

ORMONE: messaggero chimico che è prodotto da una *ghiandola* ed è secreto nel *torrente ematico* e che agisce a distanza su un *organo bersaglio* (che presenta recettori per l'ormone)

- a seguito del legame ormone-recettore, l'organo mette in atto una risposta di tipo funzionale o di tipo proliferativo
- "messaggero chimico": molecola con ruolo fondamentale nella comunicazione cellulare

TIPI DI COMUNICAZIONE CELLULARE

- **Endocrina**
- **Paracrina**
 - Istamina, bradichinina e adenosina (nocicettori), ossido d'azoto, citochine
 - NON sono ormoni (non sono liberati nel sangue, non sono prodotti da ghiandole, non hanno organi bersaglio a distanza)
- **Neuroumorale**
 - Neurotrasmettitori: molecole che modificano il potenziale della membrana postsinaptica
 - Neuropeptidi: molecole che modificano l'effetto del neurotrasmettore sul potenziale di membrana
- **Contatto cellulare**
 - Es.: migrazione cellulare si interrompe quando avviene un contatto con il recettore di una particolare cellula
 - Es.: interazioni nel sistema immunitario
- Sia la comunicazione paracrina che quella neuroumorale avvengono attraverso la diffusione dei messaggeri nello spazio extracellulare
 - Tipo particolare di comunicazione paracrina: *autocrinia* – attivazione dei propri recettori
 - Effetto locale: tipico esempio è la liberazione e la diffusione locale di istamina da parte delle mast cells
 - Il 50% delle sinapsi serotoninergiche funziona con attività paracrina (TRASMISSIONE DI MASSA), in quanto si trovano presina psi senza postsinapsi
 - Regolazione di regioni più vaste (in questo caso la serotonina è detta "neurotrasmettore" solo per convenzione)

GHIANDOLE

Alcuni organi non endocrini possiedono cellule a funzione endocrina (apparato digerente, rene), tuttavia la maggior parte degli ormoni sono prodotti e secreti da ghiandole

2 famiglie di ghiandole:

- *ghiandole sotto il controllo ipotalamo-ipofisario*
 - gonadi (ovaio e testicolo), tiroide, corticale del surrene
 - sistema gerarchico a piramide:
 - ipotalamo → ipofisi → ghiandole
 - l'ipotalamo è un centro nervoso che armonizza le risposte endocrine con le informazioni e le risposte del sistema nervoso
 - in generale, ecco i sistemi che permettono un'interazione con l'ambiente
 - *sistema nervoso*: risposte adattative, rapide
 - *sistema immunitario*: riconoscimento non self
 - *sistema endocrino*: armonizza le attività dell'organismo (es.: crescita) con l'ambiente esterno (es.: tiroide regola la temperatura ricevendo le informazioni sulla stagione dall'ipotalamo)
 - controllo ipotalamo-ipofisario: risposte a lunga distanza temporale
 - ormoni: glucocorticoidi, mineralcorticoidi, tiroidei, sessuali
- *ghiandole svincolate dal controllo ipotalamo-ipofisario*
 - paratiroidi, midollare del surrene, pancreas
 - minore latenza → risposte veloci (ci sono meno passaggi)
 - controllo di calcemia (per ritmo cardiaco e contrazione muscolare), glicemia (energia) e liberazione adrenalina (risposte ad emergenza)

ORMONI

Si dividono in 3 gruppi: *peptidici/proteici*, *steroidi*, *derivati da singoli aminoacidi* (generalmente tirosina o fenilalanina; a questo gruppo appartengono le *catecolamine* – adrenalina, noradrenalina e dopamina – e gli ormoni *tiroidei*)

Nell'analizzare i diversi tipi di ormoni, bisogna tenere presenti 3 parametri:

1. sintesi e secrezione
2. trasporto nel sangue
3. organi bersaglio

Peptidici

1

- sintetizzati tramite sintesi proteica
 - (trascrizione → traduzione → RER → Golgi → vescicole e rilascio)
 - dopo la traduzione si ottiene un pre-pro-ormone
 - la parte pre- rappresenta il peptide segnale che permette l'entrata nel RER
 - nel RER e nel Golgi si ha quindi l'elaborazione del pro-ormone
 - infine nelle vescicole si trovano l'ormone, gli oligopeptidi che facevano parte della porzione pre-pro e alcuni enzimi che hanno partecipato all'elaborazione del pro-ormone
 - tutti questi elementi vengono rilasciati all'esterno
 - questi ormoni possono essere presintetizzati e immagazzinati, per poi essere liberati insieme (così da avere un effetto rapido)
 - una stimolazione ha come effetto principale non la sintesi, ma la liberazione esocitotica

2

- sono in grado di viaggiare autonomamente nel sangue (acquisiscono una configurazione con aa. idrofici all'esterno; a volte si legano a proteine

3

- recettori di membrana nella cellula bersaglio:
 - accoppiati a secondi messaggeri (per modificazioni post-traduzionali; in caso di modificazioni trascrizionali, più rare, messaggero entra nel nucleo)
 - AMPc (protein-chinasi C)
 - Fosfatidil-inositol
 - Recettori di tipo citochinico
 - IAC-STAT (modifica trascrizione)
 - Tirozin-chinasi, serin-chinasi (per i fattori di crescita)

Catecolamine possiedono queste stesse caratteristiche (possiedono molti gruppi polari → non possono superare la membrana)

Steroidei

1

- non vengono né presintetizzati né immagazzinati
 - la stimolazione attiva la sintesi, non la liberazione
 - latenza di 15-20 min. tra la stimolazione e la liberazione

2

- struttura del *colesterolo*: altamente lipofilici
 - non viaggiano liberi nel sangue, ma sono legati a proteine trasportatrici, delle quali si riconoscono 2 tipi:
 - ad alta affinità (con tasche idrofobiche)
 - a bassa affinità
 - es.: testosterone si può legare ad albumina (bassa affinità) o alla TestosteroneBindingProtein (alta affinità)
 - dosaggio ormonale nel sangue: il 99% dell'ormone è legato a proteina trasportatrice, l'1% è libero (max 10%)
 - per legare il recettore, deve uscire dalla tasca del trasportatore: la quota di ormone *attivo* è rappresentata dalla quantità di ormone libero, ovvero che è riuscito ad uscire casualmente dalla tasca (per processi termodinamici)
- gli ormoni tiroidei (triiodotironina e tetraiodotironina) si comportano come gli ormoni steroidi
 - FT3 e FT4 rappresentano la percentuale libera (F: free)
- Le proteine veicolatrici sono prodotte dal fegato
 - Un aumento degli effetti ormonali può essere dovuto a una diminuzione della funzionalità epatica → minore produzione trasportatori → aumento della quota di ormone libero

3

- i recettori NON sono sulla membrana: le strutture lipidiche (o comunque idrofobiche, come i tiroidei) possono superare la membrana → recettori nel citoplasma o nel nucleo (soprattutto i tiroidei)
 - entrando nel nucleo, sono in grado di modificare la trascrizione e la traduzione (anche gli ormoni peptidici possono avere questa proprietà, ma hanno bisogno di altre proteine e hanno un effetto più rapido) → gli ormoni steroidi hanno un effetto strutturale più a lungo termine (anche se esistono alcuni effetti acuti)

- o es.: recettore per i glucocorticoidi: legato a HSP90, da cui si stacca quando arriva l'ormone → presenta zinc-fingers → legame con DNA

	Proteici Catecolamine	Steroidei Tiroidei
1	Presintesi e immagazzinamento	Sintesi con latenza per liberazione
2	Liberi	Proteine trasportatrici
3	Recettori su membrana	Recettori nel citoplasma o nucleo

