

Sezione I:
Fisiologia e Fisiopatologia

1. La steroidogenesi

Vito A. Giagulli

Introduzione

Le ghiandole endocrine che sintetizzano gli steroidi sono il corticosurrene e le gonadi. Nell'ovaio i compartimenti capaci di sintetizzare gli steroidi sono follicolo, corpo luteo e cellule interstiziali (in particolare le cellule parailari).

Fra le ghiandole secernenti steroidi, il corticosurrene presenta due particolari peculiarità:

- è in grado di secernere il più ampio spettro di steroidi (glucocorticoidi, mineralcorticoidi, androgeni e, in piccole quantità, estrogeni);
- presenta zone anatomiche ben distinte (glomerulare, fascicolata e reticolata) con diverse attività, meccanismi di secrezione e di controllo da parte di altri ormoni (*feed-back*).

Altri organi (fegato, cute, tessuto adiposo, muscolo, ecc.) sono in grado di metabolizzare molecole steroidee, trasformandole in metaboliti più o meno attivi o completamente inattivi. Tuttavia, al contrario degli organi steroidogenetici, questi non sono sottoposti al controllo a *feed-back* da parte di altri ormoni (LH, ACTH, Angiotensina II) in grado di modulare l'attività delle vie enzimatiche, modificando la secrezione in circolo di uno steroide specifico.

Pertanto, questi organi sono soprattutto sede del catabolismo degli steroidi e la loro attività enzimatica è una caratteristica intrinseca che viene modulata dalla presenza e quantità dei substrati, e da fattori regolatori (ormonali e non) che agiscono con meccanismi paracrini.

Struttura biochimica e classificazione degli steroidi

Tutti gli steroidi hanno origine dal colesterolo (*fig 1.1*), che è costituito da 3 anelli a 6 atomi di carbonio (A, B e C) e da un anello a 5 atomi di carbonio (D), fusi in una configurazione *trans* che dà alla molecola una struttura grossolanamente piana con una catena idrofobica in posizione 17.

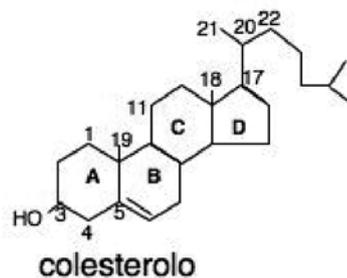


Figura 1.1
Struttura del colesterolo

I diversi steroidi possono essere differenziati dalla presenza di un doppio legame tra determinate coppie di atomi di carbonio, per la sostituzione di atomi di idrogeno o per l'aggiunta di catene laterali.

Numerosi suffissi e prefissi sono usati per descrivere una molecola impiegando la corretta nomenclatura chimica:

- il suffisso *-ano* indica una molecola completamente satura;
- il suffisso *-ene* la presenza di un doppio legame;
- il suffisso *-diene* la presenza di due doppi legami;
- il suffisso *-olo* o il prefisso *idrossi-* un sostituto alcolico;
- il suffisso *-dioli* la presenza di due alcol;
- il suffisso *-one* i chetoni;
- il suffisso *-dioni* la presenza di due gruppi chetonici.

Le ghiandole steroideo-secernenti sintetizzano 3 tipi di steroidi (*fig 1.2*):

- pregnani (a 21 atomi di carbonio, C₂₁, con una catena etilica), che comprendono progestinici, glucocorticoidi (che possiedono un gruppo 4-3 cheto, cioè un doppio legame insaturo tra C₄ e C₅, un gruppo chetonico in C₃ e un gruppo idrossilico in C₁₇ in posizione β) e mineralcorticoidi (il più potente è l'aldosterone);
- androstani (C₁₉, con un gruppo metilico in posizione 19) che sono gli androgeni;
- estrani (C₁₈, privi di un gruppo metilico in posizione C-10) che sono gli estrogeni.

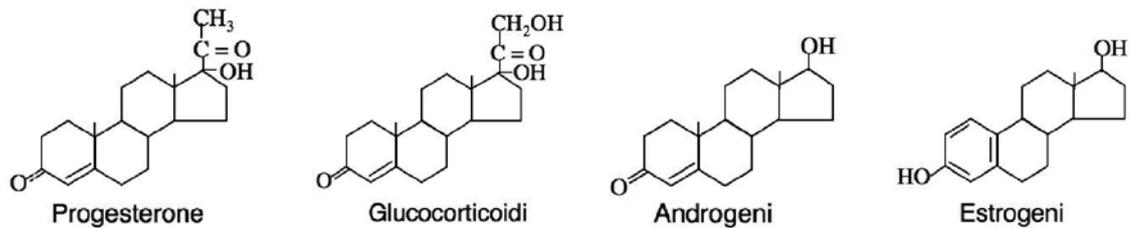


Figura 1.2
Struttura dei principali steroidi

Anche se le vie biosintetiche sono comuni per i diversi steroidi, la specificità della sintesi nei diversi organi steroidogenetici e nelle varie zone del corticosurrene è ottenuta mediante la presenza di recettori specifici per gli ormoni stimolanti (ACTH, angiotensina II, LH) oltre che con la distribuzione dei sistemi enzimatici specifici: gli enzimi 21-idrossilasi e 18-idrossilasi sono presenti solo nel corticosurrene (per cui pregnani con attività glucocorticoide e mineralcorticoide sono secreti esclusivamente dalla ghiandola surrenalica); 17 α -idrossilasi è completamente assente nelle cellule della zona glomerulare (per cui i mineralcorticoidi sono secreti esclusivamente da essa); 18-idrossilasi è assente nelle cellule della zona fasciolata e reticolare (che quindi non possono sintetizzare aldosterone).

