

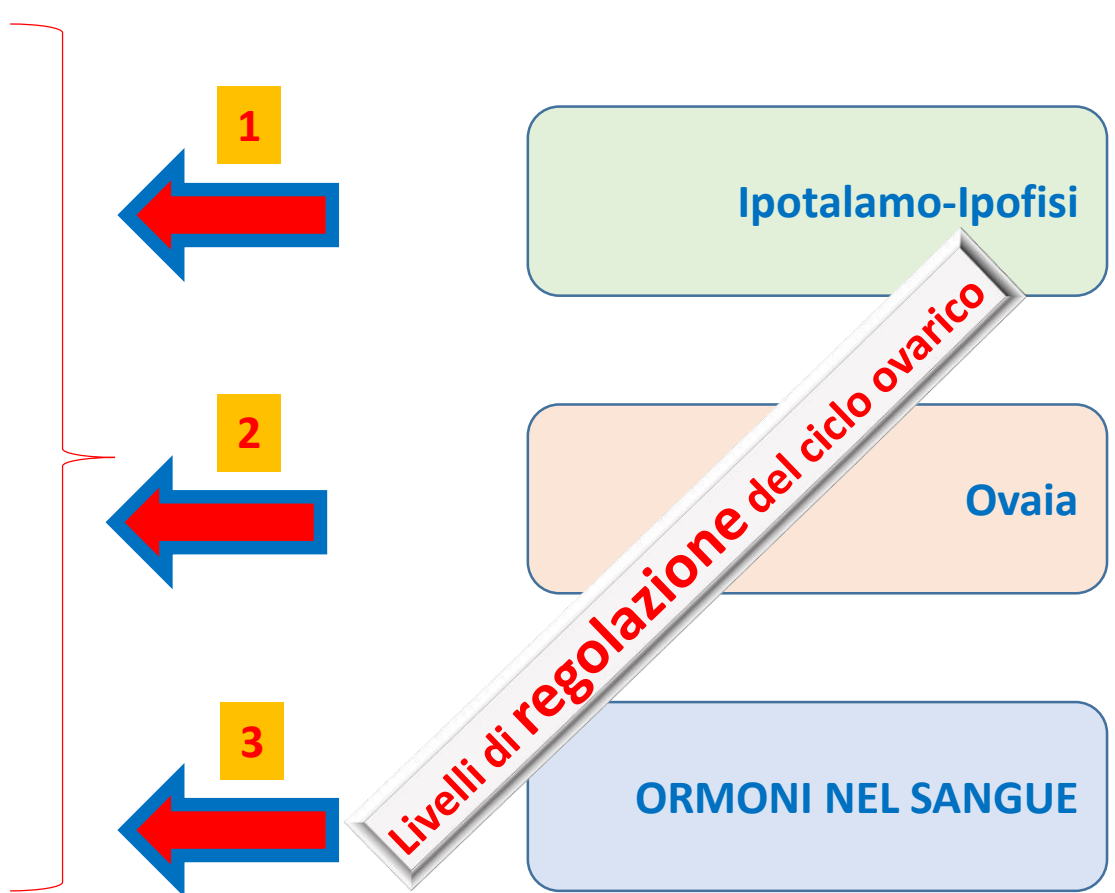
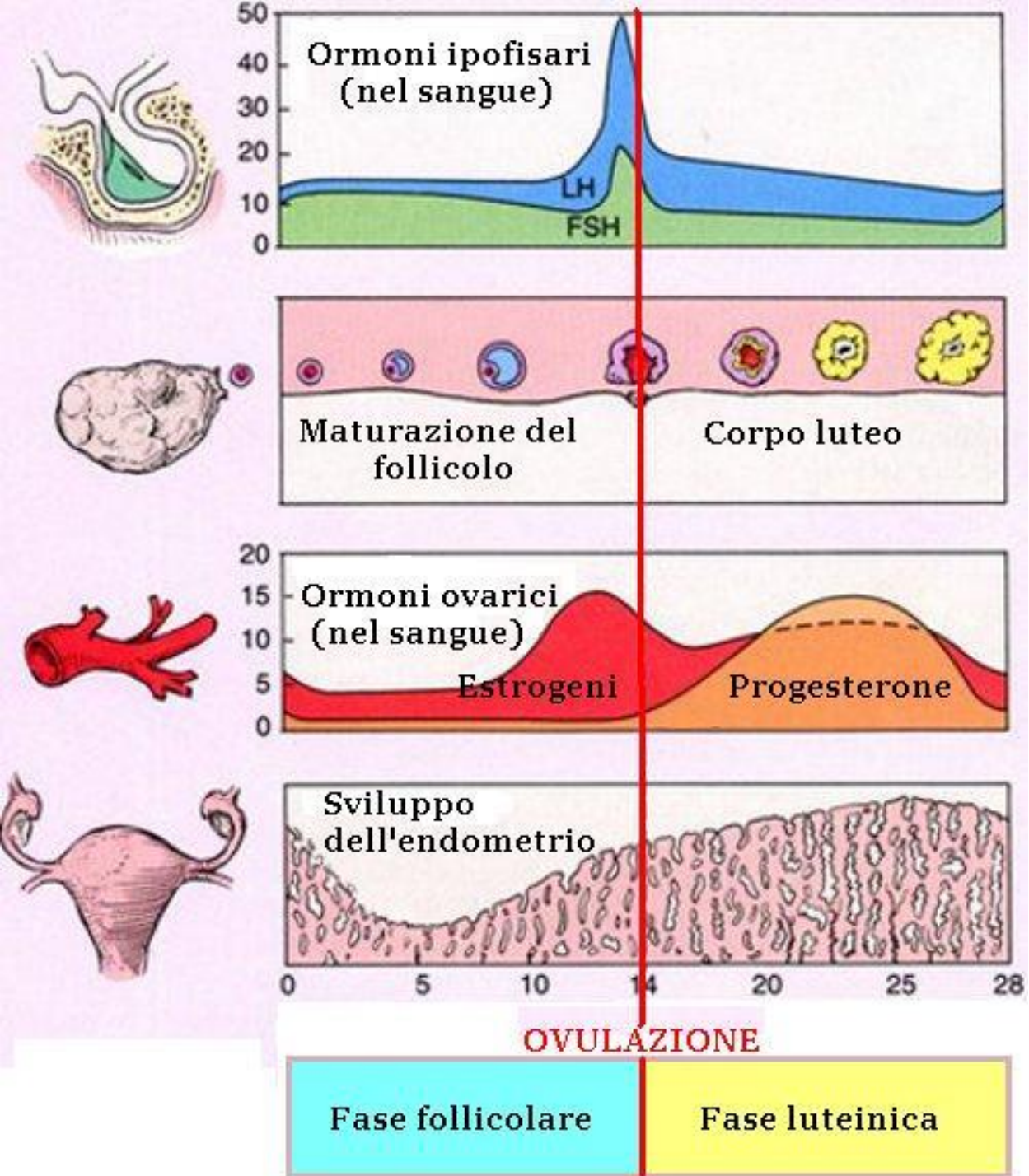
La salute generale della donna e la funzione riproduttiva (sopravvivenza della specie) sono centrati sul ciclo ovarico che richiede una regolazione:

