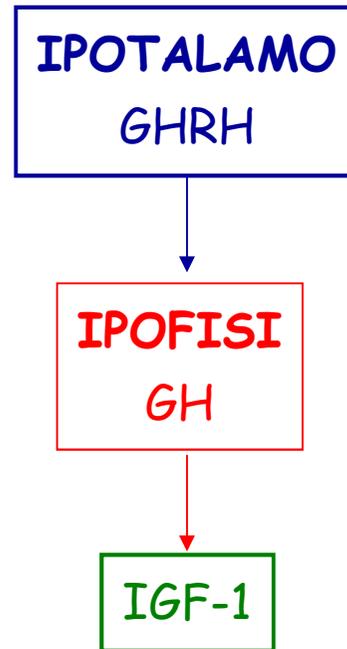


FISIOPATOLOGIA E NEUROREGOLAZIONE DELL'ASSE SOMATOTROPO

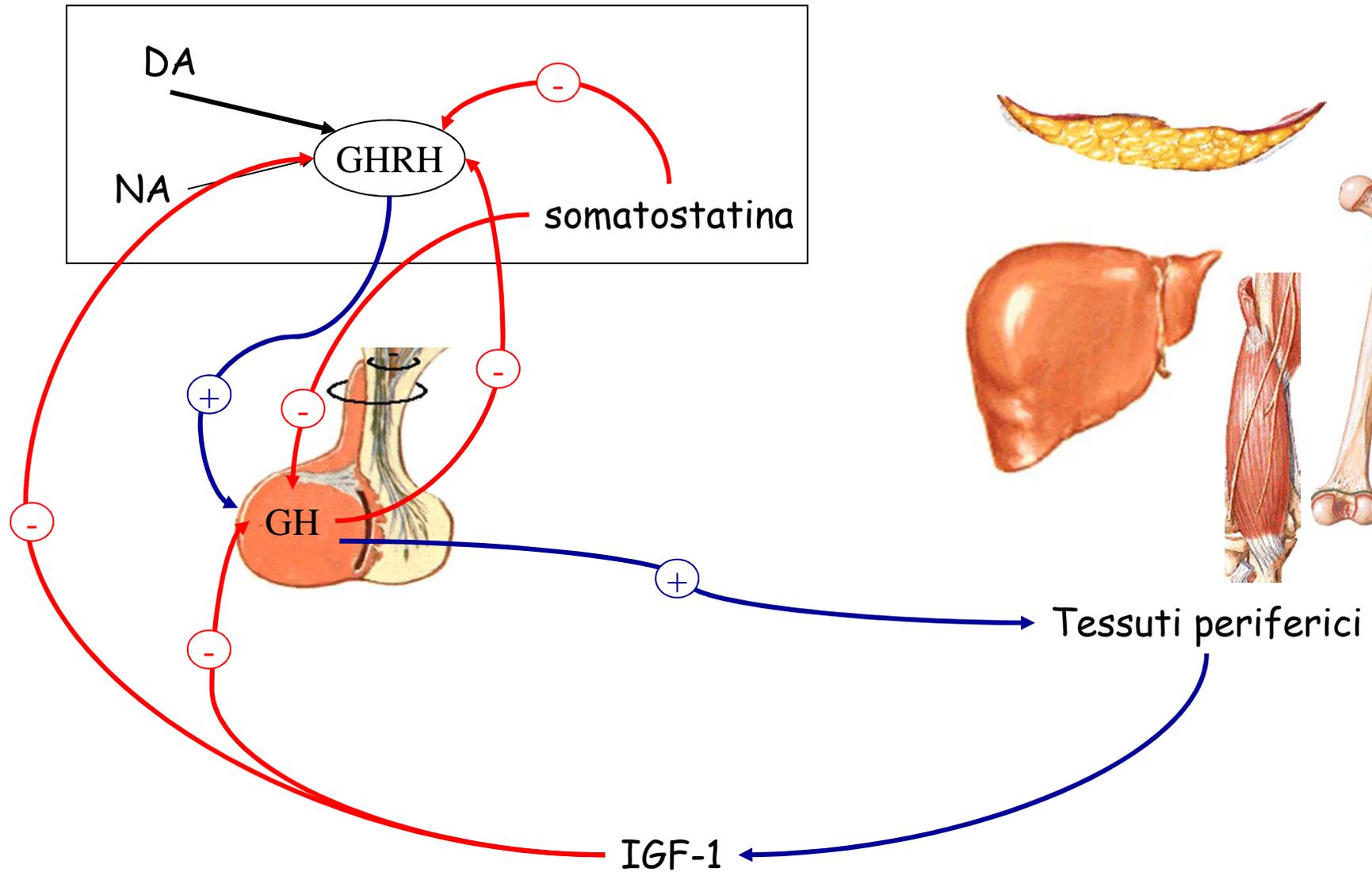
- Richiami anatomico-fisiologici
- Funzionamento dell'asse
- Principali patologie dell'asse