REGOLAZIONE

problemi endocrini spesso dipendono da problemi di regolazione

meccanismi di regolazione (spesso sono quelli tipici dell'omeostasi):

- Feedback negativo:
 - o La retroinformazione sulla ghiandola ha un effetto opposto sulla secrezione: se l'ormone stimola la liberazione di glucosio, la liberazione di glucosio inibisce la liberazione dell'ormone
 - o Es.: < glicemia → > glucagone (pancreas) → fegato → > glicemia
Dopo un pasto: > glicemia → < glucagone
La quantità di glucosio nel sangue regola la secrezione di glucagone; questo meccanismo è intrecciato con quello dell'insulina:
 - > glicemia → > insulina, < glucagone
 - < glicemia → < insulina, > glucagone
glucagone evita ipoglicemia, insulina evita iperglicemia
 - o es.: sistema ipotalamo-ipofisi-ghiandola
gli ormoni liberati dalla ghiandola hanno effetto su ipotalamo e ipofisi: retro inibizione per evitare sovrapproduzione
ipotalamo: TRH → ipofisi: TSH → tiroide: T3, T4
 - effetto di T3 e T4 su tessuti bersaglio
 - effetto di T3 e T4 su ipotalamo, inibendo produzione di TRH
- Feedback positivo:
 - o Più un ormone sortisce un effetto, più la retroinformazione fa aumentare produzione ormone
 - o Passaggio da condizione A a condizione B senza ritorno (non va bene per regolazione omeostasi)
→ parto e ovulazione
avviene solo in questi casi, altrimenti è patologico (feedback negativi si trasformano in positivi: es – termoregolazione)

TEMPISTICA DELLA LIBERAZIONE

- Ormoni con tempistica che dipende dal parametro che controllano (generalmente sono ormoni NON sotto il controllo ipotalamo-ipofisario) – calcemia
- Ormoni con pattern periodico
 - o Ritmo circadiano (24h)
 - Punto più alto: zenith – mattino
 - Punto più basso: nadir – sera
 - Cortisolo (al mattino c'è meno infiammazione, ma umore peggiore nei depressi, in quanto ha effetto negativo sull'umore) e testosterone
 - I ritmi circadiani sono determinati dal nucleo sovra chiasmatico, che è collegato a una via neurale che arriva alla retina: il ritmo dipende quindi dal ciclo sonno-veglia in quanto influenzato dalla esposizione alla luce o al buio, che varia l'orologio biologico interno; chi è sveglio di notte ha il picco del cortisolo al suo risveglio, cioè alla sera
 - o Ritmo ultradiano
 - LH – un picco ogni 2 ore: segue il pattern dei neuroni ipotalamici che liberano GNRH
 - Intermittenza permette di evitare il fenomeno della tolleranza (stimolo continuo → insensibilità: i recettori di membrana vengono riassorbiti nel citoplasma)
 - o Liberazione a richiesta

- Prolattina (stimola a produrre nuovo latte per episodio successivo; l'ormone per la liberazione del latte è l'ossitocina)
- In condizioni normali, bassi livelli (altrimenti interruzione ciclo mestruale)
- La richiesta è data dai periodi di allattamento (suzione)

ASSE IPOTALAMO-IPOFISARIO

IPOFISI

- Da un punto di vista funzionale si riconoscono 2 porzioni, che variano anche per differenze embrioLOGICHE ed istologiche:

	ADENOIPOFISI	NEUROIPOFISI
Differenze embrioLOGICHE	Vescicola da stomodeo verso neuroipofisi – ectodermica	Prolungamento da SNC
Differenze istologiche	Ghiandola sotto controllo ipotalamico	"finta ghiandola": i corpi cellulari in cui sono prodotti gli ormoni (dei neuroni magni cellulari) si trovano nell'ipotalamo → si ha secrezione ma non produzione

IPOTALAMO

- Porzione di SNC (2% del peso dell'encefalo)
 - Regolazione delle funzioni neurovegetative – regione più alta della piramide del SNV
- Divisibile in 3 porzioni:
 - Ipotalamo mediale
 - Ipotalamo laterale
 - Ipotalamo paraventricolare (attorno a 3° ventricolo)
- Costituito da una serie di nuclei; 2 popolazioni di neuroni:
 - Magnicellulari
 - Nucleo sopraottico e paraventricolare
 - Grande corpo cellulare
 - Fanno capo a neuroipofisi
 - Producono ossitocina e vasopressina
 - Parvicellulari
 - Nucleo paraventricolare e arcuato
 - Piccolo corpo
 - Producono e secernono ormoni che influenzano ipofisi e controllano SNV
- Nucleo paraventricolare: 2 parti
 - Laterale → magnicellulari
 - Mediale → parvicellulari
- Si comporta come una ghiandola endocrina, ma gli ormoni sono prodotti da piccole popolazioni di neuroni (anche 150) → ormoni sono prodotti in piccole quantità, che non sarebbero efficaci se riversati nel circolo sistemico
 - Per questo è presente un *sistema portale* che garantisce efficienza anche con piccole quantità
 - Sistema portale non ha un significato nutritizio: in generale il suo scopo è quello di indirizzare certi soluti provenienti da un organo A ad un organo B
 - Arteria ipofisaria superiore → 1° rete capillare (eminenza mediana): rilascio ormoni ipotalamici → vene portali lunghe/brevi → 2° rete capillare: ormoni ipotalamici trasportati all'adenoipofisi
 - Il circolo nutritizio è dato dall'arteria trabecolare
- Da sottolineare il ruolo fondamentale svolto dal peduncolo ipofisario per il funzionamento dell'ipofisi: se questa perde il collegamento con l'ipotalamo, perde le sue funzionalità

ORMONI IPOTALAMICI

- -RH: releasing hormones; -IF: inhibiting factors → gli ormoni ipotalamici agiscono come stimolatori o inibitori delle secrezioni ipofisarie
- sono tutti ormoni proteici
- vengono liberati nella 1° rete capillare; agiscono sulle cellule adenoipofisarie stimolandone/inibendone il rilascio

ORMONI ADENOIPOFISARI

- Classificazione biochimica:
 - **Glicoproteine**

- TSH, gonadotropine (FSH, LH + HCG in gravidanza)
- Glicoproteine acide → cellule che li secernono sono basofile
- Costituite da 1 catena α (costante per tutti gli ormoni) e 1 catena β (diversa, utile quindi in diagnostica)
- Della **crescita (GH)** e **prolattina**
 - Prodotti da cellule acidofile (le più presenti – fino al 50%)
 - Nelle cellule acidofile precoci (*somatotropo*) non si può capire se secernono GH o prolattina
 - GH: sotto controllo di GHRH (stimolante) e somatostatina (inibizione)
 - Prolattina: sotto controllo della dopamina (inibente)
 - Questi 2 ormoni non appartengono all'asse ipotalamo-ipofisi-ghiandola ma all'asse ipotalamo-ipofisi-tessuto
- **Derivati della proopiomelanocortina**
 - Proopiomelanocortina: lunga molecola precursore
 - ACTH, melanocortina (non è un ormone - oppioide)

