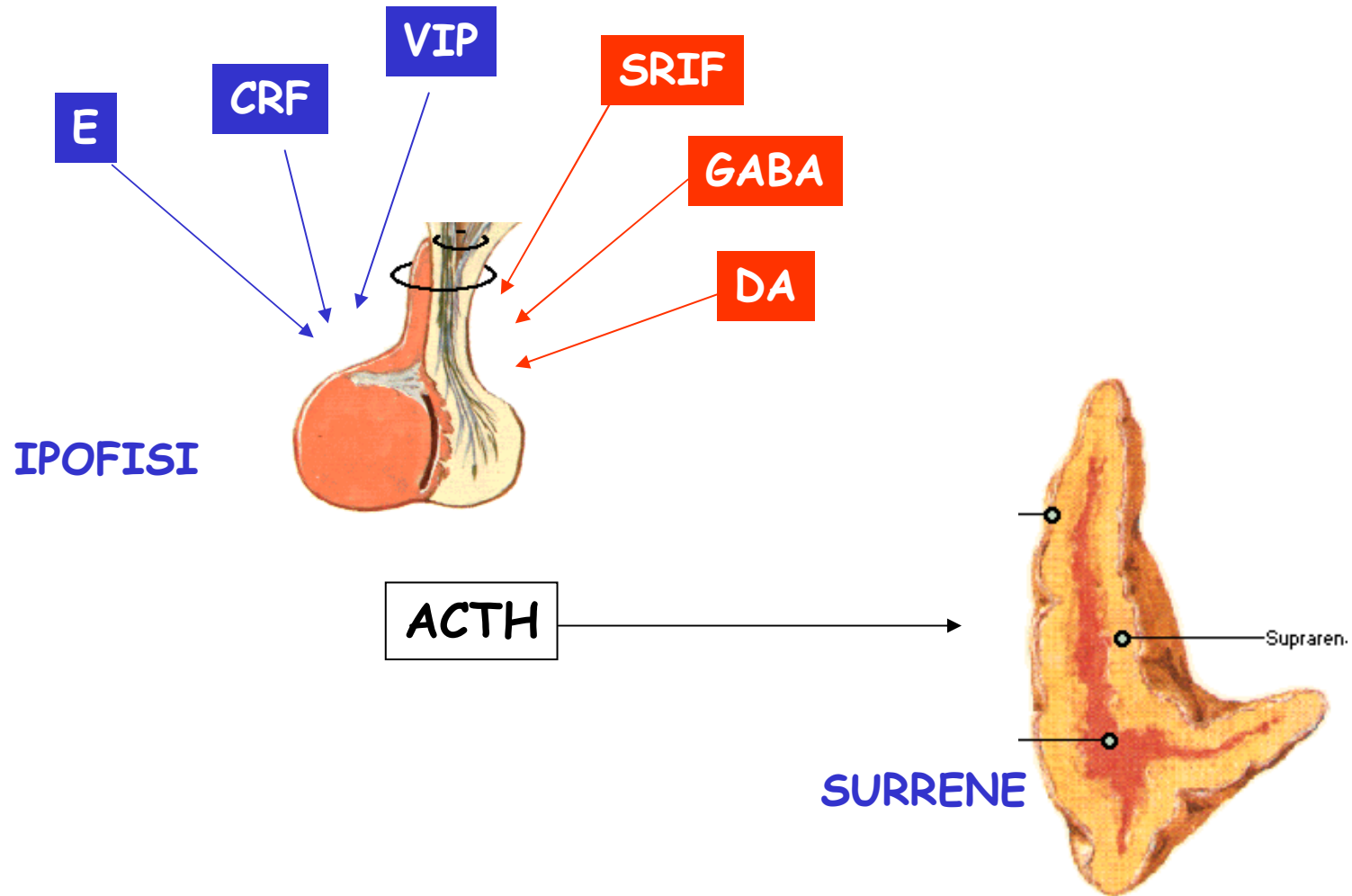


FISIOPATOLOGIA E NEUROREGOLAZIONE DELL'ASSE IPOTALAMO - IPOFISI - SURRENE

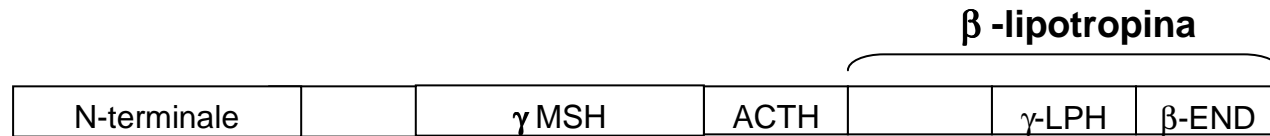
- Richiami anatomico-fisiologici
- Funzionamento dell'asse in corso di esercizio fisico
- Funzionamento dell'asse in condizioni critiche
- Conseguenze di patologie dell'asse sulla performance

