

FISIOLOGIA DEL SISTEMA ENDOCRINO 1

Lezione 10
28/05/18

Argomenti:

- Asse ipotalamo-ipofisario
- Tiroide

ASSE IPOTALAMO-IPOFISARIO

1. Caratteristiche dell'asse ipotalamo-ipofisario

L'**asse ipotalamo-ipofisario** il cuore della maggior parte dei sistemi endocrini.

L'Ipofisi è collocata a livello della sella turcica dell'osso sfenoide. Ha una doppia origine embriologica che comporta la diversa organizzazione funzionale dell'organo:

- Ipofisi anteriore o **adenoipofisi** (che deriva da un'invaginazione della tasca del Rathke);
- Ipofisi posteriore o **neuroipofisi**;
- Pars intermedia fra le due, che nell'uomo è rudimentale.

Dimensionalmente un ipotalamo pesa **7-10g**, mentre l'ipofisi pesa **0,5g** circa.

Questa grande differenza di peso è giustificata dal fatto che la porzione endocrina dell'ipotalamo è solo una frazione dell'attività ipotalamica: in altre parole solo una frazione di neuroni dei nuclei ipotalamici ha una funzione endocrina, rispetto a tutte le altre funzioni.

L' ipotalamo è una porzione del diencefalo, posto sotto e davanti al talamo, sopra il chiasma ottico, sopra l'ipofisi e rappresenta una delle strutture che costituiscono il pavimento del terzo ventricolo. Si distinguono varie regioni in cui sono presenti nuclei specifici:

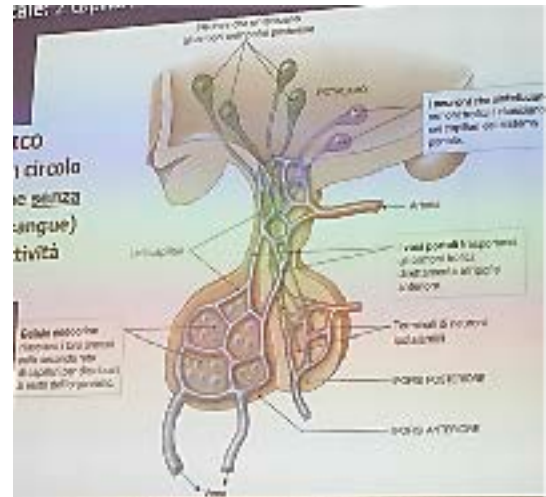
- regione preottica: nuclei preottici mediolaterali;
- regione sopraottica o anteriore: nucleo sopraottico, nucleo paraventricolare, nucleo anteriore soprachiasmatico;
- regione intermedio-puberale: nucleo arcuato, nucleo dorso mediale, nucleo ventro-mediale, nucleo laterale;
- regione posteriore mammillare: corpi mammillari e nucleo posteriore.

2. Funzioni dell'ipotalamo

1. Controllo della secrezione dell'adenoipofisi: eminenza mediana
2. Sintesi di vasopressina: nucleo sopraottico
3. Sintesi di ossitocina: nucleo paraventricolare
4. Stimola il sistema gastroenterico
5. Memoria
6. Coordina ritmi circadiani: nuclei soprachiasmatici
7. Centro fame/centro sazietà
8. Centro della sete

9. Termoregolazione
10. Regolazione del simpatico (midolla surrenale)
11. Regolazione del parasimpatico
12. Motivazione/ricompensa

L'ipotalamo produce ormoni che attraverso il circolo ematico raggiungono l'ipofisi anteriore. Questi ormoni hanno un'azione stimolante o inibitoria sull'attività biosintetica e secretoria adenoipofisaria. L'ipotalamo, nella comunicazione con l'ipofisi preferisce utilizzare un **circolo portale ipotalamo-ipofisario** (figura 9), di tipo **convergente**. Un circolo portale è costituito da due letti capillari non separati dal cuore. Possono costituire un circolo convergente se sono in comunicazione tra di loro attraverso vasi di dimensioni superiori a quelli del capillare. Qual è il vantaggio? Non si tratta di una maggiore velocità del dialogo ipotalamo-ipofisario, ma dipende dalla dissoluzione di una sostanza solubile in un solvente. L'ipotalamo risolve il problema della concentrazione: se l'ipotalamo dovesse agire sull'ipofisi producendo delle sostanze che si diluiscono in 5 litri di sangue dell'individuo, l'ipotalamo dovrebbe avere un peso molto più elevato di quello che invece ha. Così invece riversa i propri secreti nel circolo capillare: questi quindi non si diluiscono nel circolo sistemico, ma vengono veicolati direttamente in una seconda capillarizzazione attorno all'adenoipofisi, con una diluizione praticamente assente. I secreti raggiungono l'adenoipofisi a concentrazioni alte pur essendo in un quantitativo assoluto decisamente basso, in quanto la concentrazione è pari al quantitativo su volume (piccolo quantitativo dissolto in un piccolissimo volume).