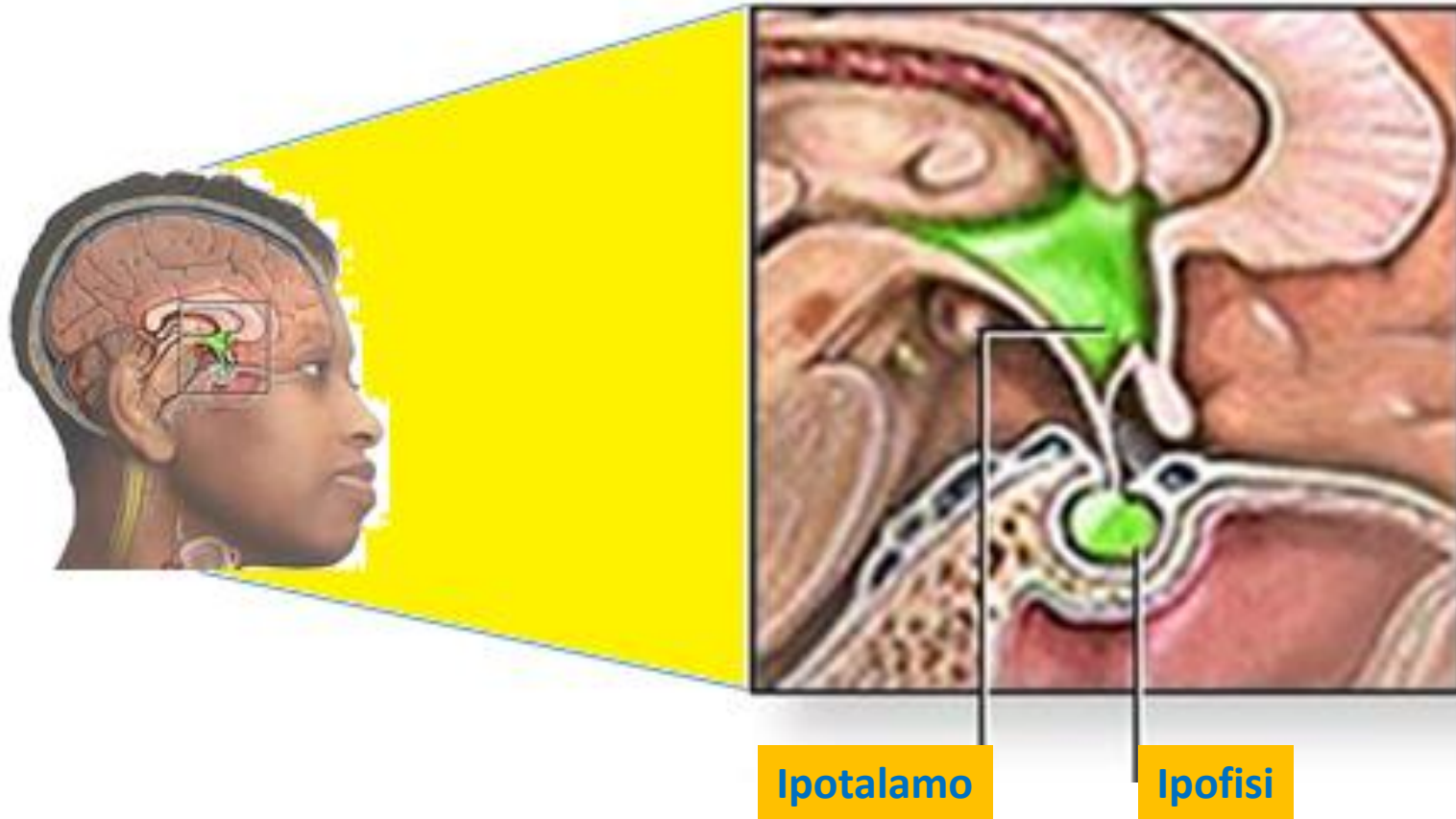
-molto fine

-molto complessa

-integrata a vari livelli

-non ancora completamente chiarita



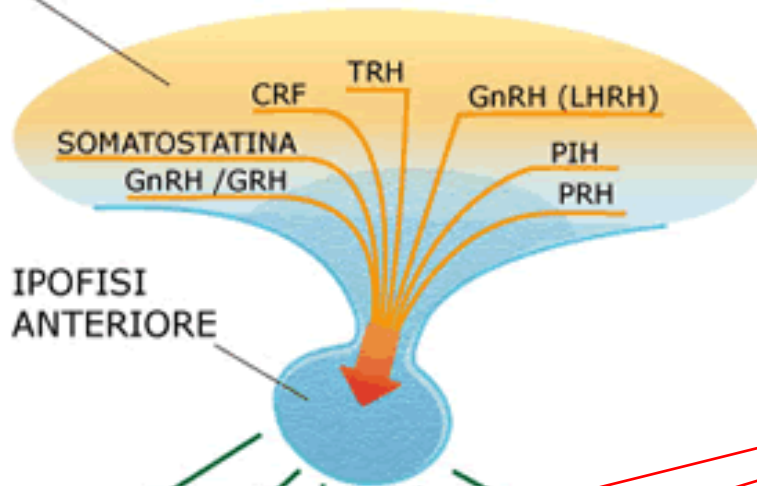


L'ipotalamo è un organo neuro-endocrino che si trova alla base del cervello, connesso con **l'ipofisi**, una ghiandola endocrina complessa, grande come una nocciola (0.5gr), alloggiata in una cavità ossea alla base del cranio, denominata sella turcica. Le cellule nervose che costituiscono l'ipotalamo si connettono con le cellule che formano l'ipofisi, bersaglio dei prodotti rilasciati dalle cellule ipotalamiche.

Molte ghiandole endocrine sono sotto il controllo **dell'ipofisi** che, a sua volta, è controllata **dall'ipotalamo**. Ipotalamo e ipofisi sono localizzate una vicina all'altra alla base del cervello. L'ipotalamo controlla molti meccanismi fisiologici, compresi la fame, la sete, le reazioni emozionali, l'accrescimento, la temperatura corporea oltre quella riproduttiva e tante altre. A partire dal primo ciclo mestruale e per tutta la durata della vita riproduttiva della donna, l'ipotalamo rilascia gonadotropine a livello dell'ipofisi che stimolano la produzione di due degli ormoni implicati nella danza ormonale: **FSH** e **LH**. Gli ormoni sono dei messaggeri chimici che, prodotti in una certa parte del corpo, agiscono a distanza su organi bersaglio, raggiunti attraverso la circolazione del sangue. L'ipotalamo agisce come un vero e proprio computer che, dopo aver analizzato ambiente esterno ed interno, regola diversi organi e funzioni del corpo per il mantenimento dell'omeostasi e garantire comportamenti finalizzati alla sopravvivenza dell'individuo e della specie, come può essere la funzione riproduttiva.

