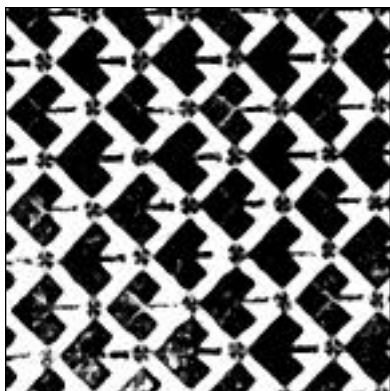


ISSN 0394 3291

Caleidoscopio

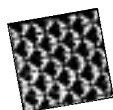
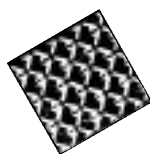
Italiano

Sped. in A. P. 45% - art.2 comma 20b legge 662/96 - n° 1 - Aprile 1987 - Direttore responsabile: Sergio Rassu - Editore: Medical Systems S.p.A. - Genova - Corriere L.P. - Stampa: Tipolitografia Nuova ATA Genova



Sergio Rassu

Principi generali di endocrinologia

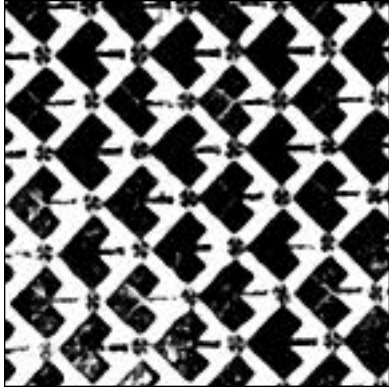


Direttore Responsabile
Sergio Rassu

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 1987

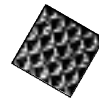
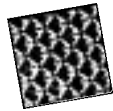
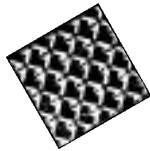
Caleidoscopio

Italiano



Sergio Rassu

Principi generali di endocrinologia



Direttore Responsabile
Sergio Rassu

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 1987

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

INFORMAZIONI GENERALI. *Caleidoscopio* pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall'*International Committee of Medical Journal Editors*. Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, redatte secondo le regole della Collana.

TESTO. La monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi e chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati. E' opportuno evitare di riportare proprie opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte. Si prega di dattilografare su una sola facciata del foglio formato A4 con margini di almeno 25 mm. Usare dovunque doppi spazi e numerare consecutivamente. Ogni sezione dovrebbe iniziare con una nuova pagina.

FRONTESPIZIO. Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, conciso ma informativo, la Clinica o Istituto cui dovrebbe essere attribuito il lavoro, l'indirizzo, il nome e l'indirizzo dell'Autore (compreso telefono, fax ed indirizzo di E-mail) responsabile della corrispondenza.

BIBLIOGRAFIA. Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'Index Medicus e lo stile illustrato negli esempi:

1) Björklund B., Björklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. A preliminary report. *J. Nucl. Med. Allied. Sci* 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P: 203.

2) Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): *The Endocrine Hypothalamus*. London. Academic Press, 1978.

Le citazioni bibliografiche vanno individuate nel testo, nelle tabelle e nelle legende con numeri arabi tra parentesi. La Redazione è collegata on-line con le più importanti Banche Dati (Medline, Cancerlit, AIDS etc) e fornisce ogni eventuale assistenza agli Autori.

TABELLE E FIGURE. Si consiglia una ricca documentazione iconografica (in bianco e nero eccetto casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di citazione nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento, il nome dell'Autore ed il numero. Le figure realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, se ridotti, risultino ancora leggibili. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro e dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro. Titoli e spiegazioni dettagliate appartengono alle legende, non alle figure stesse.

Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le figure e le tabelle.

UNITÀ DI MISURA. Per le unità di misura utilizzare il sistema metrico decimale o loro multipli e nei termini dell'International system of units (SI).

ABBREVIAZIONI. Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.

PRESENTAZIONE DELLA MONOGRAFIA. Riporre le fotografie in busta separata, una copia del testo e dei grafici archiviati su un dischetto da 3.5 pollici preferibilmente Macintosh.

Il dattiloscritto originale, le figure, le tabelle, il dischetto, posti in busta di carta pesante, devono essere spediti al Direttore Responsabile con lettera di accompagnamento. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.

L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cinquanta copie della monografia. Inoltre l'Autore avrà l'opportunità di presentare la monografia nella propria città o in altra sede nel corso di una serata speciale.

L'Autore della monografia cede tutti i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera, così come previsti dagli artt. 12 e segg. capo III sez. I L. 22/4/1941 N. 633, alla Rivista *Caleidoscopio* rinunciando agli stessi diritti d'autore (ed acconsentendone il trasferimento ex art. 132 L. 633/41).

Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al Direttore Responsabile al seguente indirizzo:

**Dott. Sergio Rassa
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari**

Caleidoscopio

Italiano

Editoriale

Nell'ultima decade si sono verificati drammatici cambiamenti nel campo endocrinologico. L'introduzione dei dosaggi radioimmunologici ha permesso di determinare nei liquidi biologici ormoni che prima, per la loro bassa concentrazione, non era stato possibile studiare. Tutto questo ha scatenato un affascinante e travolgente sviluppo delle nostre conoscenze non solo su questo problema ma anche sulla caratterizzazione biochimica, la sintesi, la regolazione, la secrezione, il trasporto, il meccanismo di azione e il metabolismo degli ormoni.

Questo manuale non ha la pretesa di voler essere una sintesi di tutte le complesse e talvolta contraddittorie conoscenze accumulate in questi ultimi anni con una velocità impressionante, né tantomeno ha la pretesa di voler stupire riportando gli ultimissimi dati sui vari interrogativi ancora aperti in questo campo, piuttosto vuol essere uno strumento per avvicinarsi in modo semplice e ragionato ai concetti basilari della endocrinologia moderna.

In chiusura, un ringraziamento particolare devo farlo al dott. Antonio Masala del Servizio di Endocrinologia dell'Università di Sassari per la revisione critica del testo e per gli utili consigli datimi e al dott. Marco Pater della Medical Systems per avermi costantemente incoraggiato nella stesura di questo manuale.

Sergio Rasso

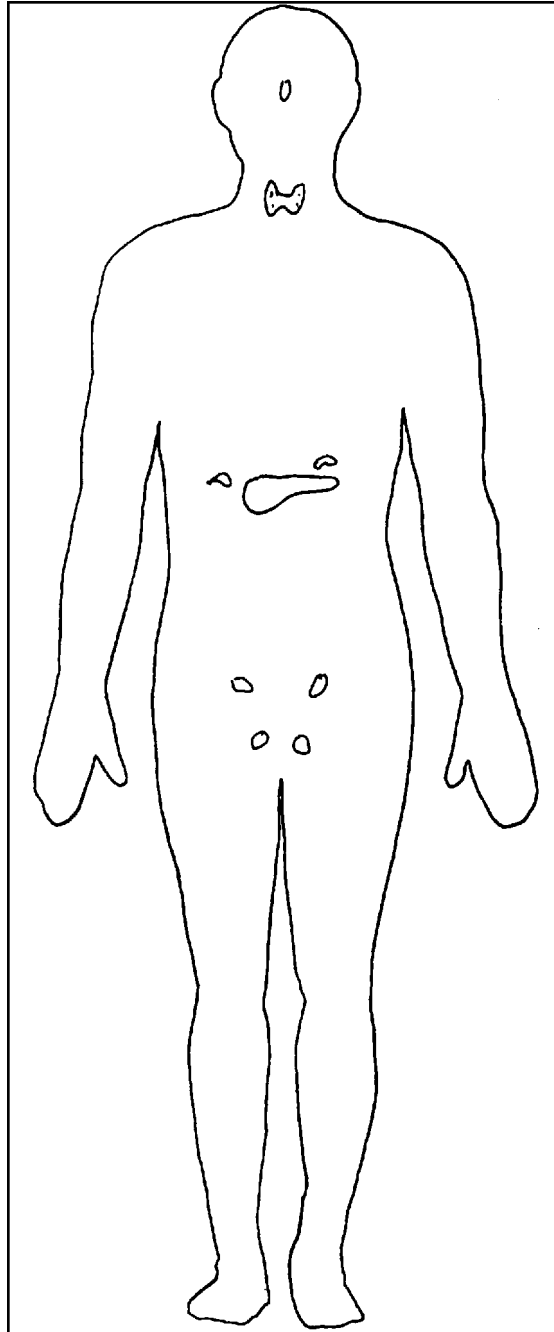


Figura 1. Distribuzione di alcune delle ghiandole endocrine: dall'alto in basso troviamo l'ipofisi con l'ipotalamo, la tiroide e le paratiroidi, le surrenali, il pancreas, le gonadi.

Introduzione

Affrontare un discorso sulle ghiandole endocrine pone un preciso problema rappresentato dalla mancanza di quella continuità anatomica che si ritrova in altri sistemi quali il cardiocircolatorio, il respiratorio, il digerente, il genito-urinario etc.

Considerando infatti la localizzazione delle ghiandole endocrine ci si rende conto della dispersione di queste ghiandole in varie regioni del corpo umano (fig. 1).

Il complesso comunque di questa popolazione cellulare, insieme al sistema nervoso, rappresenta il principale mediatore dell'adattamento fisiologico allo stress ambientale, interviene regolando continuamente la velocità di sintesi e metabolismo di enzimi e substrati e, infine, regola i processi di accrescimento e i complessi fenomeni della riproduzione e dell'allattamento.

1. Cenni di anatomia funzionale delle ghiandole endocrine

Ipofisi

Questa piccola ghiandola endocrina del peso di circa 0,5 gr. che arriva ad un grammo durante la gravidanza, è localizzata all'interno del cranio in una piccola cavità chiamata sella turgica. L'ipofisi è composta da due parti: una anteriore chiamata adenoipofisi ed una posteriore chiamata neuroipofisi (fig. 2).

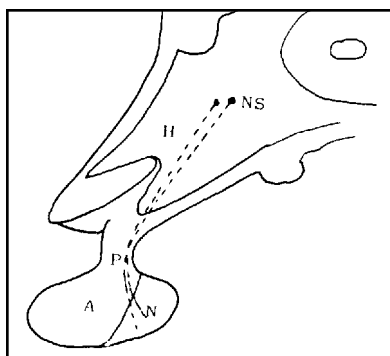


Figura 2. Rappresentazione schematica dell'ipofisi. Abbreviazioni: A: Adenoipofisi; neuroipofisi; P: peduncolo ipofisario; H: ipotalamo; NS: nuclei sopraottico e paraventricolare ipotalamici.

