

Ormoni secreti dall'ipotalamo

Gli ormoni prodotti dall'ipotalamo sono definiti anche "fattori di rilascio" o "fattori di inibizione". Essi inducono la produzione e lo sviluppo di una serie di meccanismi nell'ipofisi dopo averla adeguatamente stimolata. I principali ormoni prodotti dall'ipotalamo sono:

- CRH, ormone stimolante il rilascio di corticotropina (ACTH), da parte dell'adenoipofisi.
- MSHRH, ormone melanotropo (MSH che stimola il rilascio di MSH da parte del lobo intermedio dell'ipofisi.
- TRH, ormone stimolante il rilascio di tireotropina (TSH), da parte dell'adenoipofisi.
- PIF, inibitore di prolattina da parte dell'adenoipofisi.
- GHRH, stimola il rilascio di GH, ormone della crescita, da parte dell'adenoipofisi.
- LHRH, stimola il rilascio dell'ormone luteinizzante (LH)
- GnRH, attivante il rilascio delle gonadotropine. L'LHRH e il GnRH inducono la produzione di FSH e LH da parte dell'adenoipofisi.
- PRH, ormone stimolante il rilascio di prolattina da parte dell'adenoipofisi.
- GHIF, denominato anche Somatostatina, inibisce il rilascio di GH da parte dell'adenoipofisi.

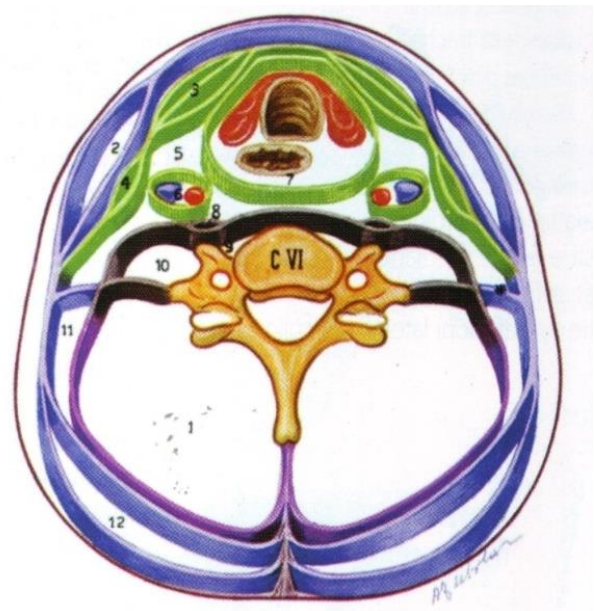
Le funzioni svolte dell'ipotalamo sono dettate sia dal sistema nervoso, che modula l'attività attraverso informazioni derivanti da diverse regioni cerebrali, sia dal sistema endocrino che definisce le concentrazioni di ormoni nel sangue, regolando la liberazione di ormoni da parte dell'ipofisi. Di conseguenza, l'ipofisi, dopo essere stata stimolata, rilascia gli ormoni nel sangue e gli ormoni, a loro volta, raggiungono l'ipotalamo attraverso il sangue e lo informano circa la necessità di aumentare, diminuire o mantenere stabile la secrezione di ormoni stessi.

Tiroide

La tiroide è una piccola ghiandola endocrina, a forma di farfalla, che si trova nella parte anteriore del collo ed è costituita da due lobi, uno destro e uno sinistro, uniti tra loro da uno stretto ponte, un istmo che può allungarsi andando a formare il lobo piramidale. Normalmente in un adulto pesa circa 20 grammi.

È possibile palpare la tiroide toccandosi le cartilagini presenti nella faccia anteriore del collo e deglutendo: è l'organello morbido che si sente tra le dita.

Ha attorno a sé una fascia peritiroidea e una fascia ancora più esterna (verdi in foto) che dipende dalla fascia cervicale media. Abbraccia gli anelli tracheali. È complessa da operare perché attorno ad essa abbiamo tante strutture vitali!



Ricorda: la ghiandola tiroide si trova al di sotto della cartilagine tiroidea!

Essendo una ghiandola endocrina è, ovviamente, molto vascolarizzata. L'arteria tiroidea inferiore deriva dalla succlavia; L'arteria tiroidea superiore deriva invece dalla carotide esterna.

Come vedere dove si trova la tiroide? Con una scintigrafia (iodio radioattivo).