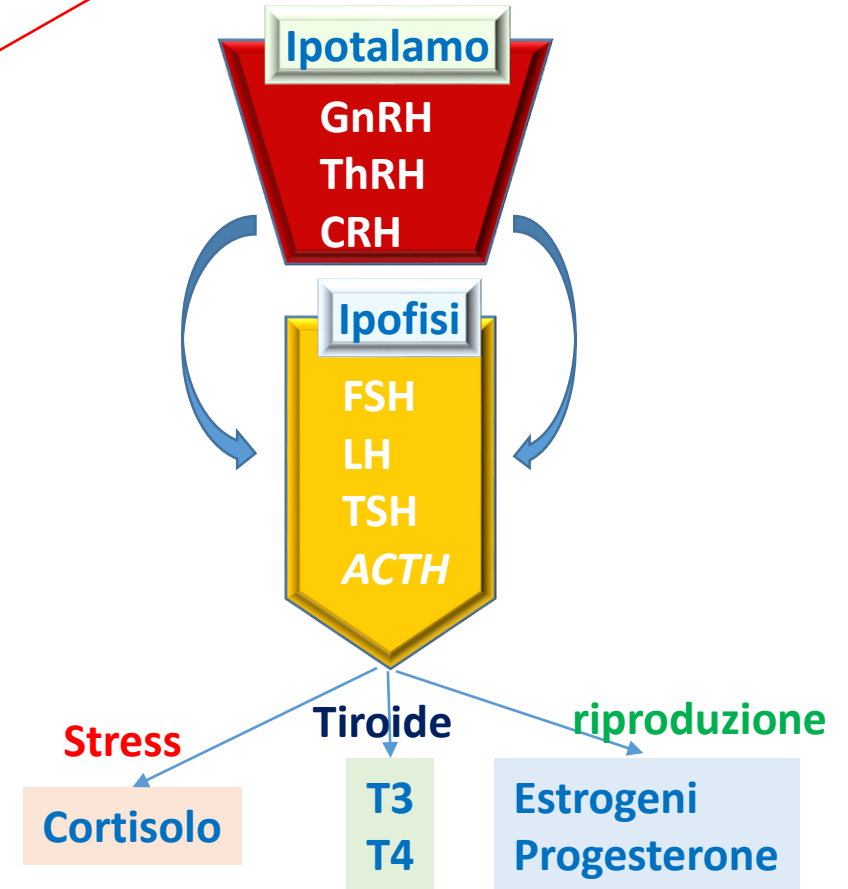
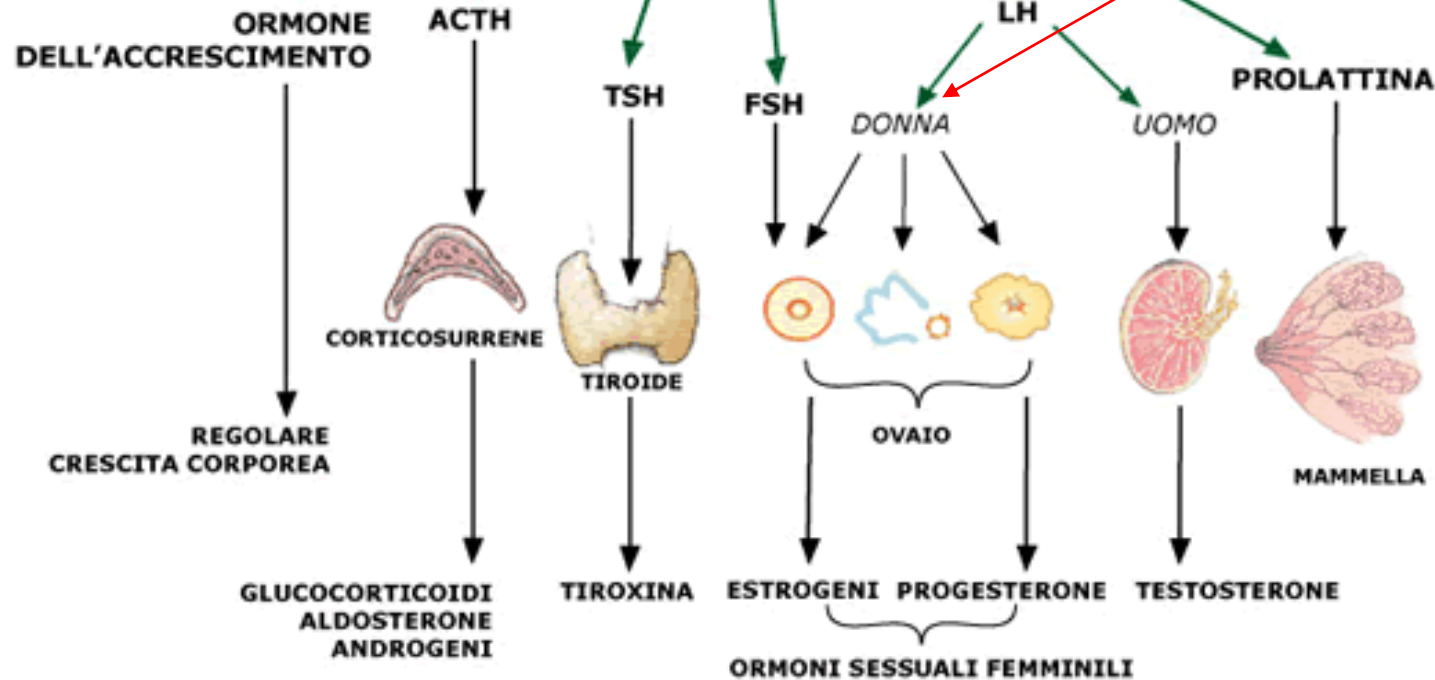
IPOTALAMO

ORMONI PRODOTTI DALL'IPOTALAMO



Molto importante è la capacità degli assi dello **stress** (asse ipotalamo-ipofisi-surreni) e **tiroideo** (asse ipotalamo-ipofisi-tiroide) di condizionare la **sfera sessuale femminile** (asse ipotalamo-ipofisi-ovaia).

ORMONI PRODOTTI DALL'IPOFISI

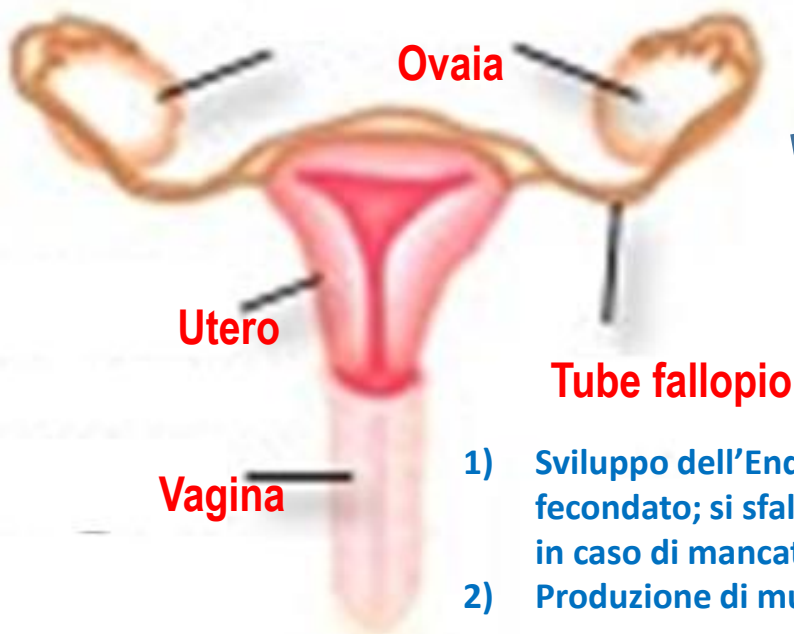




Rilascio GnRH
che agisce
sull'adenipofisi

Ipofisi

Rilascio di
FSH che
agisce sulle
ovaia



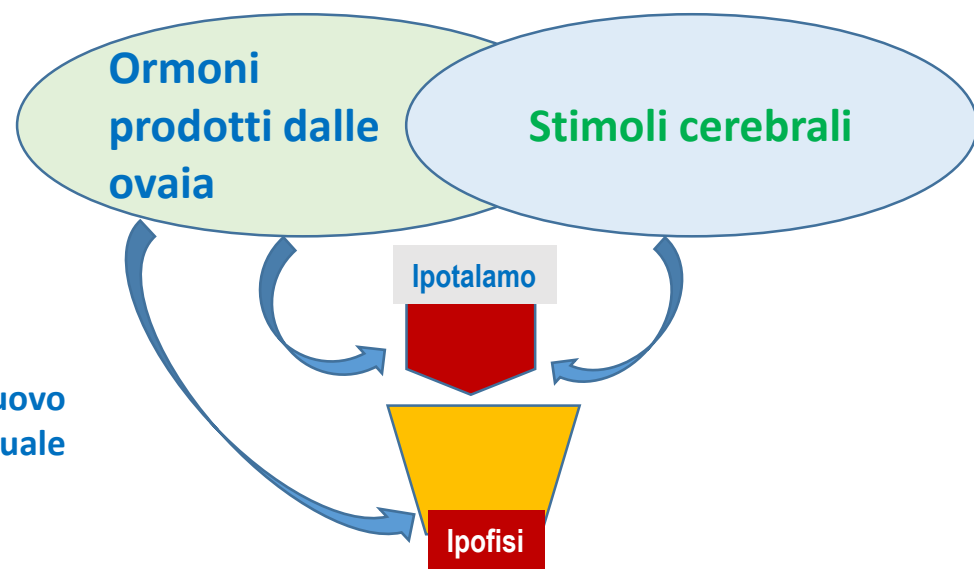
- 1) Sviluppo dell'Endometrio per l'impianto dell'uovo fecondato; si sfalda e si verifica il flusso mestruale in caso di mancata fecondazione.
- 2) Produzione di muco cervicale

