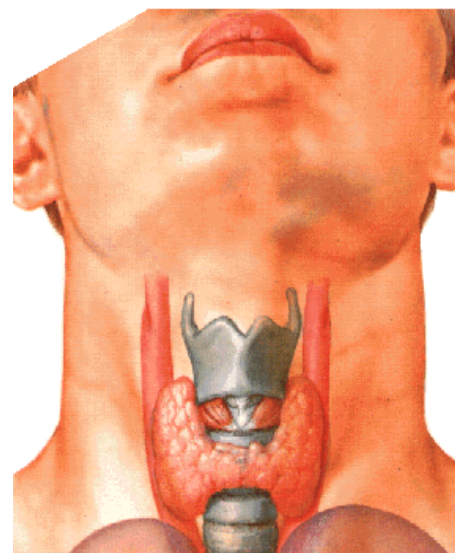
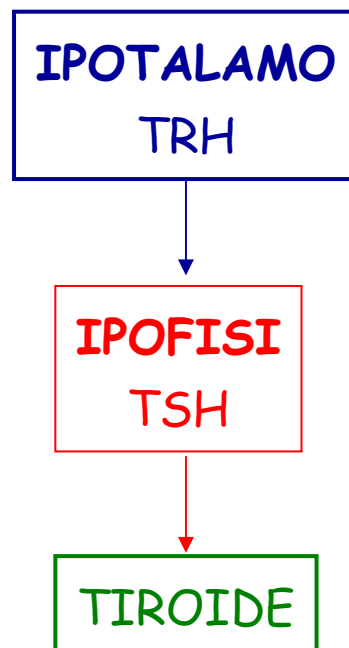


# FISIOPATOLOGIA E NEUROREGOLAZIONE DELL'ASSE IPOTALAMO - IPOFISI - TIROIDE

- Richiami anatomico-fisiologici
- Funzionamento dell'asse in corso di esercizio fisico
- Funzionamento dell'asse in condizioni critiche
- Conseguenze di patologie dell'asse sulla performance

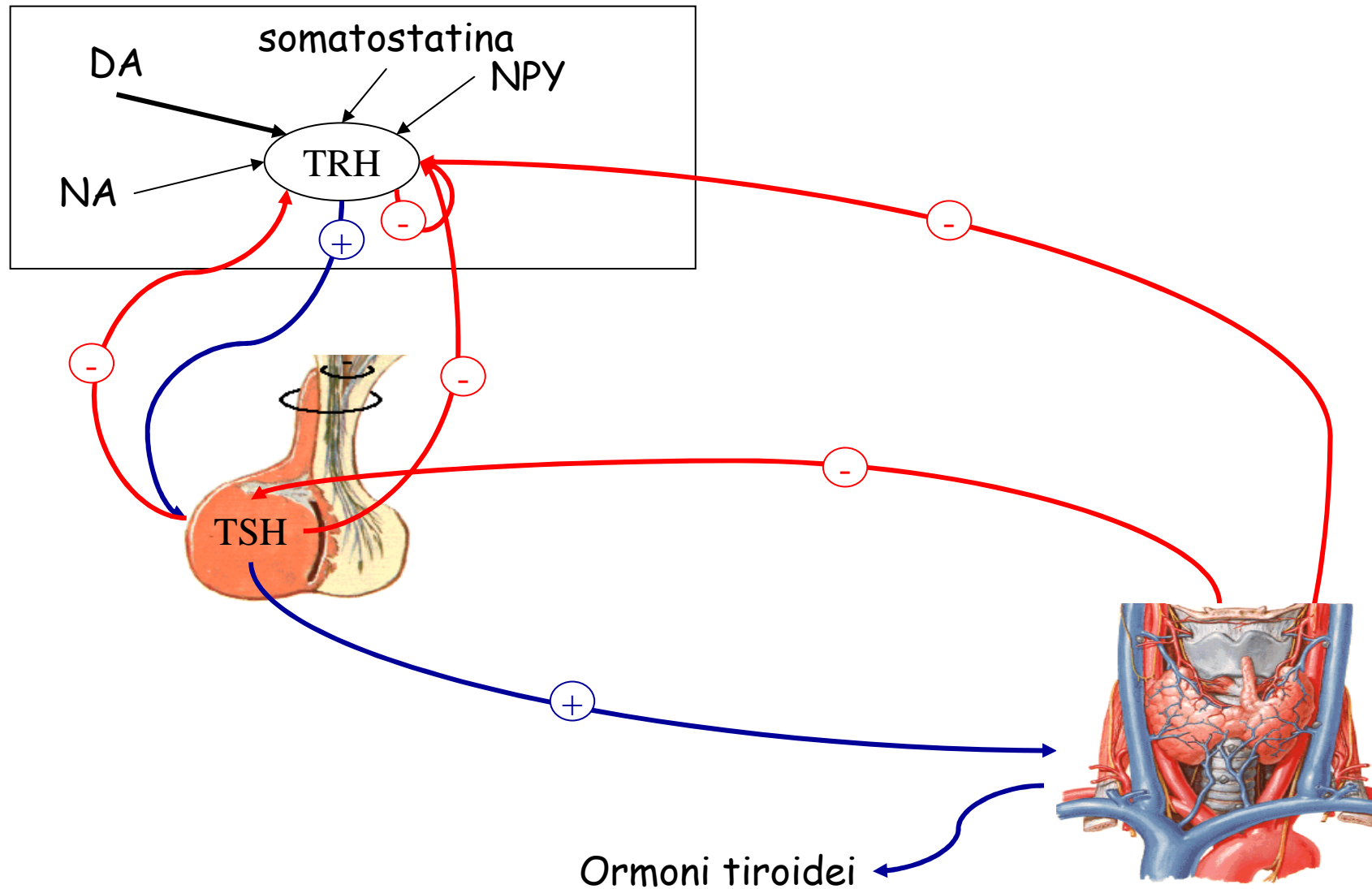
- Richiami anatomo-fisiologici



Ormoni tiroidei

- Richiami anatomo-fisiologici

### IPOTALAMO



TRH: ormone di rilascio del TSH, peptide ipotalamico di 3 AA, prodotto nella regione parvocellulare del nucleo paraventricolare in modo discontinuo. Stimola la secrezione ipofisaria di TSH

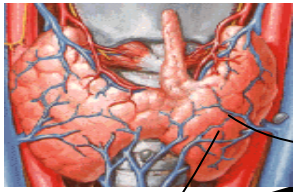
TSH: ormone tireotropo, glicoproteina prodotta dalle cellule tireotrope dell'ipofisi, composta da una subunità  $\alpha$  di 92 AA (in comune con LH, FSH e hCG) e da una  $\beta$  di 192 AA. Ha secrezione pulsatile con periodi di 2 ore, che aumenta nel periodo antecedente il sonno. Controlla la produzione di ormoni tiroidei da parte delle **cellule follicolari tiroidee**. Tramite feed-back negativo riduce la secrezione di TRH. La secrezione di TSH è inibita da: ormoni tiroidei, agonisti dopaminergici, analoghi della somatostatina, glucocorticoidi.

Ormoni tiroidei: triiodotironina (T3) e tiroxina (T4), prodotti dalle cellule follicolari tiroidee in risposta al TSH.

## Ormoni tiroidei:

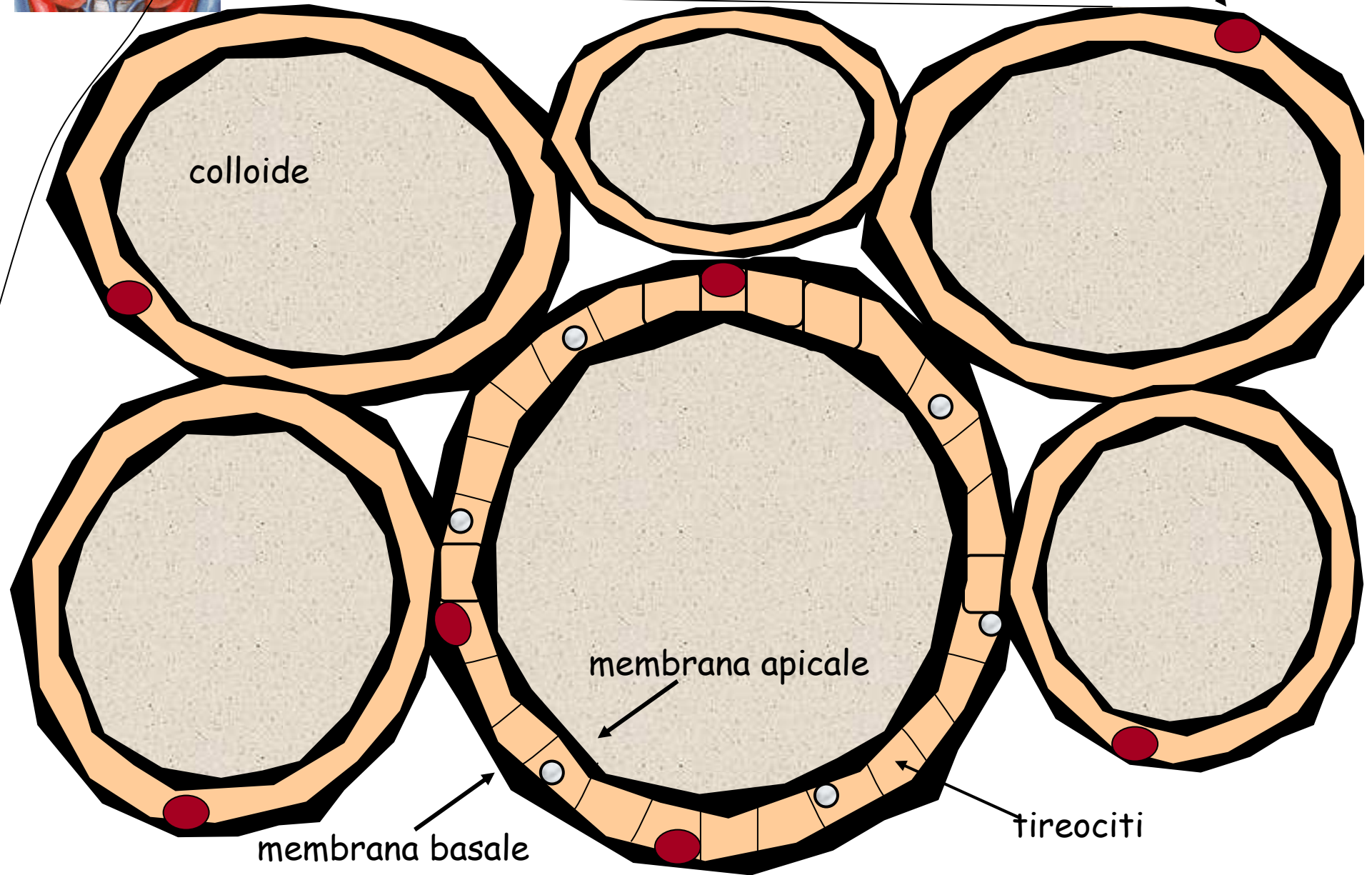
- SONO DETERMINANTI CRITICI DELLO SVILUPPO CEREBRALE E SOMATICO DEL BAMBINO E DELL'ATTIVITA' METABOLICA DELL'ADULTO
- INFLUENZANO LA FUNZIONE DI OGNI ORGANO E TESSUTO
- DEVONO SEMPRE ESSERE DISPONIBILI IN QUANTITA' SUFFICIENTE

Vi sono grandi depositi disponibili (colloide dei follicoli tiroidei e proteine plasmatiche di trasporto) di ormoni tiroidei, la cui sintesi e secrezione sono strettamente regolate da meccanismi molto sensibili.