- Richiami anatomo-fisiologici

IPOTALAMO



ACTH



γ MSH: ormone melanotropo

γ -lipotropina: modesta azione lipolitica

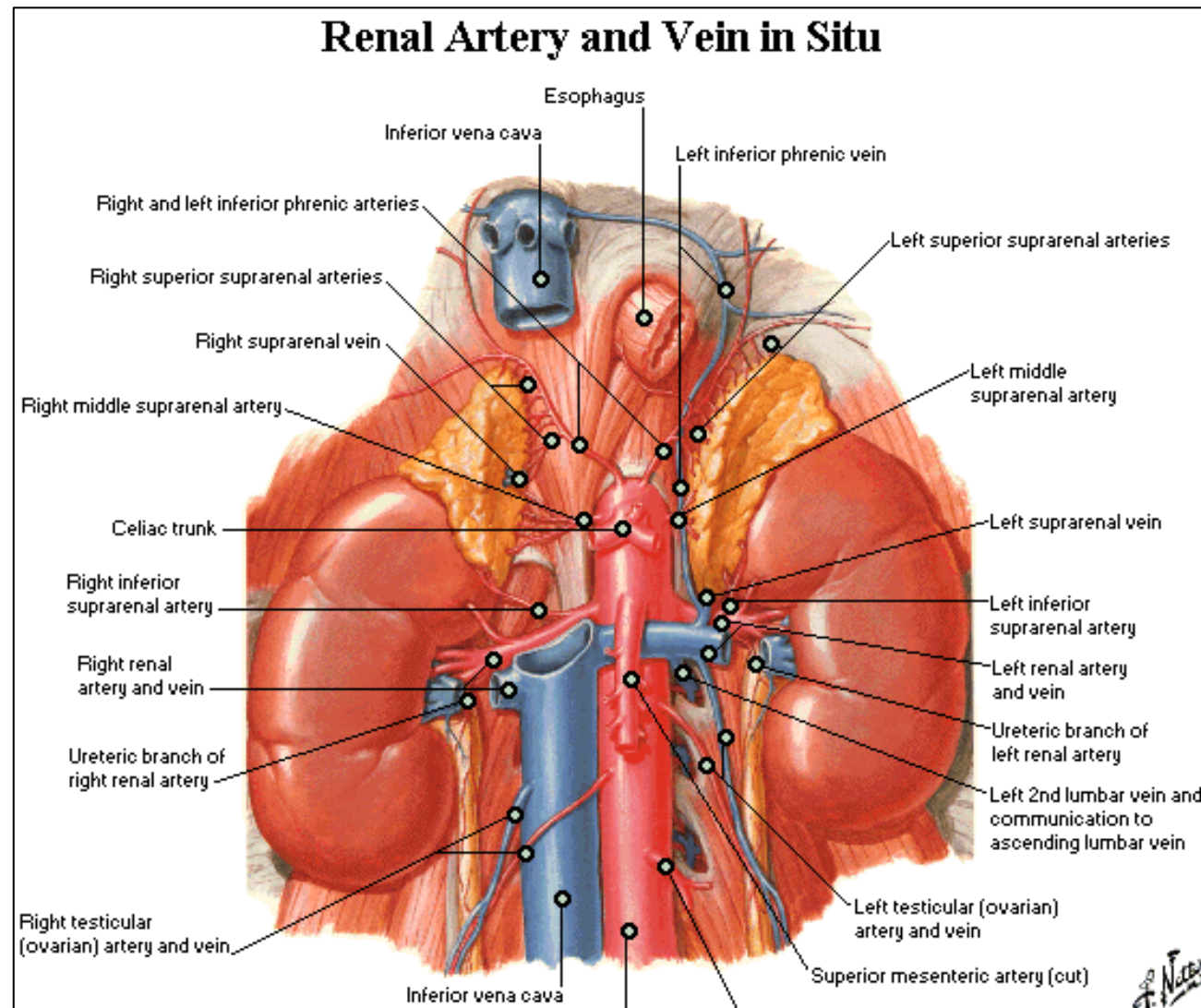
β-endorfina: modula analgesia
cambiamenti dell'umore
sistema immunitario
aumenta in corso di esercizio fisico
risponde a CRF
variazioni del centro termoregolatore
disidratazione

