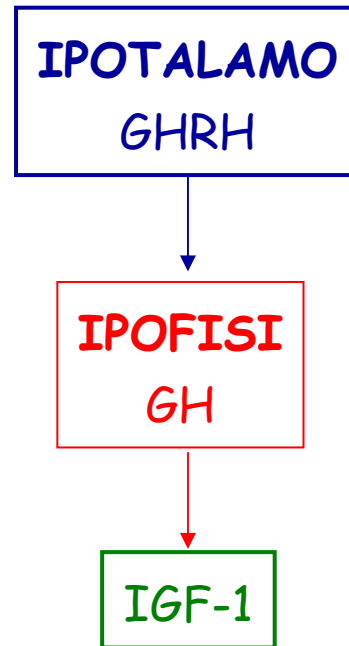


FISIOPATOLOGIA E NEUROREGOLAZIONE DELL'ASSE SOMATOTROPO

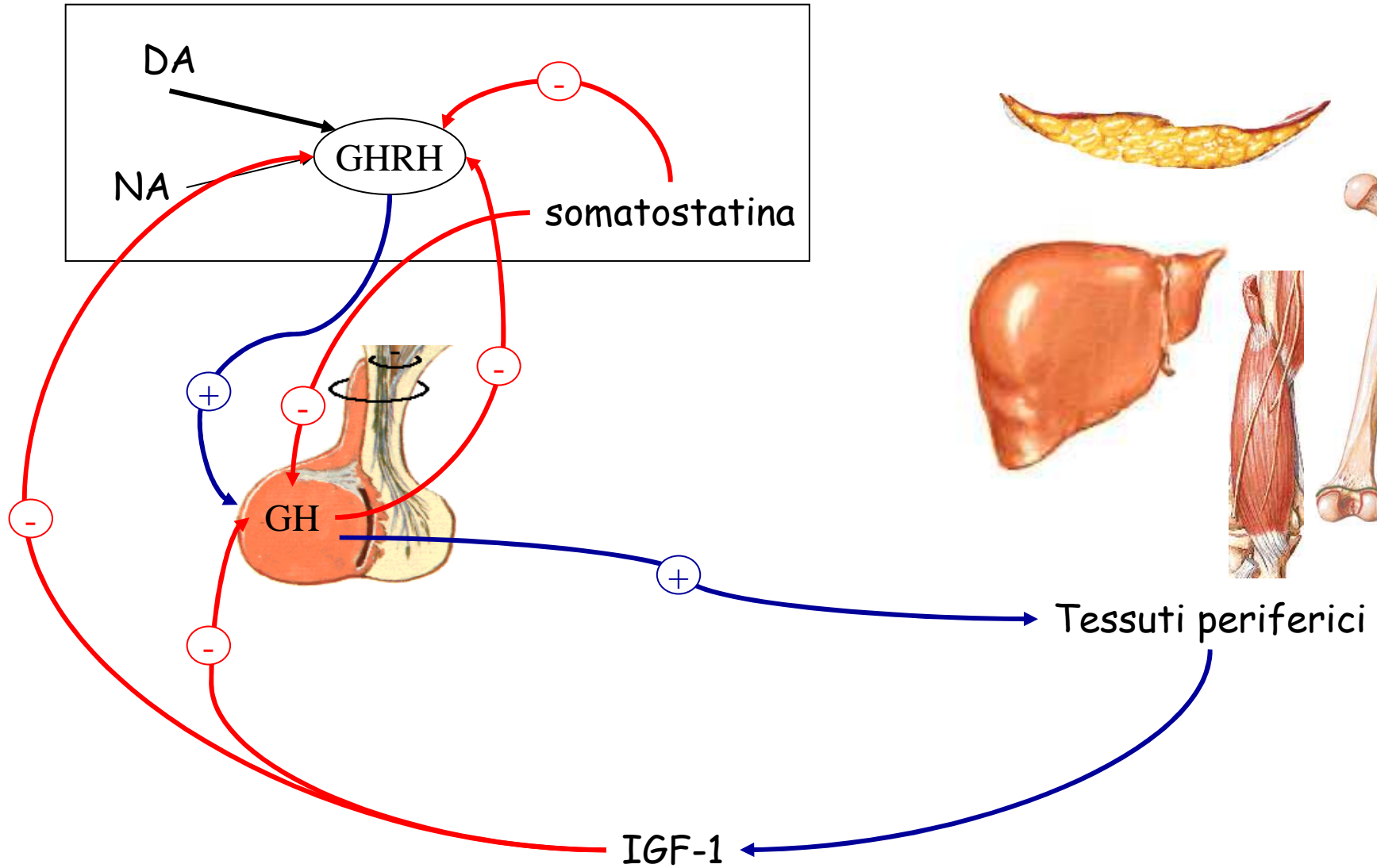
- Richiami anatomo-fisiologici
- Funzionamento dell'asse in corso di esercizio fisico
- Funzionamento dell'asse in condizioni critiche
- Conseguenze di patologie dell'asse sulla performance