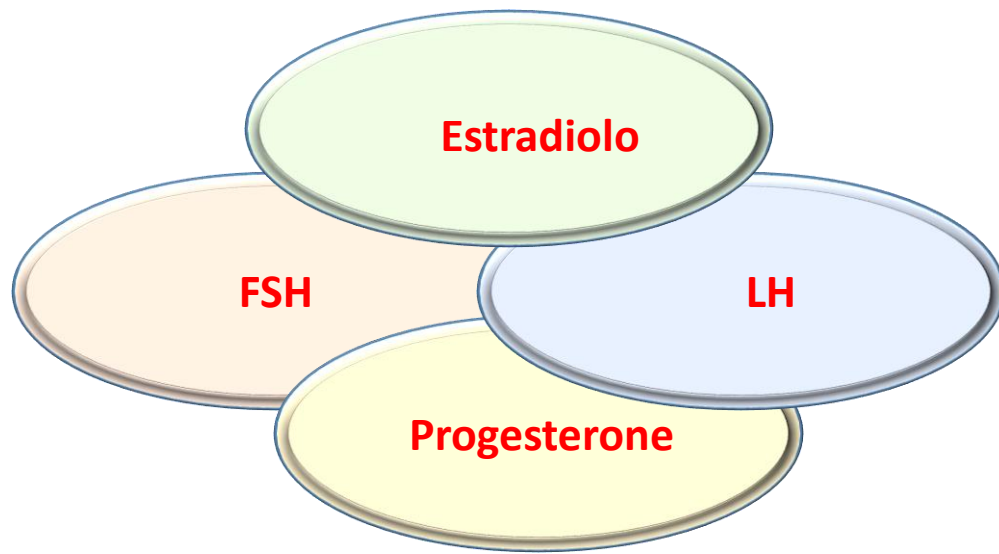
Il sistema di controllo comprende il **generatore pulsatile ipotalamico di GnRH, ipofisi, ovaia.**

L'utero è un organo bersaglio.

Le cellule gonadotrope dell'adenipofisi stimolate dal **GnRH** rilasciano **FSH/LH** che agiscono sull'ovaio stimolando la **follicologenesi** e la **steroidogenesi**. **Estrogeni** e **progesterone** prodotti dalla ovaia agiscono sull'utero per preparare il terreno all'impianto dell'uovo eventualmente fecondato

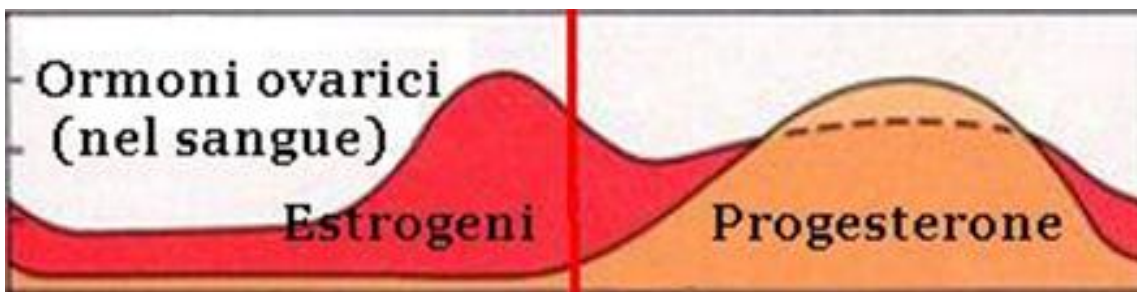
Il rilascio dei ormoni ipotalamici ed ipofisari è strettamente controllato dagli ormoni prodotti dalle ovaia, con un meccanismo a feedback, mentre il generatore pulsatile di GnRH è anche modulato da altri stimoli cerebrali.





La danza di 4 ormoni, la cui variazione è rilevabile durante il ciclo, è alla base di tutti i fenomeni che lo determinano. In realtà allo svolgimento del ciclo ovarico contribuiscono anche altre molecole ed il ciclo ovarico interagisce, in modo bidirezionale, con molte altre funzioni del corpo, manifestando il sua sfera di azione ben oltre la funzione riproduttiva.

Sebbene la loro concentrazione nel sangue possa variare di ora in ora, il loro profilo giornaliero è caratteristico durante il ciclo.



Fase follicolare

Fase luteinica

Il **ciclo mestruale** è suddiviso in due fasi successive: la **fase follicolare**, in cui un follicolo viene selezionato e diviene follicolo maturo per ovulare, caratterizzata dalla prevalenza **dell'estradiolo**. In risposta ad un ampio rilascio di gonadotropine, soprattutto **LH**, a metà ciclo, avviene **l'ovulazione** che segna l'inizio della fase successiva denominata **fase luteinica**, in quanto il follicolo che ha ovulato si trasforma in **corpo luteo**. Il principale ormone di questa fase è il **progesterone**, insieme **all'estradiolo**.

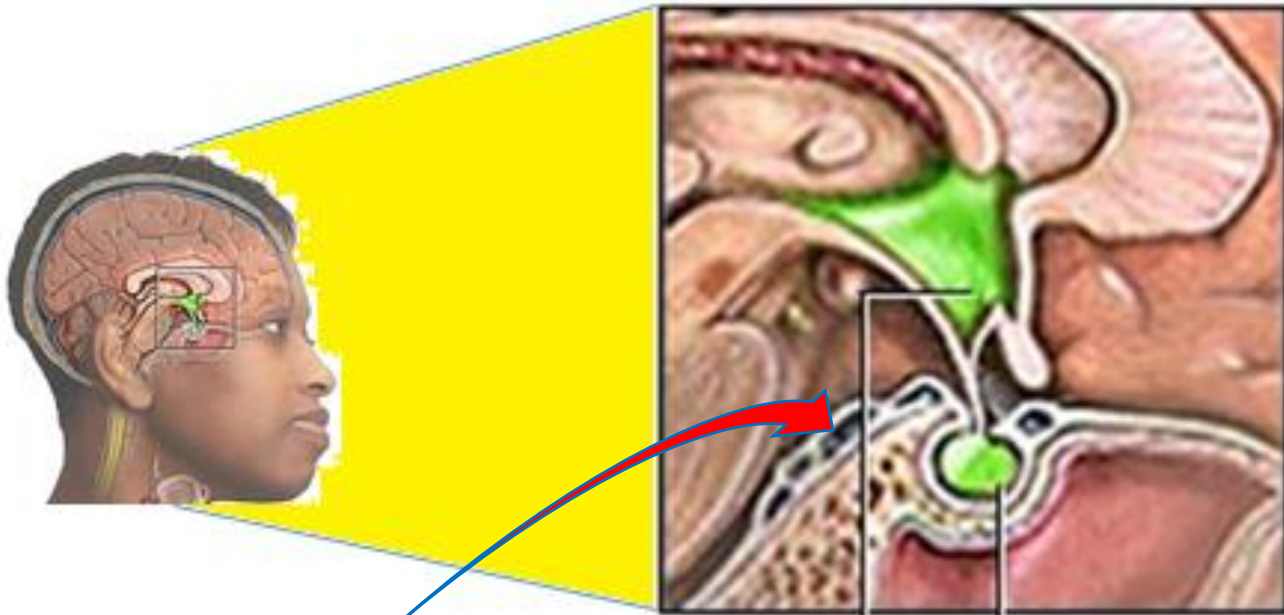
Le variazioni del **pattern di secrezione ormonale** hanno lo scopo di preparare l'utero ad accogliere la cellula uovo eventualmente fecondata (impianto). Se la **fecondazione** non avviene, alla fine della fase luteinica si ha il crollo degli ormoni steroidei (estradiolo e progesterone). L'endometrio, non più sostenuto, si sfalda e si verifica il **flusso mestruale**.

