

Fiziologia glandelor endocrine

Curs 1

Hipotalamusul endocrin

Hormonii hipofizari

1. Hipotalamusul endocrin

- Hipotalamusul este o zonă integrativă importantă pentru funcția endocrină, metabolică, vegetativă și comportamentală:

**Hipotalamus $\Rightarrow$ procesarea informațiilor
 $\Rightarrow$ optimizarea răspunsului**

↑↑ Nervos +
umoral

Stimuli variați

↓↓ Nervos +
umoral

Organe țintă

↙ ↘

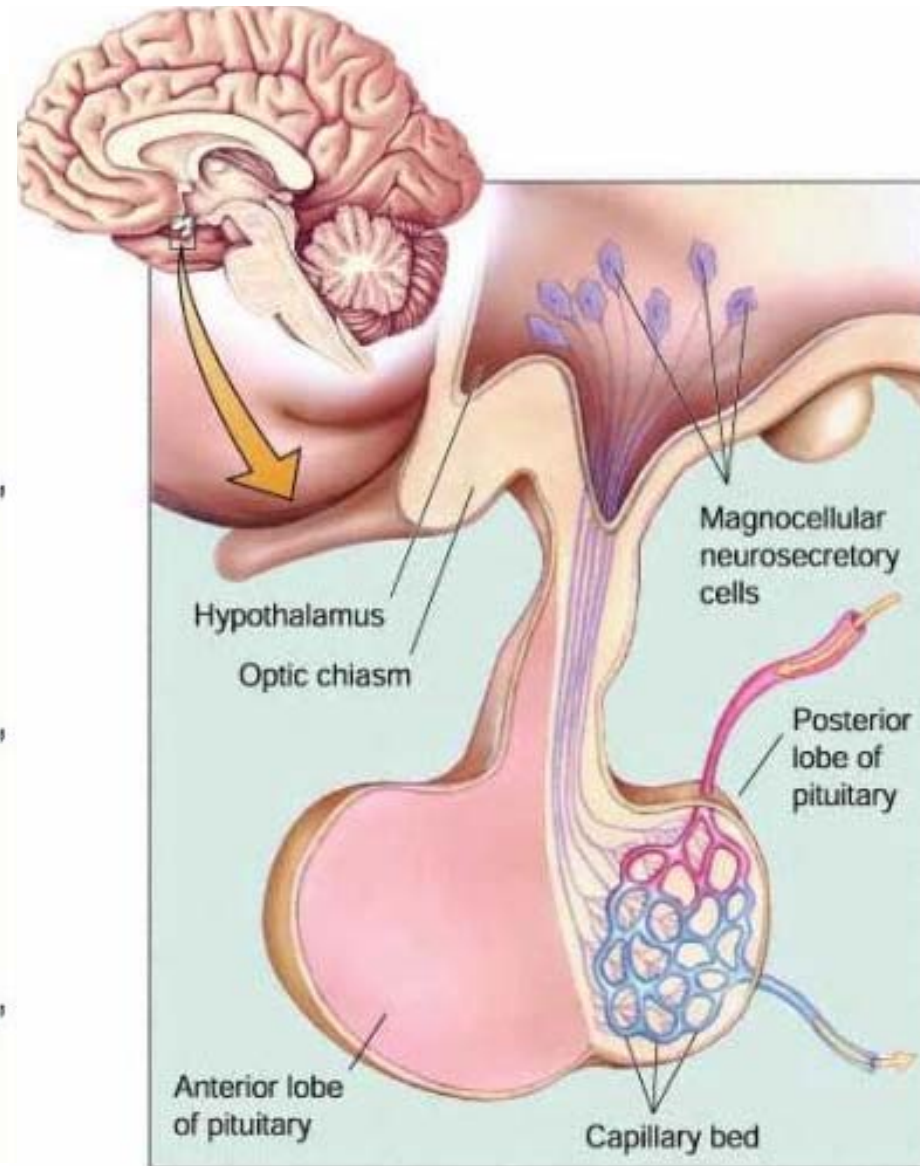
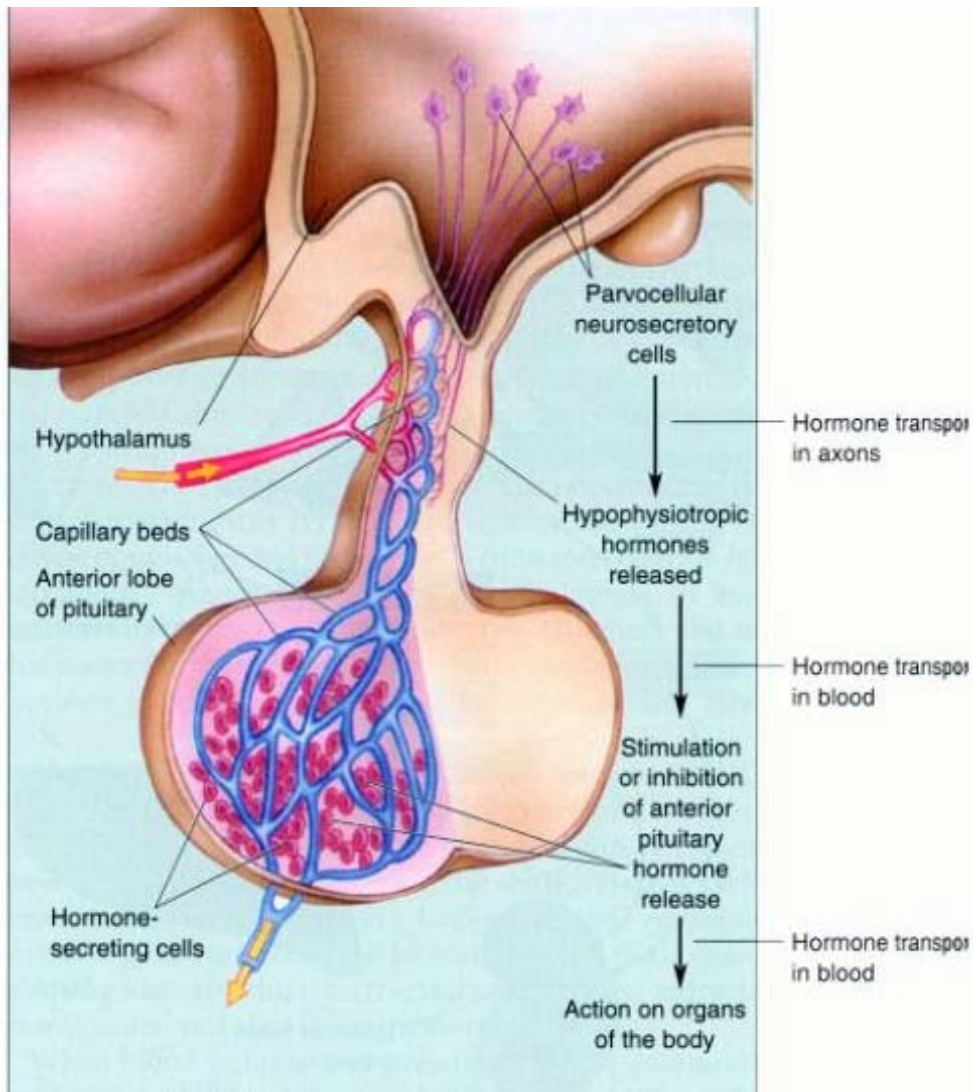
Nervoși **Compuși plasmatici**