- Richiami anatomo-fisiologici



• Richiami anatomo-fisiologici

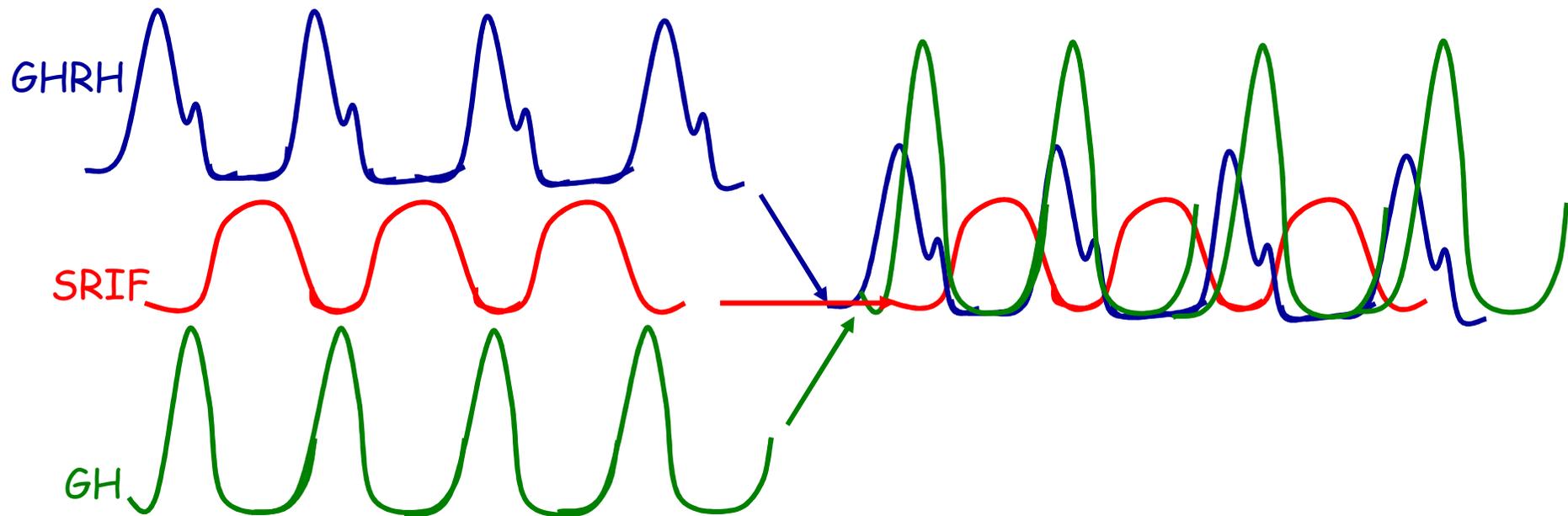
IPOTALAMO



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.