Biosintesi degli steroidi

Gli enzimi

La tappa limitante della steroidogenesi è il trasporto del colesterolo dal citoplasma alla membrana interna mitocondriale, mediato da una proteina (detta **StAR**, *steroidogenic acute regulatory protein*) che agisce come trasportatore del colesterolo in tutti gli organi steroidogenetici. StAR viene stimolato dal cAMP indotto dall'ACTH e soppresso dalla proteina **DAX-1**. Esistono mutazioni di StAR, che portano a iperplasia surrenalica congenita lipoidea con grave iposurrenalismo isolato (*cf. cap 4*), e di DAX-1, che provoca grave iposurrenalismo congenito associato ad ipogonadismo.

Gli enzimi che partecipano alla biosintesi degli steroidi vengono sintetizzati nel citoplasma e

trasportati al loro sito d'azione, cioè mitocondrio o reticolo endoplasmatico liscio, e possono essere classificati in grossi gruppi.

- **Idrossilasi:** enzimi citocromo-450 che catalizzano la sostituzione di un gruppo idrossilico al posto di un gruppo idrogeno (per esempio la 21-idrossilasi introduce un gruppo idrossilico a livello del C21).
- **Liasi:** operano il distacco di una catena laterale. Un'unica liasi, la 17,20 liasi, opera la conversione da colesterolo in pregnenolone (con cui gli steroidi C21 sono trasformati in steroidi C19).
- **Deidrogenasi:** catalizzano trasferimento dell'idrogeno, ossidazione e riduzione.
- **Isomerasi:** catalizzano la migrazione di un doppio legame. La più importante è la Δ^5 chetosteroidi-isomerasi, che converte il pregnenolone in progesterone, attraverso l'ossidazione del gruppo 3β -idrossile e la migrazione di un doppio legame.

Le vie biosintetiche

La biosintesi degli steroidi a partire dal colesterolo richiede differenti tappe enzimatiche in successione (Fig. 1.3).

1. Distacco della catena laterale del colesterolo a livello della membrana interna mitocondriale (20-22 liasi), con diminuzione del numero di atomi di carbonio da 27 a 19: formazione del pregnenolone. Le successive reazioni avvengono nel reticolo endoplasmatico della cellula steroidogenetica.
2. Isomerizzazione con trasposizione del doppio legame dall'anello B all'anello A e contemporanea ossidazione del gruppo idrossilico in posizione 3β (3β -idrossisteroide-deidrogenasi) dell'anello A: formazione del progesterone.
3. Idrossilazione in posizione 17α (17α -idrossilasi): formazione di 17-OH-pregnenolone e 17-OH-progesterone.
4. Distacco della catena in posizione 17, sia dei Δ^5 che dei Δ^4 pregnani (17-20 liasi): sintesi degli androgeni deboli, rispettivamente DHEA (ed il suo solfato, DHEAS) e androstenedione.
5. Idrossilazione in posizione 17α (17α -idrossilasi): androstenedione è convertito a testosterone.
6. Riduzione in posizione 5 (5α -reduttasi) a livello testicolare e periferico: formazione del DHT.
7. Aromatizzazione degli androgeni Δ^4 (DHT e Δ^5 , cioè DHEA, non sono aromatizzabili) ad estrogeni (aromatasi): da androstenedione a estrone, da testosterone a estradiolo.
8. Idrossilazione in posizione 21 (21-idrossilasi): si formano tutti i Δ^4 pregnani, cioè tutti i precursori dell'aldosterone (11-deossicorticosterone) e del cortisolo (11-deossicortisolo).
9. Idrossilazioni successive a livello della membrana interna mitocondriale, dapprima in posizione 11 (11-idrossilasi): formazione di cortisolo e DOC.
10. Idrossilazione e contemporanea ossidazione in posizione 18 o 19 (complesso enzimatico presente esclusivamente nella regione glomerulosa della corteccia surrenalica): sintesi di aldosterone.