- Richiami anatomo-fisiologici



• Richiami anatomo-fisiologici

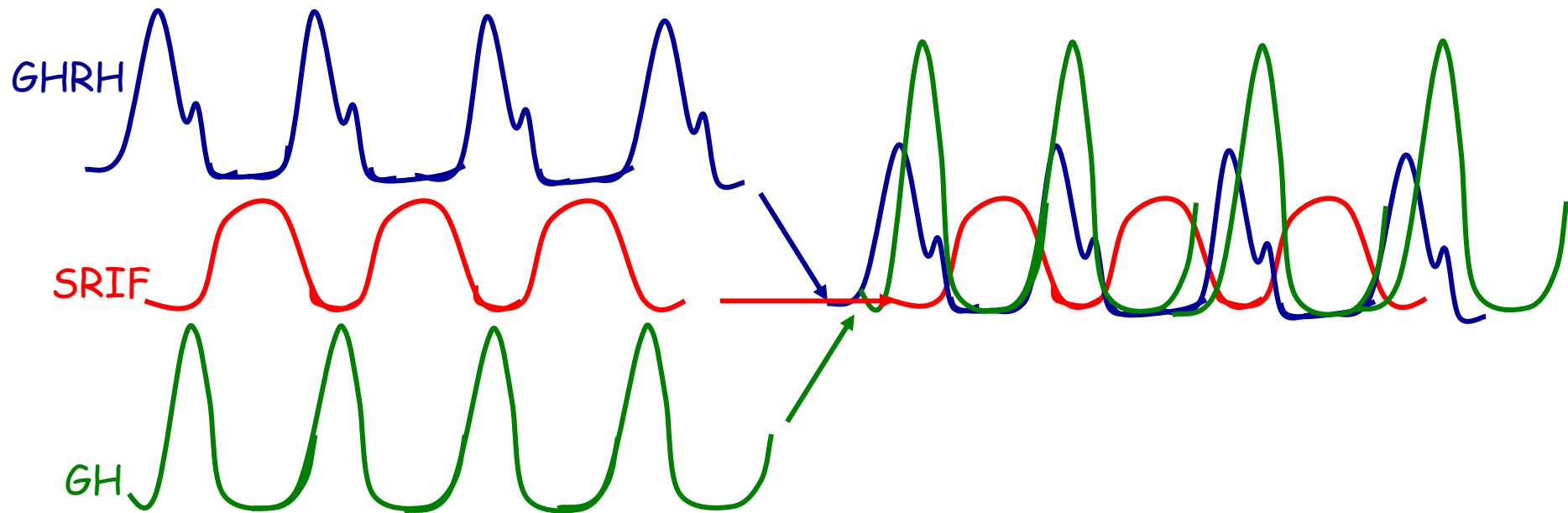
IPOTALAMO



GHRH: ormone di rilascio del GH, peptide ipotalamico di 37-44 AA, prodotto nei nuclei ipotalamici arcuato e ventromediale in modo discontinuo. Stimola la sintesi e la secrezione ipofisaria di GH. La risposta del GH al GHRH cala con l'età ed è influenzata da stato nutrizionale, ciclo sonno/veglia, livelli circolanti di IGF-I.

Somatostatina (SRIF): ormone inibente il rilascio del GH, peptide ciclico di 14 AA, prodotto nell'area periventricolare anteriore dell' ipotalamo.

GHRH e SRIF regolano la secrezione di GH, che è di tipo episodico, con picchi più ampi nelle ore notturne. La SRIF regola il ritmo e la durata dei picchi, mentre il GHRH ne regola l'ampiezza.



GH: ormone somatotropo, proteina prodotta dalle cellule somatotrope dell'ipofisi. Ha secrezione pulsatile con picchi più frequenti ed ampi nelle prime ore del sonno. Controlla la produzione di somatomedine (IGF-1) da parte dei tessuti periferici, soprattutto a livello epatico. Tramite feed-back negativo riduce la secrezione di GHRH.

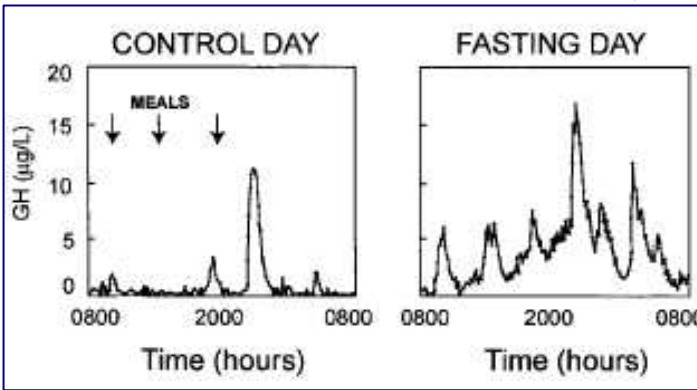
IGF-1: insulin-like growth factor (un tempo detta somatomedina). La sua sintesi dipende in gran parte dal GH, del quale è il principale mediatore periferico. Tramite feed-back negativo riduce la secrezione di GHRH e di GH.

REGOLAZIONE DELLA SECREZIONE DI GH

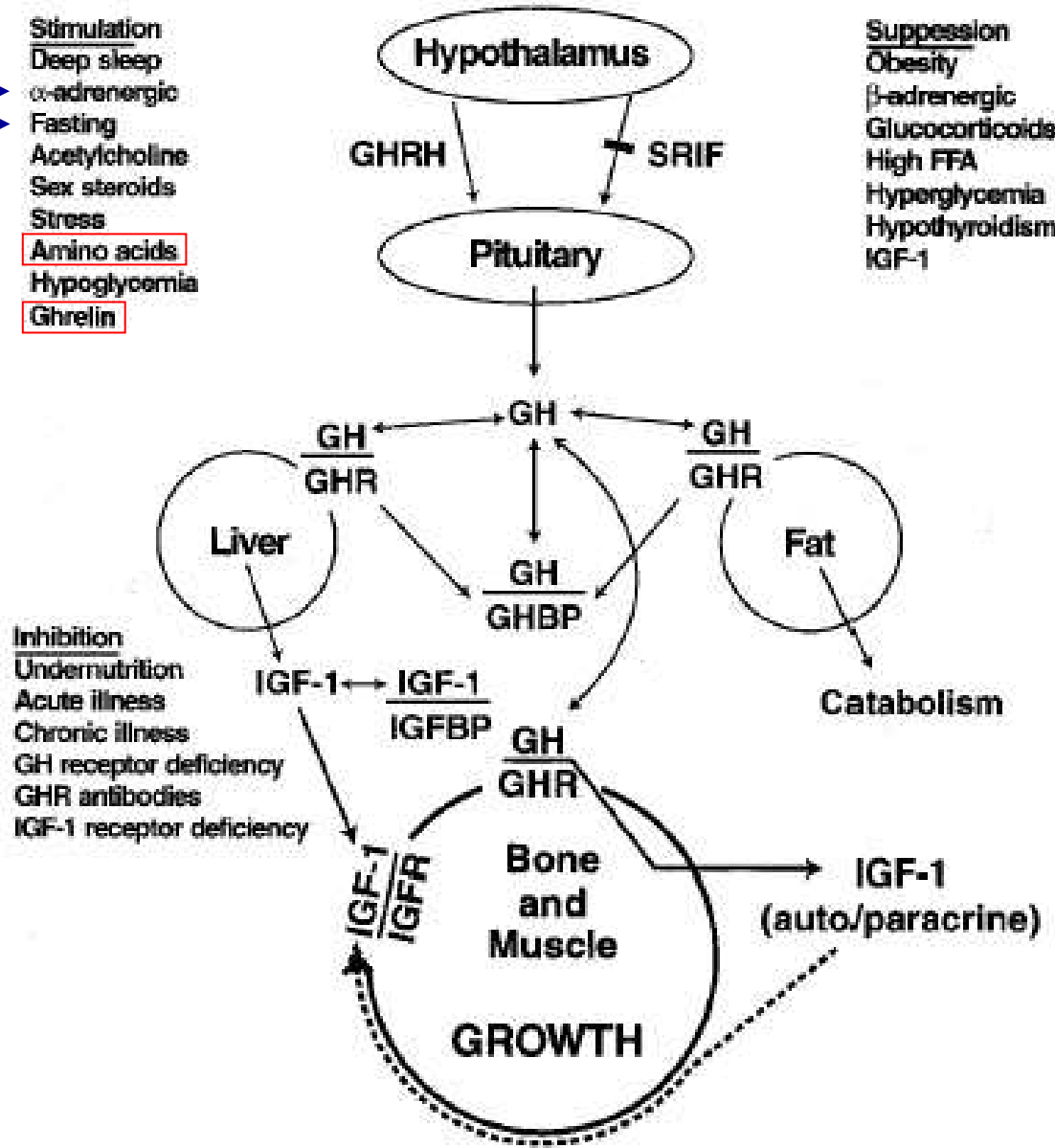
Esercizio fisico, stress, traumi, shock, sepsi