L'adenoipofisi, più voluminosa, secerne numerosi ormoni: l'ormone adrenocorticotropo (ACTH), la beta lipotropina (beta LPH), la beta endorfina, l'ormone stimolante i melanociti (MSH), le gonadotropine: ormone follicolostimolante (FSH) e luteinizzante (LH); l'ormone tireo-stimolante (TSH), l'ormone della crescita (hGH) e la prolattina (PRL).

Tutti questi ormoni che svolgono importanti funzioni regolando la funzione di altre ghiandole endocrine ed altri processi omeostatici sono sotto diretto controllo, a loro volta, di ormoni prodotti dall'ipotalamo.

La neuroipofisi in realtà non è una ghiandola endocrina ma la sede dove arrivano le fibre di neuroni localizzati nell'ipotalamo che secernono e accumulano nelle loro terminazioni due ormoni denominati adiuretina (ADH) o vasopressina (AVP) e ossitocina (OXT), funge quindi da serbatoio o riserva per questi ormoni.

L'ipotalamo

L'ipotalamo non è una vera e propria ghiandola endocrina ma svolge un importante ruolo nel regolare la funzione dell'ipofisi anteriore e produce esso stesso gli ormoni che poi vengono accumulati nella postipofisi.

E' difficile separare l'ipotalamo dalle zone circostanti del proencefalo di cui fa parte; esso comprende il tessuto nervoso che costituisce il pavimento e le pareti laterali del terzo ventricolo, davanti e sotto il talamo, ed è collegato al lobo anteriore dell'ipofisi da una peculiare connessione neurovascolare (fig. 2).

Le cellule che costituiscono l'ipotalamo sono i neuroni magnocellulari che costituiscono i nuclei supraottico e paraventricolare e che producono l'ossitocina e la vasopressina.

Esiste poi una seconda popolazione di neuroni, più piccoli, raggruppati in nuclei che producono alcuni ormoni peptidici. Questi ormoni influenzano selettivamente la secrezione di vari ormoni prodotti dall'adenoipofisi: l'ormone stimolante la tireotropina (TRH), l'ormone stimolante le gonadotropine (LHRH), la somatostatina (GHRH), l'ormone stimolante il corticopropo (CRF).

Le fibre di questi neuroni, che costituiscono il sistema tuberoinfundibulare, terminano in corrispondenza dei capillari dell'eminenza mediana e attraverso questo sistema vascolare le loro secrezioni arrivano all'adenipofisi (fig. 3).

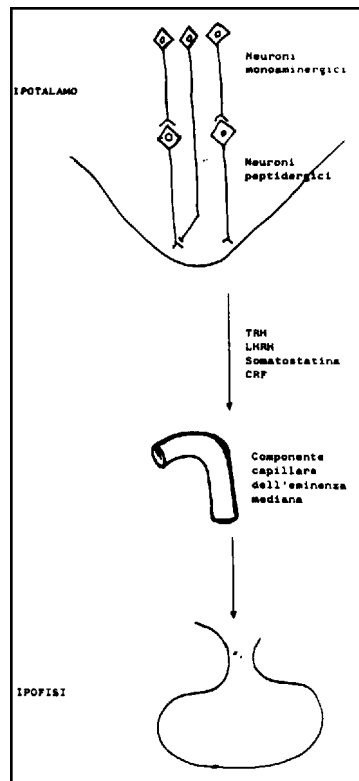


Figura 3. Organizzazione ipotalamica del controllo ipofisario.

Questa popolazione di neuroni è a sua volta controllata da altri neuroni, la cui azione viene mediata da neurotrasmettitori monoaminergici (noradrenalina, dopamina, acetil colina, serotonina), dagli ormoni prodotti dalle ghiandole bersaglio dell'ipofisi e da altri neurotrasmettitori (sostanza P, neurotensina, bombesina, polipeptide intestinale vasoattivo, colecistochinina, gastrina, motilina).

La tiroide

La ghiandola tiroidea è una delle più grandi ghiandole endocrine: pesa circa 20 grammi, è costituita da due lobi uniti tra loro da un istmo.

Localizzata nella parte anteriore del collo davanti alla trachea, microscopicamente è costituita da tanti follicoli strettamente connessi tra loro. La parete dei follicoli è costituita dalle cellule tiroidee, all'interno si trova la colloide in cui vengono accumulati gli ormoni tiroidei (fig. 4). Le cellule follicolari della tiroide producono i due ormoni trilodotironina (T3) e tiroxina (T4).

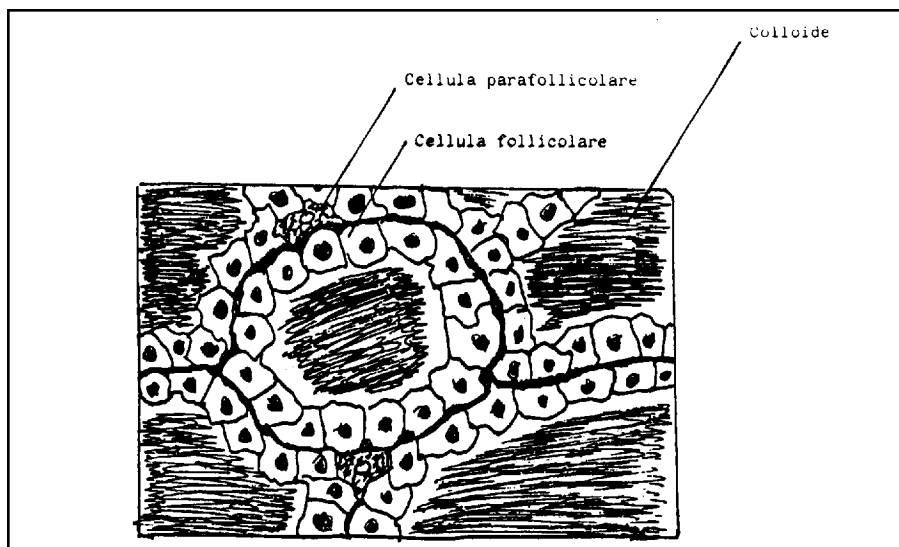


Figura 4. Struttura microscopica della tiroide. In evidenza le cellule follicolari che secernono la triodotironina e la tiroxina accumulate nella colloide e le cellule parafollicolari che secernono la calcitonina.

Gli ormoni tiroidei giocano un ruolo importante in numerosi processi metabolici: influenzando l'attività e la concentrazione di numerosi enzimi, il metabolismo di substrati, vitamine e ioni minerali, la secrezione e la velocità di metabolizzazione di quasi tutti gli altri ormoni e la risposta degli organi bersaglio di questi. Si può dire in sintesi che tutti i tessuti e gli organi sono controllati anche dagli ormoni tiroidei.

Infine le cellule parafollicolari producono la calcitonina (CT) che regola il metabolismo fosfo-calcico insieme ad altri ormoni.

Il Surrene

Il surrene, organo pari di forma quasi piramidale, è localizzato nella cavità addominale, sopra i reni. In condizioni normali ciascuna ghiandola surrenalica pesa circa 5 grammi.

Nel surrene si distingue normalmente una parte esterna o corteccia e una interna o midollare.

La corteccia surrenale è capace di sintetizzare il colesterolo ed utilizzarlo per la produzione degli ormoni steroidei: i glicocorticoidi (cortisolo), i mineralcorticoidi (aldosterone), gli androgeni e gli estrogeni.

Tutti questi ormoni hanno differenti azioni fisiologiche: il cortisolo aumenta il glucosio ematico ed il metabolismo intermedio oltre ad essere una delle componenti della risposta allo stress, l'aldosterone è uno dei principali regolatori del volume intravascolare e dell'equilibrio elettrolitico, gli androgeni e gli estrogeni controllano la funzione riproduttiva ed alcuni processi anabolici.

La midollare del surrene produce le catecolamine: noradrenalina e, soprattutto, adrenalina.

Tra gli effetti delle catecolamine ricordiamo che influenzano il tono vasale, l'attività cardiaca, il tono della muscolatura liscia bronchiale, il metabolismo dei carboidrati, lipidi, proteine e la secrezione di altre ghiandole endocrine.

Il pancreas

Il pancreas è una ghiandola sia esocrina (la cui secrezione viene cioè liberata su una superficie epiteliale attraverso un dotto) che endocrina (cioè priva di un dotto escretore, per cui la secrezione di queste cellule passa direttamente nel sangue e nella linfa). Ha la forma di un martello ed è localizzata nella cavità addominale a contatto con la parete posteriore. La parte endocrina è composta da piccoli gruppi di cellule raccolte in canestri e disperse nella parte esocrina: per tale ragione vengono dette isole pancreatiche.

Le isole pancreatiche comprendono diversi tipi di cellule (fig. 5). Le più importanti sono: le cellule A che secernono glucagone, le cellule B

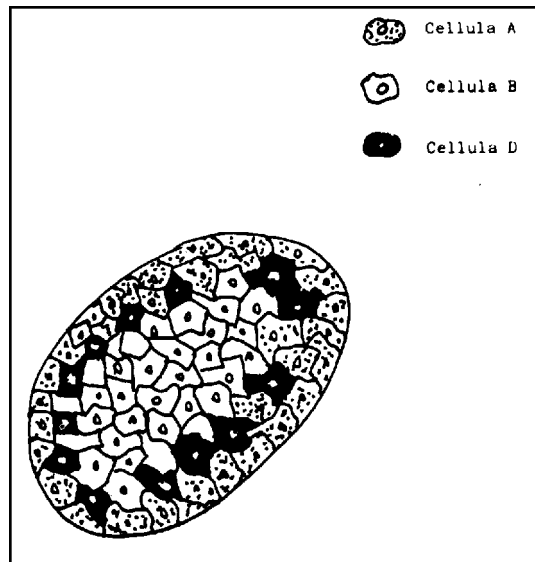


Figura 5. Anatomia microscopica di un'isola pancreatica.

l'insulina e il peptide C, le cellule D la somatostatina e le cellule F il polipeptide pancreatico (PP).

Il glucagone secreto in risposta alla riduzione della glicemia agisce principalmente aumentando la mobilizzazione di glicogeno epatico e quindi aumentando i livelli di glucosio in circolo, l'insulina agisce praticamente su tutte le cellule dell'organismo aumentando la utilizzazione del glucosio ma regolando anche altri processi metabolici. La somatostatina inibisce la secrezione sia di insulina che di glucagone e influenza numerose funzioni del tratto gastrointestinale.

Paratormone (PTH), calcitonina (CT) e vitamina D (vit D)

Il PTH, la CT e la vit D, sono ormoni deputati al controllo endocrino del metabolismo minerale (calcio, fosforo e magnesio) e controllano la loro produzione reciprocamente.