- Stres, Emoții
- Olfactivi, Vizuali
- $\Delta t^{\circ}\text{C}$

Axul hipotalamo-hipofizar

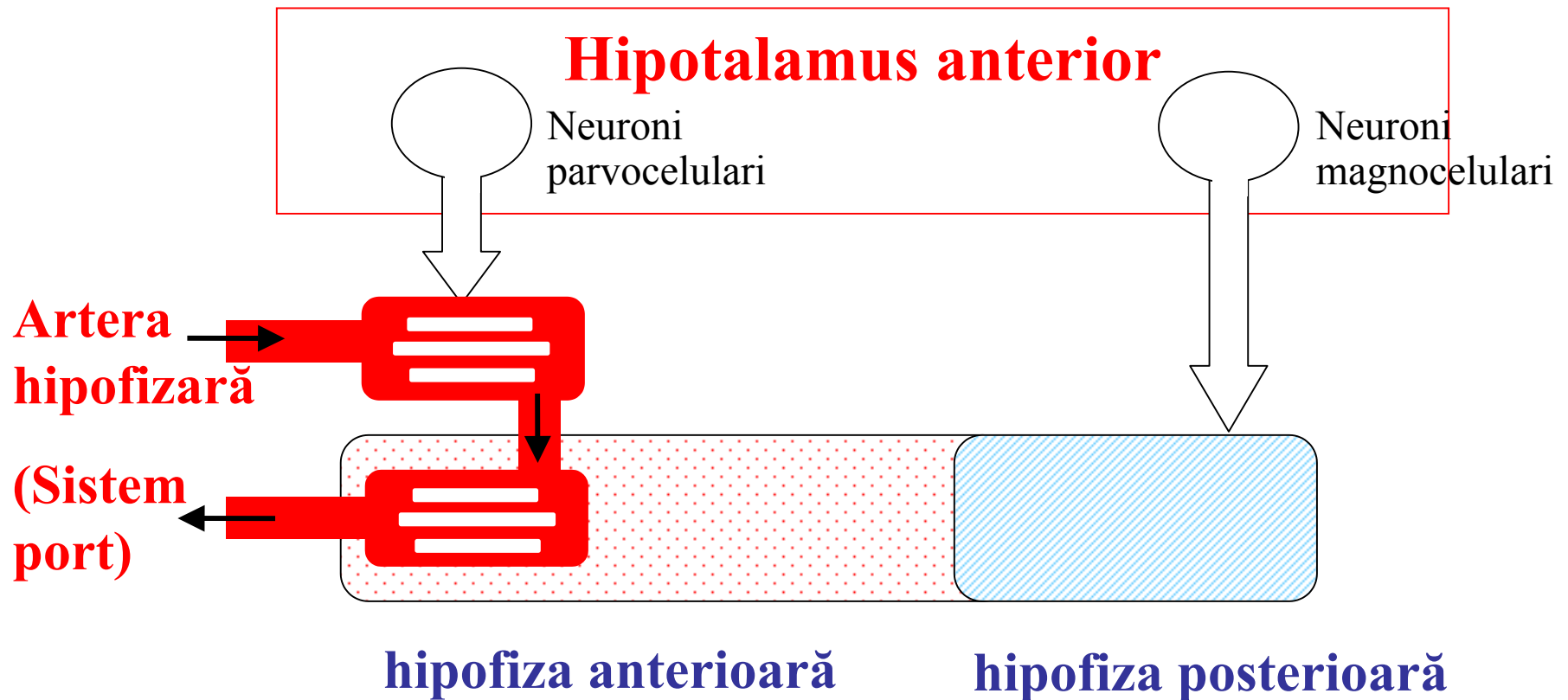
Conexiunea cu hipofiza anterioară

Conexiunea cu hipofiza posterioară

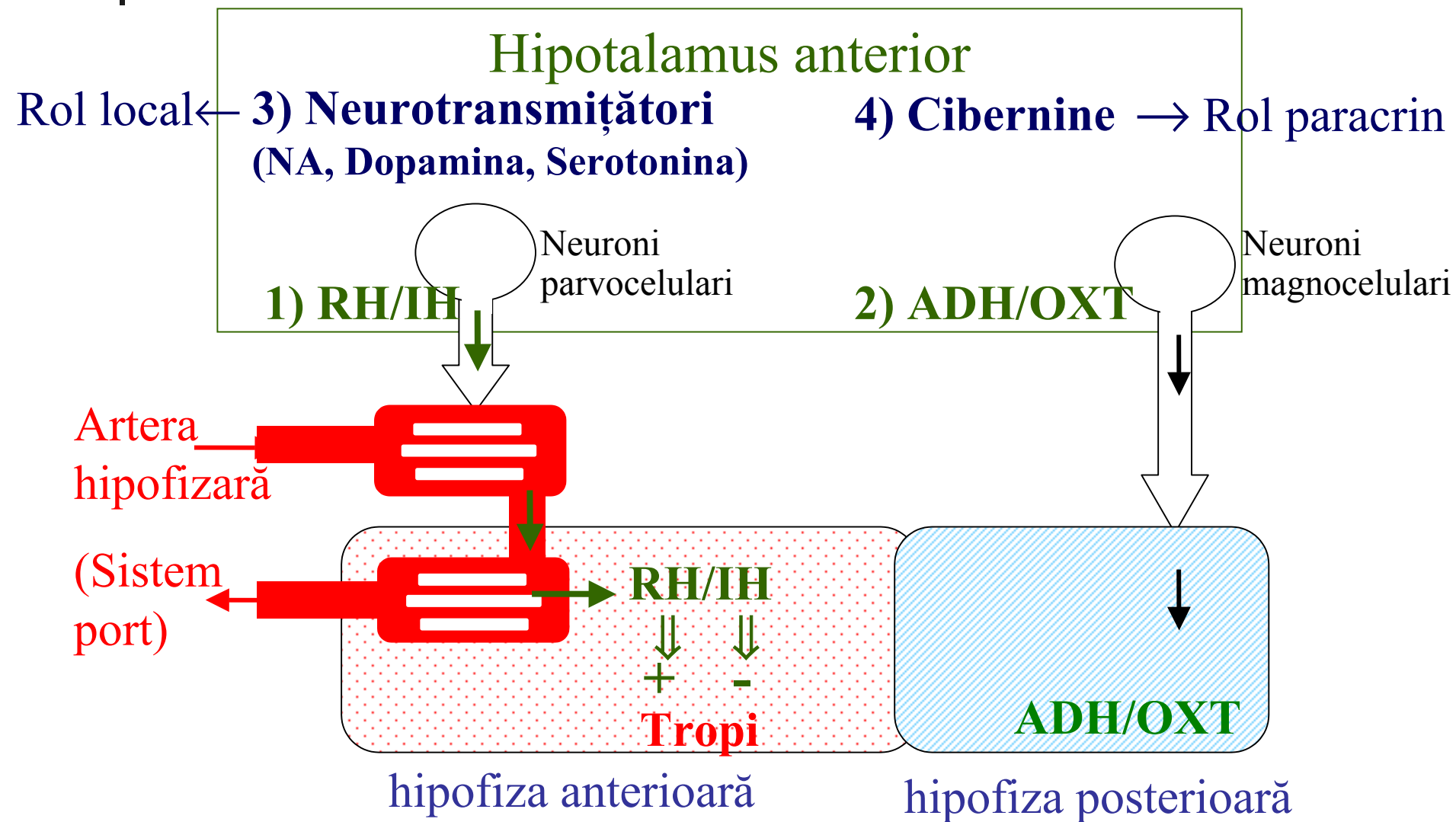


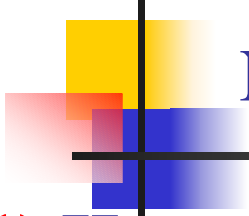
Axul hipotalamo-hipofizar = conexiune importantă:

- cu hipofiza anterioară: neuro-sanguină (sistem port)
- cu hipofiza posterioară: nervoasă (tract hipotalamo-hipofizar)



Tipurile de neurohormoni hipotalamici:





Neurosecrețiile hipotalamice sunt de 4 tipuri:

1) Hormoni eliberatori (RH - liberine) și inhibitori (IH - statine)

- **structură:** polipeptide
- **rol:** controlează activitatea secretorie a adenohipofizei:
 - ✓ **Liberinele (RH)** $\Rightarrow$ $\uparrow$ secreția h. adenohipofizari
 - ✓ **Statinele (IH)** $\Rightarrow$ $\downarrow$ secreția h. adenohipofizari
- **tipuri:-** TRH - tireoliberina,
 - CRH - corticoliberina,
 - LRH (GnRH) - gonadoliberina,
 - GRH – somatoliberina + GIH - somatostatina,
 - PIH (hormonul inhibitor al prolactinei) = DOPA

Neurosecrețiile hipotalamice

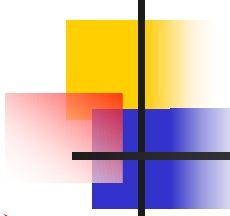
➤ **Sintează:** în corpii neuronilor parvocelulari din hipotalamusul anterior $\Rightarrow$ RH/IH

➤ **Transport:** { inițial prin axonii neuronilor
ulterior prin sistemul port hipofizar (dublă capilarizare) $\Rightarrow$ asigură trecerea RH/IH în sânge și apoi din sânge în adenohipofiză

➤ **Acțiune:** la nivelul structurilor adenohipofizei



efect reglator (stimulator sau inhibitor pe secreția de hormoni tropi adenohipofizari)

