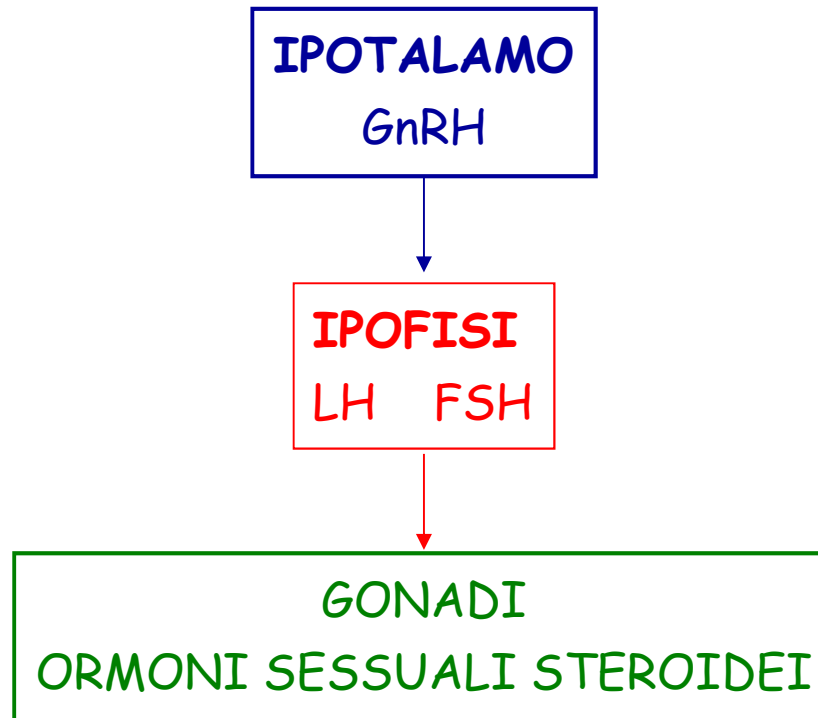


FISIOPATOLOGIA E NEUROREGOLAZIONE DELL'ASSE IPOTALAMO - IPOFISI - GONADI

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

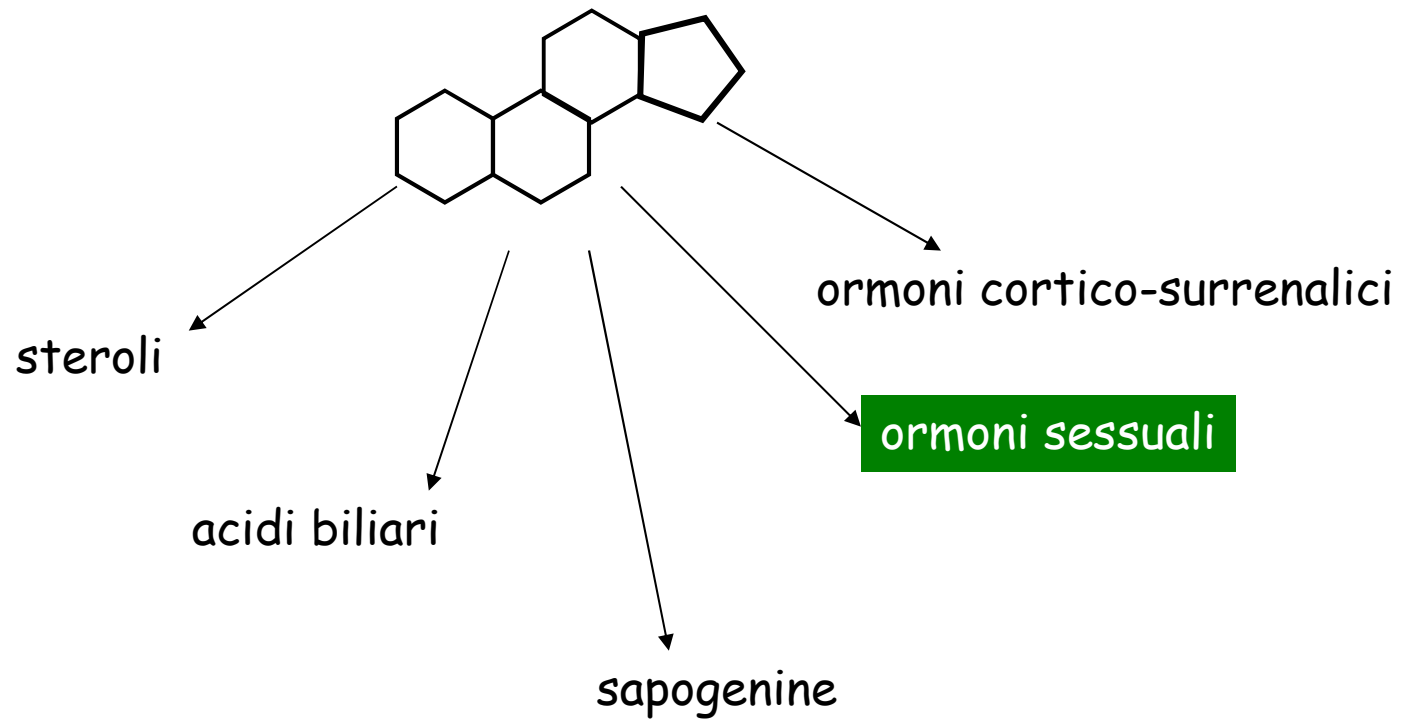
- Richiami anatomo-fisiologici



Androgeni
Estrogeni
Progesterone

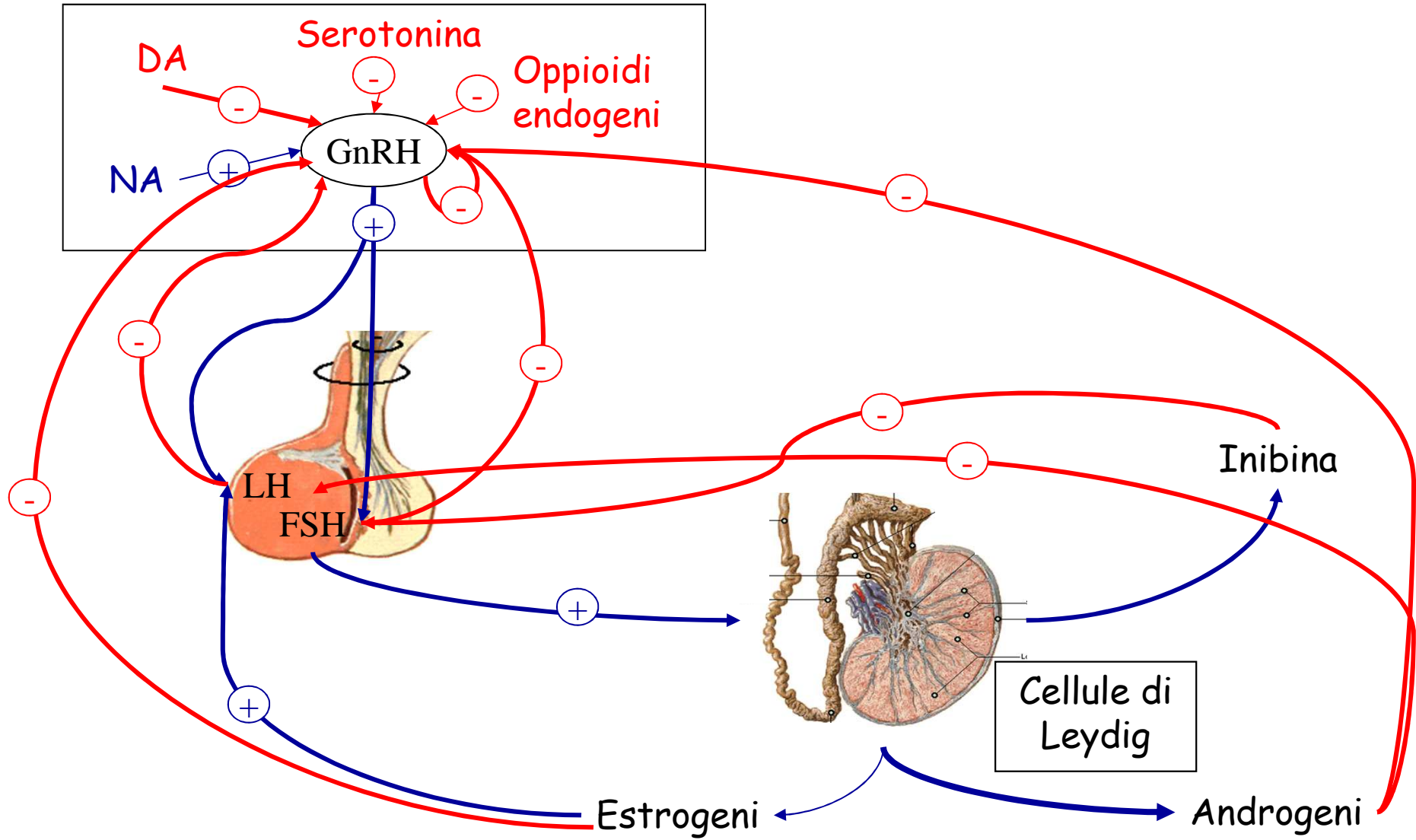
Steroidi

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



• Richiami anatomo-fisiologici