# FOLLICOLI TIROIDEI

cellula C  
parafollicolare



colloide

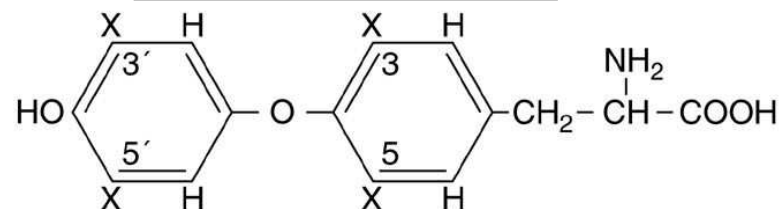
membrana apicale

membrana basale

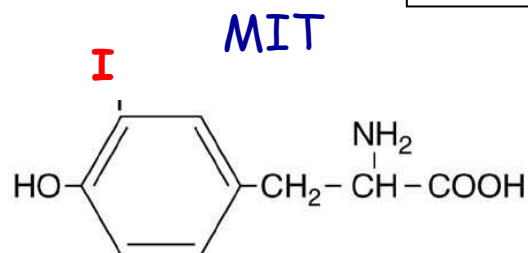
tireociti

# SINTESI DEGLI ORMONI TIROIDEI

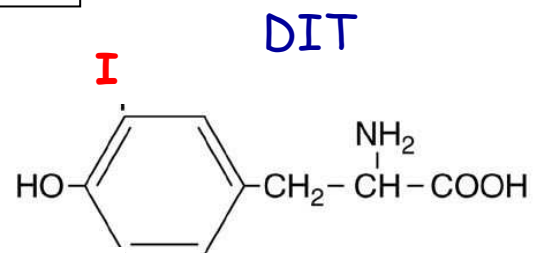
## Nucleo tiroxinico



## precursori

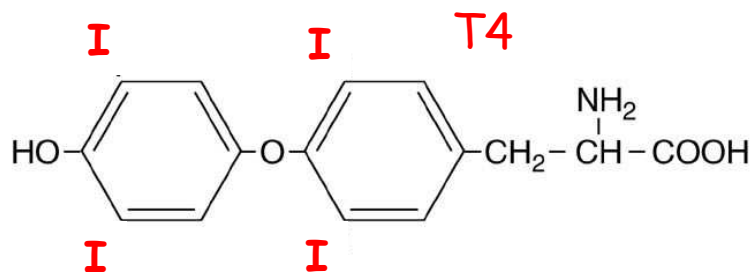


3-monoiodotirosina

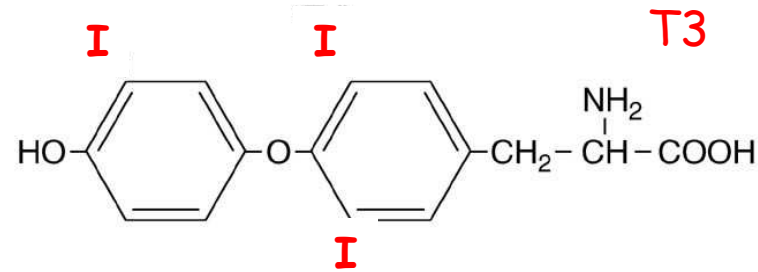


3,5-diiodotirosina

## Ormoni secreti



L-tiroxina

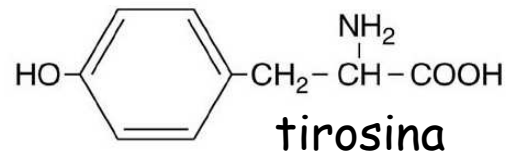


L3,5,3'triiodotironina

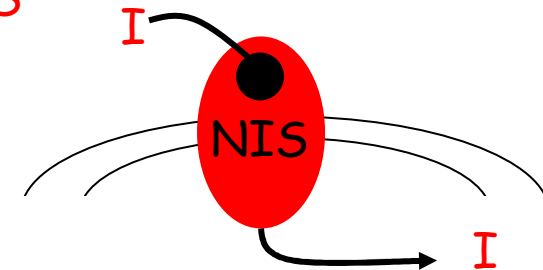
# SINTESI DEGLI ORMONI TIROIDEI

Per sintetizzare gli ormoni tiroidei occorrono:

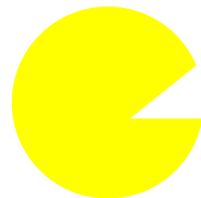
1. la **tirosina**, messa a disposizione della tireoglobulina (Tg)



2. lo **IODIO**, concentrato nel tireocita grazie ad un meccanismo di trasporto specifico di membrana, il **NIS**



3. un enzima catalizzatore l'organificazione dello IODIO nella Tg, la tireoperossidasi o **TPO**





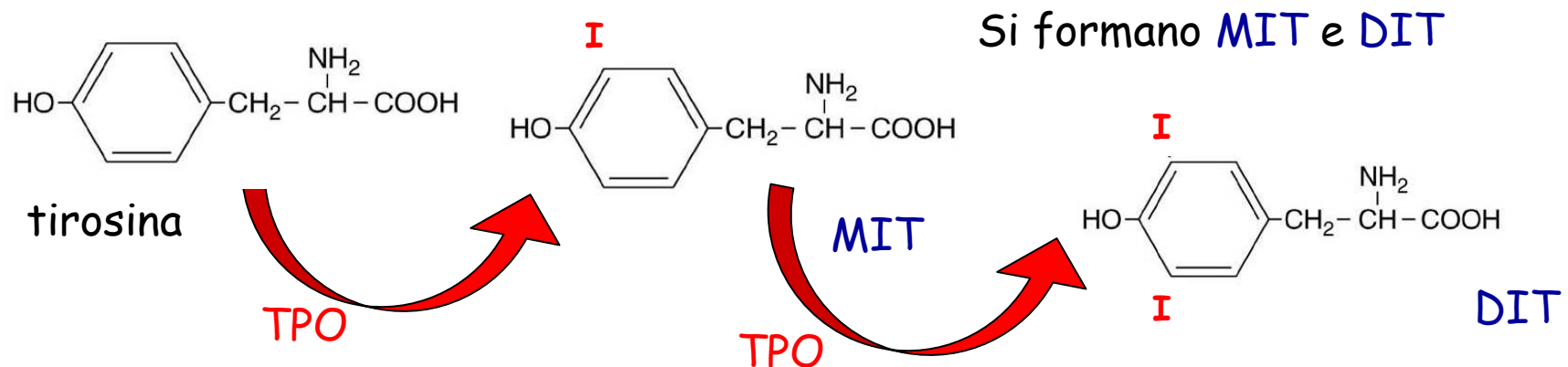
# SINTESI DEGLI ORMONI TIROIDEI

Il **TSH** stimola la sintesi di ormoni tiroidei anche promuovendo la sintesi di tireoglobulina (Tg) da parte dei tireociti.

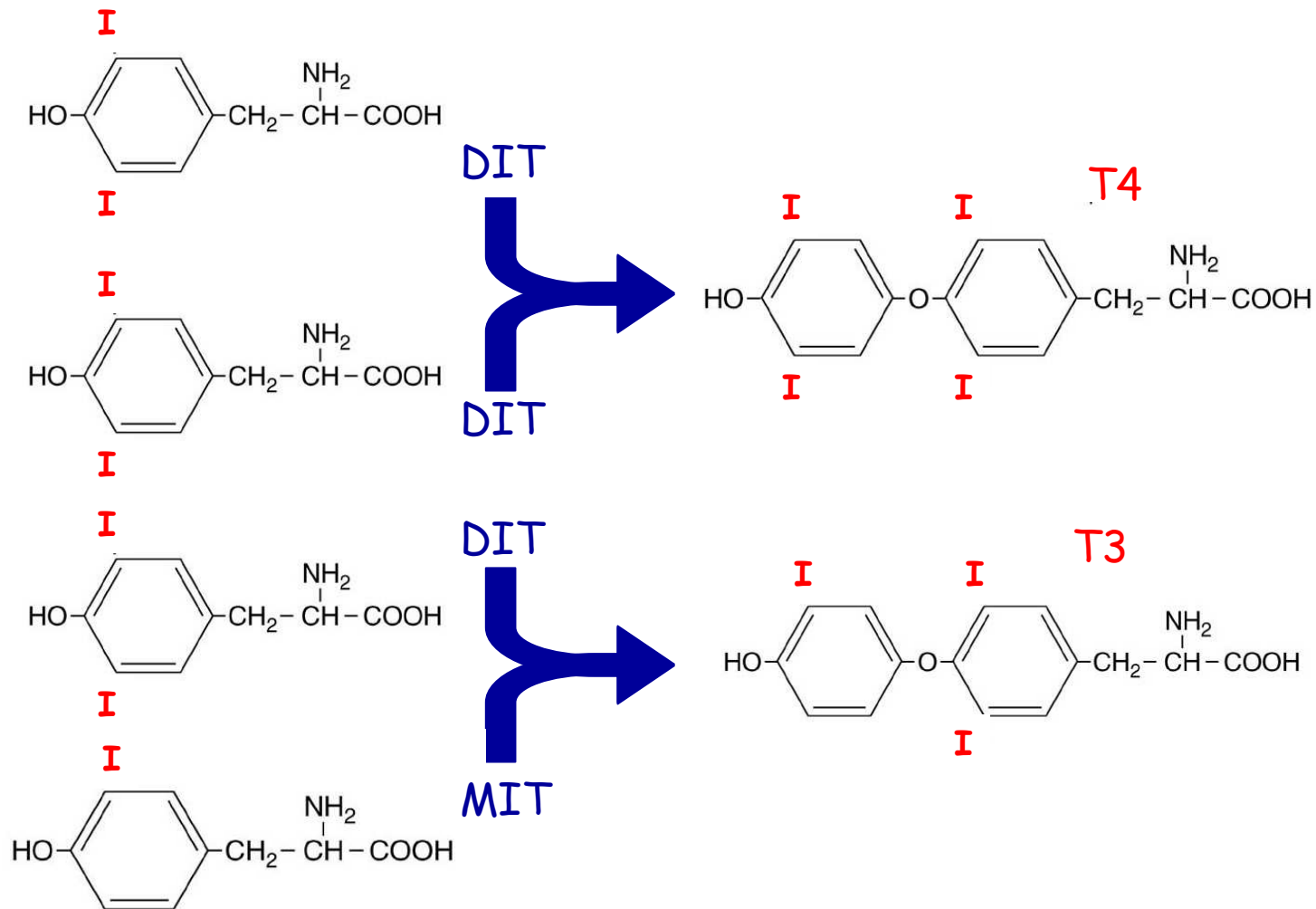
La Tg è una proteina omodimerica di 660 kD ad alto contenuto di residui tirosinici, prodotta nell'apparato di Golgi e riversata sul versante apicale del tireocita.