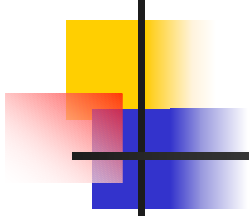


Neurosecrețiile hipotalamice

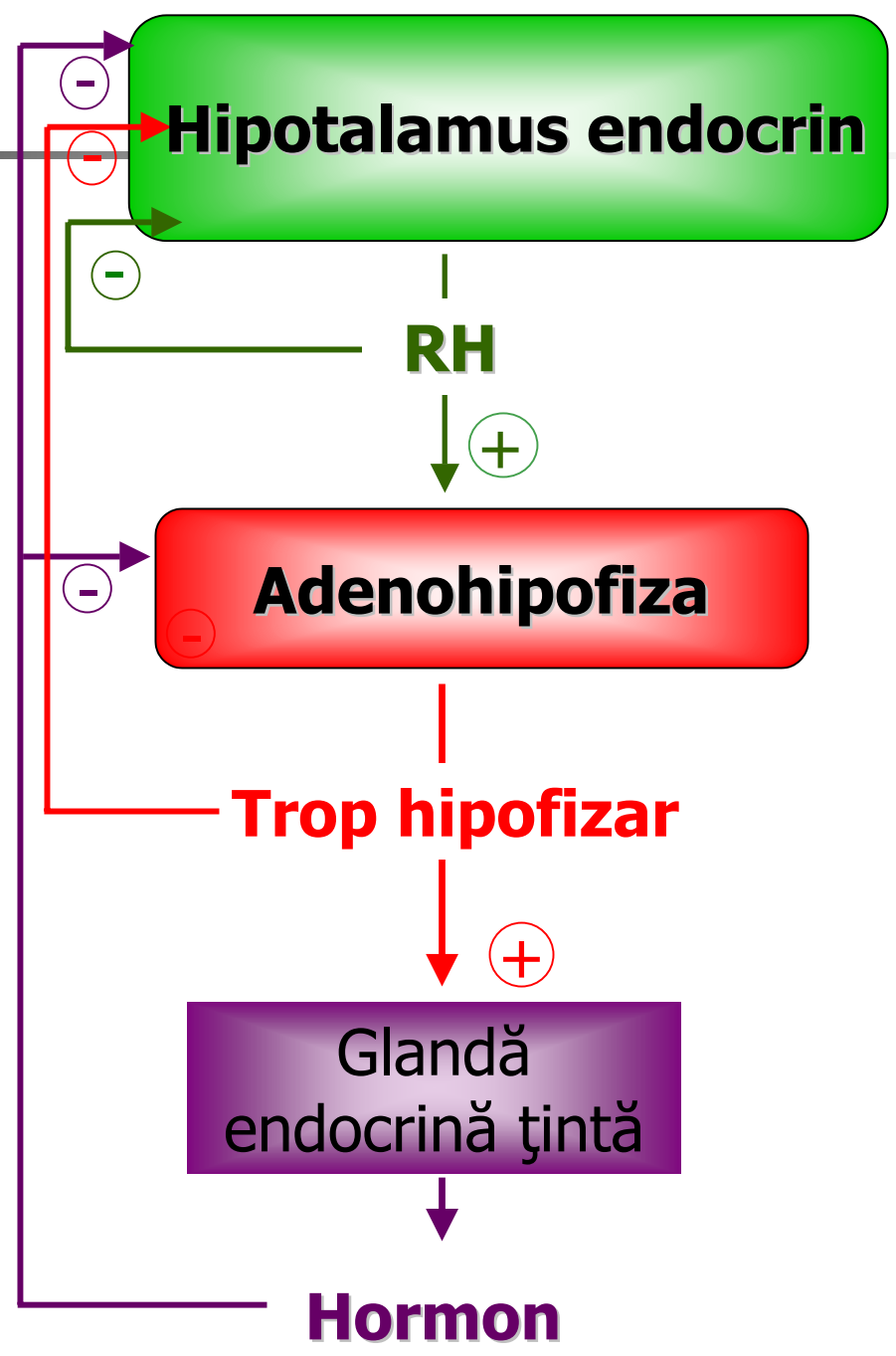
➤ Controlul secreției de RH și IH

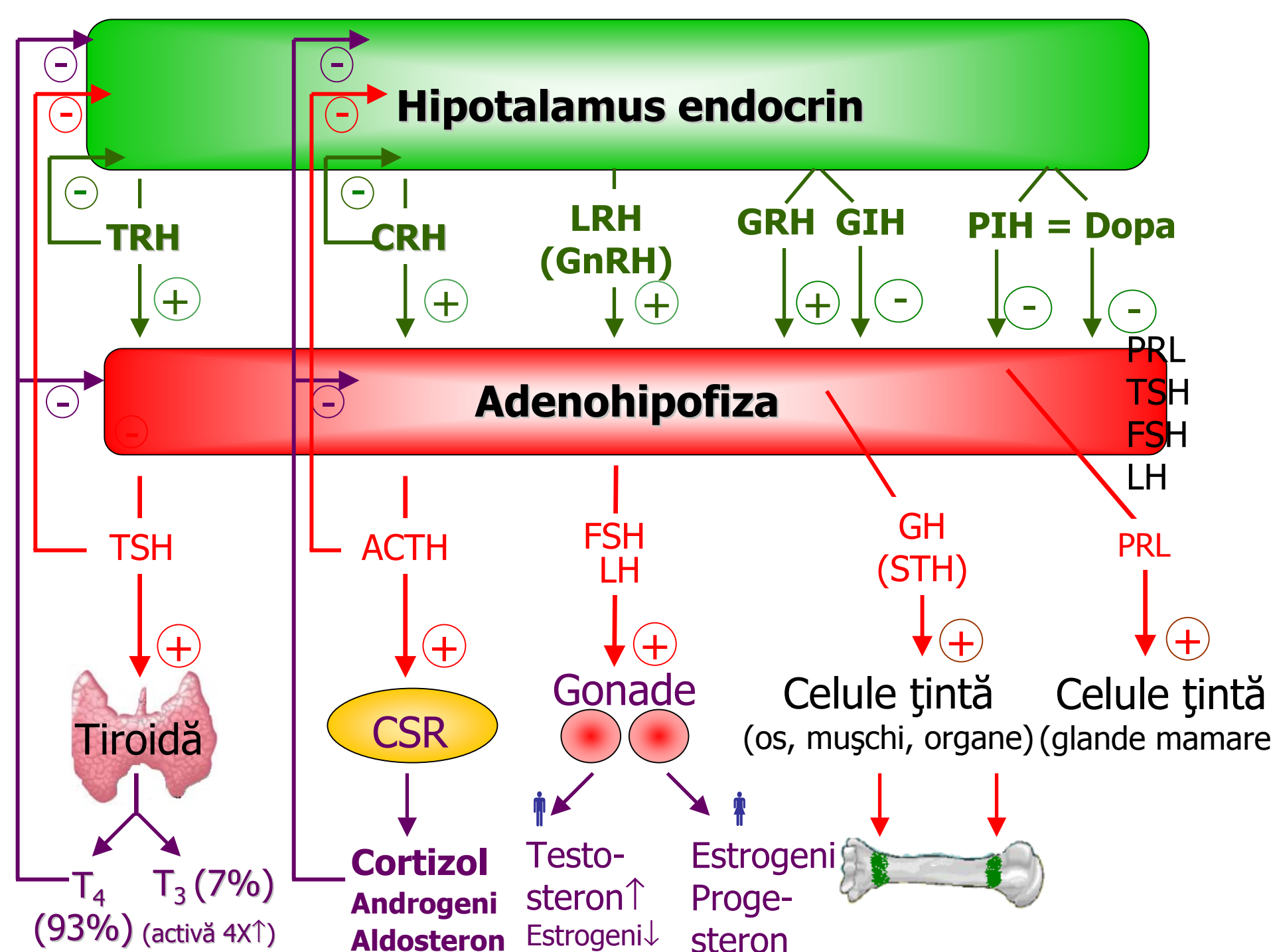
1. Mecanism nervos - predominant inhibitor
2. Tripla retroacțiune = triplul feedback (predominant inhibitor):
 - lung: $\uparrow$ hormonilor din glanda țintă $\Rightarrow \downarrow$ secreția RH și $\downarrow$ tropi hipofizari
 - scurt: $\uparrow$ hormonilor tropi hipofizari $\Rightarrow \downarrow$ secreția RH
 - ultracurt: $\uparrow$ RH $\Rightarrow \downarrow$ propria lor secreție
3. Concentrația plasmatică a unor substanțe (AA, Gl)
4. Cibernine
5. Hormonii epifizari