IPOTALAMO

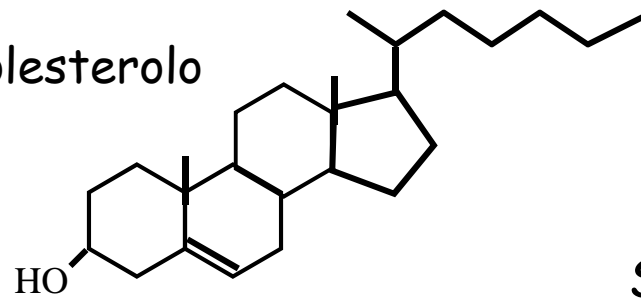


GnRH: ormone di rilascio delle gonadotropine, peptide ipotalamico di 10 AA, prodotto nell'area preottico-mediale e nel nucleo arcuato in modo discontinuo. Stimola la secrezione ipofisaria di LH

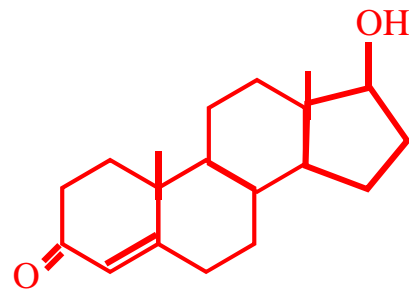
LH: ormone luteotropo, glicoproteina prodotta dalle cellule gonadotrope dell'ipofisi in modo pulsatile. Stimola la produzione di androgeni da parte delle **cellule di Leydig**. Tramite feed-back negativo gli androgeni riducono la frequenza dei picchi di LH, mentre gli estrogeni ne riducono l'ampiezza

Cellule di Leydig: cellule dell'interstizio testicolare, addette alla produzione di testosterone (T). Posseggono recettori per l'LH, che regola direttamente la sintesi di androgeni, secreti in modo pulsatile