Posteriormente ai lobi tiroidei, sono collocate le paratiroidi (o ghiandole paratiroidi). Ricoperta da una capsula fibrosa, la tiroide è molto vascolarizzata e ospita al suo interno due tipologie di cellule: le cellule C (o parafollicolari) e i follicoli tiroidei. Le cellule C sono quelle deputate alla secrezione dell'ormone che regola il livello di calcio nel sangue, la calcitonina. I follicoli tiroidei sono i più numerosi: la loro funzione è quella di raccogliere lo iodio che circola nel sangue e di trasformarlo in preormone tiroideo; questo verrà poi immagazzinato in specifiche vescicole di cui i follicoli sono provvisti. I follicoli presentano una forma sferoidale o ellissoidale e sono dotati di una cavità centrale ripiena di una sostanza densa, detta colloide. Questo è il prodotto della secrezione degli elementi che compongono la loro parete. Al suo interno si trovano grandi quantità di tireoglobulina (una proteina iodata che rappresenta la forma di deposito delle principali componenti degli ormoni tiroidei), la T3 (triiodotironina) e la T4 (tetraiodotironina o tiroxina). Al momento del bisogno, la sostanza colloide viene frammentata dall'attività metabolica delle cellule follicolari (tramite l'intervento di un enzima specifico) ottenendo la triiodotironina (per un 20% circa) e la tetraiodotironina (per l'80%), che vengono immesse all'interno dell'ampia rete sanguigna che irrorla la ghiandola. Le cellule costituenti i follicoli tiroidei sono chiamate tireociti.

La tiroide, quindi, produce ormoni a base di tirosina, che contengono rispettivamente 4 e 3 atomi di iodio. Essi sono:

- La tetra-iodotironina (T4), costituita da 4 atomi di iodio, e viene prodotta dalle cellule follicolari. Costituisce circa il 20% del prodotto della tiroide;
- La tiroxina (T3), costituita da 3 atomi di iodio, e viene prodotta dalle cellule C o parafollicolari, che si trovano cioè all'esterno dei follicoli. Costituisce l'80% del prodotto tiroideo.

Attraverso gli ormoni tiroidei T4 e T3, la tiroide controlla molte delle funzioni del nostro corpo, in particolare il metabolismo.

- La respirazione;
- Il battito cardiaco;
- La temperatura corporea;
- Lo sviluppo del sistema nervoso centrale;
- L'accrescimento corporeo.

Tramite la calcitonina, la tiroide controlla anche il livello di calcio nel sangue, funzione essenziale per evitare spasmi muscolari o malfunzionamenti nell'attività elettrica del cuore.

La proteina pendrina (PD) è espressa principalmente nella tiroide, nell'orecchio interno e nel rene. Dal momento che trasporta iodio, è necessaria per la produzione dell'ormone tiroideo. La vitiamo poiché alcune sue mutazioni sono responsabili di una comune forma di sordità sindromica, la sindrome di Pendred. Si ritiene che la PD abbia un ruolo anche nell'iper-reattività delle vie respiratorie negli attacchi d'asma.

Ricordiamo che il **TSH** stimola la produzione ed il rilascio della **T4** e della **T3** da parte della tiroide. Quando la concentrazione ematica degli ormoni tiroidei aumenta, l'ipofisi produce meno **TSH** e, di conseguenza, diminuisce la produzione di **T4** e **T3** operata dalla tiroide.

L'ipertiroidismo è un quadro clinico caratterizzato da un'eccessiva quantità di ormoni tiroidei in circolo, dovuta nella maggior parte dei casi a ipersecrezione di tiroxina (T4) e triiodotironina (T3) da parte della tiroide in toto (malattia di Graves-Basedow) o alla presenza di noduli

tiroidei iperfunzionanti (Malattia di Plummer) e più raramente ad una loro liberazione da parte della ghiandola per una distruzione del tessuto (tiroidite sub acuta, tiroidite post partum, tiroidite da farmaci). La forma più comune di ipertiroidismo è il Morbo di Graves-Basedow, patologia autoimmune dovuta alla produzione di auto anticorpi contro il recettore del TSH (TRAb). Questi anticorpi si comportano come il TSH ipofisario e stimolano la ghiandola a produrre ormoni tiroidei. Nelle forme classiche si ha un aumento del volume della ghiandola stessa.

In una quota minore di pazienti gli anticorpi TRAb possono causare un'inflammatione dei tessuti retro orbitali, provocando una protusione dei bulbi oculari verso l'esterno (esoftalmo).

L'esoftalmo può essere di varia entità, dall'irritazione degli occhi alla forma più grave di protrusione del bulbo oculare per cui è impossibile la chiusura delle palpebre. L'esoftalmo è più frequente nei soggetti fumatori.

L'ipertiroidismo si manifesta clinicamente nel 2-3% della popolazione nelle forme più lievi, e nel 5-6 % della popolazione in età più avanzata, con una frequenza più elevata nelle aree con carenza iodica.

L'ipotiroidismo è una sindrome dovuta ad una insufficiente azione degli ormoni tiroidei a livello dei vari tessuti; più spesso ciò avviene quando la tiroide non produce una quantità sufficiente di ormoni. Ciò determina uno squilibrio in tutto l'organismo.