Il ciclo mestruale dura **25-30 giorni** nella maggior parte delle donne.

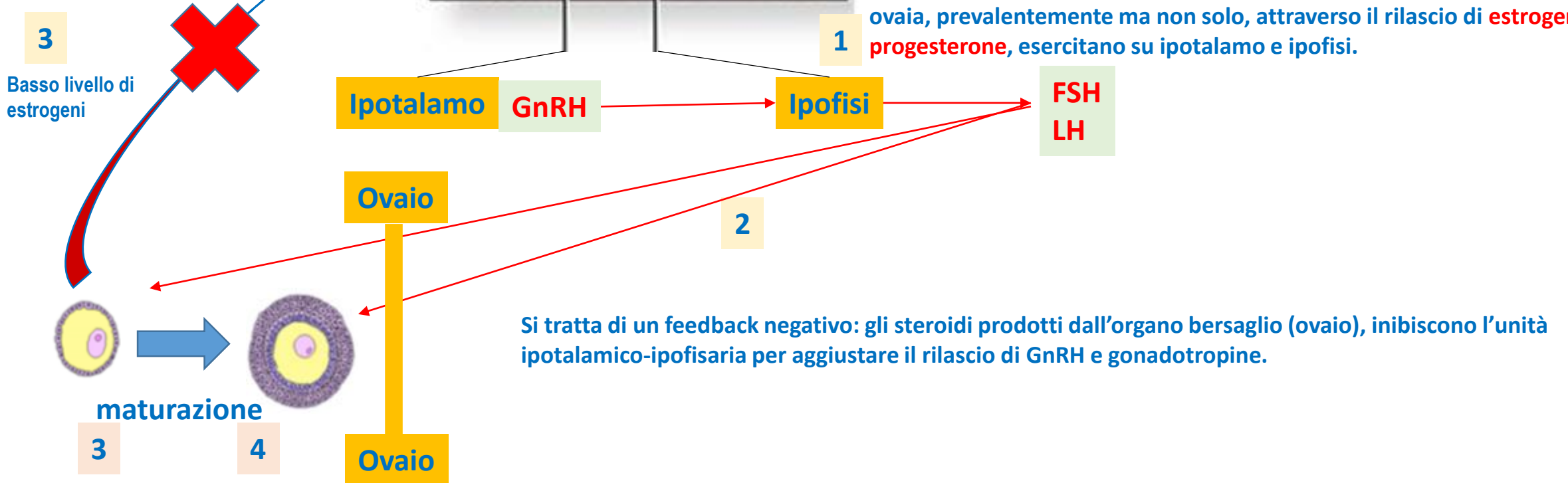
Per convenzione il primo giorno del flusso mestruale è considerato il 1° giorno del ciclo.

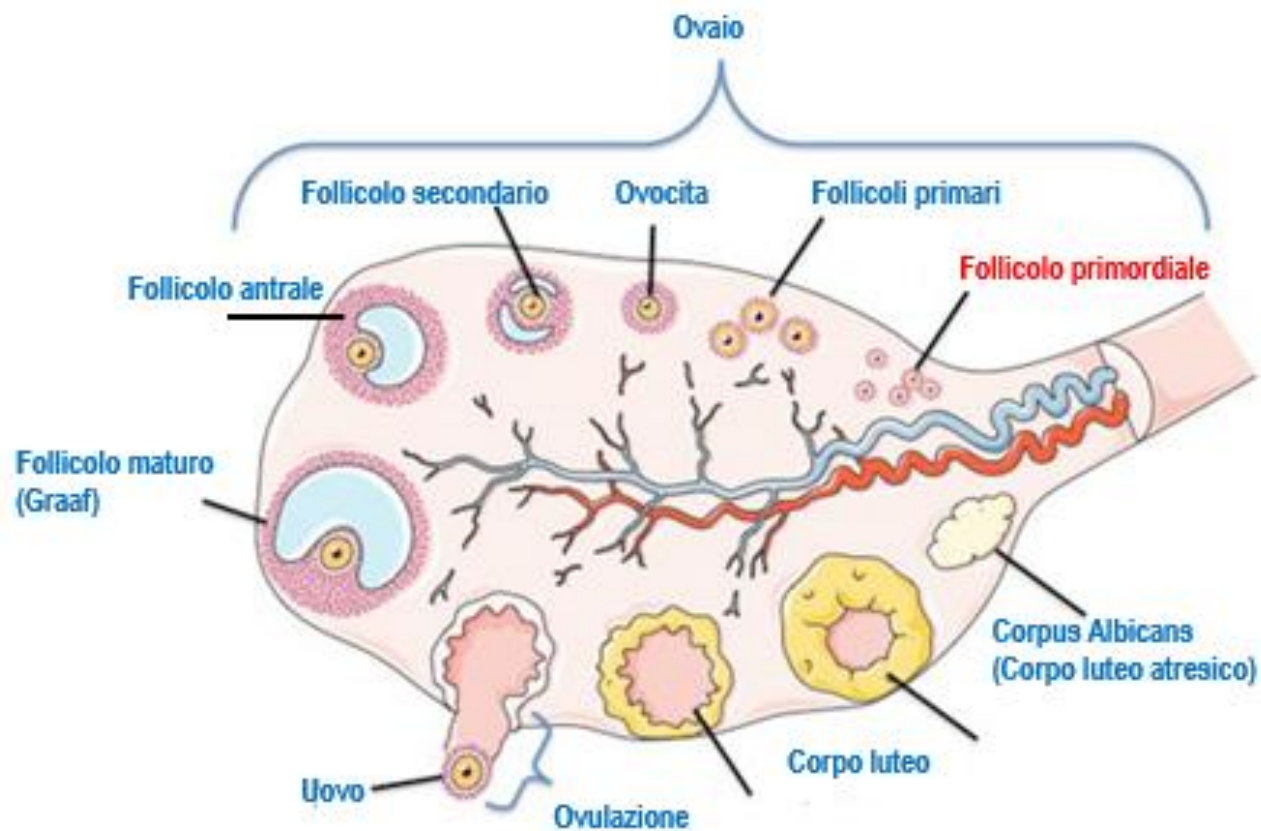
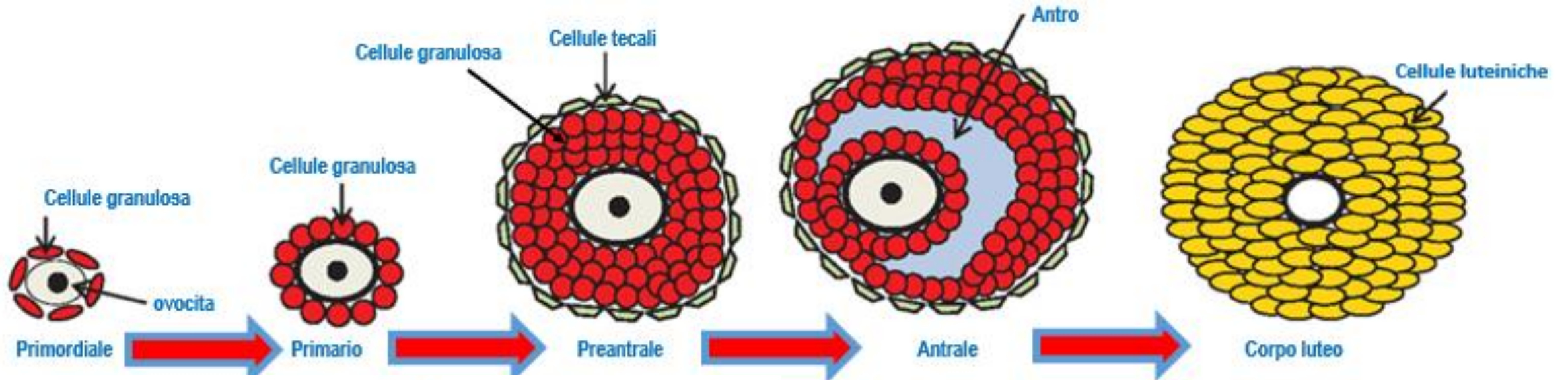
Tuttavia l'FSH che dà inizio al ciclo sale già 2-3 giorni prima.