Il PTH è un ormone costituito da 84 aminoacidi prodotto dalle ghiandole paratiroidi localizzate nella faccia posteriore della tiroide. Viene secreto in risposta ad una riduzione dei livelli plasmatici di calcio ed agisce aumentando il riassorbimento calcico osseo e indirettamente il riassorbimento intestinale di calcio al fine di aumentarne i livelli plasmatici; inoltre aumenta la eliminazione renale dei fosfati e il riassorbimento renale di calcio.

La calcitonina viene invece prodotta dalle cellule parafollicolari della tiroide in risposta ad un aumento dei livelli plasmatici di calcio, che tende a ridurre, inibendo il riassorbimento osseo. Così la calcitonina, anch'essa un peptide, ha una funzione antagonista rispetto al PTH.

La vitamina D introdotta con gli alimenti (vit D2) e prodotta dall'organismo (vit D3) viene idrossilata a livello del fegato e del rene per azione del PTH e con esso interagisce per regolare l'assorbimento intestinale di calcio.

I testicoli

I testicoli, le ghiandole riproduttive dell'uomo (gonadi), sono sospesi nello scroto, tenuti in sede dai tessuti scrotali e dalla corda spermatica.

Ciascun testicolo ha forma ellipsoideale. Microscopicamente è costituito da tanti lobuli, ciascun lobulo contiene da uno a tre o più tubuli seminiferi il cui supporto viene dato da un delicato tessuto connettivo dove si trovano le cellule interstiziali che secernono gli androgeni. All'interno dei tubuli si trovano, tra l'altro, le cellule germinative in vari stadi di maturazione. Le due più importanti funzioni del testicolo sono appunto la biosintesi degli ormoni androgeni e la produzione di cellule germinative (spermatozoi).

Le ovaie

L'ovaio, gonade femminile, è un organo pari, localizzato lateralmente all'utero nella piccola pelvi, ha la forma di una mandorla. Microscopicamente si distinguono tre regioni: una esterna chiamata corteccia dove si trovano i follicoli, una centrale chiamata midollare ed una interna denominata ilo.

L'ovaio ha due importanti funzioni: la produzione dell'ovocita e quella degli ormoni sessuali steroidei. Entrambe queste funzioni vengono svolte dall'apparato follicolare che interagisce con gli elementi stromali intorno.

Peptidi neuroendocrini

È oggi chiaro che i neuroni hanno la capacità di sintetizzare peptidi e secernerli in corrispondenza delle terminazioni nervose. Se questi peptidi passano in un altro neurone adiacente, influenzandone l'attività, si parla di neurotrasmissione; se passano nel circolo sanguigno per arrivare ad altre cellule bersaglio si comportano come un qualsiasi altro ormone. Tra i primi neuropeptidi individuati ricordiamo la vasopressina e l'ossitocina che, sintetizzati nell'ipotalamo, vengono trasportati lungo il neurite nella ipofisi posteriore dove vengono secreti in circolo. Esistono poi una serie di peptidi che, prodotti nell'ipotalamo e secreti nei capillari dell'eminenza mediana, regolano la funzione della ipofisi anteriore: sono già stati caratterizzati il TRH che stimola la secrezione di TSH e PRL, l'LHRH che stimola la secrezione di LH ed FSH, la somatostatina che inibisce il GH e il CRF che stimola l'ACTH.

I peptidi oppioidi prodotti in varie sedi sono la beta endorfina, la β -LPM e le enkefaline. Questi peptidi innalzano la soglia del dolore, causano sedazione e influenzano l'attività motoria extrapiramidale oltre a regolare la secrezione di numerosi altri ormoni. Altri neuropeptidi, anch'essi come i peptidi oppioidi, localizzati nel sistema nervoso e gastrointestinale sono la bombesina, la neurotensina, la sostanza P, la colecistochinina (CCK), la gastrina, il peptide vasoattivo intestinale (VIP) e l'angiotensina II che, oltre ad alcune funzioni peculiari, influenzano numerosi processi metabolici e la digestione.

Ormoni gastrointestinali

Il sistema gastrointestinale è uno dei più complessi tra i sistemi endocrini. Globalmente gli ormoni gastrointestinali influenzano la motilità, la secrezione, la digestione e l'assorbimento intestinale, regolano il flusso biliare, la secrezione degli ormoni pancreatici e del succo pancreatico infine agiscono sul tono delle pareti vasali, la pressione sanguigna e la gittata cardiaca. Tra gli ormoni gastrointestinali il più conosciuto è la gastrina, secreto nello stomaco e nella parte alta dell'intestino stimola nelle cellule parietali dello stomaco la secrezione di acido cloridrico (HCl). La secretina invece viene prodotta nel duodeno in risposta alla aumentata acidità intestinale e stimola la secrezione di acqua e bicarbonati nel pancreas.

La colecistochinina (CCK), anch'essa secreta nell'intestino tenue in risposta ad un aumento di acidità, stimola la contrazione della cistifellea e inibisce lo svuotamento gastrico.

Il VIP (Vasoactive intestinal polypeptide) stimola la secrezione esocrina pancreatico e quella di insulina, stimola la contrazione della cistifellea e inibisce lo svuotamento gastrico.

La sostanza P stimola la contrazione delle cellule muscolari lisce intestinali e della cistifellea e la secrezione esocrina pancreatico.

Degli altri ormoni (motilina, polipeptide pancreatico, neurotensina, beta endorfina, beta lipotropina, etc.) si parlerà più estesamente in altra sede.

La placenta

La placenta, organo endocrino che si forma durante la gravidanza, ha una forma discoide, appiattata pesa circa 500 gr. e ha un diametro di circa 185 mm. a termine. Una delle principali funzioni della placenta consiste nel consentire la diffusione dei materiali nutritivi dal sangue materno a quello fetale e dei prodotti di escrezione dal sangue fetale a quello materno.

Comunque la placenta è anche un importante organo endocrino.

Infatti in una donna gravida al nono mese di gravidanza vengono prodotti 15-20 mg di 17 beta estradiolo, in un giorno, 50-100 mg di estriolo, 250-300 mg di progesterone, 1-2 mg di aldosterone, 3-8 mg di desossicorticosterone, 1 gr dell'ormone lattogeno placentare (hPL), massive quantità di gonadotropina corionica (hCG) e di altri ormoni placentari.

2. Concetto di ormone

Tradizionalmente l'ormone è stato considerato come uno speciale composto chimico che sintetizzato da particolari cellule endocrine, secrete nello spazio extracellulare e quindi nella corrente ematica, si lega ad altre cellule in altre sedi del corpo che hanno i recettori specifici e ne influenza le reazioni enzimatiche. E' il caso dell'insulina sintetizzata e secreta dalle cellule B delle isole pancreatiche che agisce poi sulle cellule epatiche (fig. 6);

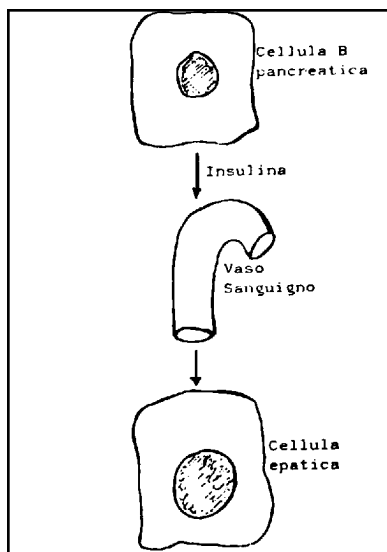


Figura 6. Modelli di secrezione ormonale (I)

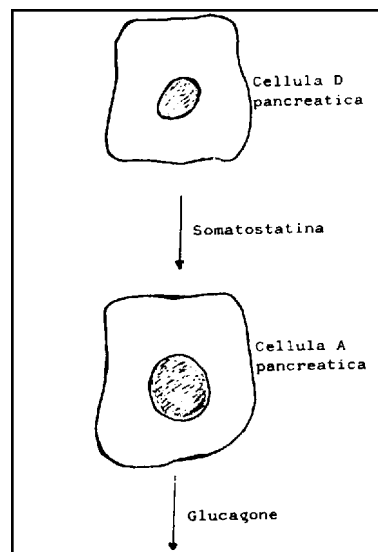


Figura 7. Modelli di secrezione ormonale (II)

altre volte l'ormone sintetizzato nelle cellule endocrine va a legarsi ai recettori di cellule vicine modificandone l'attività: un esempio è dato dalla somatostatina, prodotta dalle cellule D del pancreas, che inibisce la sintesi di glucagone nelle vicine cellule A (fig. 7); altre cellule endocrine secernono l'ormone nel lume intestinale e questo va a legarsi a specifici recettori delle cellule che rivestono l'intestino.

Altre volte delle cellule nervose secernono un ormone che attraverso il circolo ematico arriva ad altre cellule regolandone l'attività: è il caso delle cellule nervose ipotalamiche che secernono il TRH e l'LHRH che arrivano all'ipofisi col circolo ematico e regolano l'attività delle cellule secernenti il TSH (fig. 8) e le gonadotropina (LH e FSH), o la vasopressina, che prodotta sempre nell'ipotalamo e secreta nell'ipofisi, si lega ai recettori delle cellule del tubulo renale.

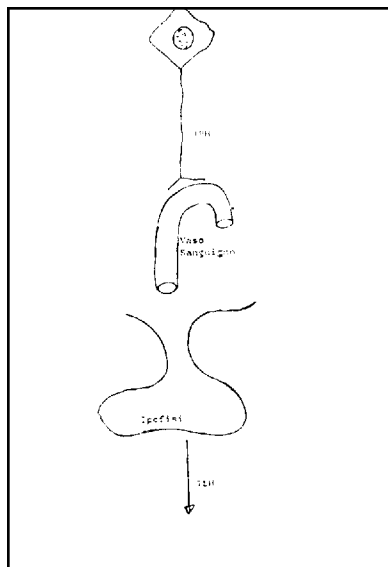


Figura 8. Modelli di secrezione ormonale (III)

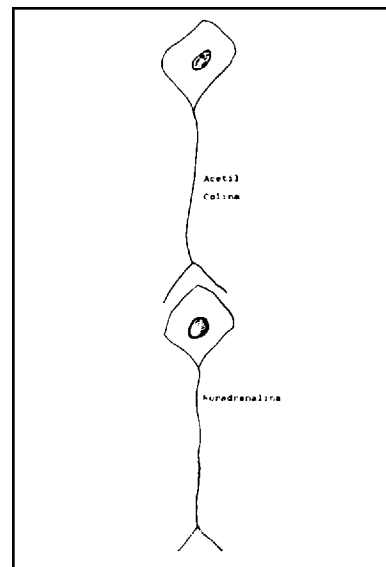


Figura 9. Modelli di secrezione ormonale (IV)

Infine si può verificare che l'ormone sintetizzato nelle cellule nervose venga secreto attraverso la sinapsi e si leghi al recettore di altre cellule nervose modificandone lo stato di attività: un esempio ci viene offerto dall'acetilcolina che secreto nei gangli simpatici stimola la secrezione di noradrenalina nel neurone postgangliare (fig. 9).