ACTH: ormone corticotropo, secreto con ritmo circadiano
risponde a stimoli stressogeni in pochi secondi
stimola la secrezione di cortisolo
inibisce l'attivazione dell'asse con feed-back negativo

FUNZIONI DELL'ACTH

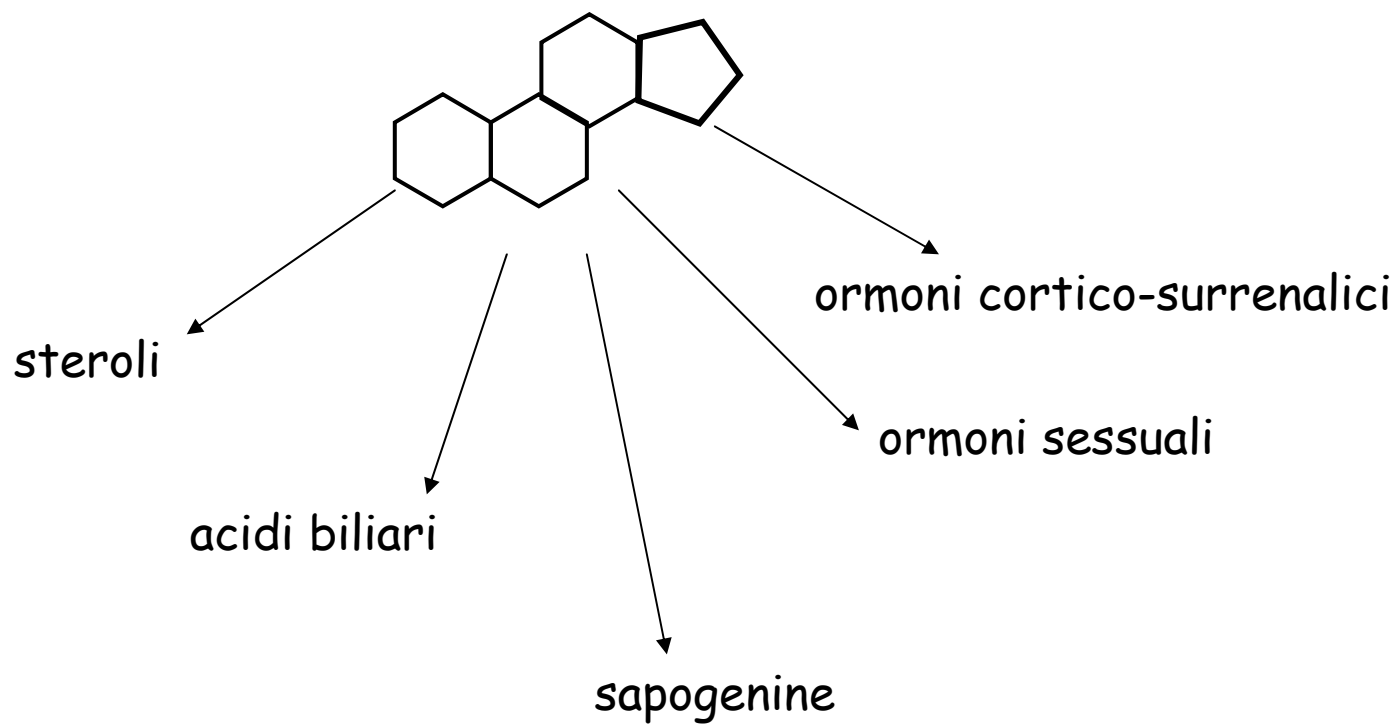
- Sintesi e secrezione di glucocorticoidi da parte del surrene
- Secrezione di androgeni surrenalici
- Produzione di aldosterone
- Regolazione del flusso ematico

SURRENE



Steroidi

gruppo di sostanze naturali e artificiali caratterizzate da una struttura costituita da quattro anelli idrocarburici condensati (ciclo pentano-peridrofenantrene)