Il TSH stimola l'espressione del **NIS** (sodium/iodide symporter): pompa che trasporta lo IODIO all'interno del tireocita contro gradiente. Sfrutta il gradiente del sodio, che viene espulso dalla pompa Na/K ATPasi.

Lo IODIO viene quindi **ORGANIFICATO** nei residui tirosinici della Tg grazie alla perossidazione ad opera dell'enzima tireoperossidasi (**TPO**) sulla membrana apicale del tireocita. Questo processo è TSH-dipendente.



# SINTESI DEGLI ORMONI TIROIDEI



**TPO** catalizza la formazione di T4 da due molecole di DIT e la formazione di T3 da una molecola di DIT ed una di MIT.

# SINTESI DEGLI ORMONI TIROIDEI

## SUBSTRATI

- residui tirosinici
- iodio

tireoglobulina, proteina sintetizzata dal tireocita

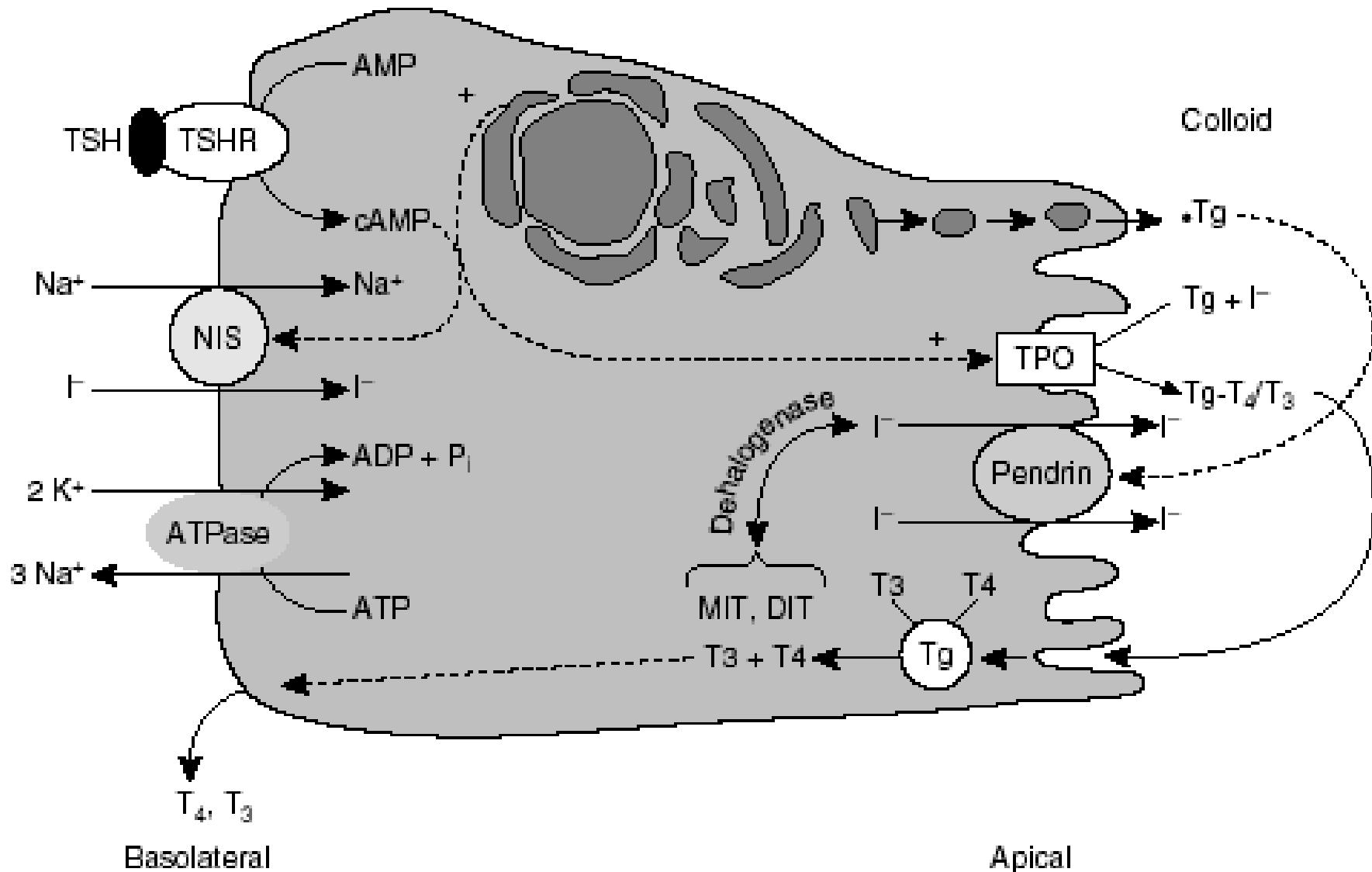
entra nel tireocita attraverso il cotrasporto Na/I (NIS)

TSH



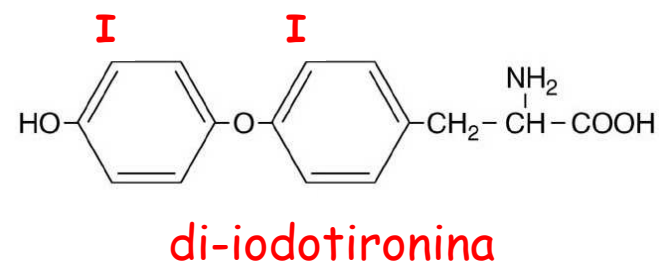
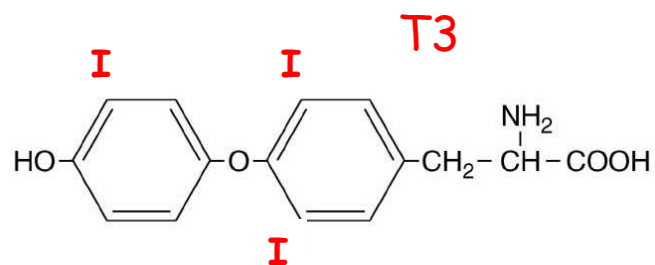
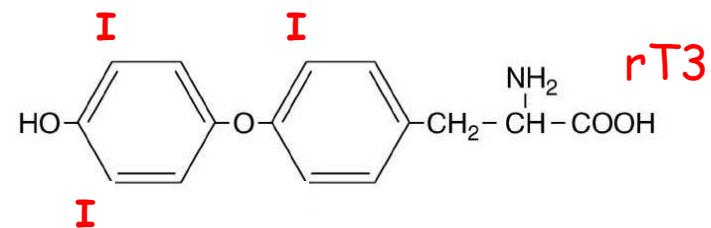
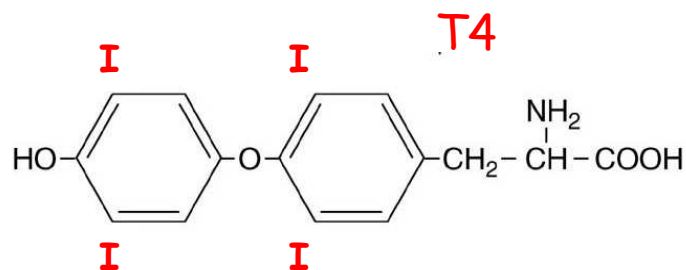
Processo dipendente dal TSH

# SINTESI DEGLI ORMONI TIROIDEI



# SINTESI DEGLI ORMONI TIROIDEI

Nel processo di sintesi degli ormoni tiroidei si possono formare anche molecole diverse da T3 e T4, che vengono però metabolizzate all'interno del tireocita, recuperando lo IODIO ed il residuo tirosinico.



MOLECOLE ATTIVE

MOLECOLE INATTIVE

Gli ormoni tiroidei in circolo sono rappresentati soprattutto dal **T4**.  
Il **T3** circolante deriva per l'80% dalla desiodazione di T4 in periferia.

T4 e T3 circolano legati a proteine plasmatiche:

**TBG** = thyroxine-binding globulin, ogni molecola lega una molecola di T4 o T3. Lega il 70% della T4 circolante e l'80% della T3 circolante.

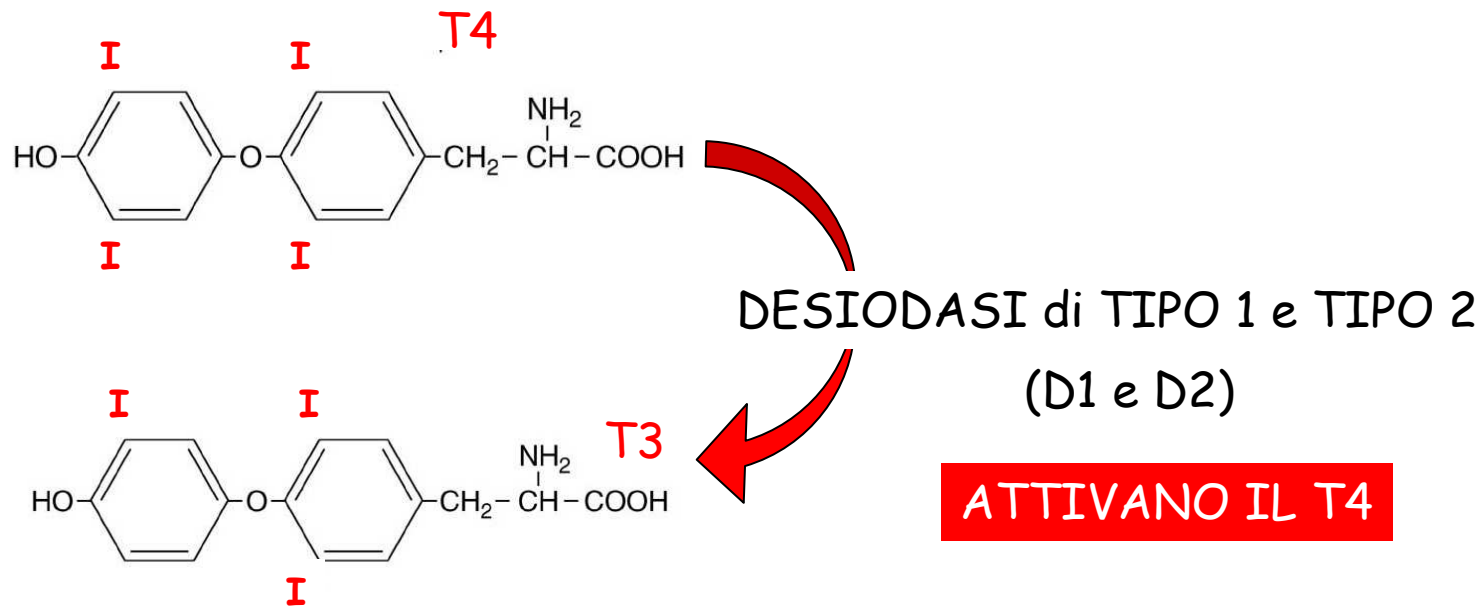
**TTR** = transthyretin, trasporta anche il retinolo. Lega l' 11% della T4 circolante e il 9% della T3 circolante.

