

BIOCHIMICA CLINICA

ORMONI ED ATTIVITA' FISICA

Concetti base

L'**apparato endocrino** rappresenta un insieme di organi (**ghiandole**) preposti alla produzione e secrezione regolata degli **ormoni**

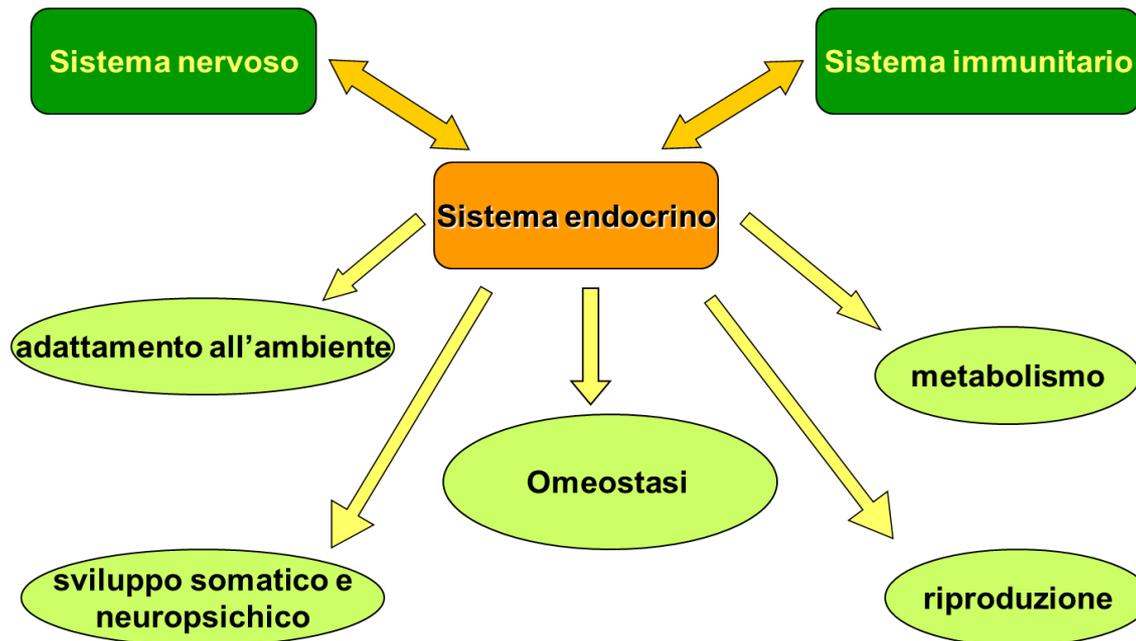
La sua funzione è quella di integrare tramite gli ormoni gli stimoli ambientali con le risposte al fine di mantenere l'omeostasi dell'organismo

Ormone

L'ormone è una sostanza chimica secreta nel sangue da una cellula o da un gruppo di cellule (ghiandole, composte da tessuti localizzati, immediatamente identificabili e derivati dal tessuto epiteliale) per essere trasportata a un bersaglio distante, dove esercita il suo effetto a concentrazioni molto basse.

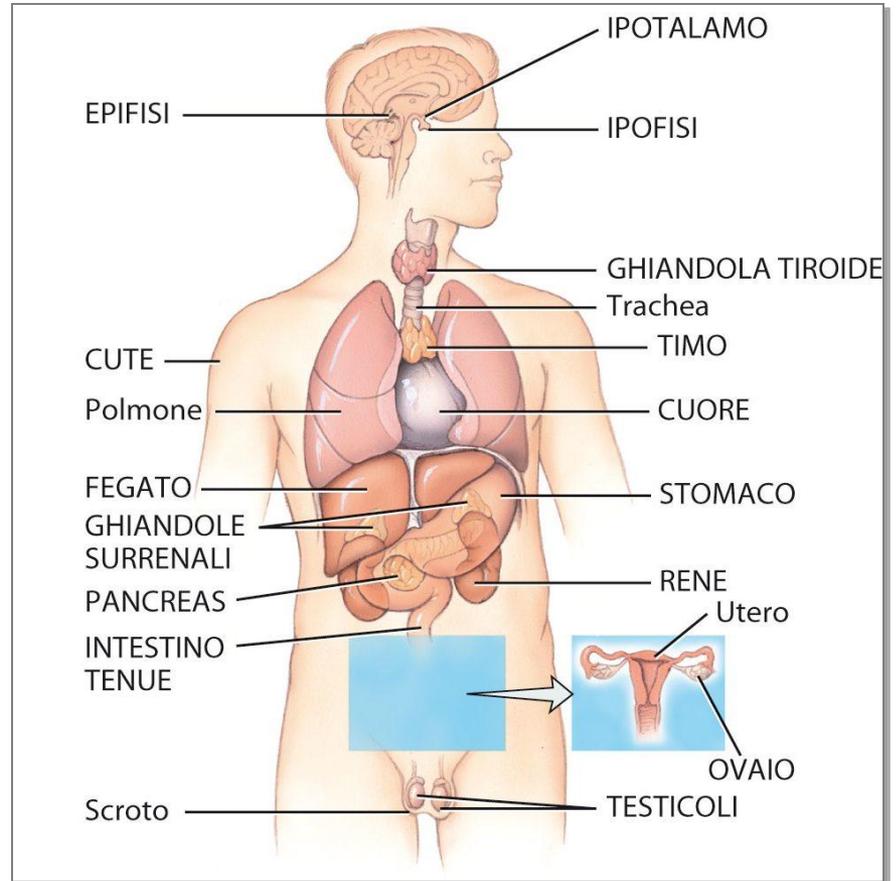
Concetti base

L'**apparato endocrino** è un crocevia di funzioni tra organi e tessuti diversi



Concetti base

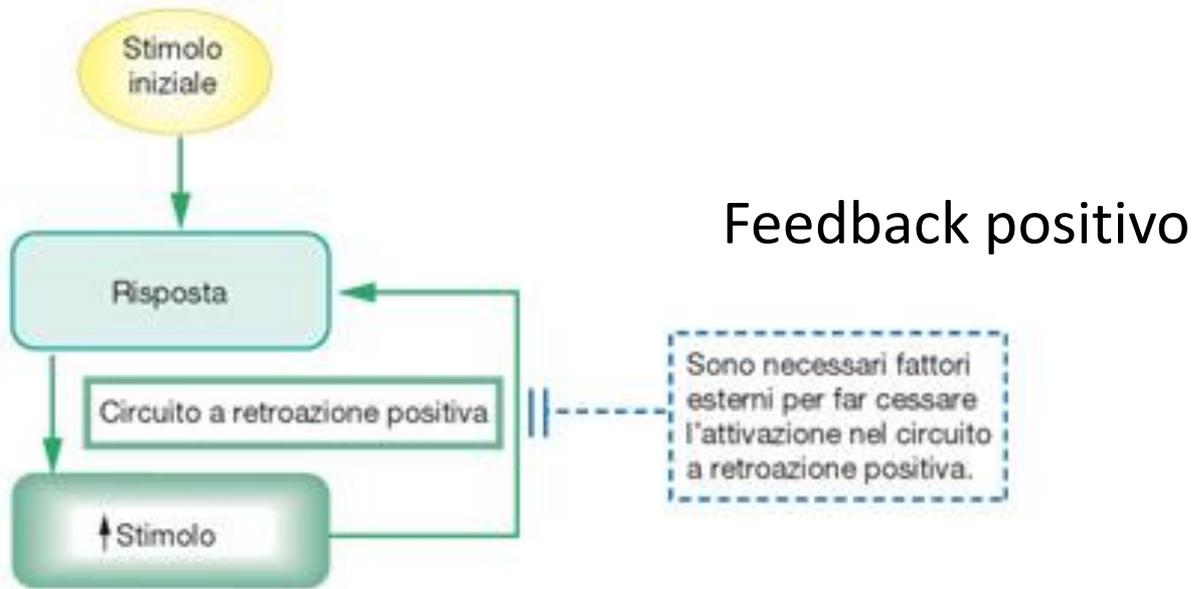
L'apparato endocrino è costituito da diverse ghiandole endocrine e da molte cellule secernitrici di ormoni, localizzate in organi che hanno anche altre funzioni.



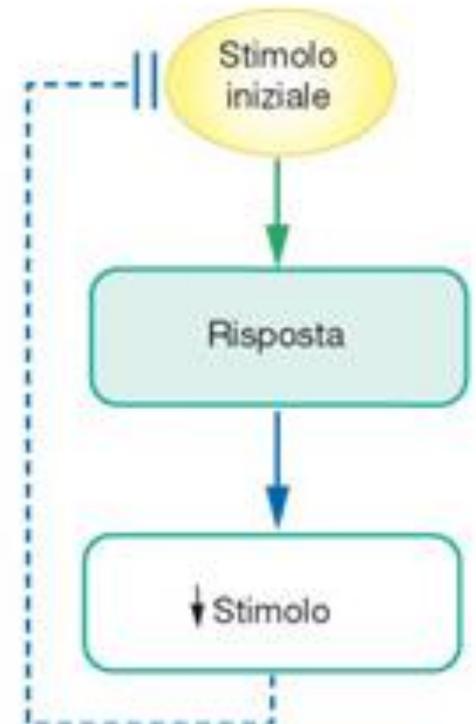
Gli ormoni possono essere degradati attraverso due meccanismi :

- mediati dal recettore: vengono degradati nei lisosomi dalle proteasi lisosomiali
 - recettore-indipendente: vengono degradati dalle proteasi circolanti nel plasma o dagli enzimi associati alle membrane cellulari
- I prodotti della degradazione vengono escreti con le urine.