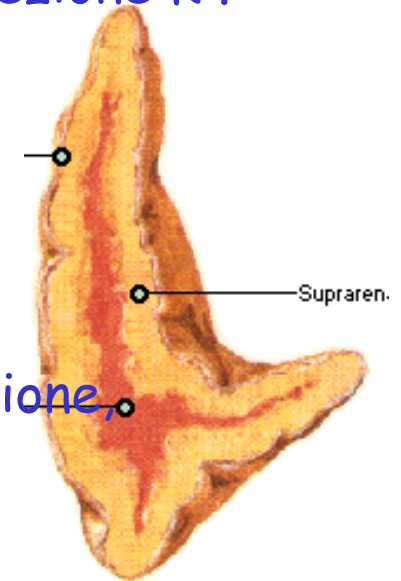
SURRENE

La porzione corticale del surrene è divisa in tre fasce, deputata alla sintesi di specifici ormoni:

Glomerulare (15%) = mineralcorticoidi : aldosterone, desossicorticosterone → ↑ riassorbimento Na^+ e secrezione K^+ .

Fascicolata (75%) = glucocorticoidi

Reticolare (10%) = steroidi sessuali: DHEA, androstenedione, testosterone, DHT



Glomerulare

Reticolare

Fascicolata

Colesterolo



Pregnenolone → 17-OH-pregnenolone → DHEA



Progesterone → 17-OH-progesterone → androstenedione → estrone



Deossicorticosterone → 11-deossicortisolo → testosterone → estradiolo



Corticosterone → cortisolo

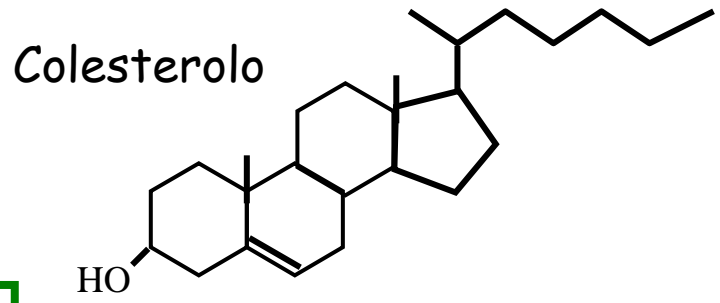


18-OH-corticosterone → cortisone



aldosterone

SURRENE



Glomerulare

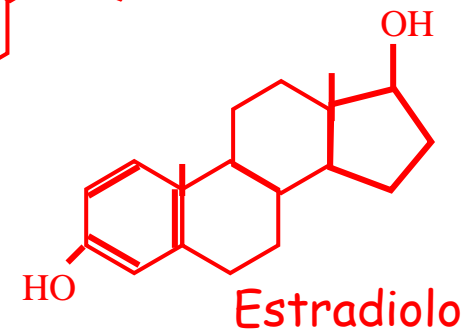
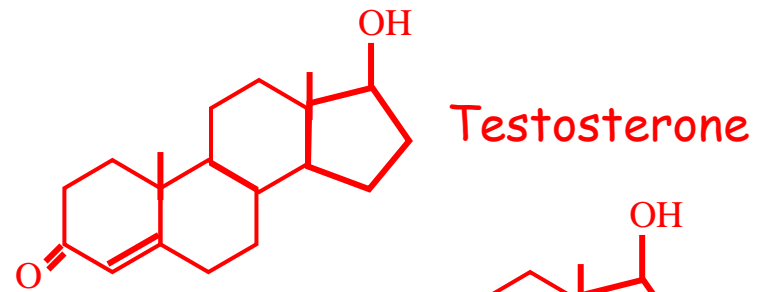
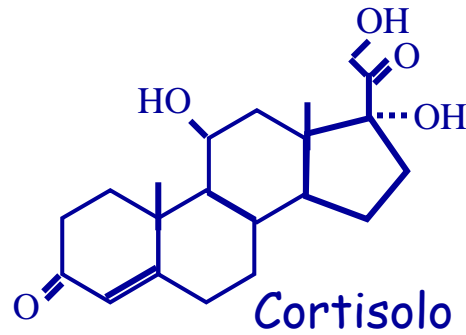
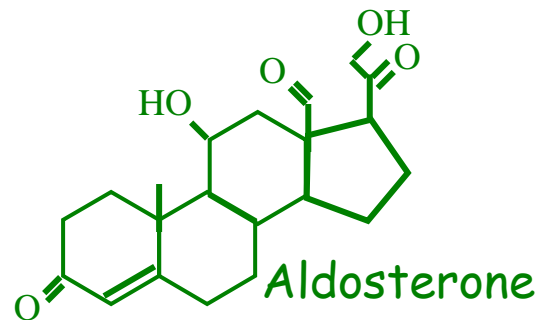
Reticolare