**albumina** = Lega il 20% della T4 circolante e l' 11% della T3 circolante.



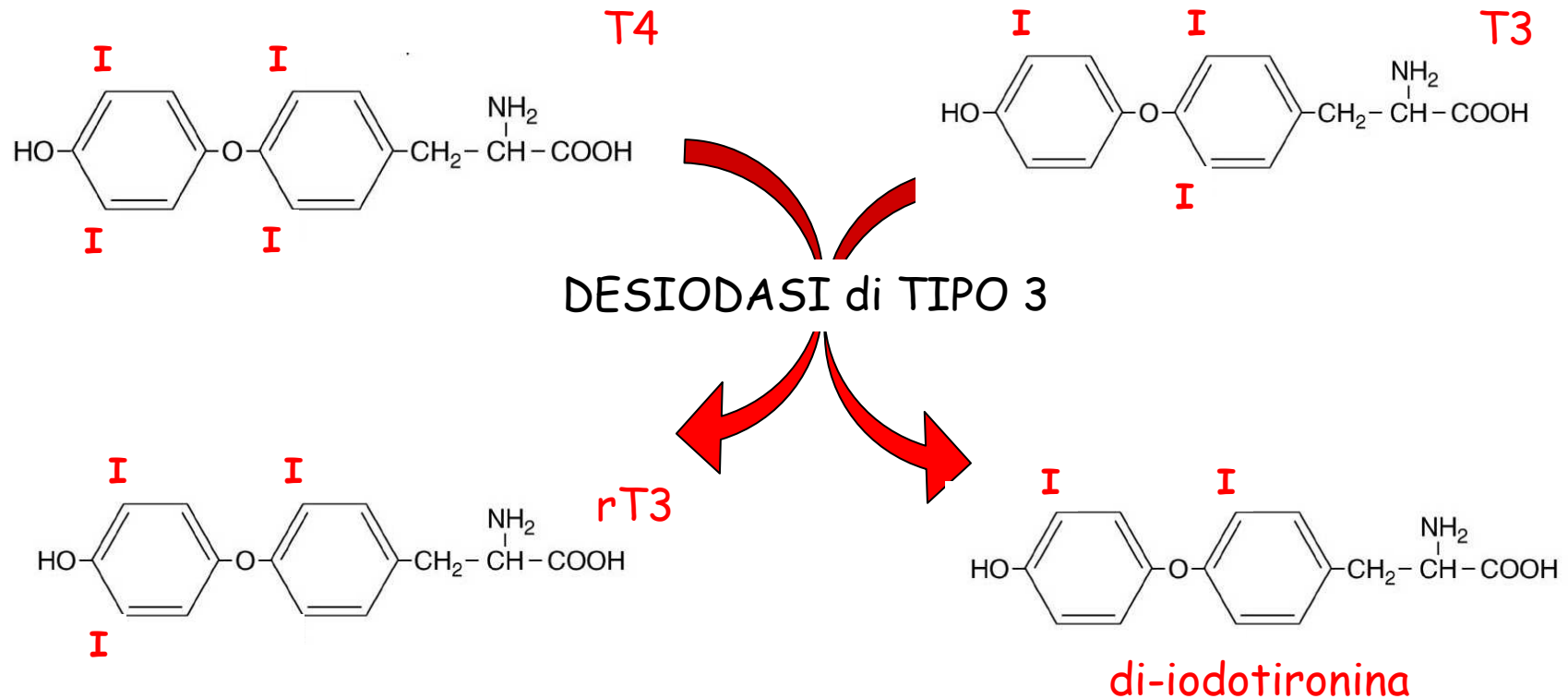
affinità

La forma attiva a livello cellulare è rappresentata dal **T3**, che deriva per metabolizzazione del T4, cui viene tolto un atomo di iodio sull'anello esterno da parte delle DESIODASI. Gran parte del T3 si forma all'interno delle cellule bersaglio.



D1 è espressa soprattutto nel fegato e nel rene

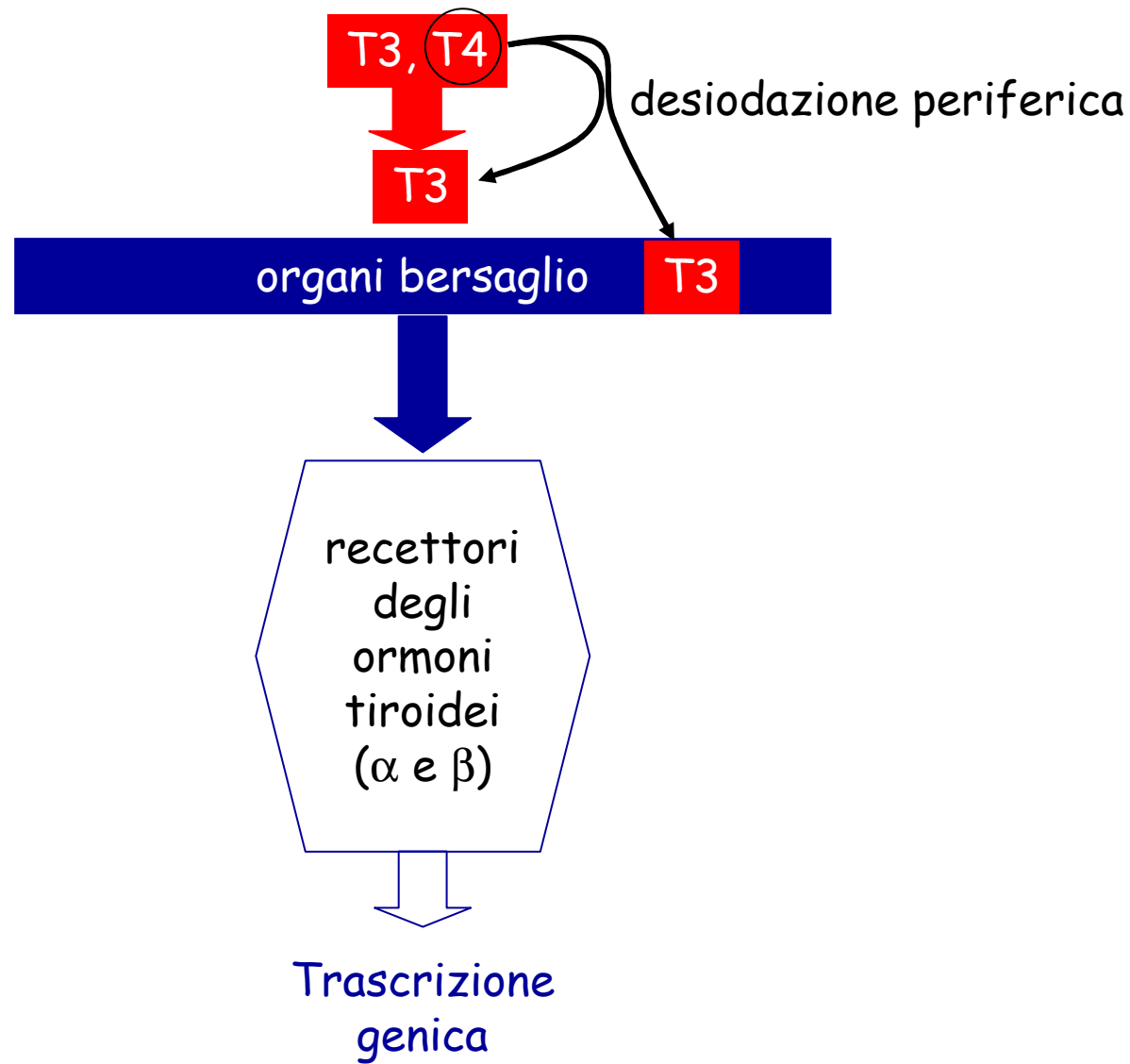
D2 è espressa soprattutto nel muscolo scheletrico e cardiaco, sistema nervoso centrale, cute, ipofisi, tiroide.