3. Chimica degli ormoni

Chimicamente gli ormoni possono essere dei lipidi come gli ormoni steroidei (corticosteroidi, androgeni, estrogeni e progestinici fig. 10)

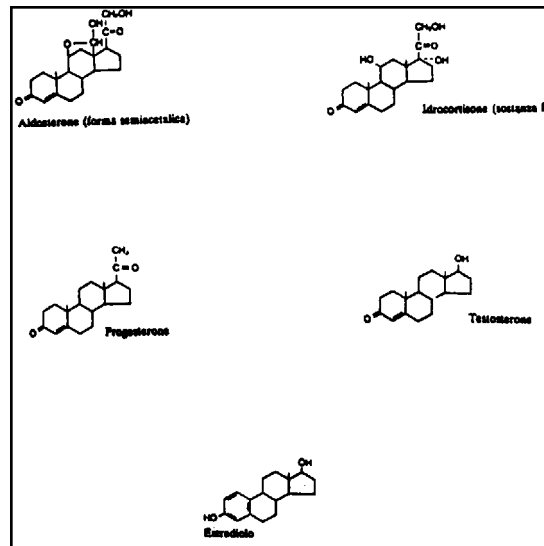


Figura 10. Formula di struttura di alcuni ormoni tiroidei

o gli steroli (vitamina D); oppure aminoacidi e loro analoghi è il caso delle catecolamine adrenalina, noradrenalina e dopamina (fig. 11) e degli ormoni tiroidei triiodotironina e tiroxina (fig. 12) oppure proteine e

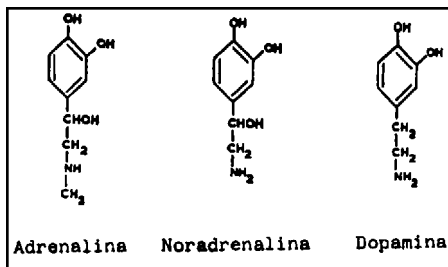


Figura 11. Formula strutturale della adrenalina, noradrenalina e dopamina.

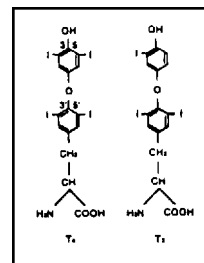


Figura 12. Struttura degli ormoni tiroidei triiodotironina (T3) e tiroxina (T4)

polipeptidi (quali ad esempio l'adrenocorticotropo, il glucagone, il paratormone, l'insulina, l'ormone della crescita, la vasopressina), (fig. 13).

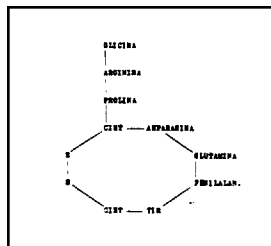


Figura 13. Struttura della arginina vasopressina

4. Biosintesi e deposito ormonale

Benché il numero degli ormoni in circolo strutturalmente differenti sia elevato, le tappe che portano alla loro sintesi possono essere schematizzate e riportate ad alcuni modelli elementari.

Gli ormoni steroidei vengono sintetizzati nella ghiandola surrenalica, nel testicolo, nell'ovaio e nella placenta ed hanno numerose e differenti azioni fisiologiche. Nonostante questa marcata differenza di funzioni, per la sintesi di tutti questi ormoni nel surrene nelle gonadi e nella placenta si passa attraverso tappe comuni. Come si vede nella figura 14 il precursore di tutti

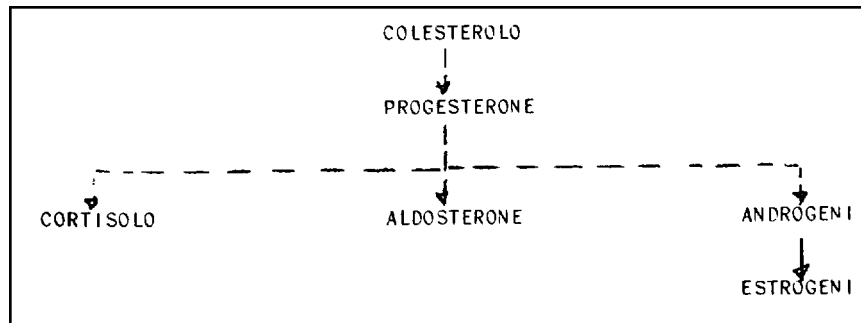


Figura 14. Tappe biosintetiche degli ormoni steroidei.

questi composti è il colesterolo che attraverso varie trasformazioni enzimatiche dà origine sia ai progestinici che agli estrogeni, agli androgeni, ai glicocorticoidi (cortisolo) e ai mineral-corticoidi (aldosterone).

La sintesi degli ormoni tiroidei comprende diverse tappe (fig. 15).

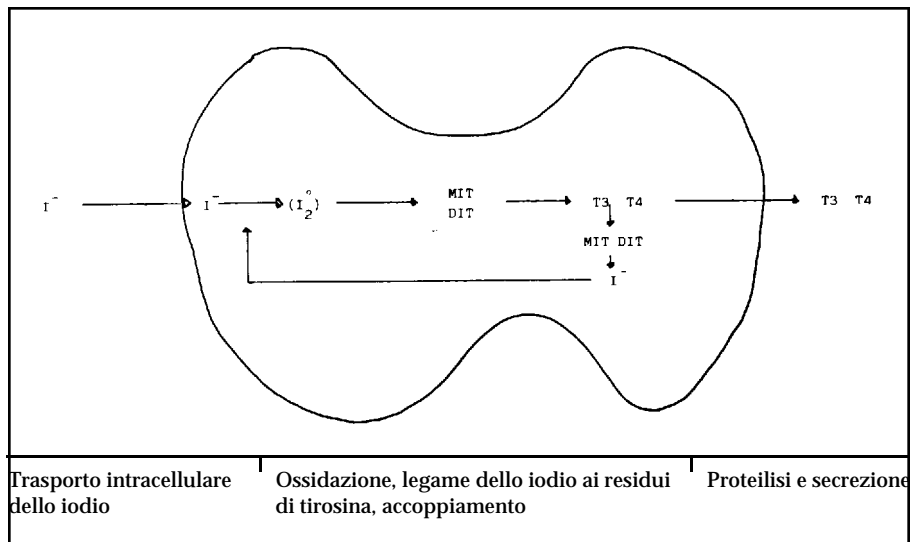


Figura 15. Vie biosintetiche degli ormoni tiroidei.

La prima fase è rappresentata dal trasporto attivo dello iodio all'interno della tiroide, quindi lo iodio viene ossidato e trasferito ai residui dell'aminoacido tirosina contenuto nella tireoglobulina e si formano le iodotironine (monoiodotironina e diiodotironina) che vengono tra loro accoppiate ottenendo gli ormoni attivi triiodotironina e tiroxina.

Gli ormoni così formati vengono accumulati nella tireoglobulina, una glicoproteina, la maggior componente della colloide dei follicoli tiroidei.

Le tappe che portano alla sintesi delle catecolamine iniziano con la idrossilazione dell'aminoacido tirosina, si forma la DOPA che viene decarbossilata a dopamina, con la idrossilazione della dopamina si forma la

noradrenalina che può essere metilata per formare l'adrenalina (fig. 16).

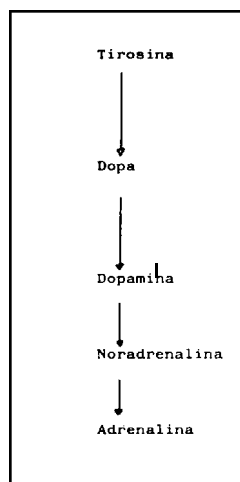


Figura 16. Biosintesi delle catecolamine.

Gli ormoni glicoproteici (LH, FSH, HCG e TSH) hanno differenti funzioni e bersagli, tuttavia la loro sintesi ha delle tappe comuni. Ciascun ormone è costituito da due catene dette alfa e beta; le catene alfa sono uguali nei quattro ormoni e solo le differenze delle catene beta conferiscono la specificità di azione.

La sintesi degli ormoni protetici comprende in genere la iniziale produzione di un proormone che prima di essere secreto subisce il distacco di parte della catena diventando metabolicamente attivo. Così le cellule B delle isole pancreatiche sintetizzano la proinsulina che successivamente per

azione di un enzima viene scisso in insulina (biologicamente attiva) e Peptide C (di connessione) come evidenziato nella figura 17.

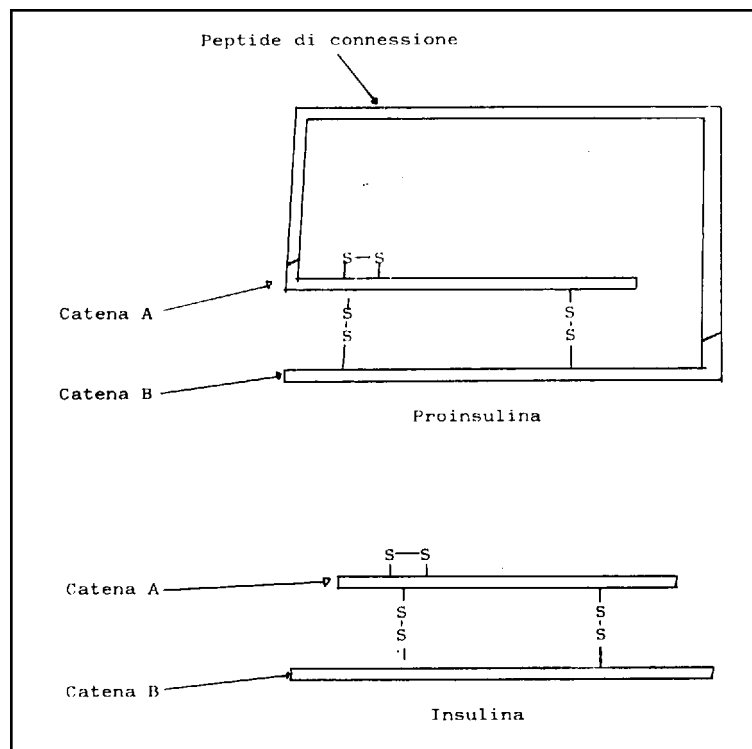


Figura 17. Sintesi di insulina a partire dalla proinsulina.

Le ghiandole endocrine dopo il processo di sintesi ormonale hanno la capacità di accumulare l'ormone prodotto. Questa capacità è variabile e può essere legata al tipo di ormone, all'età, al sesso, a particolari periodi della vita.

In generale comunque i tessuti che sintetizzano ormoni hanno una limitata capacità di accumulare l'ormone sintetizzato.