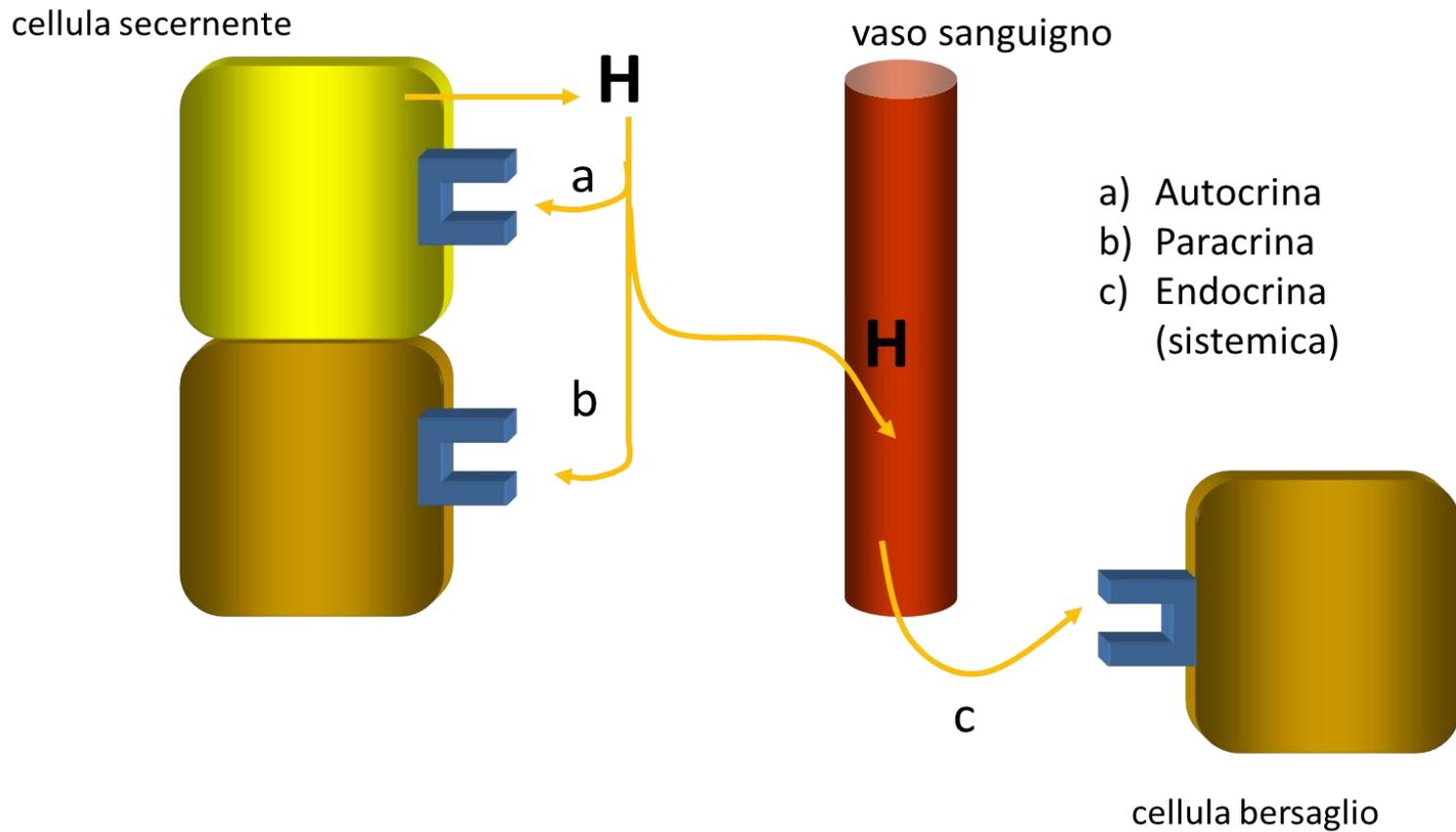
Circuiti a feedback



Feedback negativo

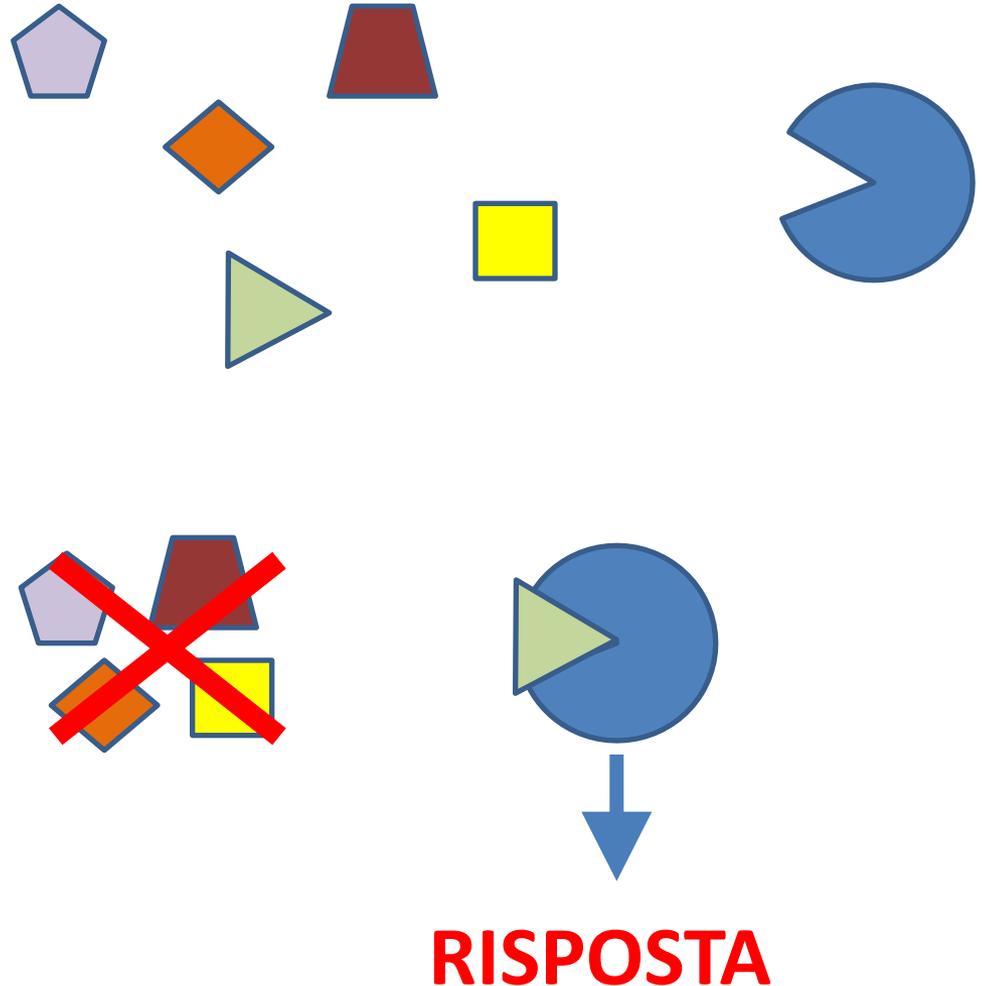


Il raggio d'azione degli ormoni



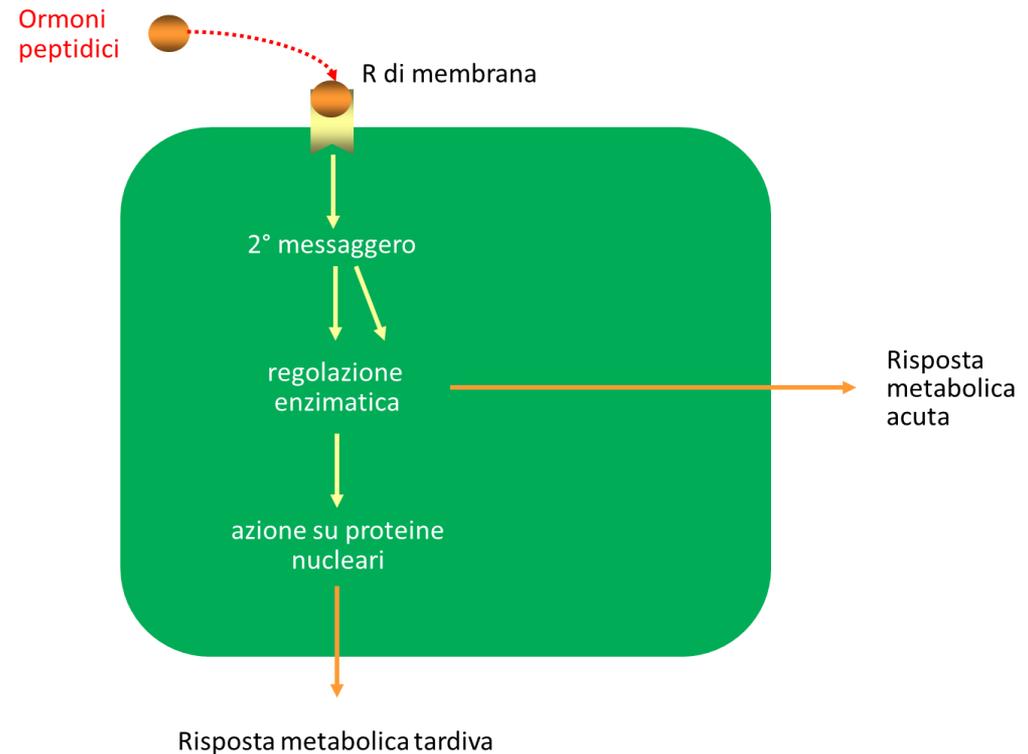
Ligando-recettore

- Il meccanismo effettore degli ormoni si basa sull'accoppiata **ligando-recettore**
- Il ligando è l'ormone
- Il recettore è una **proteina cellulare** che riconosce specificatamente l'ormone e avvia la risposta trasducendone l'effetto



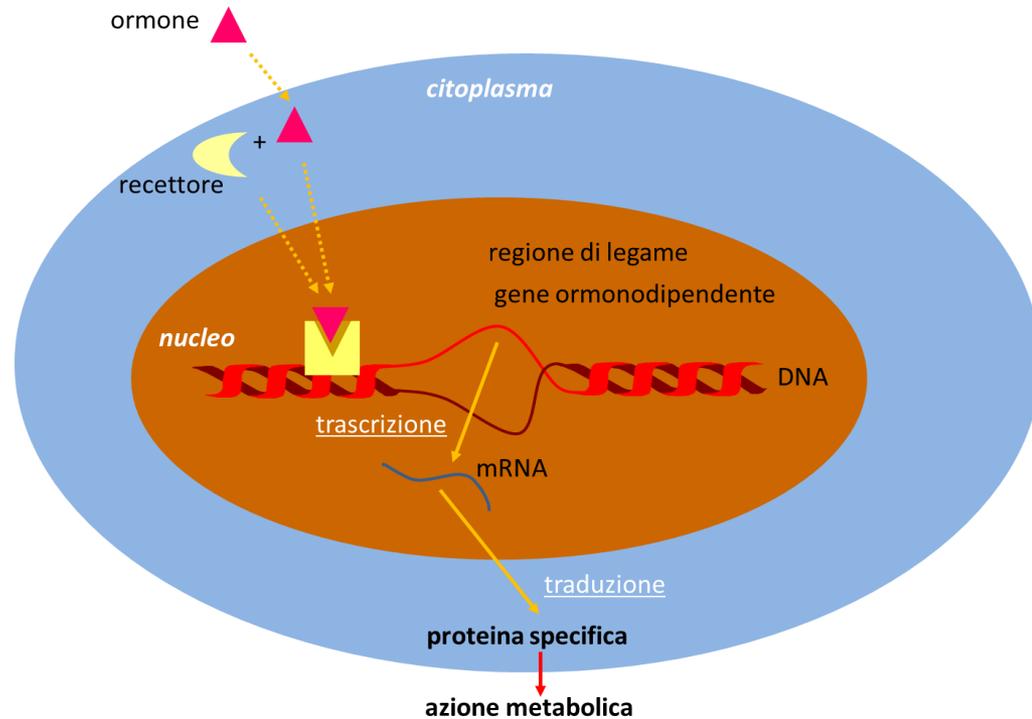
Ormoni idrofilici (peptidi, catecolamine)

- Circolano liberi nel plasma
- Legano un recettore sulla membrana cellulare
- Il recettore si attiva e genera una cascata di **secondi messaggeri** intracellulari che hanno effetto regolatorio su proteine effettrici poste a valle



Ormoni liposolubili (steroidi, tiroidei)

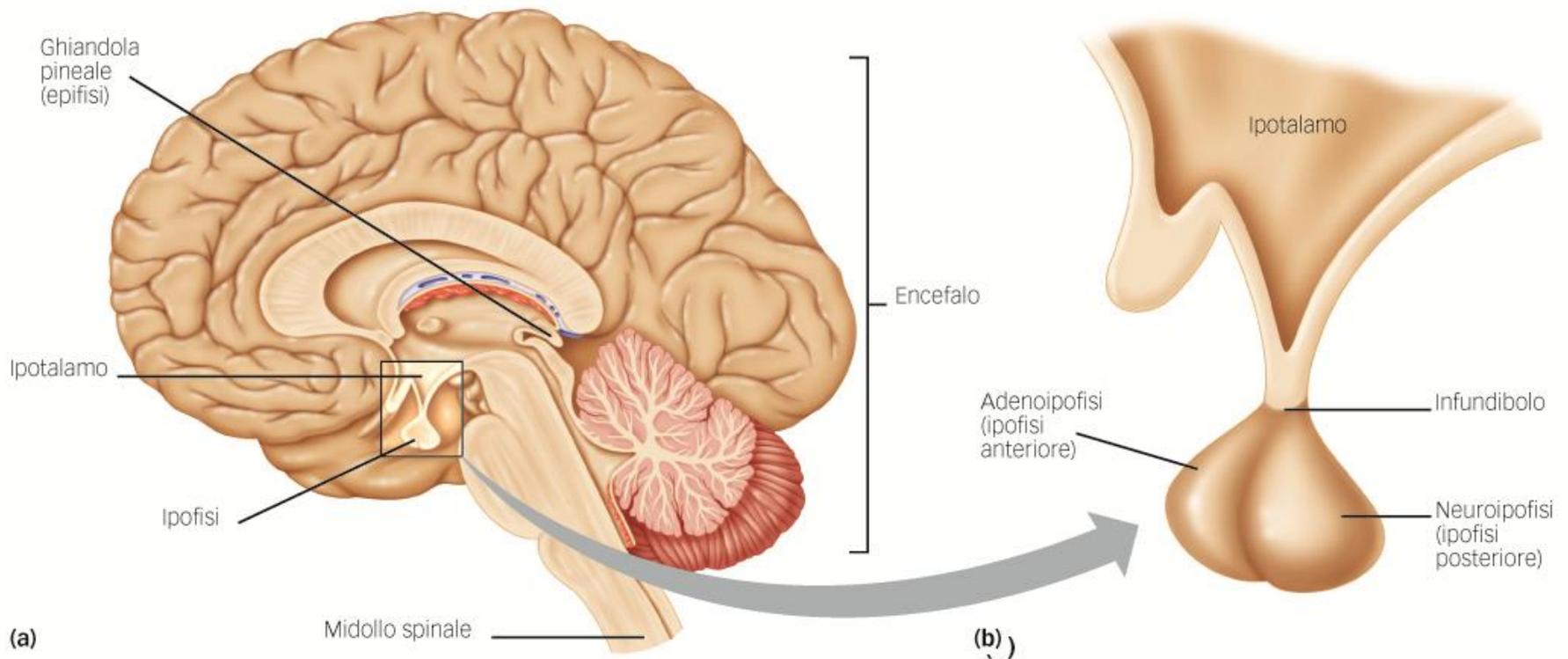
- Circolano in due forme:
 - **Legati** a proteine di trasporto (**inattivi**, maggioritaria)
 - **Liberi** (**attivi**, minoritaria)
- La quota libera penetra nella cellula e lega il recettore citoplasmatico
- Il complesso recettore-ligando penetra nel nucleo e regola l'espressione genica



Meccanismi della patologia endocrina

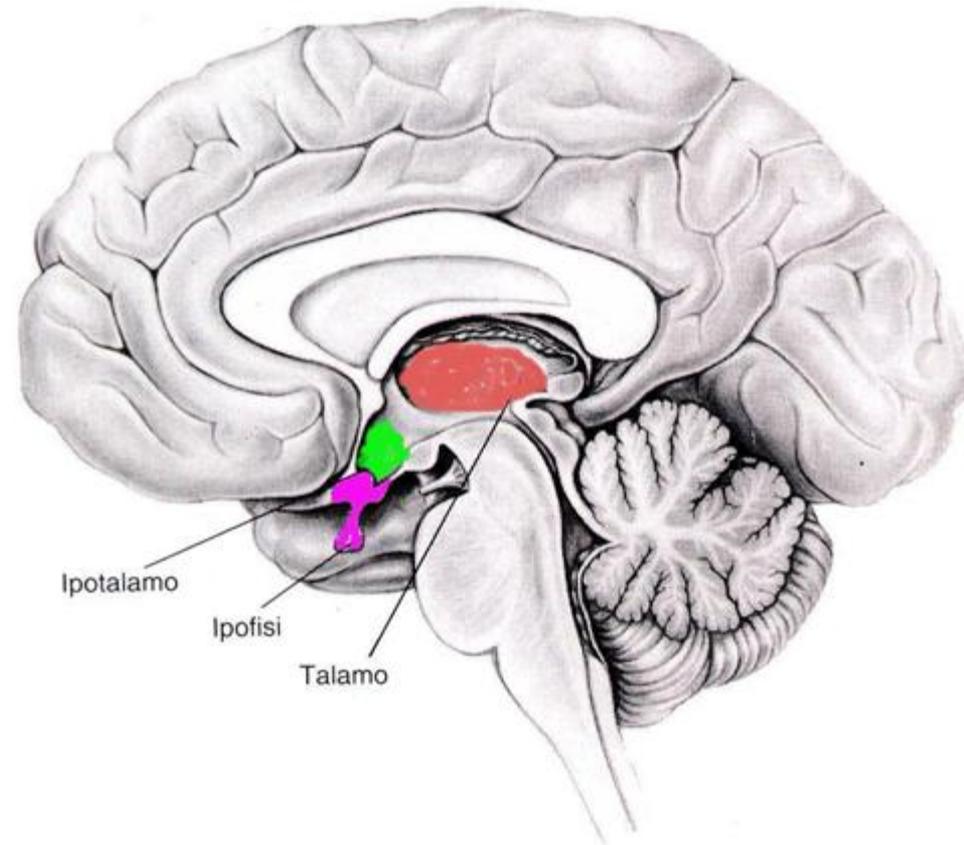
- Ridotta produzione ormonale
- Eccessiva produzione ormonale
- Produzione di ormoni anomali
- Resistenza all'azione ormonale
- Anomalie del trasporto ormonale
- Anomalie del metabolismo ormonale