ORMONI NEUROIPOFISARI

- **Vasopressina e ossitocina**
 - Hanno struttura chimica simile
 - Sono prodotti nei nuclei ipotalamici, sono trasportati negli assi e infine liberati nella neuroipofisi
- **Vasopressina/antidiuretico**
 - Organi bersaglio:
 - Arteriole
 - Recettori V1; viene liberato dopo perdita di almeno 10% del volume ematico → funzione di emergenza
 - Dotti collettori renali
 - Recettori V2; controllo dell'osmolarità (osmocettori nella stria verticale dell'ipotalamo → fuori della barriera emato-encefalica) → acquaporina nei dotti collettori: riassorbimento facoltativo → funzione fisiologica (bastano variazioni minori dell'1%)
- **Ossitocina**
 - Organi bersaglio: endometrio e ghiandola mammaria
 - Stimola le cellule mioepiteliali che si trovano attorno agli acini della ghiandola mammaria → svuotamento acini
 - Invece la prolattina stimola le cellule secernenti degli acini → produzione latte
 - La liberazione della prolattina si ha dopo una stimolazione sensoriale dell'areola mammaria → *arco riflesso neuro-endocrino* verso l'ipotalamo
 - Inibisce dopamina, stimola PRF → prepara per un successivo episodio
 - Areola-ipotalamo: via nervosa; ipotalamo ghiandola: via endocrina
 - Invece l'ossitocina serve per episodio di allattamento immediato
 - L'ossitocina è anche stimolata dagli organi di senso: vista o udito del pianto del neonato
 - Da notare che il riconoscimento è esclusivo del proprio neonato (il pianto di altri neonati non ha effetti)
- Questi ormoni sono anche liberati dai circuiti limbici → influenzano l'affettività

TIROIDE

- Esempio di asse ipotalamo-ipofisi-ghiandola
- Organo situato dinanzi alla laringe
- Embriologia: cellule provengono dalla regione della lingua e dell'osso ioide
 - Possibili tumori secernenti dovuti a noduli rimasti vicino alla lingua e allo ioide
- Estremamente vascolarizzata (1,5 – 2 volte il flusso renale)
- Strutturata in *follicoli*
 - Interno eosinofilo: *colloide*
 - Tireoglobulina: proteina di immagazzinamento degli ormoni tiroidei preformati

PRODUZIONE E SINTESI ORMONI

- Ormoni tiroidei: derivati da aminoacidi (fenilalanina)
 - Subiscono 3 o 4 iodizzazioni
 - La struttura, anche se aminoacidica, risulta molto idrofobica (comportamento simile a quello degli ormoni steroidei)

- 2 tirosine, di cui una con il gruppo prostetico e l'altra no, vengono accoppiate e iodizzate
- il vero ormone è il T3
 - T4: precursore – viene deiodinato in 5' da deiodasi nell'organo bersaglio → diventa T3
 - Solo il 7% dell'ormone prodotto è T3 → anche se è la variante funzionale, T3 è prodotto in piccole quantità
- Sintesi: tirosina + iodio
 - *Iodio* introdotto tramite l'alimentazione
 - Quantità di iodio minima nella dieta: 150 µg/die, di cui 50 µg arrivano alla tiroide e 100 µg vanno persi con saliva, urine e fuci
 - Catturato da trasportatore specifico sui tirociti → cattura lo ioduro (I-, forma ridotta)
 - Trasporto attivo → vi possono agire i farmaci, che riducono la quantità di iodio entrante attraverso antagonista
 - *Tirosina* si trova libera, presente per il metabolismo proteico
 - Nella *tireoglobulina*: proteina in vescicole secretorie (che si muovono dalla parte basale verso il lume del tireocita)
 - Polo apicale: enzimi (tireoperossidasi e iodasi)
 - Ossidano iodio
 - I- → I2 - nella colloide (grazie a disponibilità di acqua ossigenata)
 - Vescicole liberano tireoglobulina nella colloide
 - Iodio incorporato nelle tirosine (posizione 3 e 5)
 - Tirosine vengono accoppiate
 - Si formano ormoni attaccati a catena proteica
 - Il processo non è così efficiente:
 - Tireoglobulina non possiede così tante tirosine
 - Non c'è così tanto iodio (→ si forma anche T3)
 - Non tutte le tirosine si accoppiano (restano MIT e DIT)

→ si è formato l'ormone, ma non è ancora attivo
- Rilascio: dopo segnale (TSH ipofisario su tireocita)
 - Tireocita si attiva: diventa più alto
 - Pseudopodi verso colloide
 - Pinocitosi ingloba vacuoli con tireoglobulina
 - Unione con lisosomi nel citoplasma → proteasi digerisce tireoglobulina:
 - aminoacidi (poi riciclati) + MIT e DIT (non si sono uniti tra loro: saranno riciclati dopo deionizzazione) + T3 e T4 (rilasciati nel sangue)
 - Risposta veloce a uno stimolo (come gli ormoni proteici, anche se il loro meccanismo somiglia a quello degli ormoni lipofilici)

TRASPORTO

- Come per ormoni idrofobici → proteine trasportatrici
 - Ad alta affinità: TBG (thyroxine binding protein)
 - A bassa affinità: albumine
- Emissione ormonale (tempo di dimezzamento) → indica inattività e escrezione
 - Quanto più l'ormone è libero, tanto più è facilmente inattivabile (non legato a proteine e sottoposto a enzimi) e perdibile con l'escrezione
 - T4: 6,4 giorni T3: 1 giorno altri ormoni: minuti → emivita molto lunga
 - T4 è forma inattiva da trasformare in T3
 - quantità di ormone legato è 99 volte quella dell'ormone libero
 - nelle analisi è importante vedere la quota libera
 - Inattivazione: deionizzazioni
 - Se si stacca lo I in posizione 5' del T4 → trasformazione in T3 e attivazione
 - Se si stacca lo I in posizione 5 → inattivazione (T3 reverse)

AZIONE SU ORGANO BERSAGLIO

- T3 (o T4 trasformato in T3)
 - Entra nella cellula grazie a proteina trasportatrice (anche se lipofilico)
 - Recettore nel nucleo → modificazione trascrizione
- Effetti:
 - In parte funzionali: aumento della termogenesi
 - Stimolazione della produzione delle pompe Na/K
 - Aumento della respirazione cellulare

- ATP attiva pompe: "ciclo futile" per produzione di calore
- Effetto strutturale (specie in fasi di vita neonatale)
 - Anfibi: ormoni tiroidei attivano metamorfosi

REGOLAZIONE

- Meccanismo ipotalamo-ipofisi-ghiandola
 - Ipotalamo: TRH – stimola il rilascio di TSH (cellule tireotrope dell'ipofisi – 2° messaggero: fofatidilinositol)
 - Ipofisi: TSH – stimola tireociti a fagocitare la colloide
 - Ormone circolante → feedback negativo su ipofisi
 - Feedback operato fa forma attiva: T3 libero (da ricordare che il fegato è attivo nel deiodare T4 a T3)
 - Meccanismo di down-regulation (diminuzione della sensibilità delle cellule bersaglio per presenza di un antagonista – in questo caso, le cellule tireotrope dell'ipofisi nel sistema di feedback)
 - I fase: non cambia il numero di recettori sulla membrana, ma la quantità di secondi messaggeri
 - II fase: endocitosi dei recettori, che così diminuiscono (si parla dei recettori delle cellule tireotrope per l'ormone circolante)
 - Ipotalamo secerne TRH in risposta a freddo e stress
 - Freddo → termogenesi: maggiore ormone tiroideo circolante
- Azione del TRH
 - Recettori cellule tireotrope (ipofisi) → IP3 → protein-chinasi C
 - nucleo: aumento sintesi TSH
 - stimolazione liberazione TSH
- Equilibrio TSH/ormone tiroideo
 - Se persistono livelli elevati di TSH per un certo periodo di tempo, le cellule bersaglio mostrano una risposta *proliferativa*
 - In caso di alimentazione povera di iodio, diminuisce la produzione di T3 e T4 → bassi livelli di T3 e T4: i recettori delle cellule tireotrope sono stimolati a far aumentare i livelli di TSH → i tireociti sono stimolati dal TSH a inglobare colloide, ma T3 e T4 non aumentano → TSH rimane a livelli alti
 - Dopo 2 settimane, si ha risposta proliferativa: un aumento del numero di tireociti favorisce una maggiore cattura di iodio → aumento minimo di T3 e T4 fino al range di normalità
 - bisogna dosare anche TSH per fare delle diagnosi: in questo caso T3 e T4 sono su valori normali, ma attraverso l'alto valore di TSH si riconosce il deficit
 - Questa condizione si manifesta con il gozzo (ipertrofia della tiroide)