L'**ipofisi posteriore non produce niente**, ma invece secerne gli ormoni prodotti dall'ipotalamo da neuroni specifici e diversi dai neuroni parvicellulari che producono gli ormoni diretti all'adenoipofisi. I nuclei sopraottico e paraventricolare contengono **neuroni magnocellulari**, nei cui corpi cellulari vengono prodotti ossitocina e vasopressina. Con un trasporto assonale anterogrado gli ormoni vengono dislocati nella terminazione assonale di questi neuroni, la cui terminazione viene a costituire la neuroipofisi, che rappresenta la sede di rilascio di questi ormoni nel sangue. Le cellule neuroendocrine ipotalamiche producono vasopressina e ossitocina, che sono nonapeptidi, considerando la cistina formata da due amminoacidi. Nonostante la struttura chimica simile, si legano a recettori diversi e svolgono azioni completamente diverse. Al contrario, il rapporto con l'adenoipofisi è diverso: è un rapporto vascolare mediato dal sistema portale, che comporta il rilascio adenoipofisario di ormoni che agiscono su altre ghiandole endocrine.

Quindi si distinguono due connessioni ipotalamo-ipofisarie:

1. Nervosa che riguarda la **neuroipofisi**
2. Vascolare che riguarda l'**adenoipofisi**

L'ipotalamo immette nel circolo portale ipotalamo-ipofisario **statine** e **liberine** che senza diluizione nei 5 litri di sangue vanno a regolare l'attività della adenoipofisi. Le liberine sono fattori stimolanti, mentre le statine sono fattori inibenti (rapporto 5:2). Si notano anche rapporti crociati fra le due, per cui una stessa sostanza è in grado di stimolare o inibire il bersaglio.

L'adenoipofisi secerne 6 ormoni:

- **Adrenocorticotropo (ACTH) + β -lipotropina (β -LPT)** (non è ancora chiaro se sia un or- mone)
- **Prolattina (PRL)**

- **Somatotropina** (GH)
- **Tireotropina** (TSH)
- Gonadotropine: **folliotropina** (FSH) e **lutropina** o ormone lutotropo (LH)

TIROIDE

1. Caratteristiche della tiroide

La tiroide è costituita da due lobi uniti da un istmo. Il peso della ghiandola è di 20-40 grammi. Osservando la sua struttura istologica possiamo notare la presenza di cellule follicolari, che sono le **cellule tiroidee** propriamente dette perché producono gli ormoni tiroidei. Vi sono anche le **cellule parafollicolari**, che producono un ormone proteico del tutto indipendente chiamato **calcitonina**, che va ad influenzare, insieme ad altri due ormoni che sono il paratormone e la forma attiva della vitamina D (calcitriolo), l'omeostasi del calcio.

Nell'ambito della tiroide queste cellule follicolari definiscono dei follicoli che hanno un diametro di 50-200 micron e che contengono una sostanza particolare chiamata colloide. Una cosa rilevante è l'importanza dello **iodio** per la fisiologia tiroidea per la produzione dell'ormone tiroideo. Se nell'organismo, in un dato momento, in un soggetto adulto medio, possiamo considerare presenti 12 milligrammi totali di iodio, di questo totale, due terzi, cioè otto milligrammi, sono localizzati a livello tiroideo. Lo iodio viene distribuito in vari compartimenti e viene equilibrato prendendolo da vari alimenti, dopo che è finito nel circolo sanguigno. Lo ioduro presente nel liquido extracellulare va incontro ad un fenomeno di captazione tiroidea per essere utilizzato per la produzione di ormoni tiroidei che verranno poi liberati in circolo. Un'adeguata assunzione di iodio è ovviamente importante per mantenere un'opportuna produzione tiroidea.

La colloide è un liquido giallastro prodotto all'interno delle cellule follicolari e ha la funzione di riserva per ormoni tiroidei con scorte per circa tre mesi. Quindi se noi effettuiamo un'interruzione brutale di somministrazione di iodio e quindi gli ormoni tiroidei non possono essere più prodotti, si incomincia ad utilizzare la riserva della colloide che quindi incomincia ad esaurirsi.