Ipotalamo ed Ipofisi

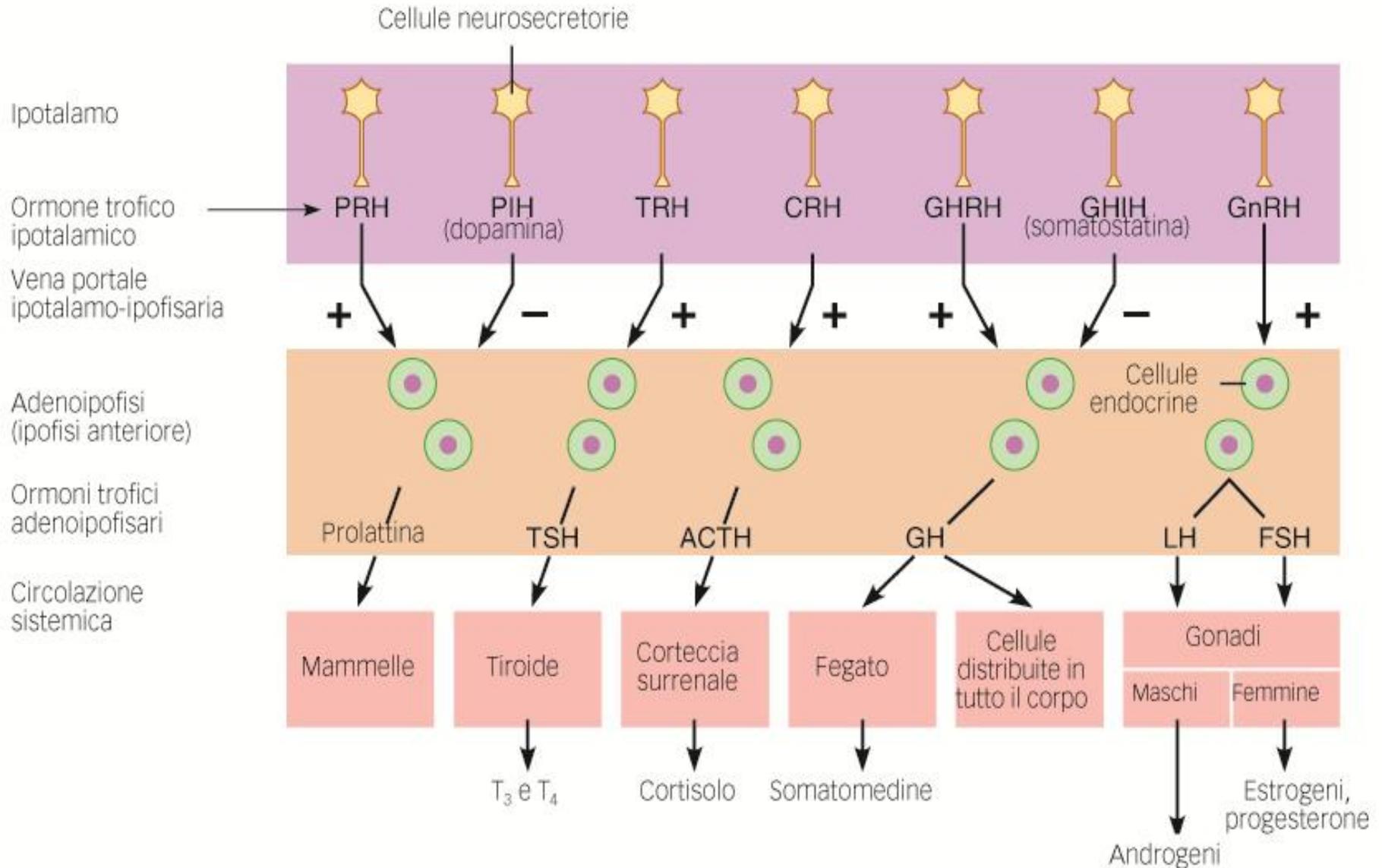


Ipotalamo-ipofisi

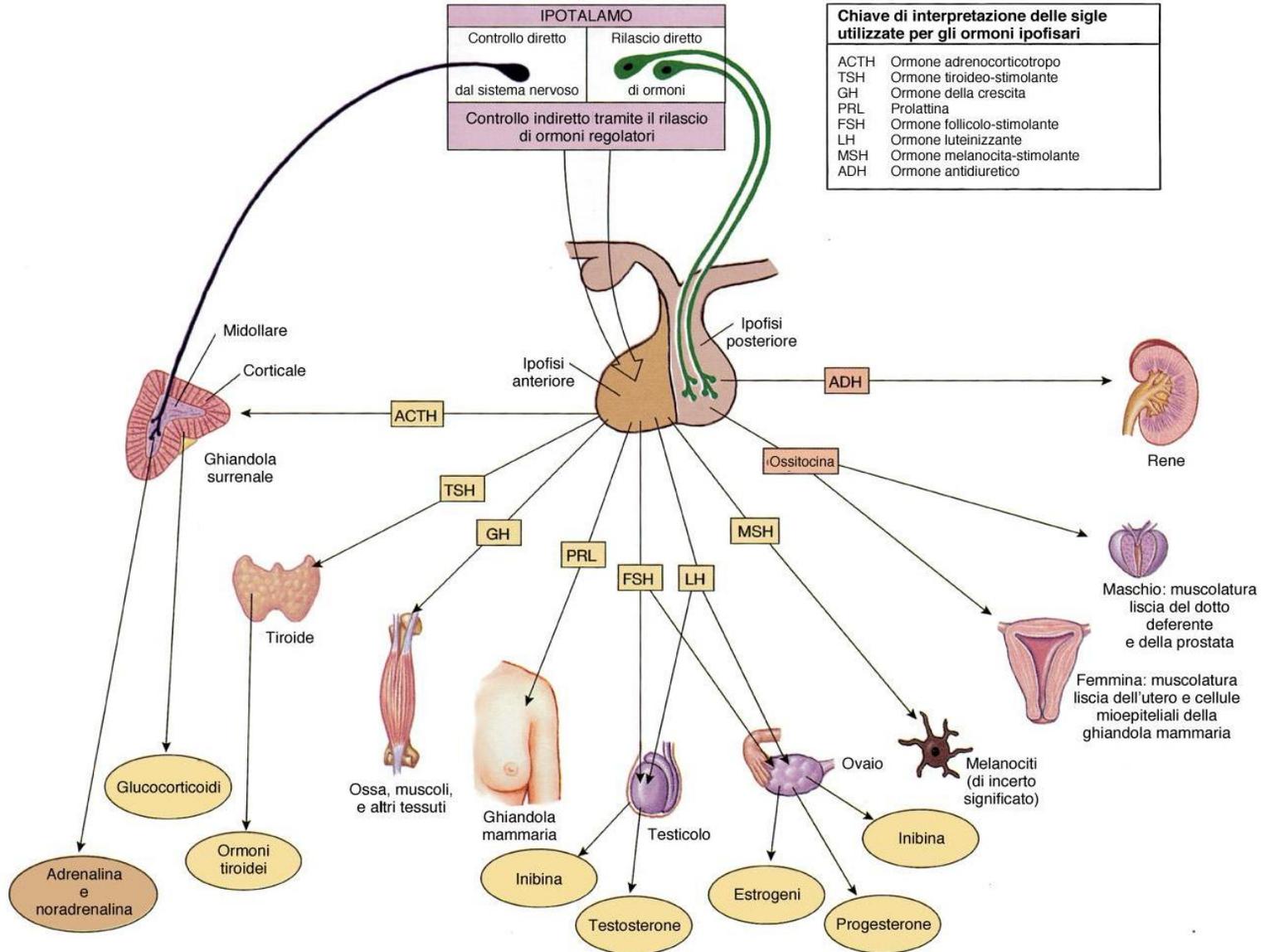
- E' l'unità neuro-endocrina centrale del sistema endocrino
- L'ipotalamo è la porzione nervosa che controlla e integra gli stimoli nervosi con quelli endocrini
- L'ipofisi è la porzione ghiandolare che riceve gli stimoli e li elabora in forma ormonale



Ipotalamo ed Ipofisi

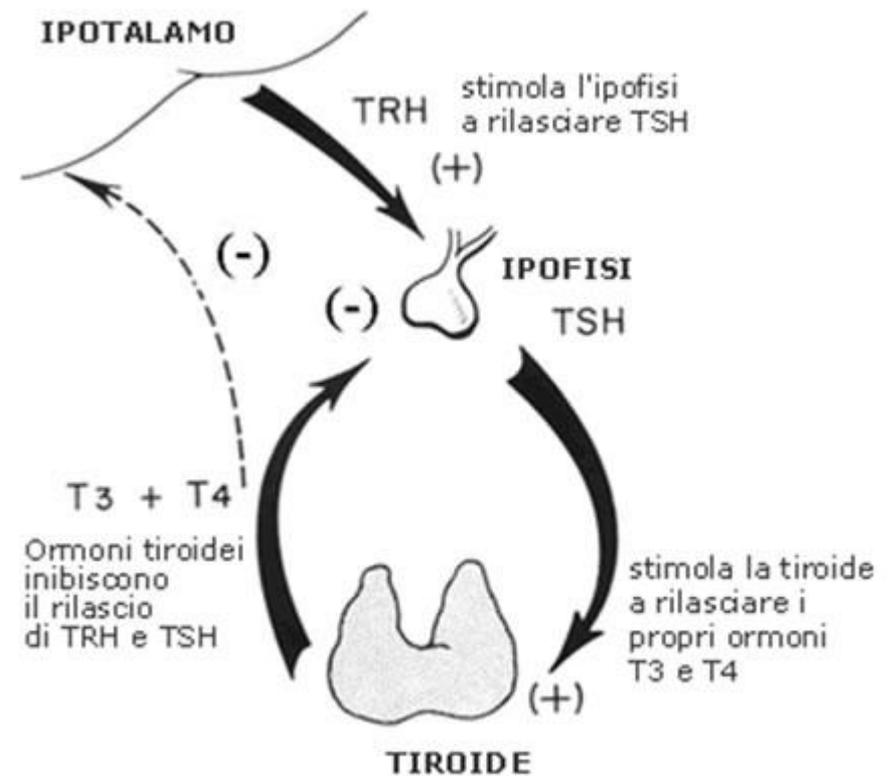


Ipotalamo-ipofisi



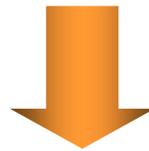
Asse ipotalamo-ipofisi-tiroide

- L'ipotalamo rilascia **TRH** che stimola l'ipofisi (L'ormone di rilascio della tireotropina)
- L'ipofisi rilascia **TSH** che stimola la tiroide (ormone tireostimolante)
- La tiroide rilascia **tiroxina (T4)** e **triiodotironina (T3)** che agiscono sui tessuti
- T4 a livello dei tessuti è convertita in T3
- T4 e T3 inibiscono il rilascio di TRH e TSH



Ormoni tiroidei e metabolismo intermedio

1. aumento consumo di O_2 e substrati e termogenesi
2. aumento produzione e utilizzo ATP e proteine
3. aumento gluconeogenesi e glicogenolisi



aumento fabbisogno energetico
aumento dispersione di calore
aumento lavoro cardiaco a riposo

L'azione della tiroide sul muscolo scheletrico

- **Regolazione sintesi catene pesanti miosina**
 - aumento isoenzima alfa e riduzione isoenzima beta (prevalenza fibre tipo II, ad elevata attività ATP-asi ed efficienza contrattile)
- **Aumento Ca-ATPasi**
 - (potenziamento uptake del calcio nel reticolo sarcoplasmatico con aumento contrattilità)
- **Aumento Na/K-ATPasi**
 - (aumento efflusso cellulare di sodio con potenziamento contrazione e aumento consumo O₂ e termogenesi)

L'effetto netto è un aumento dell'efficienza contrattile muscolare

L'azione della tiroide sul muscolo cardiaco

- **Regolazione sintesi catene pesanti miosina**
 - aumento isoenzima alfa (elevata attività ATP-asi ed efficienza contrattile)
- **Aumento Ca-ATPasi** (potenziamento uptake del calcio nel reticolo sarco-plasmatico con aumento contrattilità)
- **Aumento espressione e sintesi recettori beta-1**
 - (aumento effetti di sensibilizzazione alle catecolamine)

L'effetto netto è un aumento del lavoro cardiaco e conseguentemente della gittata sistolica

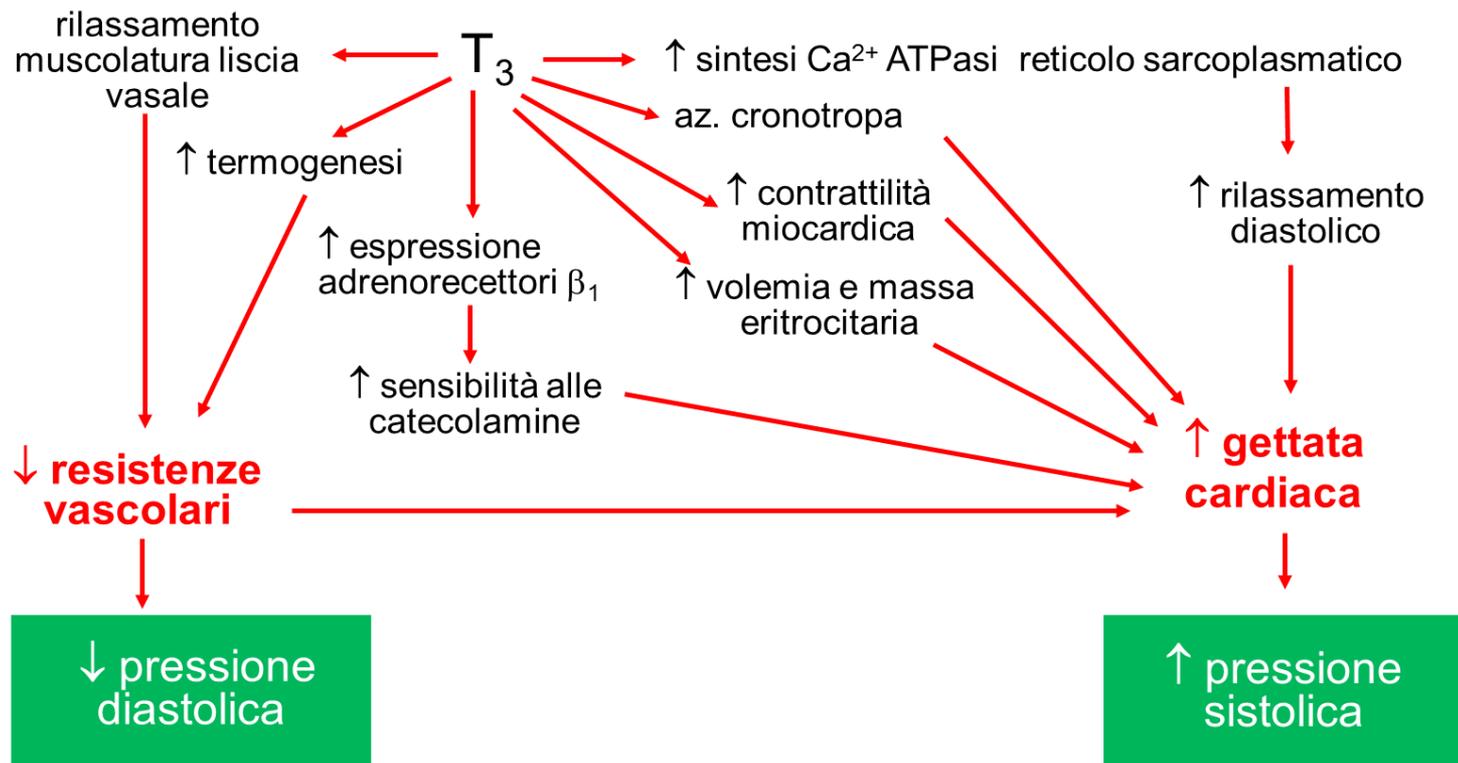
Tiroide ed attività fisica

- L'attività fisica non ha alcun effetto a lungo termine sull'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide
- Tutto ciò che si registra sono variazioni transitorie del TSH in dipendenza del tipo di lavoro svolto ma che revertano alla fine di esso