L'ipotiroidismo influenza le reazioni chimiche che avvengono in tutto il corpo determinando un **rallentamento dei processi metabolici**. Si tratta di una condizione che, nella sua fase precoce, raramente causa sintomi evidenti; qualora si protragga nel tempo, può però portare a seri problemi di salute.

Quali sono le cause dell'ipotiroidismo?

Fra le cause di ipotiroidismo, alcune delle più importanti sono:

- malattie autoimmuni (ad es. tiroidite di Hashimoto)
- rimozione chirurgica della tiroide
- terapia con iodio radioattivo
- alcuni farmaci (ad es. l'amiodarone utilizzato per le aritmie cardiache, il litio per determinati problemi psichiatrici)

Talvolta, invece, l'ipotiroidismo può essere congenito (nel qual caso è presente fin dalla nascita), dall'incapacità della ghiandola ipofisaria di produrre l'ormone necessario alla stimolazione della tiroide (TSH), dalla gravidanza o dalla carenza di iodio.

Gli anticorpi anti **recettore** del **TSH** (TRAb) sono immunoglobuline prodotte contro un determinato componente della ghiandola tiroide, ovvero il **recettore** del **TSH**. Si distinguono tra: anticorpi anti **recettore** del **TSH** di tipo "bloccante" (TSHblocking-Ab), responsabili di un quadro di ipotiroidismo primitivo.

La **tireotossicosi** factitia è una condizione di ipertiroidismo causata da un'ingestione eccessiva, voluta o accidentale, di ormone tiroideo. L'eccesso di assunzione di iodio causa un ipertiroidismo associato a una bassa captazione tiroidea dello iodio radioattivo.

Le paratiroidi o ghiandole paratiroidi assicurano la produzione e la secrezione endocrina (cioè interna) dell'ormone paratiroideo o paratormone, un particolare ormone indispensabile nella regolazione del metabolismo dei minerali (in particolare del calcio e del fosforo) all'interno dell'organismo.

Che cosa sono le paratiroidi?

Di grandezza contenuta, le paratiroidi misurano circa 0,5-1 centimetro. Ricoperte da una capsula fibrosa, contengono al loro interno delle cellule disposte a cordone divisibili in tre tipologie: cellule principali (piccole e di forma poliedrica); cellule chiare (relativamente grandi) e cellule ossifile (ovvero che presentano nel citoplasma gli ossifili, ovvero granuli acidofili).

Collocate dietro alla tiroide, possono a volta presentarsi in posizione intratiroidea; generalmente sono quattro (ovvero due coppie di paratiroidi), ma possono anche essere cinque o sei. Il loro nome rispecchia lo stretto rapporto che intercorre con la ghiandola tiroide.

Solitamente si distinguono due paratiroidi superiori e due paratiroidi inferiori. La coppia di paratiroidi superiori è in genere situata dietro alla tiroide, mentre la coppia di paratiroidi inferiore è collocata tra i rami dell'arteria tiroidea inferiore.

A cosa servono le paratiroidi?

La funzione delle paratiroidi è quella di produrre e secernere l'ormone paratiroideo o paratormone. Questo ormone è costituito da una catena di 84 aminoacidi il cui compito è quello di presiedere alla regolazione dell'equilibrio calcio/fosfati all'interno dell'organismo partecipando ai meccanismi di controllo della presenza di calcio nel sangue e al mantenimento della salute delle ossa. A livello renale stimola il riassorbimento del calcio e l'escrezione dei fosfati, mentre a livello intestinale stimola l'assorbimento del calcio. Ha un'azione opposta alla calcitonina!

La somministrazione di questo ormone provoca il trasferimento di calcio dalle ossa al sangue; la sua carenza invece provoca un abbassamento del livello del calcio nel sangue, con conseguente insorgenza di uno stato di ipertono muscolare (a conferma del fondamentale ruolo che il calcio svolge nella regolazione della contrazione muscolare).

Ricorda: il controllo del calcio è molto FISCALE... Non è come quello del glucosio!

La vitamina D favorisce il riassorbimento di calcio a livello renale, l'assorbimento intestinale di fosforo e calcio, i processi di mineralizzazione dell'osso e anche di differenziazione di alcune linee cellulari e in alcune funzioni neuromuscolari, anche se questi due ultimi punti devono ancora essere chiariti. Il funzionamento dell'1,25(OH)D è alquanto anomalo per una vitamina in quanto agisce secondo le caratteristiche proprie degli ormoni steroidei: entra nella cellula e si va a legare a un recettore nucleare che va a stimolare la produzione di varie proteine, specie trasportatori del calcio. La regolazione dei livelli di calcio e fosforo nell'organismo avviene insieme all'azione di due importanti ormoni: la calcitonina ed il paratormone. La calcitonina ha azioni opposte a quelle della vitamina D, favorendo l'eliminazione urinaria e la deposizione di calcio nelle ossa. Ciò si traduce in una diminuzione dei livelli plasmatici di calcio. Invece il paratormone inibisce il riassorbimento renale dei fosfati, aumenta quello del calcio e stimola il rene a produrre 1,25(OH) D. A livello dell'osso la calcitonina promuove il rilascio di calcio.