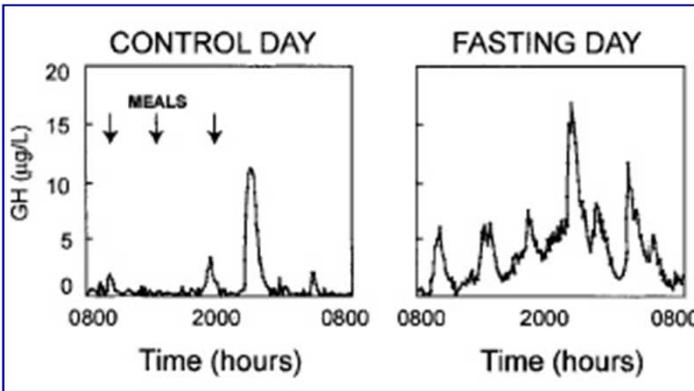
GH: ormone somatotropo, proteina prodotta dalle cellule somatotrope dell'ipofisi. Ha secrezione pulsatile con picchi più frequenti ed ampi nelle prime ore del sonno. Controlla la produzione di somatomedine (IGF-1) da parte dei tessuti periferici, soprattutto a livello epatico. Tramite feed-back negativo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

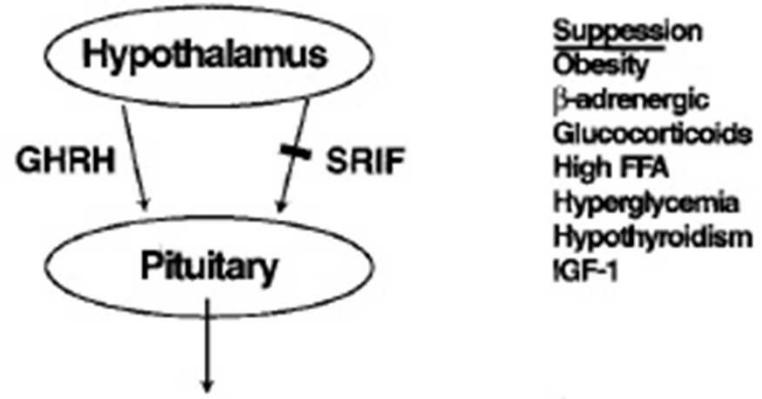
REGOLAZIONE DELLA SECREZIONE DI GH

Esercizio fisico, stress, traumi, shock, sepsi

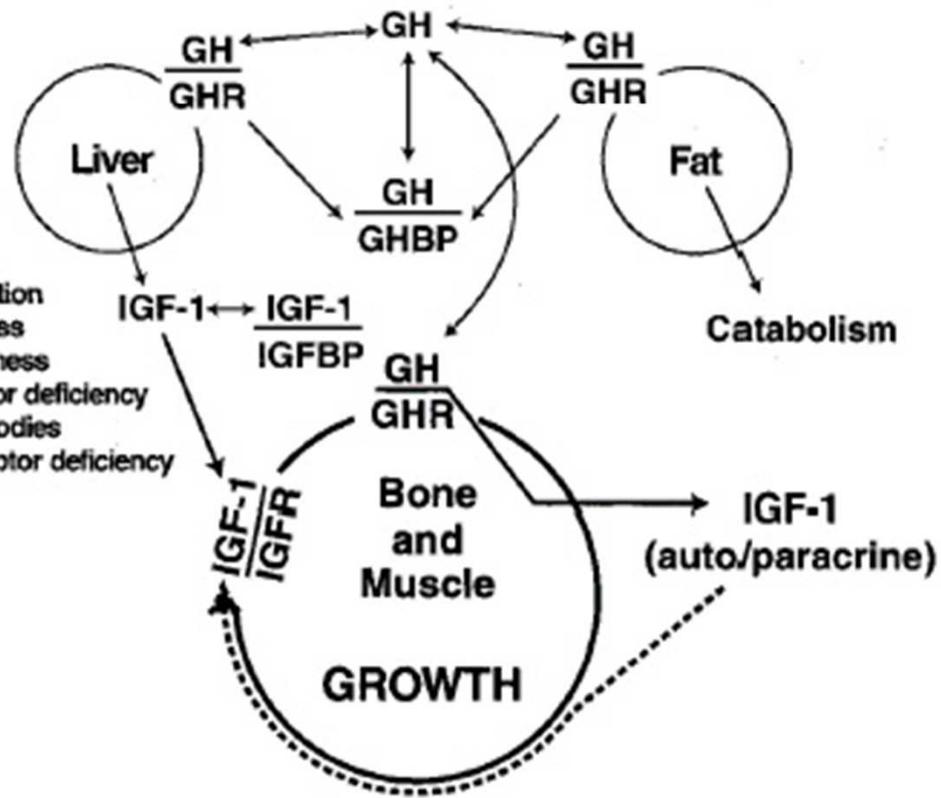
- Stimulation**
 Deep sleep
 α-adrenergic
 Fasting
 Acetylcholine
 Sex steroids
 Stress
 Amino acids
 Hypoglycemia
 Ghrelin



