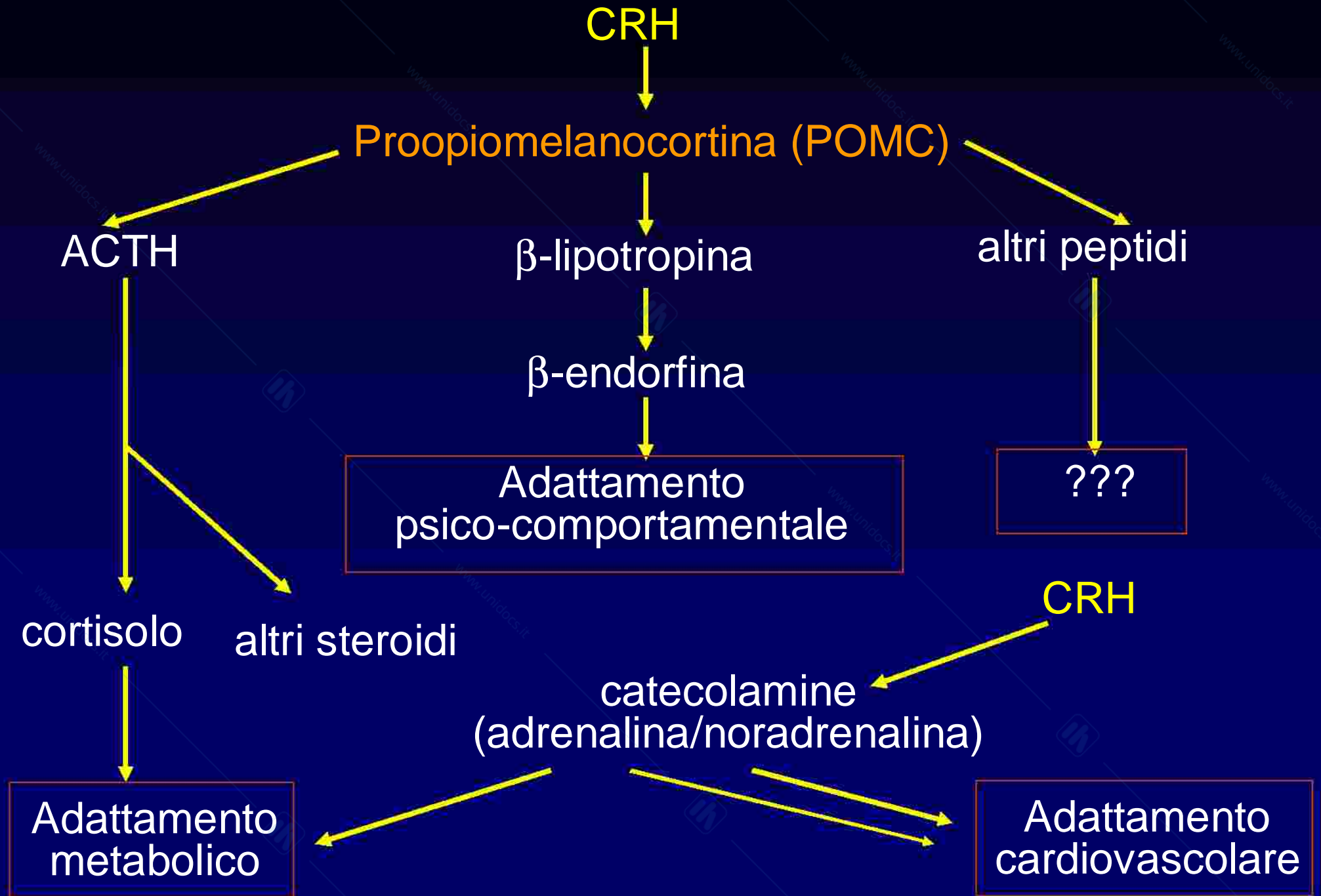
lipolisi
gluconeogenesi
glicogenolisi
insulinoresistenza
protidosintesi epatica
catabolismo prot. muscolare