La produzione di questi ormoni e di vitamina D è strettamente dipendente dalla concentrazione plasmatica di calcio: la condizione di ipocalcemia stimola la produzione di paratormone e di 1,25(OH)D. Invece l'aumento del calcio plasmatico favorisce la sintesi di calcitonina. Il delicato equilibrio che si viene a creare determina la buona regolazione dei processi di mineralizzazione. Infine sembra che la vitamina D possa promuovere la differenziazione dei cheratinociti dell'epidermide e degli osteoclasti ossei e forse detiene anche un'azione antiproliferativa.

Il prof cita le due vie di attivazione della vitamina D, vediamole spiegate in maniera più completa in questa “ricerca”:

L'idrossilazione è una reazione chimica caratterizzata dall'aggiunta in una determinata molecola di un gruppo idrossile (o ossidrile) di un gruppo monovalente $-OH$, presente in numerose molecole organiche ed inorganiche.

La vitamina D possiede pochissima attività biologica intrinseca: deve infatti subire idrossilazioni successive (in vari tessuti) per poter esercitare la sua funzione ormonale.

In sintesi, il ciclo della vitamina D inizia con l'assorbimento della vitamina D3 (colecalfiferolo) e della vitamina D2 (ergocalciferolo) a livello intestinale (fig.1) e, tramite la circolazione linfatica, il loro depositarsi, in ragione dell'elevata lipofilia, nelle cellule del tessuto adiposo. La quota di vitamina D in eccesso, ovvero impossibilitata a legarsi al tessuto adiposo, entra nel circolo sanguigno e raggiunge il fegato grazie ad una proteina specifica di trasporto nota come Vitamin D binding protein (DBP).

Questa proteina è in grado di legare sia la vitamina D3 che la vitamina D2 ma con una differente “efficienza”, nel senso che lega più facilmente la vitamina D3 anziché la vitamina D2. Ciò spiega perchè il fabbisogno di vitamina D deriva prevalentemente dal colecalfiferolo prodotto per sintesi cutanea o assunto tramite l'alimentazione che non dall'ergocalciferolo.

A livello del fegato, la vitamina D trasportata dal circolo sanguigno è trasformata in idrossi-vitamina D $[25(OH)D]$ mediante l'enzima 25-idrossilasi. A questo punto la vitamina D, sotto forma del metabolita $25(OH)D$ rientra in circolo, si lega nuovamente alle DBP e raggiunge il rene. Qui può andare incontro a due diverse reazioni di idrossilazione, catalizzate da differenti idrossilasi (la 1α -idrossilasi e la 24-idrossilasi). Il risultato di queste due diverse reazioni di idrossilazione dà luogo, rispettivamente, alla produzione di 1,25-diidrossicolecalciferolo $[1,25(OH)D]$ (calcitriolo), la vitamina D attiva, ed al 24,25-diidrossicolecalciferolo $[24,25(OH)D]$, una forma inattiva.

Come per tutti gli ormoni, la vitamina D attivata (calcitriolo), per esplicare la sua azione biologica nell'organismo, deve legarsi a recettori specifici, noti con l'acronimo VDR (Vitamin D receptor). Gli effetti indotti dalla vitamina D possono essere genomici- ovvero portare alla stimolazione diretta della trascrizione di geni e, quindi, alla sintesi ex-novo di proteine – o non genomici – A seconda dell'effetto mediato dalla vitamina D (genomico o non genomico), avremo due tipi di recettore. Nel primo caso la vitamina D attivata (calcitriolo) si lega ad un recettore localizzato nel nucleo cellulare a distribuzione ubiquitaria nell'organismo.

Nel secondo caso, invece, il calcitriolo si lega ad un recettore localizzato a livello della membrana cellulare, attivando secondi messaggeri cellulari (ad esempio AMP ciclico, diacilglicerolo e inositolo fosfato). In questo modo la vitamina D è in grado di modulare rapidamente la risposta cellulare a determinati stimoli.

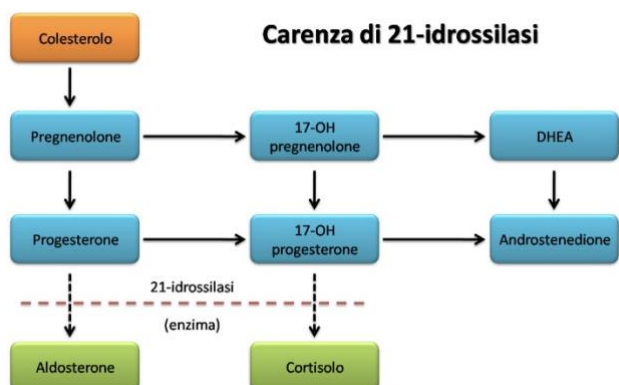
Il prof salta tutte le prossime slides poiché in aula gli è stato detto, correttamente, che avevamo già svolto quegli argomenti! (Durante il corso di istologia)

Cos'è l'iperplasia surrenalica congenita?