Gli effetti sulla tiroide operati da fattori ambientali (stress, esercizio fisico) sono da ricondurre alla connessione con il SNC

Tiroide ed attività fisica

L'effetto della tiroide sull'attività fisica è invece rilevante per una serie di molteplici azioni svolte dagli ormoni sui tessuti periferici



Condizioni patologiche

- **Ipertiroidismo**

- Elevato fT3 e/o fT4
- Ridotto o «soppresso» TSH

- **Ipotiroidismo**

- Basso fT4 e/o fT3
- Normale o elevato TSH

- *Se TRH e TSH sono bassi la causa è ipotalamica*

- 3 effetti sull'attività fisica

- Tolleranza allo sforzo
- Tono muscolare
- Tono osseo

Ipotiroidismo ed esercizio fisico

- **Debolezza, astenia**
- **Dispnea da sforzo**
- **Intolleranza all'esercizio fisico**
- **Apparente aumento della massa muscolare**
- **Freddo, torpore mentale e depressione umorale**

L'organismo consuma meno ossigeno e produce meno lavoro

Ipotiroidismo ed efficienza muscolare

- aumento fibre lente (tipo I)
- alterata funzione ossidativa mitocondriale
- riduzione ATP
- riduzione fosfocreatina
- diminuzione pH intracellulare
- precoce esaurimento glicogeno

Il muscolo appare ipertrofico a causa di infiltrazione mixedematosa (pseudoipertrofia)

Ipertiroidismo ed esercizio fisico

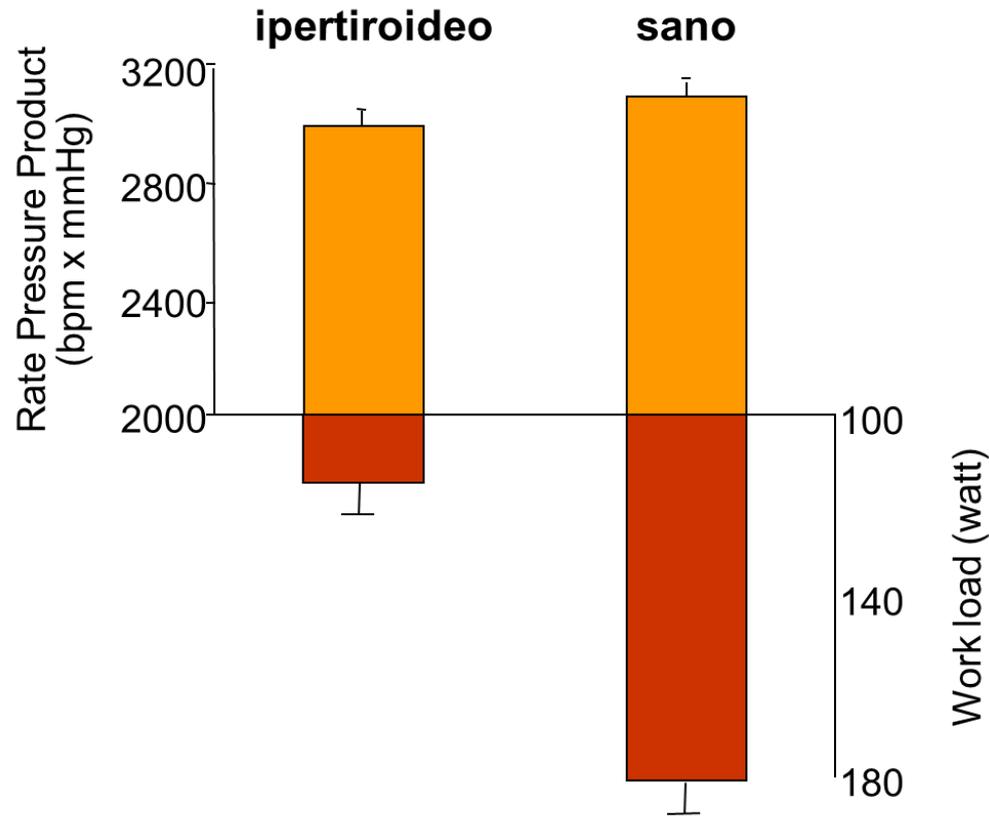
- **Tachicardia sinusale (a riposo)**
- **Ipertensione sistolica**
- **Aritmie sopraventricolari**
- **Marcata riduzione della massa muscolare**
- **Dispnea da sforzo e ridotta tolleranza**
- **Riduzione della soglia anaerobica**
- **Agitazione, tremori, senso di caldo, irritabilità**

L'organismo consuma più ossigeno ma è meno efficiente nel produrre lavoro

Ipertiroidismo ed efficienza muscolare

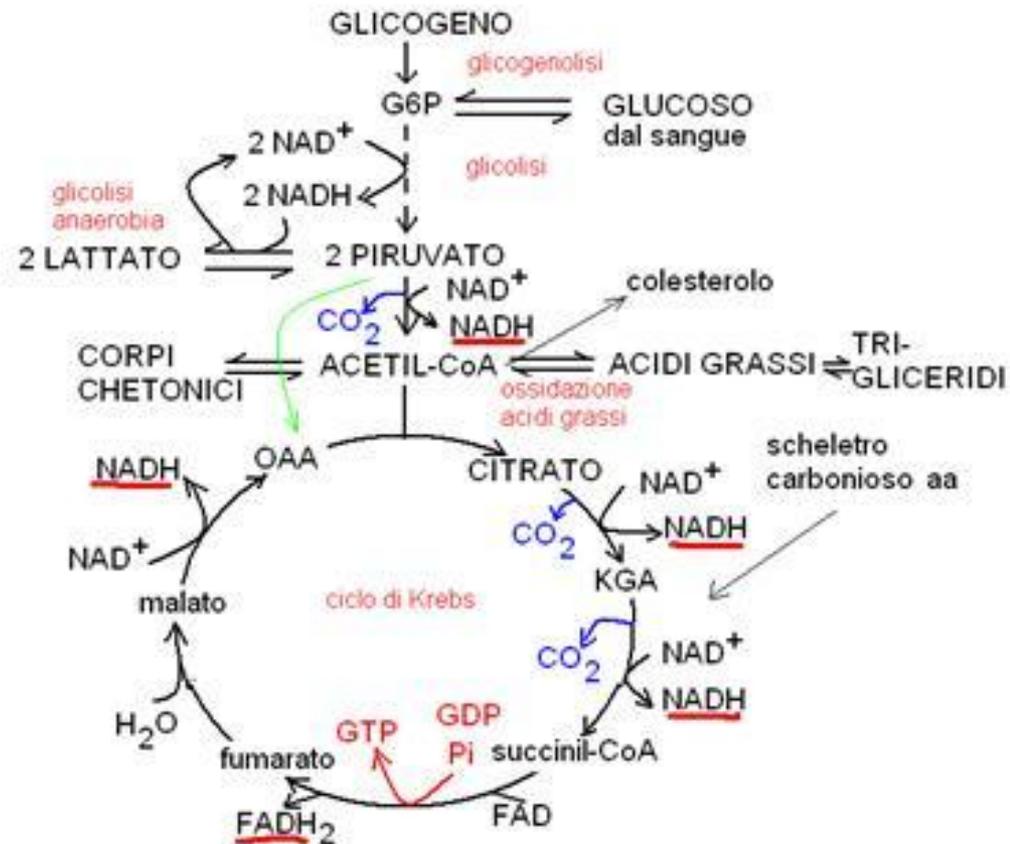
- **Aumento fibre tipo II**
- **Aumento trasporto calcio e ioni**
- **Aumento consumo disaccoppiato di ossigeno**
- **Aumento catabolismo delle proteine muscolari**
- **Osteoporosi (aumentato riassorbimento)**

Iper-tiroidismo ed efficienza cardiaca



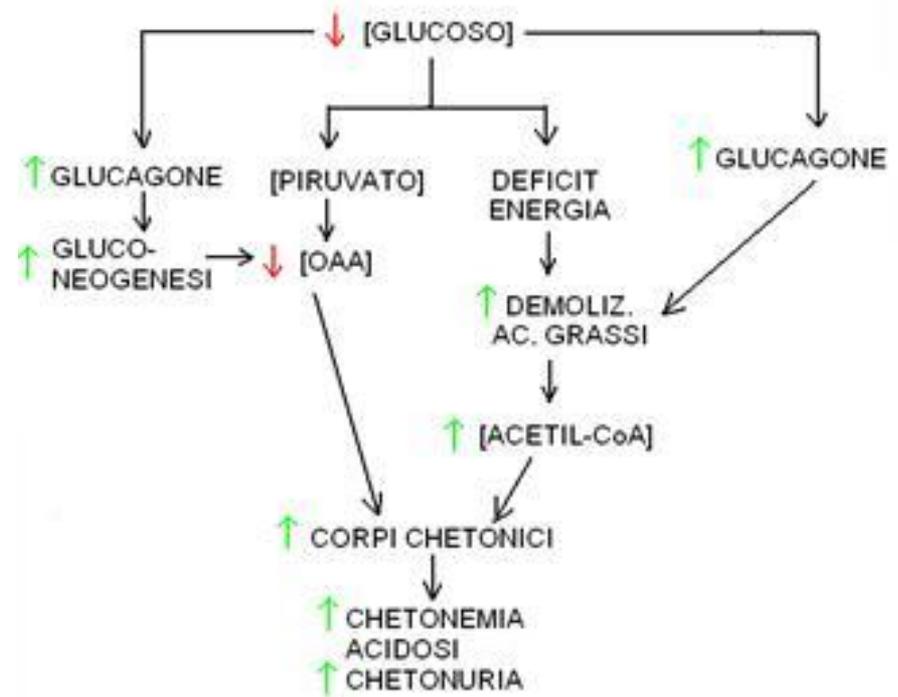
Omeostasi glucidica

L'omeostasi del glucosio è un sistema che assicura la corretta disponibilità del substrato che genera una immediata e ubiquitaria produzione di energia (2 ATP) o un intermedio per una produzione più abbondante (38 ATP)



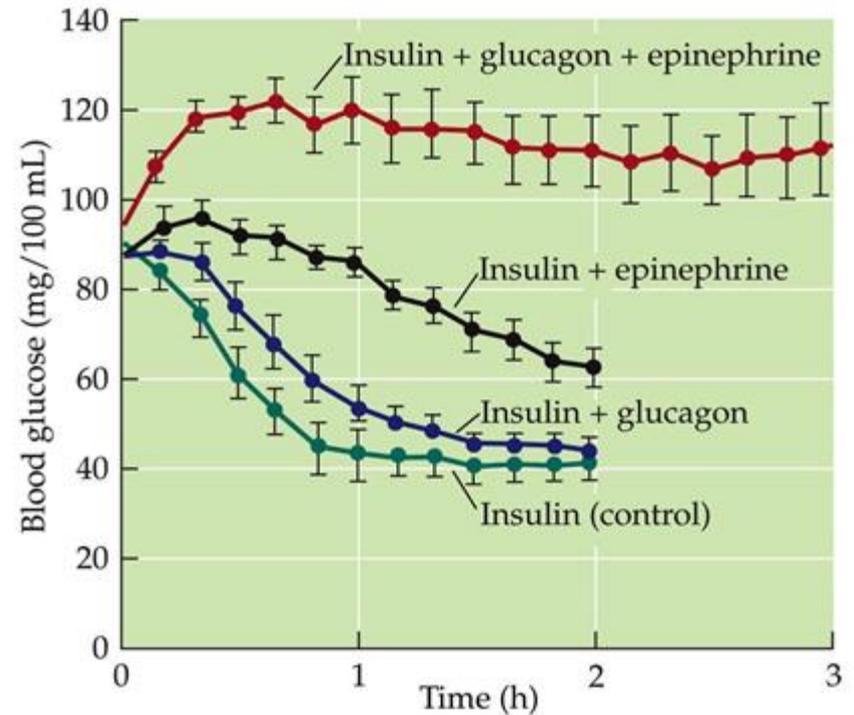
Omeostasi glucidica

- Se il glucosio manca il metabolismo energetico devia verso la degradazione degli acidi grassi con produzione di Acetil-Coa
- L'Acetil-CoA non viene smaltito per condensazione con il piruvato della glicolisi
- L'Acetil-CoA in eccesso si condensa formando corpi chetonici