La colloide è costituita prevalentemente da **tireoglobulina**, una glicoproteina ad alto peso molecolare che contiene per l'1% iodio, 60% iodotirosina e 30% iodotironina, in quanto gli ormoni tiroidei sono derivati amminoacidici. Derivano, infatti, dall'amminoacido tirosina che viene iodinato e processato in modo particolare per dare gli ormoni tiroidei.

2. Biosintesi degli ormoni tiroidei

T3 e T4 originano dall'amminoacido tirosina. Le fasi di produzione di questi ormoni sono:

1. **captazione** dello ioduro, attraverso il simporto NIS, che sfrutta la pompa ATPasi Na⁺/K⁺ (trasporto secondario attivo) e che viene modulato dal TSH, prodotto dall'adenipofisi;
2. **ossidazione** dello ioduro a iodio molecolare (fondamentale altrimenti la biosintesi non può avere luogo),
3. organificazione dello iodio (ossia inserimento dello iodio nella molecola dell'amminoacido),
4. assemblaggio della tireoglobulina
5. successiva liberazione della iodotironina.

La perossidasi catalizza la reazione dello iodio con la tirosina, nell'ambito delle molecole di tireoglobulina (particolarmente ricche di tirosina). Si formano così la monoiodotirosina e la diiodotirosina, MIT e DIT. MIT + DIT dà origine a T3, DIT + DIT dà origine a T4.

Gli ormoni T3 e T4 vengono a questo punto lasciati dalla colloide (vengono separati dalla tireoglobulina che viene ricattata all'interno della cellula), devono attraversare la cellula follicolare nella direzione basolaterale in modo da poter diffondere nel liquido interstiziale, raggiungere il capillare ematico e distribuirsi attraverso il sangue a livello sistemico.

Bisogna, però, ricordare che T3, oltre ad essere prodotta come tale, è anche la forma attiva della T4. Questo vuol dire che la T4 agisce nell'organo bersaglio solo dopo essere stata convertita in T3. Quindi alla fine ad agire è T3. Ciononostante i prodotti della tiroide sono normalmente:

- 10% T3
- 89% T4
- 1% rT3

T4 a livello periferico diventerà T3 che corrisponde alla forma attiva, realmente in grado di parlare con la cellula per indurre un'azione biologicamente attiva. La **deiodinasi di tipo 1** converte T4 in T3 mentre la **deiodinasi di tipo 3** la converte in rT3.

3. Effetti di T3 sul metabolismo

All'interno della cellula, T3 penetra nel nucleo, e solo a questo livello incontra i recettori per gli ormoni. D'altra parte gli ormoni che non presentano particolari difficoltà nel penetrare all'interno di una cellula a causa della loro natura liposolubile, si legano a recettori ormonali che possono essere citoplasmatici o nucleari. A livello nucleare, a seguito del legame dell'ormone con il suo recettore, abbiamo una modificazione della trascrizione genica, che porta agli effetti tipici degli ormoni tiroidei sulle cellule bersaglio.

Innanzitutto gli ormoni tiroidei presentano un effetto **calorigeno** che si esplica sul metabolismo basale. T3 e T4 aumentano il consumo di O₂ e produzione di ATP in tutti i tessuti tranne cervello, testicoli, milza, linfonodi, utero e adenoipofisi. Aumento del metabolismo basale implica un aumento del turnover metabolico cellulare. Gli ormoni hanno latenza di alcune ore e la loro permanenza si estende per circa 6-8 giorni. Esplicano, inoltre, un'azione disaccoppiante sui mitocondri, e un aumento di questi fenomeni a livello delle cellule del tessuto adiposo e del muscolo. L'eccesso di energia che non serve al soggetto viene dissipato come calore. Tutto questo avviene tramite ossidazione degli acidi grassi, del glucosio e dell'aumentata attività della pompa sodio potassio.

Il soggetto con un eccesso di ormoni tiroidei, inoltre, dimagrisce vistosamente.

Per quanto riguarda il metabolismo proteico, a dosi fisiologiche gli ormoni tiroidei hanno un effetto **anabolizzante**, cioè nelle dosi giuste favoriscono il raggiungimento di una corretta massa corporea. A dosi elevate si esce da questa azione anabolizzante e si entra in una situazione catabolizzante. Massa viene bruciata per liberare energia che si dissipa come calore. Questi soggetti sudano abbondantemente, hanno una sensazione di calore importante che si traduce in un alleggerimento dell'abbigliamento in modo anomalo rispetto ai soggetti normali.

A livello del metabolismo lipidico, gli ormoni tiroidei stimolano la **lipolisi**. Nell'ipotiroidismo i soggetti presentano ipercolesterolemia, iperlipemia, non c'è deposito di grassi e questo si associa ad una diminuzione dell'assunzione di cibo. Nell'ipertiroidismo, invece, c'è un'ipocolesterolemia e un aumentato catabolismo epatico che si traduce in una condizione di iperfagia, a fronte del fatto che perde peso significativamente.