Fascicolata

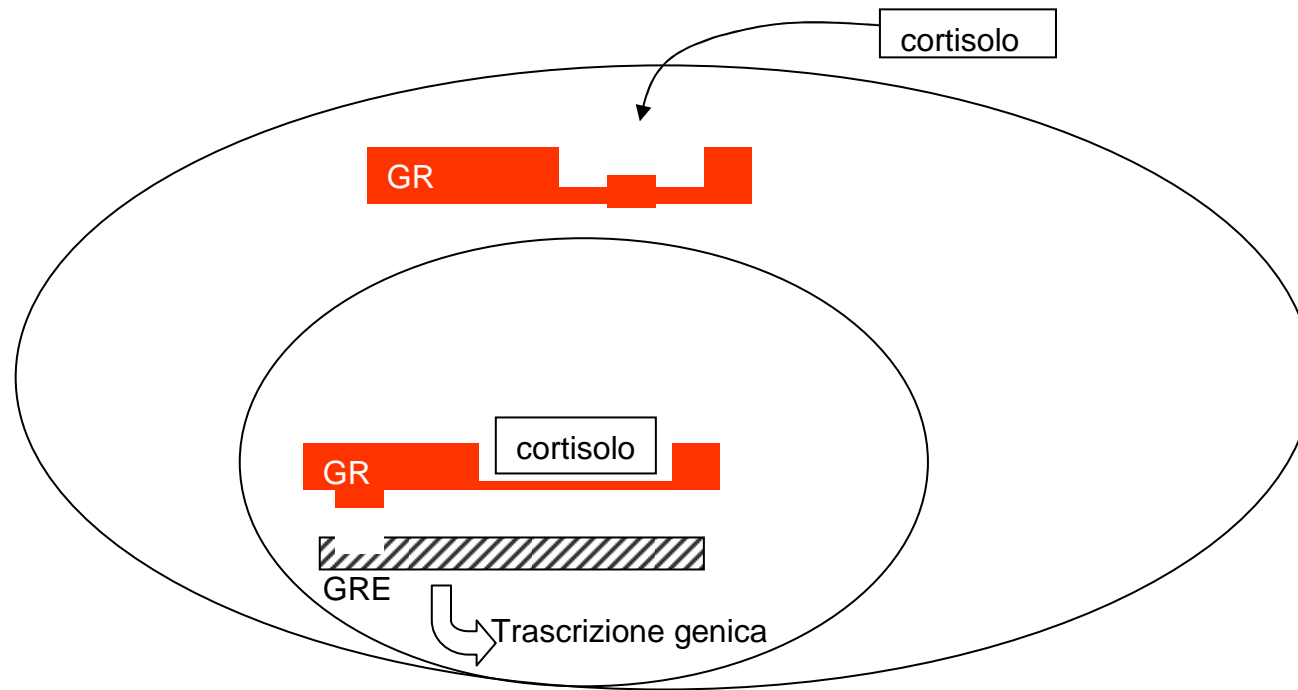
Steroidi sessuali

Glucocorticoidi

Mineralcorticoidi



AZIONI DEI GLUCOCORTICOIDI



AZIONI DEI GLUCOCORTICOIDI

Metaboliche

Inducono aumento della glicemia
della gluconeogenesi epatica e renale
della glicogenosintesi epatica
della resistenza cellulare all'insulina
↓ up-take tissutale di glucosio
della lipolisi
della proteolisi

Sul tessuto connettivo

Inibiscono la sintesi di collagene
Inibiscono la formazione del tessuto di granulazione e la cicatrizzazione

Sul tessuto osseo

Inducono riassorbimento osseo
Accelerano l'osteoporosi

AZIONI DEI GLUCOCORTICOIDI

Immunologiche

Stabilizzano le membrane lisosomiali

Bloccano l'azione di molte citochine

Inibiscono la permeabilità vascolare

Inducono neutrofilia, ma bloccano diapedesi, chemotassi e fagocitosi da parte dei PMN

Inducono linfocitopenia (T), monocitopenia, eosinopenia

Inibiscono la sintesi di Ab

Riducono la massa linfoide e timica

Alterano la risposta di immunità ritardata



Inducono una ridotta risposta immune

AZIONI DEI GLUCOCORTICOIDI

Sul sistema cardiocircolatorio

Inducono un aumento della gittata cardiaca
della risposta alle catecolamine

Sul rene

Inducono aumento del flusso renale e della frazione di filtrazione
della clearance dell'acqua libera

