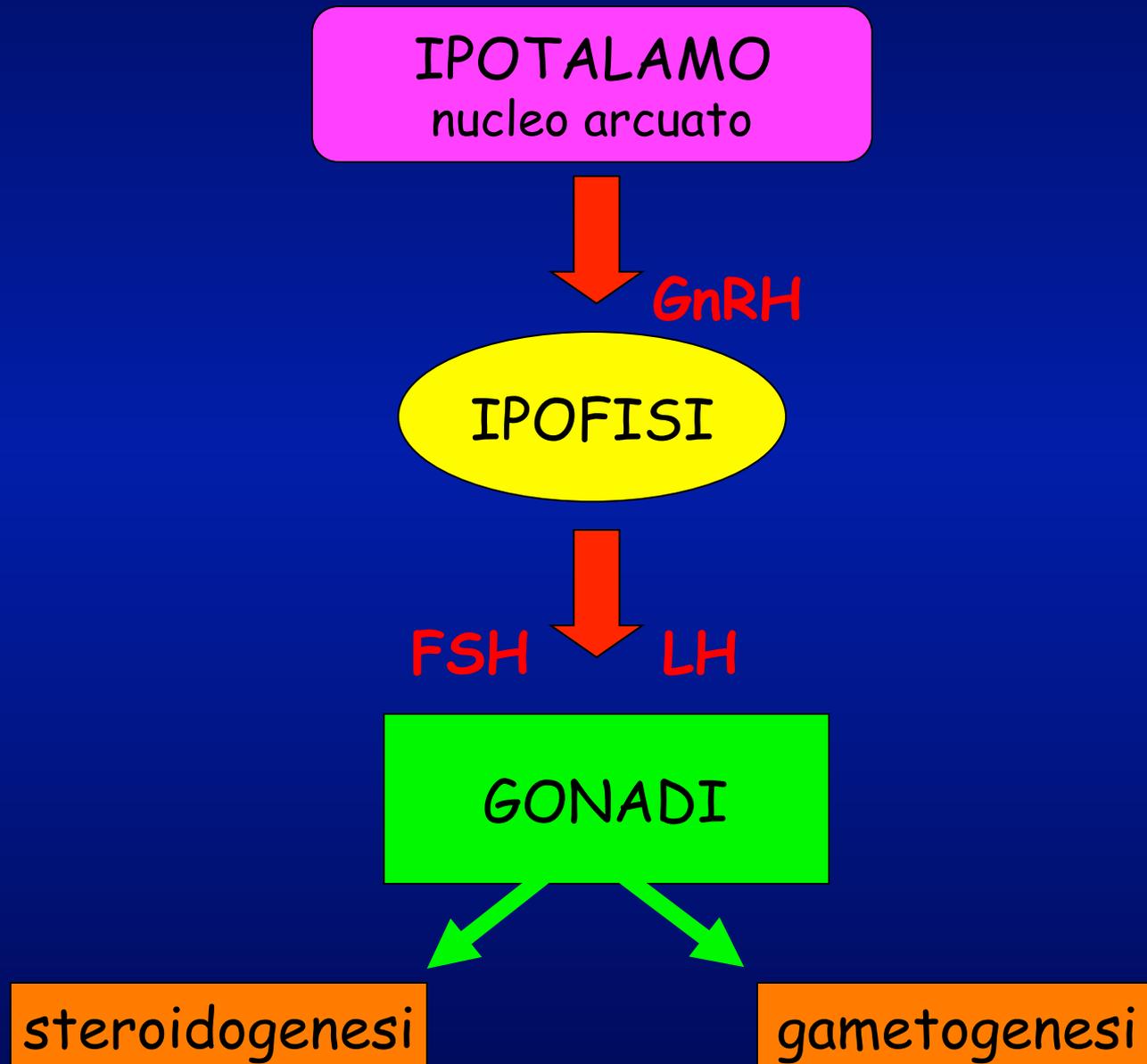


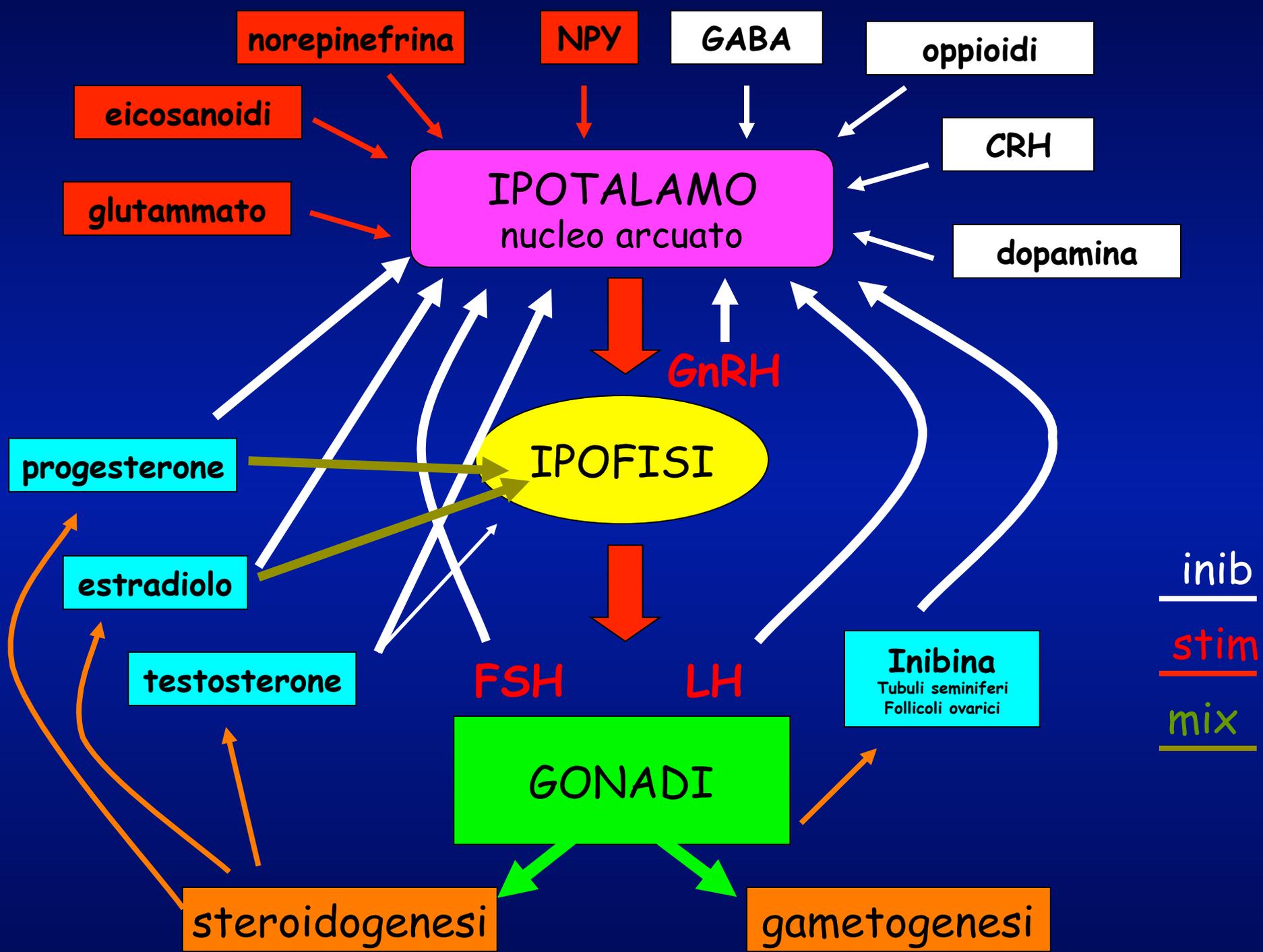
Asse ipotalamo-ipofisi-gonadi



Dipartimento di Scienze Biomediche
Sperimentali e Cliniche

Asse ipotalamo-ipofisi-gonadi





GnRH (LHRH)

- Decapeptide

Emivita breve <10 min

- Nucleo arcuato

1000-3000 cellule

Placode Olfattivo

- Stimola rilascio FSH, LH

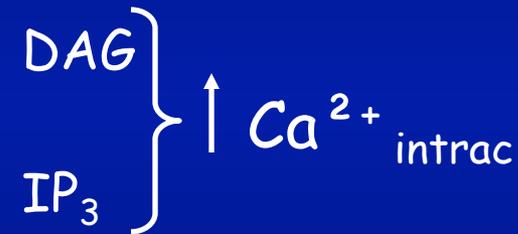
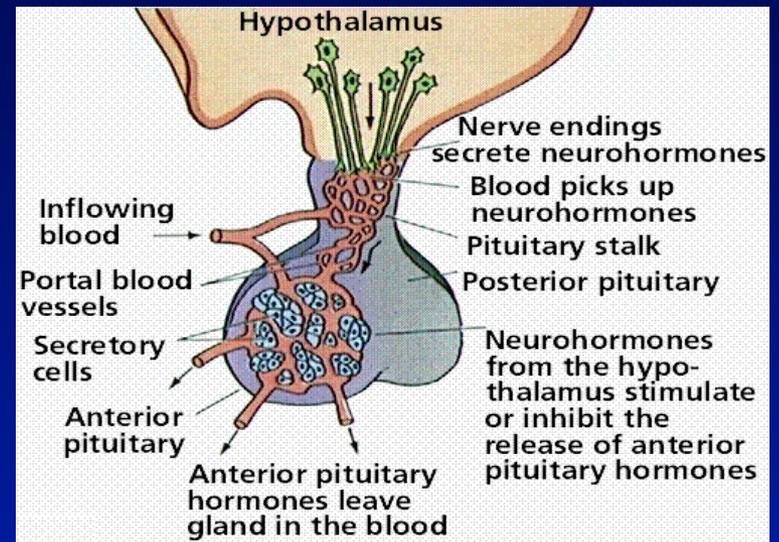
Recettori membrana → G protein → PLC