EFFETTI

- Strutturali
 - Su *crescita e sviluppo*
 - Maturazione del sistema nervoso
 - Crescita e maturazione dell'apparato osteoarticolare
 - Effetto permissivo sul GH (senza ormoni tiroidei non si cresce → agenesia della tiroide: cretinismo con nanismo)
 - Crescita: proliferazione cellulare
 - Maturazione: effetto funzionale – differenziamento
- Funzionali (nell'adulto) – termostato: regola la velocità dei metabolismi
 - *Aumento* del consumo di ossigeno, del metabolismo ossidativo, della termogenesi
 - Calore aumenta con aumento della velocità di produzione ATP e del suo utilizzo con le pompe
 - Eccetto il cervello, le gonadi e la milza, gli altri organi rispondono all'ormone tiroideo con la termogenesi:
 - > dimensioni e numero dei mitocondri (→ produzione ATP)
 - > del numero di pompe Na/K per il ciclo futile
 - Ipertiroideo: caldo (37,5°)
 - Ipotiroideo: freddo (36°)
 - Modificazioni *cardiocircolatorie e respiratorie*
 - Ormoni tiroidei: stimolanti sulla forza di contrazione e sulla velocità di conduzione → > gittata cardiaca, > pressione pulsatoria

- Vasodilatazione muscolare (simpatico) e cutanea (smaltimento calore)
- Ipertiroideo: frequenza cardiaca elevata
- Ipotiroideo: bassa pressione, pallore cutaneo
- *Stimola i metabolismi:*
 - Stimola il metabolismo glucidico → iperglicemia (ormone è diabetogeno: soggetto ipertiroideo è iperglicemico)
 - Stimola gluconeogenesi e glicogenolisi
 - Stimola il metabolismo lipidico → mobilizzazione acidi grassi (aumento acidi grassi liberi)
 - Metabolismo proteico:
 - generalmente catabolismo a livello muscolare
 - generalmente anabolismo a livello sottocutaneo
 - alti livelli dell'ormone favoriscono il catabolismo
 - Ipertiroideo: anabolismo come diminuzione del catabolismo → soggetto grasso: sottocutaneo ispessito per sovrapproduzione proteine (fovea)
 - Ormone tiroideo serve per garantire l'equilibrio tra anabolismo e catabolismo
 - Ipertiroideo: maggiore catabolismo (serve energia per produzione di calore)
 - Ipotiroideo: maggiore anabolismo
 - TSH alto (→ ipotiroideo): probabile depressione (affaticamento)

METABOLISMO DEL CALCIO

Ipocalcemia: porta a tetania (contrazioni incontrollate)

Ca++ antagonizza l'entrata del Na+ (nel cuore, la fuoriuscita di K+; calcio "tappa" la bottiglia)

- Diminuzione del calcio facilita il raggiungimento del potenziale soglia

Calcemia deve rimanere entro limiti ristretti

- Ormoni con feedback regolato direttamente da calcemia → variazioni rapide

Molta parte del Ca++ ematico viaggia legato a proteine → liberato tramite acidificazione del sangue

- Iperventilazione → liberazione di CO2: alcalosi ematica → tetania
- In caso di agitazione, si respira dentro un sacchetto di plastica: si respira CO2 → abbassamento del pH del sangue → liberazione calcio

Per quanto riguarda il metabolismo del calcio, bisogna considerare:

- ENTRATA: dieta
- USCITA: reni (idrosolubile)
- IMMAGAZZIANIMENTO: osso

Adulto: 1 Kg di calcio

- Di cui 990 g nell'osso
- 90 g nei liquidi intracellulari (bassissime concentrazioni nel citoplasma – può essere secondo messaggero o segnale apoptotico; presente però nel RE)
- 10 g nei liquidi extracellulari

equilibrio del calcio:

- assunzione (dieta): 1 g/die
- perdita: 1 g/die (900 mg con le feci, 100 mg con le urine)
 - il 50% del Ca perso nelle feci proviene dal Ca non assorbito con la dieta

osso: deve fornire Ca++ per sostenere la calcemia

- se bisogna aumentare la calcemia, si può agire su:
 - intestino → aumento dell'assorbimento
 - rene → diminuzione dell'escrezione
 - osso → aumento della mobilizzazione
 - questo è proprio l'effetto del **paratormone** (→ paratiroidi) – ipercalcemizzante, quindi lo stimolo è dato dall'ipocalcemia

a livello dell'osso, il Ca++ passa dalla matrice ossea (dove si trova sottoforma di cristalli di idrossiapatite, formatisi per via della saturazione della soluzione di Ca++) al sangue; per mobilizzare il calcio:

- nelle prime 24h si aprono i canali per l'entrata di calcio nell'osteocita
 - il Ca si muove nei prolungamenti citoplasmatici degli osteociti che arrivano fino agli osteoblasti superficiali attraverso gap junction → da qui al sangue

OSTEOLISI OSTEOCITICA

- non colpisce la parte proteica (collagene), ma solo quella minerale)
- nelle successive 24h, avviene invece l'OSTEOLISI OSTEOCLASTICA
 - osteoclasti: deputati alla distruzione dell'osso
 - vacuoli con enzimi litici
 - impoveriscono l'osso di Ca e distruggono le fibre collagene di supporto alla matrice
 - questa fase è riconoscibile dalla diminuzione di idrossiprolina (contenuta nel collagene) → aumenta infatti nelle urine

osso va incontro a rimodellamento

- prima fase osteoclastica (distruzione)
- poi fase osteocitica (costruzione)
- nel processo di liberazione del Ca++ le fasi si invertono

calcitonina – ormone ipocalcemicizzante secreto dalle cellule C della tiroide

- agisce a livello dell'osso: inibisce la differenziazione e l'attivazione degli osteoclasti
- effetto maggiore in altre specie:
 - osteoclasti possono sfuggire al blocco della calcitonina
 - calcitonina è liberata solo in momenti di reale e grossa emergenza

livelli normali di calcio nel sangue: 8,8-10,4 mg/100mL

- < 6: tetania
- < 4: morte
- > 12: depressione

PTH è presente nel sangue anche quando la concentrazione del calcio è in regola (è infatti l'ormone più importante nella regolazione del Ca)

La calcitonina è rinvenibile, invece, solo a partire da elevati livelli di calcio (9,5 – 10) → serve solo per contrastare una ipercalcemia temporanea

REGOLAZIONE DEL PTH A LIVELLO DELLE PARATIROIDI

- Serve la massima rapidità: non è sottoposto al controllo ipotalamo-ipofisario
 - Direttamente regolato dai livelli di calcio ematico (che si riflettono nel calcio extra e intracellulare)
- Rilascio:
 - Diminuzione calcemia
 - Adrenalina
 - Prostaglandina E
 - Diminuzione magnesemia (leggera)
- Inibizione:
 - Forte diminuzione magnesemia
 - Vitamina D
- Meccanismo diretto: Ca entra nella cellula, e attraverso 2ndi messaggeri (PK-A) va a regolare la secrezione di ormone preformato