Per esempio il testicolo adulto normale contiene soltanto un sesto della quantità di testosterone prodotta in un giorno. Anche quando le cellule hanno degli speciali organelli per accumulare l'ormone, la quantità di ormone depositata è variabile. Per esempio i granuli di insulina delle cellule B del pancreas contengono una quantità di insulina sufficiente soltanto per un breve periodo. L'ormone adrenocorticotropo (ACTH), il tireostimolante (TSH), sono accumulati nelle cellule ipofisarie in piccola quantità, la prolattina viene accumulata in scarse concentrazioni e si registra un significativo aumento della sua concentrazione ipofisaria durante la gravidanza; l'ipofisi umana è ricca di ormone della crescita (GH) e non sono evidenti modificazioni della concentrazione con l'età. Il contenuto ipofisario di gonadotropine nei ragazzi prepuberi è basso, nella donna durante il periodo fecondo aumenta per raggiungere elevate concentrazioni durante la menopausa.

La ghiandola tiroidea è unica per la sua capacità di accumulare gli ormoni all'interno dei follicoli e senza dubbio questo rappresenta un meccanismo protettivo nel caso di una eventuale riduzione della sintesi ormonale; così la somministrazione per due settimane di farmaci che bloccano la sintesi ormonale, comporta nel soggetto normale solo la scarsa riduzione dei livelli plasmatici di tiroxina (T4).

Infine anche le forme intermedie e i precursori della vit D possono essere accumulati in notevoli quantità nel fegato, tessuto adiposo e muscolo .

5. Secrezione e trasporto degli ormoni

La secrezione degli ormoni può avvenire con meccanismi differenti.

In alcuni casi l'ormone accumulato in granuli di deposito viene secreto per esocitosi (insulina, glucagone, prolattina e ormone della crescita), altre volte la secrezione è un semplice processo di diffusione attraverso la membrana cellulare secondo un gradiente di concentrazione come si verifica per gli ormoni steroidei. Infine, a volte succede che, con un processo di conversione, i derivati insolubili diventino solubili, come nel processo di proteolisi della tireoglobulina contenuta nella colloide tiroidea con successiva secrezione degli ormoni tiroidei in circolo.

Una volta secreti in circolo gli ormoni possono circolare o legati a proteine di trasporto e in piccola parte liberi, oppure solo liberi. Gli ormoni proteici e i polipeptidi sono generalmente idrosolubili e circolano non legati alle proteine di trasporto. Gli ormoni steroidei sono liposolubili e circolano in parte legati alle proteine di trasporto: il cortisolo una volta secreto si lega per il 75% alla transcortina (una glicoproteina plasmatica che ha una alta affinità per il cortisolo, il progesterone, il corticosterone e il desossicorticosterone) per il 15% si lega alla albumina e circa il 10% è libero.

Il testosterone viene legato con elevata affinità da una beta globulina, differente dalla transcortina, che lega e trasporta anche l'estradiolo e perciò chiamata «sex hormone binding globulin» (SHBG) ma viene legato anche dalla albumina (68%) e da altre proteine plasmatiche.

Gli ormoni tiroidei una volta secreti in circolo si legano a proteine particolari con un legame stretto ma reversibile.

La tiroxina si lega soprattutto ad un inter alfa globulina chiamata «Thyroxine binding globulin» (TBG), ad una prealbumina denominata «thyroxine binding prealbumin» (TBPA) e in piccola parte si lega all'albumina.

Comunque, di questi ormoni solo la quota libera non legata alle proteine ed in continuo equilibrio con quella legata (che funge da riserva) penetra nelle cellule bersaglio per esercitare i suoi effetti biologici dopo essersi legata al recettore intracellulare.

6. Meccanismo di azione degli ormoni

Concetto di recettore

La parola recettore viene usata in medicina con differenti significati. Il fisiologo intende per recettore una struttura capace di trasformare gli stimoli (soprattutto sensoriali) in eccitazioni; il farmacologo li considera come elementi specializzati, cellulari o tissutati, con i quali un farmaco interagisce per produrre i suoi caratteristici effetti biologici; per l'endocrinologo la definizione non può che essere funzionale: cioè il recettore rappresenta la struttura che permette all'organo bersaglio di riconoscere l'ormone.

Tuttavia questo concetto è in evoluzione e ben presto con la caratterizzazione fisica e biochimica dei recettori sarà possibile passare da una definizione genericamente funzionale ad una definizione strutturale per ciascun recettore.

Distribuzione del recettore

Praticamente tutte le cellule del nostro corpo sono il bersaglio e quindi hanno i recettori, di uno o più ormoni e, contrariamente a quello che un tempo si riteneva un solo ormone ha più di un bersaglio.

Così ad esempio l'ormone tireostimolante (TSH), ritenuto capace di stimolare le cellule acinari della tiroide, in effetti è capace di stimolare anche le cellule adipose; l'insulina, i cui unici bersagli erano ritenuti il fegato, il tessuto adiposo e il muscolo in effetti ha come bersagli anche i monociti, i fibroblasti ed altre cellule.

Si può così dire che con il passare del tempo e con il perfezionamento delle tecniche il numero delle cellule dimostrate bersaglio di altri ormoni cresce continuamente.

D'altra parte è possibile riportare oggi la distribuzione dei recettori oggi conosciuti a dei quadri peculiari caratteristici dell'ormone che legano.

Così, ad esempio, i recettori per il cortisolo sono distribuiti nella maggior parte se non in tutti i tessuti dei mammiferi, i recettori per gli estrogeni si trovano nell'utero, nel cervello e in pochi altri tessuti; i recettori per gli androgeni si trovano negli organi sessuali maschili, in particolari zone della cute e nel sistema nervoso centrale ma non in numerosi altri tessuti; i re-

reettori per l'aldosterone si trovano nel rene, nelle paratiroidi e nell'intestino ma mancano in altri tessuti quali il fegato; i reettori per la vitamina D si trovano nell'intestino e nel rene, i reettori per gli ormoni tiroidei si trovano nella maggior parte

dei tessuti dei mammiferi; quelli per la vasopressina sono nelle cellule del tubulo renale, nell'utero e nella ghiandola mammaria.

Localizzazione cellulare dei reettori

I reettori sono localizzati in sedi differenti della cellula a seconda del tipo di ormone che riconoscono.

Così i reettori per gli ormoni proteici (come l'insulina, il glucagone ed altri) e per le catecolamine sono localizzati nella membrana cellulare che riveste la superficie esterna della cellula; i reettori per gli ormoni steroidei (come il cortisolo, il testosterone, il progesterone, l'estradiolo e gli altri) sono localizzati nel citoplasma e quindi l'ormone diffonde attraverso la membrana cellulare, arriva nel citoplasma e si lega al reettore.

Infine gli ormoni tiroidei devono attraversare la membrana cellulare, il citoplasma e la membrana nucleare per arrivare nel nucleo dove si legano a dei reettori ivi localizzati.

A) La membrana cellulare e i reettori di membrana

La membrana cellulare che riveste la superficie esterna è una struttura chiave per capire l'interazione tra gli ormoni proteici e le catecolamine con i loro reettori. I componenti della membrana cellulare sono i lipidi, le proteine e i carboidrati (fig. 18).

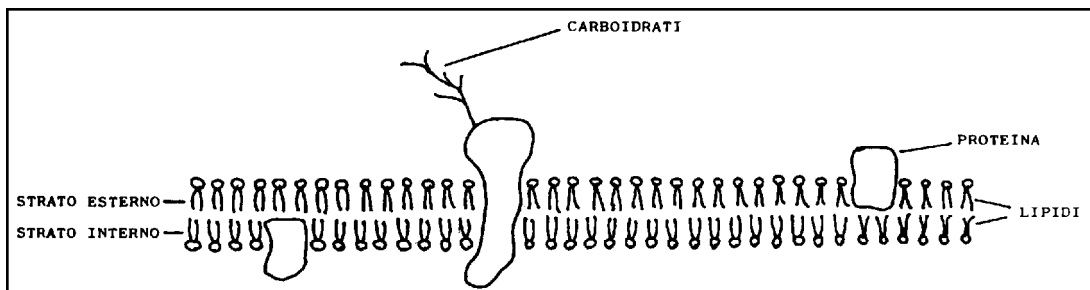


Figura 18. Struttura della membrana cellulare.

I lipidi della membrana cellulare, che hanno l'importante funzione di isolare la cellula dall'ambiente extracellulare, sono disposti in due strati continui che impediscono il passaggio dei solventi acquosi. I più importanti lipidi che si trovano nella membrana cellulare sono i fosfolipidi e il colesterolo.

Le proteine della membrana rappresentano una massa totale uguale a quella dei lipidi ma si distinguono perché sono strutturalmente differenti le une dalle altre ed alcune varietà sono rappresentate in numero differente a seconda della cellula. Così, mentre la componente lipidica è uguale per tutte le cellule, il tipo e il numero delle proteine è peculiare per ciascuna cellula per un dato momento. Le proteine della membrana cellulare, a seconda della localizzazione, sono dette periferiche (possono essere rimosse senza danneggiare la cellula) o integrali (possono essere rimosse solo danneggiando la membrana cellulare). I recettori per gli ormoni proteici e le catecolamine, che sono molto più grandi e più complessi degli ormoni stessi e che come tutte le proteine cellulari vengono continuamente prodotti e distrutti, fanno parte delle proteine cosiddette strutturali.

Infine i carboidrati, ultima componente della membrana cellulare, si legano alle proteine di membrana solo, però, sulla superficie esterna.

Eventi postrecettoriali

Dopo essersi legati ai recettori, gli ormoni proteici e le catecolamine attivano la cellula bersaglio stimolando la formazione di un secondo messaggero. Uno di questi è l'adenosin monofosfato ciclico (cAMP) un

nucleotide che deriva dall'adenosin trifosfato (ATP) per azione dell'enzima adenil ciclasi (fig. 19).