- Secrezione

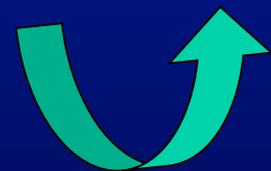
Tonica: vita fetale (fino II trimestre)

Pulsatile: dal periodo peripuberale

→ frequenza pulse 90-120 min



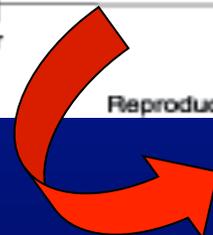
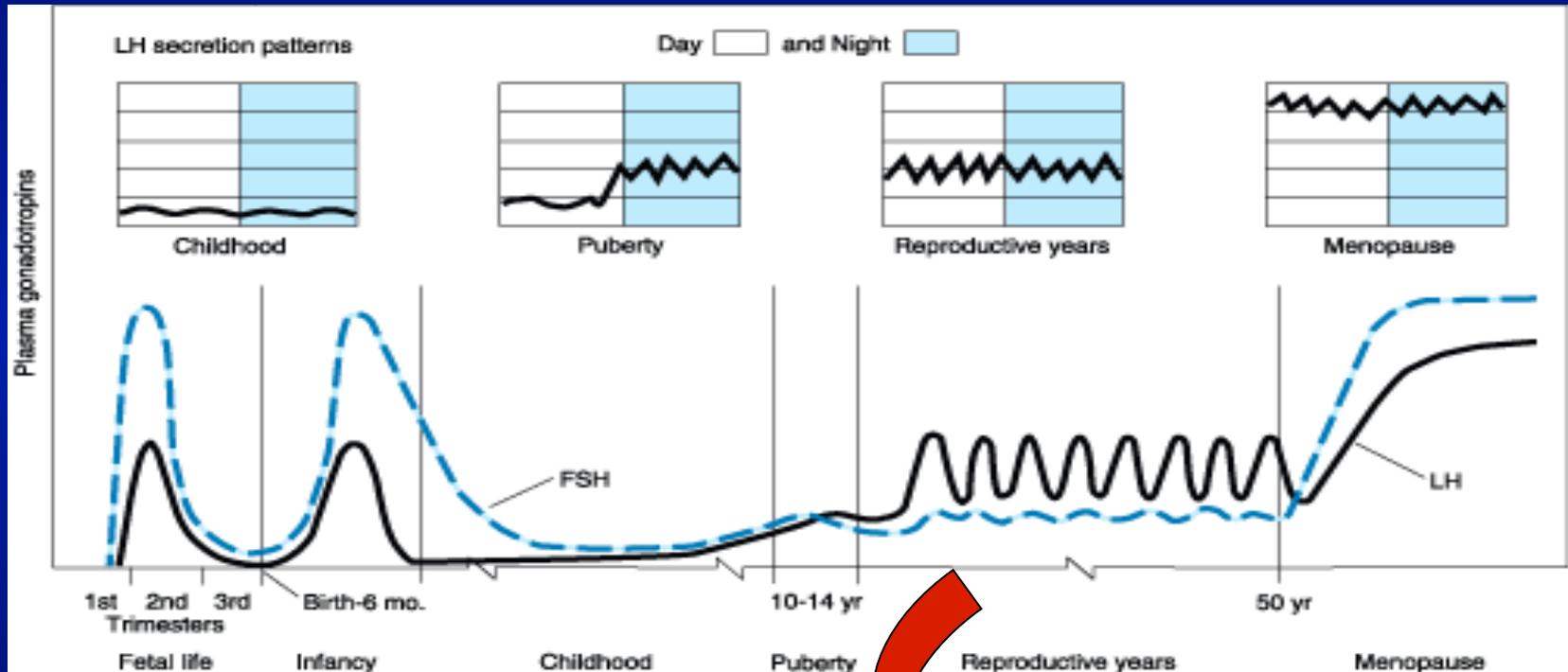
Pulsatilità fondamentale
per secrezione gonadotropine



Gonadotropine ipofisarie, FSH-LH

- Glicoproteine, subunità $\alpha\beta$: α comune, β specifica
- Recettori membrana
 - Gp → adenilato ciclasi → cAMP
- Regolano la **steroidogenesi** e la **gametogenesi** gonadica.
- **Controllo feedback** da steroidi gonadici

La risposta delle gonadotropine al GnRH è variabile nel corso della vita e dipende dall'età e dallo stato ormonale



secrezione pulsatile
-costante nell' uomo
-variabile nella donna in rapporto a fasi ciclo

Differenziazione sessuale

Sesso cromosomico/genetico



Sesso gonadico



Differenziazione apparato genitale interno ed esterno



Sesso fenotipico



Sesso anagrafico

Gonade bipotente

se cr.Y

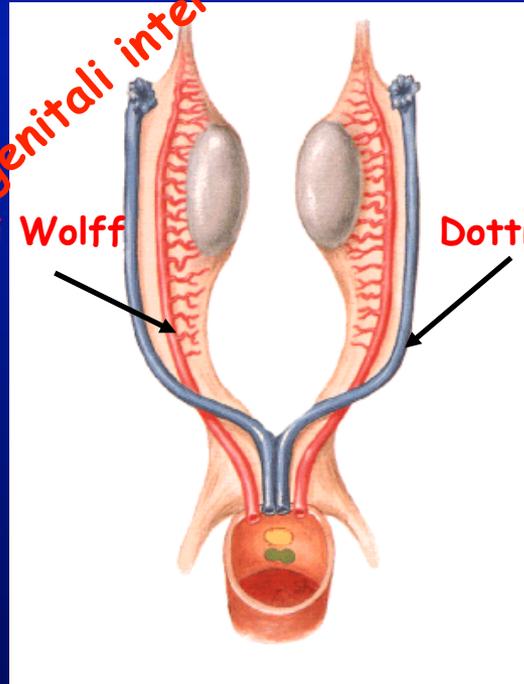
se assenza cr.Y

Testicolo (7a sett.)

Ovaio (12a sett.)

se T e MIF

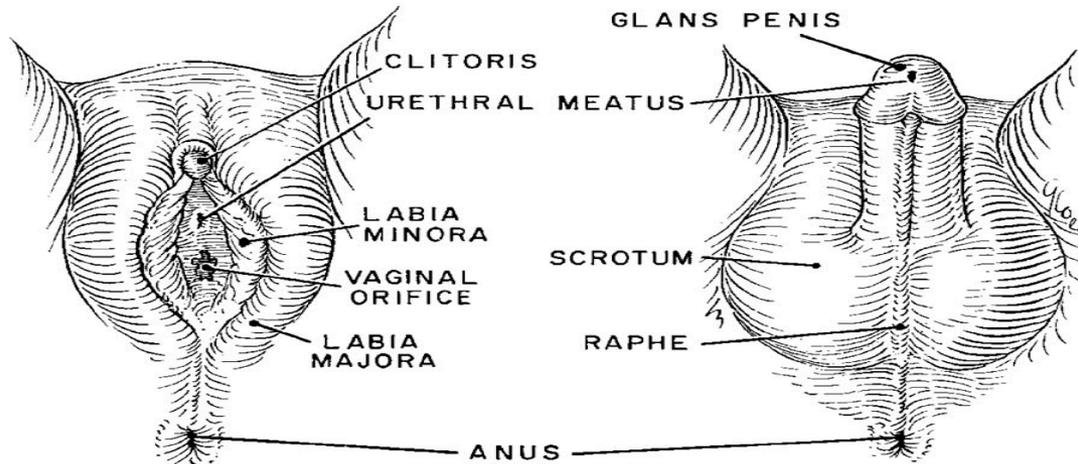
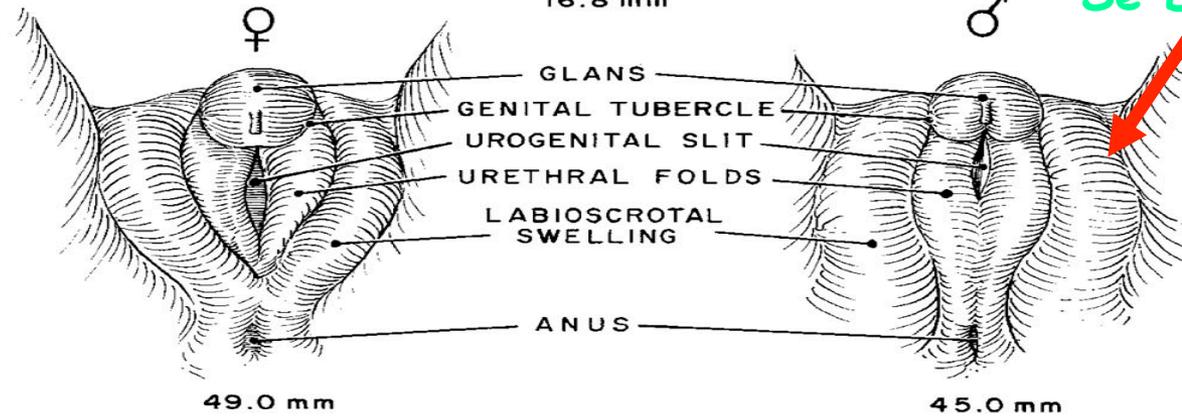
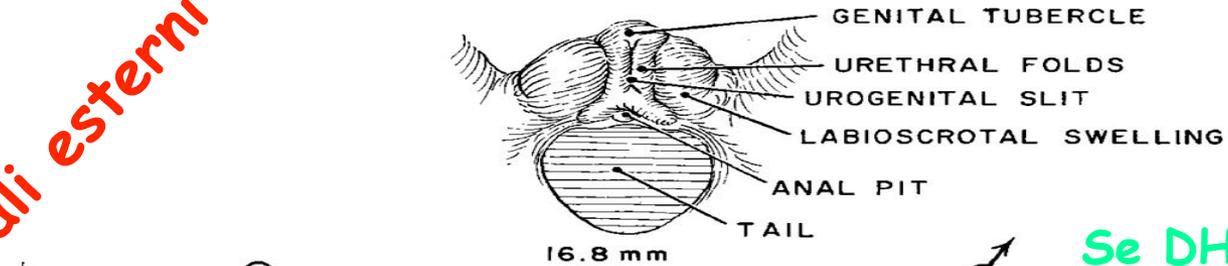
Epididimo
Deferenti
Vescichette seminali
Regressione dotti Muller