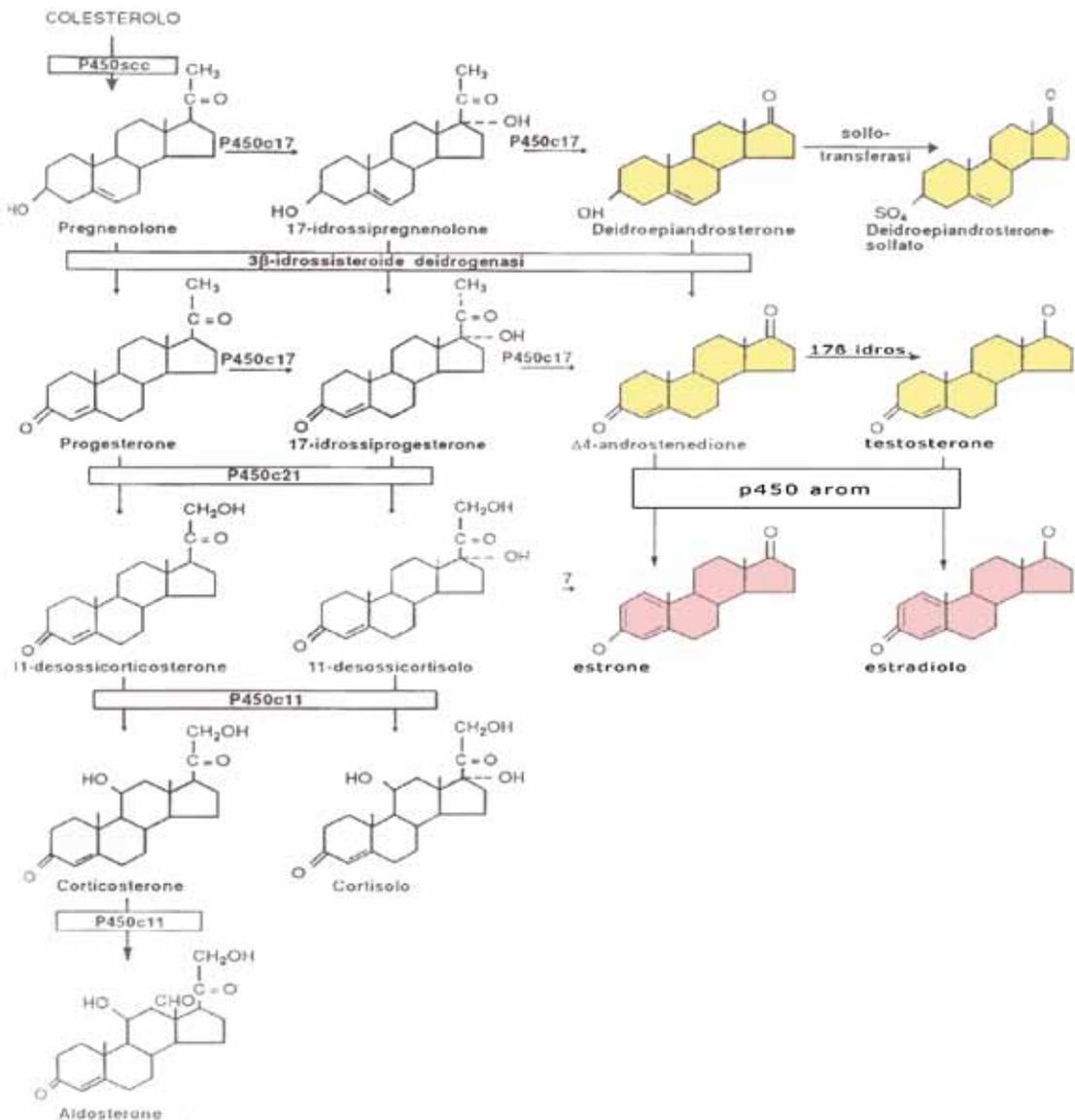


Figura 1.3
Via biosintetica degli steroidi

Nel corticosurrene sono attive sia le vie Δ^5 che quelle Δ^4 per la sintesi di tutti e tre i gruppi degli steroidi (pregnani, androstani ed estrani). Nel testicolo è più attiva la via Δ^5 che quella Δ^4 per la sintesi degli androgeni, mentre nell'ovaio, a causa della l'impossibilità di aromatizzare gli androgeni Δ^5 , la via più attiva è quella Δ^4 .

La sintesi e secrezione degli steroidi è regolata in modo complesso:

- ACTH stimola glucocorticoidi e androgeni surrenalici (e poco mineralcorticoidi);
- angiotensina II e potassio stimolano mineralcorticoidi;
- LH stimola cellule di Leydig, follicolo, corpo luteo e cellule interstiziali dell'ovaio;
- IGF-I modula gli androgeni a livello della cellula di Leydig e delle cellule interstiziali ovariche (in questo caso insieme ad insulina).

Secrezione e produzione ematica degli steroidi

Esiste un'evidente differenza di secrezione e produzione di androgeni ed estrogeni fra i due sessi.

- **Donna fertile:** estrogeni ed androgeni deboli circolanti sono di secrezione prevalentemente ovarica; il testosterone circolante ha origine per il 50% dalla secrezione ovarica e per il restante 50% dalla produzione periferica per conversione degli androgeni deboli.