➤ **Patologic:** distrucția hipotalamusului induce hipofuncție adenohipofizară asociată cu creșterea concentrației de PRL.



**Tripla
retroacțiune**





Neurosecrețiile hipotalamice

2) Neurohormoni retrohipofizari (ADH și OXT)

- Sintează: hipotalamus anterior - în neuronii magnocelulari din nucleii supraoptic și paraventricular



- Transport: tractul hipotalamo-hipofizar = axonii neuronilor hipotalamici



- Depozit: hipofiza posterioară de unde sunt eliberați la nevoie

3) Neurotransmițătorii

- Sintează
 - NA → locus coeruleus
 - Dopamina → substanța neagră
 - Serotonina → nucleul rafeului
- Rol: reglarea locală a funcției neuroendocrine a hipotalamusului.

4) Ciberninele

- Sunt neuropeptide cu rol paracrin (acțiune la distanță):
- Endorfine și encefaline (opiații endogeni)
 - rol analgezic ~ opiul
 - termoreglare
 - reglarea aportului alimentar
- α și β MSH → lipoliză
- ACTH → rol în procesele de memorie și învățare

2. Hormonul de creștere (GH) (STH)

■ Polipeptid sintetizat de adenohipofiză

- GH { $\uparrow$ la copii (60 ng/ml)
 $\downarrow$ la adulți - 25% (<5ng/ml)
- ritm de eliberare circadian (max după primele 2h de somn)
- acțiune corelată cu activitatea somatomedinelor – IGF (insulin like growth factors)
- GH $\Rightarrow$ $\uparrow$ somatomedina C

Efectele somatomedinelor

$\uparrow$ sinteza proteică

$\uparrow$ sinteza de collagen

efecte metabolice asemănătoare insulinei

$\uparrow$ sintezei
IGF

GH

PRL

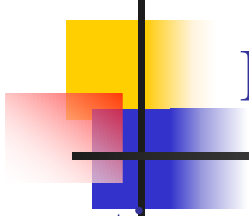
T₃

Insulina

$\downarrow$ sintezei
IGF

Cortizolul

Estrogenii



Rolurile GH

- acțiune direct pe celula țintă ($\equiv$ toate celulele), efect 1h $\rightarrow$ zile
- metabolizare hepatică, $T_{1/2}=20-30$ min

1) Rol în creșterea țesuturilor și întreținerea proceselor de reparație prin $\uparrow$ anabolismului și $\downarrow$ catabolismului

- $\uparrow$ rata diviziunii și dezvoltării celulare și tisulare
- rol puternic asupra creșterii oaselor:
 - a) la nivelul cartilajului de creștere $\Rightarrow \uparrow$ lungimea os
 - 1. formare de cartilaj nou
 - 2. transformarea cartilajului în os
 - 3. $\uparrow$ lungimea osului.
 - b) stimulează osteoblastele $\Rightarrow$ depunere de substanță osoasă $\Rightarrow \uparrow$ în grosime (în special la oasele late).

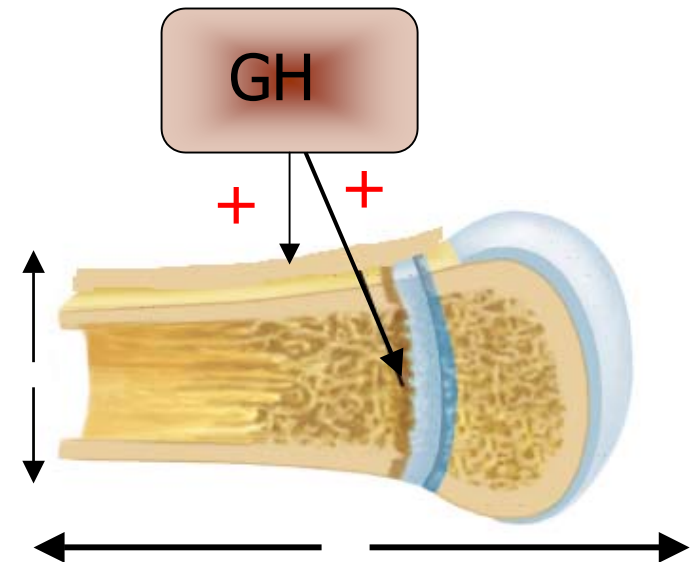
Rolurile GH

Obs: la adult, prin închiderea cartilajelor de creștere $\Rightarrow$ GH nu determină creșterea în lungime a oaselor $\Rightarrow$ excesul de GH $\Rightarrow$ $\uparrow$ grosimea oaselor.

➤ GH stimulează dezvoltarea masei musculare și a organelor interne.