VITAMINA D

- In parte assunta dagli alimenti, in parte sintetizzata dall'organismo
 - Forma più attiva: *1,25-didrossicalciferolo* → deriva dal colesterolo
- Sintesi endogena:
 - Nel derma/sottocutaneo è presente 7-deidrocolesterolo
 - I raggi UVA lo trasformano in colecalciferolo (→ D3) (inattivo)
 - Per essere attivato, deve essere idrossilato in 1 e 25:
 1. idrossilato in 25 nel fegato (vi arriva dal sangue)
 2. idrossilato in 1 nel rene
- Alimentazione:
 - Sotto forma di colecalciferolo, ergosterolo (→ D2, linea vegetale), ergocalciferolo
 - Nel nostro clima, la sintesi endogena è sufficiente (→ esposizione a luce solare), ma l'apporto alimentare è utile
- Le reazioni di idrossilazione rappresentano il sito di regolazione della sintesi (specialmente a livello epatico) → possibili feedback negativi
 - Il rene è in grado di idrossilare sia in 1 che in 24, ma il 24,25-OH è meno attivo dell'1,25-OH
 - Il PTH stimola il rene verso l'idrossilazione in 24 (se il PTH è basso → stimolata l'idrossilazione in 1) → hanno lo stesso effetto ipercalcemicizzante, ma con modalità opposte sull'osso: non servono entrambi (uno inibisce l'altro attraverso

l'aumento della calcemia indotto dalla propria attività), ma comunque vitamina D è sempre presente (→ diversa modalità di sintesi) per bilanciare un eccessivo effetto trofico negativo del PTH sull'osso

- Il processo di produzione della vit D3 è continuo; quando il PTH è alto (in risposta a un'ipocalcemia), si ha uno shift verso un composto meno attivo per non arrivare a un'ipercalcemia; quando è alta la vit D, l'aumento della calcemia inibisce le cellule della paratiroide
- Effetto *trofico* nei confronti dell'*osso*
 - Mancanza trofismo: rachitismo (infanzia) e osteomalacia (adulto) → presente la parte proteica ma non quella minerale
 - Trofismo attraverso cementificazione → Ca:
 - Sostenere la calcemia senza far intervenire gli osteoclasti (senza alterare il trofismo):
 - 1. aumento del Ca entrante (livello *intestinale*)
 - Vit D fa esporre proteine (recettori su enterociti e CBP nel loro citoplasma) per assorbire il Ca
 - Si assorbe tra il 25% e il 75% di Ca nella dieta → vit D sposta la percentuale verso il 75%
 - 2. riassorbimento tubulare (livello *renale*)
 - 3. meccanismo trofico (livello dell'*osso*)
 - Osso: soluzione soprassatura di Ca → quanto più lo faccio afferire (1.) e quanto meno ne perdo con le urine (2.), tanti più cristalli di idrossiapatite ottengo
 - Vit D3 attiva (1,25-OH) → aumento del calcio ematico
 - → minore stimolazione paratiroidi → minore PTH
 - → effetto trofico sull'osso
 - osteoporosi: diminuzione di estrogeni dopo menopausa → effetto negativo sul trofismo
 - infatti gli estrogeni liberano vit D3)
 - non si cura aumentando il Ca con la dieta: serve assunzione di vit D insieme al calcio; inoltre è necessario il movimento (non in acqua: serve il sovraccarico garantito dalla gravità) per il rimodellamento osseo, in cui si ha prima la fase di mobilizzazione osteoclastica, seguita dalla fase trofica osteocitica

ORMONI SESSUALI FEMMINILI

Si prende in considerazione un ciclo mestruale NON fertile

Alla nascita si hanno 2-4 mln di cellule uovo, che vanno incontro a una progressiva degenerazione:

- Alla pubertà sono 200-400mila
- A ogni ciclo mestruale, 500-1000 follicoli arrivano al processo maturativo → solo 1 non va incontro a degenerazione, ma arriva all'ovulazione
- Menopausa: esaurimento delle cellule uovo disponibili
- In totale, solo 500 cellule uovo arrivano all'ovulazione

Maturazione delle cellule uovo:

- Follicolo primitivo → in pubertà diventa follicolo primario
- Si creano delle cavitazioni nel follicolo, che poi si uniscono a formare il follicolo di Graaf
- Il follicolo che andrà incontro a maturazione si conosce già da prima, in quanto secerne specifici fattori biochimici
- Ovulazione: rottura della parete follicolare → eiezione della cellula uovo e della corona radiata → verso la tuba
 - Le cellule che componevano la teca interna e la granulosa diventano globose e inglobano sostanze lipidiche → *corpo luteo* (durata di vita: 10 gg., poi in ciclo non fertile va incontro a degenerazione spontanea)

CICLO MESTRUALE | livello ovarico

1. maturazione del follicolo (da fine mestruo a ovulazione) – FASE FOLLICOLARE
2. da ovulazione al successivo ciclo (da cellule follicolari a cellule luteiniche) – FASE LUTEINICA
 - formazione del corpo luteo: 2gg
 - regressione del corpo luteo: 2 gg
 - vita del corpo luteo: 10 gg
 - fase luteinica ha durata fissa di 14 gg (ciclo non fertile)
 - variazioni nel ciclo (es.: sospensioni) dipendono dalla fase follicolare

- processi di sintesi:
 - tutti gli ormoni steroidei (gluo- e mineral-corticoidi, androgeni, estrogeni) vengono trasformati in *pregnenolone* (reazione lenta)
 - non sono ormoni preformati → stimolo ipofisario fa partire la sintesi
 - idrossilazioni in 3, 21, 11: cortico-surrene → mireal- e gluco-corticoidi
 - idrossilazione in 17: 17-OH progesterone e 17-OH pregnenolone
 - androgeni surrenalici (comuni ai due sessi)
 - enzimi presenti nei 2 sessi (nel testicolo e nell'ovaio) portano poi a ormoni diversi
 - ovaio: estradiolo
 - andamento ormonale durante il ciclo (la numerazione dei giorni nel ciclo inizia a partire dalla mestruazione)
 - mestruo: durata di 4 gg
 - asse ipotalamo-ipofisi-ghiandola in ciclo di 28 gg (vedi grafico)
 - ipotalamo: GnRH → ritmo di liberazione ogni 2 h
 - ipofisi: LH e FSH
 - FSH "follicolo stimolante" → organo bersaglio: follicolo
 - Regola l'attività ovarica nella fase follicolare (→ proliferazione delle cellule follicolari)
 - LH "luteinico"
 - ovaio: progesterone ed estrogeni (→ feedback negativo)
 - FASE FOLLICOLARE
 - Diminuzione FSH
 - Aumento estradiolo
 - FSH stimola la proliferazione delle cellule follicolari che secernono estradiolo (che aumenta, mentre FSH diminuisce nel tempo)
 - feedback negativo su FSH (anche se si tratta di un'azione ridotta sulla reale concentrazione)
 - In questa fase LH si mantiene costante
 - FASE PERIOVULATORIA – cambiamento rapido e radicale
 - Forte aumento di LH
 - Modesto aumento di FSH
 - Aumento estrogeni (il cui picco è subito precedente al picco di LH)
 - Progesterone quasi non dosabile
 - superati determinati livelli di estrogeni, l'ipofisi smette di rispondere con un feedback negativo e inizia a rispondere con un feedback positivo: più estrogeni, più LH (e FSH), il cui picco è quindi successivo
 - ovulazione dovuta a LH
- quindi:
1. maturazione follicoli (FSH) → fase di possibile blocco del ciclo
 2. estrogeni indicano la possibilità di ovulazione
 - Feedback positivo (→ fenomeno irreversibile): picchi di LH e FSH → azione su follicolo mediata da prostaglandine e agenti infiammatori:
 - Aumento della pressione del liquido follicolare
 - rottura della parte follicolare
 - uscita della cellula uovo matura e della corona radiata: OVULAZIONE (ca. 12 h dopo picco LH)
- FASE LUTEINICA
 - Ormone maggiormente presente: progesterone
 - Sono presenti anche gli estrogeni, ma il progesterone predomina su questi
 - Andamento dell'ormone simile all'andamento vitale del corpo luteo (che produce infatti sia il progesterone che gli estrogeni):
 - Iniziale aumento (2gg)
 - alto livello per 10gg
 - diminuzione rapida un paio di giorni prima del mestruo
 - inibizione produzione di ormoni ipofisari; il feedback negativo ripristinatosi si interrompe al 10° giorno → diminuzione di progesterone e estrogeni che corrisponde ad