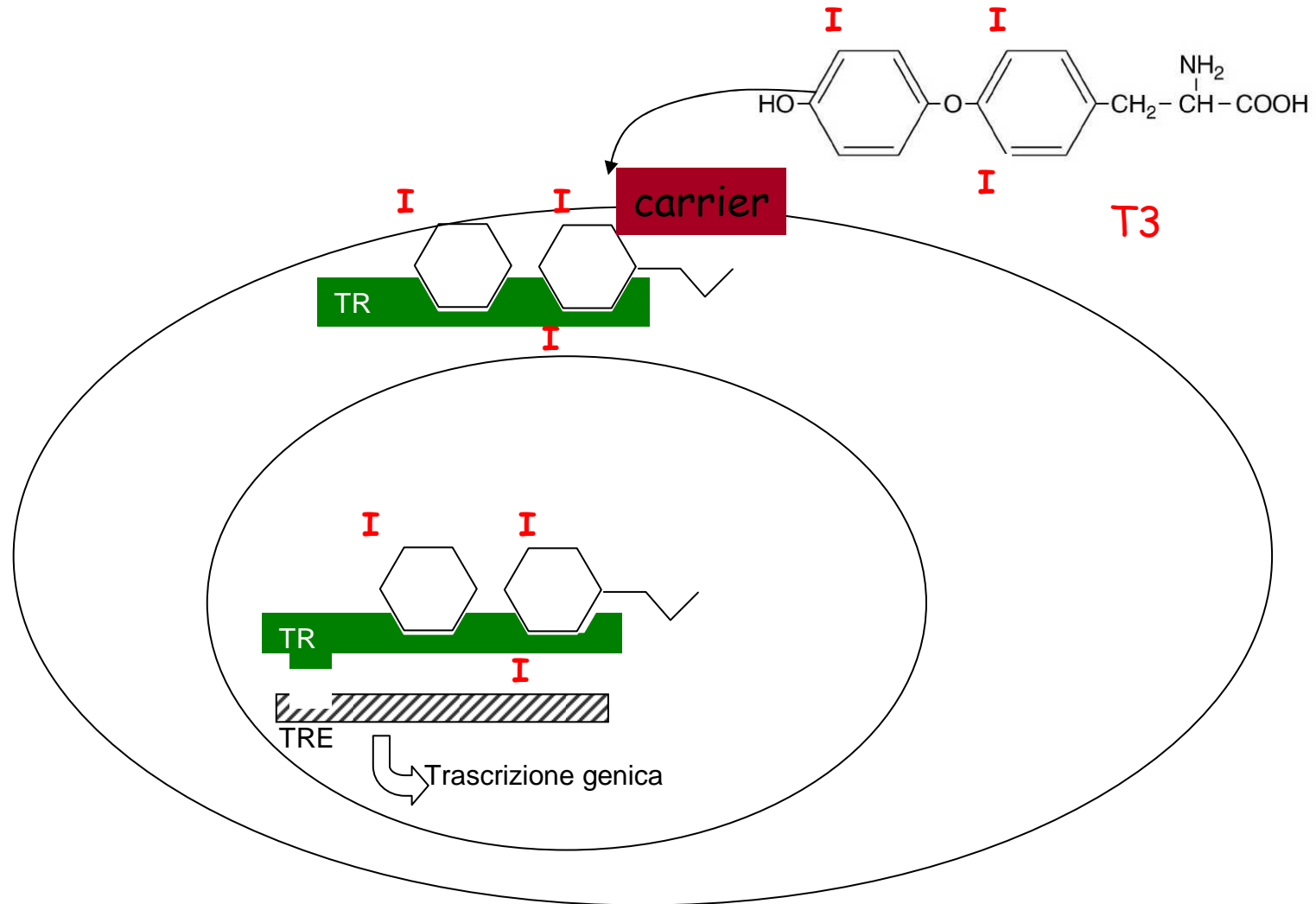
**INATTIVA T4 e T3**

D3 toglie un atomo di iodio sull'anello interno di T4 o T3, inattivandole; è espressa soprattutto in placenta, sistema nervoso centrale e fegato fetale.



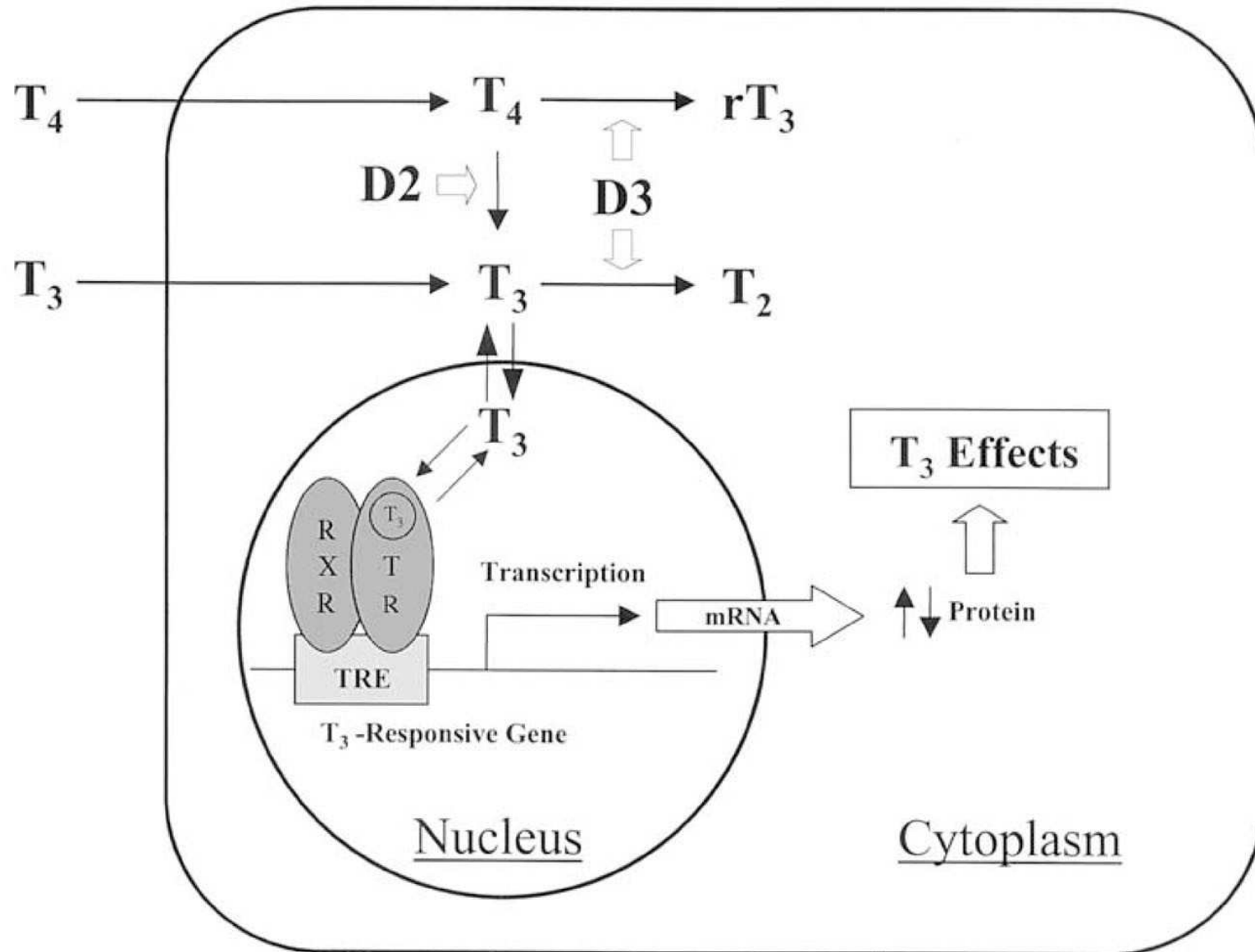


# AZIONI DEGLI ORMONI TIROIDEI



Il **T3** ha affinità per TR 15 volte superiore rispetto a **T4**.

# AZIONI DEGLI ORMONI TIROIDEI



## AZIONI DEGLI ORMONI TIROIDEI

Il T3 ha effetti diversi su vari tessuti in funzione della produzione locale di T3 dal T4 circolante e della distribuzione tissutale delle isoforme recettoriali.

➤ Sono necessari per lo sviluppo del sistema nervoso centrale nel feto e nelle fasi postnatali

➤ Importanti effetti sui processi di differenziazione cerebrale, in particolare su sinaptogenesi, crescita dei dendriti ed assoni, mielinizzazione e migrazione neuronale (prime settimane di vita).

➤ Sono necessari per lo sviluppo dello scheletro fetale

➤ Sono indispensabili per la maturazione dei centri epifisari di crescita (disgenia epifisaria)

➤ Sono indispensabili per il normale accrescimento corporeo nel bambino, e la maturazione dei vari apparati, soprattutto quello **scheletrico**.

## AZIONI DEGLI ORMONI TIROIDEI

- Azione termogenetica
- Effetti sul metabolismo glucidico
- Lipolisi e lipogenesi
- Sintesi proteiche
- Effetti sul sistema nervoso centrale
- Effetti sul sistema cardiovascolare

## Azione termogenetica

Gli ormoni tiroidei contribuiscono in modo fondamentale alla spesa energetica ed alla produzione di calore, regolando direttamente il metabolismo basale.

In condizioni di riposo e a digiuno 1 L di ossigeno è equivalente a 4.83 kcal:

il 25% della spesa è a carico degli organi viscerali (fegato, reni, cuore)

10% del sistema nervoso centrale

10% dell'attività respiratoria

65% dell'apparato muscolare scheletrico.

Il consumo di ossigeno a riposo (resting energy expenditure, **REE**) è maggiore nel sesso maschile che in quello femminile.

In caso di **IPOTIROIDISMO** la **REE** è ridotta del 40%. 

In caso di **IPERTIROIDISMO** la **REE** può aumentare del 25 -50%. 

## Azione termogenetica

Dipende da un aumento del  
metabolismo ossidativo mitocondriale

↑  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasi (produzione di ADP )

Aumento degli enzimi respiratori e dei mitocondri



↑ aumento del metabolismo basale

(entità della spesa energetica di un soggetto in condizioni di riposo)

↑ aumento dell'attività metabolica di tutti i tessuti

(aumento del consumo di  $\text{O}_2$ , della produzione di calore e della velocità di  
utilizzo delle sostanze energetiche)

Normale consumo di  $\text{O}_2$  = 250 ml/min,

Ipotiroidismo  $\approx$  150 ml/min. Ipertiroidismo  $\approx$  400 ml/min

## Effetti sul metabolismo glucidico

- inducono la produzione epatica di glucosio
  - ➔ aumenta la glicogenolisi e la gluconeogenesi
- promuovono l'utilizzazione del glucosio
  - ➔ ↑attività di enzimi coinvolti nell'ossidazione del glucosio

### Lipolisi e lipogenesi

- stimolano l'attività della lipasi ormono-sensibile → lipolisi
- stimolano la sintesi e l'ossidazione del colesterolo e la sua conversione in acidi bilari
- lipogenesi : favorita la sintesi di acidi grassi ( ↑ sintesi di enzima malico)

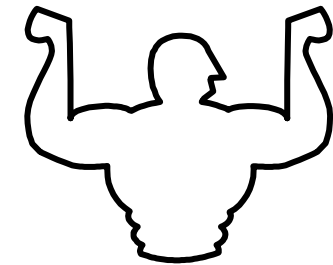
effetto prevalente su lipolisi = aumenta la disponibilità di ac. grassi, che possono essere ossidati e formare ATP, utilizzato per la termogenesi



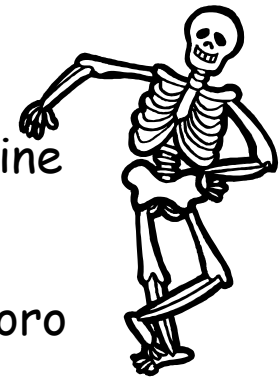
## Sintesi proteiche

Aumento delle sintesi proteiche (*proteine strutturali, enzimi,*

➡ effetto trofico sul muscolo



- Stimolano l'ossificazione endocondrale, la crescita lineare e la maturazione dei centri epifisari.
- Favoriscono la maturazione e l'attività dei condrociti nella cartilagine della lamina di accrescimento.
- Gli effetti sulla crescita lineare sono in buona parte mediati dalla loro azione sulla secrezione di GH e di IGF-I
- Hanno azione sulla matrice proteica e sulla mineralizzazione dell'osso.
- Nell'adulto, accelerano il rimodellamento osseo con effetto prevalente sul riassorbimento. Gli osteoblasti posseggono recettori per T3



➡ N.B. Se in eccesso gli ormoni tiroidei promuovono il **CATABOLISMO** delle proteine muscolari → gli aminoacidi derivanti dalla loro degradazione divengono substrato energetico

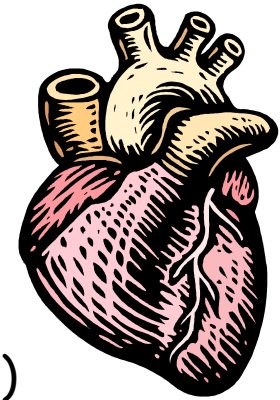
## Effetti sul sistema nervoso centrale

Regolano lo sviluppo e la differenziazione del sistema nervoso centrale durante la vita fetale e nelle prime settimane di vita, quando assicurano una corretta mielinizzazione delle strutture nervose

➔ Deficit della funzionalità tiroidea in epoca precoce comportano gravi ripercussioni sul SNC e possono compromettere il quoziente intellettivo del soggetto.