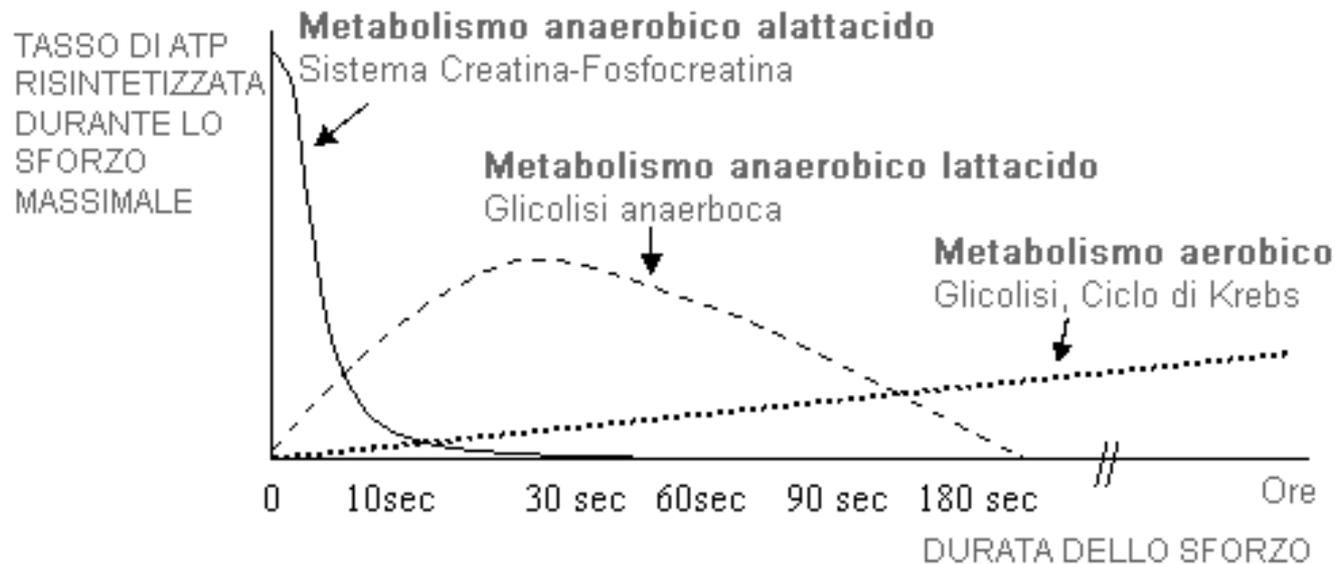


Omeostasi glucidica

- Il sistema neuro-endocrino opera in sinergia per mantenere la glicemia stabile durante tutto il periodo dell'esercizio fisico
- L'insulina è il principale agente che regola la glicemia promuovendone l'ingresso nelle cellule
- Il tessuto muscolare scheletrico è il principale sito di smaltimento del glucosio (insulinodipendente)



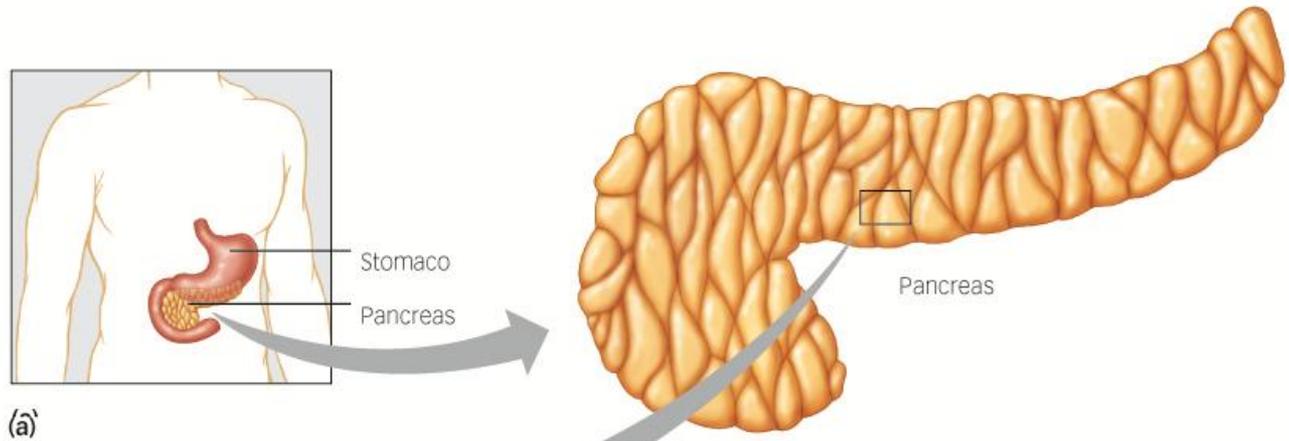
Omeostasi glucidica



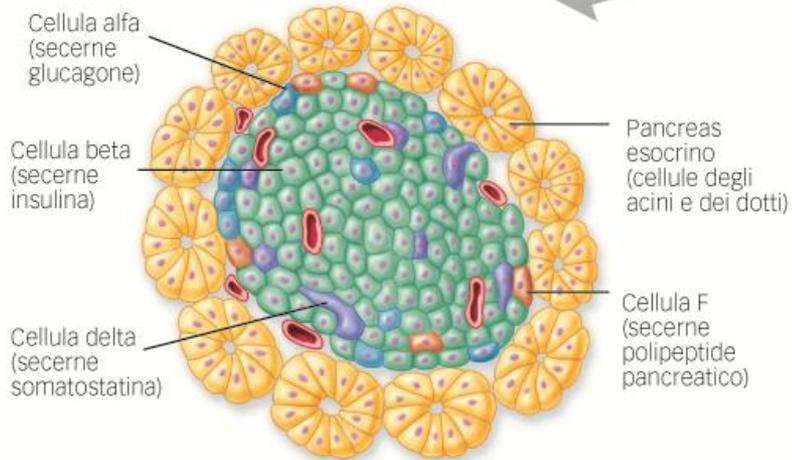
Contributo relativo dei differenti sistemi energetici nel produrre ATP durante esercizi massimali di diversa durata

Il glucosio deve essere sempre disponibile per permettere uno spunto massimale dell'attività fisica

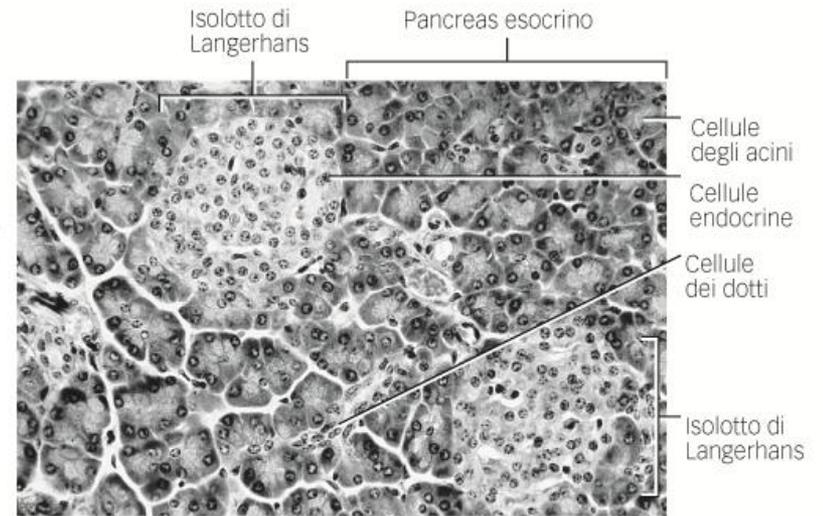
Pancreas



(a)

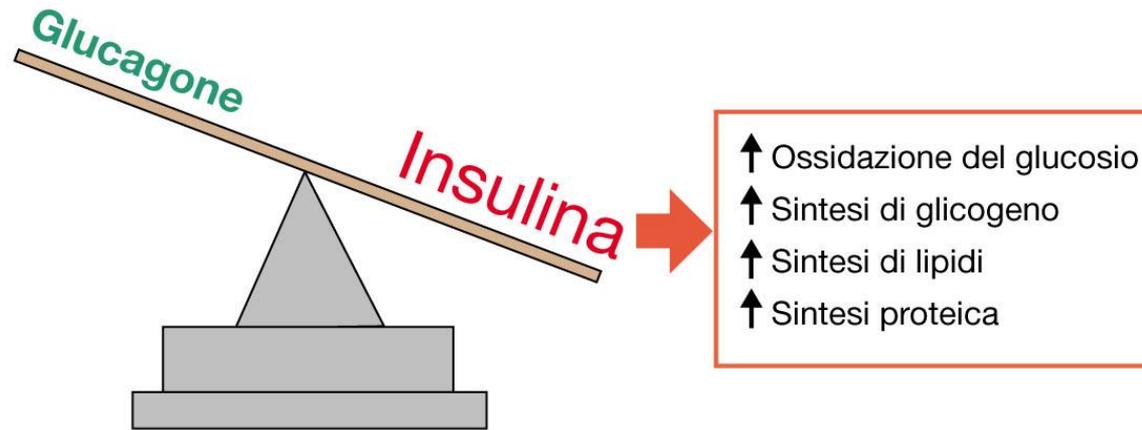


(b)



(c)

(a) Condizione di sazietà: domina l'insulina



(b) Condizione di digiuno: domina il glucagone

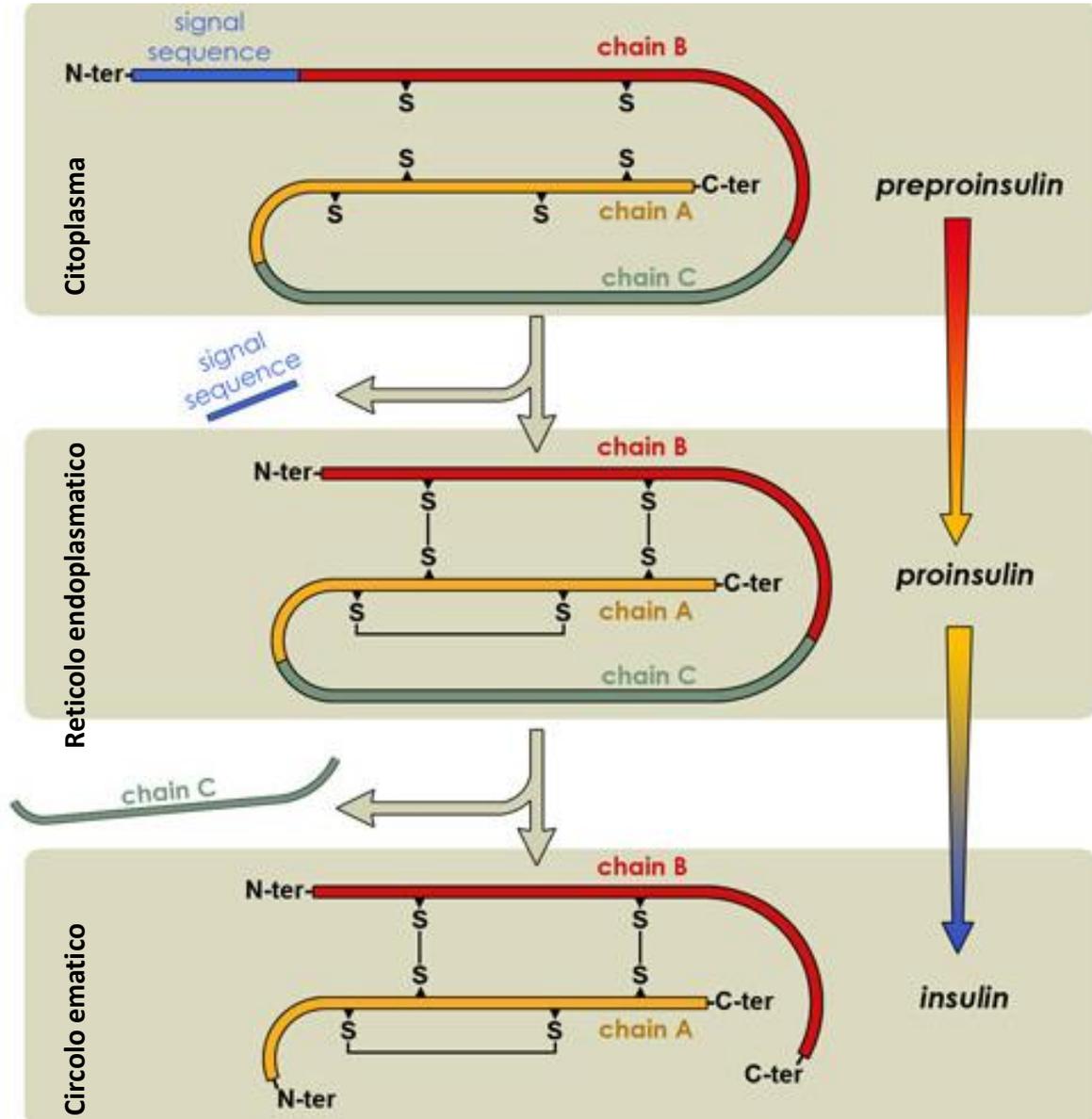


Insulina

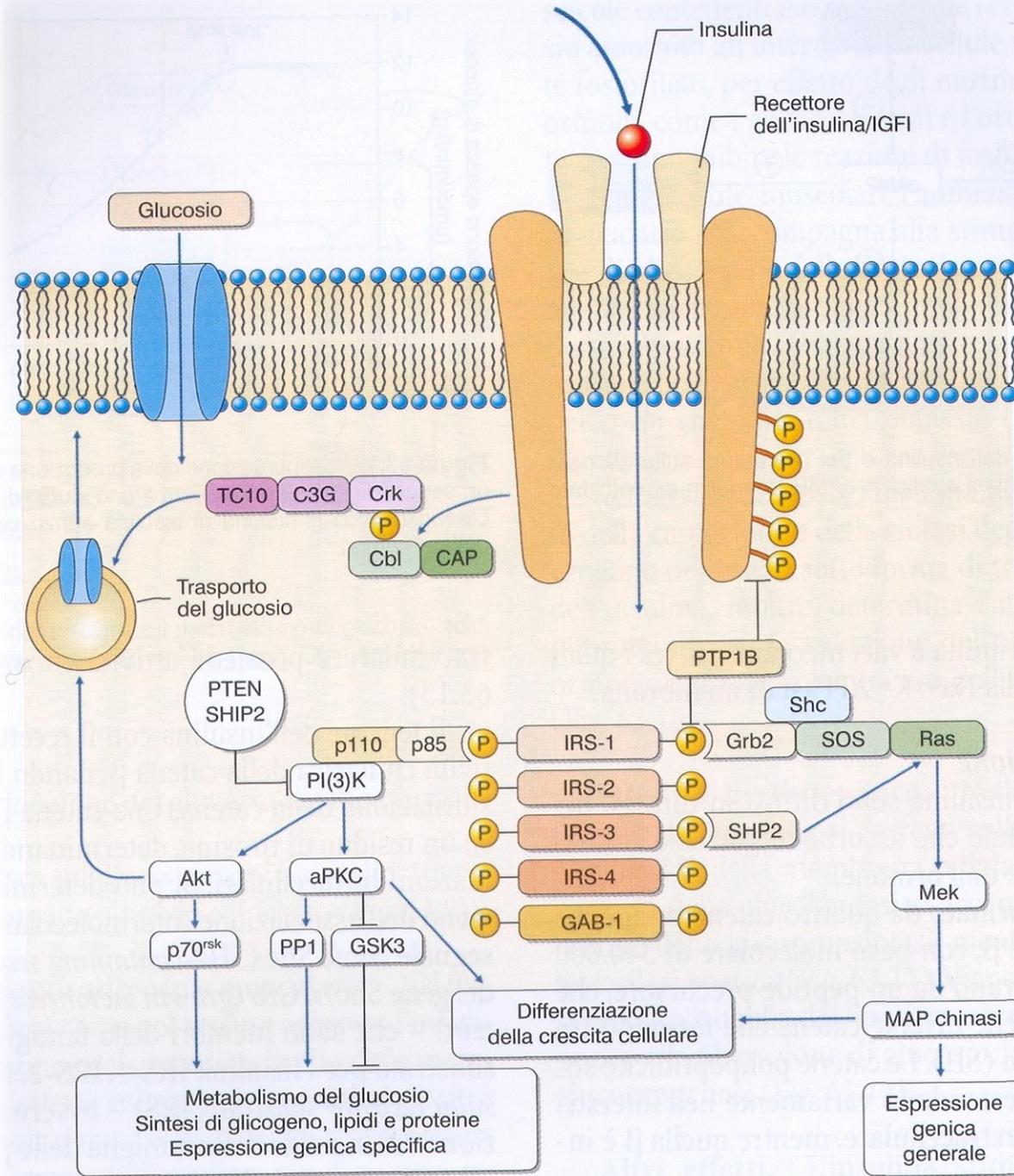
È costituita da due catene polipeptidiche (A e B) unite da due ponti disolfuro (SH)