Sist. cardiovascolare

potenziamento vasocostrizione
aumento gittata cardiaca

Altri effetti

modulazione tono dell'umore
inibizione gonadotropine



EFFETTI GENERALI DEL SISTEMA GH/IGF-I

- Effetti sul metabolismo osseo
 - stimolo condrogenesi
 - stimolo apposizione ossea
 - aumento assorbimento intestinale calcio
- Effetti sul metabolismo intermedio
 - aumento sintesi proteica (az. anabolica)
 - aumento lipolisi e chetogenesi
 - aumento gluconeogenesi
 - modulazione azione insulinica
- Stimolo proliferazione cellulare
- Aumento massa magra e riduzione grasso viscerale
- Effetti cardiovascolari
 - aumento contrattilità
 - stimolo ipertrofia miocardica
 - riduzione escrezione urinaria di sodio
- Modulazione benessere psico-fisico

Effetti metabolici del GH

Effetto acuto (<2h)

- azione insulinosimile

Effetti cronici

- stimolo sintesi proteica
- stimolo gluconeogenesi epatica
- inibizione utilizzazione periferica del glucosio
- stimolo lipolisi

Esercizio fisico

Catecolamine
(α_2)

(?)

Effetti metabolici
(glicemia, AA, FFA, chetoni)

Aumento GH

Metabolismo glucidico

- aumento neoglucogenesi
- inibizione utilizzazione glucosio

Metabolismo lipidico

- aumento lipolisi
- aumento chetogenesi

Metabolismo proteico

- aumento protidosintesi
- ipertrofia muscolare (effetto cronico)

