

IL SISTEMA ENDOCRINO

1. ANATOMIA E FISIOLOGIA DEL SISTEMA ENDOCRINO

GHIANDOLE ENDOCRINE

- Sono strutture di origine epiteliale che, a differenza delle ghiandole esocrine, hanno perso la connessione con l'epitelio di origine e riversano il loro secreto non all'esterno del corpo o in cavità che comunicano con l'esterno mediante un dotto, ma direttamente nel sangue.

ORMONE

- È una molecola-segnale che viene prodotta dalle **ghiandole endocrine** e secreta nel sangue.
- Attraverso il sangue gli ormoni raggiungono organi di cui regolano il funzionamento detti **organi bersaglio**.
- Sulle cellule bersaglio ci sono opportuni **recettori**, molecole che riconoscono specificamente l'ormone mediante un meccanismo del tipo chiave-serratura e sono responsabili della risposta dell'organo bersaglio.
- Gli ormoni sono dei messaggeri chimici a lunga distanza, che coordinano risposte piuttosto lente, ma durature.
- Gli ormoni sono attivi anche in minime quantità e per questo sono sottoposti a un rigoroso controllo:
 - **Feedback negativo**: all'aumentare della concentrazione del prodotto finale del processo metabolico stimolato dall'ormone, si ha l'inibizione del rilascio dell'ormone stesso.
 - Gli ormoni vengono rapidamente demoliti dopo che hanno interagito con le cellule bersaglio

FEROMONI: ormoni liberati all'esterno del corpo per comunicare informazioni a individui della stessa specie (richiamo sessuale, circoscrizione del territorio).

2. IPOFISI O GHIANDOLA PITUITARIA

L'ipofisi è una piccola ghiandola situata in una cavità ossea alla base del cranio, immediatamente al di sotto di una importante regione dell'encefalo detta **ipotalamo**. L'ipofisi regola l'attività di altre ghiandole endocrine (tiroide, corticale surrenale e gonadi) oltre che quella di numerosi altri organi.

E' costituita da tre porzioni associate:

- a) **ADENOIPOFISI**, parte ghiandolare anteriore
- b) **LOBO INTERMEDIO**, nei rettili e negli anfibi produce un ormone responsabile dei cambiamenti di colore nel mimetismo; non ha funzioni chiare nell'uomo
- c) **NEUROIPOFISI**, parte nervosa posteriore, che corrisponde in pratica ad un'estroffessione dell'ipotalamo.

L'ipotalamo è una struttura dell'encefalo che regola numerose funzioni involontarie del nostro organismo. È collegato all'ipofisi mediante un **peduncolo** costituito da vasi sanguigni e da cellule nervose. Grazie a questo peduncolo, l'ipotalamo controlla l'ipofisi e con essa l'intero sistema endocrino.

ADENOIPOFISI

E' la parte anteriore dell'ipofisi. La sua attività è regolata da ormoni prodotti dall'ipotalamo detti **FATTORI DI RILASCIO**: tali ormoni vengono riversati da cellule neurosecretrici dell'ipotalamo nei capillari che si trovano nel peduncolo e che lo connettono con l'adenoipofisi. In risposta ai fattori di rilascio dell'ipotalamo, l'adenoipofisi produce ormoni di natura proteico/peptidica, 4 dei quali sono detti **ORMONI TROPICI**, in quanto hanno effetto su altre ghiandole endocrine:

1. *Ormone della crescita (GH) o somatotropina:*

- determina un aumento del numero e delle dimensioni delle cellule dell'organismo per aumentata attività metabolica
- stimola l'accrescimento in lunghezza e in spessore delle ossa per deposito di cartilagine

Eccesso o carenza di GH durante l'infanzia e l'adolescenza possono provocare nanismo o gigantismo ipofisario. Nell'adulto, un eccesso di ormone della crescita determina **ACROMEGALIA**, cioè un aumento in grandezza delle mascelle, delle mani e dei piedi.