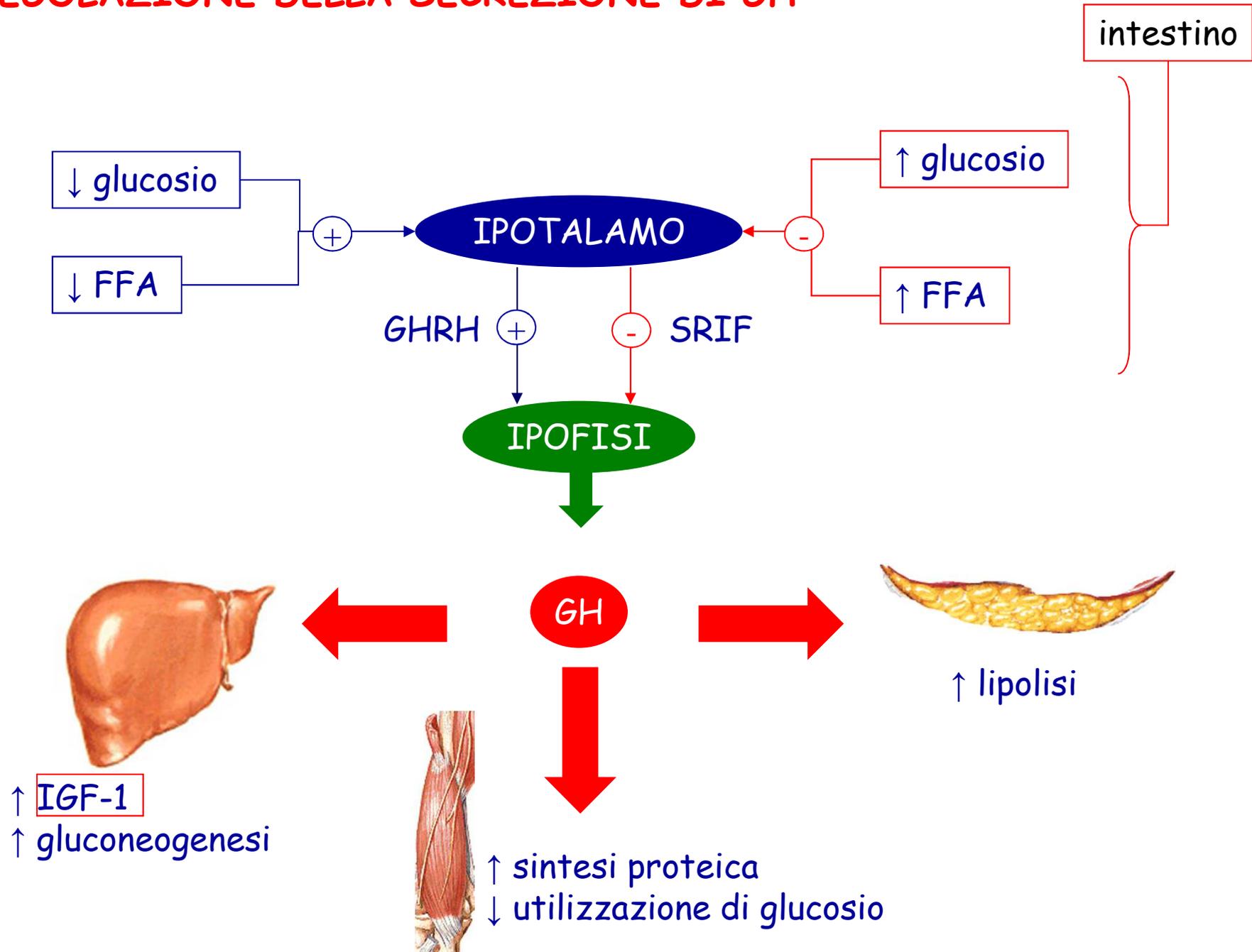
GH - IGF Axis



- Inhibition**
 Undernutrition
 Acute illness
 Chronic illness
 GH receptor deficiency
 GHR antibodies
 IGF-1 receptor deficiency