Sebbene la fase follicolare sia considerata durare 14 giorni, in realtà la sua durata è variabile. Al contrario la vita del corpo luteo è più o meno costante e la fase luteinica dura 13-15 giorni.



L'**ipotalamo** è il primo organo della regolazione del **ciclo ovarico**. In assenza dell'attività ipotalamica le ovaie divengono quiescenti. L'ipotalamo produce, in modo pulsatile, **GnRH** che agisce **sull'ipofisi**. L'ipofisi risponde rilasciando **FSH** e **LH**. In conseguenza dell'origine pulsatile del GnRH, anche FSH e LH sono rilasciate in modo pulsatile (1). Anche se, in risposta alla stimolazione del **GnRH**, l'**ipofisi** rilascia sia **FSH** che **LH**, il rapporto quantitativo tra i due ormoni varia in funzione del feedback ovarico. Entrambe le gonadotropine agiscono sull'ovaio (2) favorendo la maturazione del follicolo (3) e la steroidogenesi (4). **FSH** e **LH** agiscono sulle cellule che compongono il follicolo: cellule delle granulosa e cellule tecali. Questi due tipi di cellule rispondono producendo principalmente tre tipi di ormone: **androgeni**, **estrogeni** e **progesterone**, in quantità diverse a seconda della fase di maturazione del follicolo. E' importante che l'attività regolatoria di ipotalamo e ipofisi avvenga in funzione dello stato dell'ovaio. Gran parte della regolazione del ciclo ovarico si basa sul feedback che le ovaie, prevalentemente ma non solo, attraverso il rilascio di **estrogeni** e **progesterone**, esercitano su ipotalamo e ipofisi.





Follicologenesi. La donna nasce con un numero certo numero di **follicoli primordiali** che possono maturare attraverso varie forme (follicoli primari, follicoli pre antrali, follicoli antrali). Il follicolo contiene la **cellula uovo** (ovocita), circondato dalle **cellule della granulosa** (in rosso) e dalle **cellule tecali** (in verde). In seguito all'ovulazione il follicolo antrale si trasforma in **corpo luteo** e le cellule della granulosa e tecali divengono, rispettivamente, cellule luteali grandi e piccole.

In biologia la **follicologenesi** è la maturazione dei follicoli ovarici. Al contrario della spermatogenesi maschile che può durare in modo indefinito, la follicologenesi ha termine quando i follicoli nelle ovaie si esauriscono. La fine dei follicoli determina l'inizio della menopausa.

Il ruolo primario dei follicoli è il supporto degli ovociti. Alla nascita nelle ovaia di una donna è presente un certo numero di follicoli primordiali immaturi, ciascuno dei quali contiene un ovocita immaturo.

Alcuni follicoli iniziano la **follicologenesi** che esiterà nella morte o nell'**ovulazione** (il processo attraverso il quale l'ovocita lascia il follicolo).

In circa un anno, il follicolo primordiale va incontro a una serie di critici cambiamenti di aspetto, istologico e ormonale. Dopo un ciclo di poco più di 10 giorni, la maggior parte del gruppo originale di follicoli muore (il processo è noto come atresia). Il resto dei follicoli entra nel ciclo mestruale, competendo tra loro fino a che non rimane un solo follicolo. Il **follicolo dominante** si rompe e rilascia l'**ovocita** (che nel frattempo si è evoluto fino a diventare un ovocita secondario). Prima di ogni ciclo mestruale, indipendentemente dall'azione ormonale, circa 5-7 **follicoli primordiali** intraprendono la strada della **maturazione**, divenendo **follicoli primari**.

Nella prima fase del ciclo ovarico, detta fase follicolare, prosegue la maturazione del follicolo primario, dipendente dagli ormoni **FSH-LH** prodotti dall'adenoipofisi.

Con l'ovulazione, l'ovocita secondario viene espulso ed accolto nelle tube ovariche.

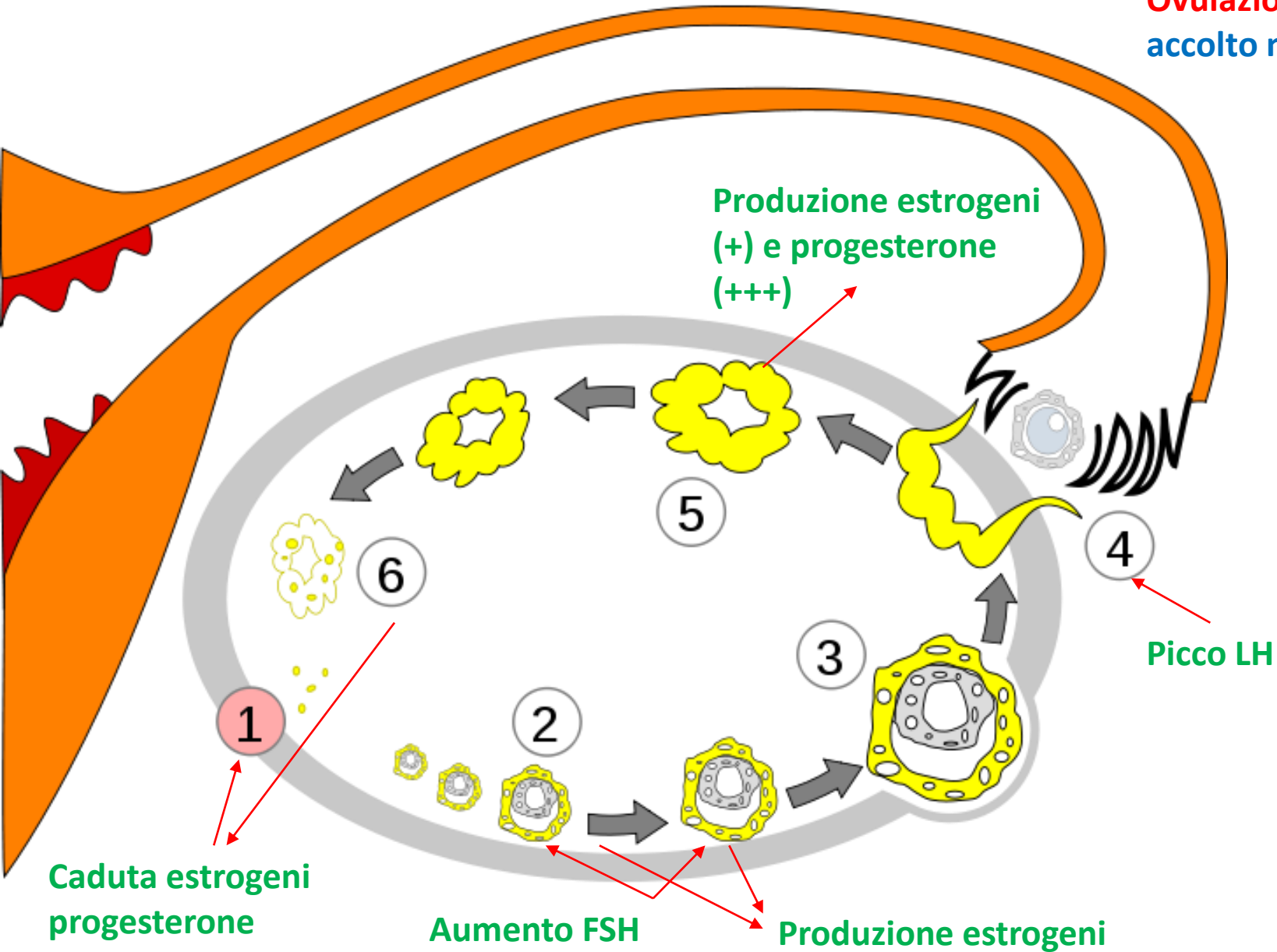
Il resto del follicolo viene invaso da vasi ed andrà a formare il Corpo luteo, che produrrà **estrogeni** (da parte delle cellule ex-teca) e **progesterone** (da parte delle cellule della ex-granulosa).