L'iperplasia surrenalica congenita (CAH, congenital adrenal hyperlasia) rappresenta un gruppo di disordini delle ghiandole surrenali, ossia piccoli organi di forma triangolare posti sopra i reni e responsabili della produzione di alcuni ormoni. La CAH è causata dall'anomalia degli enzimi necessari alla produzione degli ormoni steroidei cortisolo e/o aldosterone.

Nelle ghiandole surrenali, il colesterolo viene convertito inizialmente in un precursore chiamato pregnenolone; quindi alcuni enzimi completano la produzione di aldosterone, cortisolo e androgeni (ormoni sessuali). Il deficit o la disfunzione di uno di questi enzimi determina l'alterazione della sintesi dei prodotti finali. La riduzione dei livelli di cortisolo elimina l'effetto a feedback negativo che questo opera, inducendo l'aumento della produzione ipotalamica di CRH (ormone di rilascio della corticotropina) e adenoipofisaria di ACTH (corticotropina). ACTH e CRH operano a loro volta un'iperstimolazione delle ghiandole surrenali con conseguente iperplasia. Nonostante l'aumento della stimolazione e delle dimensioni delle ghiandole surrenali, il blocco nella produzione di cortisolo non può tuttavia essere superato per la mancanza degli enzimi responsabili della conversione dei precursori nei prodotti finali. Ne consegue un accumulo dei precursori come il 17-idrossiprogesterone.

La maggioranza dei casi di CAH, definita "classica", è dovuta alla carenza dell'enzima 21-idrossilasi.



Nelle ghiandole surrenali il colesterolo viene convertito in pregnenolone, un precursore di aldosterone, cortisolo e androgeni. Un deficit di 21-idrossilasi determina la diminuzione di aldosterone e cortisolo (in verde) e l'accumulo dei precursori (blu). Questo deficit enzimatico è ereditario ed è la causa più frequente di CAH.

In presenza di CAH quindi, oltre alla carenza di cortisolo e aldosterone, si assiste all'accumulo dei precursori che, non potendo essere usati per produrre i prodotti finali, vengono convertiti in ormoni sessuali maschili (androgeni). L'eccesso di androgeni altera la struttura dell'apparato genitale delle bambine (virilizzazione) con segni visibili spesso anche alla nascita (genitali ambigui). Sebbene si tratti di una patologia congenita rara, è la causa più frequente di genitali ambigui alla nascita.

I maschi affetti da questa patologia appaiono normali alla nascita ma vanno incontro a pubertà precoce dovuta all'eccesso di androgeni. Le femmine, durante l'età pediatrica e l'adolescenza, possono manifestare irsutismo e altri segni dovuti all'eccesso di androgeni (acne, ingrossamento del clitoride) oltre che irregolarità nel ciclo mestruale. Sia nei maschi che nelle femmine affetti da CAH classica, vi è un'alterazione della crescita: i bambini crescono più velocemente dell'atteso, vanno incontro a pubertà precoce e ma bassa statura in età adulta. Negli adulti la CAH causa infertilità.

Il deficit enzimatico presente nella CAH è dovuto alla presenza di una mutazione genetica. Si tratta di una patologia autosomica recessiva; per questo motivo perché la patologia si manifesti è necessario che vengano ereditate due copie del gene mutato, una da ciascun genitore. Le persone con una sola copia del gene mutato sono detti portatori. Questi non manifestano i sintomi ma sono in grado di trasmettere l'alterazione ai figli. Sono state identificate molte mutazioni responsabili della patologia.

In circa il 90% dei casi, la CAH è dovuta alla carenza dell'enzima 21-idrossilasi causata dalla mutazione del gene *CYP21A2*. Le persone affette possono avere la forma classica (più grave) o non classica (meno grave) della patologia. Circa il 75% delle persone affette dalla forma classica, ha, oltre ai sintomi sopra menzionati, anche un'alterazione dell'equilibrio idroelettrolitico con eccessiva perdita di fluidi, iponatriemia e iperkaliemia, potenzialmente letali.

La **sindrome di Cushing** (o **ipercortisolismo**) è un insieme di segni e sintomi dovuti a un'esposizione prolungata al cortisolo. Questi possono includere l'ipertensione, un'obesità addominale ma braccia e gambe sottili, smagliature rossastre, un viso rosso tondo, una massa grassa tra le spalle (il cosiddetto "gibbo di bufalo"), debolezza muscolare, osteoporosi, acne e pelle fragile che guarisce male. Le donne possono avere più capelli e mestruazioni irregolari. Occasionalmente si possono riscontrare anche cambiamenti di umore, mal di testa e una sensazione cronica di stanchezza.

