

1. Anatomia e fisiologia

1. Anatomia

1.a. Embriogenesi e geni coinvolti

Ernesto De Menis

Pierantonio Conton

Nell'**ipotalamo** primitivo sono rilevanti tre **processi embriogenetici**:

- la proiezione progressiva di assoni verso il basso, a costituire l'eminenza mediana e l'infundibolo, che prenderà stretta connessione con la tasca di Rathke;
- lo sviluppo di un'estroffessione ventrale, abbozzo della neuro-ipofisi;
- la migrazione all'interno dell'ipotalamo di neuroni che hanno avuto origine remota, ad esempio le cellule che producono GnRH. Tale migrazione è condizionata da proteine specifiche, codificate da geni quali *KAL-1* e *KAL-2*.

La neuro- e l'adeno-ipofisi hanno **origini** diverse:

- la **neuro-ipofisi** si forma come estroffessione verso il basso dell'ectoderma neurale, nel quale successivamente si accrescono gli assoni che originano dai nuclei ipotalamici del sistema ADH/ossitocina;
- l'**adeno-ipofisi** deriva dall'ectoderma della futura cavità orale. Inizialmente si forma un ispessimento della parte rostrale dello stomodeo, che progressivamente si invagina trasformandosi nella tasca di Rathke primitiva, una stretta cavità rivestita da epitelio cubico. Il successivo accrescimento porta la tasca a contatto con l'infundibolo e la neuro-ipofisi, mentre la connessione con la cavità orale si oblitera. La progressiva proliferazione cellulare conduce alla regressione della parte cistica. In particolare, nell'uomo la parte posteriore della tasca diventa rudimentale (*pars intermedia*), sebbene possano permanere piccolissime cavità cistiche. La fase finale è caratterizzata dalla differenziazione sequenziale delle linee cellulari dell'adeno-ipofisi definitiva: dapprima le cellule corticotrope, poi le somatotrope, le tireotrope, le gonadotrope e per ultime le lattotrope.

Lo **sviluppo dell'ipofisi** è un processo differenziativo regolato da specifici **fattori di controllo**, che compaiono in modo coordinato sia nel tempo che nello spazio. Alcuni di questi fattori sono espressi solo temporaneamente durante lo sviluppo. Fattori rilasciati dal sovrastante diencefalo primitivo (*BMP-4*, *FGF-8*) causano sia l'iniziale formazione della tasca di Rathke, sia l'espressione di fattori necessari per il suo accrescimento (*PITx1*, *PITx2*, *HESx3*, *LHx3*, *LHx4*). Successivamente, l'espressione sequenziale di diversi fattori di trascrizione determina la differenziazione delle linee cellulari specifiche. Nella prima fase si differenziano due grandi linee cellulari: quella del sistema POMC (le future cellule ACTH- e MSH-secerenti), legata al fattore di trascrizione *t-PIT*, e quella che include le rimanenti cellule (gonadotrope, tireotrope, somato-mammotrope), legata al fattore di trascrizione *Prop-1*. L'ulteriore differenziazione di questa seconda linea cellulare è indotta dall'espressione di *Pit-1* (che porta alla differenziazione delle cellule tireotrope e somato-mammotrope), e di *SF-1* e *DAX-1* (che inducono la differenziazione delle cellule gonadotrope).

La conoscenza dell'embriogenesi è importante nella pratica clinica.

- L'origine dell'adeno-ipofisi dalla cavità orale spiega i casi di ectopia ipofisaria (e di neoplasie) lungo il primitivo decorso della tasca di Rathke.
- Le cisti di Rathke ed i craniofaringiomi (*cfr cap 5 a pag 81*) derivano da residui della tasca di Rathke.
- Talora, per motivi non chiari, invece di causare ipoplasia ipofisaria, il deficit genetico del fattore di trascrizione si accompagna ad "iperplasia", con il rischio di un errore nella diagnosi differenziale con una "massa" ipofisaria.
- Diversi geni sono coinvolti sia nell'embriogenesi ipofisaria, sia nello sviluppo di strutture nervose. Questo spiega la presenza concomitante di quadri di ipopituitarismo (*cfr cap 7 a pag 87*) e di anomalie di sviluppo encefalico (es. agenesia/ipoplasia dei lobi olfattivi, anomalie delle strutture della linea mediana, ecc.) o extra-encefalico.
- Alterazioni genetiche dei fattori di differenziazione ipofisaria sono responsabili di deficit ormonali che, sebbene siano di pertinenza soprattutto pediatrica, possono talora esprimersi tardivamente. Il quadro clinico può essere quello del deficit isolato o di deficit multipli (CPHD: *Combined Pituitary Hormone Deficiency*), con espressione diversa in relazione allo specifico gene interessato.
- Gli enormi progressi nell'identificazione dei fattori coinvolti nell'embriogenesi ipofisaria hanno permesso alla diagnosi genetica di entrare nella pratica clinica. Ciò consente una miglior gestione del paziente e delle famiglie degli individui affetti.

Bibliografia

Reynaud R, Saveanu A, Barlier A, Enjalbert A, Brue T. Pituitary hormone deficiencies due to transcription factor gene alterations. *GH & IGF Res* 2004, 14: 442-8.

1.b. Anatomia topografica normale della regione ipotalamo-ipofisaria

Giovanni Lasio
 Melina Castiglione

L'ipofisi è contenuta nella sella turcica, posta al centro della base cranica, in una posizione che contrae stretti rapporti con diverse strutture nervose e vascolari di grandissima importanza funzionale.

La ghiandola

L'**ipofisi** è costituita da un lobo anteriore (adeno-ipofisi), che avvolge la parte più distale del peduncolo ipofisario, e da un lobo posteriore (neuro-ipofisi), più aderente alla parete posteriore ossea della sella che al lobo anteriore.

Nell'**adeno-ipofisi** sono presenti 6 tipi cellulari diversi:

- le cellule tireotrope, che secernono il TSH (*cfr cap 2b a pag 20*);
- le cellule corticotrope, che secernono l'ACTH (*cfr cap 2c a pag 22*);
- le cellule lattotrope, che secernono la PRL (*cfr cap 2d a pag 24*);
- le cellule somatotrope, che secernono il GH (*cfr cap 2e a pag 26*);
- le cellule gonadotrope, che secernono le gonadotropine (*cfr cap 2f a pag 29*);
- le cellule follicolo-stellate, che potrebbero rappresentare cellule staminali ipofisarie e la cui funzione sembra importante per la secrezione di fattori di crescita e citochine e per mantenere i corretti rapporti (e quindi l'equilibrio paracrino) fra i diversi tipi cellulari.

Mentre le cellule gonadotrope, lattotrope e follicolo-stellate sono diffusamente sparse nel parenchima adeno-ipofisario, le cellule corticotrope e tireotrope tendono a raggrupparsi insieme nelle zone più centrali della ghiandola, e le cellule somatotrope a distribuirsi nelle porzioni più laterali. Tale disposizione dei vari tipi cellulari potrebbe avere un significato teleologico, con distribuzione nella posizione più protetta delle cellule più "importanti" per la sopravvivenza.

La **neuro-ipofisi** è costituita dalla parte terminale degli assoni delle cellule che secernono vasopressina e ossitocina, i cui corpi cellulari sono contenuti nei nuclei ipotalamici sopra-ottico e para-ventricolare (*cfr cap 2h a pag 35*).

Nell'uomo non esiste un lobo intermedio.

La sella turcica

Nel contesto del corpo dell'osso sfenoide è scavata la cavità della sella turcica (*cfr figura 1b.1*), le cui pareti anteriore, inferiore e posteriore sono costituite da osso. I limiti ossei della sella sono:

- **postero-superiormente** un rilievo quadrangolare, il **dorso** della sella, il cui margine libero termina lateralmente con due rilievi, i processi clinoidi posteriori;
- **anteriormente e superiormente** un rilievo arrotondato, il **tubercolo** della sella;
- **lateralmente** i margini ossei sono generalmente poco pronunciati e costituiscono, se presenti, la parete ossea mediale del seno cavernoso;
- **inferiormente** il pavimento osseo della sella si continua con il **clivus**, che ne forma anche la parete ossea posteriore, mentre anteriormente la parete anteriore della sella, il clivus e la parte anteriore ossea dei seni cavernosi aggettano nella cavità del seno sfenoidale, il cui tetto è costituito dal piano sfeno-etmoidale.

Il **tetto** della sella è costituito dal **diaframma** sellare: setto orizzontale della dura madre che divide la loggia sellare dalla regione sovra-sellare. La superficie inferiore del diaframma è separata dall'ipofisi da un'invasione dell'aracnoide e il diaframma, lateralmente, costituisce anche la parete superiore del seno cavernoso. Il diaframma della sella presenta un foro al centro per il passaggio del **peduncolo** ipofisario, che connette l'ipotalamo all'ipofisi.