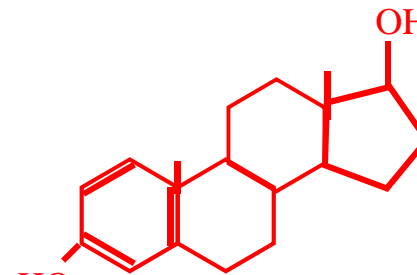
Colesterolo



Steroidi sessuali



Testosterone



Estradiolo

TESTICOLO

Colesterolo



Pregnenolone → 17-OH-pregnenolone → DHEA

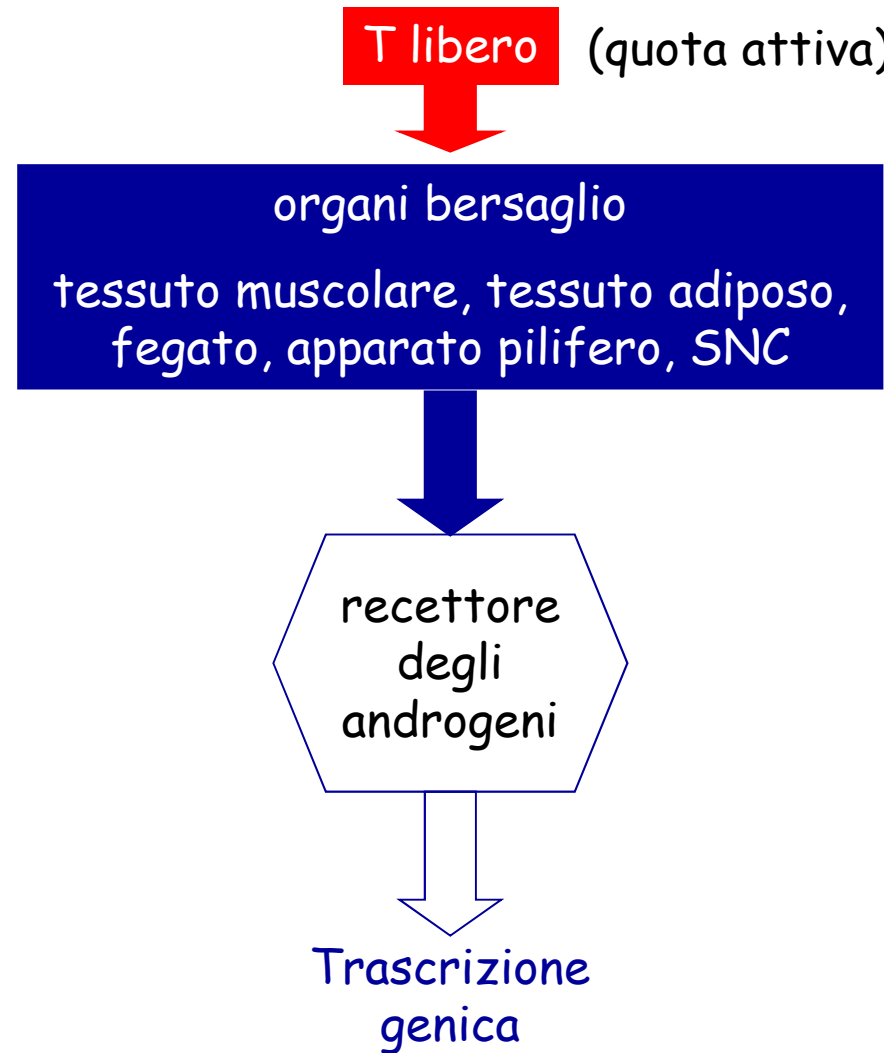


Progesterone → 17-OH-progesterone → androstenedione → estrone