Effetti cardiovascolari

- aumento contrattilità
- ipertrofia cardiaca

Esercizio fisico

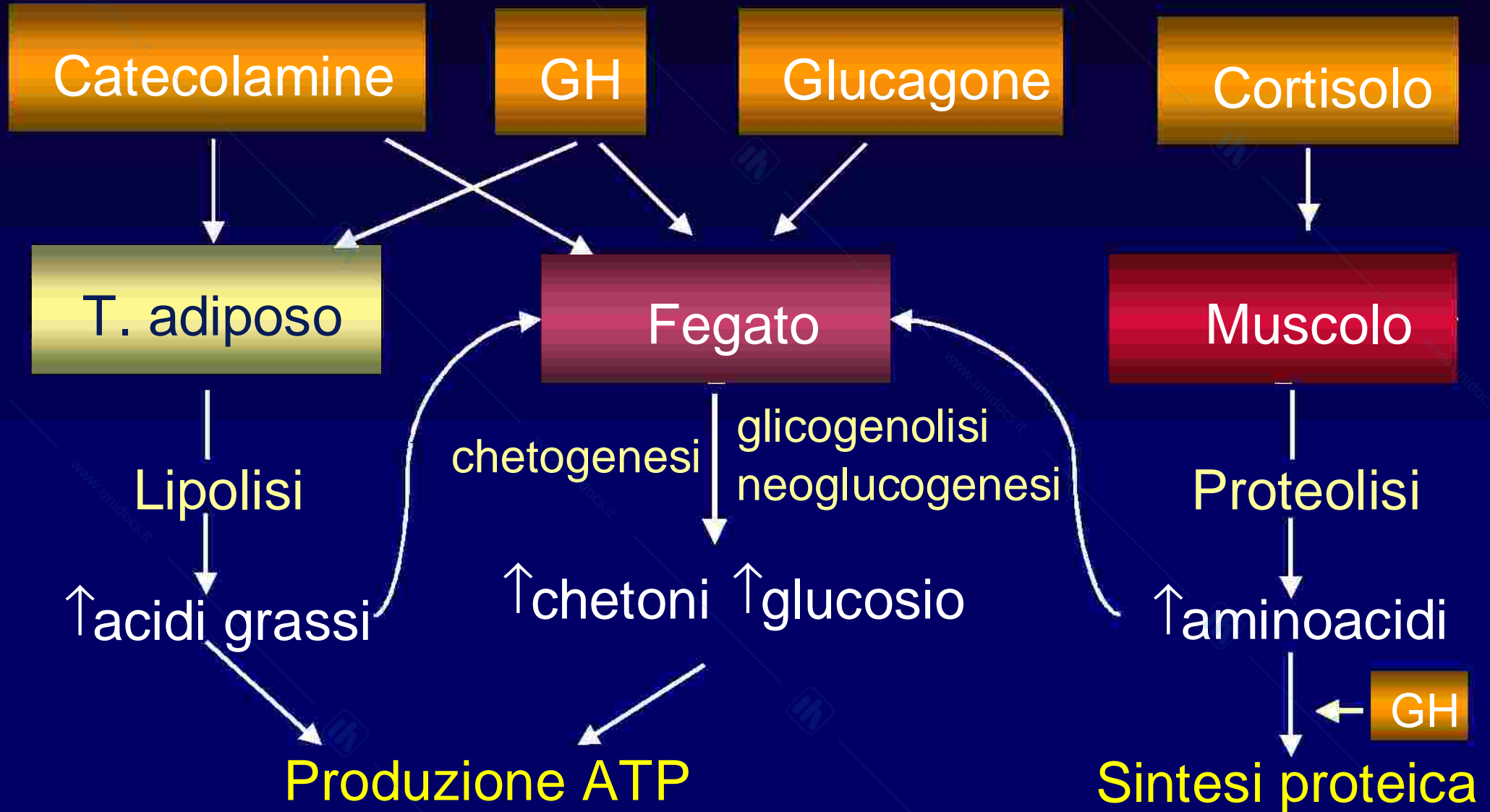
Catecolamine

Riduzione glicemia

Aumento glucagone

- aumento glicogenolisi
- aumento gluconeogenesi
- aumento lipolisi
- aumento chetogenesi

Regolazione endocrina della mobilizzazione delle riserve energetiche



EFFETTI GENERALI DELL'INSULINA

- FEGATO

- aumento glicogenosintesi
- inibizione neoglucogenesi
- aumento glicolisi
- aumento liposintesi
- inibizione chetogenesi
- aumento sintesi proteica

- MUSCOLO

- aumento glicogenosintesi
- aumento sintesi proteica
- aumento trasporto potassio

- TESSUTO ADIPOSO

- aumento sintesi trigliceridi

Esercizio fisico (intenso)

Catecolamine (α)



Effetti metabolici

Riduzione insulinemia

- aumento produzione epatica di glucosio
- aumento lipolisi
- aumento rilascio tissutale aminoacidi
- ridotto utilizzo glucosio tessuti insulinodipendenti
- conservato effetto su utilizzazione del glucosio nel muscolo in attività

ALLENAMENTO: aumentata sensibilità insulinica

PRINCIPALI ORMONI COINVOLTI NEL MENTENIMENTO DELLA PRESSIONE ARTERIOSA E DEL BILANCIO IDROSALINO DURANTE ESERCIZIO FISICO

- Catecolamine
- Sistema renina-angiotensina-aldosterone
- ADH (ormone antidiuretico)
- Peptide natriuretico atriale (ANP)

Esercizio fisico e sistema renina-angiotensina

Deplezione Na
Sudorazione

(perdite alimentari liquidi)