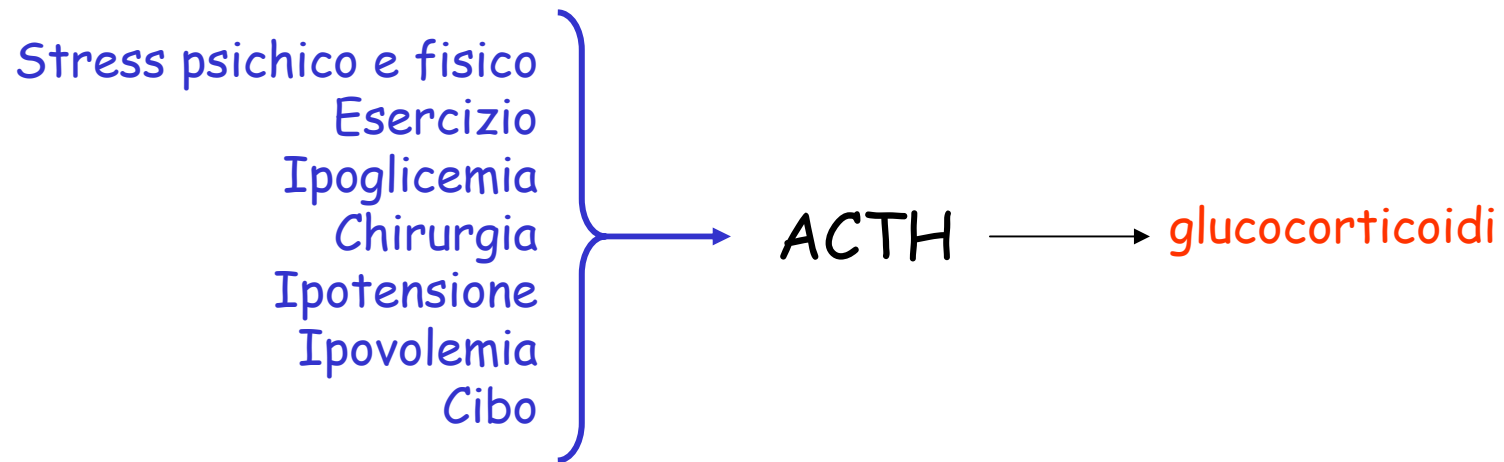
Sul SNC

Inducono instabilità emotiva
euforia
psicosi

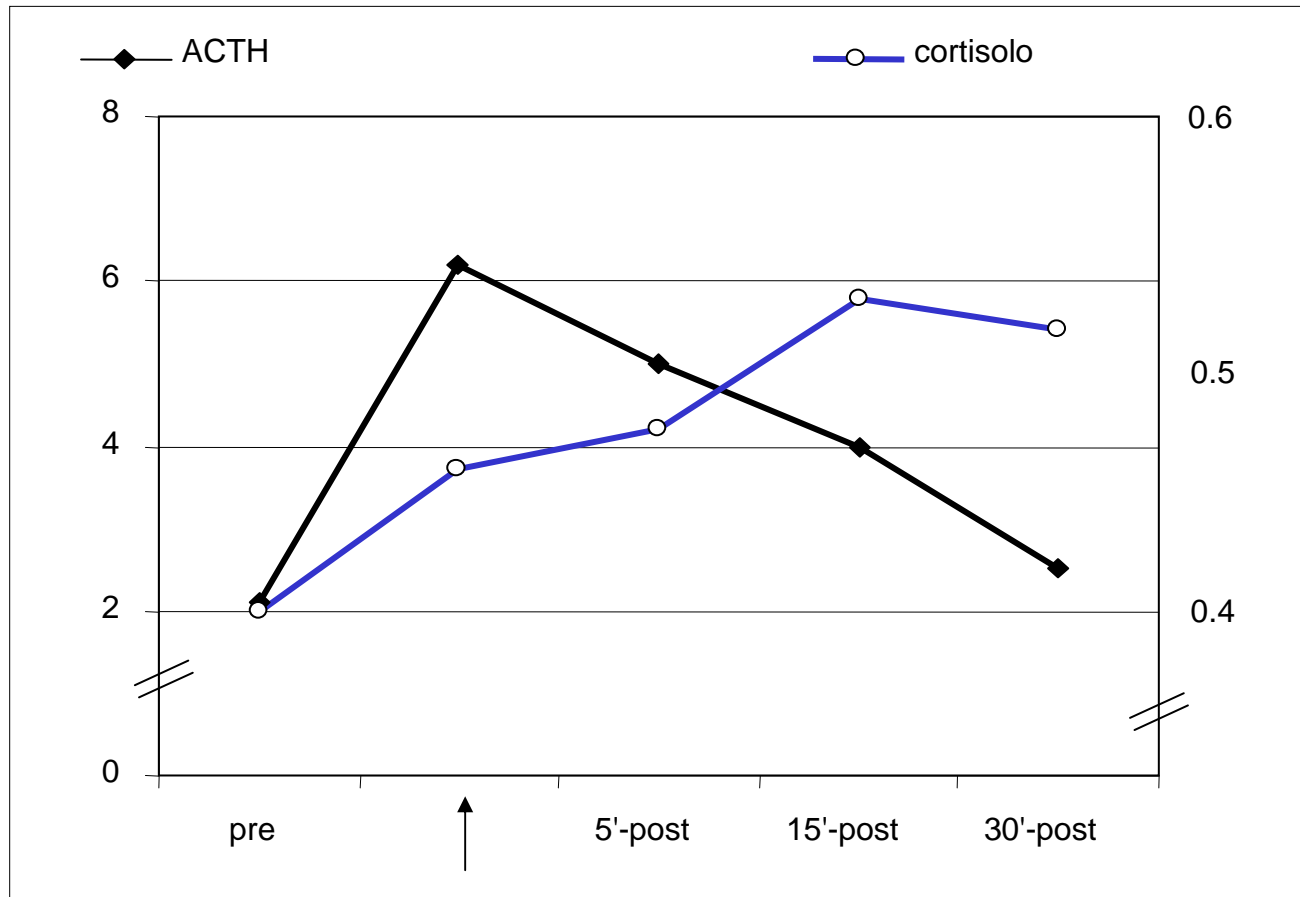
Inibiscono la libido

l'azione di TSH, LH, FSH

GLUCOCORTICOIDI



Funzionamento dell'asse in corso di esercizio fisico



Funzionamento dell'asse in corso di esercizio fisico

Il livello critico di intensità dell'esercizio fisico che provoca un aumento della secrezione di cortisolo è ~ 60% del VO_2 max.

La secrezione di ACTH è correlata all'intensità ed alla durata dell'esercizio fisico e può alterare il ritmo circadiano. Può essere alterata da eventuale terapia sostitutiva/soppressiva con idrocortisone. Non risponde se già elevato per condizioni patologiche.

L'esercizio induce la secrezione di glucocorticoidi, che vengono in gran parte captati dai tessuti periferici e rilasciati in circolo al termine dell'esercizio.

NB: La risposta corticosurrenalica allo "stress" è potenziata dal digiuno e dallo stress psicologico da competizione, mentre è ridotta dall'ingestione di cibo e da temperature fredde.

Funzionamento dell'asse in condizioni critiche