- **Donna dopo la menopausa:** il testosterone circolante ha origine prevalentemente ovarica; gli estrogeni derivano dalla conversione degli androgeni, soprattutto a livello del tessuto adiposo.
- **Maschio adulto** (giovane e anziano): il testosterone circolante è di secrezione esclusivamente testicolare; gli estrogeni circolanti hanno origine dalla conversione periferica degli androgeni (prevalentemente nel tessuto adiposo).

Trasporto e metabolismo degli steroidi

Trasporto

Poiché tutti gli steroidi sono idrofobici, circolano nel sangue prevalentemente veicolati da proteine. L'albumina lega in maniera aspecifica (con bassa affinità) tutti gli steroidi circolanti ed è presente nel sangue in concentrazioni in eccesso rispetto ad essi. Le proteine veicolanti specifiche, al contrario, hanno un legame ad alta affinità con lo steroide, ma bassa capacità di trasporto, perché la loro concentrazione nel sangue è ridotta e quindi saturabile in eccesso dello steroide circolante. Infine, una piccolissima quantità di steroidi viaggia del tutto libera nel sangue, cioè non legata a proteine. Generalmente, si ritiene che la **quota biologicamente attiva** di ogni steroide sia quella **libera più** quella **legata all'albumina**.

- Trasporto degli steroidi del **gruppo pregnani**. Cortisolo, 17α -idrossi-progesterone, progesterone e 11-desossicortisolo si legano in maniera specifica alla *corticosteroid-binding globulin* (CBG), glicoproteina secreta dal fegato che presenta un singolo sito di legame per gli steroidi (quindi ogni molecola di CBG trasporta una sola molecola degli steroidi suddetti). La sua concentrazione nel sangue è di 25-35 mg/dL, con una capacità veicolante che è massima per il cortisolo (25 μ g/dL). Diversi ormoni possono influenzare le concentrazioni plasmatiche della CBG: gli androgeni e gli stessi corticosteroidi ne riducono i livelli circolanti, mentre estrogeni e ormoni tiroidei li aumentano.
- Trasporto degli steroidi **androsterani ed estrani**. Il testosterone ha una concentrazione di 320-1000 ng/dL nell'uomo e di 30-50 ng/dL nella donna fertile. La proteina che lega specificamente il testosterone, la *sex hormone-binding globulin* (SHBG) ha differente concentrazione nell'uomo rispetto alla donna (rispettivamente 50 ± 20 e 75 ± 30 nM/L). Nell'uomo, il testosterone circola per circa il 50% legato strettamente ad SHBG, per circa il 40-50% legato debolmente all'albumina e per l'1-2% in forma libera. Nella donna, poiché i livelli circolanti di testosterone sono solo 1/10 di quelli presenti nell'uomo, SHBG ne lega circa il 75% e albumina il 25%, mentre solo < 1% è completamente libero. Il 17β -estradiolo e i metaboliti del testosterone (DHT e androstandiolo) possono competere con il testosterone per il legame alla SHBG. Diversi ormoni possono influenzare la secrezione epatica di SHBG: ormoni tiroidei ed estrogeni la incrementano, mentre androgeni, cortisolo, GH e PRL la riducono.

Metabolismo

- **Glucocorticoidi e mineralcorticoidi.** La sede principale del catabolismo è il fegato, mentre solo una piccolissima parte (1-2%) di cortisolo e aldosterone viene eliminata direttamente nelle urine. A livello epatico, il cortisolo viene trasformato in tetraidrocortisolo o tetraidrocortisone, che vengono resi idrosolubili mediante coniugazione con acido glicuronico ed eliminati con le urine. Inoltre, ad opera della 11cheto-steroido-deidrogenasi il cortisolo può essere ossidato in posizione 11 a cortisone, che presenta una debolissima attività glicocattiva rispetto al cortisolo. Tale reazione, reversibile, può avvenire in diversi tessuti (tessuto

adiposo, rene, ecc) ed è estremamente importante per la modulazione dell'attività biologica del cortisolo circolante. L'aldosterone viene escreto nelle urine dopo glicuronazione diretta o dopo un passaggio intermedio.

- **Androgeni ed estrogeni.** La sede principale del metabolismo è il fegato, dove gli androgeni subiscono le stesse tappe cataboliche degli altri steroidi, con la formazione di derivati 17-chetosteroidi, che vengono coniugati con acido glicuronico o solforico ed escreti nelle urine. Tuttavia, il metabolismo periferico degli androgeni ha una valenza rilevante, soprattutto nella donna, sia in condizioni fisiologiche che patologiche, poiché produce ben il 50% del testosterone circolante nella donna fertile. Diversi tessuti possono partecipare alla modulazione dei livelli circolanti di androgeni ed estrogeni, sia nel maschio che, soprattutto, nella femmina, in relazione alla quantità ed attività degli enzimi presenti, in particolare al rapporto tra 5α -reduttasi (che trasforma il testosterone in DHT e androstandiolo) e aromatasi (che trasforma gli androgeni Δ^4 in estrogeni). Infatti, nel tessuto adiposo, ricco di aromatasi ma non di 17β -idrossilasi e 5α -reduttasi, gli androgeni Δ^4 vengono trasformati più in estrogeni che in testosterone. Al contrario, a livello della cute e dell'unità pilo-sebacea, dove sono rappresentati tutti gli enzimi necessari per la sintesi degli androgeni (solfatasi, 3β -idrossisteroide-deidrogenasi, 17β -idrossisteroide-deidrogenasi, 5α -reduttasi, 3α -idrossisteroide-deidrogenasi e 3α -glicuronidasi), vengono prodotti testosterone, DHT ed androstandiolo glicuronide (e, quando l'attività aromatasica è insufficiente a controbilanciare la produzione locale degli androgeni, si possono avere acne, alopecia o irsutismo).