- Stimulation**
 Deep sleep
 α-adrenergic
 Fasting
 Acetylcholine
 Sex steroids
 Stress
 Amino acids
 Hypoglycemia
 Ghrelin

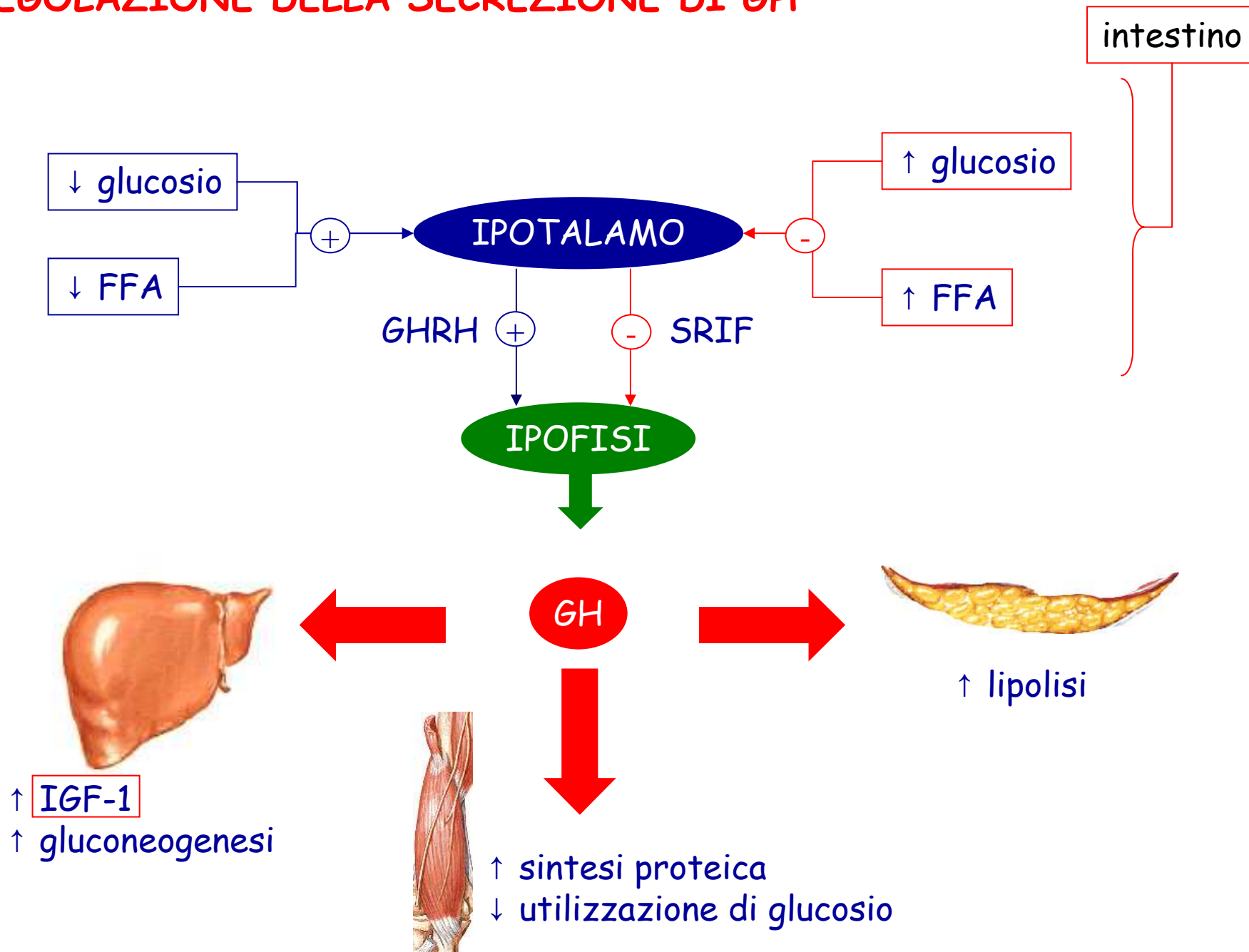
- Suppression**
 Obesity
 β-adrenergic
 Glucocorticoids
 High FFA
 Hyperglycemia
 Hypothyroidism
 IGF-1