## Effetti sul sistema cardiovascolare



- Azione diretta a livello cardiaco
- Azione mediata
  - ↳ dal sistema simpatico adrenergico (catecolamine)
  - ↳ dagli effetti metabolici sui vasi

### AZIONE DIRETTA

Effetti del T3 sull'espressione di geni codificanti per varie proteine a livello dei miociti cardiaci:

- $\uparrow$  Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasi di membrana
- $\uparrow$  Troponina I
- differente espressione delle isoforme delle catene pesanti della miosina ( $\uparrow\alpha$ ,  $\downarrow\beta$ )
- aumento della sintesi della isomiosina V1 (maggior attività ATPasica, più veloce accorciamento delle fibre muscolari) e decremento della V3
- $\uparrow$  Ca<sup>++</sup> ATPasi sarcoplasmatica
- aumentato uptake di Ca<sup>++</sup> dal reticolo sarcoplasmatico

**AUMENTA la CONTRATTILITA' MIOCARDICA**

# Effetti sul sistema cardiovascolare

## AZIONE MEDIATA dal SISTEMA SIMPATO-ADRENERGICO

Aumento del numero dei recettori  $\beta$  1 adrenergici

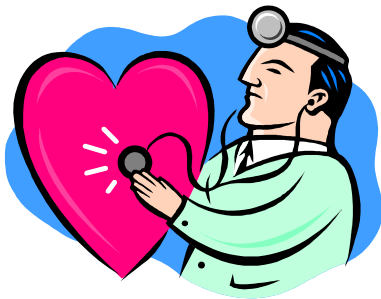
- aumenta la contrattilità cardiaca
- aumenta l'eccitabilità della miocellula
- aumenta il consumo tissutale di  $O_2$

**EFFETTO INOTROPO POSITIVO**

**CRONOTROPO POSITIVO**

Aumenta la contrattilità

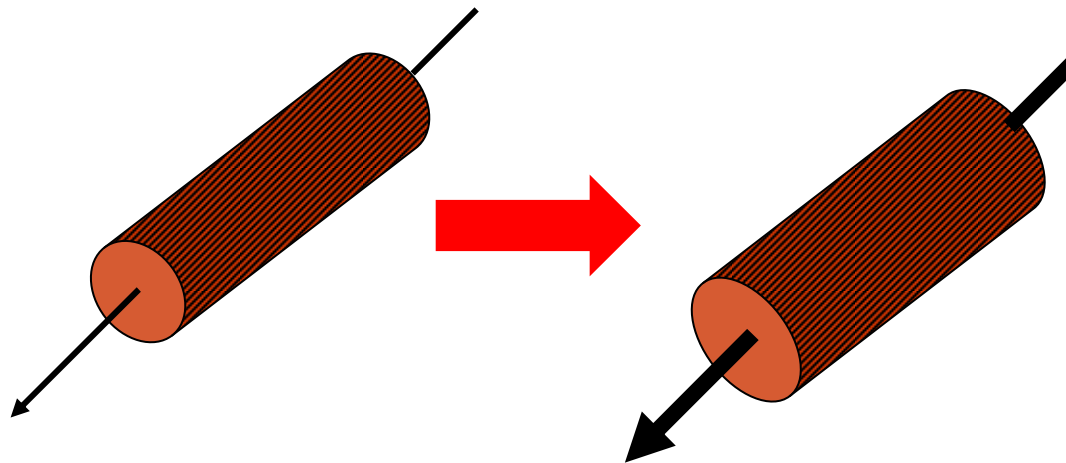
Aumenta la frequenza cardiaca



## Effetti sul sistema cardiovascolare

### AZIONE MEDIATA dagli EFFETTI METABOLICI sui VASI

- Riduzione delle resistenze periferiche (azione calorigena ed effetto diretto sulla muscolatura liscia vasale)
- Aumento del volume circolante
- Aumento della velocità di circolo



**AUMENTA IL RITORNO VENOSO AL CUORE**

# Effetti sul sistema cardiovascolare

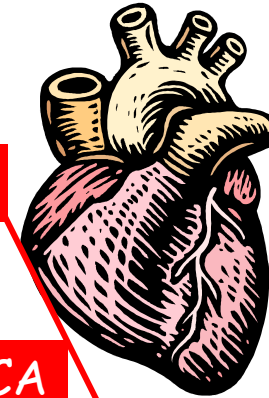
IN CONDIZIONI DI EUTIROIDISMO

PROMUOVONO la CONTRATTILITA' MIOCARDICA

CONTRIBUISCONO all' ECCITABILITA' MIOCARDICA

AUMENTANO la FREQUENZA CARDIACA

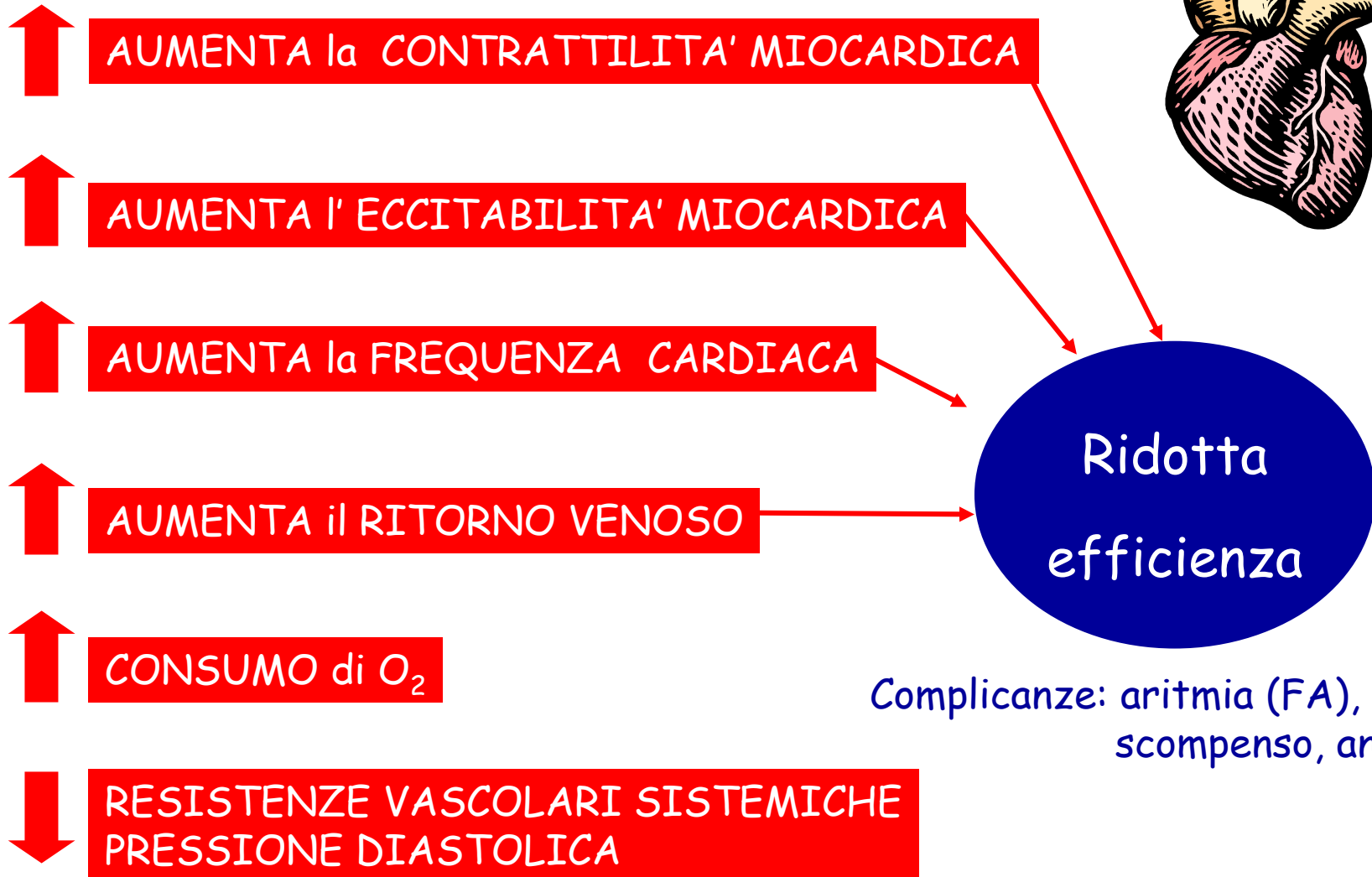
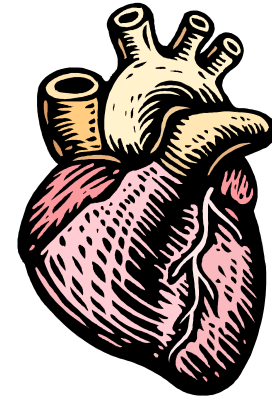
AUMENTA il RITORNO VENOSO



Migliore  
efficienza

# Effetti sul sistema cardiovascolare

**IN CONDIZIONI DI IPERTIROIDISMO**



# Effetti sul sistema cardiovascolare

**IN CONDIZIONI DI IPOTIROIDISMO**



**CONTRATTILITA' MIOCARDICA**



**ECCITABILITA' MIOCARDICA**



**FREQUENZA CARDIACA**



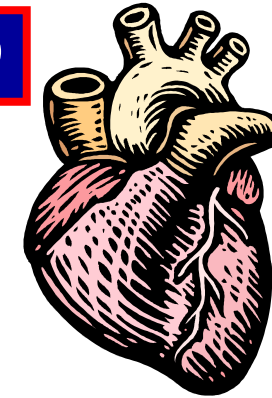
**PORTATA CARDIACA**



**CONSUMO di O<sub>2</sub>**



**RESISTENZE VASCOLARI SISTEMICHE  
PRESSIONE DIASTOLICA**



**Ridotta  
efficienza**



## Altri effetti

### Gli ormoni tiroidei

- ❖ aumentano la motilità intestinale
- ❖ favoriscono l'assorbimento della vit B12 e del ferro
- ❖ aumentano la sintesi di eritropoietina
- ❖ aumentano il flusso renale e la filtrazione glomerulare
- ❖ regolano il trofismo della cute e degli annessi
- ❖ stimolano la produzione endogena di altri ormoni (GH) ed hanno un ruolo permissivo sulle funzioni riproduttive

# Funzionamento dell'asse in condizioni critiche

Digiuno: i livelli di T3 calano progressivamente ed aumentano quelli di rT3, mentre rimangono invariati a lungo i livelli di T4 e di TSH

Questo avviene perché una minore quantità di T4 è trasportata nei tessuti periferici

→ si produce meno T3

→ rimangono più T4 e rT3 in circolo, perché ne diminuisce la clearance

Tali alterazioni vengono ripristinate a valori normali dall' introduzione di anche piccole quantità (200 Kcal) di carboidrati (ma non di proteine né di lipidi).