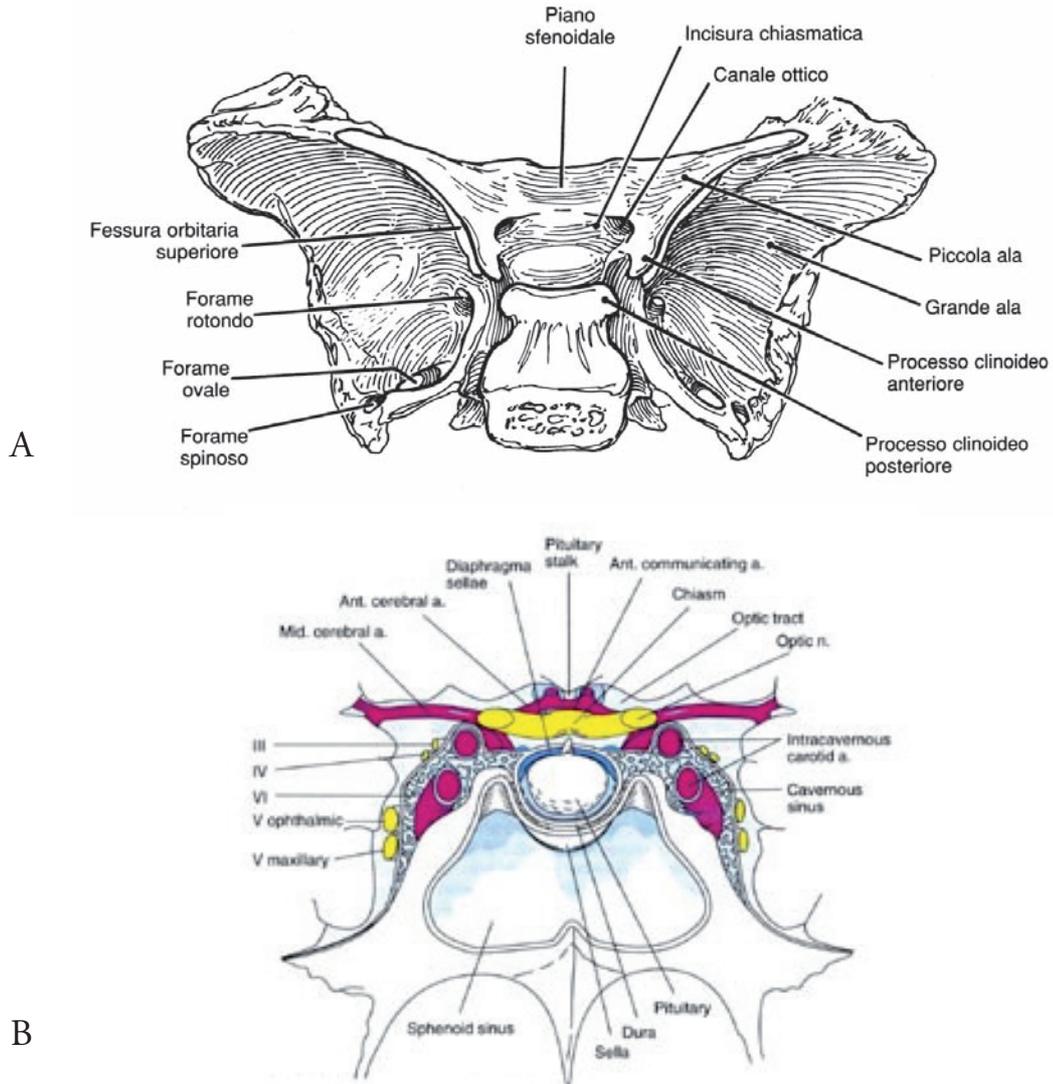


Fig. 1b1

Nella figura A l'osso sfenoide e la sella turcica sono visti da dietro; nella figura B sono visti in sezione coronale.

La vascolarizzazione

L'irrorazione dell'ipofisi è fornita da **rami arteriosi** (arterie ipofisarie superiori e inferiori), che originano dalla carotide interna oppure dalle arterie comunicanti posteriori (rami della carotide interna). Le arterie ipofisarie superiori avvolgono la porzione superiore del peduncolo ipofisario. All'interno del peduncolo e dell'eminenza mediana (zona rilevata dell'ipotalamo dalla quale si diparte il peduncolo), esse comunicano con un plesso primario di capillari sinusoidali spiralizzati. Tali ramuscoli si tramutano in venule e quindi in vene

lunghe e sottili che passano sotto il peduncolo ipofisario nella *pars distalis* dell'adeno-ipofisi, dove si forma un plesso secondario di capillari sinusoidali. Questa disposizione, doppia e parallela, dei plessi capillari prende il nome di **sistema portale ipofisario**.

Il **drenaggio venoso** fa capo alle vene ipofisarie laterali che si aprono nel seno cavernoso (cfr figura 1b.2).

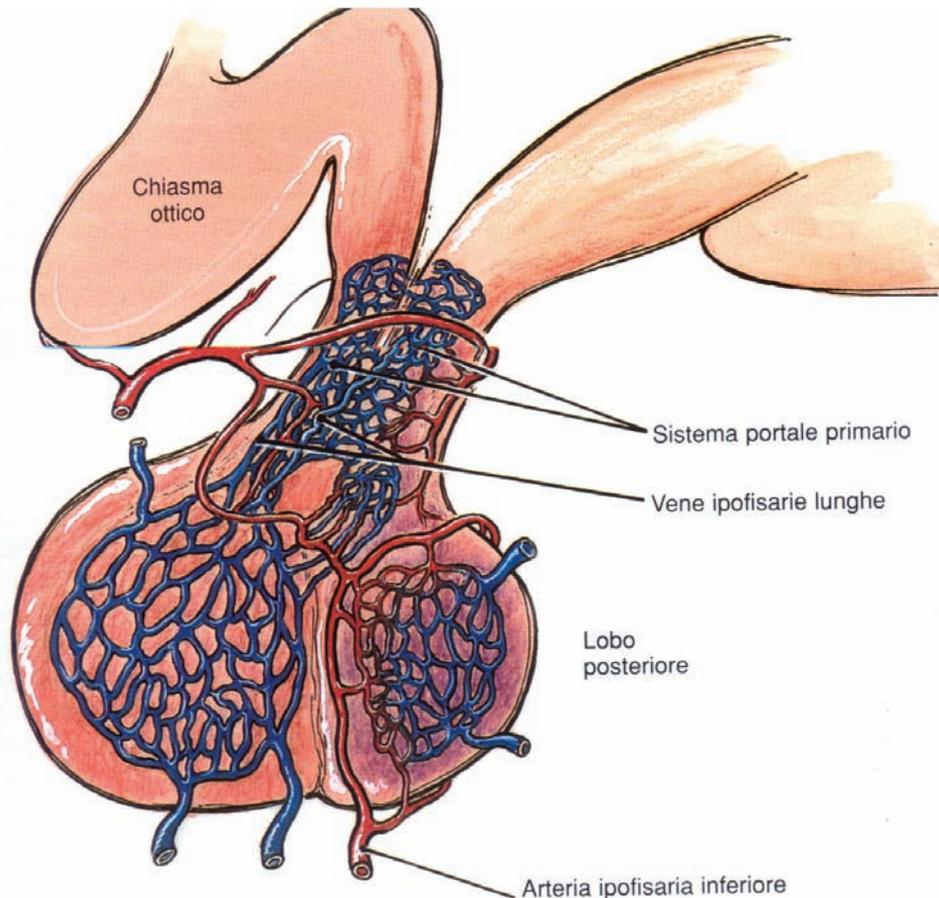


Fig. 1b2
Vascolarizzazione dell'ipofisi.

L'ipotalamo

L'ipotalamo è situato profondamente nel diencefalo e costituisce il centro effettore della secrezione endocrina del SNC, ma ha anche funzioni fondamentali nella regolazione del comportamento alimentare e del metabolismo energetico (cfr cap 2i a pag 37), nella termo-regolazione, nella regolazione respiratoria e cardio-vascolare, nella regolazione del sonno e probabilmente per il comportamento affettivo e cognitivo (cfr cap 6 a pag 84). Esso è limitato:

- **anteriormente** dalla commessura anteriore, dalla lamina terminale e dal chiasma ottico;
- **posteriormente** dalla fossa inter-peduncolare;
- **superiormente** dal solco ipotalamico, che lo delimita dal talamo;
- **inferiormente** dal *tuber cinereum* che si assottiglia nell'infundibolo (peduncolo) a forma di imbuto;
- **lateralmente** i limiti si fanno meno distinti.