GH - IGF Axis

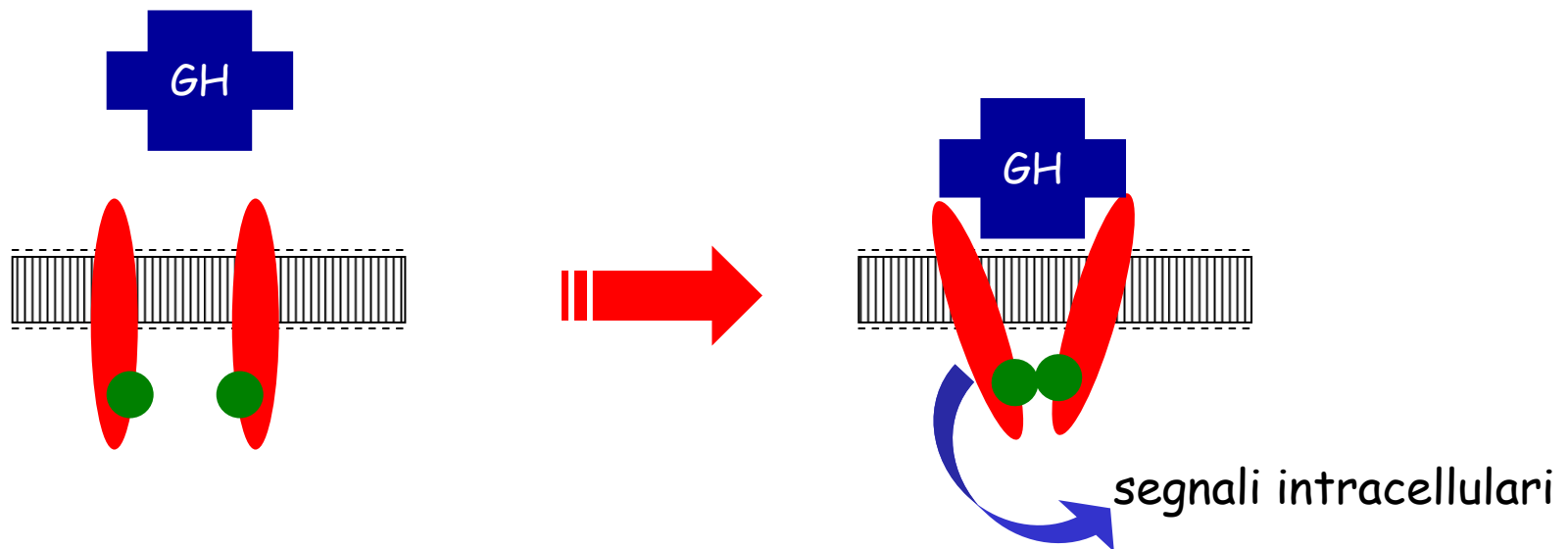


REGOLAZIONE DELLA SECREZIONE DI GH




Il GH in circolo è legato ad una proteina di trasporto, detta GHBP (GH binding protein). La GHBP è strutturalmente molto simile al recettore cellulare del GH e viene prodotta soprattutto a livello epatico.

Una volta giunto alla cellula bersaglio, il GH interagisce con un recettore di membrana (GH-R) ed attiva una serie di segnali intracellulari mediati da tirosino-chinasi.



SECREZIONE di GH:

- 
- in età pre-pubere la secrezione di GH aumenta fino a giungere il massimo nell'epoca della pubertà
 - in età adulta, dopo i 30 anni, inizia a calare
 - a 50 anni la secrezione di GH nelle 24h è dimezzata rispetto a quella del giovane adulto
 - a 70 anni la secrezione di GH nelle 24h è pari a 1/3 di quella del giovane adulto

L'ASSE SOMATOTROPO INFLUENZA IN MODO DIFFERENTE
LE VARIE EPOCHE DELLA VITA

AZIONI DEL GH

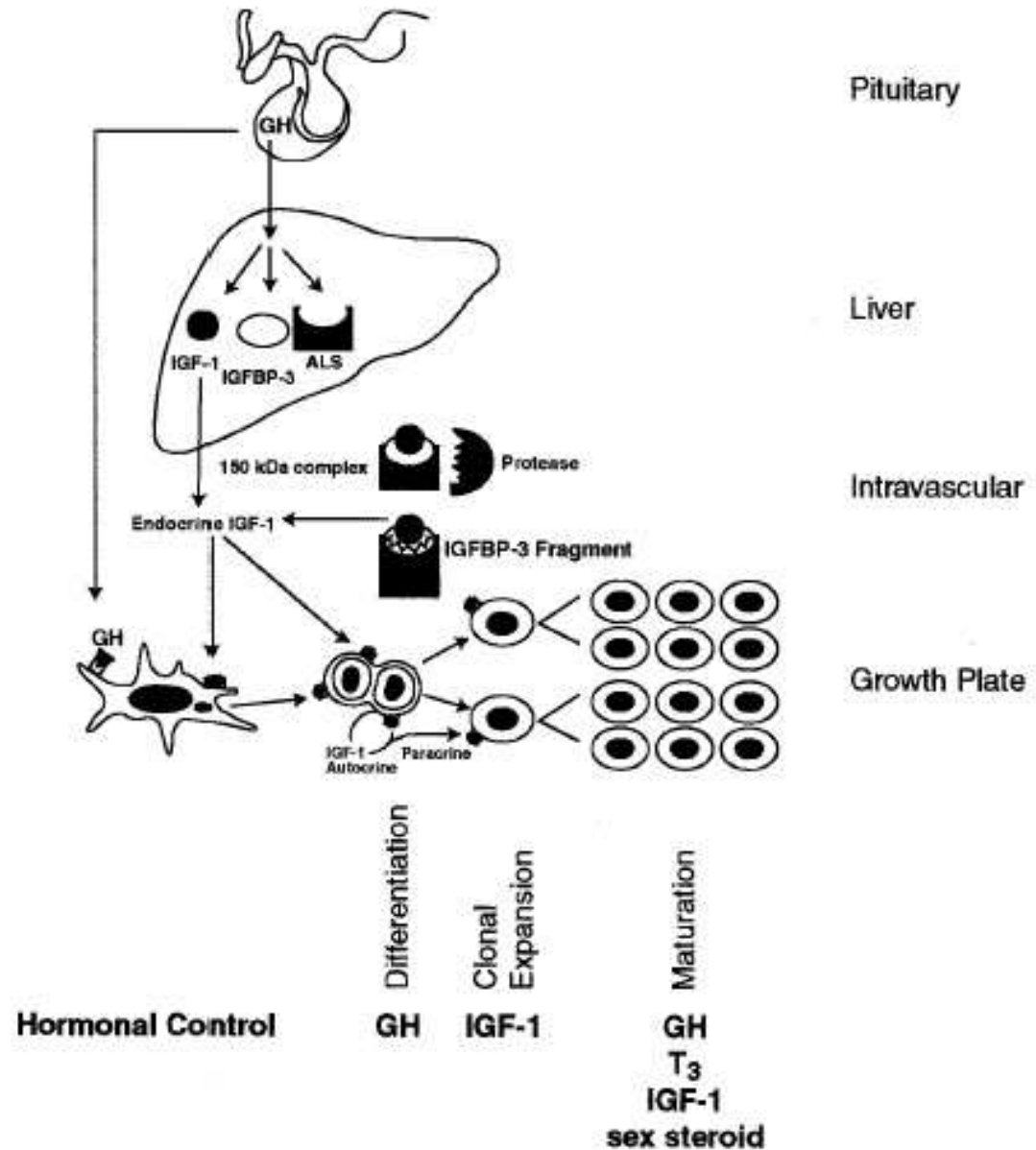
- sintesi proteica
- metabolismo glucidico
- tessuto adiposo

AZIONI DEL GH

➤ anaboliche sulla sintesi proteica

Il GH è fondamentale per l'accrescimento corporeo.