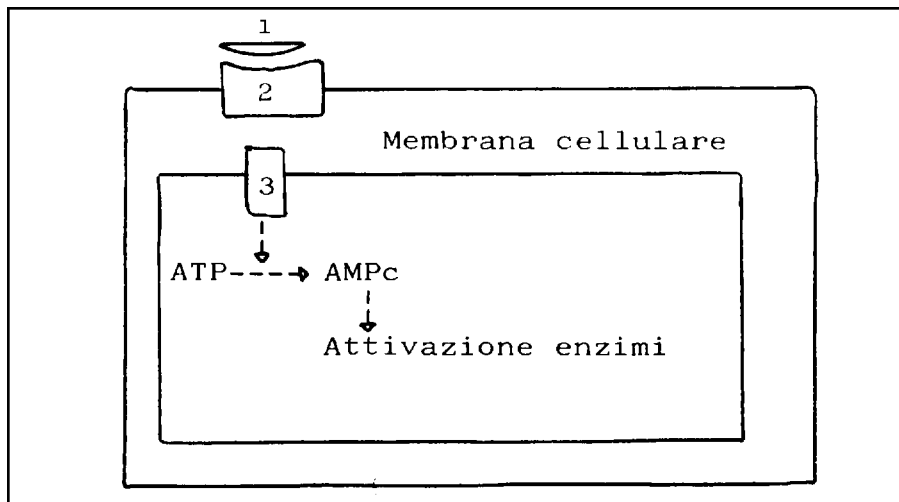


Figura 19. Rappresentazione schematica del meccanismo di azione degli ormoni che interagiscono con il recettore di membrana. L'ormone (1) si lega al recettore (2) localizzato sulla membrana cellulare, viene attivato l'enzima adenilato ciclasi (3) che catalizza la trasformazione dell'ATP in cAMP, questo porta alla attivazione a cascata di enzimi inattivi e vengono così attivati particolari processi metabolici.

Tutte le reazioni successive alla produzione di cAMP nei mammiferi si ritiene siano dovute alla capacità di attivare o inattivare altri enzimi legando

o staccando legami fosforici. La figura 20 riporta l'esempio del glucagone che stimola la sintesi di cAMP nel fegato, questi attiva un primo enzima (kinasi

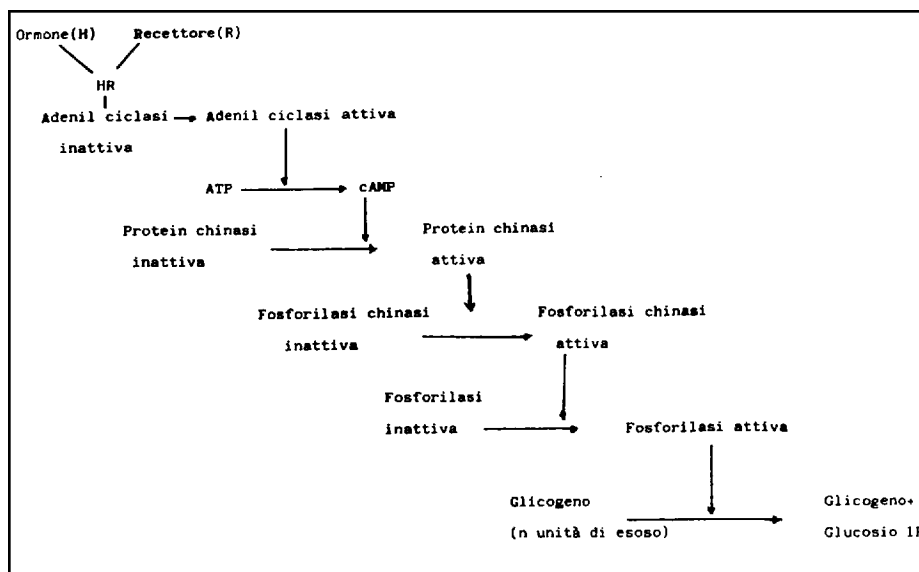


Figura 20. Meccanismo di stimolazione della glicogenolisi nel fegato per effetto del glucagone

cAMP dipendente) che agendo su un secondo enzima e fosforilandolo (fosforilasi kinasi) lo attiva, questo fosforila a sua volta una fosforilasi che attivata inizia la demolizione del glicogeno epatico.

Altre volte la stimolazione del recettore attiva sistemi differenti quali ad esempio il calcio intracellulare che agisce da secondo messaggero proprio come il cAMP o la sintesi di prostaglandine che localmente amplificano, allargano o attenuano l'azione acuta degli ormoni.

Il processo di internalizzazione

Recenti dati hanno dimostrato che diverse classi di ormoni polipeptidici (insulina, prolattina, hCG) e i loro recettori possono entrare insieme nella cellula e l'ormone può legarsi a strutture intracellulari (processo di internalizzazione).

Questo processo può essere importante per la degradazione del recettore, dell'ormone e la regolazione della produzione del recettore internalizzato .

Regolazione della capacità legante del recettore

La capacità del recettore di legare l'ormone può essere regolata influenzando la concentrazione e/o l'affinità del recettore. Il meccanismo più comune è la regolazione negativa dei livelli di recettore da parte dell'ormone omologo. Così, ad esempio, un incremento dei livelli dell'ormone adrenocorticotropo si accompagna ad una successiva riduzione del numero dei suoi recettori, come d'altra parte una riduzione dei livelli dell'ormone si accompagna ad un incremento del numero dei recettori. Meno frequente è il fenomeno dell'incremento del numero dei recettori dovuto ad un aumento dell'ormone omologo.

Altre volte, con l'incremento della concentrazione dell'ormone si verifica, dopo il legame ormone-recettore, una riduzione dell'affinità del recettore per i successivi legami con l'ormone.

B) I recettori per gli ormoni steroidei

Gli ormoni steroidei sono solubili nei lipidi e quindi passano liberamente la membrana cellulare, nel citoplasma si legano ai recettori specifici e il complesso così formato ormone-recettore può passare la membrana nucleare e legarsi alla cromatina nucleare (fig. 21). La natura di questo legame non è

completamente chiarita, il risultato è comunque una aumentata produzione di acido ribonucleico (mRNA) messaggero che trasporta informazioni

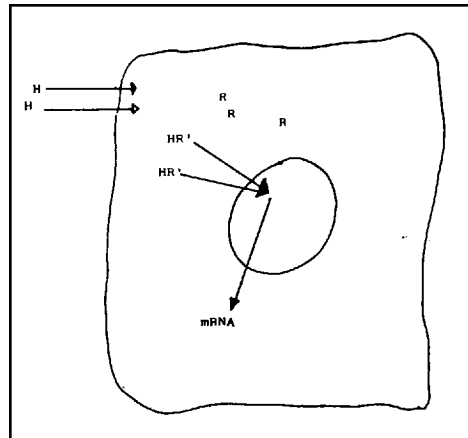


Figura 21. Meccanismo di azione degli ormoni steroidei e degli steroidi. L'ormone (H) entra nella cellula, si lega al recettore citoplasmatico (R) e viene traslocato nel nucleo dove induce la sintesi di nuovo mRNA.

contenute nel nucleo al citoplasma determinando a sua volta un incremento della sintesi di proteine nella cellula bersaglio. Il recettore successivamente si dissocia dall'ormone e ritorna nel citoplasma.

C) I recettori per le iodotironine

Gli ormoni tiroidei sono anch'essi liposolubili e passano la membrana cellulare, il citoplasma e la membrana nucleare per legarsi direttamente al recettore contenuto nel nucleo. I recettori nucleari per gli ormoni tiroidei sono estremamente diffusi in tutte le cellule e, in ciascuna cellula, sono numerosissimi. Tra i due ormoni tiroidei la triiodotironina ha una affinità per il recettore dieci volte superiore a quella della tiroxina.

Anche in questo caso l'azione degli ormoni tiroidei causa un incremento della produzione di mRNA che passa nel citoplasma e trasporta il messaggio che rappresenta il «calco» per la sintesi proteica.

7. Degradazione degli ormoni

La degradazione e la inattivazione degli ormoni può verificarsi nell'organo bersaglio, in altri organi come il fegato e il rene, oppure in entrambi le sedi.

In molti casi la trasformazione facilita la escrezione rendendo l'ormone solubile nella bile e nelle urine.

Gli ormoni proteici sono generalmente inattivati da enzimi (proteasi) nell'organo bersaglio. Gli ormoni tiroidei subiscono il distacco della molecola di iodio e del gruppo aminico nel fegato. Gli ormoni steroidei sono ridotti, idrossilati e legati ad esempio all'acido glucuronico per essere secreti nella bile e nelle urine. Una piccola quantità di ormoni infine, può essere eliminata immodificata nella bile e nelle urine.

8. Interazione tra ormoni

Uno dei concetti fondamentali dell'endocrinologia è che tutti i processi biologici del nostro corpo regolati dagli ormoni, non lo sono mai da uno solo ma più spesso da due o più ormoni che interagiscono tra loro nel regolare la stessa tappa. Un esempio lo si può trovare nella mobilitazione degli acidi grassi liberi durante l'esercizio fisico cui contribuiscono senza dubbio non solo l'incremento delle catecolamine ma anche quello dell'ormone della crescita (GH) del cortisolo (secondario a quello dell'ACTH che lo regola) del glugacone e la riduzione della secrezione di insulina.

D'altra parte nessun ormone ha un solo effetto o un solo bersaglio. Così ad esempio l'insulina nel tessuto adiposo stimola la sintesi di trigliceridi e di acidi grassi, ma agisce anche nella cellula muscolare stimolando la sintesi proteica. Comunque l'interazione tra ormoni si può spiegare con meccanismi differenti. Così un ormone può influenzare la sintesi, la produzione di recettori o delle proteine di trasporto di un altro ormone: il cortisolo induce un enzima necessario per la sintesi degli ormoni della midollare del surrene cioè delle catecolamine; l'FSH stimola la produzione di recettori per l'LH nel testicolo; gli ormoni tiroidei stimolano la produzione di recettori per le catecolamine; gli estrogeni aumentano la sintesi delle proteine di trasporto che legano il cortisolo e gli ormoni tiroidei.

9. Regolazione della funzione endocrina

Ben poco si conosce della regolazione della funzione endocrina basale in vivo. Il dosaggio dei livelli plasmatici della maggior parte degli ormoni non risolve il problema poiché pochi dosaggi permettono di discriminare con sicurezza i bassi livelli di un ormone dalla sua assenza. Se poi si considera la confusione prodotta dalle differenti forme circolanti degli ormoni proteici si capisce la complessità del problema.

Comunque pare accertato che, ad esempio, la secrezione ormonale periodica dell'ipofisi sia mediata dall'attività del sistema nervoso centrale.

Molto più chiari sono i meccanismi della secrezione ormonale dopo stimolazione. Un meccanismo abbastanza chiaro è la regolazione dei metaboliti sulla secrezione ormonale. Un esempio ci viene offerto dalla capacità dell'incremento della glicemia di stimolare la secrezione insulinica e di inibire quella di glucagone o dalla capacità della diminuzione della calcemia di stimolare la secrezione di paratormone (fig. 22).