2. Prolattina:

- stimola lo sviluppo della ghiandola mammaria e la secrezione del latte dopo il parto. Durante l'allattamento, lo stimolo della suzione esercitato sul capezzolo dal bambino, fa diminuire la produzione di un fattore di rilascio inibitorio della prolattina che normalmente l'ipotalamo produce in condizioni di non allattamento. L'ipofisi quindi libera la prolattina e si produce latte. Quando cala o cessa la suzione, l'ipotalamo torna a produrre il fattore inibitorio che fa cessare anche la produzione di latte.

3. Endorfine (dette anche "oppiacei endogeni")

- sono considerate antidolorifici naturali e vengono prodotte anche dall'encefalo. Agiscono sul sistema nervoso inibendo il dolore, con un meccanismo simile a quello della morfina.

4. Ormone Adrenocorticotropo (ACTH):

- stimola la corteccia surrenale a produrre CORTISOLO

5. Ormone Tireotropo (TSH):

- stimola la tiroide a produrre T3 e T4

6. Ormone Follicolo-stimolante (FSH):

- nell'ovario regola lo sviluppo dei follicoli ovarici (strutture in cui matura l'ovulo) e la produzione di estrogeni
- nel testicolo stimola la spermatogenesi (cioè la produzione di spermatozoi) aiutato dal testosterone

7. Ormone Luteinizzante (LH):

- nell'ovaio interviene sul follicolo dopo l'ovulazione per indurre la sua trasformazione in corpo luteo; inoltre controlla la produzione di progesterone e di estrogeni dopo l'ovulazione;
- nel testicolo stimola la produzione di testosterone.

NEUROIPOFISI

E' la parte nervosa posteriore della ghiandola. In pratica è il prolungamento dell'ipotalamo che passa attraverso il peduncolo. Produce 2 ormoni (in realtà gli ormoni sono prodotti dall'ipotalamo e accumulati nella neuroipofisi):

1. Ossitocina:

- stimola le contrazioni della muscolatura uterina durante il parto
- stimola le contrazioni della muscolatura delle ghiandole mammarie in seguito alla suzione da parte del neonato

2. Ormone Antidiuretico (ADH) o vasopressina:

- favorisce il riassorbimento dell'acqua nel rene, consentendo il risparmio di liquidi e la concentrazione dell'urina, con conseguente aumento del volume e della pressione del sangue. Viene chiamata per questo vasopressina.
- La sua concentrazione dipende dalla concentrazione di soluti presenti nel plasma e dalla pressione sanguigna:
a. Se la concentrazione di soluti aumenta (disidratazione) o la pressione diminuisce (emorragie) la produzione di ADH aumenta per favorire la conservazione d'acqua nel corpo.
b. Se la concentrazione di soluti diminuisce (ingestione di grandi quantità d'acqua) o la pressione del sangue aumenta (secrezione di adrenalina) diminuisce la produzione di ADH per favorire l'eliminazione di liquidi.
- L'ipotalamo riceve costantemente informazioni circa la pressione sanguigna da recettori posti nelle pareti del cuore, delle carotidi e dell'aorta e circa la concentrazione di soluti nel sangue da recettori posti nell'ipotalamo stesso.
- Un'alterazione della sua produzione o secrezione o dei meccanismi di funzionamento, produce una forma di diabete detto **DIABETE INSIPIDO**, così chiamato perché l'urina prodotta ed escreta in grande quantità è poco concentrata.

3. IPOTALAMO

È una struttura dell'encefalo che svolge numerose funzioni, fra cui quella di produrre sia gli ormoni ossitocina e ADH sia altri ormoni detti **fattori di rilascio** che agiscono stimolando o inibendo la secrezione degli ormoni dell'adenoipofisi. I fattori di rilascio vengono prodotti da cellule neurosecretrici dell'ipotalamo e rilasciati in piccoli vasi sanguigni che raggiungono l'adenoipofisi senza mai entrare nella circolazione sistemica. Attraverso un meccanismo

a **feedback negativo**, l'ipotalamo controlla la secrezione ipofisaria degli **ormoni tropici** che a loro volta stimolano tiroide, surrenali e gonadi a produrre i loro corrispondenti ormoni. Quando però nel sangue la concentrazione degli ormoni tiroidei, surrenali e delle gonadi aumenta, l'ipotalamo riduce la produzione dei fattori di rilascio e a cascata rallenta anche la produzione degli ormoni di tiroide, surrenali e gonadi.