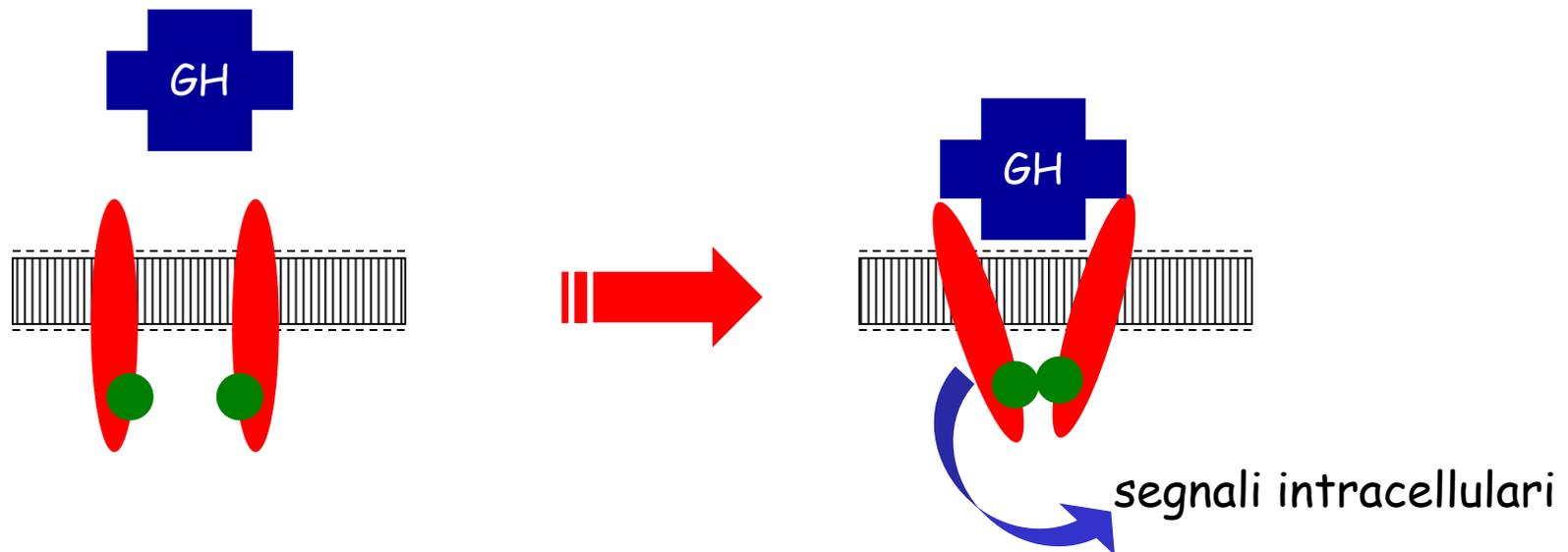


REGOLAZIONE DELLA SECREZIONE DI GH



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