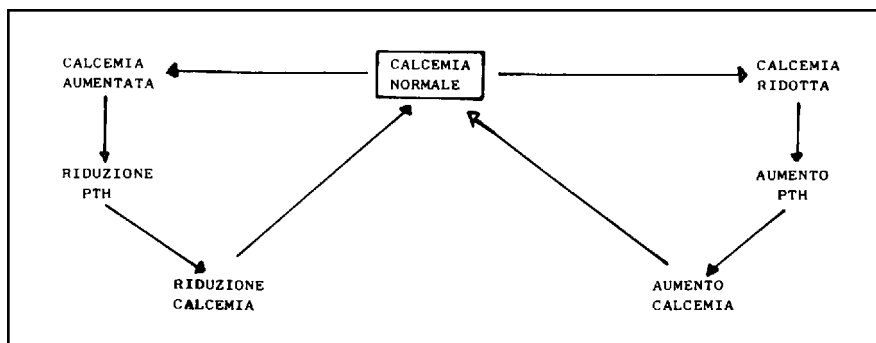


Figura 21. Effetto delle modificazioni della calcemia sulla secrezione di paratormone (PTH).

Un altro meccanismo di regolazione è l'effetto stimolatorio degli ormoni trofici prodotti dall'adenoipofisi. Questi ormoni sono capaci di stimolare la produzione degli ormoni nelle ghiandole bersaglio e questi possono a loro

volta attraverso un meccanismo di retroregolazione (feed-back) o inibire (feed-back negativo) o stimolare (feed-back positivo) la produzione degli ormoni trofici (fig. 23).

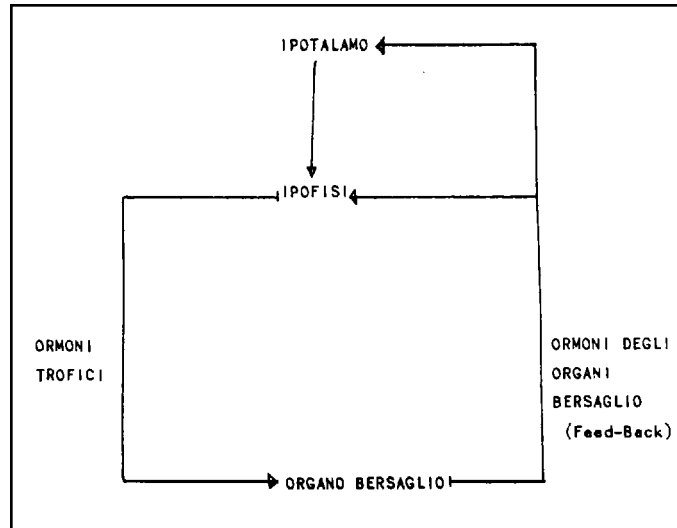


Figura 23. Concetto di regolazione degli ormoni trofici e di retroregolazione (feed-back) dell'organo bersaglio.

Così l'ormone tireostimolante (TSH) stimola nella tiroide (fig. 24) la produzione degli ormoni tiroidei (triiodotironina e tiroxina), l'ormone adrenocorticotropo (ACTH) stimola la produzione di cortisolo ed androgeni

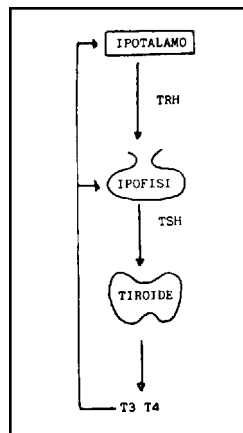


Figura 24. Regolazione della secrezione tiroidea.

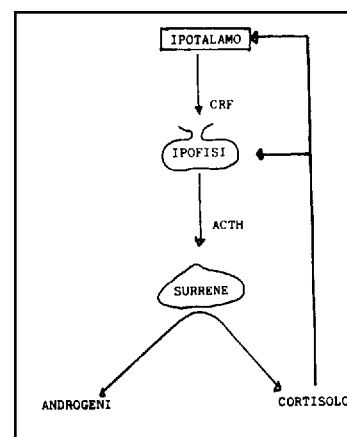


Figura 25. Regolazione della secrezione cortisurrenalica.

(fig. 25), l'ormone follicolo stimolante (FSH) stimola la maturazione del follicolo ovarico e degli spermatozoi nella donna e nell'uomo rispettivamente, l'ormone luteinizzante stimola lo scoppio del follicolo ovarico e la formazione del corpo luteo nella donna mentre nell'uomo stimola la produzione di testosterone (fig. 26-27), l'ormone della crescita

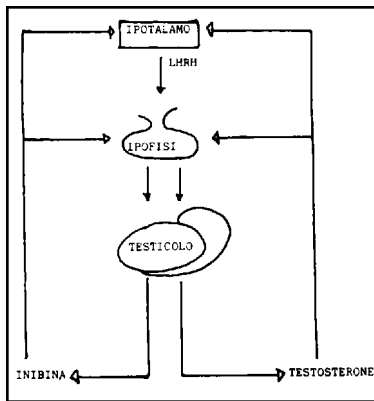


Figura 26. Regolazione della secrezione ovarica.

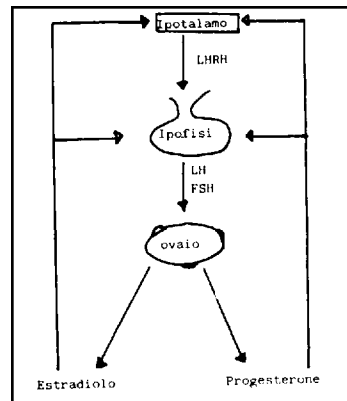


Figura 27. Regolazione della secrezione testicolare.

(GH) stimola la produzione di somatomedine nel fegato (fig. 28). D'altra parte la capacità delle cellule bersaglio di inibire la secrezione degli ormoni

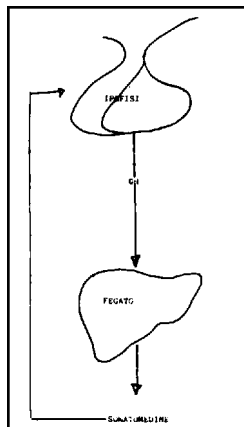


Figura 28. Regolazione della produzione di somatomedine nel fegato.

trofici rappresenta un ulteriore meccanismo di autocontrollo; così ad esempio la triiodotironina e la tiroxina inibiscono la secrezione di TSH, il cortisolo l'ACTH, il testosterone l'LH, l'inibina l'FSH, le somatomedine il GH. Altre volte gli ormoni prodotti dalle cellule bersaglio (come l'estradiolo a metà ciclo) stimolano ulteriormente la produzione di ormoni trofici.

L'ipotalamo infine, secreta dei peptidi che regolano la secrezione ipofisaria: l'ormone rilasciante l'LH (LHRH) stimola l'LH e l'FSH, la somatostatina inibisce il GH, l'ormone rilasciante la tireotropina (TRH) stimola il TSH e la prolattina, l'ormone rilasciante l'adrenocorticotropo (CRF) stimola l'ACTH e l'MSH. La secrezione di questi ormoni ipotalamici è controllata dalle concentrazioni dell'ormone prodotto dalle ghiandole endocrine bersaglio e dal sistema nervoso attraverso il sistema monoaminergico.

10. Organizzazione generale delle ghiandole endocrine

Il complesso delle ghiandole endocrine funziona quindi come un sistema di cellule capaci di sintetizzare, accumulare e secernere in circolo ormoni. I processi di sintesi, accumulo e secrezione sono finemente regolati e ciascuna cellula riceve numerose informazioni che partono da un complesso sistema di ricezione che è capace di valutare le modificazioni istantanee dell'ambiente esterno ed interno.

La singola cellula elabora quindi le informazioni che riceve e la risposta finale è un aumento di questi processi o una inibizione.

L'ormone una volta in circolo è capace di esplicare i suoi effetti biologici dopo essersi legato al recettore cellulare che lo ha riconosciuto.

Tutto questo viene seguito dalla degradazione dell'ormone e dal riconoscimento da parte della cellula secernente del raggiunto effetto biologico in modo che la secrezione dell'ormone possa essere ridotta.

Così ad esempio l'incremento glicemico postprandiale stimola la sintesi e la secrezione di insulina e inibisce quella di glucagone, una volta che la secrezione di insulina ha raggiunto il suo scopo la secrezione di questa diminuisce mentre aumenta quella di glucagone.

11. Integrazioni neuroendocrine

E' oggi evidente che esiste una stretta connessione tra sistema endocrino e sistema nervoso. Così ad esempio l'ipotalamo riceve un considerevole numero di fibre afferenti provenienti principalmente dai gangli basali, dall'ippocampo, dall'amigdala e dal globus pallidus; ha inoltre importanti connessioni con il mesencefalo e con la sostanza reticolare in particolare.

E' oggi chiaro che l'integrità di questi sistemi sia necessaria per una normale funzione dei meccanismi neuroendocrini interessati nel sistema omeostatico.

Infatti, se si provocano delle lesioni nell'amigdala, l'ippocampo o il mesencefalo si registra una inibizione o una facilitazione della secrezione degli ormoni ipofisari a seconda del livello della lesione, o una scomparsa del ritmo circadiano di secrezione di ormoni come il TSH e l'ACTH.

D'altra parte, a conferma delle strette interrelazioni tra sistema endocrino e sistema nervoso, è quanto mai suggestivo il fatto che ormoni come i glicocorticoidi o gli steroidi sessuali siano capaci di modificare l'attività elettrica cerebrale, agendo direttamente sulle cellule nervose di particolari aree cerebrali.

Bibliografia

- Abe, M., e Sherwood, L.M.: Regulation of parathyroid hormone secretion *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 48:396-401, 1972.
- Andreoli, M., *La tiroide. Fisiologia-clinica-terapia*. Il Pensiero Scientifico Pub., Roma 1974.
- Bahl, O.P.: Human chorionic gonadotropin, its receptor and mechanism of action. *Fed. Proc.*, 36:2119-2127, 1977.
- Bardin, C.W., Bullock, L.P., Mills, N.C., Lin, Y-C., e Jacob, S.T.: The role of the receptor in the anabolic action of androgens. In *Receptors and hormone action*. Vol. II, B.W. Omsley e L. Birnbsuer, Eds, New York, Academic Press, 83-103, 1978.
- Baxter, J.D. e Forsham, P.H.: Tissue effects of glucocorticoids. *Am. J. Med.*, 53, 573-589, 1972.
- Birnbaum, M.J., e Fain, J.N.: Activation of protein kinase and glycogen phosphorylase in isolated rat liver cells by glucagon and catecholamines. *J. Biol. Chem.*, 252:528-535, 1977.
- Bisset, G.W.: Neurohypophysial hormones. In *Peptide hormones*, J.A. Parson, Ed. Bsltlmore, University Park Press 145-177, 1976.
- Cassano, C., e Andreani D.: *Trattato Italiano di Endocrinologia*. Soc. Ed. Uni verso, Roma, 1977.
- Cassano, C., e Andreoli, M.: *Current topics in Thyroid research*. Academic Press, New York and London, 1965.
- Cassano, C., e Baschieri L.: *La tiroide: Fisiopatologia e clinica*. Vallardi F., Milano, 1964.
- Catt, K.J. e Dufau, M.L.: Peptide hormone receptors. *Ann. Rev. Physiol.*, 39:529-5557, 1977.
- Cohen, P.: The role of cyclic AMP-dependent protein Kinase in the regulation of glycogen metabolism in mammalia skeletal muscle. *Curr. To. Cell. Regul.*, 14:118-196, 1978.
- Cope, C.L.: The protein binding of adrenocortical hormones. In *Adrenal steroids and disease*. New York, Pitman Publishing Corp. 53-68, 1972.
- Cuatrecasas, P., e Holleberg, M.D.: *Adv. Protein Chem*, 30:251-451, 1976.
- De Luca, H.F.: Vitamin D-1976. *Proc. V int. Congr. Endocrinology, Hamburg, July 18-24, 1976*, vol. 2, 262, *Excerpta Medica*, 1976.
- Fabbrini, A. *La Patologia della gonade maschile*. Ed. G;anassini, Milano, 1965.
- Franz, A:G.: Prolactin, growth hormone and human placental lactogen. In *peptide hormones*, J.A. Parson Ed. Baltimore, University Park Press 199-230, 1976. Gill, G.N.: ACTH regulation of the adrenal cortex. *Phar. Ther. B.*, 2:313-338, 1976.