➤ Patologic

- $\downarrow$ GH la copii $\Rightarrow$ nanism hipofizar cu dezvoltare psihică normală
- $\uparrow$ GH la copii $\Rightarrow$ gigantism
- $\uparrow$ GH la adulți $\Rightarrow$ acromegalie



2) Roluri metabolice

a) Metabolismul proteic

- $\uparrow$ sinteza proteică $\Rightarrow$ anabolism
- $\downarrow$ Catabolismul proteic
- $\uparrow$ rata transportului intracelular de AA pentru sinteza proteică
- În sânge: $\uparrow$ [Pr], $\downarrow$ [AA], $\downarrow$ [Ureea]

b) Metabolismul glucidic

- $\uparrow$ glicemia prin $\left\{ \begin{array}{l} \uparrow \text{Gluconeogeneza hepatică} \\ \downarrow \text{transportul intracelular al glucozei} \\ \downarrow \text{utilizarea glucozei la nivel celular} \end{array} \right.$
- $\uparrow$ insulinemia
- $\uparrow$ nivelului GH în timp $\Rightarrow$ induce insulinorezistență (reduce efectele insulinei) $\Rightarrow$ efect diabetogen $\Rightarrow$ DZ tip II

c) Metabolismul lipidic

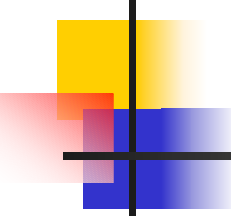
- $\uparrow$ lipoliza $\Rightarrow$ energogeneză bazată în special pe lipide cu păstrarea Pr. și glucozei: Lipide $\rightarrow$ AGL $\rightarrow$ CC
- $\uparrow$ cetogeneza hepatică
- În sânge $\downarrow$ [L], $\uparrow$ [AGL], $\uparrow$ [corpi cetonici]

d) Echilibrul hidromineral

- $\uparrow$ reabsorbția de NaCl și apă $\Rightarrow$ $\uparrow$ volemia
- $\uparrow$ reabsorbția de Ca^{2+} și fosfor $\rightarrow$ oase

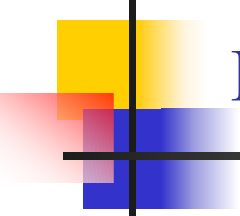
3) Alte efecte

- $\uparrow$ activitatea metabolică a ficatului
- $\uparrow$ eritropoieza
- $\uparrow$ lactogeneza



Interacțiunea GH cu alți hormoni

GH	Hormonul	Tipul interacțiunii	Funcția
	PRL	Sinergic	↑ Secreția lactată
	Testosteron	Sinergic	Creștere
	Insulină	Sinergic	Metabolism proteic
	Insulină	Antagonist	Metabolism lipidic și glucidic



Reglarea secreției de GH

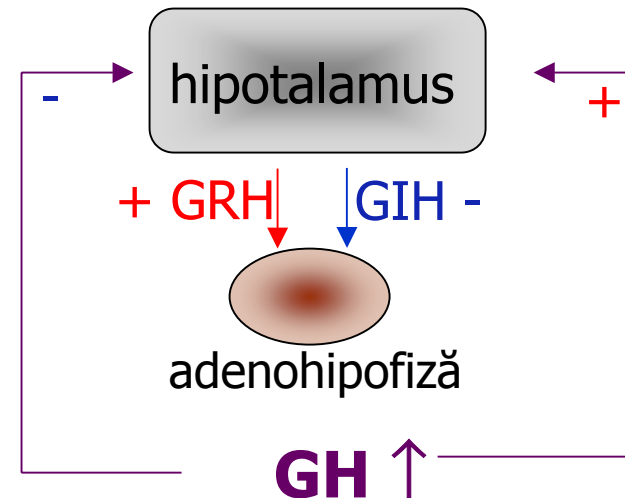
- Secreția de GH prezintă variații circadiene, cu maximul de secreție după primele 2h de somn
- Factori care cresc secreția de GH
 - 1) Stresul, emoțiile, traumele
 - 2) ↑ efortului (pt. protecția metabolizării proteinelor)
 - 3) ↓[Glicemiei] (rol major în faza acută)
 - 4) ↓[Proteinemiei] - în înfometare (rol important în faza cronică pentru protecția metabolizării proteinelor)
 - 5) ↓[AGL]
 - 6) Neuromediatorii hipotalamici (NA, Dopamina, Serotonina) - ca răspuns la stress sau emoții

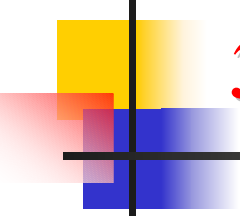
Reglarea secreției de GH

7) Prin intermediul altor hormoni

Secreția de GH	
Stimulare	Inhibiție
T_3	Progesteron
Estrogeni	Cortizol
ACTH	somatomedine
Catecolamine	

8) Axul hipotalamohipofizar: dublu control prin sinteza de GRH și GIH și mecanism de feed back:





3. Prolactina (PRL)

- = polipeptid secretat de hipofiza anterioară
- [PRL]
 - Normal = ↓
 - În timpul sarcinii ↑↑↑ , după naștere ↓↓↓ (în 15 zile)
 - În perioada alăptării: ↑ intermitent (pentru 1 oră), stimulată de supt
- Are un ritm circadian: maximă în primele ore de somn
- Corelată cu ciclul menstrual, PRL_{max} când LH_{max}
- Metabolizare hepatică, $T_{1/2}=20-30$ min.



Rolul PRL: acționează direct pe țesuturile țintă

1) **Mamotrop**: dezvoltarea glandei mamare

➤ începe la pubertate, stimulată de estrogeni (ciclul lunar)

2) **Lactotrop: lactogeneza** - proces complex:

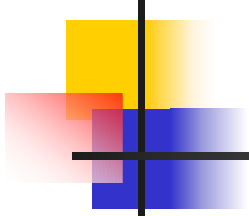
➤ Dezvoltarea sânilor pentru secreția lactată, dependent de

- Estrogeni → dezvoltarea sistemului ductal
- Progesteron → dezvoltă lobulii și sistemul alveolar
- Acești hormoni inhibă secreția lactată

➤ Secreția lactată: dependentă de PRL

- primele zile: colostrul = proteine, lactoză dar fără lipide
- apoi, prin ↓↓ Estrogeni și Progesteron ⇒ ↑↑ lactația (pt >1 an)

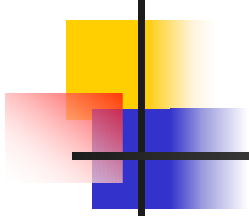
➤ Conținutul de AA, zaharide, lipide, Ca^{2+} din lapte - dependent de GH, insulină, cortizol, PTH