è volemia

è pressione arteriosa

ipoperfusione renale

è Na tubulo distale

C. iuxtaglomerulari

Renina

Angiotensinogeno

Angiotensina I

ACE

Angiotensina II

è K⁺

Aldosterone

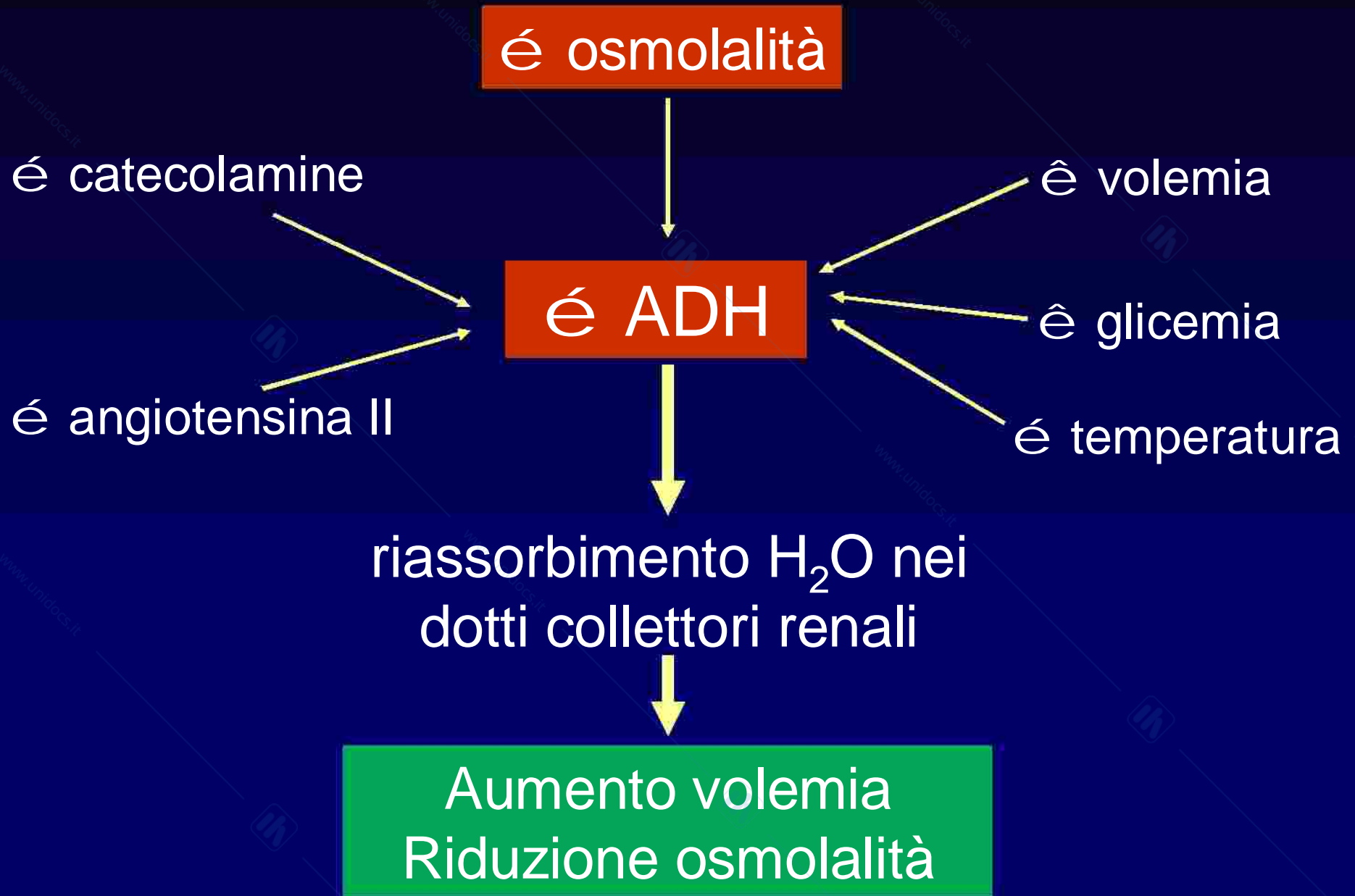
Ritenzione Na
perdita di K

Vasocostrizione
arteriosa

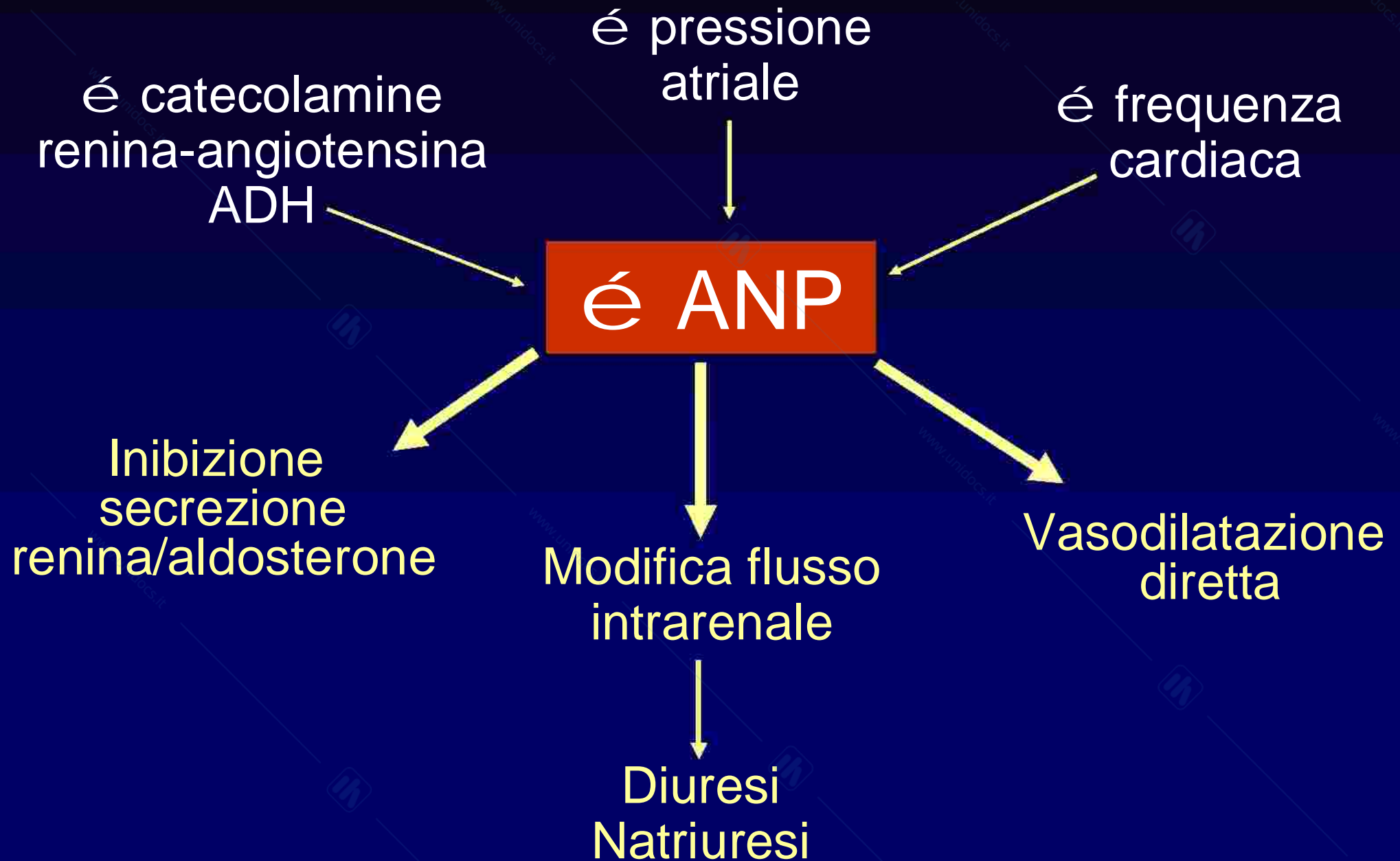
Ritenzione H₂O e
è v.extracellulare

(-)

Esercizio fisico e ADH



Esercizio fisico e ANP



Esercizio fisico

catecolamine

vasodilatazione
muscolare

perdite
idrosaline

CRH

ACTH

ipoperfusione renale
riduzione Na tubulo renale

ipovolemia/↑osmolalità

ADH

renina

angiotensina II

aldosterone

vasocostrizione

ritenzione sodio

ritenzione acqua

cortisolo