se assenza
T e MIF

Utero
salpingi
Porzione superiore vagina
Regressione dotti Wolff

Genitali esterni



- In assenza di gonadi lo sviluppo fetale dei genitali interni ed esterni è di tipo femminile
- lo sviluppo maschile dei genitali interni dipende dalla presenza di un testicolo fetale normalmente secernente sia il testosterone che l'inibitore mulleriano e dalla presenza dei relativi recettori normalmente funzionanti
- lo sviluppo maschile dei genitali esterni dipende dalla presenza di un testicolo fetale normalmente secernente testosterone, dalla presenza di un recettore androgenico normalmente funzionante e da una normale attività 5-alfa-reduttasica (Tipo 2) negli abbozzi genitali

Testicolo

- Organo deputato a **steroidogenesi** e **gametogenesi** maschile
- Per il normale sviluppo è necessaria la presenza di un cromosoma Y

Cell Sertoli Spermatogenesi
Cell Leydig Testosterone

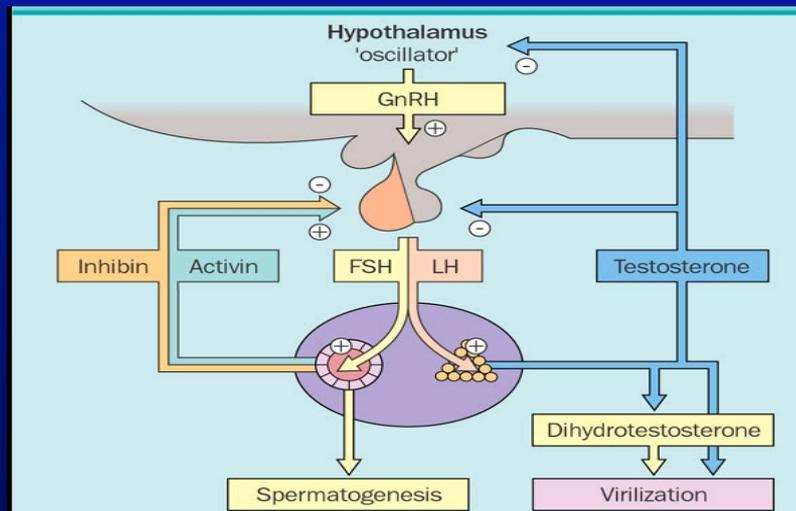
TESTICOLA

FSH → cell Sertoli

LH → cell Leydig

Spermatogenesis

Testosterone



Spermatogenesi

Processo che dà come prodotto finale il gamete maschile (spermatozoo)

Richiede circa 3-4 mesi per completarsi

Si realizza nei tubuli seminiferi (60-80% volume testicolare)

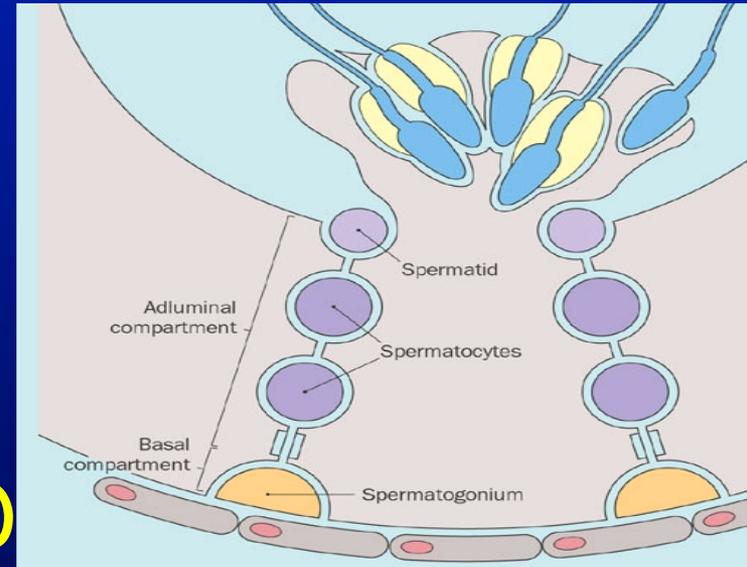
→ tubulo seminifero:



- lamina propria (memb. basale, cell. peritub.)
- cellule germinali in vari stadi maturazione
- cellule Sertoli

3 FASI

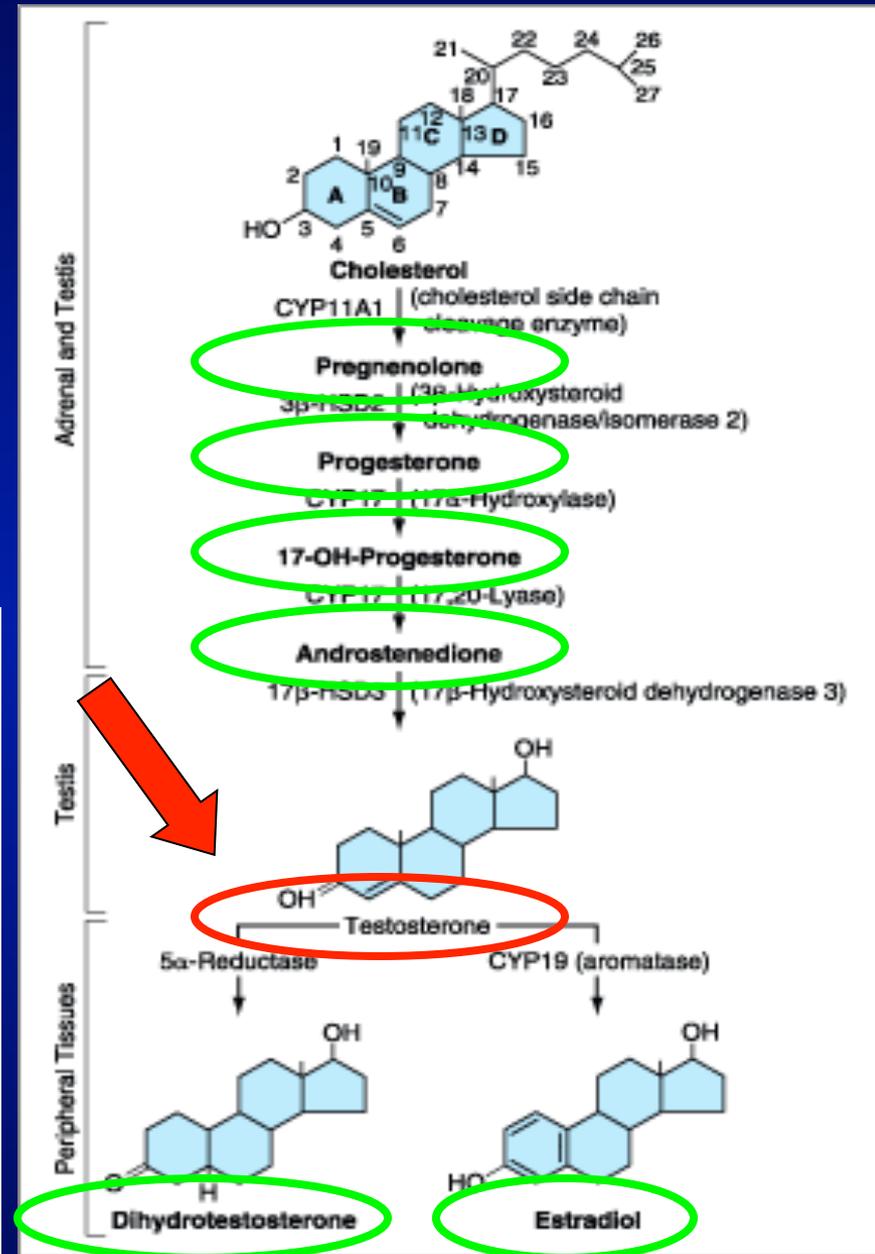
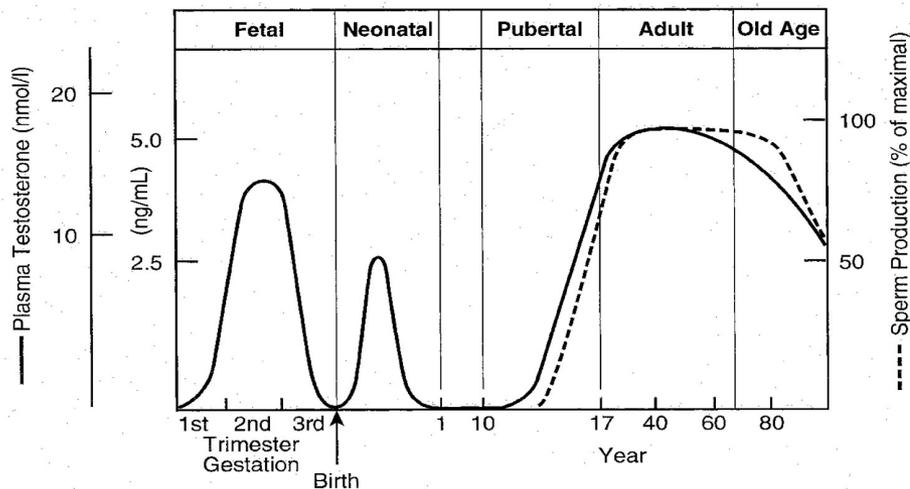
- proliferazione spermatogoni
- maturazione meiotica spermatociti
- spermiogenesi (da spermatide a S)