Ha un'emivita di 5 minuti

Viene degradata a livello epatico (75-80%) e a livello renale



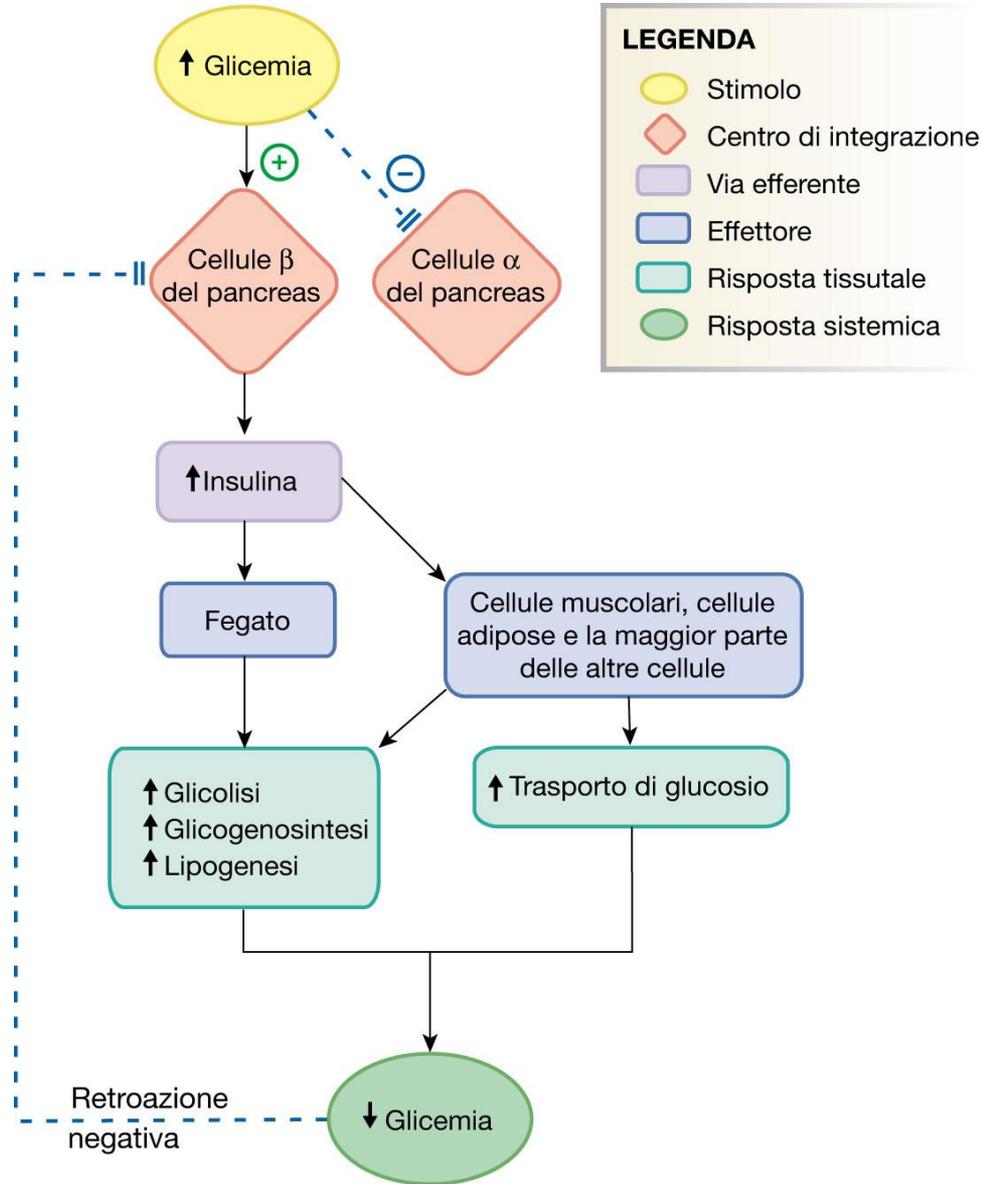
Insulina

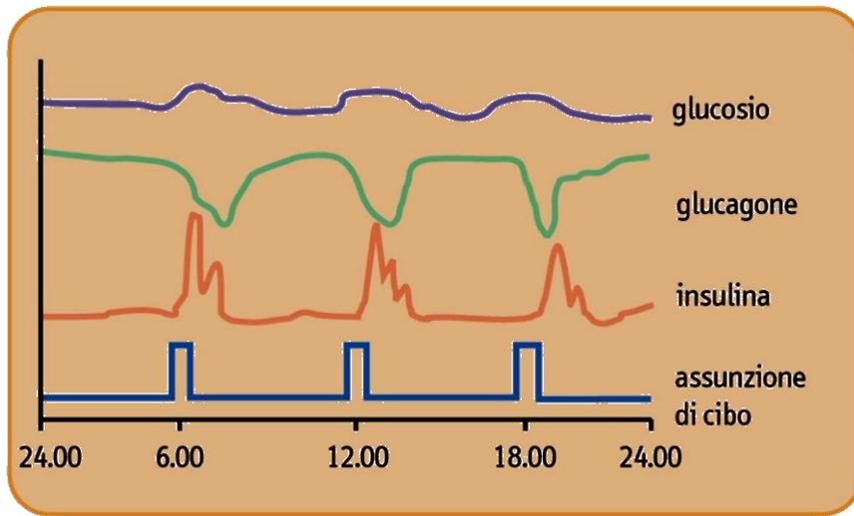


Il recettore per l'insulina è espresso in tutti gli organi

L'azione dell'insulina termina con l'internalizzazione del recettore e la sua defosforilazione da parte di PTP1B e LAR

Effetti metabolici dell'insulina



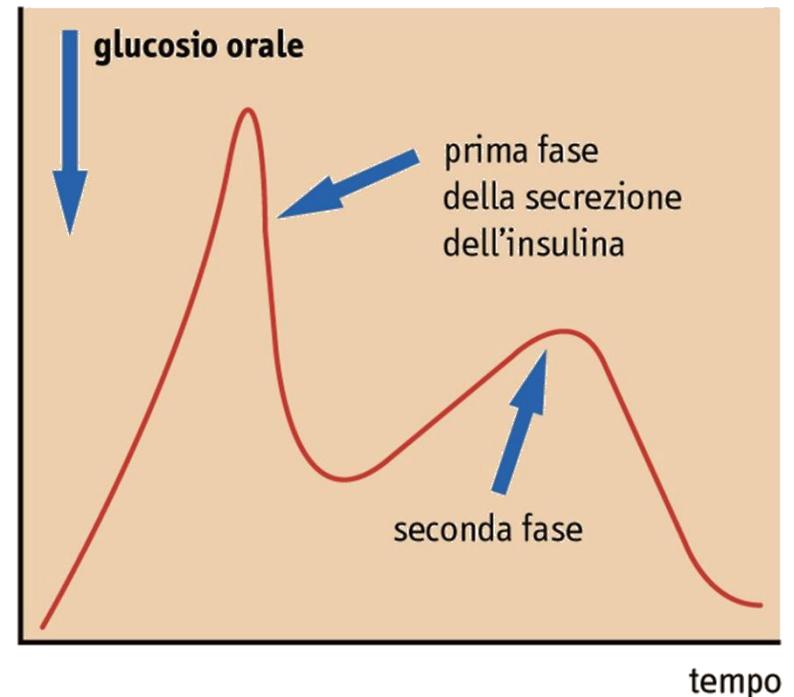


L'assunzione di glucosio, amminoacidi (in particolare arginina e lisina), i corpi chetonici e gli acidi grassi assunti con un pasto stimolano la secrezione di **insulina**

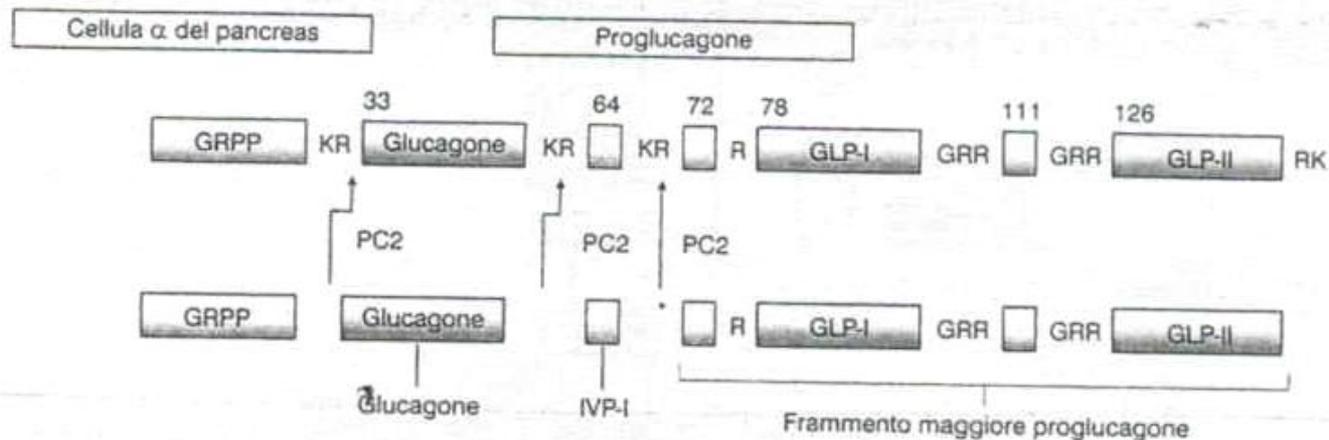
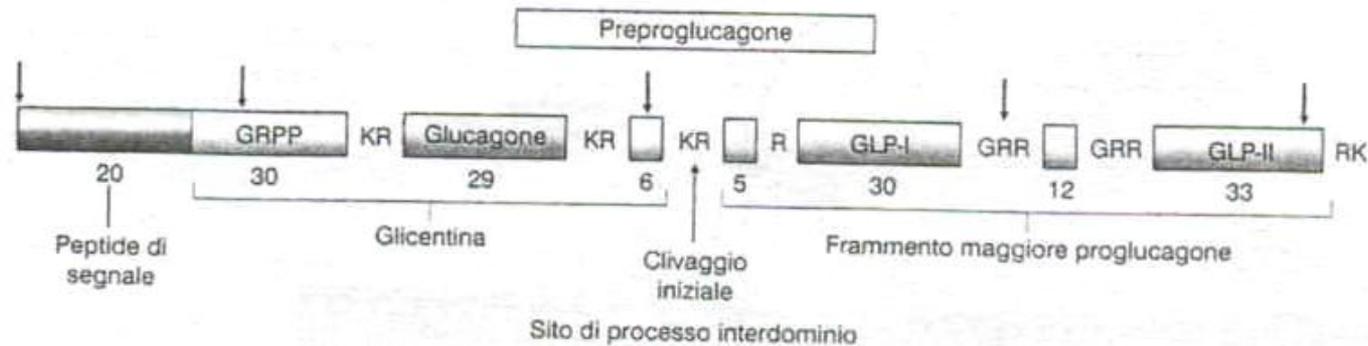
La secrezione di insulina ha un andamento bifasico

1. L'aumento del rapporto ATP/ADP promuove la chiusura dei canali K_{ATP} e quindi la depolarizzazione della cellula. L'apertura dei canali vd del calcio facilita l'esocitosi delle vescicole contenenti insulina
2. L'incremento della concentrazione citosolica di acil CoA a catena lunga e dei BCAA stimola il rilascio di insulina.