Le regioni adiacenti

La **regione sovra-sellare**, in cui si estrinsecano gli adenomi ipofisari di dimensioni superiori al cm, è occupata da strutture vascolari e nervose della massima importanza funzionale. Subito al di sopra del diaframma, davanti al tubercolo della sella, si trova un solco trasversale, il solco pre-chiasmatico, che delimita il *planum* sfenoidale, e si estende lateralmente verso il canale del nervo ottico, delimitato lateralmente dai processi clinoidi anteriori, da cui passano il **nervo ottico** e l'**arteria oftalmica**. I nervi ottici si riuniscono posteriormente a formare il **chiasma ottico**, da cui originano i **tratti ottici**. Appena più lateralmente ai nervi ottici, si trovano le **carotidi interne**, che si biforcano nelle arterie **cerebrali medie ed anteriori**, queste ultime connesse fra loro dall'arteria comunicante anteriore. Da queste arterie originano sottili perforanti che irrorano i nervi ottici, il chiasma e il pavimento del III ventricolo, che è situato in continuità con la superficie posteriore del chiasma. Nervi e vasi decorrono nella cisterna sovra-sellare e gli adenomi a sviluppo sovra-sellare di solito interessano lo spazio incisurale anteriore, che corrisponde grossolanamente all'area sovra-sellare.

Antero-inferiormente alla sella è il **seno sfenoidale**. L'arteria **carotide** frequentemente produce una protuberanza serpigginosa al di sotto e lateralmente al pavimento della sella e lungo il suo margine anteriore. Di solito il canale **ottico** sporge nella parete supero-laterale del seno, mentre la **seconda branca del trigemino** protrude nella sua porzione infero-laterale. Il seno sfenoidale, a sua volta, comunica con le cavità nasali tramite un ostio per lato e può essere attraversato da setti ossei di posizione e direzione variabile.

Lateralmente la sella confina con il **seno cavernoso**, un lago venoso pari e simmetrico, la cui parete mediale è solitamente molto sottile, mentre la parete laterale è costituita da dura madre di normale spessore e consistenza. Nel seno cavernoso decorrono il segmento orizzontale della **carotide** interna ed un tratto del **VI nervo** cranico, mentre il **III**, il **IV** e la **branca oftalmica del trigemino** decorrono nella parete laterale del seno.

Posteriormente alla sella si trovano il **mesencefalo**, l'arteria basilare e l'origine delle arterie cerebrali posteriori.

Una **massa** che si accresce a partire dalla regione sellare, **si espanderà** soprattutto verso le zone di minore resistenza, dove non vi sono barriere ossee, quindi **verso le regioni:**

- **sovra-sellare, provocando distensione del diaframma** (ma non perforazione) e **disturbi visivi** (soprattutto alterazioni del campo visivo);
- **latero-sellare** (verso il seno cavernoso), anche se è assai rara l'insorgenza di paralisi da compressione dei nervi oculo-motori (con ptosi e diplopia).

2. Fisiologia

2.a. Generalità

Roberto Attanasio & Renato Cozzi

Anche se ipofisi e ipotalamo sono organi nettamente separati dal punto di vista anatomico, possono essere considerati come un'unità funzionale strettamente integrata dal punto di vista fisiologico. Gli aspetti principali che caratterizzano questa unità funzionale sono tre.

- **Il meccanismo dell'amplificazione.** Neuro-peptidi specifici prodotti da popolazioni distinte di neuroni ipotalamici viaggiano lungo gli assoni fino ad essere liberati nel circolo portale ipofisario ed arrivare a stimolare specifici recettori di membrana posti sulle distinte popolazioni cellulari ipofisarie. Qui attivano cascate di eventi che portano alla sintesi, secrezione e liberazione degli ormoni prodotti da quel tipo cellulare, nonché alla sua proliferazione. Il meccanismo a cascata è amplificato in modo tale, che il segnale ipotalamico viene moltiplicato a livello ipofisario da 1000 ad un milione di volte (da concentrazioni di tipo fento- e pico-molare a concentrazioni nano-molari). Anche in periferia, poi, negli organi bersaglio, il segnale viene amplificato di migliaia di volte.

- **Il meccanismo del *feed-back*.** La regolazione dei diversi assi funzionali, dettagliati nei capitoli seguenti, è regolata da meccanismi di *feed-back*. Nella maggior parte dei casi si tratta di ***feed-back* negativi** (per esempio TSH e ormoni tiroidei), in cui l'ormone prodotto da una ghiandola bersaglio in seguito ad una stimolazione da parte di un fattore trofico va ad inibire la sintesi e/o la liberazione del fattore stesso. In casi più rari (per esempio LH ed estrogeni) si tratta di un ***feed-back* positivo**, in cui l'ormone prodotto "a valle" stimola la secrezione dell'ormone "a monte".

Si distinguono ***feed-back* lunghi** (dalla ghiandola bersaglio all'ipofisi-ipotalamo), **corti** (dall'ipofisi all'ipotalamo) e **ultra-corti** (dall'ipofisi su sé stessa, con un meccanismo di tipo autocrino-paracrino).

- **Il meccanismo della pulsatilità e i ritmi biologici.** Sia i neuro-peptidi ipotalamici che gli ormoni ipofisari non vengono liberati in modo continuo (tonico), ma in modo pulsatile. Questa pulsatilità, che deriva da stimoli elettrici prodotti in centri nervosi superiori (generatori di oscillazioni), è fondamentale per il normale funzionamento degli assi (per esempio, la secrezione o la somministrazione esogena di GnRH in modo non pulsatile inibisce invece di stimolare le gonadotropine, meccanismo che viene usato in terapia) e si associa anche nel determinare i ritmi biologici. Gli ormoni vengono liberati secondo ritmi precisi (che variano nelle età della vita e vengono alterati in stati patologici). Tra questi si riconoscono ritmi:

- **circorali**, tipici delle gonadotropine, con cicli che si ripetono a cadenza oraria;
- **circadiani**, tipici di molti ormoni, in particolare ACTH e steroidi, con cicli che si ripetono nelle 24 ore, collegati al ciclo luce/buio o all'insorgenza del sonno;
- **circamensili**, tipici delle gonadotropine, con cicli che si ripetono a cadenza mensile;
- **circannuali**, tipici del testosterone, con cicli che si ripetono a cadenza annuale.

Bibliografia

Dunlap J.C. Molecular bases for circadian clocks. Cell 1999, 96: 271-90.

2.b. Asse TRH-TSH-tiroide

Ernesto De Menis

Pierantonio Conton

La funzione tiroidea è sotto stretto controllo del classico asse ipotalamo-ipofisi-tiroide. Il centro di tale regolazione è la secrezione ipofisaria dell'ormone tireotropo (TSH), che viene regolata principalmente dallo stimolo del TRH ipotalamico e inibita dagli ormoni tiroidei.

II TRH

È un **tripeptide** sintetizzato dai neuroni dei nuclei sopraottico e para-ventricolare dell'ipotalamo e rilasciato nel sistema vascolare portale.

A livello ipofisario si lega a specifici **recettori** di membrana, presenti sulle cellule secernenti TSH e PRL, stimolando la produzione e la liberazione di entrambi questi ormoni.

Il metabolismo del TRH è rapido e la sua emivita è di 5 minuti.

La secrezione di TRH è **regolata** principalmente dagli ormoni tiroidei con meccanismo inibitorio ed è estremamente sensibile a variazioni anche minime di questi. La secrezione di TRH è influenzata in misura minore da altre vie, quali le α -adrenergiche che sarebbero stimolatorie.

II TSH

Il TSH è costituito da 2 catene polipeptidiche, la α (comune alle gonadotropine) e la β , specifica.

La molecola è glicosilata e il grado di **glicosilazione** è correlato all'attività biologica. In alcune patologie ipotalamo-ipofisarie la **bioattività** del TSH può essere dissociata dalla attività immunologica rilevata con i comuni dosaggi.

La secrezione di TSH è **pulsatile** con **picco notturno**, non correlato ad altri ormoni ipofisari, né al sonno.

L'**emivita** plasmatica del TSH è di circa 30 minuti.

Si lega a specifici **recettori** di membrana posti sulle cellule bersaglio.

I livelli di TSH non mostrano differenze di sesso e possono diminuire in condizioni di stress, quali traumi, interventi chirurgici, ipossia, digiuno. Negli individui di età superiore ai 65 anni si osserva una riduzione della produzione giornaliera di TSH. Ciò rende conto anche della risposta "inappropriatamente" bassa del TSH al fisiologico calo della produzione di T_3 tipico dell'età avanzata, in una sorta di *resetting* del *feed-back* dell'asse.