Se non avviene la fecondazione, il corpo luteo degenera dopo 10-15 giorni, formando il **corpus albicans**.

In caso di fecondazione la produzione ormonale andrà avanti fino alla formazione della **placenta**

Ovulazione: l'ovocita secondario viene espulso ed accolto nelle tube ovariche.

- 1=menstruazione
- 2=sviluppo follicolo
- 3=maturazione follicoli
- 4=ovulazione
- 5=corpo luteo
- 6=corpus albicans



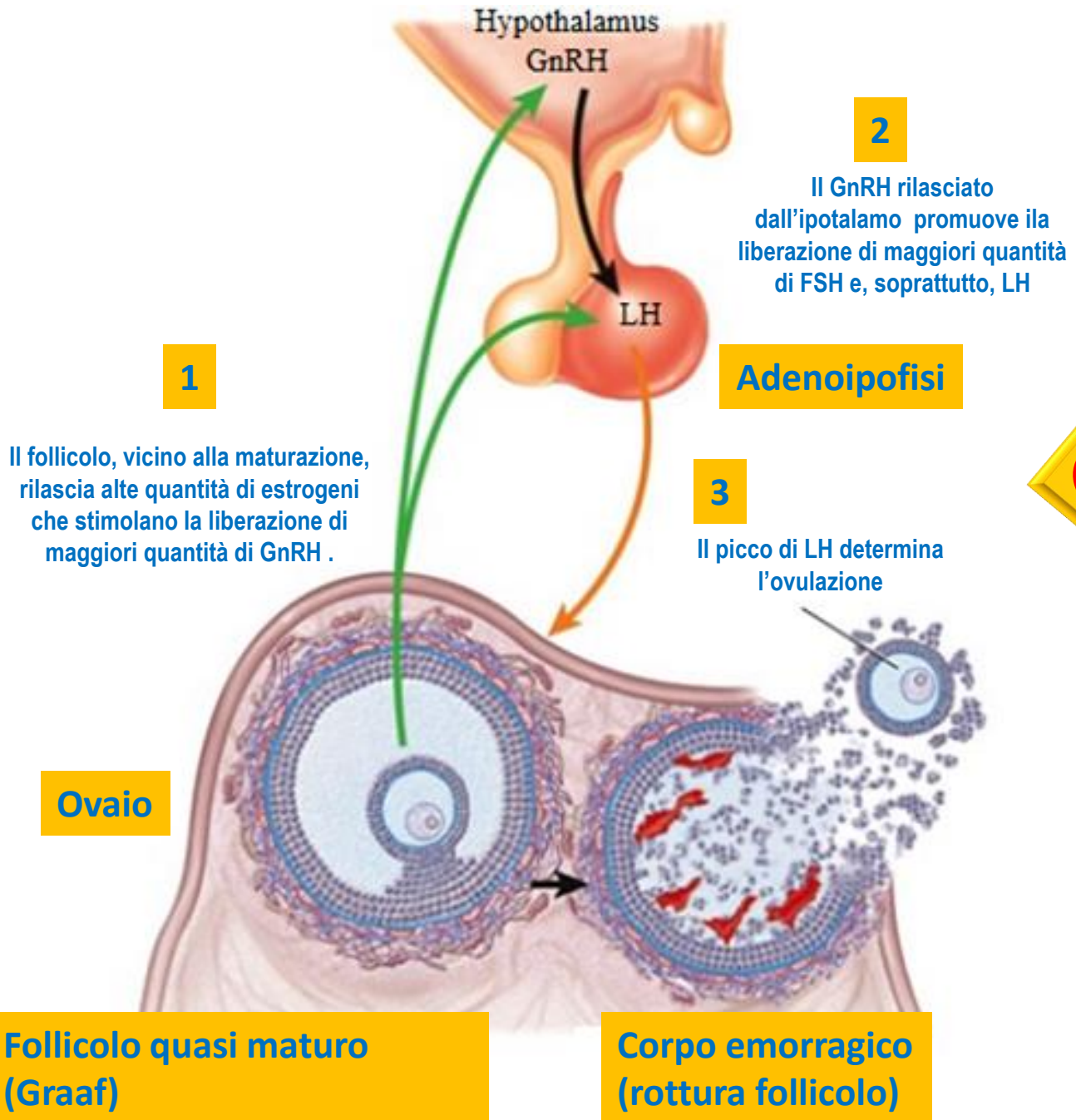
Caduta estrogeni progesterone

Aumento FSH

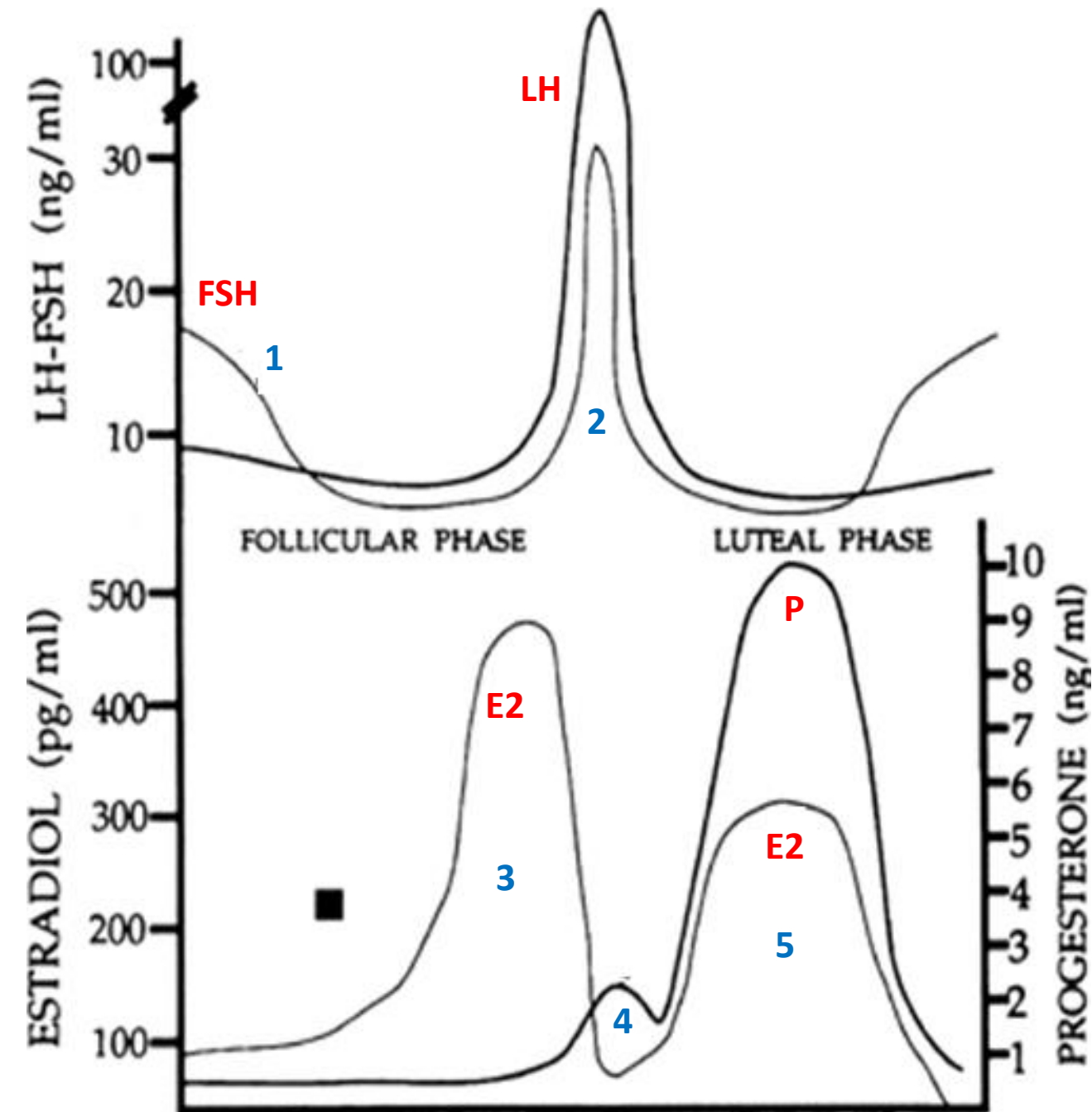
Produzione estrogeni

Produzione estrogeni (+) e progesterone (+++)

Picco LH



Ovulazione

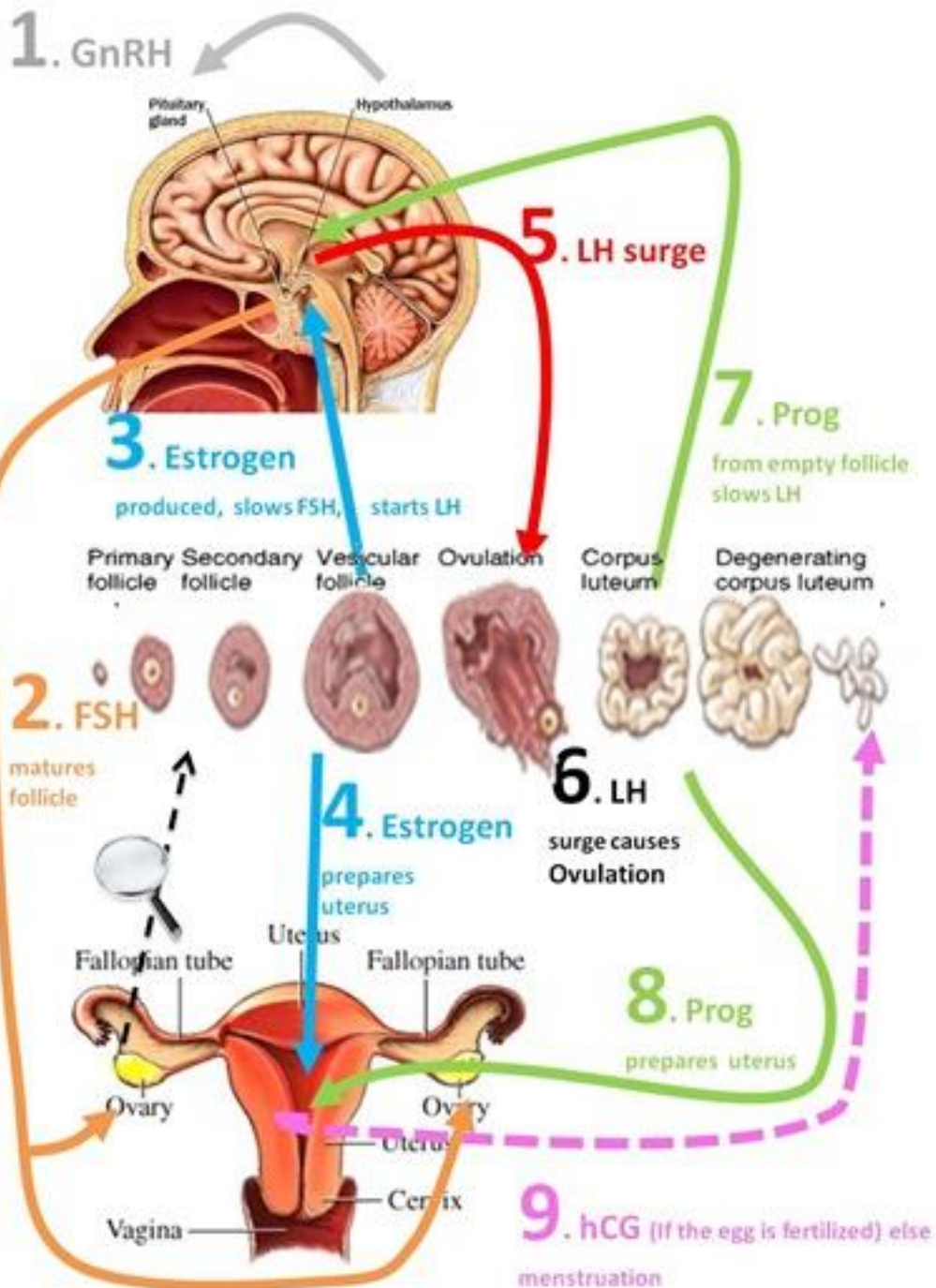


- 1= aumento FSH
- 2= aumento estradiolo
- 3= aumento LH
- 4= I° incremento progesterone
- 5= II° incremento progesterone

La prima fase è contrassegnata da un periodo precoce (fase follicolare precoce) in cui aumenta l'FSH (1); aumento già iniziato nell'ultimo periodo della fase luteinica.

Il secondo periodo della fase follicolare (fase follicolare tardiva), è dominato dall'aumento a campana dell'estradiolo (2).