Bibliografia

- Stewart PM. *The Adrenal Gland*. In: "Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. Saunders 10th Edition, 2003: 491-551."
- Fraser R. *Biosynthesis of Adrenal Steroids*. In: "James VHT. *The Adrenal Gland*. Raven Press 2nd Edition, 1992: 117-29."
- Vermeulen A, Rubens R. *Adrenal Virilism*. In: "James VHT. *The Adrenal Gland*. Raven Press 2nd Edition, 1992: 413-440."
- Longcope C. *Androgen metabolism and clearance*. In "Azziz R, Nestler JE, Dewallary D, eds. *Androgen excess disorders in women*. Lippincott-Raven 1997: 37-46."
- Rommerts FFG. *Testosterone: an overview of biosynthesis, transport, metabolism and non-genomic action*. In: "Nieschlag E, Behre HM eds. *Testosterone Action, Deficiency, Substitution*. Cambridge University Press 3rd Edition, 2004: 1-37."
- O'Malley BW, Strott CA. *Steroid Hormones: Metabolism and Action*. In "Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL eds. *Reproductive Endocrinology*. Saunders 2nd Edition 1999: 119-43."
- Vermeulen A, Giagulli VA. *Physiopathology of plasma androstanediol glucuronide*. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1991, 39: 829-33.

2. Ormoni: fisiologia, fisiopatologia e interferenze farmacologiche

Romolo M.Dorizzi

2.a. Estrogeni

(per informazioni sul dosaggio, cfr cap 24a)

Fisiologia

Gli estrogeni sono prodotti principalmente nell'ovaio, in minor misura a livello surrenalico e testicolare. Diversi enzimi, intervenendo in successione (cfr cap 1), producono dapprima il progesterone, poi gli androgeni ed infine gli estrogeni. La sintesi avviene anche per conversione di androgeni ad opera di un'aromatasi presente nei tessuti periferici (soprattutto adiposo) e nei tessuti bersaglio.

Il principale estrogeno è il **17β-estradiolo (E₂)**, prodotto per il 95% dall'ovaio. Altri estrogeni sono l'estrone (E₁, prodotto principalmente dalla conversione periferica dell'androstenedione, con attività 10 volte inferiore a quella di E₂) e l'estriolo (E₃, derivato dalla metabolizzazione di E₂, con scarsa attività biologica).

In circolo l'E₂ si lega con alta affinità a **SHBG** e con bassa affinità all'albumina; l'ormone libero è quello biologicamente attivo.

I suoi effetti sono mediati da specifici **recettori nucleari** presenti a livello dei tessuti bersaglio (isoforme ERα ed ERβ) che attivano o inibiscono specifici geni.

La concentrazione plasmatica di E₂ varia nel corso del **ciclo mestruale**: è in genere bassa (< 50 pg/mL) nella prima parte della fase follicolare e successivamente aumenta sino a raggiungere il valore massimo poco prima del picco dell'LH (200-300 pg/mL). L'aumento dell'E₂ in questa fase è strettamente correlato con la crescita del follicolo ovarico. Dopo il picco dell'LH, l'E₂ cala rapidamente per diversi giorni. Un secondo incremento si ha intorno alla metà della fase luteale, in relazione allo sviluppo del corpo luteo.

Gli estrogeni hanno un complesso *feed-back* con le **gonadotropine** ipofisarie. Nel corso del ciclo mestruale normale, l'aumento dell'E₂ prodotto dal follicolo dominante nella fase follicolare tardiva induce il picco preovulatorio di LH (**feed-back positivo**). L'LH a sua volta stimola la produzione del progesterone. Questo per **feed-back negativo** determina la caduta dell'LH. In seguito a questa, calano i livelli di steroidi e riparte un aumento di FSH, non più inibito, che recluta i follicoli per ricominciare un altro ciclo.