Condizioni patologiche critiche: condizioni che richiedono il sostegno delle funzioni vitali con mezzi meccanici o farmaci, senza i quali sopraggiungerebbe la morte (= stress fisico acuto severo).

FASE ACUTA

ACTH



aumenta moltissimo dopo chirurgia, trauma, sepsi, stimolato da CRF, citochine, catecolamine

↑↑ cortisolo → spostamento del metabolismo di carboidrati, grassi, proteine
maggiore disponibilità di energia per organi vitali
minore anabolismo
freno ad eccessive reazioni infiammatorie

FASE CRONICA

ACTH → diminuisce
Cortisolo → persiste elevato

L'ipercortisolismo relativo nel paziente critico è essenziale
per la stabilità emodinamica

MA

può concorrere allo stato di immunosoppressione
compromettere la guarigione delle ferite
determinare miopatie

CONSEGUENZE DI PATOLOGIE DELL'ASSE SULLA PERFORMANCE

IPERCORTISOLISMO: livelli plasmatici di glucocorticoidi
patologicamente elevati

Primitivo: patologia surrenalica → iperplasia/adenoma/carcinoma
secernente glucocorticoidi

Secondario: patologia ipofisaria → adenoma secernente ACTH/
produzione ectopica di ACTH

Terziario: patologia ipotalamica → eccessiva secrezione di CRF/
produzione ectopica di CRF