La sindrome di Cushing può essere causata da un eccesso di alcuni farmaci, come il cortisolo o il prednisone, o da una eccessiva produzione di cortisolo da parte delle ghiandole surrenali, talvolta in seguito a una neoplasia. I casi conseguenti a un adenoma pituitario ACTH-secernente sono noti come malattia di Cushing che rappresenta la seconda causa più comune della sindrome dopo i farmaci. Vi sono anche diversi altri tipi di tumori che possono causare questa sindrome e alcuni di questi sono associati a malattie ereditarie come la neoplasia endocrina multipla di tipo 1 e il complesso di Carney. La diagnosi richiede una serie di passaggi: il primo consiste nel controllare i farmaci che il paziente assume e, successivamente, misurare i livelli di cortisolo nelle urine, nella saliva o nel sangue dopo l'assunzione di desametasone. Se i risultati di questo esame appaiono anormali, il cortisolo può essere misurato a tarda notte. Se anche così i livelli rimangono alti, può essere eseguito un esame del sangue per valutare i valori di ACTH al fine di determinare se l'ipofisi è coinvolta.

La maggior parte dei casi può essere trattato e curato. Se la causa è ascrivibile all'assunzione di determinati farmaci, questi possono essere lentamente sospesi. Se invece è un tumore a causare la sindrome, esso può essere trattato con una combinazione di chirurgia, chemioterapia e/o radioterapia. Nel caso che l'ipofisi sia coinvolta, potrebbero essere necessari altri farmaci in grado di sostituire la sua funzionalità. Grazie al trattamento, l'aspettativa di vita solitamente appare normale. Tuttavia i pazienti nei quali la chirurgia non è in grado di rimuovere l'intero tumore si registra un aumento del rischio di un esito infausto.

Cos'è l'insufficienza surrenalica?

L'insufficienza surrenalica è una patologia caratterizzata dall'inadeguata produzione degli ormoni surrenalici, cortisolo ed aldosterone. In genere si manifesta in seguito all'alterazione del meccanismo responsabile del mantenimento dell'equilibrio di questi ormoni, noto con il nome di sistema a " feed-back". La produzione degli ormoni è regolata dall'interazione fra l'ipotalamo e l'ipofisi, siti nell'encefalo, e le ghiandole surrenali, localizzate sopra ciascun rene.

Le ghiandole surrenali sono piccoli organi multistratificati, composti di uno strato midollare e uno corticale, a sua volta suddiviso in:

- Strato esterno, chiamato zona glomerulare, è responsabile della produzione dell'**aldosterone**, ormone deputato al mantenimento dell'equilibrio salino con effetti sulla pressione sanguigna.
- Strato interno, chiamato zona fascicolata, produce **cortisolo**, l'ormone con effetti sulla glicemia, la pressione sanguigna e la risposta infiammatoria.
- Strato più profondo, chiamato zona reticolare, che produce gli **androgeni**, ormoni sessuali deputati, ad esempio, allo sviluppo dei caratteri sessuali.

Il cortisolo è un ormone glucocorticoide, prodotto dalla corteccia surrenale. La produzione del cortisolo è regolata dall'ipotalamo e dall'ipofisi. La diminuzione della concentrazione ematica dei livelli di cortisolo determina il rilascio, da parte dell'ipotalamo, dell'ormone di rilascio della corticotropina (CRH), il quale, a sua volta, stimola la produzione ipofisaria dell'ormone adenocorticotropo (ACTH). L'ACTH quindi stimola le ghiandole surrenali a produrre e rilasciare il cortisolo e, seppur in misura minore, l'aldosterone. Perché le concentrazioni ematiche del

cortisolo rimangano in equilibrio, è necessario quindi che l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene funzioni correttamente.

Quantità insufficienti di cortisolo o aldosterone determinano disidratazione e debolezza, incapacità a mantenere un'adeguata pressione sanguigna o di rispondere correttamente allo stress fisico. Fra i suoi numerosi ruoli, il cortisolo agisce sul metabolismo dei carboidrati, delle proteine, dei grassi, sui livelli del glucosio nel sangue; agisce inoltre come agente anti-infiammatorio ed aiuta l'organismo a reagire a stress come infezioni e traumi. L'aldosterone invece è un ormone mineralcorticoide prodotto dalla corteccia surrenale, che gestisce l'equilibrio del sodio e del potassio nel sangue.