4. TIROIDE

La tiroide è una ghiandola posta nella parte anteriore del collo. Avvolge la laringe e la trachea per 3/4 della sua circonferenza. E' costituita da due lobi disposti a forma di farfalla. La tiroide produce 3 ormoni fondamentali:

- **Calcitonina:** è un ormone ad azione **ipocalcemizzante**, che abbassa cioè la concentrazione del calcio nel sangue. La calcitonina ha come ormone antagonista l'ormone paratiroideo, prodotto dalle paratiroidi (vedi sotto).
- **Triiodotironina (T3) e tetraiodotironina (T4 o tiroxina):** sono ormoni contenenti iodio. Vengono prodotti in risposta all'azione del TSH prodotto a sua volta dall'adenoipofisi e ha come effetto la stimolazione del consumo di ossigeno con la respirazione cellulare e la conseguente produzione di calore.

IPERTIROIDISMO ED IPOTIROIDISMO

Iper-tiroidismo. L'eccesso di ormone tiroideo in circolo produce iperattività, perdita di peso, nervosismo e insonnia, nonché tachicardia, aumento della pressione sanguigna ed esoftalmo (occhi sporgenti). Ne sono causa la formazione di noduli, l'infiammazione della tiroide, la secrezione di ormoni simili al TSH da parte di cellule tumorali. Cura: farmaci che inibiscono l'attività della tiroide; asportazione di parte della ghiandola.

- **Ipotiroidismo.** La carenza di T3 e T4 dovuto a un difetto della tiroide o una bassa disponibilità di iodio nella dieta determinano una malattia nota come ipotiroidismo, caratterizzata da modesta resistenza alla fatica e intolleranza al freddo. Può essere curata mediante la somministrazione di farmaci a base dell'ormone carente. Se si instaura durante la vita fetale o nei primi anni di vita può provocare danni nello sviluppo cerebrale e somatico che vanno sotto il nome di *cretinismo*.

La scarsa produzione di T3 e T4 costringe l'ipofisi a produrre maggiori quantità di TSH al fine di far lavorare di più la tiroide che cresce, si ingrossa, determinando la formazione del **gozzo**. Questa condizione era frequente in passato nelle popolazioni che vivevano lontano dal mare, la cui dieta era carente di iodio.

5. PARATIROIDI

Le paratiroidi sono 4 piccole ghiandole poste a coppie in corrispondenza di ciascuno dei due lobi della tiroide. Le paratiroidi producono l'**ormone paratiroideo**, ad azione **ipercalcemizzante**.

OMEOSTASI DEL CALCIO

Il calcio è depositato nel tessuto osseo sotto forma di cristalli. La normale concentrazione di calcio nel sangue (5-6 mg/100ml) è rigorosamente mantenuta costante con meccanismo a feedback negativo dall'azione dei due ormoni antagonisti: calcitonina e ormone paratiroideo.

- Quando il tasso di calcio nel sangue si abbassa le paratiroidi producono ormone paratiroideo che sottrae calcio alle ossa e lo invia nel sangue. Contemporaneamente il calcio viene eliminato in minor quantità con l'urina e grazie anche alla vitamina D assorbito maggiormente dall'intestino.
- Quando il tasso di calcio nel sangue aumenta la tiroide produce calcitonina che favorisce la deposizione del calcio sulle ossa. Contemporaneamente il calcio viene eliminato in maggior quantità con l'urina e il suo assorbimento intestinale rimane modesto.

6. GHIANDOLE SURRENALI

Le ghiandole surrenali sono due piccole ghiandole poste in corrispondenza del polo superiore di ciascun rene. Ognuna di esse è costituita da una parte esterna, la CORTICALE SURRENALE e una parte interna, la MIDOLLARE SURRENALE.

CORTICALE SURRENALE

È la porzione più esterna. Produce ormoni steroidei i cui maggiori rappresentanti sono cortisolo e aldosterone.