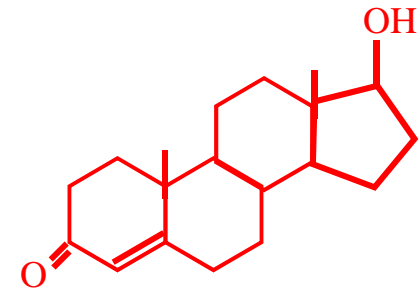


Deossicorticosterone → 11-deossicortisolo → testosterone → estradiolo

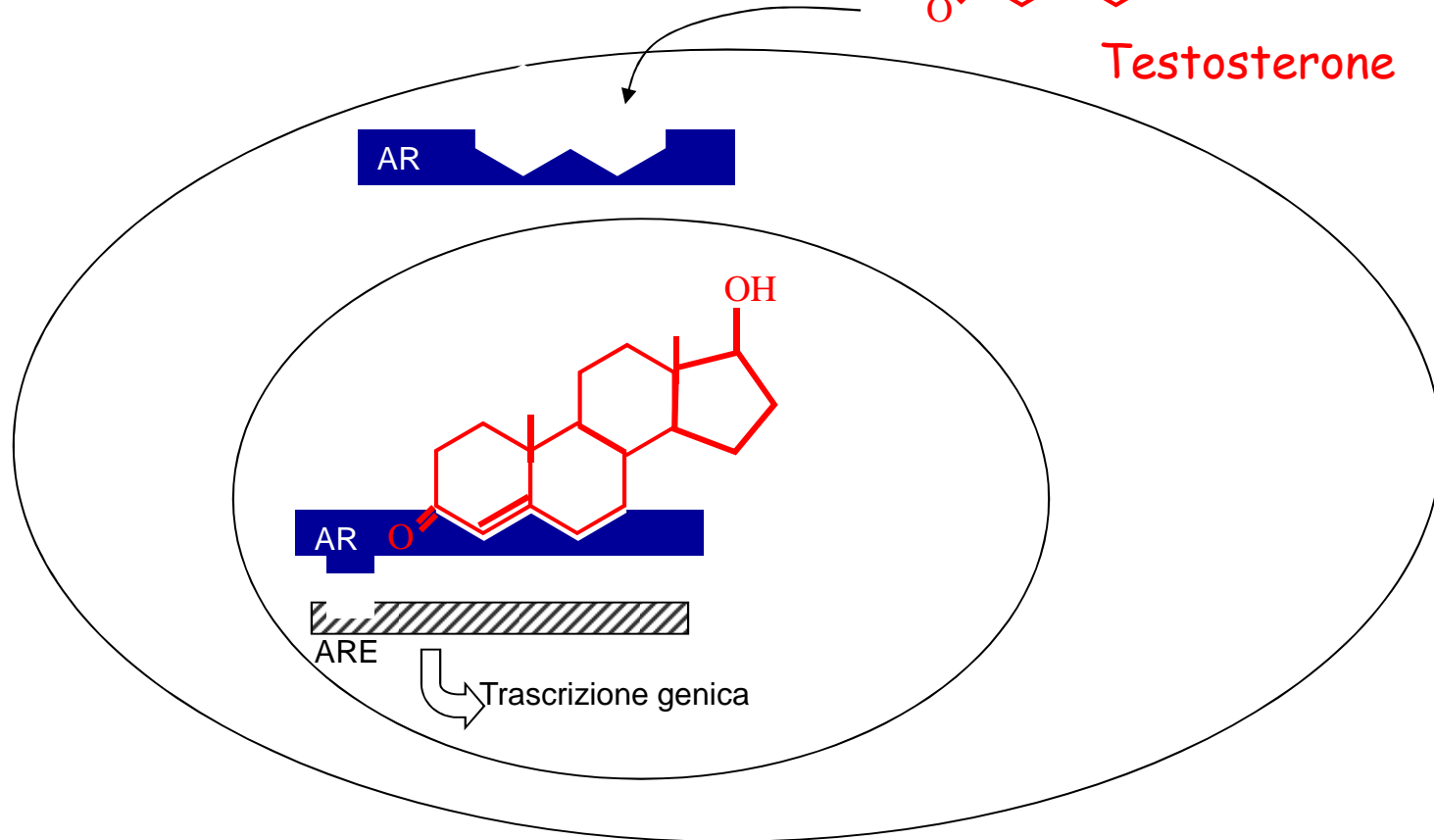
Oltre al testosterone (T), il testicolo produce estradiolo, estrone e DHT.
Il T circola legato alla SHBG (30%), all'albumina (68%) e libero (2%)