3) Rol metabolic: PRL $\approx$ GH (prin somatomedine)

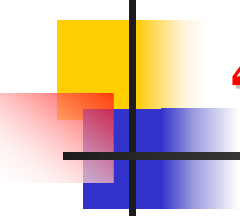
■ Reglarea secreției PRL:

- Control hipotalamic: mecanismul principal este inhibitor:
 - Hipotalamus $\rightarrow$ PIH (dopamina) $\rightarrow$ inhibă hipofiza anterioară $\rightarrow \downarrow$ PRL
- Stimularea PRL – prin mecanism neurogen:
 - Stimuli (supt, mulgerea sânilor, activ. sexuală, stres)
 $\Rightarrow$ impulsuri senzoriale transmise prin nervi somatici
 $\Rightarrow$ măduva spinării $\Rightarrow$ hipotalamus $\Rightarrow \uparrow$ PRL, $\uparrow$ OXT
- Alți hormoni: estrogeni $\rightarrow \oplus$ PRL, progesteron $\rightarrow \downarrow$ PRL



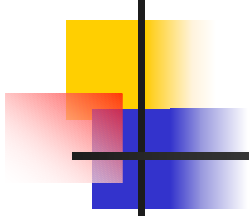
■ Patologic:

- $\uparrow \text{PRL} \Rightarrow$ galactoree
- $\uparrow\uparrow\uparrow \text{PRL}$ (tumori hipofizare)
 - Ginecomastie
 - Feedback negativ hipotalamic $\Rightarrow \downarrow \text{LRH} \Rightarrow \downarrow \text{FSH} + \downarrow \text{LH} \Rightarrow \downarrow$ funcția gonadică



4. ADH – rol și reglare

- ADH (vasopresina) = hormon polipeptidic (9 AA)
 - Sinteza: hipotalamus anterior (nucleii supraoptici și paraventriculari)
 - Transport: prin axonii neuronilor (transport axonal) → tractul hipotalamo-hipofizar
 - Stocare: hipofiza posterioară (neurohipofiza)
- Rol:
 1. ADH acționează direct pe celulele țintă:
 - Renal: pe ultima porțiune tubulară (TCD terminal și TC)
 - reabsorbția facultativă a apei (8-14 % FG),
 - secundar reabsorbția Na^+ și Cl^- ,
 - favorizează reabs. ureei ($\uparrow$ reabs. apei $\rightarrow \uparrow[\text{uree}]_{\text{tubular}}$)
 - **rol principal în concentrarea și diluarea urinei.**

- 
- $\uparrow$ ADH $\Rightarrow$ $\uparrow$ reabsorbția apei $\Rightarrow$
 - $\downarrow$ diureza (0,5 l/zi) + $\uparrow$ osmolaritate (1200 mOsm/l)
 - $\uparrow$ volemia
 - $\downarrow$ ADH $\Rightarrow$ $\downarrow$ reabs. apei $\Rightarrow$
 - $\uparrow$ diureza (20 l/zi) + $\downarrow$ osmolaritate (50 mOsm/l)
 - $\downarrow$ volemia

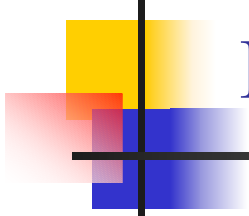
2. $\uparrow\uparrow$ ADH (vasopresina) $\Rightarrow$ VC $\Rightarrow$ $\uparrow$ TA

3. $\uparrow$ absorbția intestinală a apei

4. $\uparrow$ hidratarea celulară

5. $\downarrow$ perspirația (pierderea apei prin respirație, piele)

- ADH și aldosteronul = hormoni adaptării la cald $\Rightarrow$ persoanele adaptate prezintă $\uparrow$ vol. perspirației, $\downarrow\downarrow$ pierderii NaCl