Tabella 2a.1
Alterazioni delle concentrazioni di cortisolo da cause fisiopatologiche

Diminuite da	Età (menopausa) Ovariectomia Ipogonadismo (cfr cap 16) Ipopituitarismo Malattie croniche
Aumentate da	Gravidanza Policistosi ovarica (cfr cap 11) Tumori estrogeno-secerntenti maschili (surrenalico e testicolare) e femminili (surrenalico e ovarico) (cfr cap 17) Cisti follicolari Cirrosi epatica

Tabella 2a.2
Modificazioni farmaco-indotte dei livelli di estradiolo

Diminuiti da	Estrogeni (anche alimentari, cosmetici e ambientali) Progestinici (<i>cf</i> r cap 2b) Androgeni (<i>cf</i> r cap 2d)
Aumentati da	hCG Gonadotropine (<i>cf</i> r cap 2e)

2.b. Progesterone

(per informazioni sul dosaggio, cfr cap 24b)

Fisiologia

Il progesterone contiene un gruppo chetonico (in C3) ed un doppio legame tra C4 e C5 (delta⁴) che sono essenziali per la funzione della molecola; al contrario, la catena laterale in C17 non sembra molto importante per la sua azione (come dimostrato dal fatto che composti sintetici come il 19-nortestosterone hanno azione progestinica molto più forte del progesterone stesso).

Possiede due **azioni fisiologiche** principali: porta l'endometrio in fase secretoria dopo la stimolazione estrogenica e protegge la gravidanza, diminuendo la contrattilità uterina.

Una volta che il progesterone è entrato nella cellula, si lega ad un **recettore** citoplasmatico; il complesso è poi trasportato nel nucleo dove si lega alla cromatina (PR) e promuove la sintesi di mRNA e proteine.

Solo una quantità trascurabile di progesterone è secreta dalla corteccia surrenalica, mentre nelle donne in età fertile non gravide la gran parte è **prodotta dall'ovaio**. La secrezione è molto modesta in fase follicolare; al momento dell'ovulazione, l'aumento della secrezione delle gonadotropine induce modificazioni biochimiche e strutturali che portano alla rottura del follicolo, all'ovulazione ed alla conseguente luteinizzazione (associata ad un marcato aumento della capacità di sintesi del progesterone, che arriva al picco circa 7 giorni prima della successiva mestruazione). La sintesi del progesterone nel corpo luteo è stimolata dall'LH e dopo l'eventuale impianto dall'hCG e, a partire dalla ottava settimana di gravidanza, dalla placenta. Nella donna dopo la menopausa, nell'uomo e prima della pubertà le basse concentrazioni di progesterone in circolo sono ascrivibili alla corteccia surrenalica.

Il progesterone non ha una **proteina vettrice** specifica, ma è trasportato con alta affinità dalla stessa globulina che trasporta il cortisolo (CBG) e con bassa affinità dall'albumina; la quota libera non supera il 10% e si mantiene, di norma, intorno al 2%.

Il progesterone è metabolizzato in prevalenza dal fegato.

Tabella 2b.1

Alterazioni delle concentrazioni di Progesterone da cause fisiopatologiche

Diminuite da	Minaccia di aborto Ipogonadismo primitivo e secondario (cfr cap 16)
Aumentate da	Iperplasia surrenale congenita da difetto di 21β-, 17α- e 11β- idrossilasi (cfr cap 4) Gravidanza molare

Tabella 2b.2

Modificazioni farmaco-indotte dei livelli di progesterone

Diminuiti da	Ampicillina Contraccettivi orali ed etinil-estradiolo
Aumentati da	Clomifene

2.c. 17-idrossi-progesterone

(per informazioni sul dosaggio, cfr cap 24c)

Fisiologia

Il 17-idrossi-progesterone (17OHP) è un ormone steroideo C21, prodotto nel surrene e nelle gonadi, che deriva dal progesterone via 17-idrossilasi o dal 17-idrossipregnenolone via 3 β -idrossisteroidi deidrogenasi/ Δ 5-4 isomerasi. Il 17OHP **non ha un ruolo fisiologico** definito tranne quello di precursore.

Le concentrazioni di 17OHP sono età-dipendenti, con picchi durante la vita fetale ed il periodo post-natale: durante la prima settimana di vita, la concentrazione diminuisce di circa 50 volte rispetto a quella del cordone. Dopo un aumento transitorio nei maschi di 30-60 giorni, la concentrazione rimane bassa e costante durante l'infanzia ed aumenta progressivamente durante la pubertà, in cui raggiunge i livelli dell'adulto intorno a 100 ng/dL.

Il 17OHP presenta un **ritmo circadiano** ACTH-dipendente ed un aumento nella fase luteale allineato a quello del progesterone.

Tabella 2c.1

Alterazioni delle concentrazioni di 17OHP da cause fisiopatologiche

Diminuiti da	Malattia di Addison Deficit di 17 α -idrossilasi
Aumentati da	Deficit di 21 β -idrossilasi Deficit di 11 β -idrossilasi Ipercortisolismo ACTH-dipendente Carcinoma surrenalico

2.d. Androgeni

(per informazioni sul dosaggio, cfr cap 24d)

Fisiologia

Il **testosterone** è prodotto dalle cellule interstiziali del testicolo sotto **stimolo** dell'**LH** (cfr cap 2e). Nella femmina viene prodotto per secrezione diretta dall'ovaio e per conversione periferica a partire dagli androgeni surrenalici.