Iatrogeno: somministrazione di dosi elevate di glucocorticoidi

IPERCORTISOLISMO

Quadro clinico

Ipertensione

Irsutismo e alopecia

Obesità troncolare e strie rubre

Debolezza muscolare

Alterazioni del ciclo mestruale

Calo della libido

Edema

Gibbo

Infezioni ricorrenti

Alterata tolleranza glucidica

Cute sottile

Facies

Osteopenia/ fratture

Cefalea

Depressione

Acne

Dislipidemia

Ritardata guarigione delle ferite

Ricordiamo che i glucocorticoidi

- inibiscono la sintesi delle proteine muscolari
- possono accelerare la degradazione delle miofibrille e delle proteine solubili muscolari (effetti più evidenti nelle fibre di tipo II)
- incrementano l'attività della glicogeno sintetasi (accumulo di glicogeno)
- non sembrano modificare l'eccitabilità di membrana e/o l'accoppiamento eccitazione-contrazione

MIOPATIA

- 50-80% dei pazienti con ipercortisolismo endogeno
- 2-21% dei pazienti trattati cronicamente con corticosteroidi

Nelle forme esogene dipende dalla dose di glucocorticoide e dal periodo di trattamento (> 4 settimane).

Quadro clinico:

Ipostenia muscolare importante che interessa prevalentemente la muscolatura degli arti inferiori

Risparmiata la muscolatura dei innervata dai nervi cranici

Può essere coinvolta la **muscolatura respiratoria**

Enzimi muscolari normali

OSTEOPENIA

In corso di **ipercortisolismo endogeno** vi è un eccesso di glucocorticoidi, ormoni catabolici per l'osso, ma anche di androgeni surrenalici che inducono un aumento della massa ossea e rallentano la perdita di osso. D'altra parte, l'eccesso di mineralcorticoidi aumenta la clearance renale del calcio

In corso di **ipercortisolismo iatrogeno** vi è un eccesso dei soli glucocorticoidi, che sopprimono la secrezione di androgeni surrenalici (anche via ACTH) e inibiscono la formazione dell'osso

I glucocorticoidi inibiscono l'attività dell'osteoblasta, anche tramite l'inibizione locale di IGF-I e possono inibire l'assorbimento intestinale di calcio

L'osteopenia colpisce soprattutto l'osso trasecolare con aumento notevole dell'incidenza di fratture vertebrali, costali e delle estremità

CONSEGUENZE DI PATOLOGIE DELL'ASSE SULLA PERFORMANCE

IPOCORTISOLISMO: livelli plasmatici di glucocorticoidi
patologicamente bassi

Primitivo: patologia surrenalica → deficit enzimatico o distruzione
della ghiandola

Secondario: patologia ipofisaria → deficit di secrezione di ACTH

Terziario: patologia ipotalamica → deficit di secrezione di CRF/VIP

Iatrogeno: sospensione brusca di terapia con glucocorticoidi

L'insufficienza surrenalica acuta determina condizioni critiche per la sopravvivenza: circa il 10-15% dei casi di sono diagnosticati in condizioni di emergenza

Cause scatenanti la crisi surrenalica:

- stress, infezioni, traumi, interventi chirurgici, disidratazione conseguente a vomito, diarrea incauta sospensione di una terapia protratta con glucorticoidi
- uso di farmaci inibenti la steroidogenesi surrenalica
- pazienti in cui l'iposurrenalismo non è noto
- pazienti con iposurrenalismo noto che assumono terapia incongrua o non la assumono, specie in corso di malattia concomitante, gastroenterite virale, problemi gastroenterici
- emorragia o infarto bilaterale dei surreni: sepsi meningococcica, terapia anticoagulante, malattie emorragiche o tromboemboliche, CID, ustioni

IPOCORTISOLISMO

Quadro clinico

Anoressia, nausea, vomito → disidratazione

Dolore addominale

Iperpiressia

Ipotensione arteriosa / Shock ipovolemico

Debolezza, apatia, stato confusionale, coma

Ipoglicemia

Iponatriemia

iperincrezione di ADH secondaria all'ipovolemia ed ipotensione

difetto di aldosterone negli iposurrenalismi primari

Iperkaliemia

Quadro simil-influenzale di iperpiressia con vomito associati a stato confusionale

Manifestazioni psichiatriche (35-70%)

Sintomi neuromuscolari aspecifici

- Mialgia ed ipostenia generalizzata, associata ad artralgie (enzimi muscolari serici ed EMG normali)
- Contrattura in flessione degli arti inferiori
- Paralisi periodica iperkaliemica

Regrediscono con il trattamento dell'ipossurrenalismo

Principali cause:

- iperpotassiemia e deplezione di potassio intracellulare
- riduzione del metabolismo glucidico muscolare