AZIONI DEGLI ANDROGENI

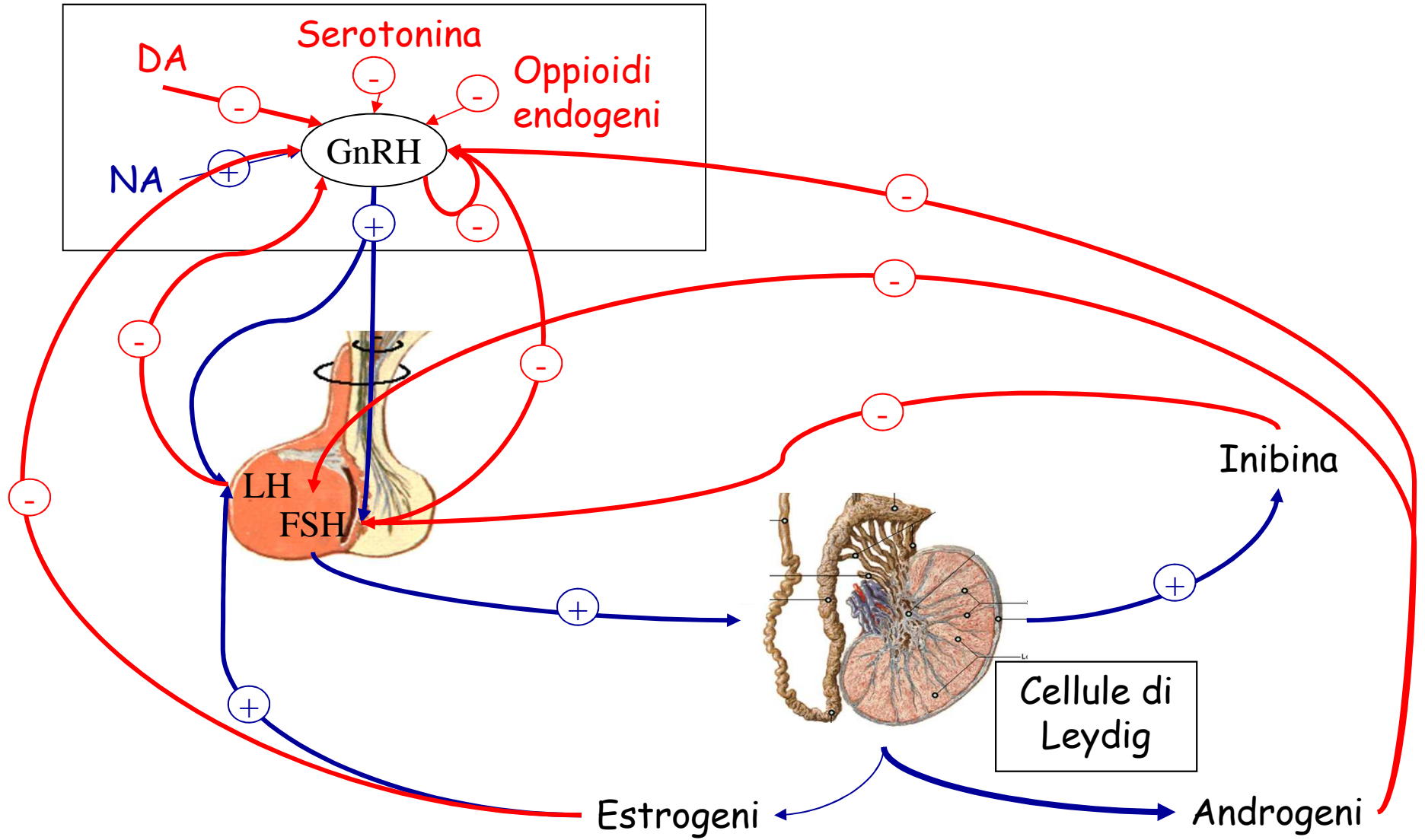


Testosterone



• Richiami anatomo-fisiologici

IPOTALAMO

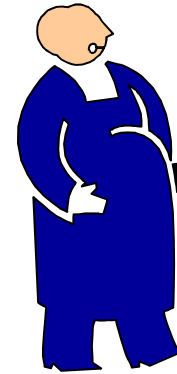


FSH: **ormone follicolo-stimolante**, glicoproteina prodotta dalle cellule gonadotrope dell'ipofisi in modo pulsatile. Induce l'espressione del recettore per l'LH da parte delle cellule di Leydig. Stimola la funzione delle cellule del Sertoli

Cellule di Sertoli: cellule che risiedono nei tubuli seminiferi del testicolo, a stretto contatto con le cellule spermatogenetiche (futuri spermatozoi), di cui regolano i processi maturativi. Producono proteine di trasporto e l'inibina B, che tramite feed-back negativo inibisce la secrezione ipofisaria di FSH

AZIONI CLINICHE DEGLI ANDROGENI

Nella vita prenatale → sviluppo dei genitali esterni



In età prepuberale → influenza sul comportamento



AZIONI CLINICHE DEGLI ANDROGENI

Alla pubertà → genitali esterni: aumento di volume e pigmentazione dello scroto

comparsa di pliche rugose a livello della cute scrotale

→ crescita dei peli: comparsa di barba e baffi

iniziale recessione bitemporale

sviluppo dei peli pubici; comparsa dei peli ascellari,
perianali, del tronco e delle estremità