Collabora con gli ormoni tiroidei e gli ormoni sessuali steroidei al processo di sviluppo ed accrescimento dell'apparato scheletrico, assieme all'IGF-1.

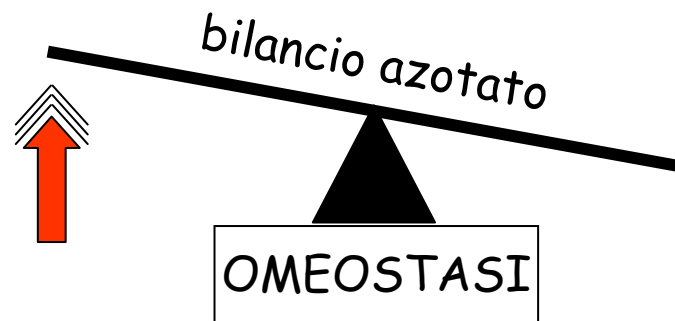


Azioni mediate soprattutto dall'IGF-1

AZIONI DEL GH

➤ anaboliche sulla sintesi proteica

Livelli plasmatici adeguati di GH garantiscono il trofismo muscolare ed osseo anche nell'adulto, determinando un bilancio azotato positivo in condizioni normali.



AZIONI DEL GH

➤ sul metabolismo glucidico

Effetto di una somministrazione acuta (farmacologica) di GH:

transitorio simile all'insulina, ipoglicemizzante

Effetto di una somministrazione cronica di GH: **CONTRO-INSULARE** a livello epatico e periferico → iperglicemizzante = ridotta utilizzazione di glucosio, ridotta glicogenosintesi, aumento della lipolisi, insulino-resistenza.

I livelli endogeni di GH raggiunti in
condizioni normali

hanno effetti **CONTRO-INSULARI**

AZIONI DEL GH

➤ sul metabolismo glucidico

La secrezione di GH normalmente viene soppressa da un carico orale di glucosio, aumentando a 3 - 5 ore di distanza.

Bambini con deficit di secrezione di GH (GHD) manifestano ipoglicemia a digiuno, ridotta secrezione di insulina, aumento della sensibilità all'insulina con incremento dell'utilizzo di glucosio e ridotta produzione epatica di glucosio.

Adulti con GHD hanno elevati livelli di insulina a digiuno e eccesso di grasso viscerale = insulino-resistenza

AZIONI DEL GH

➤ sul metabolismo lipidico

- Induce la mobilizzazione dei grassi
- Attiva la lipasi ormono-sensibile → aumentata idrolisi dei trigliceridi ad acidi grassi e glicerolo → induce la lipolisi
- Induce un aumento dei livelli circolanti di acidi grassi liberi (FFA) e dei corpi chetonici.
- Riduce la ri-esterificazione degli FFA a trigliceridi
- Induce un maggiore utilizzazione ed ossidazione di FFA e corpi chetonici nei tessuti

Azioni indipendenti dall'IGF-1

AZIONI DEL GH

➤ sul metabolismo lipidico

L' aumento dei livelli circolanti di FFA inibisce l'up-take di glucosio in cuore, tessuto adiposo, tessuto muscolare → iperglicemia, insulino-resistenza

➤ sulla ritenzione idrica

Il GH promuove l'assorbimento di acqua a livello intestinale e la ritenzione di sodio a livello renale → accumulo di fluidi extracellulari, ↑ pressione arteriosa

Azioni indipendenti dall'IGF-1

AZIONI DELL' IGF-1

Molte azioni del GH sono mediate dall'IGF-1 = insulin-like growth factor 1.

L'IGF-1 è prodotto soprattutto a livello epatico e viene liberato in circolo, dove è legato soprattutto a proteine vettrici, le IGF-BP (IGF-binding proteins).

Le IGF-BP assicurano un'emivita plasmatica più lunga all'IGF-1 (da 10 min a 3-4 ore), i cui livelli risultano quindi più stabili.

L'IGF-1 ha attività insulino-simile, promuove la proliferazione e la differenziazione cellulare, soprattutto a livello cartilagineo e muscolare.

AZIONI DELL' IGF-1

Le funzioni biologiche dell'IGF-1 si svolgono con meccanismo

Endocrino = l'IGF-1 prodotto a livello epatico raggiunge il tessuto bersaglio tramite il torrente circolatorio

Paracrino = l'IGF-1 prodotto a livello locale raggiunge il tessuto bersaglio tramite il liquido extra-cellulare

Autocrino = l'IGF-1 prodotto a livello locale ha effetto sulle stesse cellule che l'hanno prodotto

IGF-1

Le concentrazioni di IGF-1 aumentano gradualmente nell'età infantile e durante la pubertà, per poi calare durante l'età adulta.

Il declino dei livelli di IGF-1 legato all'età può essere prevenuto da un adeguato livello di attività fisica

Nei soggetti obesi i livelli di IGF-1 sono normali, anche se i livelli di GH sono ridotti

Funzionamento dell'asse in condizioni critiche

In condizioni critiche la funzionalità dell'asse somatotropo viene a mancare per prima.

Soggetti in terapia intensiva o gravemente defedati hanno livelli plasmatici di IGF-1 molto bassi e tendono a non rispondere agli stimoli fisiologici della secrezione di GH.

Funzionamento dell'asse in corso di esercizio fisico

L'esercizio fisico rappresenta un potente stimolo per la secrezione di GH

Il picco di risposta del GH all'esercizio fisico è osservato tra il 25° ed il 60° minuto nel corso di esercizi di lunga durata o tra la fine ed il 5°-15° minuto del periodo di recupero per esercizi di durata inferiore ai 20 minuti.

La risposta è maggiore nelle donne rispetto agli uomini
nei giovani che nei soggetti anziani
nei sedentari rispetto a quelli allenati!

Nell'anziano l'allenamento induce un aumento della risposta del GH all'esercizio fisico.