Steroidogenesi

- Il **testosterone** più importante
- Produzione giornaliera **5 mg/die**
- Ritmo circadiano** (max mattino, calo giorno, riprende notte)
- nel plasma:
 - 2%** quota libera (biol. attiva)
 - 54%** legata albumina (sost. biodisp)
 - 44%** " SHBG

I livelli circolanti di T si modificano con l'età

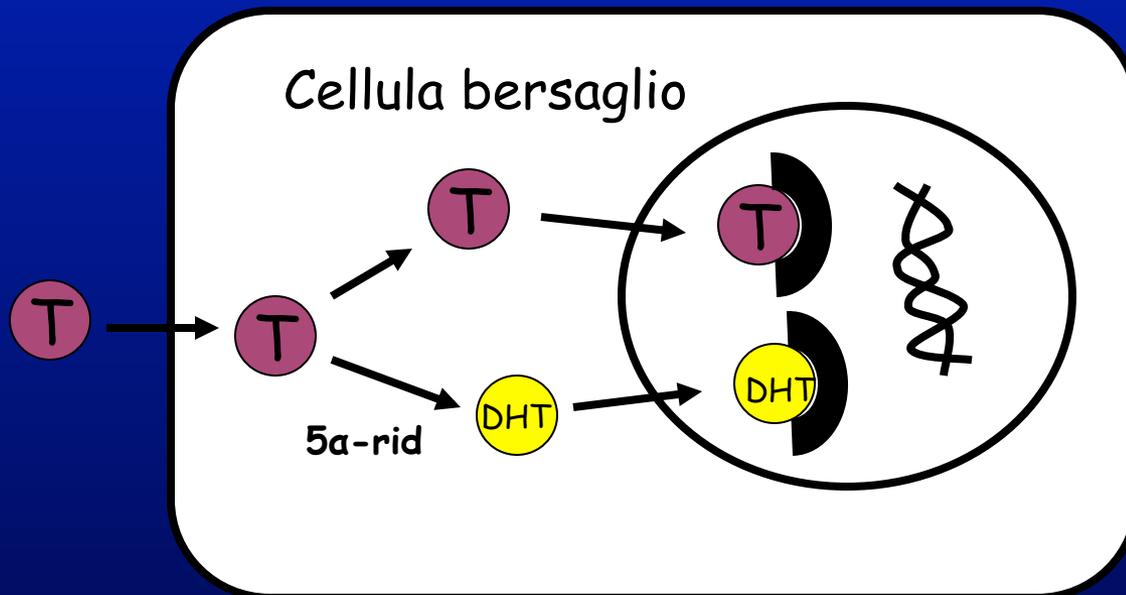


Testosterone

Azioni: Locali (Spermatogenesi)
A distanza

Può agire come tale o

- (6-8%)
5 α riduttasi → DHT
- aromatasi
(0,3%) → Estradiolo

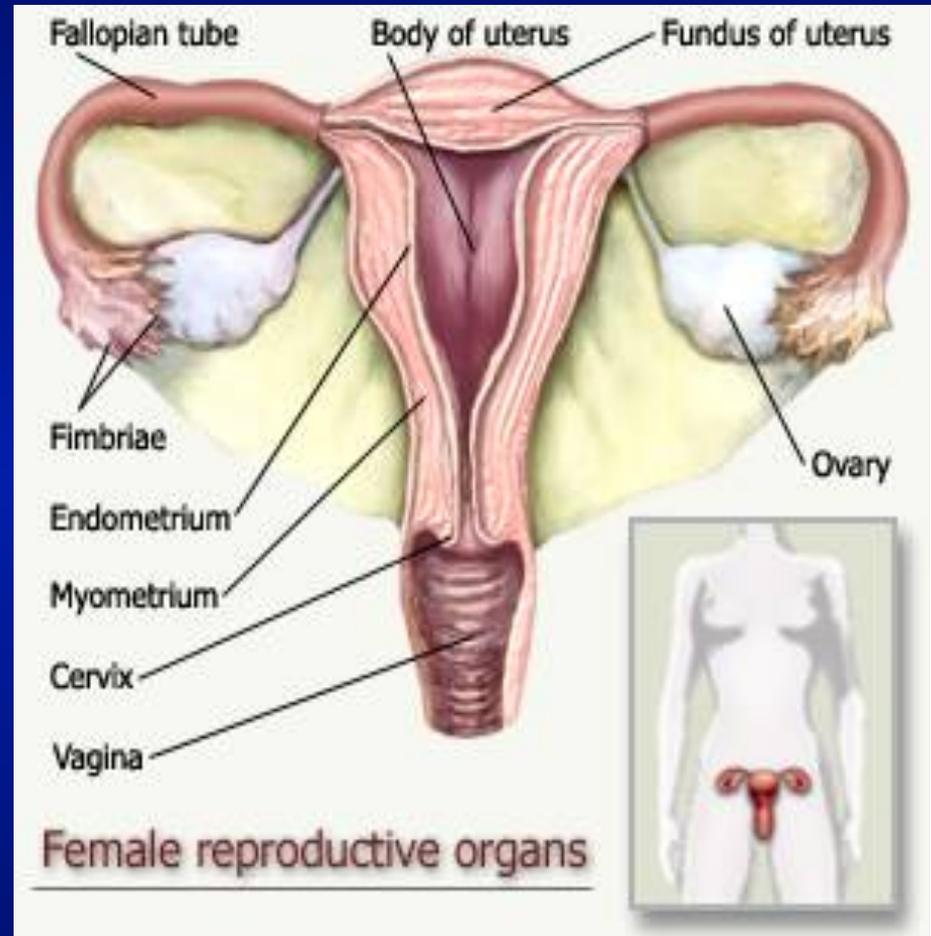


Effetti fisiologici testosterone

- Caratteri Sessuali: Differenziazione
Sviluppo
Mantenimento
- Crescita prostata
- Cambiamento voce
- Libido, carattere
- Distribuzione maschile peli e grasso corporeo
- Trofismo osso e muscolo
- Spermatogenesi
- Emopoiesi

Ovaio

- Organo deputato oogenesi e produzione steroidi sessuali



Gonade femminile → inizio sviluppo 10-11° sett. di gestazione

Cellule germinali primordiali
(oogoni, 4×10^6)

mitosi

Oociti primari (7×10^6)
(arresto stadio Diplotene,
I° divisione meiotica)