→ crescita lineare: scatto di crescita puberale

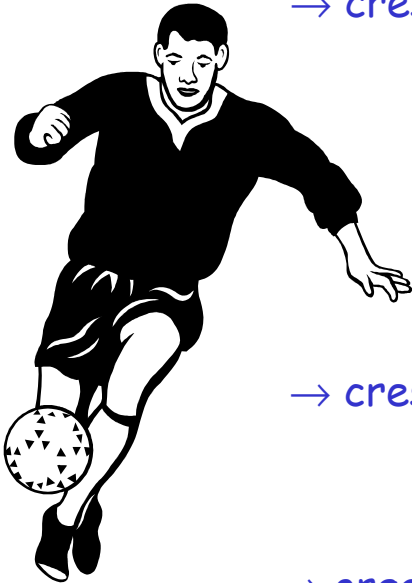
interazione degli androgeni con il GH sull'aumento di IGF-I

→ organi sessuali accessori: prostata e vescichette seminali aumentano di
volume ed iniziano l'attività secretoria

→ abbassamento del tono della voce

→ psiche: attitudini più aggressive; sviluppo della libido

→ aumento della massa muscolare



AZIONI CLINICHE DEGLI ANDROGENI

Nell'adulto → crescita dei peli: mantenimento delle caratteristiche androgeniche

eventuale comparsa di calvizie

→ psiche: mantenimento delle attitudini comportamentali e della libido

→ osso: prevenzione della perdita ossea e dell'osteoporosi

→ stimolo della spermatogenesi agendo sulle cellule del Sertoli

→ ematopoiesi: stimolo dell'eritropoietina

ematopoiesi: stimolo dell'eritropoietina



PATOLOGIE DELL'ASSE

IPOGONADISMO: livelli plasmatici di testosterone patologicamente bassi
e/o deficitaria produzione di spermatozoi

Primitivo: deficit testicolare

- ✓ Bassi livelli plasmatici di testosterone
- ✓ Basso numero di spermatozoi nel liquido seminale.
- ✓ Elevati livelli plasmatici di LH ed FSH

Cause: genetiche, congenite, infettive, etc.

sindrome di Klinefelter (XXY)

criptorchidismo

anorchia congenita

aplasia delle cellule germinali

orchite

varicocele

PATOLOGIE DELL'ASSE

IPOGONADISMO: livelli plasmatici di testosterone patologicamente bassi
e/o deficitaria produzione di spermatozoi

Secondario: deficit ipofisario e/o ipotalamico

- ✓ Bassi livelli plasmatici di testosterone
- ✓ Basso numero di spermatozoi nel liquido seminale.
- ✓ Bassi livelli plasmatici di LH ed FSH

Cause: genetiche, congenite, compressive, etc.

ipopituitarismo idiopatico; adenomi ipofisari; anomalie selettive di LH ed FSH;
iperprolattinemia; sindrome di Cushing (ipercortisolismo); ipogonadismo
ipogonadotropo congenito isolato (deficit parziale di GnRH); sindrome di
Kallman (displasia olfattogenitale)

IPOGONADISMO

Quadro clinico

Volume testicolare ridotto

Insufficiente spermatogenesi → infertilità

Ridotta secrezione di testosterone

- durante il I° trimestre della vita fetale = assente o incompleta virilizzazione del feto ♂, che può presentare genitali esterni femminili o ambigui
- durante il II° e III° trimestre della vita fetale = normale differenziazione sessuale del feto ♂, che si presenta però con micropene
- durante l'infanzia = sviluppo puberale deficitario
- dopo lo sviluppo puberale = calo della libido, della conta degli spermatozoi (<5.000.000/eiaculato) e dell'energia fisica in pochi giorni o settimane; calo dei peli androgeno-dipendenti, della massa muscolare, della densità minerale ossea in qualche anno; possibile ginecomastia

PATOLOGIE SISTEMICHE CHE RIDUCONO LA FUNZIONALITA' TESTICOLARE

Obesità:

- minor legame del testosterone all'SHBG → calo del testosterone totale, con normali concentrazioni di testosterone libero;
- tendenza allo sviluppo di un ipogonadismo ipotalamico

Patologie tiroidee:

- ipertiroidismo= elevata sintesi di SHBG con aumento dei livelli di testosterone ed estradiolo in circolo; aumenta l'attività delle aromatasi periferiche → ↑ estradiolo → ginecomastia, impotenza, infertilità
- ipotiroidismo = calo della libido