insulina plasmatica

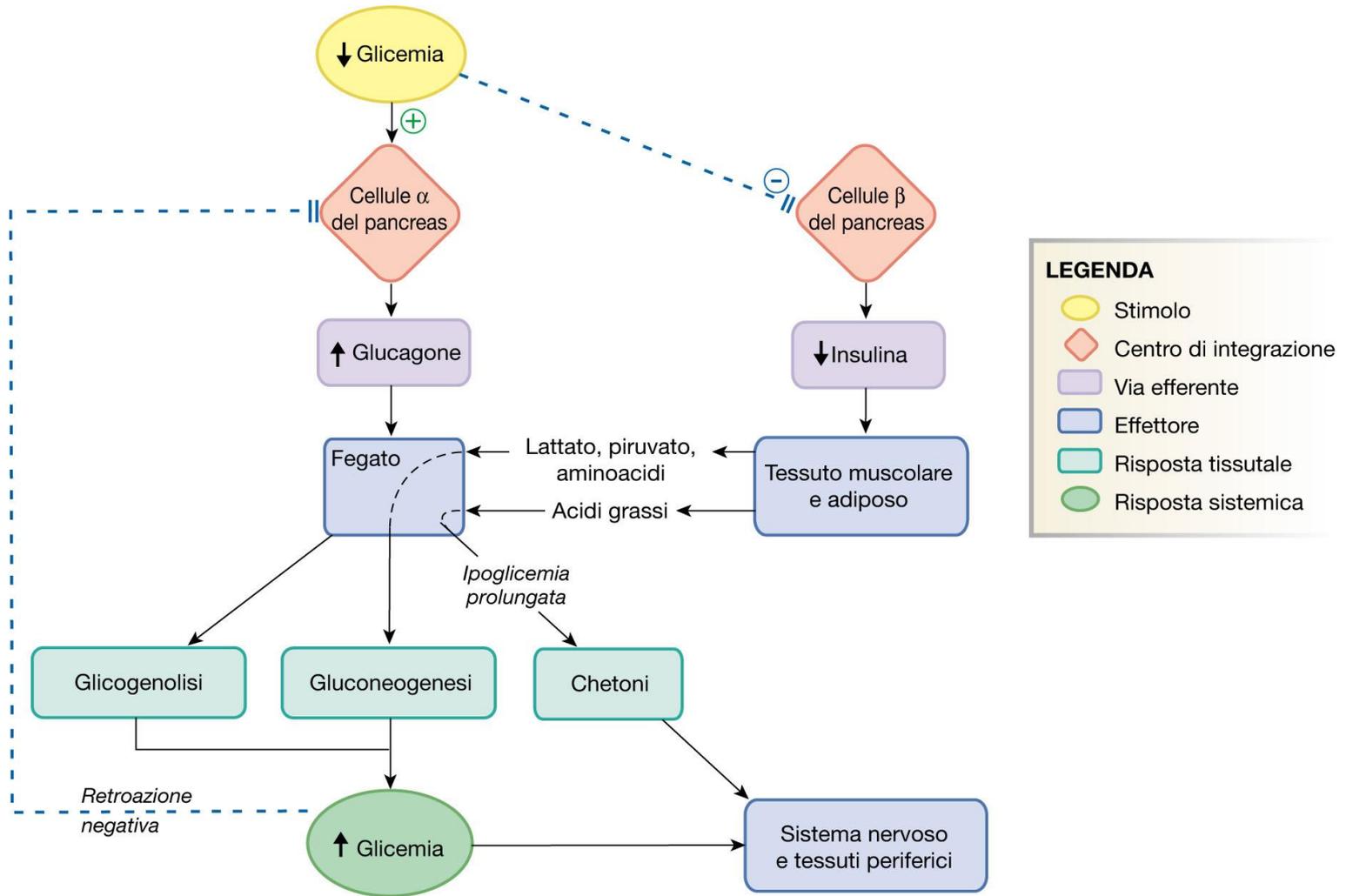


Glucagone



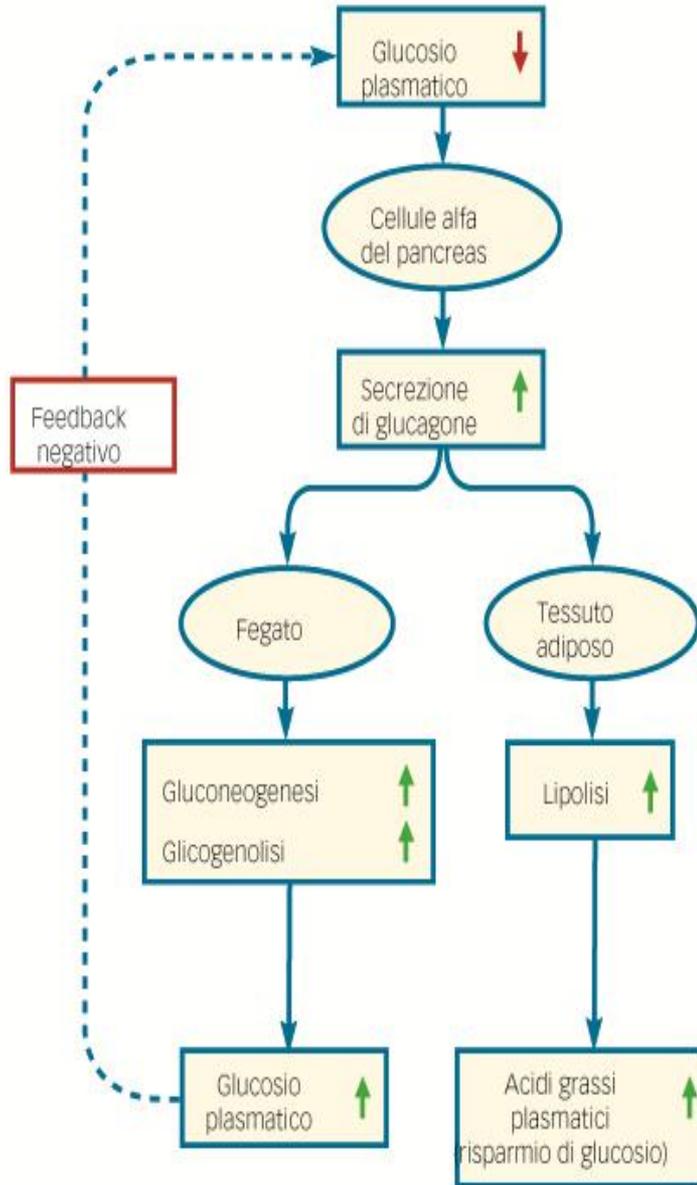
- E' prodotto dalle cellule A del pancreas, dalle cellule L dell'intestino,
dall'ipotalamo e a livello del sistema nervoso centrale
- Ha un'emivita di 5-10 minuti
- Viene catabolizzato nel fegato

Glucagone

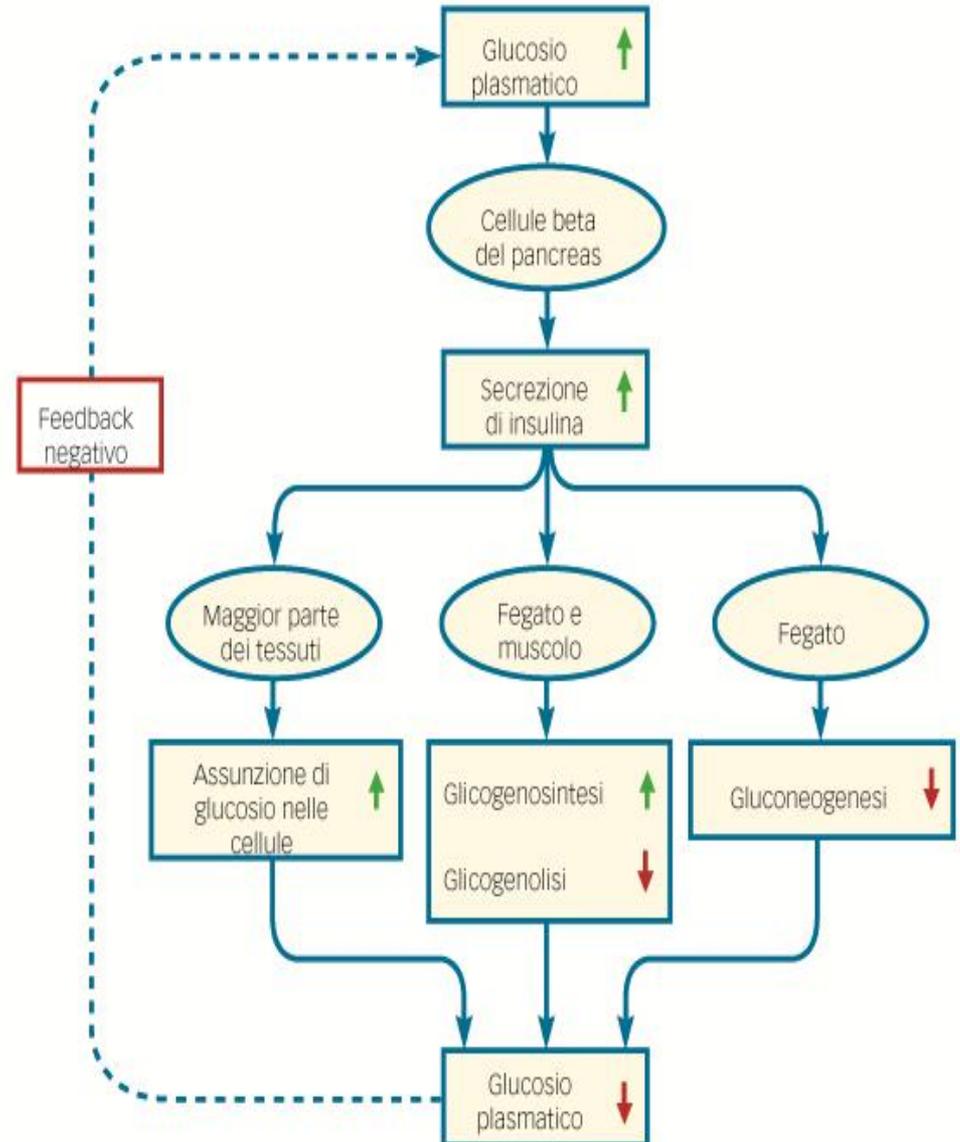


L'adrenalina, rilasciata in condizioni di stress ha un'azione simile a quella del glucagone anche se mediata da recettori adrenergici.