apoptosi

1×10^6 alla nascita

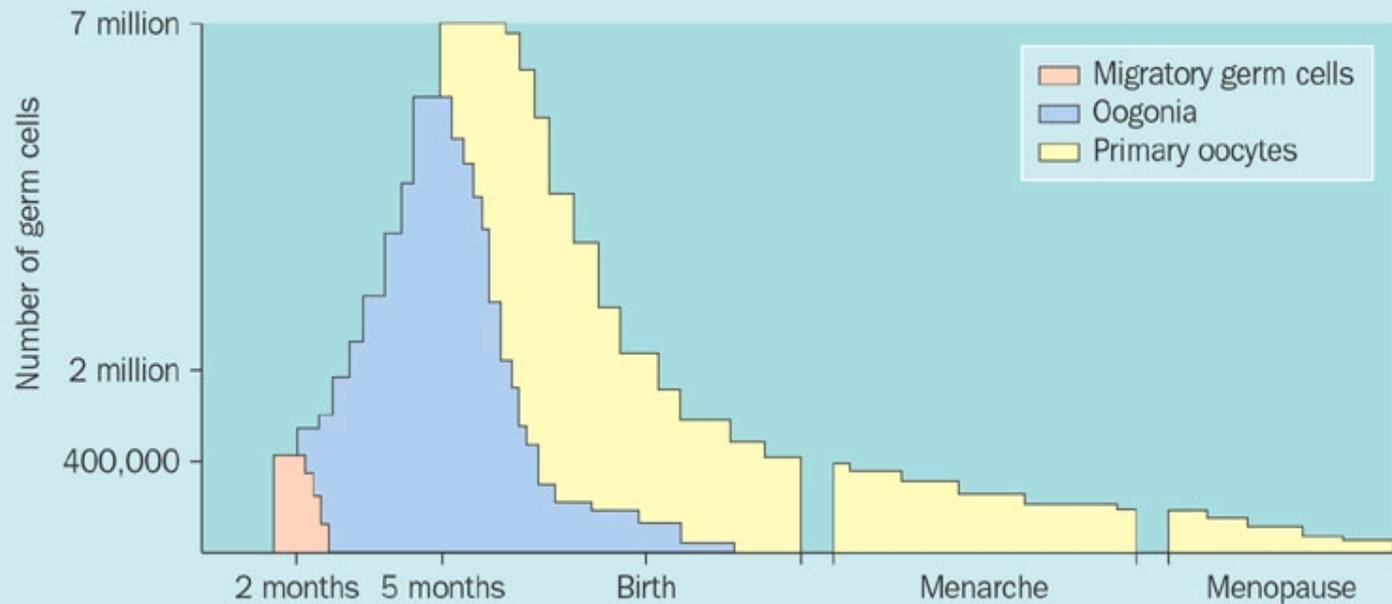
4×10^5 alla pubertà

apoptosi

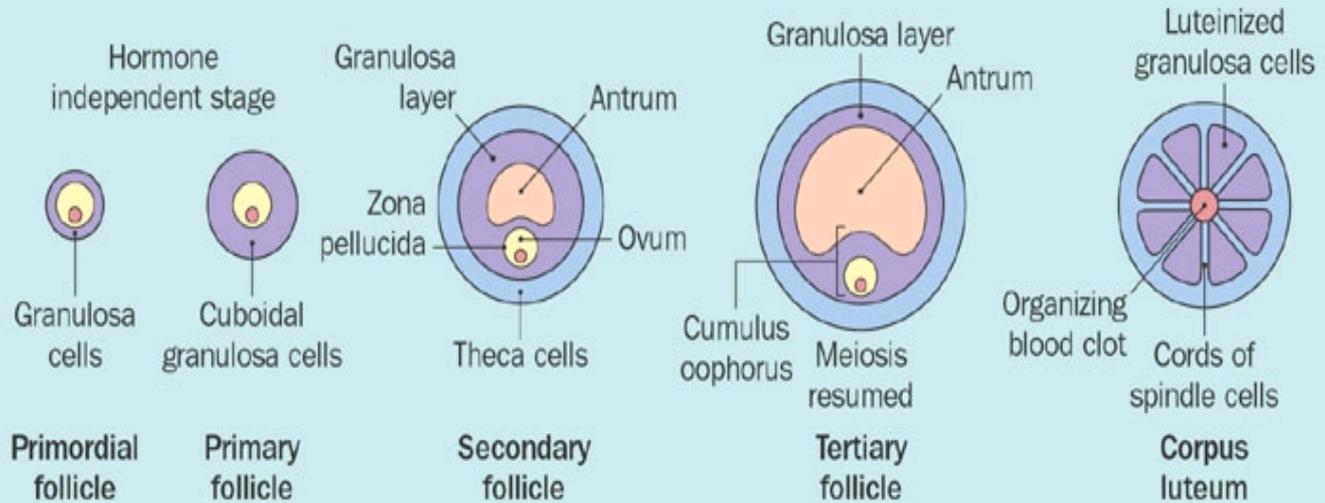
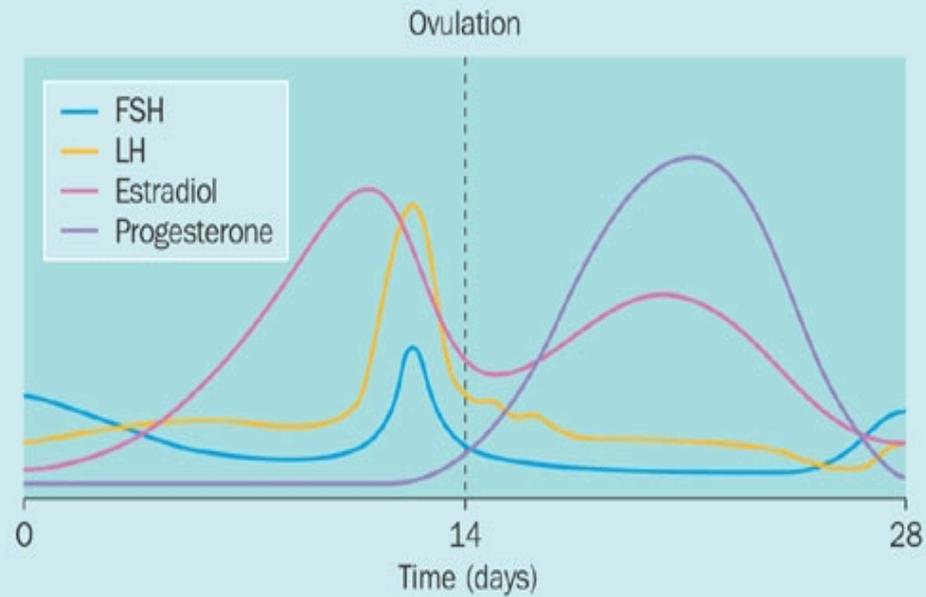
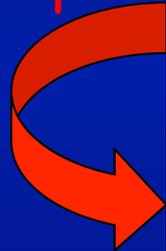
apoptosi

400-500 raggiungono stadio finale
di cellula uova durante ciclo mestruale

Changes in germ cell numbers during female life



Oocita primario

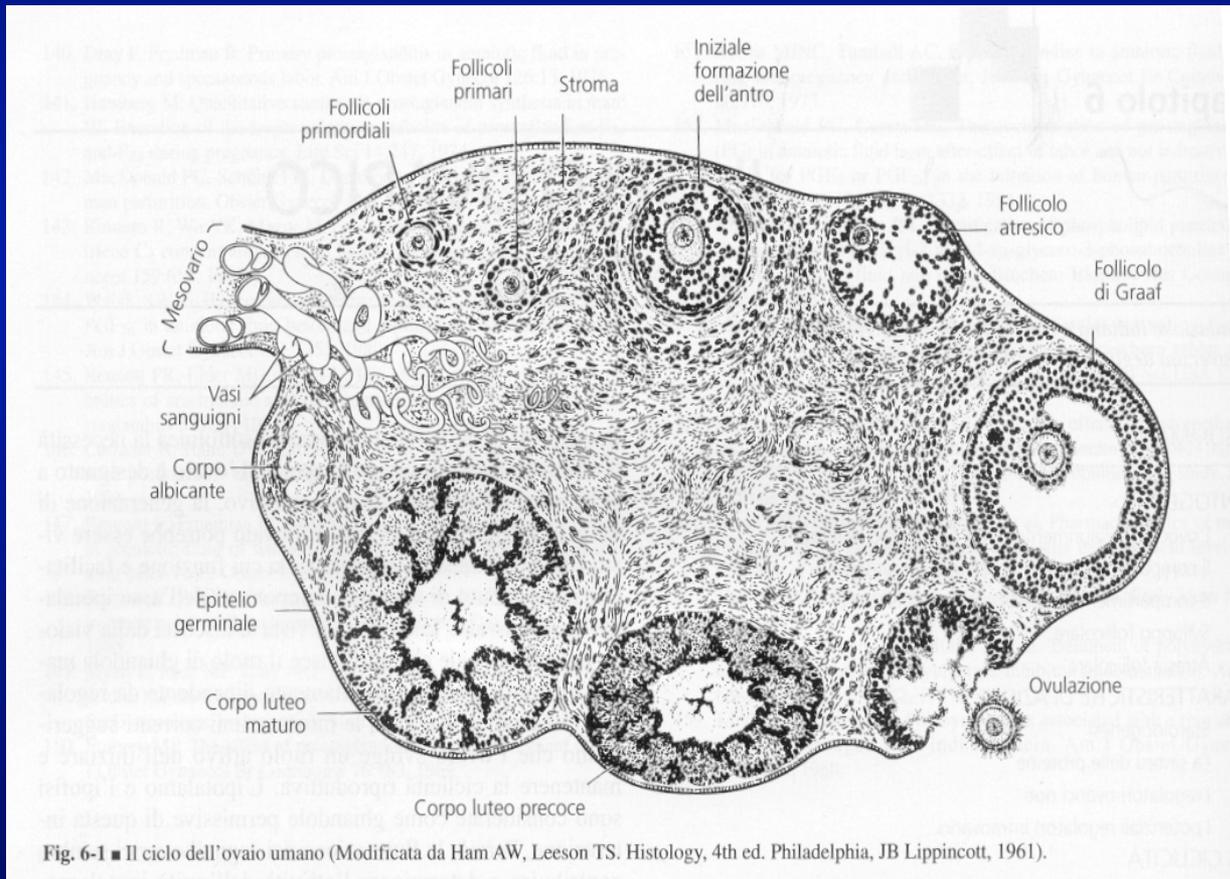


Gn-independent
(anche prepub. e gravid.)