1. Cortisolo

La secrezione di cortisolo aumenta in seguito a stress prolungati (competizioni sportive, esami scolastici) ed è stimolata dall'ormone ACTH ipofisario. Regola il metabolismo promuovendo la formazione di glucosio a partire da proteine e grassi (è pertanto un ormone iperglicemizzante) e un ridotto utilizzo di glucosio da parte di tutte le cellule ad eccezione di quelle del cervello e del cuore. In questo modo si assicura sempre al cervello e al cuore un adeguato apporto di glucosio. Ha inoltre un'azione antinfiammatoria e antiallergica e aumenta la resistenza agli stimoli nocivi.

2. Aldosterone.

È coinvolto nella regolazione della concentrazione di Na^+ e K^+ nel sangue. Agisce a livello renale, dove stimola il riassorbimento di ioni Na^+ e quindi una loro ritenzione nel circolo sanguigno e contemporaneamente favorisce la secrezione degli ioni K^+ .

La produzione di aldosterone dipende dalla quantità di Na^+ e K^+ presenti nel sangue: se la concentrazione di K^+ aumenta o quella di Na^+ diminuisce, viene prodotto più aldosterone e viceversa.

La ritenzione di ioni Na^+ determina anche ritenzione idrica con conseguente aumento del volume e della pressione del sangue. Per questo motivo, una carenza di aldosterone comporta perdita non solo di sodio, ma anche d'acqua e un abbassamento della pressione. Un aumento eccessivo della sua secrezione invece può produrre grave ipertensione, con gravi effetti sia sui reni che sul sistema cardiocircolatorio.

3. Ormoni sessuali

La corticale surrenale produce in entrambi i sessi ormoni sessuali sia maschili che femminili. Nelle donne, un'eccessiva produzione di testosterone a seguito di tumori alla corticale, determina fenomeni di mascolinizzazione femminile.

MIDOLLARE SURRENALE

È la porzione più interna della ghiandola. Sotto il controllo del Sistema Nervoso Autonomo simpatico, produce ormoni denominati nel loro insieme **catecolamine** (dopamina, adrenalina e noradrenalina). La **dopamina** è implicata nella sinapsi (vedi sistema nervoso). L'**adrenalina** e la **noradrenalina** assicurano una risposta rapida e immediata a situazioni di stress/emergenza e svolgono un ruolo anche come neurotrasmettitori del sistema nervoso. Alcune delle risposte date da adrenalina e noradrenalina sono:

- aumento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca
- vasodilatazione a livello muscolare e quindi aumento dell'apporto di sangue nei muscoli
- stimolazione della respirazione e dilatazione delle vie respiratorie
- inibizione della funzione digestiva
- stimolazione dell'idrolisi del glicogeno con conseguente aumento della glicemia
- liberazione degli acidi grassi dal tessuto adiposo.

7. PANCREAS

Il pancreas è una ghiandola mista, formata da una porzione esocrina e da una porzione endocrina:

- a. **Pancreas esocrino**: corrisponde alla maggior parte dell'organo ed è costituito dalle cellule che secernono gli enzimi digestivi e liquidi alcalini riversati poi nel duodeno.
- b. **Pancreas endocrino**: corrisponde alle **Isole di Langerhans**, piccoli raggruppamenti di cellule sparsi in mezzo al tessuto esocrino.

Nelle isole di Langerhans si possono identificare tre tipi principali di cellule:

- cellule alfa: producono il **glucagone**, un ormone **iperglicemizzante** che agisce stimolando l'idrolisi del glicogeno epatico e facilitando la liberazione di glucosio nel sangue.
- cellule beta: producono l'**insulina**, un ormone **ipoglicemizzante** che agisce favorendo l'assorbimento di glucosio da parte di tutte le cellule e il suo accumulo nelle fegato sottoforma di glicogeno e nel tessuto adiposo sottoforma di grassi. Ciò determina un abbassamento della glicemia.
- Cellule delta: producono **somatostatina**, ormone che inibisce la secrezione molti altri ormoni quali ad esempio la somatotropina e la prolattina, gli ormoni tiroidei, il cortisolo, l'insulina e il glucagone.