La **regolazione** dell'asse è principalmente giocata dal *feed-back* negativo esercitato dagli ormoni tiroidei: incrementi anche minimi sono in grado di sopprimere il TSH (e il TRH), mentre alla diminuzione corrisponde l'aumento di entrambi. Per effetto del *feed-back* i livelli di TSH sono quindi aumentati nell'ipotiroidismo e diminuiti nell'ipertiroidismo o quando vi è stato un eccessivo introito orale di ormoni tiroidei. Questo avviene soprattutto attraverso la quota di T_3 , generata dall'enzima 5-desiodasi tipo II a partire dalla T_4 all'interno delle cellule tireotrope, in grado di inibire la trascrizione genica delle subunità α e β del TSH (oltre che la produzione di TRH e la modulazione dei recettori per il TRH posti sulle cellule tireotrope). Anche l'elevata concentrazione plasmatica di T_4 è in grado di inibire la secrezione di TSH, come del resto alcuni ormoni e farmaci, quali i gluco-corticoidi, la dopamina (e i suoi agonisti), la somatostatina (e i suoi agonisti).

Il TSH esercita nei confronti della ghiandola tiroidea molteplici **ruoli fisiologici** stimolatori:

- captazione e organificazione dello iodio da parte del tireocita;
- produzione e riassorbimento di tireoglobulina con conseguente liberazione degli ormoni tiroidei;
- iperplasia e ipertrofia dei tireociti;
- vascolarizzazione ghiandolare.

La tiroide

La tiroide possiede, infine, un meccanismo di **auto-regolazione** della produzione ormonale indipendente dal TSH, attraverso l'adattamento della propria funzione alla disponibilità di **iodio**:

- se vi sono alti introiti di iodio, oltre una determinata soglia, la tiroide blocca la sua organificazione e la sintesi ormonale (effetto Wolff-Chaikoff);
- in caso di inadeguato apporto iodico, vi è un'estrazione più efficiente dello iodio dal plasma, con sintesi preferenziale di T₃.

Bibliografia

- Magner JA. *Thyroid-stimulating hormone: biosynthesis, cell biology, and bioactivity*. *Endocr Rev* 1990, 11: 354-85.
- Beck-Peccoz P, Persani L. *Variable biological activity of thyroid-stimulating hormone*. *Eur J Endocrinol* 1994, 131: 331-40.

2.c. Asse CRH-ACTH-surrene

Giuseppe Reimondo & Massimo Terzolo

L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (*hypothalamic pituitary adrenal*, HPA) è un sistema neuroendocrino di trasduzione-amplificazione di segnali dal cervello alla periferia, che rappresenta il punto chiave della stretta integrazione fra i sistemi endocrino, nervoso e immune e costituisce uno dei più importanti sistemi di adattamento: la sua attivazione permette di rispondere efficacemente a condizioni di stress, ma la sua inattivazione risulta altrettanto importante in quanto espone l'organismo ad un eccesso di mediatori endocrini, nervosi e immuni dello stress, che determina diverse condizioni patologiche.

La stazione ipotalamica di controllo dell'asse HPA è costituita dai nuclei para-ventricolari (PVN), i quali producono il *corticotropin-releasing hormone* (CRH) e l'arginin-vasopressina (AVP). La presenza di CRH è stata anche riscontrata in regioni extra-ipotalamiche, nel sistema limbico. Sono stati identificati due diversi recettori per il CRH: il CRH-R1, quasi totalmente localizzato a livello dell'ipofisi anteriore, e il CRH-R2, localizzato prevalentemente a livello cerebrale e periferico. La produzione di CRH è inserita in una rete regolatoria complessa costituita da neuro-trasmettitori, neuro-peptidi, citochine e ormoni: le catecolamine e il neuro-peptide Y (NPY) sembrano avere un ruolo stimolatorio sulla sua secrezione. Le interazioni funzionali di NPY-catecolamine-CRH indicano il ruolo chiave dei rapporti fra sistema HPA e sistema simpato-adrenergico.

Nell'organizzazione fortemente gerarchica dell'asse HPA, la seconda tappa, a livello ipofisario, è rappresentata dalla liberazione di ACTH, la cui sintesi è stimolata dal CRH. L'ACTH è un peptide di 39 aminoacidi, che deriva dal clivaggio di un precursore proteico, la pro-opiomelanocortina (POMC). Le funzioni cellulari attivate dall'ACTH includono, oltre alla steroidogenesi surrenalica, anche la proliferazione cellulare. La sensibilità surrenalica all'azione dell'ACTH è molto elevata. L'azione di stimolo è bifasica:

1. una risposta rapida in caso di stress, attraverso l'immediata liberazione in circolo di steroidi provenienti da un *pool* di pronto rilascio;
2. contemporaneamente, si attiva la neosintesi a partire dal colesterolo, che può richiedere da pochi minuti a qualche ora.

Nelle condizioni di stress prolungato si osserva la cronicizzazione dell'effetto dell'ACTH, con iperplasia cellulare surrenalica che si accompagna ad un effetto angiogenetico e all'incremento del tessuto stromale. L'effetto cronico dell'ACTH modifica la produzione ormonale del cortico-surrene, privilegiando la sintesi glucocorticoide a scapito di quella androgenica (e non raramente di quella di aldosterone).

I PVN sono anche la sede dove si integrano le attività oressanti e anoressanti con quelle di altri fattori di controllo del comportamento alimentare e della spesa energetica (*cfr cap 2i a pag 37*), quali leptina, Ghrelin e GH secretagoghi che hanno effetto stimolatorio sull'asse HPA.

L'asse HPA è ricco di **meccanismi di autocontrollo**, il più noto dei quali è esercitato dal cortisolo a livello dei nuclei para-ventricolari e dell'ipofisi anteriore per controllare la produzione e la liberazione di CRH e ACTH. L'asse HPA riceve anche importanti segnali di *feedback* da altre aree cerebrali quali ippocampo e amigdala.

I complessi meccanismi modulatori rendono conto dell'alta variabilità dei livelli circolanti di glucocorticoidi, sia in relazione alle fluttuazioni spontanee del **ritmo circadiano**, sia alle risposte a condizioni di stress. Oltre il 70% della produzione giornaliera di ACTH e cortisolo è fisiologicamente concentrato nelle otto ore successive alla mezzanotte. Gli episodi secretori sono più frequenti e i picchi ormonali hanno maggiore ampiezza nelle ore notturne e nelle prime ore del mattino. Si contano complessivamente 15-18 picchi secretori.

Anche il CRH è rilasciato in modo pulsatile con un ritmo circadiano, con caratteristiche

secretorie apparentemente dissociate temporalmente dal ritmo del cortisolo.

Al di là dei complessi meccanismi regolatori, l'interpretazione più stimolante del ritmo circadiano ipofiso-surrenalico è che la fase di salita notturna e del mattino rifletta un quotidiano stress fisiologico, finalizzato ad accrescere le potenzialità di difesa dell'organismo e ad aumentare la sicurezza di sé. Questa *up-regulation* nei confronti dell'ambiente esterno condurrebbe ad una migliore possibilità di sopravvivenza e di affermazione. Nella successiva fase di discesa, di riposo e di ricarica, che si estende circa da mezzogiorno a mezzanotte, l'organismo è geneticamente programmato a ricevere una minore quantità di glucocorticoidi. La centrale operativa ipotalamica, se sollecitata in modo critico per fronteggiare un evento stressante nella fase di riposo, lo può fare con appropriata intensità, ma solo se l'evento è singolo e casuale. Quando lo stress è ripetitivo o di durata prolungata, il sistema risponde in maniera sempre meno efficiente.

In sintesi, l'organizzazione circadiana è essenziale per allenare l'organismo a risposte neuroendocrine di tipo fasico, mentre le risposte di tipo tonico non sono fisiologiche. Il passaggio da fasico a tonico è, pertanto, anche il passaggio da fisiologico a patologico. È, infatti, noto come gli stress prolungati nel tempo siano più a rischio di implicazioni patologiche.

Bibliografia

- Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res* 2002, 53: 865–71.
- Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol* 1999, 160: 1–12.
- Hauger RL, Datzenberg FM. Regulation of the stress response by corticotropin-releasing factor receptors. In: Conn PM, Freeman ME, eds. *Neuroendocrinology in physiology and medicine*. Totowa: Humana Press 2000: 261–87.
- Ferrari E, Cravello L, Muzzoni B, et al. Age-related changes of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: pathophysiological correlates. *Eur J Endocrinol* 2001, 144: 319–29.
- Buckley TM, Schatzberg AF. Review on the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep: normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 3106–14.

2.d. Prolattina

Ernesto De Menis

Pierantonio Conton

Biochimica, secrezione, trasporto e regolazione

La PRL è un **ormone polipeptidico** di 199 aminoacidi, prodotto principalmente a livello ipofisario dalle cellule lattotrope (ed in misura minore dalle cellule somato-mammotrope che producono anche GH). Esiste anche una **produzione extra-ipofisaria** di PRL da parte della decidua e di cellule immunitarie.

Il numero e le dimensioni delle **cellule lattotrope** dipendono da varie condizioni fisiologiche: classicamente si osserva una loro ipertrofia/iperplasia durante la gravidanza e l'allattamento.