Pubertà

Dalla pubertà sotto l'azione combinata di FSH e LH si svolge

Il Ciclo Ovarico



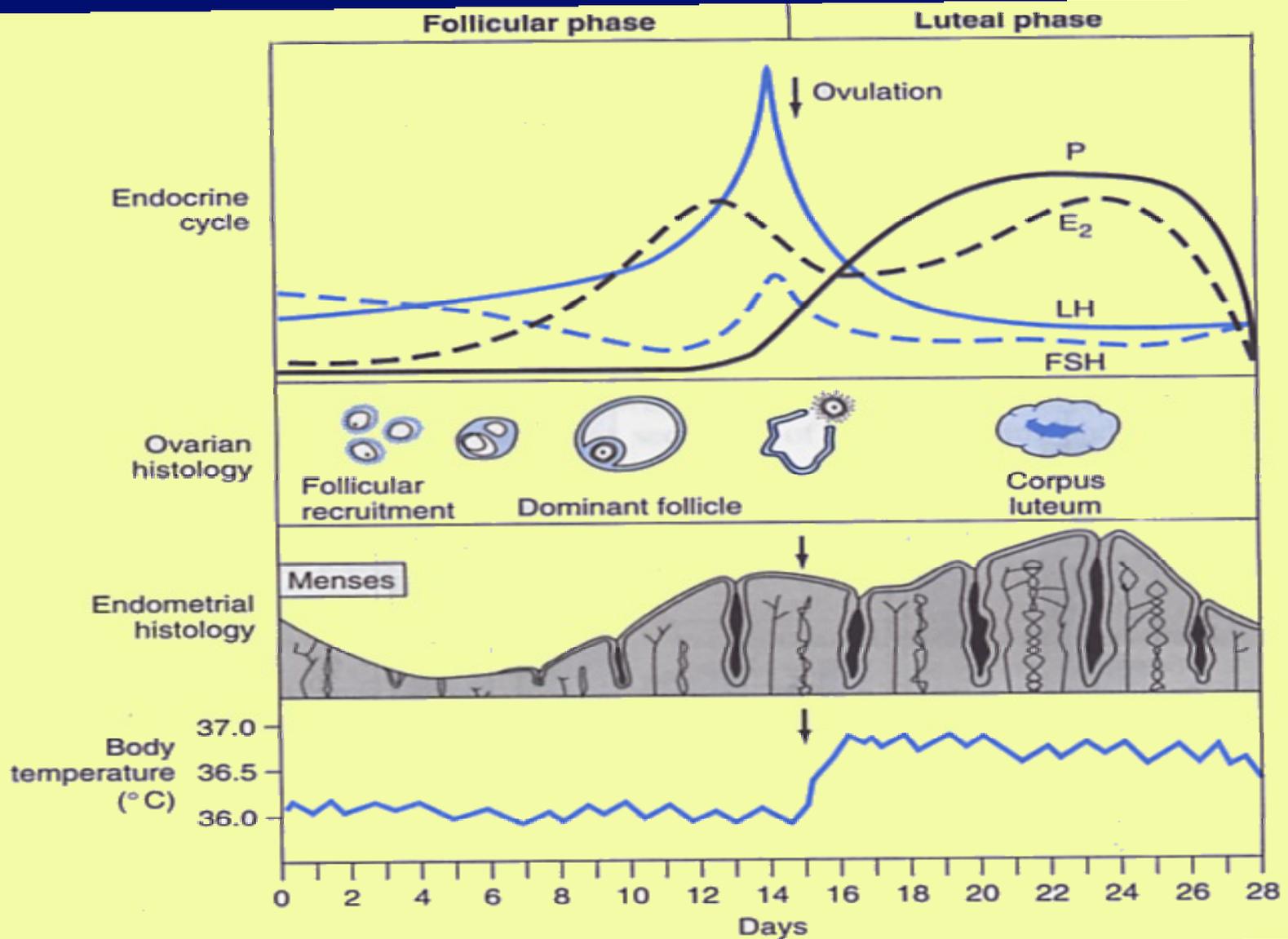
Reclutamento

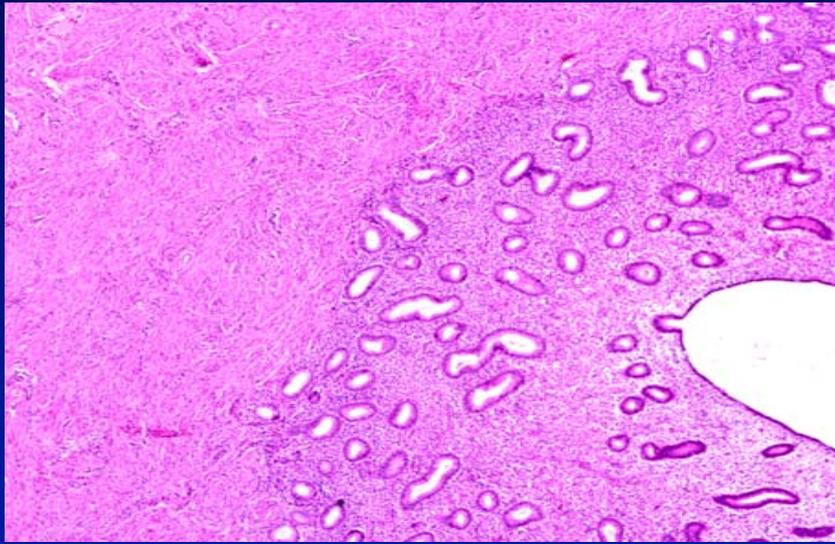
Selezione

Dominanza

Ovulazione

Ciclo Mestruale





Fase Proliferativa

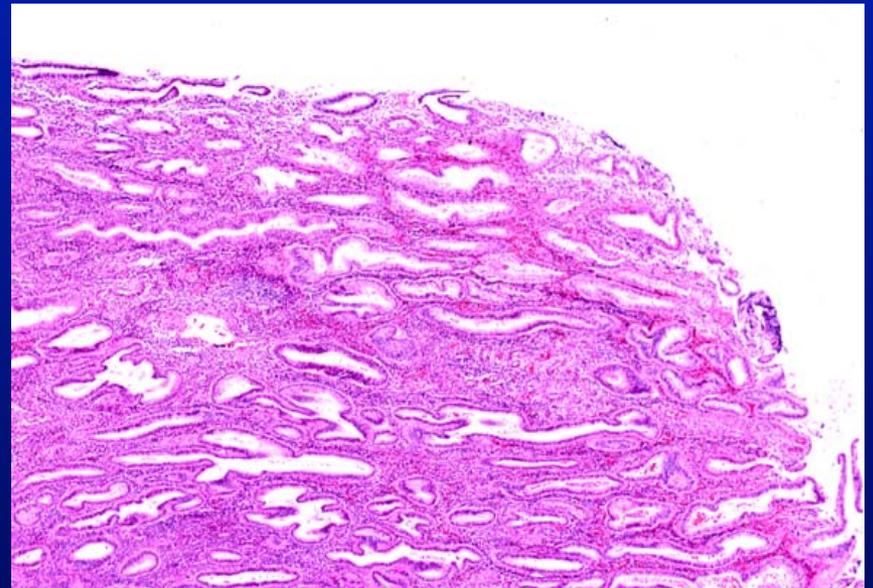
Mediata da estrogeni

Caratterizzata da intensa proliferazione ghiandolare

Fase Secretiva

Mediata da progesterone

Ghiandole molto lunghe e tortuose



Hypothalamus

GnRH

Slow Pulses Fast

Pituitary

FSH

LH

Ovary

Follicle growth

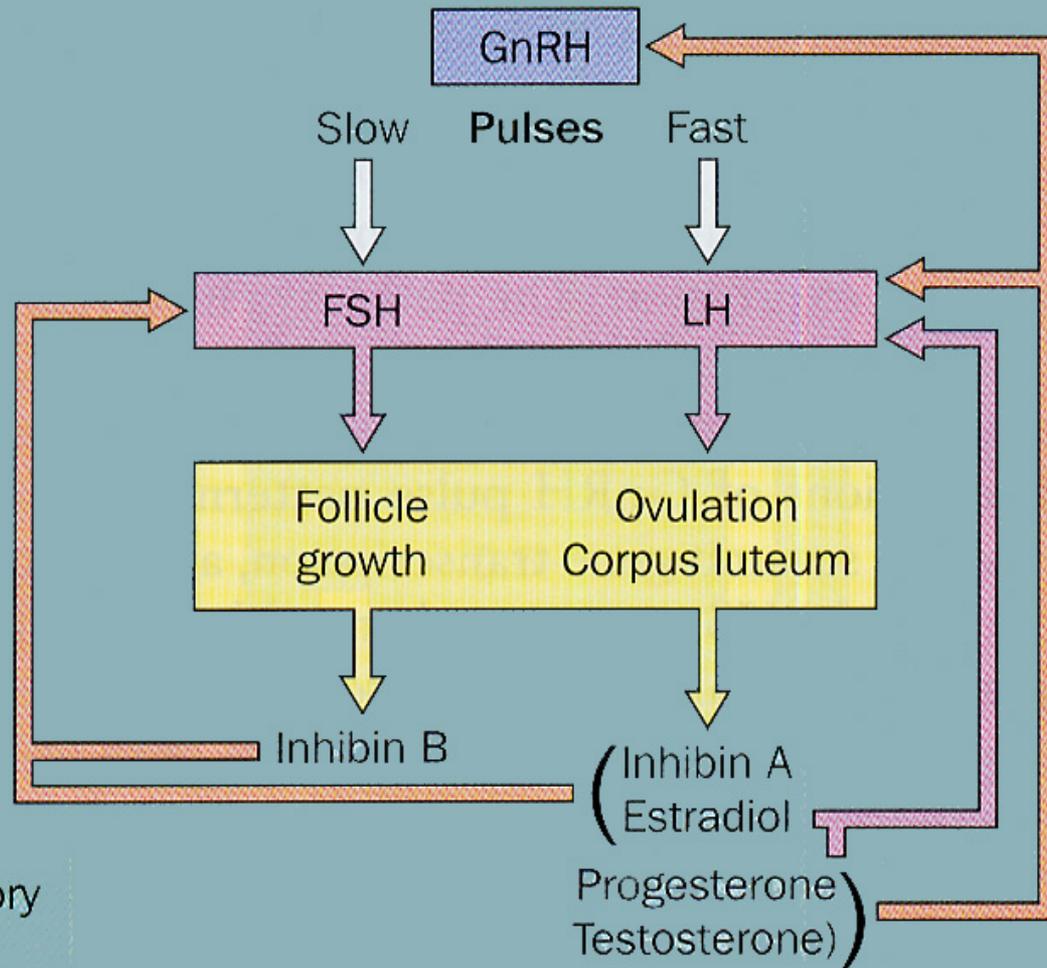
Ovulation
Corpus luteum

Plasma

Inhibin B

(Inhibin A
Estradiol
Progesterone
Testosterone)