Il calo dei livelli di T3 inducono un calo del consumo di ossigeno e della frequenza cardiaca.

# Funzionamento dell'asse in condizioni critiche

Condizioni patologiche: si verificano modificazioni simili a quelle del digiuno, ma più profonde, a seconda della gravità della patologia.

⇒ ↑ rT3; ↓ T3

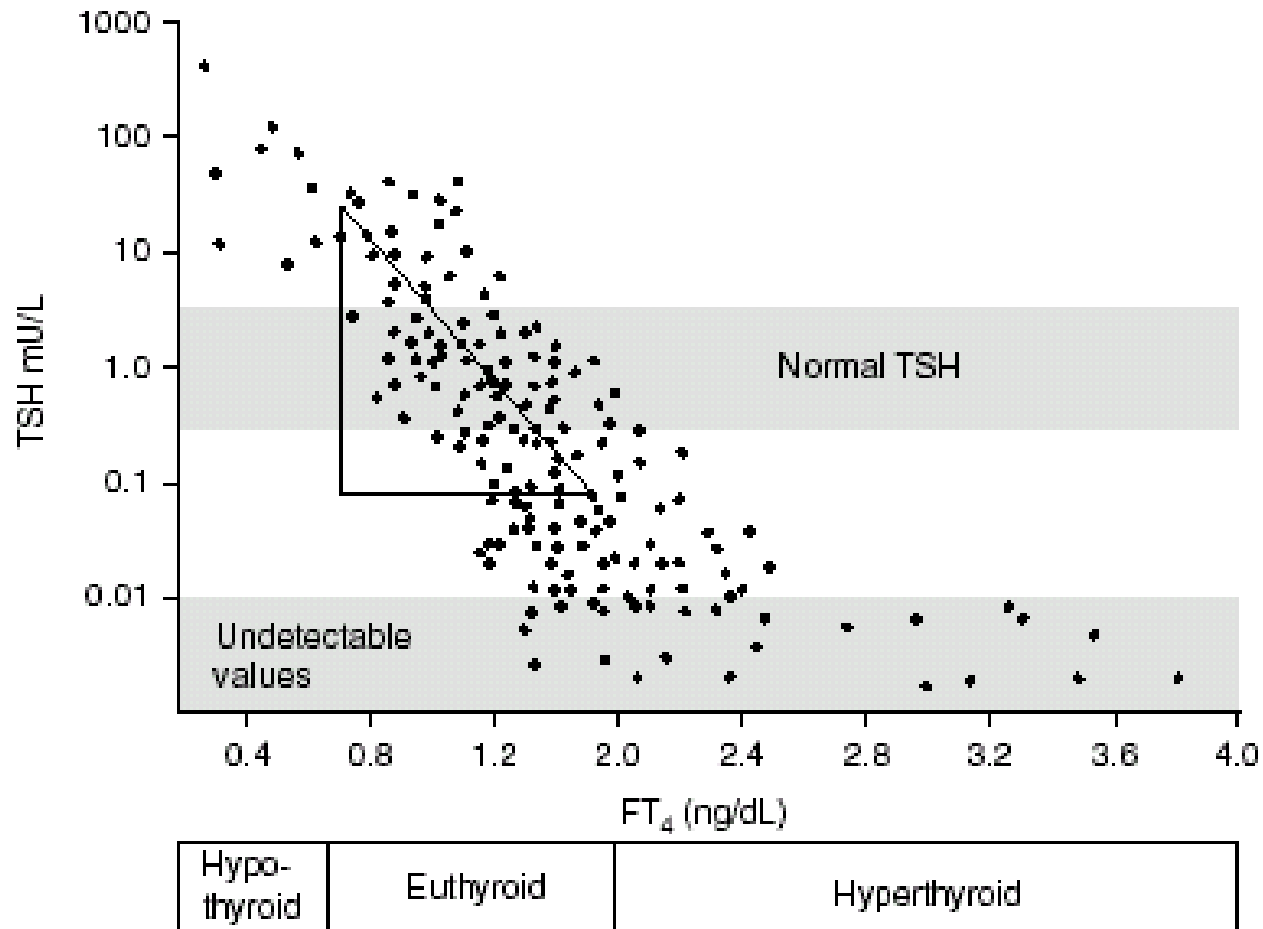
	ORMONI TIROIDEI COINVOLTI			
gravità della patologia	FT4	FT3	rT3	TSH
Lieve	normale	Ridotto del 50%	Aumentato di 2 v	Normale
Moderata	Aumentato	Ridotto del 90%	Aumentato di 7 v	Normale
grave	Ridotto	Non rilevabile	variabile	Ridotto

# Funzionamento dell'asse in corso di esercizio fisico

La funzione tiroidea non è molto influenzata dall'attività fisica, ma risente moltissimo dello stato nutrizionale

Si può osservare un transitorio aumento dei livelli plasmatici di FT4, dovuto allo spiazzamento del T4 legato alla TBG da parte degli acidi grassi liberi, la cui concentrazione aumenta all'inizio dell'esercizio.

# CONSEGUENZE DI PATOLOGIE DELL'ASSE SULLA PERFORMANCE



# GOZZO

## AUMENTO DI VOLUME DELLA GHIANDOLA TIROIDEA

Può essere DIFFUSO (la ghiandola aumenta globalmente di volume)  
o NODULARE (compaiono uno o più noduli aumentati di volume  
nel contesto della tiroide)

Può essere EUTIROIDEO (la ghiandola funziona normalmente)  
o TOSSICO (la ghiandola produce TROPPI ormoni tiroidei)  
o associarsi ad una condizione di IPOTIROIDISMO (scarsa  
produzione di ormoni tiroidei)

# IPERTIROIDISMO

## ECCESSIVI LIVELLI CIRCOLANTI DI ORMONI TIROIDEI

### IPERPRODUZIONE DI ORMONI TIROIDEI

- *Malattia di Graves*
- *Gozzo tossico multinodulare*
- *Adenoma tossico*
- *Indotto da un carico di IODIO*
- *Tumore trofoblastico*
- *Elevata secrezione di TSH*

# IPERTIROIDISMO

## ECCESSIVI LIVELLI CIRCOLANTI DI ORMONI TIROIDEI

### NON ASSOCIATO AD IPERFUNZIONE TIROIDEA

- Tireotossicosi fattizia
- Tiroidite Subacuta
- Tiroidite con tireotossicosi transitoria
- Tessuto tiroideo ectopico (struma ovarii,carinoma tiroideo metastatico funzionante)



# IPERTIROIDISMO

ECCESSIVI LIVELLI CIRCOLANTI DI ORMONI TIROIDEI

## Quadro clinico

- Nervosismo
- Tachicardia
- Iperidrosi
- Gozzo
- Ipersensibilità al calore
- Tremori
- Affaticabilità
- Perdita di peso
- Segni oculari
- Dispnea
- Splenomegalia
- Edemi declivi
- Diarrea
- Aumento dell'appetito

# IPERTIROIDISMO

ECCESSIVI LIVELLI CIRCOLANTI DI ORMONI TIROIDEI



# IPERTIROIDISMO

ECCESSIVI LIVELLI CIRCOLANTI DI ORMONI TIROIDEI

## MIOPATIA

### Quadro clinico

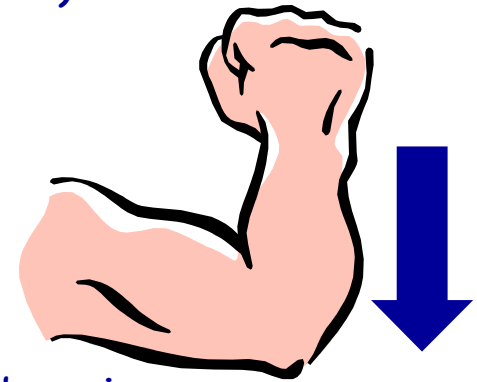
- Effetti sul muscolo (soprattutto a livello prossimale):

Il muscolo è debole e facilmente affaticabile.

È atrofico e infiltrato da adipociti e linfociti.

Vi sono anomalie dei mitocondri.

L' elettromiografia registra potenziali d'azione più brevi.