La grande maggioranza della PRL circola nel sangue come **monomero** (24 kDa), mentre la quota circolante come polimero è nettamente più bassa. Talora esiste una forma ad alto peso molecolare (*big-prolactin*, macroprolattina), costituita da un complesso prolattina-anticorpo anti-prolattina (*cf. cap 26 a pag 198*).

La PRL svolge la sua azione attraverso **recettori** di membrana specifici, di cui esistono varie isoforme.

Le cellule lattotrope ipofisarie presentano la caratteristica unica di essere intrinsecamente attive nella sintesi e produzione di PRL e di essere tonicamente **inibite** dalla **dopamina** secreta dall'ipotalamo. Inoltre la PRL, a differenza delle altre tropine ipofisarie, non è sottoposta ad un *feed-back* da parte delle ghiandole bersaglio. Si comprende quindi il ruolo regolatorio centrale della dopamina ipotalamica che, prodotta dai nuclei arcuato e peri-ventricolare, raggiunge le cellule ipofisarie principalmente attraverso il sistema portale. La dopamina agisce attraverso recettori dopaminergici di membrana. Il sottotipo coinvolto nella regolazione della prolattina è il tipo 2, di cui esistono isoforme e varianti polimorfiche. La stimolazione di tali recettori determina, oltre al blocco della sintesi e liberazione di PRL, anche l'inibizione della proliferazione delle cellule lattotrope. Non è ancora certo quali sono nell'uomo i fattori di importanza fisiologica stimolanti la secrezione di PRL: ad oggi questo ruolo sembra accertato solo per il TRH.

Le **concentrazioni** della PRL variano in diverse **condizioni fisiologiche**:

- nel neonato al parto c'è un picco che scompare rapidamente;
- durante l'infanzia, i valori sono bassi e sovrapponibili nei due sessi;
- con la pubertà, i livelli aumentano e risultano maggiori nella donna;
- nell'età adulta si mantiene la differenza fra i sessi;
- la gravidanza tipicamente si accompagna a progressivi aumenti delle concentrazioni di PRL, anche per il sommarsi della prolattina prodotta dalla decidua;
- durante il primo periodo di allattamento si osservano elevati livelli, con picchi in occasione della suzione.

Tali variazioni sono principalmente legate all'azione degli **estrogeni**, che risulta globalmente stimolatoria.

Azioni

Il ruolo fisiologico più noto della PRL è quello svolto sulla **ghiandola mammaria**, sia trofico con sviluppo del parenchima mammario, che di produzione di latte.

La PRL svolge anche altre azioni. Nell'uomo sono da ricordare:

- **inibizione dell'asse riproduttivo**, a livello della secrezione di gonadotropine e della *libido* (in entrambi i sessi), e del corpo luteo;
- **interazione con il sistema immunitario**. La PRL è prodotta da cellule del sistema immunitario e a sua volta influenza tale sistema. Iperprolattinemia è stata riportata in diverse malattie autoimmuni e sembra correlare con la loro prognosi.
 Altre azioni, come l'osmoregolazione, e l'influenza su angiogenesi, metabolismo e sistema cardio-vascolare, sono tipiche di altre specie o sono meno rilevanti nella pratica clinica.

Bibliografia

Frantz AG. Prolactin. *N Engl J Med* 1978, 298: 201-7.

Kleinberg DL, Noel GL, Frantz AG. Galactorrhea: a study of 235 cases including 48 with pituitary tumors. *N Engl J Med* 1977, 296: 589-600

Reichlin S. Neuroendocrine-Immune Interactions. *N Engl J Med* 1993, 329:1246-53.

2.e. Asse GHRH-GH-IGF, sviluppo somatico e staturale

Gianluca Aimaretti & Roberto Baldelli

Ginevra Corneli

Biochimica, secrezione, trasporto e regolazione

L'ormone della crescita (GH, *Growth Hormone*, somatotropina), ormone polipeptidico di 191 aminoacidi, è secreto dalle cellule somatotrope dell'ipofisi anteriore, le quali rappresentano circa il 50% della popolazione delle cellule ipofisarie.

La secrezione somatotropa avviene con modalità pulsatile. Tale **pulsatilità** è il risultato dell'azione integrata di due neuro-ormoni ipotalamici, il GHRH (peptide di 44 aminoacidi, sintetizzato soprattutto a livello del nucleo arcuato) e la somatostatina (sintetizzata prevalentemente a livello del nucleo peri-ventricolare): il **GHRH** stimola la sintesi e la secrezione di GH, mentre la **somatostatina** (cfr cap 2g a pag 33) ne modula in senso inibitorio la sola liberazione. Accanto a questi neuro-ormoni, numerosi neuro-trasmettitori, neuro-peptidi, ormoni e fattori metabolici svolgono un ruolo importante nella regolazione della secrezione di GH.

La secrezione di GH è inoltre influenzata dall'**età**, dal sesso e dallo stato nutrizionale. Spiccata alla nascita, la secrezione di GH si riduce negli anni successivi, per poi incrementare nuovamente con lo sviluppo puberale. Nell'età adulta la secrezione di GH subisce un progressivo e costante declino, più accentuato nell'uomo rispetto alla donna, per ridursi ulteriormente nell'età senile, soprattutto nel **sesso** femminile.

Lo **stato nutrizionale** influenza marcatamente l'attività dell'asse GH/IGF-I. In particolare, alcuni aminoacidi, il glucosio e gli acidi grassi liberi (FFA) regolano la sintesi di GH e di IGF-I e sono necessari per l'attività periferica del GH.

Un altro importante fattore in grado di influenzare significativamente la secrezione del GH è la **composizione corporea**: le concentrazioni medie di GH delle 24 ore sono aumentate nei pazienti affetti da anoressia nervosa e ridotte nei soggetti obesi. L'anoressia nervosa, analogamente a quanto osservato negli stati di malnutrizione, si caratterizza per un aumento della secrezione di GH, associato ad una diminuzione dei livelli di IGF-I. L'obesità, invece, è una condizione fisio-patologica caratterizzata da una marcata riduzione della secrezione di GH, sia spontanea sia stimolata, con valori che presentano una certa sovrapposizione rispetto a quelli riscontrabili nei pazienti con severo deficit di GH (cfr cap 9 a pag 101). L'IGF-I è, al contrario, normale o elevata.

In seguito al legame del GH negli organi bersaglio, avviene la dimerizzazione del suo recettore (la cui porzione extra-cellulare funziona anche da proteina di trasporto per il GH circolante) e l'attivazione dei processi a valle, tra cui la sintesi di un fattore di crescita simile all'insulina, prima conosciuto come somatomedina-C ed ora denominato fattore di crescita insulino-simile I (*Insulin-like Growth Factor-I* o **IGF-I**). Un altro fattore di crescita simile all'insulina è la somatomedina-A o IGF-II. L'IGF-I e l'IGF-II umani sono dei polipeptidi analoghi della pro-insulina, rappresentati da una singola catena aminoacidica, di 70 e 67 aminoacidi rispettivamente, con struttura primaria e terziaria molto simile.

La famiglia delle IGF ha una **distribuzione ubiquitaria**, anche se prevalente a livello epatico. Sono presenti nel siero, dove raggiungono le più alte concentrazioni riscontrabili nell'organismo, ed in altri liquidi biologici. Si legano a proteine ad alta affinità (le **IGFBP**), di cui si conoscono sei tipi (IGFBP 1-6) con differenti funzioni e regolazioni. I siti più importanti di produzione di queste proteine sono il fegato, il rene ed il cervello. Particolarmente importante è la **IGFBP-3** che lega più del 90% dell'IGF-I. Il complesso formato da IGFBP-3, IGF-I e da una subunità acido-labile (**ALS**) sembra essere la principale forma di trasporto delle IGF. I recettori per le IGF sono espressi praticamente in

tutti i tipi cellulari, ma soprattutto nelle cellule di origine mesenchimale come fibroblasti, condrociti e osteoblasti.

Azioni

Il GH svolge un importante ruolo di regolazione sull'accrescimento somatico e tessutale, stimola la differenziazione e la proliferazione cellulare, e, soprattutto, riveste una fondamentale funzione di controllo sul metabolismo proteico, lipidico e glicidico. Tali effetti possono essere diretti o mediati dall'azione dell'IGF-I.

Poiché il GH stimola la sintesi **proteica** e l'IGF-I ne riduce il catabolismo, le azioni dei due ormoni sono sinergiche, portando ad uno stimolo dell'accrescimento cellulare che, a sua volta, determina l'accrescimento dell'intero organismo. Lo stimolo anabolizzante del GH induce inoltre la differenziazione e l'accrescimento delle cellule muscolari, determinando un incremento della massa magra e della forza muscolare.