➔ Stimulatory
➡ Inhibitory



Secrezione ovarica

Steroidogenesi

- Estrogeni
- Progesterone
- Androgeni

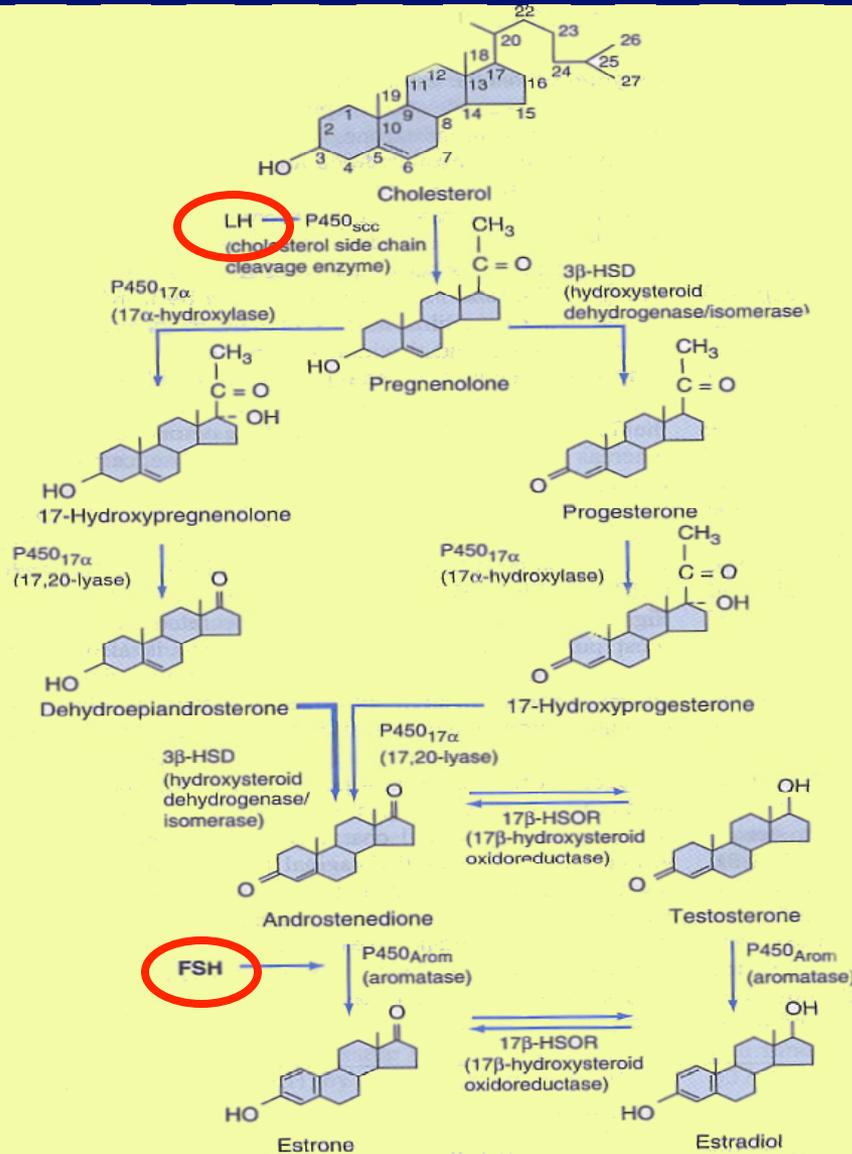
Estradiolo
Estrone

Androstenedione
Testosterone
17 OH progesterone
Deidroepiandrosterone

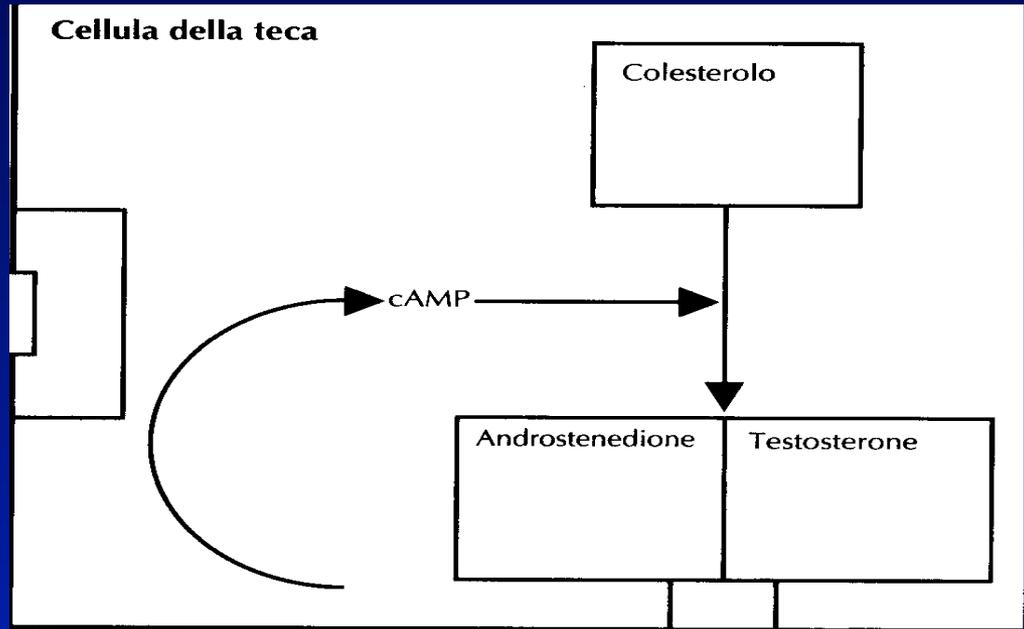
- Prodotti Proteici
Inibina
Relaxina

- TNF, TGF, IL-1, IGF-1

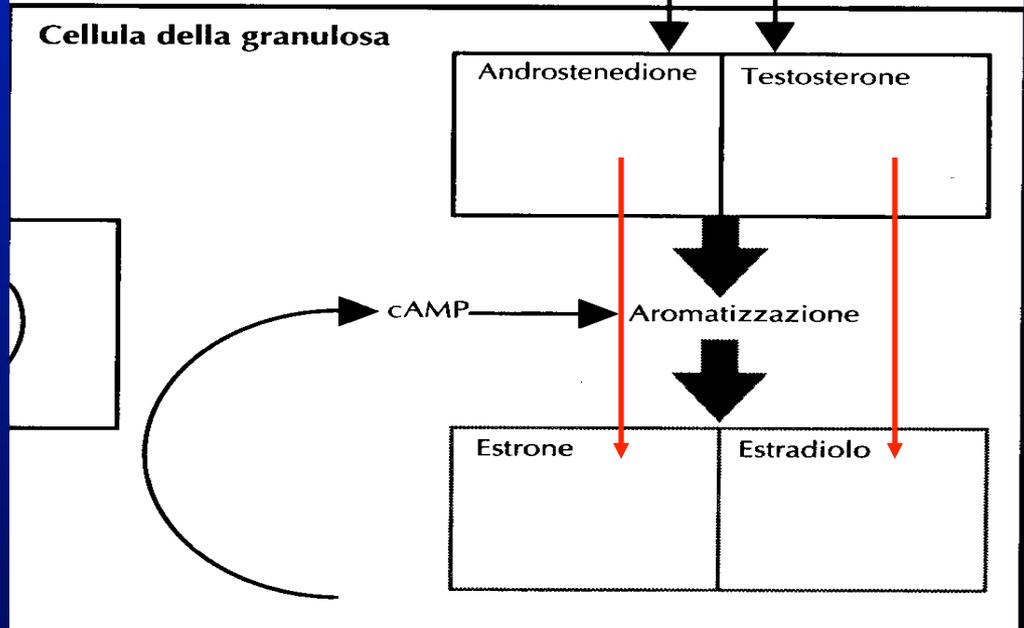
Steroidogenesis



LH



FSH



Azioni biologiche degli estrogeni

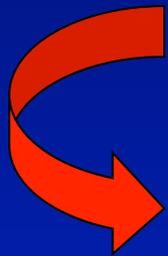
- Stimolano proliferazione mucosa uterina
- Stimolano sintesi propri recettori e quelli per il progesterone a livello della mucosa uterina
- Fluidificazione del muco cervicale
- Sviluppo caratteri sessuali femminili
- Crescita utero
- Sviluppo dei duttuli della ghiandola mammaria
- Azione centrale sul feedback delle gonadotropine variabile (inibizione a basse concentrazioni di FSH, stimolo a concentrazioni elevate di LH)
- Azioni sull'osso (stimolo osteoblasti)
- Aumento assorbimento intestinale di calcio
- Stimolano produzione epatica di SHBG e angiotensinogeno

Azioni biologiche del progesterone

- Trasformazione secretoria dell'endometrio "primed" dagli estrogeni
- Ispessimento muco cervicale
- Sviluppo della ghiandola mammaria
- Azione natriuretica
- Azione antiandrogenica
- Azione antiestrogenica (blocco sintesi recettori estradiolo e sua trasformazione in estrone)
- Azione centrale di feedback su le gonadotropine (a basse dosi stimola, ad alte inibisce, LH)
- Aumento della temperatura corporea (quando > 4 ng/ml)