La secrezione giornaliera è costante, ma è presente un ritmo circannuale con picco all'inizio dell'estate.

In circolo ha emivita di 55 min, in gran parte è veicolato da proteine di trasporto (44% a **SHBG**, 54% ad albumina e altre proteine). La frazione **biodisponibile**, attiva dal punto di vista fisiologico, è la somma di quella libera (circa il 2%) e di quella non legata ad SHBG.

Il testosterone agisce sugli organi bersaglio attraverso il legame a **recettori nucleari** (AR) che attivano o inibiscono geni specifici. Parte delle azioni fisiologiche avviene dopo la trasformazione in DHT (tramite 5 α -riduzione, forma 2-3 volte più potente del testosterone) o l'aromatizzazione ad estradiolo (cfr cap 2a).

Vi sono in circolo numerosi **precursori e metaboliti** del testosterone: DHT, 3 α -androstane-3 α -diol-17 β -glicuronide, androstenedione e deidro-epiandrosterone (DHEA). La determinazione del DHEA e del suo coniugato solfato (DHEA-S) sono importanti nella valutazione degli androgeni surrenalici, per esempio nella diagnosi di iperplasia congenita (cfr cap 4), tumori surrenalici, adrenarca, pubertà ritardata (cfr cap 8) ed irsutismo (cfr cap 12). Il DHEA-S non presenta, a differenza del DHEA, un ritmo circadiano. La concentrazione è molto elevata nel cordone ombelicale, ma cala enormemente alla nascita (anche se in misura minore nel caso di prematurità).

Tabella 2d.1

Alterazioni delle concentrazioni di testosterone da cause fisiopatologiche

Diminuite da	Età Ipogonadismo in entrambi i sessi (cfr cap 16) Ipopituitarismo in entrambi i sessi Malattie croniche
Aumentate da	Pubertà maschile Ipercortisolismo ACTH-dipendente Carcinoma surrenalico Ovaio micropolicistico (cfr cap 11) Sindrome adrenogenitale (cfr cap 4) Resistenza degli organi bersaglio (s di femminilizzazione testicolare) (cfr cap 3)

Tabella 2d.2

Modificazioni farmaco-indotte dei livelli di testosterone

Diminuiti da	Androgeni
Aumentati da	hCG Autosomministrazione di androgeni a scopo anabolizzante (doping o culturismo)

2.e. Gonadotropine

(per informazioni sul dosaggio, cfr cap 24e)

Fisiologia

FSH e LH sono costituiti da due catene peptidiche (subunità α e β) e da una quota glucidica, che rappresenta una percentuale tra il 15 ed il 30% del peso della molecola e comprende fucosio, mannosio, galattosio, glucosamina, galattosamina ed acido sialico. Le subunità α di FSH e LH sono molto simili, mentre le subunità β sono diverse e conferiscono la specificità ormonale ed immunologica. È interessante notare come la catena α isolata non possieda attività biologica e la β possieda una piccola attività biologica, mentre solo la molecola comprendente le due catene possiede la piena attività biologica. È verosimile che entrambe le catene abbiano un ruolo nel riconoscimento da parte del recettore di membrana, mentre la catena β sia responsabile dell'azione biologica.

La secrezione dalle cellule gonadotrope dell'ipofisi è **pulsatile** ed è **stimolata** dalla secrezione (pulsatile a sua volta) del GnRH ipotalamico e **inibita** dal *feed-back* negativo degli ormoni gonadici (E_2 /testosterone su LH, inibina su FSH). Oltre alla pulsatilità, che si acquisisce a partire dalla pubertà, le gonadotropine hanno un **ritmo secretorio** circadiano, circamensile e circannuale diverso nei due sessi e nelle diverse età della vita.

Le gonadotropine si legano a specifici **recettori** di membrana a livello gonadico: FSH sulle cellule follicolari nella femmina e germinali nel maschio, LH rispettivamente sulle cellule luteali e interstiziali.

FSH ha **emivita** di 40-80 min, LH di 20-40 min.

In alcune patologie ipotalamo-ipofisarie la loro **bioattività** può essere dissociata dall'attività immunologica rilevata con i comuni dosaggi.