Il GH esercita un effetto bifasico sul tessuto **adiposo**: inizialmente ha un'attività di breve durata insulino-simile, comprendente un effetto anti-lipolitico, mentre successivamente ha un'attività anti-insulinica di lunga durata che si esplica attraverso una ridotta utilizzazione del glucosio ed un'evoluzione delle vie metaboliche in senso lipolitico. Oltre ad influenzare la lipolisi, il GH sembra regolare il metabolismo delle lipoproteine a bassissima densità (VLDL) ricche di trigliceridi e quindi la disponibilità di FFA per i tessuti periferici. Inoltre il GH agirebbe a livello epatico nel modulare la sintesi di trigliceridi e fosfolipidi. Il GH stimola poi l'espressione dei recettori per LDL-colesterolo e la produzione di HDL-colesterolo, con conseguente rimozione del colesterolo circolante. Il GH induce una riduzione della massa grassa e la sua redistribuzione dalla regione addominale alla periferia, con conseguente protezione dal rischio aterosclerotico.

L'azione dell'ormone somatotropo sul **metabolismo dei carboidrati** è assai complessa, poiché coinvolge effetti acuti e tardivi, azioni dirette o IGF-I-mediate. Precocemente il GH stimola il rilascio insulinico e aumenta l'ossidazione del glucosio, con conseguente decremento dei livelli della glicemia. Al primo effetto simil-insulinico fa seguito un effetto secondario anti-insulinico, di lunga durata, caratterizzato da ridotta utilizzazione periferica del glucosio, che corrisponde all'attivazione della lipolisi a livello del tessuto adiposo.

A livello dei **tessuti osseo e cartilagineo**, il GH stimola la moltiplicazione e la differenziazione delle cellule germinali, mentre l'IGF-I promuove la proliferazione dei condrociti. Il GH è inoltre capace di rendere i condrociti sensibili all'azione dell'IGF-I prodotto localmente o a livello epatico. Infine, il GH stimola il *turn-over* osseo, incrementando il numero e l'attività degli osteoblasti e la massa ossea. Tali azioni sono in parte dirette ed in parte mediate dalla produzione locale di IGF-I e IGF-II.

Il GH rende positivo il **bilancio calcio-fosforico**, aumentando l'assorbimento intestinale di calcio e di fosforo, nonché riducendo l'escrezione renale di fosfati.

Il GH agisce anche sul **sistema immunitario**, stimolando il trofismo e la funzione del timo e regolando la risposta cellulo-mediata.

L'accrescimento corporeo

Le **fasi dell'accrescimento** sono essenzialmente 4:

- l'infanzia (da 0 a 3 anni), con un incremento importante della velocità di crescita che porta quasi a raddoppiare l'altezza del bambino rispetto alla lunghezza alla nascita;
- la fase pre-puberale (dai 3 anni fino alla pubertà), nella quale si evidenzia una velocità di crescita costante e stabile nel tempo;

- la fase di crescita puberale, con il cosiddetto scatto di crescita (*growth spurt*), al quale contribuiscono anche gli ormoni sessuali;
- la fase post-puberale, con una costante e repentina riduzione della velocità di crescita fino al raggiungimento della statura finale.

La crescita corporea è il prodotto dell'interazione di fattori genetici, fattori di crescita e ormoni.

L'influenza delle ghiandole endocrine è cruciale. Oltre ai principali attori del fenomeno crescita, il GH e l'IGF-I, **altri ormoni** influenzano e stimolano la crescita attraverso meccanismi diversi: l'insulina, il glucagone, gli ormoni tiroidei, gli steroidi sessuali, la vitamina D, il PTH, la calcitonina. Gli ormoni promuoventi la crescita hanno sviluppato dei complessi sistemi di regolazione che influenzano organi e tessuti bersaglio, ormoni stimolanti ipofisari, fattori ipotalamici, centri del SNC. La specificità di ogni ormone dipende sia da propri recettori localizzati sulle cellule bersaglio che dalla competenza programmata geneticamente di ogni tessuto a rispondere al segnale ormonale.

Bibliografia

- Rosenfeld RG. *The IGF system: new developments relevant to pediatric practice. Endocr Dev* 2005, 9: 1-10.
- Woelfle J, Chia DJ, Massart-Schlesinger MB, Moyano P, Rotwein P. *Molecular physiology, pathology, and regulation of the growth hormone/insulin-like growth factor-I system. Pediatr Nephrol* 2005, 20: 295-302.
- Schneider HJ, Pagotto U, Stalla GK. *Central effects of the somatotrophic system. Eur J Endocrinol* 2003, 149: 377-92.
- Yakar S, Liu JL, Le Roith D. *The growth hormone/insulin-like growth factor-I system: implications for organ growth and development. Pediatr Nephrol* 2000, 14: 544-9.
- Ohlsson C, Sjogren K, Jansson JO, Isaksson OG. *The relative importance of endocrine versus autocrine/paracrine insulin-like growth factor-I in the regulation of body growth. Pediatr Nephrol* 2000, 14: 541-3.

2.f. Asse GnRH-gonadotropine-gonadi, ciclo mestruale e sviluppo puberale

Piernicola Garofalo

La pubertà è un processo maturativo integrato che interessa non solo la componente fisica, ma anche quella psicologica e cognitiva dell'individuo. La pubertà non va intesa come l'attivazione improvvisa di un sistema endocrino a cascata (ipotalamo-ipofisi-gonadi), ma come una graduale modificazione dell'assetto dell'intero asse, già completo e funzionante sin dalla nascita. Fattori in larga parte non endocrini innescano l'intero processo, rimodulando un sistema di controllo, prevalentemente inibitorio, operante negli anni pre-puberale. Va ricordato infine come fattori esterni e le variazioni antropometriche (peso/altezza) hanno favorito nel corso dello scorso secolo un anticipo sempre maggiore della pubertà specie nelle femmine; oggi comunque tale *trend* sembra esaurito.

Nelle femmine la pubertà si manifesta **fisiologicamente** con un **anticipo di 2 anni rispetto al maschio**.

Come si riconosce?

La pubertà fisiologica è caratterizzata da una progressiva sequenza di eventi clinici così sintetizzabili:

- **femmina:** comparsa del bottone mammario (**telarca**), comparsa di peluria pubica (**pubarca**), comparsa del flusso mestruale (**menarca**);
- **maschio:** aumento del volume testicolare (**gonadarca**), comparsa della peluria pubica (**pubarca**), prima eiaculazione (**spermarca**).

L'epoca fisiologica dell'inizio dello sviluppo puberale è compresa fra 8 e 13 anni nelle ragazze e fra 9 e 14 anni nei ragazzi. Oltre tali limiti parleremo di pubertà precoce (*cf. cap 13 a pag 121*) o ritardo puberale (*cf. cap 14 a pag 126*). L'età media di comparsa dei vari eventi è riportata nella *figura 2f.1*.

Tabella 2f.1 – STADIAZIONE DELLO SVILUPPO PUBERALE (TANNER) NEL MASCHIO: G per lo stadio dei genitali, PH per lo stadio della peluria	
STADIO 1	<ul style="list-style-type: none"> • G: il pelo, i testicoli e lo scroto presentano caratteristiche infantili. • PH: non vi è peluria pubica, ma eventualmente solo leggera lanugine.
STADIO 2	<ul style="list-style-type: none"> • G: ingrossamento dello scroto e dei testicoli, la cute scrotale assume colorazione più intensa. Il pene ha caratteristiche infantili. • PH: si notano pochi peli lunghi, poco pigmentati e soffici, lisci o leggermente arricciati, soprattutto alla base del pene.
STADIO 3	<ul style="list-style-type: none"> • G: ulteriore crescita dello scroto e dei testicoli, aumento di dimensione del pene, principalmente in lunghezza. • PH: il pelo è notevolmente più scuro, più ruvido ed arricciato e si diffonde sopra la sinfisi pubica.
STADIO 4	<ul style="list-style-type: none"> • G: ulteriore crescita dello scroto e dei testicoli ed aumento del pene soprattutto in spessore, con evidente sviluppo del glande. La cute scrotale si iperpigmenta. • PH: il pelo, di tipo adulto, copre un'area minore rispetto a quella dell'adulto.
STADIO 5	<ul style="list-style-type: none"> • G: i genitali sono adulti per dimensioni e forma. • PH: il pelo è, per qualità e quantità, di tipo adulto e si diffonde sulla faccia interna delle cosce.