Asse ipotalamo-ipofisi-gonadi femminile nell'esercizio fisico

Le atlete possono andare incontro a tre tipi di alterazioni riproduttive



Amenorrea primaria

Amenorrea secondaria

Insufficienza luteinica (primitiva, secondaria)

Sport maggiormente interessati:

- sport resistenza (corsa, nuoto, ciclismo)
- danza
- body building

Classificazione amenorree

Def.: assenza di flussi mestruali per almeno 120 gg

- 1) Cause ginecologiche (alterazioni canale genitale)
- 2) Cause ovariche primitive
- 3) Da inappropriato feedback sulla secrezione di gonadotr.
- 4) Da deficit del feedback negativo (FSH)
- 5) Da deficit del feedback positivo (LH)
- 6) Iperprolattinemia

CRH
Tono oppioide
Tono dopaminergico

ESPERIMENTO

Donne sane postpuberi, sedentarie, valutate in condizioni di base e dopo un anno di attività fisica (2 tipi di allenamento: a livello e al di sopra della soglia anaerobica)



Valutazione di parametri

- clinici
- metabolici
- ormonali
- alimentari



In diverse fasi ciclo e a seconda del tipo di esercizio fisico

Nessuna differenza tra i due gruppi e mancata comparsa di alterazioni mestruali importanti



.....questo per dire che la **genesì** delle alterazioni del ciclo mestruale nelle atlete, è verosimilmente **multifattoriale** e non può essere ricondotto esclusivamente al tipo ed all'intensità dell'esercizio fisico

Fattori nutrizionali

Peso corporeo

Quantità della massa grassa

Rapporto massa magra/massa grassa

Fattori genetici (?)

Precedenti irregolarità mestruali

Età inizio attività fisica (giovani più a rischio)

Pensare anche a correlazione tra **attività fisica precoce e ritardo puberale** → adnarca normale e telarca e menarca tardivo (caratteristiche analoghe a quelle di pazienti con ipogonadismo ipogonadotropo)

Risposte dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi femminile all'esercizio fisico

Una premessa: l'esame dei dati in letteratura fornisce risultati estremamente variabili e ciò rende impossibile delineare un quadro preciso

Risposte dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi

A) acute (dopo esercizio fisico acuto)

B) croniche (soggetti allenati)

A) GONADOTROPINE

Descritti:

- aumento ampiezza (no frequenza) *pulses* secretori LH (no FSH)
- riduzione frequenza (no ampiezza) “ “ “
- non modificazioni “ “ “

Risposte dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi femminile all'esercizio fisico

B) GONADOTROPINE

Descritte:

-riduzione frequenza, ampiezza e area sottesa, pulses LH



soprattutto in atlete che lavorano al di sopra della soglia anaerobica

-incremento area sottesa alle curve di FSH ed LH, non modificazioni pulsatilità LH

Risposte dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi femminile all'esercizio fisico

A) STEROIDI OVARICI

Fase foll. -no modificazioni E_2 dopo esercizio acuto submassimale
-incremento " " " " massimale

Fase luteale -incremento E_2 e progesterone dopo esercizio acuto

-incrementi T, DEAS e androstenedione

B) STEROIDI OVARICI

-riduzione E_2 con aumento del rapporto $E1/E2$
(da aumento conversione periferica)

-riduzione del progesterone in fase luteale

Asse ipotalamo-ipofisi-gonadi femminile nell'esercizio fisico

Effetti metabolici estradiolo



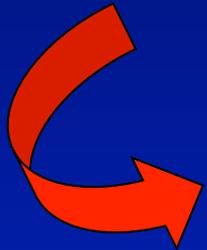
- ↑ sintesi e livelli plasmatici TGL e colesterolo HDL
- stimolo lipolisi in tessuto adiposo e muscolare
- inibizione gluconeogenesi e glicogenolisi

Favorisce DURATA dell'esercizio, stimolando il metabolismo in senso lipidico-catabolico, risparmiando così il glicogeno muscolare



Ciò potrebbe spiegare il perché dell'incremento degli ormoni ovarici dopo esercizio fisico acuto

.....tuttavia non sono state evidenziate differenze significative nelle capacità prestazionali tra atlete eumenorroiche ed atlete amenorroiche



Le teorie sul ruolo metabolico degli estrogeni nell'esercizio fisico necessitano di ulteriori conferme.....

Risposte dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi femminile all'esercizio fisico

Come possiamo concludere?

L'esercizio fisico determina modificazioni funzionali dell'asse IIG a differente espressività biochimica e clinica

↑ {
CRH
PRL
Tono dopaminergico
Tono oppioide



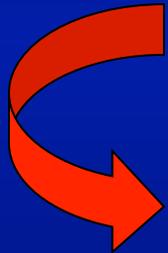
- Alterazioni di secrezione delle gonadotropine
- Alterazione steroidogenesi ovarica → eff. diretto (?) o indiretto
- Alterazioni di altri assi endocrini (HPA, HPT)

Asse ipotalamo-ipofisi-gonadi maschile nell'esercizio fisico

Gonadotropine

Dati in generale poco chiari ed assenza di un corrispettivo "clinico" (es. amenorrea nelle donne)

In linea di massima, nei soggetti allenati



-Riduzione frequenza ed ampiezza dei pulses di LH

-Riduzione rapporto LH biologico/LH immunologico

fisiopatologia



↑ {
CRH
PRL
Tono dopaminergico
Tono oppioide

Asse ipotalamo-ipofisi-gonadi maschile nell'esercizio fisico

Androgeni testicolari ed esercizio fisico acuto

1) Incremento livelli di testosterone che si mantiene per periodo variabile da pochi min a qualche ora)

dipendente da:

-tipo di esercizio

-durata “

-intensità “

indipendente da grado allenamento



Tale rapida riduzione no nelle donne

2) Incremento rapporto T/SHBG (quest'ultima infatti non si modifica)

3) Incremento livelli androstenedione

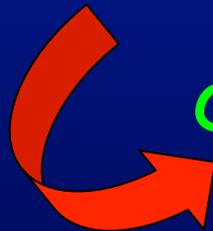
Asse ipotalamo-ipofisi-gonadi maschile nell'esercizio fisico

Androgeni testicolari ed esercizio fisico acuto

N.B.

L'incremento del testosterone ha una cinetica diversa da quella degli altri androgeni → acme già dopo 20 minuti (mentre DEAS o androstenedione tendono ad aumentare dopo circa 20 min)

Inoltre non influenze sull'incremento, con somministrazione di desametasone



Origine quasi esclusivamente testicolare

Cause di incremento del testosterone dopo esercizio fisico acuto

- Aumento sintesi e/o secrezione

 - LH dipendente (dubbio in quanto di solito LH non aumenta)

 - LH indipendente*

- Modificazioni ematocrito per emoconcentrazione (?)

- Diminuzione clearance epatica (diminuzione flusso sanguigno)
e/o extraepatica

- Modificazioni legame proteine plasmatiche (?)

- Modificazioni flusso plasmatico testicolare

- Modificazioni dell'uptake a livello dei tessuti bersaglio

- *Ruolo del sistema simpatico (propranololo riduce incremento)

Asse ipotalamo-ipofisi-gonadi maschile nell'esercizio fisico

Androgeni testicolari ed esercizio fisico acuto prolungato

Un esercizio fisico di durata > 120 min



Riduzione dei livelli di testosterone

Azione a livello ipotalamo-ipofisario

Azione a livello testicolare



{ CRH
GHRH
Tono oppioide



Asse ipotalamo-ipofisi-gonadi maschile nell'esercizio fisico

Androgeni testicolari ed esercizio fisico cronico

In linea generale si sostiene che lo "stress cronico" da allenamento determina:

- riduzione testosterone plasmatico totale e libero
- no modificazioni SHBG

.....ma dipende dal tipo di sport

- sì nella corsa
- no sollevamento pesi (addirittura ↑)

Indice di superallenamento?

→ infatti diminuisce rapp. T/cortisolo (marker di *over-training*)

...ma se diminuisce...

Testosterone ed allenamento nei maschi: possibili cause di decremento della testosteronemia

- Inibizione diencefalo-ipofisaria
 - riduzione quantitativa secrezione LH (?)
 - alterazioni pulsatilità LH
 - riduzione attività biologica LH
- Alterazioni enzimatiche delle cellule di Leydig
- Inibizione paracrina delle cellule di Leydig
- Aumento della clearance epatica (?)
- Aumento dell'uptake muscolare(?)
- Modificazioni legame con proteine plasmatiche (?)

Asse ipotalamo-ipofisi-gonadi maschile nell'esercizio fisico

Androgeni testicolari ed esercizio fisico cronico

Ci sono **conseguenze cliniche** alla riduzione
della testosteronemia?



In linea di massima NO, le modificazioni
del T, si mantengono nel "range" di normalità.
ossia non si configura un "vero ipogonadismo"!



Sono state descritte:

- alterazioni del liquido seminale, ma non ipofertilità
- riduzione libido in periodo di intenso allenamento
(ruolo di altri fattori?)

Piuttosto.....

Asse ipotalamo-ipofisi-gonadi maschile nell'esercizio fisico

Androgeni testicolari ed esercizio fisico cronico

....potrebbero venire a ridursi alcuni
effetti del testosterone:

- Emopoiesi
- Sistema immunitario
- Metabolismo lipidico

....e soprattutto **ANABOLICO** (muscolare scheletrico,
miocardico, osseo ecc)→ fondamentale per contrastare
l'effetto catabolico del **cortisolo** (ipersecretato negli stress cronici)

Riduzione testosterone → ridotta capacità di recupero?