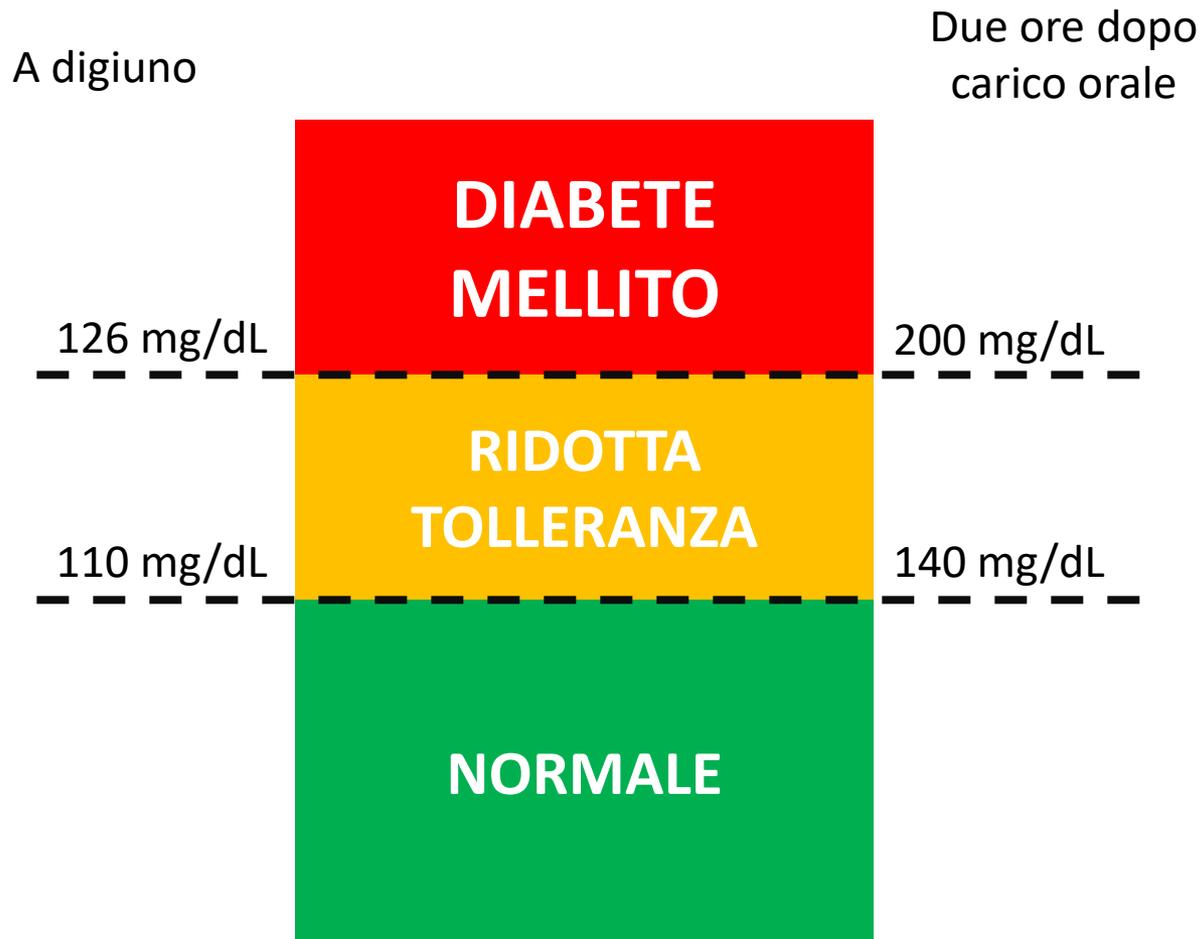
Ipoglicemia
<45 mg/dL



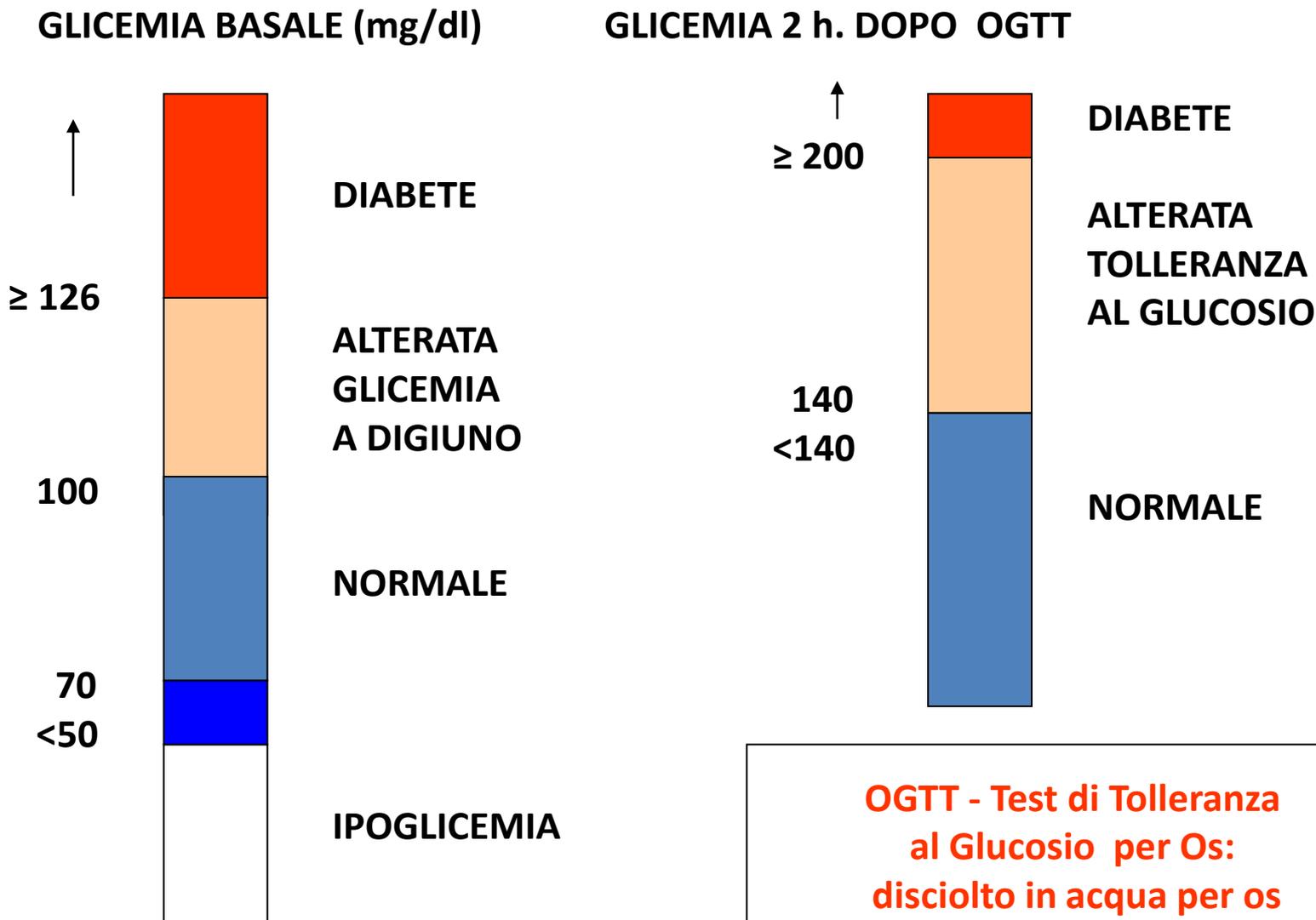
IPERGLICEMIA
> 110 MG/DL



Omeostasi glucidica



Alterazioni della glicemia



Insulinoresistenza

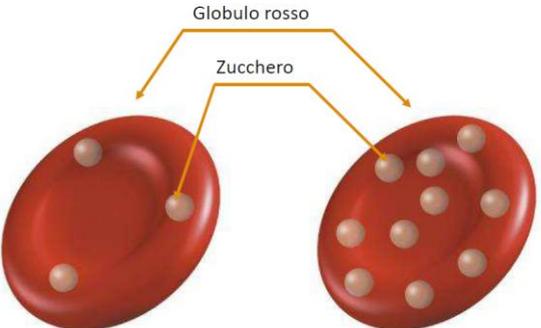
Si riconoscono due meccanismi

- **Ridotta sensibilità delle cellule beta del pancreas** allo stimolo secretorio dovuto alla glicemia sull'insulina (deficit insulinico relativo)
- **Ridotta sensibilità delle cellule bersaglio** (muscolari) all'azione dell'insulina

La carenza di insulina spinge la gluconeogenesi, riduce la glicogenosintesi e l'ingresso del glucosio nelle cellule causando iperglicemia

L'emoglobina glicosilata - HbA1c

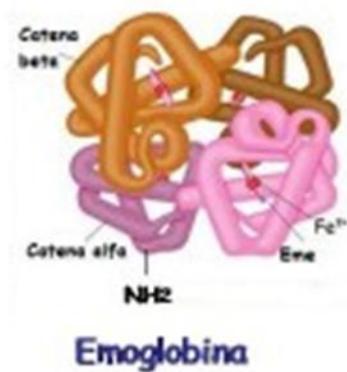
è un test utile al monitoraggio del soggetto diabetico durante la terapia e alla valutazione del metabolismo glicidico nei mesi precedenti il prelievo (2-3 mesi).



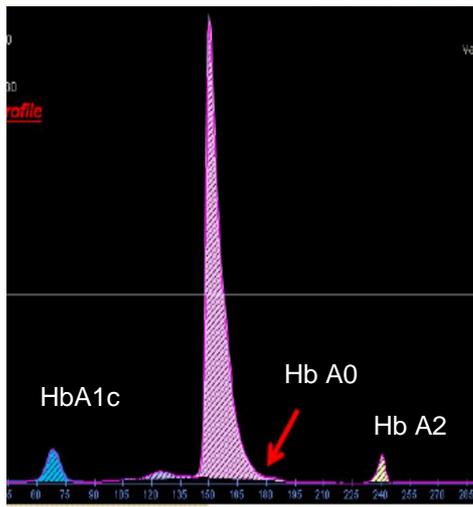
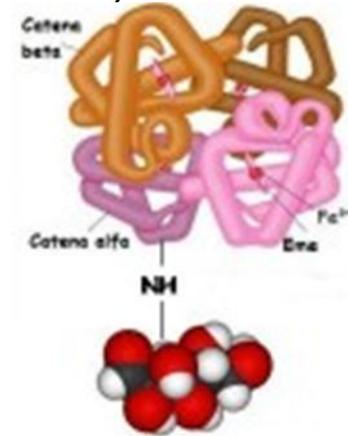
HbA1c normale: 4 e 6%

HbA1c elevata: > 7%

La vita media di un globulo rosso è di circa 120 giorni, ed è per questo che la sua permanenza in circolo consente la stabilità della glicosilazione



glicazione



HbA1c mmol/mol (nuove unità)	HbA1c (vecchie unità)
42 mmol/mol	6%
48 mmol/mol	6,5%
53 mmol/mol	7%
58 mmol/mol	7,5%

L'emoglobina glicosilata - HbA1c

INTERFERENZE = emoglobinopatie e ridotta sopravvivenza della vita media dei globuli rossi, emoglobine carbamilate

ALBUMINA GLICATA

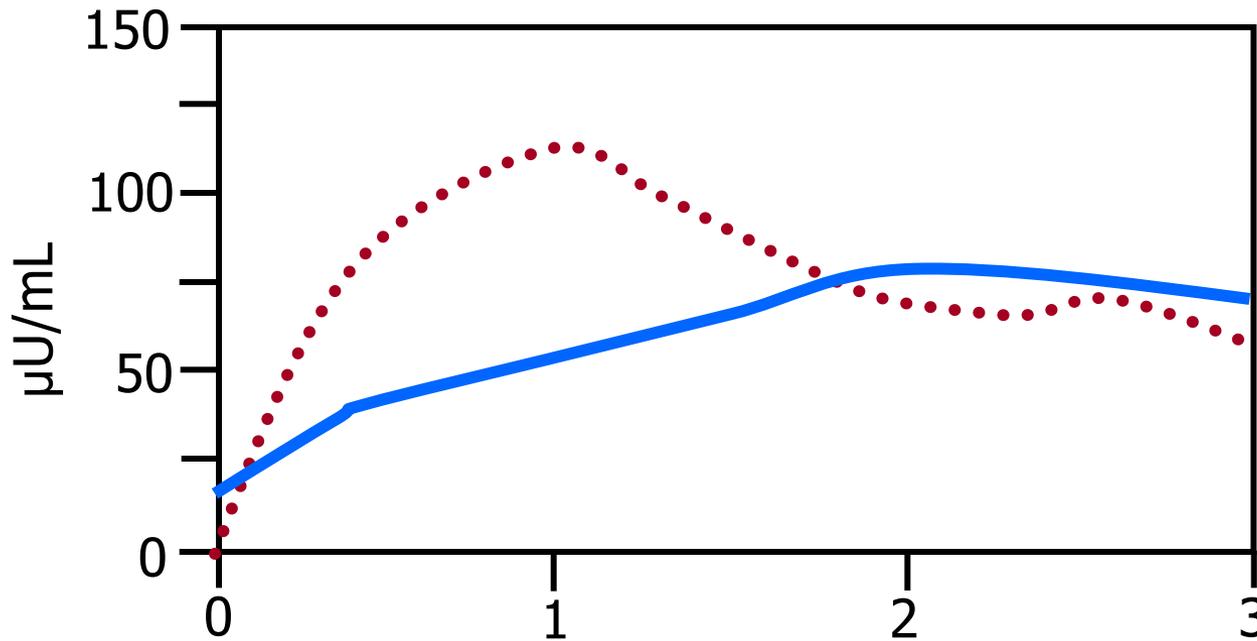
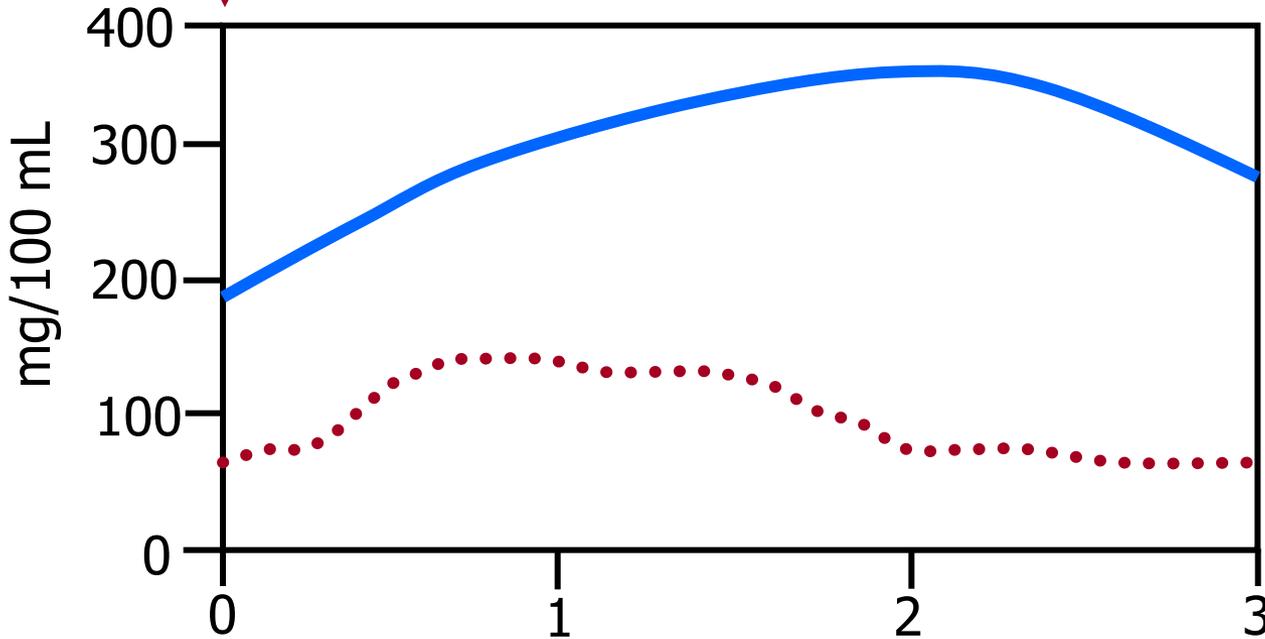
L'**albumina glicata** si forma per reazione tra l'albumina e il glucosio, e la sua misura riflette la glicemia media delle ultime 2-3 settimane antecedenti il prelievo. L'albumina glicata, a differenza dell'emoglobina glicata, può essere misurata sul siero o plasma anche in pazienti con anemie o emoglobinopatie, o con insufficienza renale, in alternativa all'emoglobina glicata, che non è utilizzabile in queste particolari situazioni.

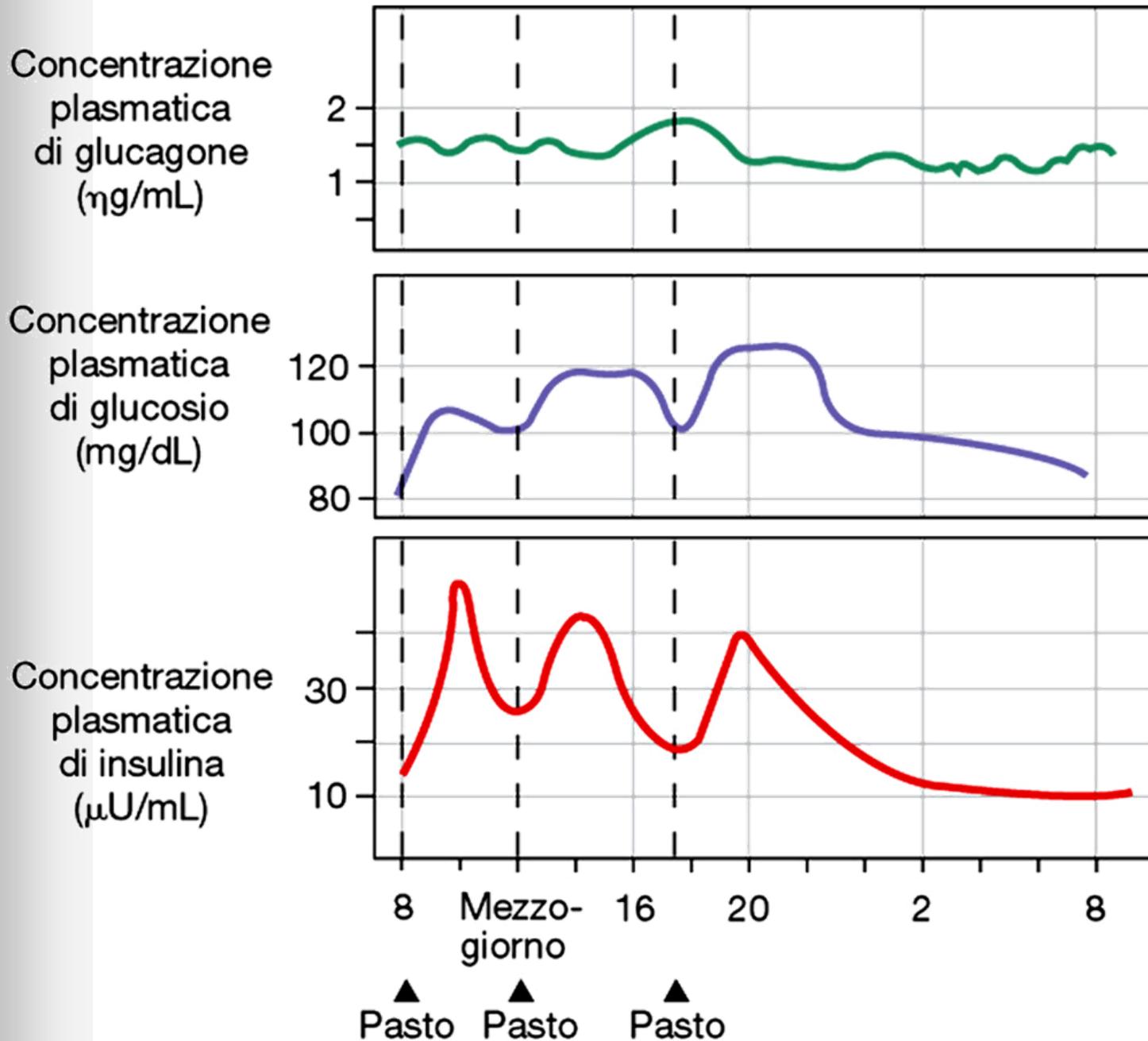
FRUTTOSAMINA



Prova da carico orale di glucosio

Glucosio 75g per os





Livelli di glucosio, insulina e glucagone nell'arco delle 24 ore