Tabella 2f.2 – STADIAZIONE DELLO SVILUPPO PUBERALE (TANNER) NELLA FEMMINA: B per lo stadio delle mammelle, PH per lo stadio della peluria

STADIO 1	<ul style="list-style-type: none"> • B: infantili, sporge solo la papilla. • PH: assente.
STADIO 2	<ul style="list-style-type: none"> • B: le mammelle e le papille si ingrossano leggermente. Il diametro dell'areola si allarga. • PH: peli sottili, lunghi e chiari, lisci o leggermente arricciati, soprattutto sulle grandi labbra.
STADIO 3	<ul style="list-style-type: none"> • B: ulteriore ingrossamento mammario e dell'areola, senza separazione dei loro contorni. • PH: peli più scuri, grossi, arricciati sparsi sul pube.
STADIO 4	<ul style="list-style-type: none"> • B: areole e papille diventano sporgenti. • PH: peli di tipo adulto, su un'area più piccola rispetto alla donna adulta.
STADIO 5	<ul style="list-style-type: none"> • B: di aspetto adulto con protrusione del solo capezzolo. • PH: peli di tipo adulto per quantità e qualità.

La pubertà è generalmente preceduta dall'**adrenarca**, determinata dalla fisiologica attivazione androgenica surrenalica. È rilevabile quasi esclusivamente nel maschio intorno ai 9-10 anni, è clinicamente riconoscibile con difficoltà: peluria sul labbro o in sede scrotale o ascellare, maturazione delle ghiandole sebacee. Il suo riconoscimento in età precoce deve portare alla ricerca di stati di attivazione surrenalica isolata patologica, come i difetti enzimatici della steroidogenesi surrenalica.

La comparsa della peluria ascellare (**ircarca**), spesso inserito nella valutazione dello sviluppo puberale specie dei maschi, si manifesta in una fase tardiva dello sviluppo puberale (13-14 anni).

Come inizia?

La pubertà inizia quando l'ipotalamo modifica la quantità e la qualità della secrezione del GnRH sotto lo stimolo di alcuni neuro-mediatori. La secrezione diviene pulsatile e aumenta progressivamente l'ampiezza e la frequenza dei picchi secretori.

Stimate dal GnRH, le cellule ipofisarie competenti iniziano a loro volta a modificare la liberazione delle gonodattropine, FSH e LH, vere regolatrici del processo puberale e della vita riproduttiva in età adulta.

Nei maschi

L'FSH si lega ai recettori sulle cellule epiteliali dei tubuli seminiferi e sulle cellule di Sertoli, stimolando la produzione di inibina B: questi processi determinano il tipico incremento volumetrico testicolare (gonadarca) di inizio pubertà, con aumento anche della consistenza e dell'ecogenicità del parenchima testicolare.

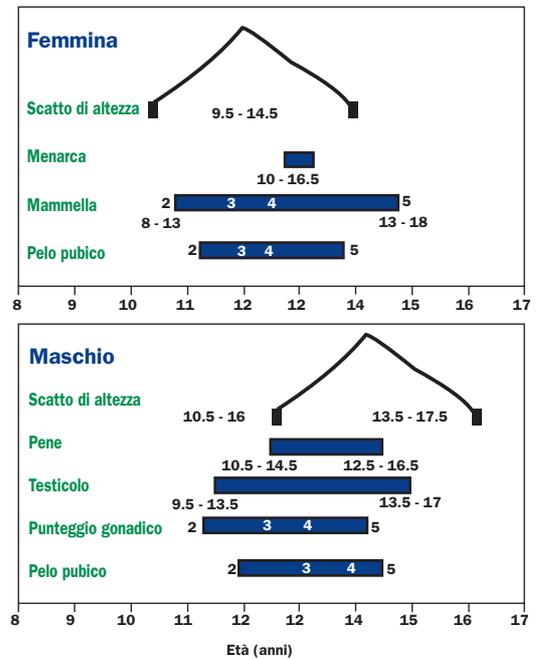


Fig 2f.1. Sequenza degli eventi puberali.

Nelle femmine il primo segno puberale è il telarca, che compare all'età media di circa 11 anni, seguito da pubarca e menarca. Nel maschio il primo segno è l'ingrandimento testicolare, che compare intorno agli 11.5 anni, seguito da crescita peniena e dei peli pubici.

L’LH, invece, stimola le cellule di Leydig a produrre testosterone, dando così l’avvio alla tipica androgenizzazione dei maschi (comparsa di peli, variazione del tono della voce, scatto staturale).

Inibina B e testosterone a loro volta controregolano la secrezione rispettivamente di FSH e LH.

Nelle femmine

L’FSH stimola la secrezione di inibina A ed inibina B da parte delle cellule epiteliali della granulosa ovarica.

L’LH stimola invece le cellule stromali a produrre androgeni.

LH e FSH cooperano nel reclutamento e maturazione dei follicoli ovarici, cui è dovuto il tipico aspetto secretorio ciclico iniziale di solo estradiolo e successivamente anche di progesterone, espressione della completa maturazione dell’asse ipofiso-ovarico e delle fasi ultime del processo puberale che coincide con l’inizio della piena capacità riproduttiva.

Inibina A ed inibina B controregolano la secrezione di FSH.

Diagnostica ormonale

Nella pratica clinica **non è necessario eseguire indagini endocrine nel monitoraggio di un processo fisiologico, quale la pubertà, allorché questa segue la normale sequenza di eventi.**

Solo in rari casi e comunque nel forte sospetto di una patologia dell’evento puberale sono indicate indagini bioumorali. Va ricordato che **i valori ormonali devono essere rapportati alla fase di sviluppo puberale.**

Il dosaggio di Inibina B nel maschio e di Inibina A e B nella femmina è ancora scarsamente diffuso e di dubbia utilità clinica.

Tabella 2f.3			
		Valori prepuberali	
		Maschio	Femmina
Basali	Estradiolo		<13.6 pg/mL (<50 pM/L)
	Testosterone	<10 ng/dL (<0.36 nM/L)	
	FSH (U/L)	0.3 - 2.5	0.5 - 3.5
	LH (U/L)	0.2 - 0.5	0.5 - 2.0
Picco dopo GnRH	FSH (U/L)	3.5 - 9.5	6 - 12
	LH (U/L)	7 - 16.5	8 - 18

Diagnostica strumentale

Ecografia pelvica

Serve per monitorizzare lo sviluppo puberale, specie in assenza di menarca, per valutare la morfologia (rapporto corpo/collo) ed il volume uterino, lo spessore dell’endometrio ed eventuali anomalie malformative dell’utero e della vagina. A livello ovarico dà utili informazioni su volume, struttura e soprattutto atteggiamento funzionale (aspetto macrofollicolare tipico dell’inizio della pubertà).

delle riserve adipose corporee, mentre durante modificazioni acute del metabolismo funzionano come sensore del bilancio energetico. Durante 24 ore di digiuno i livelli di leptina diminuiscono del 30% rispetto ai valori basali, mentre l'iperalimentazione in un periodo di 12 ore aumenta i livelli di leptina del 50%. Oltre ai fattori ambientali, quali la dieta e l'attività fisica, la secrezione di leptina è influenzata da insulina e cortisolo, potenti regolatori fisiologici dell'espressione di leptina nel tessuto adiposo umano. La leptina viene prodotta in seguito all'incremento di insulina in risposta al pasto, mentre la sua concentrazione diminuisce in seguito alla diminuzione di insulina durante digiuno.

L'**adiponectina** è una proteina di 247 aminoacidi prodotta esclusivamente dagli adipociti. I suoi livelli plasmatici sono influenzati da modificazioni del tessuto adiposo: sono diminuiti nell'obesità e aumentati nell'anoressia. Esiste una correlazione inversa tra adiponectina e BMI, e tra adiponectina e massa grassa: l'adiponectina diminuisce con l'aumento del peso, mentre aumenta significativamente nei mesi successivi al calo ponderale, con un contemporaneo miglioramento della sensibilità insulinica.

La **resistina** è un ormone secreto dall'adipocita ed agisce a livello del tessuto muscolare scheletrico, dell'epatocita e dell'adipocita. La resistina sembrerebbe essere caratterizzata da un'azione opposta a quella dell'adiponectina: elevati livelli di resistina riducono la sensibilità periferica all'insulina, per meccanismi infiammatori, in quanto la resistina è altamente espressa nei macrofagi e nei monociti.

Altri segnali dal sistema gastro-enterico

Diversi peptidi e neuro-trasmittitori sono prodotti a livello del sistema gastro-enterico e sono coinvolti nella regolazione del comportamento alimentare.

Il **GLP-1** è un peptide di 30 aminoacidi, espresso e secreto dalle cellule L della mucosa intestinale e del colon. L'introduzione di nutrienti stimola la secrezione di GLP-1, la cui azione principale è quella di potenziare la secrezione insulinica e sopprimere quella di glucagone nella fase post-prandiale. Nell'uomo GLP-1 rallenta lo svuotamento gastrico e di conseguenza riduce la secrezione insulinica conseguente al pasto. L'azione sulla motilità gastrica sembrerebbe essere mediata dall'azione del nervo vago. GLP-1 agisce anche sul comportamento alimentare, in quanto determina una riduzione della sensazione di fame insieme con un aumento della sensazione di ripienezza gastrica.