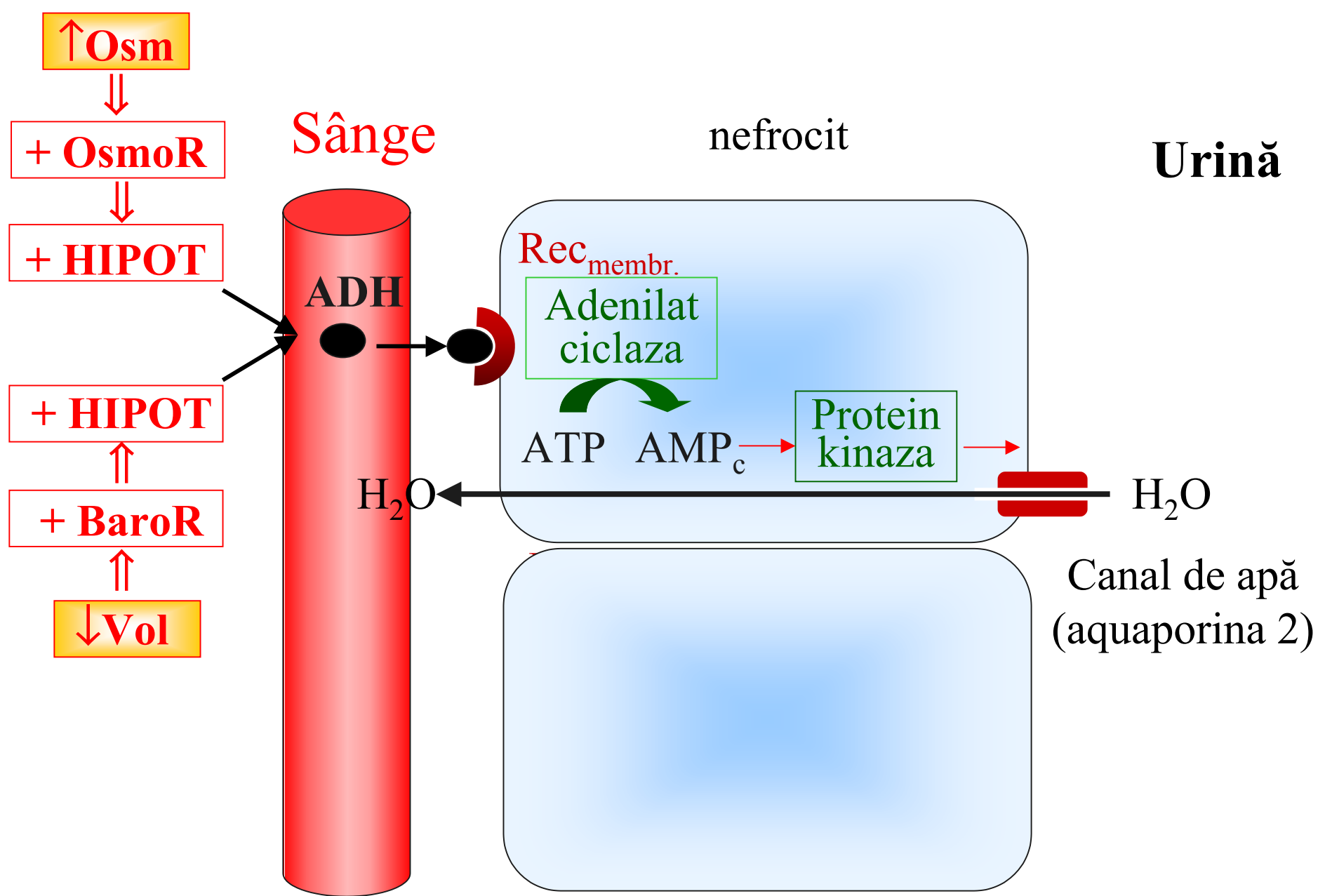
Reglarea secreției de ADH

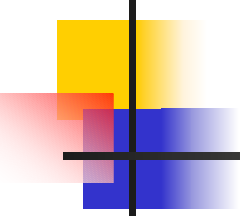
1. **Modificări ale osmolarității** → osmoreceptori (cu ↑↑sensibilitate - 1%) → din hipotalamus și peretele anteroventral al ventr. III (organum vasculosum)

➤ Osmolaritatea ($VN = 300 \pm 20$ mOsm/l):

- $\uparrow$ osm $\Rightarrow$ ratatinarea osmoreceptorilor $\Rightarrow$ stimul pentru $\uparrow$ ADH $\Rightarrow$ $\uparrow$ reabs. apei $\Rightarrow$ osmolaritatea $\downarrow$
- $\downarrow$ osm $\Rightarrow$ crește volumul osmoreceptorilor $\Rightarrow$ $\downarrow$ stimul pentru ADH $\Rightarrow$ $\downarrow$ reabs. apei $\Rightarrow$ osmolaritatea $\uparrow$

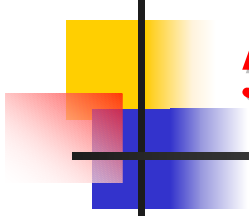
2. **Modificări ale volemiei** → baroreceptori (cu sensibilitate mai $\downarrow$ - 5%) din sistemul cardiovascular (Volemia = 5 l)



- 
- $\downarrow$ volemiei $\Rightarrow \oplus$ barorec. de înaltă presiune (sinus carotidian și crosa aortică) $\Rightarrow \uparrow$ ADH $\Rightarrow \uparrow$ reabs. Apei + $\downarrow$ diurezei $\Rightarrow \uparrow$ volemia
 - $\uparrow$ volemiei $\Rightarrow \oplus$ barorec. de joasă presiune (atrii și circ. pulmonară) $\Rightarrow$ aferență n. X $\Rightarrow$ HIPOT $\Rightarrow \downarrow$ ADH $\Rightarrow \downarrow$ reabs. Apei + $\uparrow$ diurezei $\Rightarrow \downarrow$ volemia

■ Alte mecanisme:

- $t^{\circ}\text{C}$: $\uparrow t^{\circ}\text{C} \Rightarrow \uparrow$ ADH $\Rightarrow \downarrow$ diureza
 $\downarrow t^{\circ}\text{C} \Rightarrow \downarrow$ ADH $\Rightarrow \uparrow$ diureza
- Ag II $\Rightarrow \uparrow$ ADH
- Nicotina $\Rightarrow \uparrow$ ADH
- Etanol $\Rightarrow \downarrow$ ADH $\Rightarrow \uparrow$ diureza
- Stress, durere, somn $\Rightarrow \uparrow$ ADH



5. Oxitocina (OXT)

■ OXT = structură polipeptidică

- Sinteza: hipotalamusul anterior, nucleii supraoptici și paraventriculari
- Transport: prin axonii neuronilor (transport axonal) - tractul hipotalamo-hipofizar (tract neuronal)
- Stocare: hipofiza posterioară (cu ADH)

■ Rol:

- 1) Rolul principal: contracția musculaturii uterine - în special în sarcină → foarte important în timpul travaliului → ↑↑↑ contracțiile uterine → nașterea copilului.

Efectul OXT în timpul travaliului se explică prin:

1. [OXT] $\uparrow\uparrow\uparrow$: prin reflex neurogen $\Rightarrow$ capul copilului dilată progresiv cervixul, ceea ce determină:
 - Neuroreflex $\Rightarrow \uparrow$ OXT (hipotalamus)
 - $\uparrow$ contracțiilor uterine $\Rightarrow \uparrow$ dilatarea cervixului $\Rightarrow$ feedback $\oplus \Rightarrow \uparrow$ contracțiilor uterine
2. $\uparrow$ nr. receptorilor pt. OXT din musculatura uterină
3. $\downarrow\downarrow$ activitatea oxitocinazei $\Rightarrow \uparrow$ efectul OXT
4. OXT $\rightarrow$ uter $\Rightarrow$ sinteza prostaglandine $\Rightarrow \uparrow$ contr. Uter
5. Raportul estrogeni/progesteron se schimbă după 9 luni:



2) Ejecția laptelui prin reflex neurogen

- Suptul $\Rightarrow$ stimulează mamelonul $\Rightarrow$ neuroreflex $\Rightarrow$ Hipotalamus $\Rightarrow \uparrow$ OXT
- $\uparrow$ OXT $\Rightarrow$ contracția celulelor mioepiteliale periacinare $\Rightarrow$ ejecția laptelui în ducte
 - Timp: după 30 sec - 60 sec

3) Reflex condiționat: mama vede copilul $\Rightarrow$ secreție lactată

Reglarea sintezei de OXT