La regolazione della glicemia è un esempio di **regolazione omeostatica a feedback negativo** basata su un complesso sistema di comunicazione tra cellule. Coinvolge almeno 6 ormoni differenti: insulina, glucagone, cortisolo, adrenalina, noradrenalina, somatotropina. La complessità di questo sistema di controllo serve ad assicurare costantemente la presenza di glucosio alle cellule cerebrali che, a differenza delle altre cellule corporee, possono usare solo il glucosio, ma non i grassi e le proteine come fonte di energia.

Si chiama **DIABETE MELLITO** (cioè "dolce") una malattia caratterizzata da iperglicemia e, contemporaneamente, ridotta capacità delle cellule di utilizzare il glucosio del sangue, che costringe l'organismo a bruciare le riserve di grassi e proteine. Il diabete di **tipo I**, detto anche **insulino-dipendente**, è una malattia autoimmune nella quale i linfociti T attaccano e distruggono le cellule beta del pancreas con conseguente accumulo di glucosio nel sangue. Si cura con iniezioni di insulina da praticare con regolarità; si manifesta spesso prima dei 15 anni (diabete giovanile). Il diabete di **tipo II**, detto **insulino-indipendente**, è caratterizzato più spesso da una diminuzione dei recettori per l'insulina nelle cellule bersaglio. Si manifesta di solito dopo i 40 anni ed è associato ad una alimentazione squilibrata, all'obesità e all'inattività fisica. Viene curata accompagnando una specifica dieta con l'uso di farmaci opportuni.

8. GONADI

Le gonadi, cioè le ovaie e i testicoli, oltre a produrre i gameti (ovuli e spermatozoi), sotto il controllo degli ormoni follicolo stimolante (FSH) e luteinizzante (LH) ipofisari, producono gli ormoni sessuali: testosterone (maschile); estrogeni e progesterone (femminili).

- **Testosterone:** è responsabile dello sviluppo dei testicoli e dei genitali maschili. Promuove la spermatogenesi; determina e mantiene i caratteri sessuali secondari propri del maschio: barba e peluria diffusa sul corpo, gravità della voce, distribuzione delle masse muscolari. È coinvolto anche nel mantenimento del desiderio sessuale. Viene prodotto anche dalla corteccia surrenale sotto il controllo dell'ACTH sia nei maschi che nelle femmine. Una iperattività della corteccia surrenale quindi può essere responsabile di fenomeni di mascolinizzazione femminile.
- **Estrogeni e progesterone:** sono responsabili dello sviluppo delle ovaie e promuovono l'oogenesi; determinano l'ingrossamento delle mammelle, coordinano il ciclo mestruale e predispongono la gravidanza.
 - ✓ **Estrogeni:** prodotti sia dal follicolo in maturazione che dal corpo luteo. La loro produzione culmina 2-3 giorni prima dell'ovulazione e si mantiene anche dopo l'ovulazione.
 - ✓ **Progesterone:** viene prodotto soprattutto dal corpo luteo dopo l'ovulazione. L'aumento della concentrazione di progesterone nel sangue determina un aumento della temperatura corporea di pochi decimi di grado.

EVENTI ORMONALI E CICLO OVARICO

- **Fase preovulatoria:** sotto il controllo del fattore di rilascio delle gonadotropine dell'ipotalamo (GnRH), l'adenipofisi rilascia FSH ed LH in circolo. L'FSH stimola la maturazione e la crescita del follicolo ovarico che a sua volta comincia a produrre estrogeni in quantità crescenti. Per la maggior parte della fase preovulatoria gli estrogeni mantengono bassi i livelli di FSH ed LH e stimolano l'ispessimento dell'endometrio in preparazione all'impianto di un ovulo fecondato.
- **Ovulazione:** due-tre giorni prima dell'ovulazione, gli estrogeni raggiungono il loro picco massimo. A questo punto gli estrogeni inducono l'ipofisi a produrre immediatamente grandi quantità di FSH ed LH. Il picco di LH induce l'ovulazione e la formazione del corpo luteo.
- **Fase postovulatoria:** l'LH favorisce anche la secrezione di progesterone e di estrogeni da parte del corpo luteo. La combinazione dei due ormoni esercita un controllo a feedback negativo sull'ipotalamo, determinando la caduta dei livelli di FSH ed LH e impedendo in questo modo che altri follicoli possano maturare in questa fase. Verso la fine della fase postovulatoria, se non c'è stata fecondazione, il corpo luteo degenera e cessa di produrre estrogeni e progesterone. Quando i livelli di estrogeni e progesterone crollano, l'endometrio inizia a sfaldarsi dando luogo all'emorragia che caratterizza il flusso mestruale. Man mano che ciò accade l'ipotalamo può di nuovo stimolare la secrezione di FSH ed LH, dando inizio ad un nuovo ciclo.