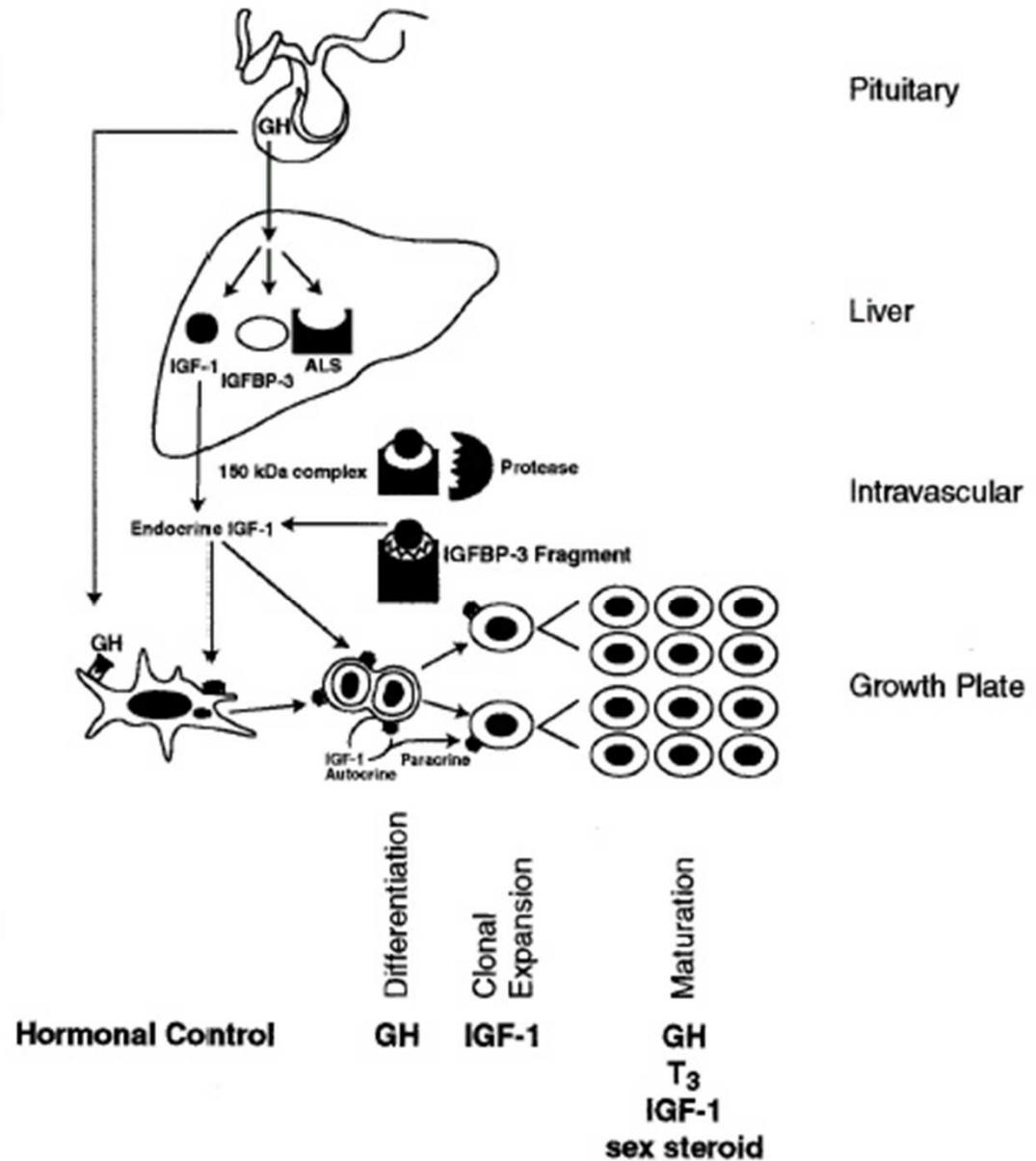
- sintesi proteica
- metabolismo glucidico
- tessuto adiposo