Funzionamento dell'asse in corso di esercizio fisico

INTENSITA'

ALLENAMENTO

SISTEMA SIMPATO-ADRENERGICO

SUBSTRATI METABOLICI

glucidi

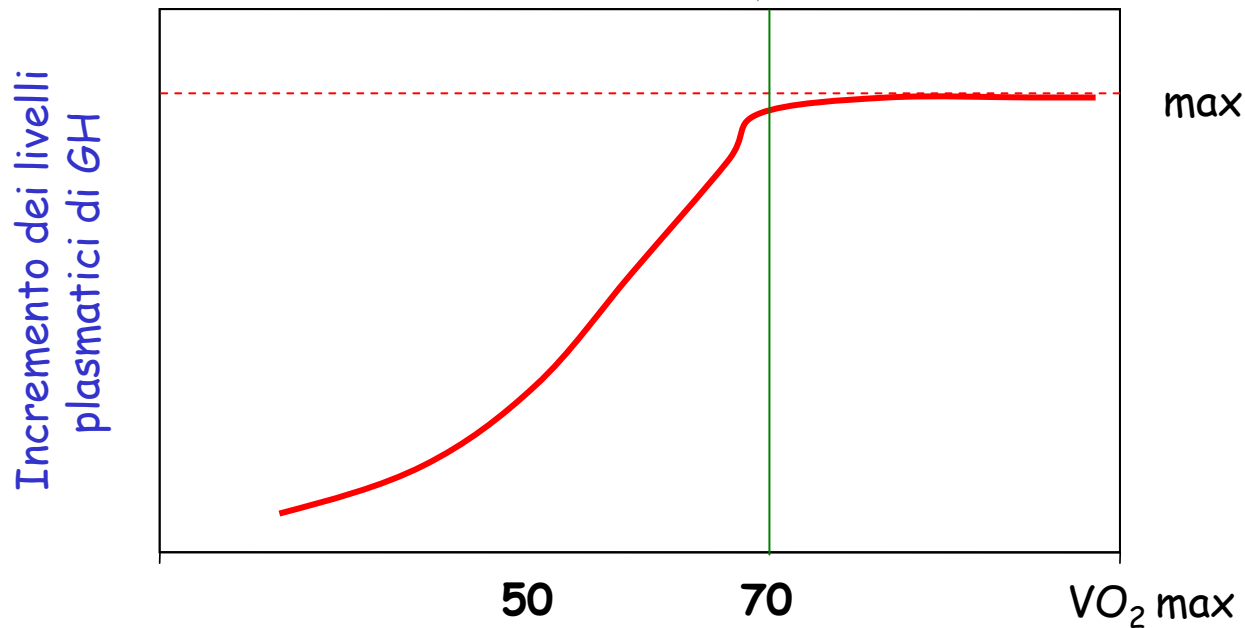
lipidi

protidi

Funzionamento dell'asse in corso di esercizio fisico

INTENSITA'

Una risposta significativa del GH all'esercizio fisico è osservata già per esercizi di bassa intensità (50% del VO_2 max) e diventa massima intorno alla soglia anaerobica (70% del VO_2 max). Non risponde ad un ulteriore aumento dell'intensità dell'esercizio.



Funzionamento dell'asse in corso di esercizio fisico

INTENSITA'

La maggiore risposta del GH all'esercizio fisico è osservata in corso di esercizi con grande richiesta sulla glicolisi anaerobica, con grande produzione di lattato (esercizi di tipo isometrico).

La risposta del GH è correlata inversamente con il periodo di recupero
direttamente con la durata dell'esercizio

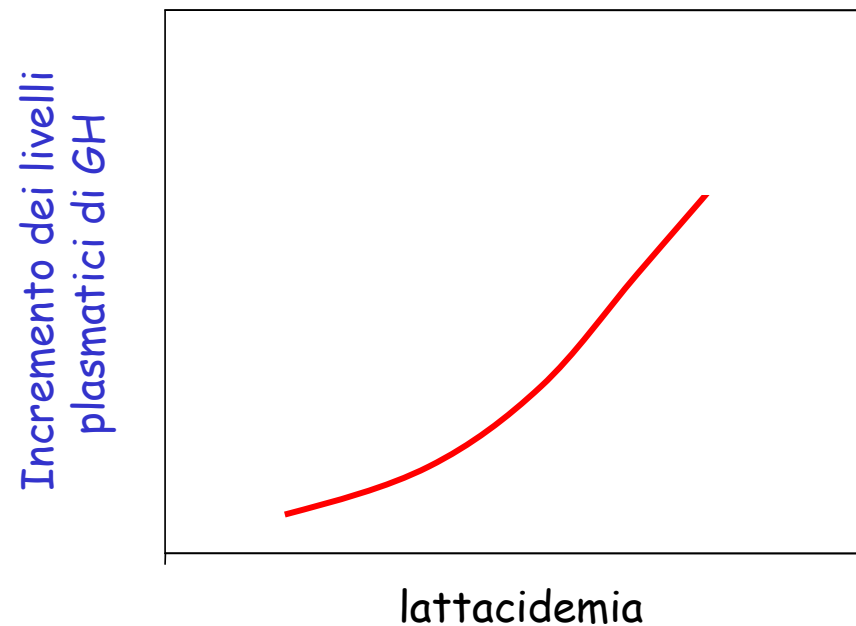
ossia

DIPENDE DALL'ACCUMULO DI LATTATO IN CIRCOLO

Funzionamento dell'asse in corso di esercizio fisico

LIVELLI DI LATTATO

Esiste una correlazione positiva tra i livelli lattacidemici e la risposta del GH all'esercizio fisico



Funzionamento dell'asse in corso di esercizio fisico

ALLENAMENTO

La risposta del GH all'esercizio fisico è inversamente correlata al grado di allenamento.

Infatti, con l'allenamento la soglia anaerobica si situa ad intensità di esercizio sempre maggiori, per cui un soggetto allenato produce molto meno lattato di un soggetto non allenato.

Poiché la lattacidemia è minore, è minore anche lo stimolo alla secrezione di GH, la cui risposta all'esercizio fisico risulta quindi minore in un soggetto allenato rispetto ad un sedentario.

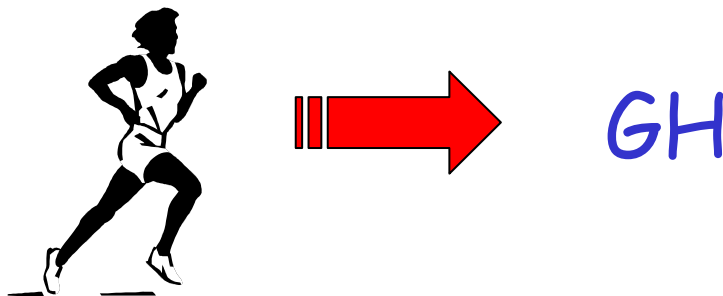


Funzionamento dell'asse in corso di esercizio fisico

SISTEMA SIMPATO-ADRENERGICO

La risposta del GH all'esercizio fisico è dovuta anche all'attivazione del SISTEMA SIMPATO-ADRENERGICO.

Il sistema simpato-adrenergico infatti si attiva anche per esercizi di bassa intensità, al di sotto della soglia anaerobica, e può stimolare la secrezione di GH attivando i recettori α_2 adrenergici.