9. EPIFISI

L'epifisi, detta anche **ghiandola pineale**, è una piccola struttura dell'encefalo che produce **melatonina**. Negli esseri umani tale ormone sfavorisce la maturazione sessuale per cui in età giovanile la sua produzione diminuisce. Sappiamo che viene rilasciata di notte in quantità che dipendono dalla lunghezza del periodo di buio. Si pensa che le variazioni secretorie di melatonina, probabilmente influenzate dalla luce, regolino il ciclo sonno-veglia: un aumento della sua concentrazione migliora la qualità del sonno, placa tensioni e stress e induce rilassamento. La produzione notturna di melatonina inoltre diminuisce nell'arco della vita. Si chiamano **ritmi circadiani** tutte le funzioni che mostrano variazioni giornaliere come la respirazione, la frequenza cardiaca, l'escrezione di ioni e la secrezione di ormoni quali il cortisolo.

10. ALTRI TESSUTI CHE SECERNONO ORMONI

1. Stomaco: produce la **gastrina** che stimola la secrezione dei succhi gastrici e la contrazione dello stomaco
2. Duodeno: produce - **secretina** che stimola la secrezione dei liquidi pancreatici alcalini e della bile
- **colecistochinina** che stimola la liberazione degli enzimi pancreatici e della bile
3. Fegato: produce la **somatomedina**, ormone con funzioni simili all'ormone della crescita
4. Timo: produce la **timosina**, un ormone che favorisce l'attività del sistema immunitario
5. Cuore: produce il **peptide cardiaco** (peptide natriuretico atriale) che è un ormone antagonista dell'aldosterone in quanto favorisce la secrezione di Na^+ e quindi la perdita d'acqua, abbassando così la pressione sanguigna
6. Reni: producono **renina** e **angiotensina** che determinano vasocostrizione, sete e produzione di aldosterone con conseguente aumento di ritenzione di sodio, acqua e aumento della pressione. Vengono prodotte in seguito ad un forte calo di pressione sanguigna che si può avere ad esempio dopo ad una emorragia.

11. MECCANISMO D'AZIONE DEGLI ORMONI

L'azione di un determinato ormone dipende essenzialmente dal suo specifico recettore posto sull'organo bersaglio e da come esso traduce all'interno della cellula il segnale portato dall'ormone stesso.

Esistono due classi di ormoni:

- 1) ORMONI STEROIDEI (ormoni sessuali e ormoni cortico-surrenali)
- 2) ORMONI DI NATURA PROTEICA O PEPTIDICA (tutti gli altri)

Lo studio dei recettori ha permesso di evidenziare due meccanismi di trasmissione del segnale ormonale completamente diversi tra loro:

a. Gli ormoni steroidei (liposolubili) e gli ormoni T3/T4 attraversano facilmente la membrana cellulare di tutte le cellule del corpo. Nelle loro cellule bersaglio (e solo in esse) incontrano recettori intracellulari con cui si combinano e formano un complesso ormone-recettore. Tale complesso entra nel nucleo e avvia la trascrizione in RNA messaggero di specifici geni. Tale RNA viene tradotto e produce o proteine strutturali o enzimi o in altri ormoni che sono responsabili dell'effetto fisiologico finale dell'ormone stesso.

b. Gli ormoni peptidico/proteici non sono in grado di attraversare la membrana cellulare e si combinano con specifici recettori presenti sul lato esterno della membrana delle cellule bersaglio. A volte il complesso ormone-recettore viene portato nel citoplasma. Altre volte il legame fra ormone e recettore mette in moto un "secondo messaggero" interno citoplasmatico. In entrambi i casi l'effetto finale sarà una specifica risposta cellulare che segue ad una serie di eventi che si verificano nella cellula.