- un aumento del livello di LH e FSH (la donna si accorge di questa variazione subito prima del mestruo)
 - gli estrogeni della fase follicolare sono prodotti dalla granulosa, quelli della fase luteinica dal corpo luteo
- inibina:
 - struttura chimica del TGF β
 - prodotta dal corpo luteo (in fase luteinica)
 - inibisce il rilascio di FSH

CICLO MESTRUALE | sviluppo follicolare

- Proliferazione + maturazione
 - Da metà della fase follicolare, le cellule iniziano ad esprimere recettori per LH → maggiore produzione di estrogeni (stimoli sia da FSH che da LH)
 - Le cellule collaborano tra di loro nella produzione di estrogeni: nello stesso organo, possono non essere presenti tutti gli enzimi per la modifica del colesterolo in ogni cellula → il prodotto di una cellula può diffondere in un'altra e continuare nei processi di modifica sfruttando gli enzimi che nella prima mancavano
 - Es.: fase tardo-follicolare:
 - Cellule della granulosa: recettori FSH
 - Non possiedono enzimi per il pregnenolone, ma enzimi per gli androgeni
 - Cellule della teca: recettori anche per LH
 - Possiedono gli enzimi per il pregnenolone: producono androgeni, che poi vengono trasportati nelle cellule della granulosa (che li trasformano in estrogeni)
 - aumento esponenziale estrogeni: i recettori LH permettono lo sviluppo delle cellule della teca, in modo che queste possano completare il ciclo di produzione degli **estrogeni**
 - collaborazione biochimica** (scambio di intermedi) – processo comune nella produzione dei vari ormoni steroidi
 - Similitudine nella luteinizzazione:
 - Le cellule diventate della teca interna (che rispondono a LH) sono progressivamente in grado di produrre progesterone da pregnenolone (attraverso l'espressione di un enzima)
 - quanto più aumenta LH, tanto più avviene la trasformazione nella cellula luteinica
 - Il progesterone non è presente nella prima parte del ciclo perché inizialmente non è prodotto, poi è invece trasformato in estrogeni

CICLO MESTRUALE | livello uterino

- Modificazioni dell'*endometrio* in ciclo mestruale non fertile:
 - Proliferazione
 - Fase follicolare → crescita (ispessimento)
 - Maturazione (risposta funzionale)
 - Fase luteinica → attivazione funzionale: secrezione ghiandolare; le ghiandole sono circondate dalle arteriole spiraliformi, che vanno incontro a spasmi (se il ciclo non è fertile) che portano al distacco dell'endometrio
 - In base alle modificazioni dell'endometrio, chiameremo le due fasi **FASE PROLIFERATIVA** e **FASE SECRETIVA** (abbastanza speculari alle fasi ovariche)
 - Estrogeni → stimolano la proliferazione: **FASE PROLIFERATIVA**
 - Progesterone → stimola le secrezioni endometri che: **FASE SECRETIVA**
- Contrazione spastica della muscolatura delle arteriole porta alla necrosi delle porzioni superficiali dell'endometrio → è causata dalla rapida diminuzione del *progesterone* quando il corpo luteo va in degenerazione
 - Questo sempre in caso di un ciclo non fertile: non avviene l'impianto, quindi non serve la secrezione delle ghiandole dell'endometrio → ischemia (riduzione dell'apporto di sangue con un risultante danno o disfunzione del tessuto, causata da una costrizione o ostruzione dei vasi sanguigni)

EFFETTI DI ESTROGENI E PROGESTERONE SULL'APPARATO GENITALE FEMMINILE

- Altri effetti legati a crescita

- Estrogeni e progesterone lavorano in tandem per massimizzare la probabilità che avvengano la fecondazione e l'impianto
 - Cellula uovo: fertilizzabile solo nelle prime 6 ore dall'ovulazione
 - Fecondazione ad opera di spermatozoi già in loco nella tuba (sono più resistenti e possono sopravvivere fino a 3 gg)
 - Nella 1° metà del ciclo si deve facilitare il percorso degli spermatozoi dalla cervice uterina al 3° medio della tuba
 - ESTROGENI → facilitano lo spostamento degli spermatozoi verso tuba
 - A livello della tuba:
 - Aumentano la crescita delle cellule con ciglia (con movimento dalla cavità uterina a ostio tubarico)
 - Aumentano la contrattilità della muscolatura liscia della tuba (a disposizione spiraliforme: spinta dal basso verso l'alto)
 - A livello dell'utero:
 - Aumentano la contrattilità del miometrio uterino
 - Diminuiscono la viscosità del muco cervicale
 - All'inizio del ciclo, il muco è consistente: verso l'ovulazione si fa più liquido (a foglia di felce: glicoproteine a rete) → blocca microrganismi ma fa passare gli spermatozoi (→ cigliati)
 - Nella 2° metà del ciclo avviene il contrario: supponendo un'avvenuta fertilizzazione (stadio di blastocisti), la blastocisti si deve impiantare nella cavità uterina (→ da tuba a utero)
 - PROGESTERONE → facilita spostamento spermatozoi verso utero
 - Inibisce le ciglia e la muscolatura tubariche: la blastocisti può scendere dalla tuba all'ovaio passivamente
 - Es.: gravidanza extrauterinica: insufficienza progesterinica
 - Progesterone è presente insieme agli estrogeni, ma va a bloccare il legame estrogeno-recettore → prevale il progesterone)
 - Endometrio in fase secretiva: nei primi giorni dopo la fertilizzazione, la blastocisti arriva nell'utero, ma non è ancora impiantata (5° giorno) → le ghiandole producono muco con glucosio che nutre la blastocisti in questo periodo (cross-talk tra blastocisti e endometrio)
 - Il progesterone stimola il differenziamento e la secrezione dell'endometrio
 - Dovrebbe esserci contrazione muscolare in risposta alla proliferazione della blastocisti e alla formazione del trofoblasto (→ produzione di PG e di mediatori di tipo infiammatorio), che invece non avviene perché è inibita dal progesterone
 - La contrazione porterebbe a una cattiva irrorazione della blastocisti → aborto
 - Nella donna la cavità peritoneale è esterno dell'organismo: le ghiandole cervicali formano una barriera di muco invalicabile, stimolate dal progesterone
 - Vagina: ambiente settico; utero: ambiente asettico
 - Muco fa passare selettivamente lo spermatozoo
 - Quando aumenta il progesterone dopo il picco di LH, il muco si fa denso (→ bianco d'uovo cotto) e non è oltrepassabile neanche dagli spermatozoi
 - Modificazioni vaginali in risposta agli ormoni – importanti in menopausa (→ minore sintesi di ormoni perché non ci sono più follicoli che degenerano in corpi lutei)
 - In menopausa l'epitelio si assottiglia ed è più esposto ad agenti patogeni
 - Feedback negativi e positivi
 - Gonadotropine → estrogeni e progesterone
 - Fase follicolare:
 - feedback negativo di ovaio su ipofisi
 - autostimolazione cellule (recettori LH)
 - Fase periovulatoria:

- Feedback positivo di ovaio su ipofisi
 - Picco estrogeni → picco LH
- Fase luteinica:
 - Progesterone (e estrogeni): feedback negativo su ipofisi (e ipotalamo)
 - Prima della comparsa del mestruo, diminuzione del progesterone → aumento FSH e LH
- Centri superiori (circuiti limbici)
 - Possono bloccare il ciclo in fase follicolare se ci sono bassi livelli di GnRH
- Progesterone – effetti sistemici
 - Termogenico (aumenta di 0,5° la T corporea)
 - Nella prima fase del ciclo, la T corporea (che va misurata la mattino, prima di muoversi) è minore che nella seconda parte
 - Si alza in ritardo rispetto all'ovulazione, grazie all'attiva del corpo luteo (che secreta progesterone): la cellula uovo è già stata espulsa, quindi la misurazione della T non può indicare se è avvenuta o non la fecondazione
 - Per la differente composizione del muco ovarico, la donna può avere sensazioni di secchezza o di bagnato che possono essere sfruttate per capire l'arrivo del periodo di fertilizzazione

CICLO FERTILE

- Picco di estrogeni → picco di Lh → ovulazione dopo 14 h (comune a ciclo non fertile)
 - fertilizzazione in max 6h (3° medio tuba) → proliferazione
 - dopo 72 h in cavità uterina
 - dopo 1 o 2 gg, impianto
 - in totale, tra fertilizzazione e impianto ci sono 4-5 gg
 - La blastocisti si porta verso la cavità tubarica e l'utero (fino a qui, nessuna modifica del ciclo ormonale)
 - Dopo l'impianto, il trofoblasto inizia l'attività secretoria
- Trofoblasto (e successivamente la placenta) inizia a produrre *gonadotropina corionica* (ormone a struttura proteica, simile a LH)
 - In presenza di hCG, il corpo luteo è attivato e non va in apoptosi (come nel ciclo non fertile) → aumentano progesterone ed estrogeni
 - Nel I trimestre: progesterone ed estrogeni dal corpo luteo
 - Nel II trimestre: progesterone ed estrogeni dalla placenta
 - Queste modificazioni (trofoblasto) avvengono prima del giorno 0 del ciclo successivo, quindi permettono di prevedere precocemente una gravidanza attraverso il dosaggio di hCG nel sangue
 - In media, se il ciclo è fertile, l'apoptosi del corpo luteo è bloccata al giorno 8

Ormoni della gravidanza:

- hCG: elevato durante il I trimestre (mantiene in vita il corpo luteo che sostiene il livello di progesterone ed estrogeni nel I trimestre)
 - il corpo luteo non è più necessario dopo il I trimestre (non riesce più a sostenere i livelli di progesterone ed estrogeni) → hCG diminuisce
- hCS o hPL: lattogeno placentare (prolattina di origine placentare) – non utile

Sintesi degli estrogeni e del progesterone placentare:

- I livelli di estrogeni e progesterone sono così alti da poter essere riscontrati nelle urine
- Dopo il parto, alcune persone possono soffrire di depressione post-parto, per via del brusco crollo degli ormoni
- Sono prodotti dalla placenta: la sintesi ricorda il gioco di squadra che avveniva tra le cellule della granulosa e le cellule della teca interna
 - La placenta non ha tutti gli enzimi: può arrivare a produrre fino al pregnenolone
 - il pregnenolone diffonde fino al surrene fetale (che contiene altri enzimi): nel surrene si arrivano a produrre gli androgeni
 - gli androgeni diffondono fino alla placenta e qui vengono trasformati in estrogeni
 - Sofferenza fetale del 3° trimestre: ipossia nei tessuti generata da una mancata produzione di androgeni da parte del surrene fetale (visibile tramite caduta di estrogeni)

Effetti degli ormoni placentari

- Progesterone ed estrogeni: blocco della produzione della gonadotropina ipofisaria (→ anche la prolattina ha quest'effetto: se presente ad alti livelli, blocca il ciclo)

CRESCITA

- Risultato di diversi fattori:
 - Genetici
 - Alimentazione (soprattutto in periodi critici)
 - ormonali
- andamento medio della crescita – parametro altezza:
 - nascita: 20-30% di altezza finale
 - 1 anno: +5%
→ gran parte della crescita avviene in utero
 - infanzia: +40%
 - adolescenza: +20% → avviene velocemente
- crescita in utero: poco peso ormonale (l'unico ormone che può avere un effetto è l'insulina, che sostiene la proliferazione favorendo l'entrata di glucosio nelle cellule)
 - crescita=proliferazione cellulare
 - crescita dovuta a fattori genetici che si esprimono attraverso fattori di crescita (GF)
- solo verso il primo anno **GH** e *ormoni tiroidei* iniziano a svolgere il proprio ruolo
- nell'adolescenza, intervengono infine gli *ormoni sessuali*
- **ormoni tiroidei:** effetto *permisivo*
 - non causano l'effetto, ma senza di loro l'altro ormone non è in grado di produrre il suo effetto
- **GH** influenza il 30% in più o in meno del potenziale genetico dell'uomo (infatti la dimensione corporea è insita nel genoma della specie)
 - 30% è un valore alto:
 - Nanismo 1,19 ← -30% ← **1,70** (altezza media) → +30% → 2,21 gigantismo
 - I valori estremi non sono superabili
 - Effetti di GH – 2 tipi
 1. stimolare la crescita scheletrica
 - Azione sulle ossa lunghe (→ cartilagini di accrescimento): aumento della proliferazione e del differenziamento dei condrocyti
 - Più la cartilagine si ispessisce, più tempo sarà necessario per l'ossificazione
 - Azione sulle ossa piatte: ispessimento del periostio (→ proliferazione degli osteoblasti)
 - tumore secernente GH:
 - Nel bambino → gigantismo
 - Nell'adulto → maggiore circonferenza cranica (acromegalia) – aumentano solo le ossa piatte
 2. effetti metabolici
 - GH è prodotto per tutta la vita: è chiaro che svolge altri compiti oltre alla crescita
 - Aumento dell'anabolismo proteico
 - Aumento del catabolismo lipidico
 - Aumento della ritenzione di acqua
 - Diminuisce l'entrata di glucosio nelle cellule (→ iperglicemizzante – bilanciato da insulina)
 - con l'età questi effetti diminuiscono (→ più difficile dimagrire)
- Controllo su GH
 - Di natura metabolica
 - Ipoglicemia, alti livelli di aminoacidi liberi → stimolano la secrezione di GH
 - Buona alimentazione (→ aa liberi) favorisce l'aumento della crescita
 - Nervoso (ipotalamico)
 - GHRH (stimolante) e somatostatina (= GHIH - inibente) + feedback negativo
- GH non agisce direttamente, ma tramite *IGF*