Funzionamento dell'asse in corso di esercizio fisico

SUBSTRATI METABOLICI

GLUCOSIO

Effetti del GH

- acuti (entro 2 h): insulino-simili → la glicemia cala
- a lunga durata (dopo 2h): attiva la gluconeogenesi epatica, inibisce l'up-take periferico del glucosio → la glicemia aumenta

L'IPOGLICEMIA è un potente stimolo alla secrezione di GH.

L'IPERGLICEMIA inibisce la secrezione di GH da parte di vari secretagoghi, incluso l'esercizio fisico.

La somministrazione di glucosio ha un effetto precoce inibitorio ed uno tardivo stimolatorio sulla secrezione di GH

Funzionamento dell'asse in corso di esercizio fisico

SUBSTRATI METABOLICI

GLUCOSIO

L'esercizio fisico condotto in condizioni di IPERGLICEMIA induce il rilascio di quantitativi limitati di GH

L'esercizio fisico condotto a distanza di 2-3 ore dall'ingestione di carboidrati può determinare un maggior rilascio di GH.



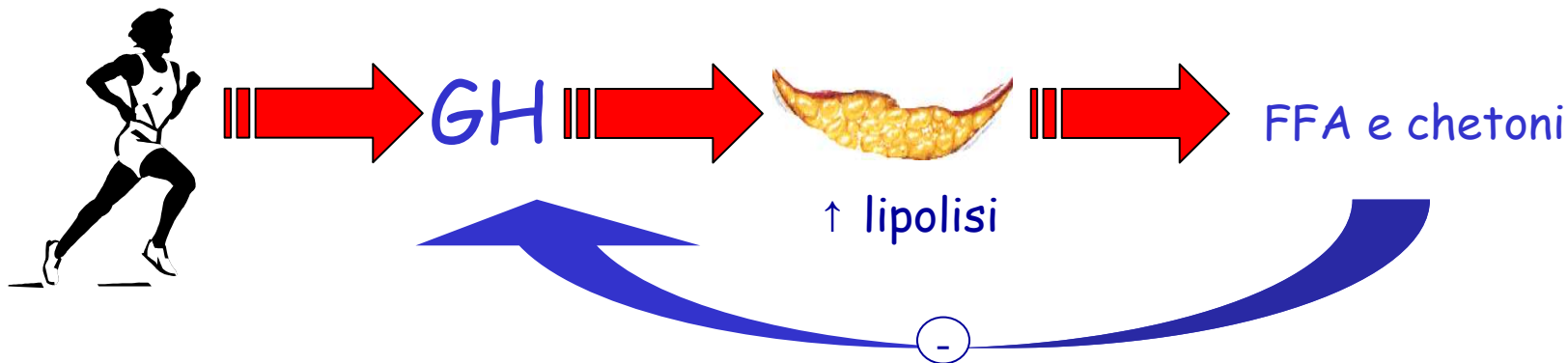
Funzionamento dell'asse in corso di esercizio fisico

SUBSTRATI METABOLICI

ACIDI GRASSI e CHETONI

Il GH stimola la lipolisi, con aumento dei livelli plasmatici di FFA e chetoni.

Gli FFA ed i corpi chetonici a loro volta INIBISCONO la secrezione di GH indotta da vari stimoli, incluso l'esercizio fisico (feed-back negativo?)



Funzionamento dell'asse in corso di esercizio fisico

SUBSTRATI METABOLICI

PROTEINE

Il GH stimola in modo importante il metabolismo proteico, in particolare l'incorporazione di aminoacidi nelle proteine, a livello del muscolo scheletrico [Soggetti con deficit di GH hanno anche una minor massa muscolare]

Un pasto proteico o la somministrazione di dosi farmacologiche di arginina (o di altri aminoacidi) stimolano il rilascio acuto di GH.

CONSEGUENZE DI PATOLOGIE DELL'ASSE SULLA PERFORMANCE

Il GH è fondamentale per la performance sportiva

Un deficit/eccesso di GH comporta

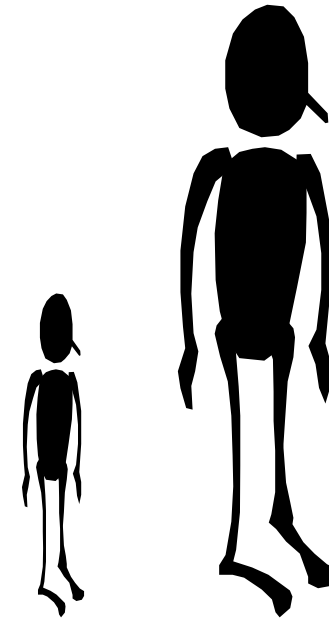
RIDOTTA CAPACITA' di ESERCIZIO

CONSEGUENZE DI PATOLOGIE DELL'ASSE SULLA PERFORMANCE

DEFICIT di GH

RIDOTTO ACCRESCIMENTO STATURALE del BAMBINO

NANISMO



CONSEGUENZE DI PATOLOGIE DELL'ASSE SULLA PERFORMANCE

Ridotta qualità della vita

per ridotte energie, difficoltà a concentrarsi, bassa autostima

Alterazioni della composizione corporea

aumenta la massa grassa, distribuita soprattutto al tronco

aumenta il rapporto vita/fianchi

cala la massa magra

Ridotta capacità di esercizio

ridotta captazione tissutale di O₂

ridotta funzionalità e massa cardiaca

DEFICIT di GH

Fattori di rischio cardiovascolari

alterata struttura e funzione dell'albero cardiovascolare

alterazione del profilo lipidico e ridotta attività fibrinolitica

aterosclerosi

obesità tronculare

insulino-resistenza

sedentarietà

CONSEGUENZE DI PATOLOGIE DELL'ASSE SULLA PERFORMANCE

SINTOMI

- Modificazioni somatiche
- Cefalea
- Parestesie
- Diabete mellito o ridotta tolleranza glucidica
- Cardiopatia
- Disturbi del campo visivo
- Calo della libido, impotenza
- Amenorrea
- Artropatia
- Ipertensione
- Facile affaticabilità

ECCESSO di GH

Cause di morte nell'acromegalia:

- patologie cardiovascolari
- patologie respiratorie
- neoplasie

CONSEGUENZE DI PATOLOGIE DELL'ASSE SULLA PERFORMANCE

ECCESSO di GH



GIGANTISMO

ACROMEGALIA

CONSEGUENZE DI PATOLOGIE DELL'ASSE SULLA PERFORMANCE

IL DEFICIT e L'ECESSO di GH
COMPROMETTONO LA PERFORMANCE

SOMMINISTRAZIONE ESOGENA

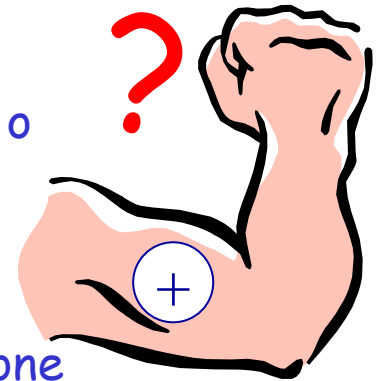
La somministrazione acuta di GH esogeno in soggetti sani normali nel periodo di post-assorbimento (2-3 h dopo un pasto) stimola in modo importante il bilancio muscolare degli aminoacidi.