PATOLOGIE SISTEMICHE CHE RIDUCONO LA FUNZIONALITA' TESTICOLARE

Insufficienza renale = calo della libido, ginecomastia, impotenza, infertilità

Diabete mellito = alterata funzione erettile ed eiaculatoria

Etilismo = calo della libido, ginecomastia, impotenza per danno testicolare diretto e alterata secrezione di GnRH

Farmaci = chemioterapia, antiandrogeni, chetoconazolo, cannabinoidi

ECCESSO DI ANDROGENI

Uso di steroidi androgeni anabolizzanti (SAA)

SAA = derivati del **testosterone** che determinano aumento della sintesi proteica ed un aumento della massa magra muscolare quando assunti durante l'allenamento associato ad appropriata nutrizione.

Possono indurre un aumento della forza, della tolleranza al lavoro anaerobico, accorciando i tempi di recupero.

Sono frequentemente assunti in dosi elevate, assieme a sostanze mascheranti, soprattutto diuretici, per diluire la concentrazione di sostanze proibite nelle urine, e per accelerarne l'eliminazione dall'organismo prima dei controlli.

ECCESSO DI ANDROGENI

Uso di steroidi androgeni anabolizzanti (SAA) :

Il **testosterone** è disponibile nella forma naturale ed in quella sintetica.

Il normale rapporto fra testosterone ed epitestosterone (un isomero della forma naturale) è di 1:1. I test farmacologici utilizzano una soglia di 6:1 per considerare un risultato come positivo, significativo di concentrazioni eccezionalmente elevate di testosterone, naturale o sintetico.

Se vengono escluse condizioni patologiche, bisogna ritenere il risultato come compatibile di assunzione di SAA.

Sostanze quali l'alcool e contraccettivi possono influenzare il rapporto T/E.

Alcuni atleti, per passare il test ed avere un normale rapporto T/E aumentano i livelli di E con iniezioni o applicazioni topiche

ECCESSO DI ANDROGENI

Uso di steroidi androgeni anabolizzanti (SAA) :

EFFETTI

- ipertrofia muscolare
- aumento della massa magra
- aumento del volume plasmatico
- antagonismo all'azione catabolica dei glucocorticoidi



ECCESSO DI ANDROGENI

Uso di steroidi androgeni anabolizzanti (SAA) :

RISCHI MEDICI E SINTOMI

Gli SAA interferiscono con l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, con effetti deleteri che in casi estremi possono comprendere lo sviluppo di neoplasie e sindromi psichiatriche.

Sono stati documentati eventi gravi quali morte cardiaca improvvisa e carcinoma del colo, a causa delle dosi farmacologiche assunte inappropriatamente dagli atleti



ECCESSO DI ANDROGENI

Uso di steroidi androgeni anabolizzanti (SAA) :

RISCHI MEDICI E SINTOMI

Effetti generali: virilizzazione; calo della sintesi di SHBG; calo dell'attività della lipoprotein lipasi tissutale; calo dei livelli di HDL; aumento dell'ematocrito; aumento dei livelli degli enzimi epatici; aumentato rischio di carcinoma epatocellulare ed epatite; ipertensione; eventi cardiovascolari e cerebrovascolari acuti



ECCESSO DI ANDROGENI

Uso di steroidi androgeni anabolizzanti (SAA) :



RISCHI MEDICI E SINTOMI

Nei maschi adolescenti: acne severa al volto ed al corpo, chiusura prematura delle epifisi delle ossa lunghe e quindi ridotta crescita in altezza.

Nelle femmine: mascolinizzazione; anomalie mestruali; ipertricosi; ipertrofia clitoridea e atrofia mammaria; abbassamento del tono della voce; alterazioni della funzionalità renale ed epatica (più persistenti che nei maschi).

ECCESSO DI ANDROGENI

Uso di steroidi androgeni anabolizzanti (SAA) :

RISCHI MEDICI E SINTOMI

Nei maschi adulti: acne; aumento dell'aggressività e della libido; eventuale impotenza; alterazioni della funzionalità renale ed epatica; atrofia testicolare con riduzione dello sperma; alopecia; iperplasia ed infiammazioni prostatiche; ginecomastia