- Goldfine, I.D., Smith, G.J., Wong, K.Y., e Jones, A.L.: Cellular uptake and nuclear binding of insulin in human cultured lymphocytes evidence for potential intracellular sites of insulin action. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 74:1368-1372, 1977.
- Gorden, P., Carpentier J.L., Freychet, P., e Orci, L.: Internalization of polypeptide hormones: Mechanism, intracellular localization and significance. *Diabetologia*, 18:263-274, 1980.
- Gorski, J., e Gannon, F.: Current modes of steroid hormone action: A critical review. *Ann. Rev. Physiol.* 38:425-450, 1976.
- Insel, P.A.: Membrane-active hormones: Receptors and receptor regulation. In *International review of Biochemistry. Series II, Biochemistry and mode of action of hormones*. Rickenberg, H.V., Ed. Baltimore, University Park Press, 1-43, 1978.
- Jensen, E.V., e De Sombre, E.R.: Estrogen-receptor interaction. *Science*, 182:126-134, 1973.
- Johnson, L.R.: Gastrointestinal hormones and their function. *Ann. Rev. Physiol.*, 39:135-158, 1977.
- Kahn, C.R.: Membrane receptors for hormones and neurotransmitters. *J. Cell. Biol.* 70:261-286, 1976.
- Kolata, G.B.: Polypeptide hormones: What are they doing in cells? *Science* 201:895, 1978.
- Latham, K.R., Ring, J.C., e Baxter, J.D.: Physical characteristics and binding properties, evidence for multiple forms. *J. Biol. Chem.*, 251:7388-7397, 1976.
- Lesniak, M.A., e Gorden, P.: Growth hormone receptors. In *Hormone receptor Interaction: Molecular aspects*, G.S. Levey Ed., New York, Marcel Dekker, 201-219, 1976.
- MacLeod, K.M., and Baxter J.D.: DNA binding of thyroid hormone receptors. *Biochem Biophys. Res. Commun.*, 62:577-583, 1975.
- Mancuso, S.: Fisiologia del ciclo mestriale. *Atti del corso di aggiornamento sulla fisiopatologia del ciclo mestriale: dal menarca alla menopausa*. Andreoli, C., F. Coggiola, e G. Lenzi, Sero Symposia, Vercelli, 63 1973.
- Manni, E.: Recenti acquisizioni sul controllo della ovulazione in "Fertilità e Sterilità", Piccin, Padova, 1972.
- Martini, L.: Neuroendocrine control of the pituitary-ovarian axis. *Excerpta Medica International Congress Series*, 412, Gynecology and Obstetrics, 4, 1976.
- Martini, L., Massa, R., Motta, M., e Zanisi, M.: Recent views on the mechanism controlling LH and FSH secretion. 354-388, in "Male fertility and sterility". R.E. Mancini e L. Martini Eds, Academic Press, London 1974.
- Meikle, A.W., e Tyler F.H.: Potency and duration of action of glucocorticoids. Effects of hydrocortisone, prednisone and dexamethasone on human pituitary adrenal function. *Am. J. Med.* 63:200-207, 1977.

- Moore, W.F., e Wolff, J.: Thyroid Stimulating hormone binding to beef thyroid membranes. *J. Biol. Chem.* 249:6255-6263, 1974.
- Neville, D.M., Jr., e Chang, T.M.: Receptor mediated protein transport into cells: Entry mechanisms for toxins, hormones, antibodies, viruses, lysosomal hydroxy lases, asialoglycoproteins and carrier proteins. In *Current Topics in Membranes and transport*, vol. 10, F. Bronner and A. Kleinzeller, Eds New York, Academic Press, 65-150, 1978.
- Nimmo, H.G., e Cohen, P.: Hormonal control of protein phosphorylation. In *Advances in Cyclic Nucleotide Research*, Vol. 8, P. Greengard e G.A. Robison, Eds, New York, Raven Press, 145-266, 1977.
- Norman, A.W. e Weckslar, W.R.: Vitamin D receptors and biologic responses. In *Receptor and hormone action*, Vol. II, B.W. O'Malley e L. Birnbaumer, Eds. New York, Academic Press, 533-571, 1978.
- O'Malley, B.W., e Schrader, W.T.: The receptors of steroid hormones. *Sci. Amer.*, 234:32-43, 1976.
- Oppenheimer, J.H., Schwartz, H.L., Surks, M.I., Koerner, D., e Dillman, W.H.: Nuclear receptors and the initiation of thyroid hormone action. *Recent Progr. Horm. Res.*, 32:529-565, 1976.
- Patrono, V.: *Endocrinologia per la Clinica*. Vol. 1 e 2. "Il Pensiero Scientifico" Editore. Roma 3^a ediz., 1972.
- Pecile, A., e Muller, E.: *Growth Hormone*. Excerpta Med., Amsterdam 1968.
- Potts, Jr., J.T.: Parathyroid hormone and calcitonin. In *Peptide Hormones*, J.A. Parsons, Ed. Baltimore, University Park Press, 119-144, 1976.
- Rasmussen, H., e Goodman, D.B.P.: Relationships between calcium and cyclic nucleotides in cell activation. *Physiol. Rev.* 57:421-509, 1977.
- Robison, G.A., Butcher, R.W., e Sutherland, E.W.: Cyclic AMP and hormone action. In *Cyclic AMP*, New York, Academic Press, 17-47, 1971.
- Rodbell, M., Birnbaumer, L., Pohl, S.L. e Sundby, F.: The reaction of glucagon with its receptor: Evidence for discrete regions of activity and binding in the glucagon molecule. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 68:909-913, 1971.
- Ross, E.M. e Gilman, A.G.: Biochemical properties of hormone-sensitive adenylate cyclase. *Ann. Rev. Biochem.* 49:533-565, 1980.
- Rousseau, G.G., Baxter, J.D. Funder, J.W. Edelman, I.S., e Tomkins, G.M.: Glucocorticoid and mineralcorticoid receptors for aldosterone. *J. Steroid Biochem.* 3:219-227, 1972.
- Spindler, B.J., MacLeod, K.M., Ring, J., Baxter, J.D.: Thyroid hormone receptors. Characteristics and lack of hormonal dependency for nuclear localization. *J. Biol. Chem.*, 250:4113-4119, 1975.
- Sterling, K., e Lszarus, J.H.: The thyroid and its control. *Ann. Rev. Physiol.* 39:349, 1977.

- Sutherland, E.W., e Rall, T.W. The relation of Adenosine 3', 5' Phosphate and phosphorylase to the actions of catecholamines and other hormones. *Pharmacol. Rev.* 12:265-299, 1960.
- Thompson, E.B., e Lippman, M.E.: Mechanism of action of glucocorticoids. *Metabolism*, 23:159-202, 1974.
- Tronchetti, I.: *Manuale pratico di Endocrinologia*. Ed. Medico-Scientifico, Torino, 1976.
- Unger, R.H., e Dobbs, R.E.: Insulin, glucagon, and somatostatin secretion in the regulation of metabolism. *Ann. Rev. Physiol.* 40:307, 1978.
- Vignieri, R., Goldfine, I.D., Wong, K.J., Smith, G.J., e Pezzino V.: The nuclear envelope: The major site of insulin binding in rat liver nuclei. *J. Biol. Chem.* 253:2098-2103, 1978.
- Williams, R.H.: *Textbook of Endocrinology*. W.B. Saunders Company Philadelphia London-Toronto, 1981.
- Williams, L.T., Lefkowitz, R.J., Watanabe, A.M., Hathaway, D.R., e Besch, Jr, H.R.: Thyroid hormone regulation of adrenergic receptor number. *J. Biol. Chem.* 252:2787-2789, 1977.

Indice

Premessa

Introduzione

Cenni di anatomia funzionale delle ghiandole endocrine

Concetto di ormone

Chimica degli ormoni

Biosintesi e deposito ormonale

Secrezione e trasporto degli ormoni

Meccanismo di azione degli ormoni

Degradazione degli ormoni

Interazione tra ormoni.

Regolazione della funzione endocrina

Organizzazione generale delle ghiandole endocrine

Integrazioni neuroendocrine

Bibliografia

Indice

Caleidoscopio
Rivista mensile di Medicina
anno 1, numero 1

Direttore Responsabile

Sergio Rasso
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari
Tel.-Fax 079 270464
Tel. mobile 0338 2202502
E-mail: rasso@ssnet.it

Responsabile Commerciale

Alessandra Pater

EDITORE

Consulenti di Redazione

Giancarlo Mazzocchi ed
Angelo Maggio

Segretaria di Direzione

Giovanna Nieddu

Servizio Abbonamenti

Fina Grandeppieno
Flavio Damarciasi

Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)
Tel. (010) 83401 Numero Verde 800 801005 (senza prefisso);
Telefax (010) 803498- 809070.

Internet URL:<http://medicalsistemas.editoria.com> e <http://www.medicalsistemas.it>
La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Journal of Clinical Ligand Assay,
Guida Pratica Immulite[®], Caleidoscopio, Kaleidoscope, Caleidoscopio letterario, Pandora,
Journal of Preventive Medicine and Hygiene, Tribuna Biologica e Medica.

Stampa

Tipolitografia ATA
16143 Genova - Via G. Torti, 32 c.r.
Tel. (010) 513120 - Fax (010) 503320

Registrazione Tribunale di Sassari n. 189 del 6/11/1984
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989

Terza ristampa: Aprile 1987
Sped. in Abb. Post. 45%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento professionale continuo e riservata ai medici.

Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:
"L'ECO DELLA STAMPA"
Via Compagnoni, 28 - Milano