Non è noto però se ciò avviene per aumentata sintesi proteica o per riduzione della degradazione proteica.

Non è stato dimostrato un chiaro effetto della somministrazione esogena di GH ricombinante (rhGH) in soggetti sani sulla sintesi proteica muscolare, sulla massa o sulla forza muscolare

Nessun effetto sembra inoltre essere evidente anche a livello osseo

GH



GH



SOMMINISTRAZIONE ESOGENA

La somministrazione di GH esogeno in soggetti sani normali, al contrario, ha effetti collaterali ben misurabili:

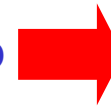
- aumento dell'acqua corporea
 - aumento del tessuto connettivo
 - alterazioni del metabolismo glucidico
 - attivazione del sistema renina-angiotensina
- } "massa magra"

Aumenta la "massa magra", ma con comparsa di edemi ed ipertensione ed alterazione della composizione del muscolo, che genera una forza minore, ma potrebbe promuovere la resistenza al trauma.

SOMMINISTRAZIONE ESOGENA

La somministrazione acuta di GH esogeno in soggetti sani normali ha effetti NOCIVI sulla performance:

- esacerbazione della lipolisi indotta dall'esercizio fisico
- incremento della produzione di lattato



↑↑↑ FFA



↑↑ rischio di aritmia cardiaca



ACIDOSI METABOLICA

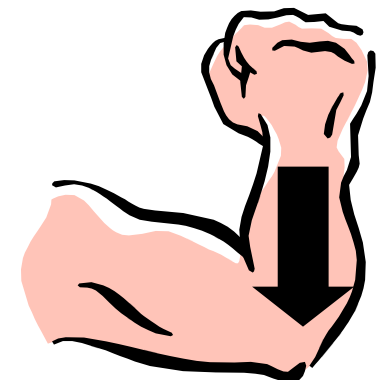
con

RIDOTTA GLICOGENOLISI MUSCOLARE ed EPATICA

ridotta performance

- ridotta glicogenosintesi muscolare ed epatica

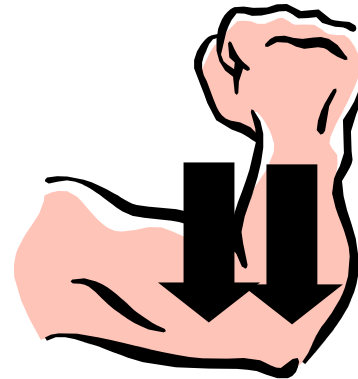
ridotta capacità di recupero



SOMMINISTRAZIONE ESOGENA

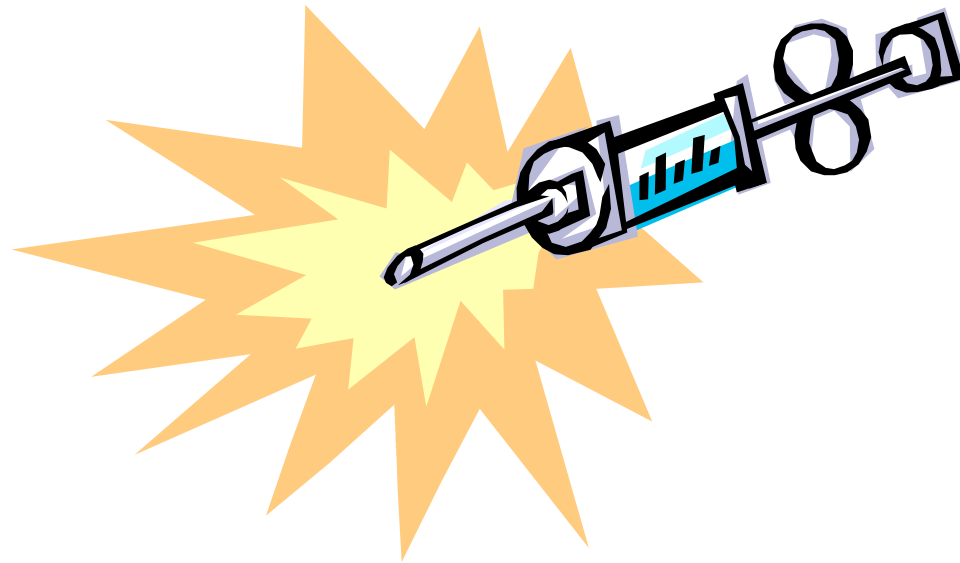
La somministrazione cronica di GH esogeno in soggetti sani normali ha effetti NOCIVI sulla performance:

- miopatia da eccesso di GH (come nell'acromegalia)
con atrofia delle fibre muscolari
sviluppano una forza minore di quella attesa in base al loro peso
- elevato rischio cardiovascolare
- diabete
- dislipidemie
- osteoartrite
- neoplasie (mammella, colon)



SOMMINISTRAZIONE ESOGENA

RISCHIO di PATOLOGIE NEURODEGENERATIVE
(malattia di Creutzfeld-Jakob) in caso di utilizzo di
GH estrattivo da cadavere.



SOMMINISTRAZIONE ESOGENA

PERCHE' GLI ATLETI NE FANNO USO?



Effetto immediato sulla ritenzione idrica

sensazione di aumento di volume delle masse muscolari

Effetto lipolitico a breve termine

il grasso sottocutaneo cala piuttosto velocemente ed i muscoli appaiono più "definiti", sembrando anche aumentati di volume

SOMMINISTRAZIONE ESOGENA

PERCHE' GLI ATLETI NON DEVONO FARNE USO?

Assenza di effetti anabolizzanti sul muscolo nel soggetto sano, anche a dosi elevate

Eccesso di effetti collaterali e rischi per la salute