# IPERTIROIDISMO

ECCESSIVI LIVELLI CIRCOLANTI DI ORMONI TIROIDEI

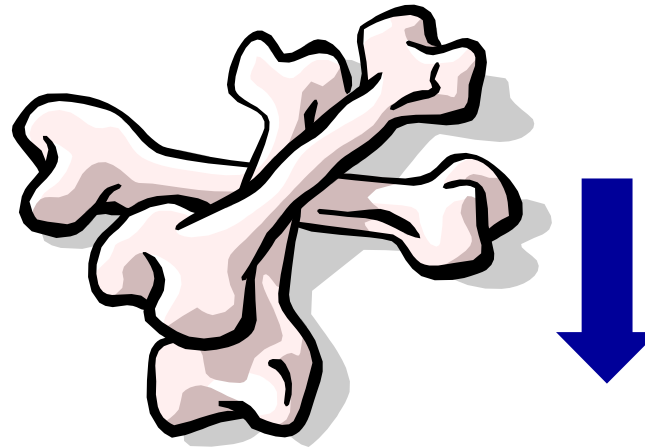
## Quadro clinico

- Effetti sull'osso:

Aumenta l'escrezione di calcio e fosforo

Demineralizzazione ossea

Fratture (talvolta)



# IPERTIROIDISMO

ECCESSIVI LIVELLI CIRCOLANTI DI ORMONI TIROIDEI

## Quadro clinico

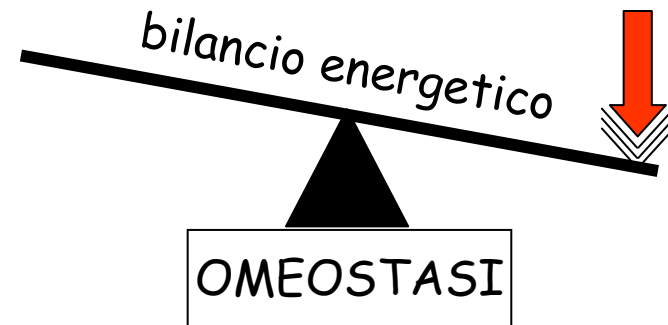
- Effetti sul metabolismo:

Aumento del metabolismo basale

Aumento dell'appetito

Intolleranza al calore

Talvolta lieve aumento della temperatura corporea



## IPERTIROIDISMO

### ECCESSIVI LIVELLI CIRCOLANTI DI ORMONI TIROIDEI

#### Effetti sul metabolismo:

Aumentano la sintesi ma soprattutto la degradazione delle **proteine**

Diminuiscono le proteine tissutali

Il bilancio azotato diviene negativo

con calo di peso, perdita di tessuto muscolare, debolezza

Aumentano la sintesi ma soprattutto la degradazione dei **trigliceridi**

e del **colesterolo**

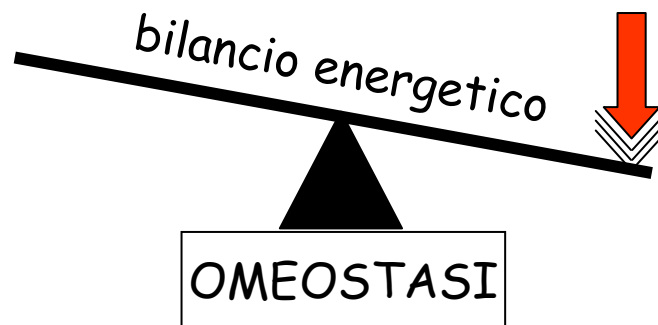
Diminuiscono i livelli plasmatici di colesterolo ed aumentano quelli dei

trigliceridi

## IPERTIROIDISMO

ECCESSIVI LIVELLI CIRCOLANTI DI ORMONI TIROIDEI

È una condizione di spiccato catabolismo  
Si associa ad una ridotta tolleranza dello sforzo



# IPOTIROIDISMO

## BASSI LIVELLI CIRCOLANTI DI ORMONI TIROIDEI

### QUADRI

1. Ipotiroidismo con compensatorio aumento di volume della tiroide (gozzo) per transitorio o progressivo difetto nella biosintesi di ormoni tiroidei
2. Perdita permanente o atrofia del tessuto tiroideo
3. Ipotiroidismo transitorio
4. Ipotiroidismo centrale da insufficiente stimolazione della tiroide per deficit ipotalamico o ipofisario
5. Resistenza agli ormoni tiroidei



# IPOTIROIDISMO

## BASSI LIVELLI CIRCOLANTI DI ORMONI TIROIDEI

### **IPOTIROIDISMO PRIMARIO CON GOZZO**

#### Acquisito

- tiroidite autoimmune
- deficit di IODIO o composti gozzigeni
- farmaci che bloccano la sintesi di ormoni tiroidei

#### Congenito

- difetti nel trasporto o nell'organificazione dello IODIO o nelle deiodinasi
- difetti della sintesi della tireoglobulina

# IPOTIROIDISMO

## BASSI LIVELLI CIRCOLANTI DI ORMONI TIROIDEI

### **IPOTIROIDISMO PRIMARIO CON TIROIDE "ATROFICA"**

#### Acquisito

- tiroidite autoimmune
- irradiazione della tiroide

#### Congenito

- agenesia o displasia tiroidea
- difetti del recettore del TSH

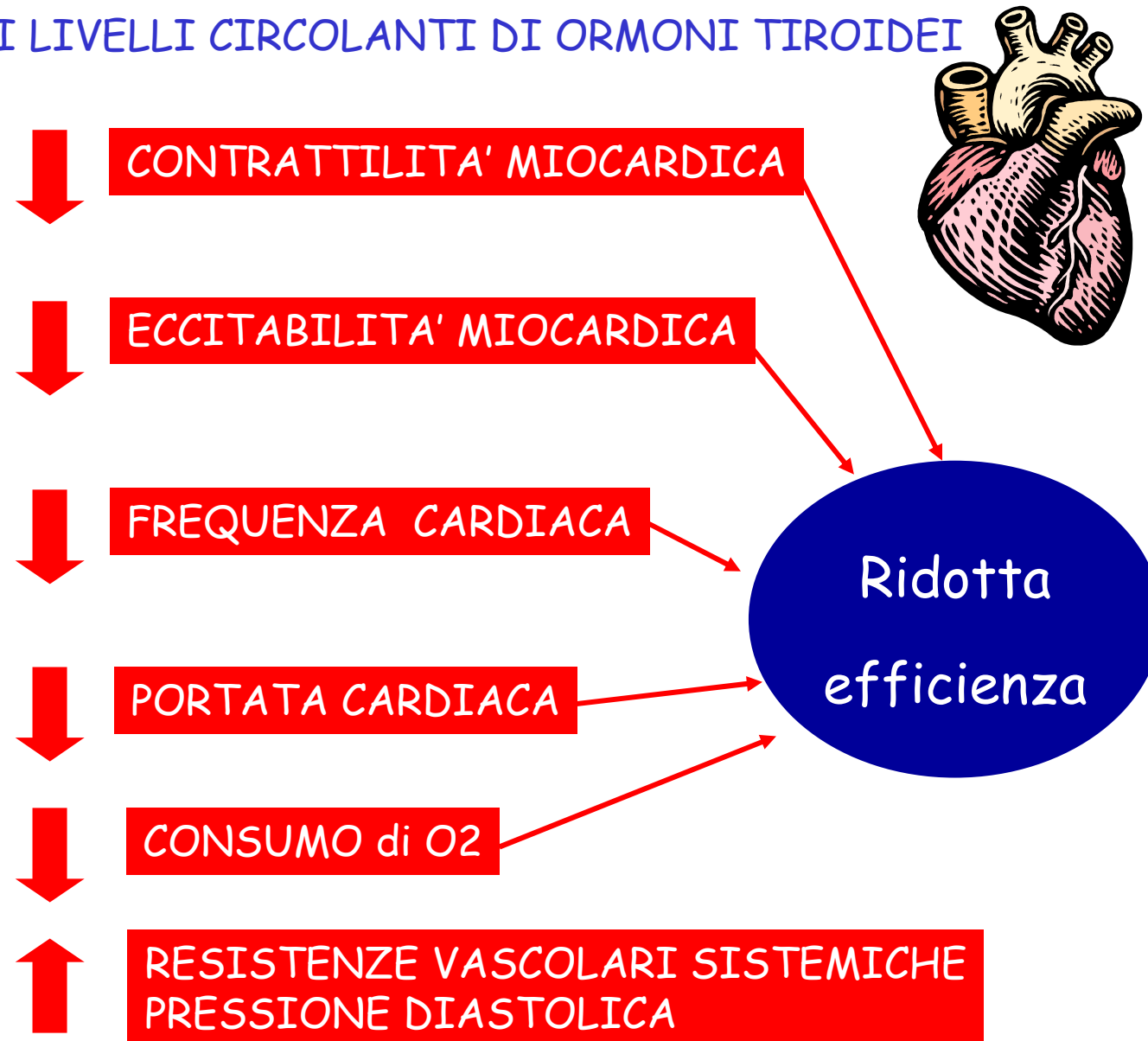
### **IPOTIROIDISMO CENTRALE**

Ad origine ipofisaria (secondario)

Ad origine ipotalamica (terziario)

# IPOTIROIDISMO

BASSI LIVELLI CIRCOLANTI DI ORMONI TIROIDEI



# IPOTIROIDISMO

BASSI LIVELLI CIRCOLANTI DI ORMONI TIROIDEI

## Quadro clinico

- Effetti sul Sistema Nervoso Centrale:

nella vita fetale = grave ritardo mentale

nella vita adulta = rallentamento generale delle funzioni corticali

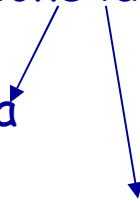
- Effetti sulla cute:

accumulo di acido ialuronico

→ alterazione della composizione del derma → ritenzione idrica

induzione di edema

aumento di peso



# IPOTIROIDISMO

BASSI LIVELLI CIRCOLANTI DI ORMONI TIROIDEI

MIOPATIA

## Quadro clinico

- Effetti sul muscolo:

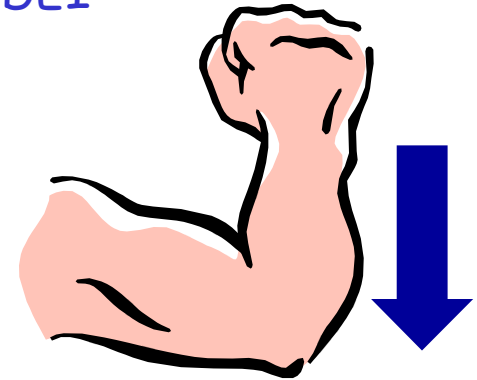
Il muscolo è rigido e dolente, soprattutto alle basse temperature.

Il movimento è lento per un rallentamento dei tempi di contrazione

La massa muscolare è ridotta, ma può aumentare a causa del mixedema.

L'elettromiografia può evidenziare alterazioni dei potenziali d'azione

Le fibre muscolari (prevalgono le tipo I) sono rigonfie, prive della normale striatura, con depositi di mucina.



# IPOTIROIDISMO

BASSI LIVELLI CIRCOLANTI DI ORMONI TIROIDEI

## Quadro clinico

- Effetti sul metabolismo:

Si riducono il metabolismo energetico e la produzione di calore

- il metabolismo basale si riduce
- l'appetito cala
- c'è intolleranza alle basse temperature
- la temperatura corporea può calare lievemente

## IPOTIROIDISMO

### BASSI LIVELLI CIRCOLANTI DI ORMONI TIROIDEI

#### Effetti sul metabolismo:

Calano la sintesi e la degradazione delle **proteine**

Il bilancio azotato è lievemente positivo

Calano la sintesi e la degradazione dei **trigliceridi** e del **colesterolo**

Aumentano i livelli plasmatici di colesterolo e calano quelli degli acidi

grassi liberi = **profilo aterogeno**

## IPOTIROIDISMO

BASSI LIVELLI CIRCOLANTI DI ORMONI TIROIDEI

Si associa ad una ridotta tolleranza dello sforzo