- A livello dei condrocyti: GH stimola liberazione delle somatomedine (IGF1 e IGF2) → queste stimolano la proliferazione e la differenziazione
- A livello del fegato: GH stimola la liberazione di IGF1 e IGF2, che vengono *immessi in circolo*
 - a effettuare il feedback negativo sono le somatomedine liberate dal fegato: sono immesse nel sangue → ipofisi e ipotalamo
 - A livello dell'ipofisi: IGF inibiscono GH
 - A livello dell'ipotalamo: IGF inibiscono GHRH e stimolano somatostatina
- Meccanismo recettoriale: IAX-STAT (tipo citochimico)
 - Portano a modificazioni nella trascrizione tramite fosforilazione di un 2° messaggero
- Fattori che influenzano la secrezione:
 - *Età*: nel corso degli anni GH non sparisce, ma i livelli ematici vanno a 1/3 di quelli dell'infanzia
 - *Ora del giorno*: picco attorno all'addormentamento
 - *Sesso*: nei maschi è maggiormente rappresentato il picco serale, mentre nelle femmine c'è una maggiore secrezione giornaliera
 - Alcuni picchi corrispondono ai *pasti* (→ aa liberi)
- Effetti permissivi su GH:
 - Ormoni sessuali: spinta alla crescita adolescenziale
 - Differenza nei due sessi:
 - Maschi – androgeni: aumento delle secrezioni di GH
 - Femmine – estrogeni: aumento delle secrezioni di GH a basse dosi, ma diminuzione della liberazione di IGF1 ad alte dosi (nelle donne vi è una crescita iniziale che poi si riduce)
 - Insulina ("benzina" metabolica → entrata glucosio nella cellula)
 - Ormoni tiroidei (ne aumentano anche la sintesi)
 - È obbligatorio uno screening neonatale dei livelli ematici di ormoni tiroidei: in caso di agenesia della tiroide, si andrà incontro a ritardo mentale e di crescita (il ritardo della crescita è recuperabile tramite somministrazione di ormoni tiroidei, quello mentale no, perché si è superato il periodo critico di sviluppo delle sinapsi)

CONTROLLO ORMONALE DELLA GLICEMIA

Glicemia: parametro da mantenere tra 60-100 mg/dL

Esistono molti ormoni iperglicemizzanti e solo uno ipoglicemizzante (significato evoluzionistico → carestie)

- Per aumentare il glucosio ematico:
 1. *aumento della produzione*
 - Glicogenolisi e gluconeogenesi → fegato
 2. *riduzione del consumo*
 - Maggiore difficoltà nell'entrata nelle cellule del muscolo e del tessuto adiposo (dove avviene la sintesi dei lipidi)
 - Il sistema nervoso è al di fuori di questo meccanismo → glucosio ematico serve proprio per nutrire il cervello
- Ormoni che agiscono sulla glicemia:
 - Della crescita: stimolato da ipoglicemia
 - Agisce sul secondo meccanismo (riduzione del consumo); bloccando l'entrata di glucosio negli adipociti, stimola questi a produrre energia attraverso la β-ossidazione degli acidi grassi → attiva il catabolismo dei lipidi
 - Insulina: stimolato da iperglicemia
 - Inibisce il primo meccanismo (aumento della produzione)
 - Aumenta l'entrata del glucosio nelle cellule
 - Glucagone (cellule α): stimolato da ipoglicemia
 - Stimola il secondo meccanismo (riduzione del consumo)
 - Adrenalina e noradrenalina: stimolati da ipoglicemia
 - Aumentano l'attività del simpatico (lotta o fuga) → maggiore attività muscolare → glucosio entra nelle cellule muscolari
 - Favoriscono il primo meccanismo (aumento della produzione), in quanto il secondo sarebbe sfavorevole

- Glucocorticoidi: stimolati da ipoglicemia
 - Agiscono su entrambi i meccanismi, favorendoli
 - Antiinfiammatori: se in dosi eccessive, possibile diabetogenesi
- ormoni *iper-glicemizzanti* (tutti tranne l'insulina) si potenziano a vicenda
 - Non si tratta di effetti permissivi: funzionano anche da soli, ma si potenziano reciprocamente
- Sistema glucagone-insulina:
 - Il glucagone svolge un ruolo meno importante dell'insulina nella regolazione della glicemia:
 - Altri ormoni hanno il suo stesso effetto, mentre invece l'insulina è l'unico ormone ipoglicemizzante
 - L'insulina risponde in maniera pronta e ampia ad un aumento della glicemia; in caso di digiuno, invece, frena
 - Il glucagone risponde in maniera meno ampia e variabile: steady state (stabilità)
 - INSULINA:
 - 2 catene (A e B) con 2 punti disolfuro + peptide C nel precursore (secreto insieme all'insulina → utile nel differenziare i tipi di diabete)
 - si trova in forma inattivata (da un'insulinasì) nel fegato e nel rene
 - recettore tirosin-chinasico (2 catene α e 2 β + punti disolfuro)
 - attiva una cascata biochimica attraverso delle fosforilazioni – 3 tipi di risposte:
 1. ipoglicemia attraverso entrata di glucosio nelle cellule: diffusione facilitata o trasporto attivo (a seconda del gradiente)
 - risposta rapida: preconfezionamento delle vescicole contenenti il trasportatore → quando arriva l'insulina, sono trasportate sulla membrana
 - GLUT-4: trasportatore insulino-dipendente; nel tessuto adiposo
 - (GLUT-11: trasportatore insulino-indipendente; nelle cellule muscolari – entrata del glucosio non dipende da insulina)
 2. attraverso altre pathway, l'insulina stimola la crescita e la proliferazione
 3. agisce sulla sintesi del glicogeno, favorendo l'entrata di glucosio negli epatociti

EFFETTO DEGLI ORMONI SUI METABOLISMI

→ attraverso gli effetti su fegato, muscolo e tessuto adiposo

l'ormone tiroideo setta la velocità dei metabolismi

in caso di digiuno:

- la glicemia si abbassa, ma non troppo
 - dopo il pasto, può arrivare massimo a 120 mg/dL
- insulina a digiuno diminuisce di molto
- il glucagone aumenta
 - glicogenolisi nella prima mezz'ora
 - poi gluconeogenesi
- il cortisolo non varia (ritmo circadiano)
- GH ha un crollo: è vero che è iperglicemizzante, ma stimola anche la proliferazione cellulare (che è un processo ad alto consumo energetico), ed è anabolizzante a livello proteico (anche qui, è necessario consumare energia)
- Ormoni tiroidei: crollano a 1/10 → il metabolismo rallenta

Effetto sul fegato:

- *Chetogenesi*: corpi chetonici residui dalla β-ossidazione degli acidi grassi (avviene quando non entra glucosio nella cellula, e serve per produrre comunque ATP anche se non dal glucosio)
- *Ureogenesi*: ciclo dell'urea → dona aminoacidi liberi al fegato, che li può consumare per generare energia in mancanza di glucosio
- *Lipogenesi*: se è presente glucosio, se ne utilizza l'energia e si immagazzinano nei lipidi

→ ciò che fa entrare il glucosio nella cellula (= insulina) stimola la chetogenesi e l'ureogenesi, mentre inibisce la litogenesi (gli iperglicemizzanti fanno il contrario: inibiscono le prime 2 e stimolano la terza)

Diabete: iperglicemia

- Dovuta a mancanza di insulina
- Dovuta ad un malfunzionamento dell'insulina
"cellule muoiono in un mare di cibo"
- Se il glucosio supera la soglia renale (180 mg), si ritrova nelle urine → diventano iperosmotiche: trascinano molti liquidi, che vanno persi
- Le cellule utilizzano acidi grassi per produrre energia → formazione di corpi chetonici (che sono acidi) → acidosi (possibile coma)