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

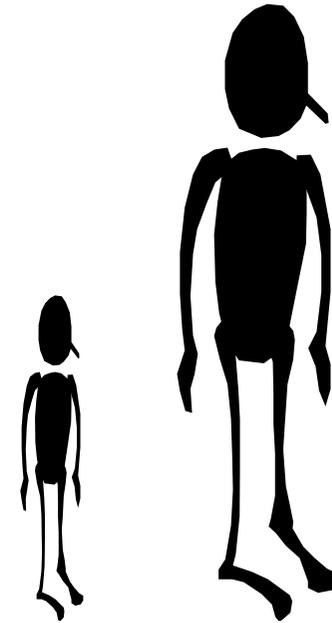
Nei soggetti obesi i livelli di IGF-1 sono normali, anche se i livelli di GH sono ridotti

PATOLOGIE DELL'ASSE

DEFICIT di GH

RIDOTTO ACCRESCIMENTO STATURALE del BAMBINO

NANISMO



PATOLOGIE DELL'ASSE

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

PATOLOGIE DELL'ASSE

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

PATOLOGIE DELL'ASSE

ECCESSO di GH



GIGANTISMO

ACROMEGALIA

PATOLOGIE DELL'ASSE

IL DEFICIT e L'ECESSO di GH
COMPROMETTONO LA PERFORMANCE

SOMMINISTRAZIONE ESOGENA

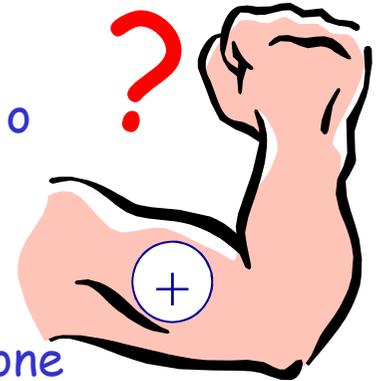
La somministrazione acuta di GH esogeno in soggetti sani normali nel periodo di post-assorbimento (2-3 h dopo un pasto) stimola in modo importante il bilancio muscolare degli aminoacidi.

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



SOMMINISTRAZIONE ESOGENA

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

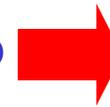
- aumento dell'acqua corporea
 - aumento del tessuto connettivo
 - alterazioni del metabolismo glucidico
 - attivazione del sistema renina-angiotensina
- } "massa magra"

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

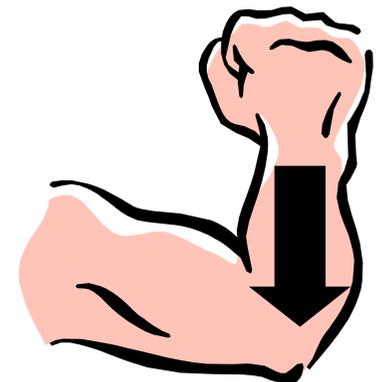
con

RIDOTTA GLICOGENOLISI MUSCOLARE ed EPATICA

ridotta performance

- ridotta glicogenosintesi muscolare ed epatica

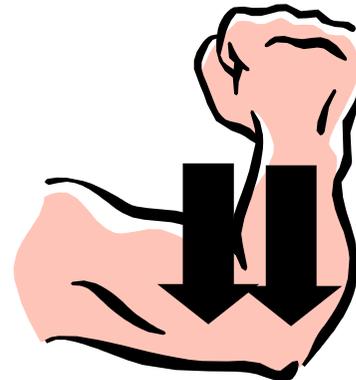
ridotta capacità di recupero



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)



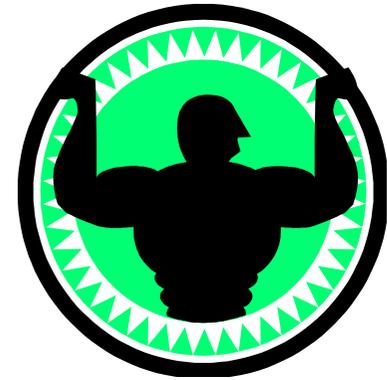
SOMMINISTRAZIONE ESOGENA

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