L'**oxintomodulina** (OXM) è un peptide di 37 aminoacidi prodotto nelle cellule intestinali L a partire dalla molecola del pro-glucagone. L'espressione e la secrezione di OXM avvengono parallelamente a quella di GLP-1. OXM agisce come anoressante nella regolazione a breve termine dell'introito alimentare e viene secreta dopo ingestione di alimenti in proporzione al contenuto calorico degli stessi. La somministrazione di OXM nell'uomo riduce la sensazione di fame e l'introito alimentare.

L'**amilina** è un altro peptide prodotto perifericamente e co-secreto con l'insulina. Modula l'introito alimentare, agendo attraverso recettori specifici ed anche attraverso i recettori D₂ dopaminergici a livello del SNC, specialmente quelli a livello del *nucleus accumbens*. La somministrazione di amilina determina una forte inibizione dell'introito alimentare.

La **CCK** è stato il primo ormone gastro-enterico descritto come inibitore dell'introito alimentare. CCK è espresso sia a livello centrale che periferico, in particolare a livello della mucosa duodenale e digiunale. Inibisce il comportamento alimentare ed agisce in maniera sinergica alla leptina sui nuclei ipotalamici para-ventricolare e del tratto solitario. Aumenta la secrezione di amilina ed i suoi effetti si riducono in seguito alla resezione del vago. La sua somministrazione determina un'immediata riduzione dell'introito alimentare, soprattutto dei cibi grassi.

Il **PYY** è un peptide di 36 aminoacidi, membro della famiglia di NPY e secreto dalle cellule L dell'intestino, incluso il retto. La forma PYY 3-36, più abbondantemente rappresentata,

è caratterizzata da un'azione anoressante: modula l'introito alimentare, legandosi ai recettori di tipo Y2 a livello ipotalamico, dove sopprime l'effetto oressante di NPY.

Tabella 2i.1

	Aumentano l'appetito (oressanti)	Diminuiscono l'appetito (anoressanti)
Neuropeptidi e sostanze ad azione centrale	AgRP β-endorfina CART* Endocannabinoidi Galanina GALP MCH NO NPY ORX	ACTH BDNF CART* CRH 5-HT Melanocortine α-MSH β-MSH Ossitocina TRH
Segnali periferici	Ghrelin	Adiponectina Amilina CCK GLP-1 Leptina OXM PYY Resistina

* azione duplice

Bibliografia

- Kalra SP, Dube MG, Pu S, Horvath TL, Kalra PS. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr Rev* 1999, 60: 68-100.
- Rohner-Jeanrenaud F. Neuroendocrine regulation of nutrient partitioning. *Ann NY Acad Sci* 1999, 892: 261-71.
- Saper CB, Chou TC, Elmquist JK. The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron* 2002, 36: 199-211.
- Wynne K, Stanley S, McGowan B, Bloom S. Appetite control. *J Endocrinol* 2005, 184: 291-318.
- Yang YK, Harmon CM. Recent developments in our understanding of melanocortin system in the regulation of food intake. *Obes Rev* 2003, 4: 239-48.

3. Le interferenze farmacologiche sui diversi assi

Ernesto de Menis

I farmaci possono influenzare profondamente i vari assi ipotalamo-ipofisi-ghiandole bersaglio. Le interazioni possono essere di tipo farmaco-cinetico, legate ad interferenze nelle fasi di assorbimento, trasporto, distribuzione e metabolismo, o di tipo farmaco-dinamico, coinvolgenti i meccanismi d'azione fra farmaco e ormoni. L'esistenza di queste interazioni e la loro complessità rendono necessaria un'accurata anamnesi farmacologica nell'interpretazione delle misurazioni ormonali.

Tabella 3.1 – MODIFICAZIONI FARMACO-INDOTTE DEI LIVELLI PLASMATICI DI TSH

Diminuiti da (↓) con i metodi di III generazione non diventa mai < 0.1 mU/L	dopamina (a dosi maggiori di 1 µg/kg) dobutamina (alte dosi) somatostatina glucocorticoidi trattamento con GH bexarotene metformina
Aumentati da	metoclopramide estrogeni

Tabella 3.2 – MODIFICAZIONI FARMACO-INDOTTE DEI LIVELLI PLASMATICI DI ORMONI TIROIDEI

NB. la maggior parte dei farmaci interferisce sui livelli delle proteine di trasporto o con il legame degli ormoni a queste, senza influenzare quindi i livelli di ormoni liberi, che vengono dosati con le moderne tecniche

FT₄ diminuito da	<ul style="list-style-type: none"> anti-tiroidei (metimazolo), litio, iodio, interferoni, interleuchina-2, mitotane, acido para-amino-salicilico, sulfaniluree, aminoglutetimide, chetoconazolo, resine, anti-retrovirali (stavudina) fenobarbital, difenilidantoina, carbamazepina, cannabinoidi, rifampicina (del 20-40%) (per aumento del metabolismo e/o della desiodazione a T₃). <p>Trovare queste alterazioni in un soggetto che prende questi farmaci non corrisponde ad una patologia: il loro rilievo nei pazienti portatori di patologia ipotalamo-ipofisaria li rende di difficile inquadramento</p>
FT₄ aumentato da	eparina (transitoriamente)
Aumentano FT₄ e diminuiscono FT₃ (per inibizione desiodazione)	iodio amiodarone acido iopanoico (m.d.c. per colecistografia) glucocorticoidi (modestamente) beta-bloccanti (propranololo) propiltiouracile
Inibiscono l'uptake cellulare	effetto su T ₄ : amiodarone effetto su T ₃ : benzodiazepine, calcio-antagonisti

Tabella 3.3 – MODIFICAZIONI FARMACO-INDOTTE DEI LIVELLI PLASMATICI DI ACTH

Diminuiti da	steroidi cabergolina
Aumentati da	anti-depressivi (citalopram) L-DOPA serotonergici VIP

Tabella 3.4 – MODIFICAZIONI FARMACO-INDOTTE DEI LIVELLI PLASMATICI DI CORTISOLO

Diminuiti da	steroidi androgeni ormoni tiroidei aminoglutetimide mitotane chetoconazolo rifampicina fenobarbital GH insulina
Aumentati da	terapia estrogenica (per aumento di CBG) alcol

Tabella 3.5 – MODIFICAZIONI FARMACO-INDOTTE DEI LIVELLI PLASMATICI DI PRL

Diminuiti da	dopamina e farmaci dopamino-agonisti (anti-Parkinsoniani) cannabinoidi GABA anti-serotonergici anti-estrogeni o inibitori dell'aromatasi
Aumentati da	anti-dopaminergici: <ul style="list-style-type: none"> • gastroenterici: metoclopramide, sulpiride, domperidone; • anti-psicotici: fenotiazine (clorpromazina), aloperidolo estrogeni anestesia anti-ipertensivi: reserpina, metildopa, verapamil (maschi) oppioidi anfetamine allucinogeni interferenti con la serotonina (anti-depressivi) risperidone anti-H ₂ (cimetidina) inibitori delle proteasi

Tabella 3.6 – MODIFICAZIONI FARMACO-INDOTTE DEI LIVELLI PLASMATICI DI GH

Diminuiti da	somatostatina glucosio acidi grassi beta-agonisti atropina anti-muscarinici (pirenzepina) glucocorticoidi ad alte dosi cannabinoidi
Aumentati da	aminoacidi (arginina) dopamina e agenti dopaminergici (levoDOPA, apomorfina, bromocriptina, cabergolina) alfa-agonisti (clonidina) glucagone beta-bloccanti teofillina anti-colinesterasici (piridostigmina) glucocorticoidi a basse dosi serotoninergici (anti-depressivi)

Tabella 3.7 – MODIFICAZIONI FARMACO-INDOTTE DEI LIVELLI PLASMATICI DI IGF-I

Diminuite da	estrogeni (orali ma non transdermici)
Aumentate da	GH

Tabella 3.8 – MODIFICAZIONI FARMACO-INDOTTE DEI LIVELLI PLASMATICI DI GONADOTROPINE

Diminuiti da	estrogeni progestinici androgeni ciproterone GnRH agonisti
Aumentati da	estrogeni a bassa dose clomifene

Tabella 3.9 – MODIFICAZIONI FARMACO-INDOTTE DEI LIVELLI PLASMATICI DI TESTOSTERONE

Diminuiti da	androgeni cannabinoidi progestinici
Aumentati da	hCG autosomministrazione di androgeni a scopo anabolizzante (<i>doping</i> o culturismo)

Tabella 3.10 – MODIFICAZIONI FARMACO-INDOTTE DEI LIVELLI PLASMATICI DI ESTRADIOLO

Diminuiti da	estrogeni (anche alimentari, cosmetici e ambientali) progestinici androgeni
Aumentati da	hCG gonadotropine