La fase pre ovulatoria è caratterizzata dal rapido incremento delle gonadotropine (FSH, LH), con netta prevalenza dell'LH (3) e da un modico picco di progesterone (4). Nella fase luteinica si ha una risalita a campana di estradiolo e progesterone, con netta prevalenza del progesterone (5).



1=L'ipotalamo produce GnRH che stimola l'ipofisi

2=L'ipofisi risponde producendo FSH

3=FSH promuove accrescimento e maturazione follicoli

4=Nell'ovaio matura un cluster di 5-7 follicoli

5=I follicoli producono estrogeni

6=Gli estrogeni determinano l'accrescimento dell'endometrio e la produzione di muco cervicale

7= Gli estrogeni raggiungono un livello tale da inibire l'ipotalamo, per cui si spegne l'FSH e si accende l'LH

8=L'LH determina la rottura de follicolo e l'ovulazione

9=Nell'ovaio si forma il corpo luteo

10=Il corpo luteo produce soprattutto progesterone ma anche estrogeni

11=Il progesterone sostiene l'endometrio secretivo

12=In caso di mancata fecondazione il corpo luteo regredisce

13=Crollano livelli di estrogeni e progesterone

14=L'endometrio, non più sostenuto, si sfalda e si verifica la mestruazione

15=La soppressione di FSH LH viene meno e ricomincia un nuovo ciclo

Punti chiave