Esistono due tipi di insufficienza surrenalica e dipendono dal tipo di alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene:

- *Insufficienza surrenalica primaria, o Malattia di Addison*: causata da ipofunzione o danno delle ghiandole surrenali; influenza i livelli ematici sia di cortisolo che di aldosterone. La malattia di Addison è una patologia piuttosto rara. Essa colpisce globalmente 1 persona ogni 7000-9000, senza distinzione di sesso ed età. I sintomi dell'insufficienza possono non apparire finché circa l'80 – 90% della corteccia surrenale non è distrutta. Circa il 70% dei casi di insufficienza surrenalica primaria, è dovuta a processi autoimmuni, che possono manifestarsi anche in associazione ad altre patologie autoimmuni dirette contro altri organi ghiandolari, come la tiroide. Nel restante numero di casi, l'insufficienza surrenalica può essere secondaria alla distruzione del surrene dovuta a tubercolosi, in maniera particolare nelle aree del mondo nelle quali la tubercolosi è endemica, o ad altre infezioni croniche, in particolare infezioni micotiche, o ad eventi emorragici nelle ghiandole surrenali o ancora a infiltrazioni tumorali. Raramente, l'insufficienza surrenalica può essere dovuta ad alterazioni genetiche delle ghiandole surrenali. Nei bambini, in circa il 70% dei casi, l'insufficienza surrenalica è dovuta a difetti congeniti noti con il nome di iperplasia surrenale congenita (CAH), mentre solo il 30% dei casi è imputabile alla presenza di patologie autoimmuni, all'adrenoleucodistrofia o cause meno comuni.
- *Insufficienza surrenalica secondaria*: dovuta alla diminuzione della produzione dell'ormone ipofisario ACTH (ormone adrenocorticotropo). L'ACTH è un messaggero ipofisario che stimola la corteccia surrenale a produrre cortisolo. La produzione insufficiente di ACTH, a causa di un danno all'ipofisi, di un tumore o di altre cause, determina la mancata stimolazione alla produzione di cortisolo. L'insufficienza surrenalica secondaria può insorgere anche in seguito alla brusca interruzione della terapia con corticosteroidi (come il prednisone, somministrato per eliminare l'infiammazione in patologie quali l'artrite reumatoide o per il trattamento dell'asma). Questi trattamenti sopprimono la naturale produzione di cortisolo e possono occorrere varie settimane o mesi per la riattivazione della normale produzione.

Il GH (Growth hormone), conosciuto anche come ormone della crescita, somatotropina od ormone somatotropo (STH), è un peptide prodotto dalla ghiandola pituitaria (ipofisi). Durante l'adolescenza i livelli plasmatici di GH aumentano notevolmente, stimolando la crescita staturale, aumentando la ritenzione di azoto e favorendo l'ossidazione delle scorte lipidiche. Tutti questi effetti sono mediati dall'IGF-1 (somatomedina o fattore di crescita insulino simile), un potente ormone anabolico prodotto dal fegato in risposta alla somatotropina.

Superato questo periodo della vita i livelli di GH diminuiscono ma l'ormone continua comunque ad essere prodotto.

Anche in età adulta la somatotropina svolge infatti un'importante azione regolatrice sui vari processi metabolici.

Nell'uomo i valori plasmatici di GH variano da 1 a 5 ng/ml, con picchi anche di 10 ng/ml sotto stress o dopo un superallenamento. La secrezione è pulsatile con picchi più frequenti e più ampi nelle prime ore di sonno notturno.

Un deficit di GH nel bambino compromette la crescita corporea (nanismo ipofisario) e lo sviluppo di genitali e tratti somatici; contemporaneamente aumentano anche gli accumuli adiposi nella regione addominale.

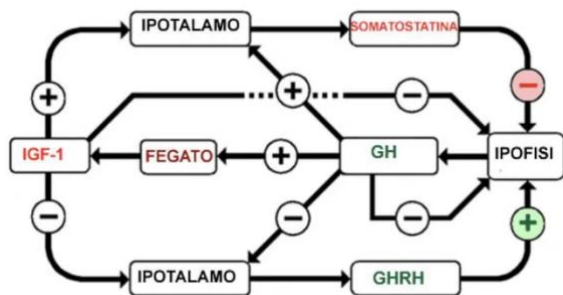
Se la carenza di ormone della crescita colpisce l'adulto si assiste invece ad una riduzione della massa muscolare e ad un contemporaneo aumento di quella adiposa, alla comparsa di alterazioni metaboliche, ad una aumentata fragilità ossea e ad una ridotta tolleranza dell'esercizio fisico.

Il nanismo ipofisario colpisce un bambino su 4000 ed è più frequente nei maschi, che hanno 2,5 volte più probabilità di svilupparlo rispetto alle femmine. Tale condizione può essere notevolmente migliorata attraverso la somministrazione di GH (generalmente vengono utilizzate dosi comprese tra i 0.025 ed i 0.05 mg/kg/die).

I primi medicinali a base di ormone della crescita contenevano somatotropina di origine biologica. Il GH veniva infatti estratto dall'ipofisi di cadaveri di giovani uomini o scimmie, con notevoli problemi etici e sanitari. Questa pratica era altamente pericolosa ed aumentava sensibilmente il rischio di contrarre la malattia di Creutzfeld-Jacob.