Nel metabolismo glucidico gli ormoni tiroidei inducono un'aumentata **glicogenolisi epatica**, un aumento della glicemia con aumento del consumo tissutale di glucosio e aumentato assorbimento di glucosio. Il soggetto assorbe molto, ma brucia inutilmente energie.

Infine, per quanto riguarda il metabolismo idrosalino, nell'ipotiroidismo si ha ritenzione di acqua e cloruro di sodio nel liquido extracellulare. Al contrario, la somministrazione di T4 causa invece diuresi ed eliminazione di ioni sodio e potassio.

4. Effetti sulla crescita e sullo sviluppo

L'ormone tiroideo ha un effetto sinergico e permissivo con il GH, ormone della crescita, che si avvale in maniera significativa della presenza dell'ormone tiroideo in dosi fisiologiche. Infatti entrambi cooperano per la maturazione dei condrociti della lamina di **accrescimento della cartilagine**, stimolano l'**accrescimento dello scheletro** e una corretta dentizione. T3 stimola la secrezione di GH e favorisce la crescita dei tessuti. T3 e T4 intervengono sui processi di differenziazione e organizzazione cellulare.

Nei bambini ipotiroidici abbiamo una ritardata chiusura dell'epifisi, rallentato accrescimento delle ossa lunghe e cretinismo, ossia incompleto sviluppo delle facoltà intellettive.

T3 e T4 sono quindi importanti per lo **sviluppo del sistema nervoso centrale** in quanto sono coinvolti nella formazione dei terminali assonici, delle sinapsi, della mielina, nella crescita dei dendriti e del fenomeno di plasticità sinaptica che è essenziale per lo svolgimento dei processi cognitivi superiori.

Mancanza di T4 nel feto comporta inadeguato sviluppo del sistema nervoso centrale con cretinismo alla nascita. La mancanza di T3 e T4 a livello fetale è generalmente dovuta ad una carenza dell'assunzione di iodio da parte della madre, che può essere controbilanciata per mezzo dell'utilizzo di sale iodato, che ha contribuito all'eradicazione di questi fenomeni endemici localizzati in aree geografiche molto specifiche colpite da ipotiroidismo per carenza di iodio dietetico.

L'ipotiroidismo negli adulti determina riflessi alterati, ridotta capacità cognitiva e problemi di memorizzazione e in uno studente può essere una causa di difficoltà di apprendimento e di scarso rendimento scolastico.

5. Ormoni tiroidei e catecolammine

L'ormone tiroideo ha un'azione permissiva sulle catecolammine, dove l'ormone tiroideo contribuisce all'azione catecolaminergica attraverso l'iperpressione dei recettori beta adrenergici a livello del cuore, del sistema nervoso e del tessuto adiposo.

Nel cuore, l'ormone tiroideo ha un effetto **cronotropo e inotropo positivo**.

Nel tessuto adiposo induce un'azione lipolitica. Nell'ipertiroidismo siamo infatti sempre in eccesso di questa caratteristica. L'ipertiroidismo ha una tachicardia evidente, sente il cuore che batte nel petto, quindi ha delle palpitazioni. In questo contesto può essere utile assumere dei farmaci beta bloccanti per contenere l'azione mediata dagli ormoni tiroidei.

6. Controllo della secrezione

Il feedback negativo è essenzialmente mediato da T3 a livello adenoipofisario.

Per quel che riguarda la modulazione, oltre al controllo ipotalamico, ci sono stimoli eccitatori che inducono la secrezione ipotalamica di TRH che quindi innesca TSH che va ad agire sulla tiroide. Un esempio di stimolo eccitatorio è il freddo. Esistono anche stimoli inibitori come il caldo, traumi, stress, immobilità forzata che agiscono in senso negativo sulla produzione di ormoni tiroidei.

La conversione di T4-T3 nell'adenoipofisi per mezzo della deiodasi 2, costituisce un sensore dell'asse tiroideo che viene utilizzato dal sistema per regolare i livelli ormonali.

Il TSH, invece, stimola in sostanza la pinocitosi delle cellule follicolari, la liberazione di T3 e T4 da parte della tireoglobulina contenuta nella colloide, un aumento del flusso ematico e aumento del consumo di O₂ a livello tiroideo. La tiroide incomincia così a produrre una maggiore quantità di ormoni, aumentando di conseguenza il proprio consumo di ossigeno e aumentando la captazione dello ione iodio che è fondamentale per la sintesi degli ormoni tiroidei.