Oggi il GH viene prodotto in laboratori specializzati utilizzando la tecnica del DNA ricombinante (rhGH).

La sintesi endogena di GH è regolata da due peptidi chiamati rispettivamente GHRH (ormone di rilascio della somatotropina) e SST o SRIF (somatostatina). Il primo ormone stimola la produzione ed il rilascio del GH da parte delle cellule somatotrope dell'ipofisi anteriore. La somatostatina ha invece un effetto "feed-back negativo" e tende ad inibire il rilascio di GH e di molti altri ormoni come prolattina, insulina ed ormoni tiroidei. Il suo potente effetto inibitorio spiega la sua efficacia



nel contrastare i pericolosi effetti indotti da una iperproduzione di GH (acromegalia, gigantismo). In condizioni fisiologiche la secrezione di GH è di tipo episodico, con picchi più ampi nelle ore notturne. La somatostatina regola il ritmo e la durata dei picchi mentre il GHRH ne regola l'ampiezza.

Anche l'IGF-1 prodotto dal fegato tende ad inibire la secrezione dell'ormone della crescita.

VIE DEL GLUCOSIO

Due sono le vie del glucosio:

Quella relativa al suo assorbimento che riguarda il Rene e l'Intestino processo attivo mediato da 6 trasportatori Sodio Dipendenti, e la Via Metabolica quella che utilizza il glucosio a fini energetici. Questa via può utilizzare il glucosio secondo gradiente ma anche con la facilitazione di alcuni trasportatori (14) tipi di proteine glicosilate che hanno alta affinità per il glucosio.

TESSUTI INSULINO DIPENDENTI → Tessuto Adiposo & Tessuto Muscolare

QUESTI TESSUTI UTILIZZANO IL GLUCOSIO PREVIO LEGAME DELL'INSULINA CON I RECETTORI INSULINICI DELLE LORO MEMBRANE CELLULARI

Le **incretine** sono ormoni prodotti a livello gastrointestinale e sono principalmente:

- *GLP-1 (Glucagon-like peptide 1)*, prodotto dalle cellule L dell'ileo/colon;
- *GIP (Gastric inhibitory peptide)*, prodotto dalle cellule K del duodeno.

Questi ormoni, secreti dopo i pasti, specialmente il GLP-1, hanno la funzione di controllare la glicemia in vari modi:

- aumentando la secrezione di insulina da parte delle cellule beta del pancreas;
- diminuendo la secrezione di glucagone (antagonista dell'insulina) inibendo le cellule alfa del pancreas;
- rallentando la motilità e dunque lo svuotamento gastrico (rendendo più "soft" la curva glicemica postprandiale) e diminuendo l'appetito;
- migliora la sensibilità insulinica;

Il prof salta almeno 20 slides dicendo "lo sapete già".

Sesso (diversificazione dei geni) e riproduzione non sono la stessa cosa.
Il sesso è posteriore alla riproduzione.

PARAMECIO

Si può riprodurre senza modificare il patrimonio genetico (Clonazione). Può modificare parzialmente il suo patrimonio genetico senza riproduzione (ponte citoplasmatico fra due Parameci).

Abbiamo un sesso cromosomico, un sesso gonadico e un sesso fenotipico.

Anche per avere una gonade femminile ho bisogno di alcuni geni, non è un fenomeno passivo! Quindi io ho in ordine un corredo cromosomico, la gonade e poi l'ambiente che mi condiziona il comportamento.

Da un punto di vista fenotipico gli organi sono gli stessi, che poi si differenziano. Ecco perché nell'iperplasia surrenale congenita io ho un'ipertrofia del clitoride!

Abbiamo la stessa struttura per il pene e per il clitoride. Le pieghe genitali che si chiudono a formare il pene, nella donna non si chiudono e formano il vestibolo della vagina. I rigonfiamenti genitali nella donna non si chiudono e formano le grandi labbra, mentre nell'uomo si chiudono e formano lo scroto!

Identità sessuale: l'insieme delle caratteristiche biologiche sessuali dell'individuo, compresi l'assetto cromosomico, i genitali e l'assetto ormonale.

Identità di genere: il senso dell'individuo di essere maschio o femmina. Influenzato da stimoli culturali e sociali.

Orientamento sessuale: definizione del sesso verso il quale l'individuo si sente attratto: eterosessuale, omosessuale o bisessuale.

Il professore termina la lezione con un discorso SPETTACOLARE sui pregiudizi che purtroppo ancora esistono nella società. Prof Barni vi amiamo da morire! Questo per ricordare che i pregiudizi e le mentalità chiuse non dipendono dall'anno in cui si è nati, perché lui è il prof più anziano di tutti, probabilmente più grande di ognuno dei nostri genitori, eppure non ha limitazioni culturali di alcun tipo...