Tabella 2e.1
Alterazioni delle concentrazioni di gonadotropine da cause fisiopatologiche

Diminuite da	Ipopituitarismo Ipercortisolismo Depressione Cachessia Intensa attività atletica
Aumentate da	Ipogonadismo primario (cfr cap 16)

Tabella 2e.2
Modificazioni farmaco-indotte dei livelli di gonadotropine

Diminuiti da	Estrogeni (cfr cap 2a) Progestinici (cfr cap 2b) Androgeni (cfr cap 2d) GnRH agonisti
Aumentati da	Estrogeni a bassa dose Clomifene

Bibliografia

- Gharib S, Wierman M, Shupnik J. *Molecular biology of the pituitary gonadotropins. Endocr Rev 1990, 11: 177–99.*
- Themmen A, Huhtaniemi I. *Mutations of gonadotropins and gonadotropin receptors: elucidating the physiology and pathophysiology of pituitary-gonadal function. Endocr Rev 2000, 21: 551–83.*
- Ying S. *Inhibins, activins, and follistatins: gonadal proteins modulating the secretion of follicle-stimulating hormone. Endocr Rev 1988, 9: 267–93.*

2.f. PRL

(per informazioni sul dosaggio, cfr cap 24f)

Fisiologia

Prodotta dalle cellule lattotrope dell'ipofisi con un **ritmo circadiano** con picchi notturni.

Può circolare in forma glicosilata in aggregati (**macroprolattina**), che vengono rilevati da alcuni dosaggi immunometrici, ma hanno scarsa attività biologica. Valori elevati di macroprolattina determinano una condizione di pseudoiperprolattinemia e portano a diagnosi errata. La precipitazione con polietilenglicole è il metodo più pratico per escludere la presenza di macroprolattinemia.

La PRL si lega ad uno specifico **recettore** trans-membrana.

Ha una **regolazione** prevalentemente **inibitoria** da parte della dopamina ipotalamica, è stimolata dagli estrogeni e dal TRH ipotalamico e risente dell'influenza di molti neurotrasmettitori e neuro-ormoni.

Tabella 2f.1

Alterazioni delle concentrazioni di PRL da cause fisiopatologiche

Diminuite da	Ipofisectomia Apoplezia ipofisaria
Aumentate da	Stress Gravidanza Allattamento Stimolazione dei capezzoli Prolattinoma Deconnessione ipotalamo-ipofisaria da qualunque tipo di malformazione o massa espansiva della regione (neoplastica, infiammatoria, granulomatosa, infiltrativa) Acromegalia Ipotiroidismo Insufficienza renale Lesioni della parete toracica

Tabella 2f.2

Modificazioni farmaco-indotte dei livelli di PRL

Diminuiti da	Dopamina e farmaci dopamino-agonisti (anti-Parkinsoniani)
Aumentati da	Antidopaminergici: <ul style="list-style-type: none"> • gastroenterici: metoclopramide, sulpiride, domperidone; • antipsicotici: fenotiazine, butirrofenoni Estrogeni Anestesia Anti-ipertensivi: reserpina, metildOPA, verapamil Oppioidi Anfetamine Allucinogeni Interferenti con la serotonina (antidepressivi) Risperidone Anti-H ₂ (cimetidina)

Bibliografia

Molitch ME. Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc* 2005, 80:1050-7.

2.g. Ormoni “emergenti”: Inibine, Ossitocina, Relaxina, Ormone anti-mulleriano (Anti-Mullerian Hormone, AMH)

(per informazioni sul dosaggio, cfr cap 24g)

Inibine

Le inibine sono ormoni proteici glicoproteici eterodimerici che appartengono alla superfamiglia dei TGF- β (*transforming growth factor* beta), di cui fanno parte anche le attivine. Le molecole di inibina nella loro forma matura biologicamente attiva sono formate da due catene distinte, α e β , unite da ponti disolfuro: inibina A = $\alpha + \beta_A$ e inibina B = $\alpha + \beta_B$.

Le inibine sono sintetizzate e secrete nella donna dalle cellule granulose dell’ovaio e dalla placenta e nell’uomo dalle cellule di Sertoli dei testicoli.

Le inibine riducono la sensibilità delle cellule ipofisarie gonadotrope allo stimolo del GnRH ipotalamico, probabilmente mediante una riduzione dell’espressione dei recettori per il GnRH, **sopprimono selettivamente la secrezione di FSH** (mediante l’inibizione dell’attivina, che media il processo di stimolazione della secrezione di FSH) e svolgono un’azione paracrina locale nelle gonadi.

È stato proposto che la secrezione di inibina rappresenti uno dei meccanismi con cui il follicolo dominante sopprime l’ulteriore maturazione di altri follicoli durante la fase follicolare. I **livelli circolanti** di inibina **variano durante il ciclo mestruale** in maniera inversa rispetto alle variazioni dei livelli di FSH. Ciò suggerisce un differente ruolo fisiologico delle due isoforme di inibina:

- l’**inibina A**, prodotta principalmente dalle cellule luteali, raggiunge livelli più alti in fase post-ovulatoria e sembra coinvolta nella regolazione del *feed-back* negativo ovarico sulla secrezione dell’FSH durante la fase di transizione luteale-follicolare;
- l’**inibina B**, prodotta in maggior misura dalle cellule della granulosa di follicoli in accrescimento, risulta più alta in fase follicolare e sarebbe il *marker* principale della crescita follicolare.

Ossitocina

L’ossitocina è un peptide di nove aminoacidi.

Agisce prevalentemente provocando contrazioni delle fibrocellule muscolari lisce a 2 livelli:

- nell’utero durante il **travaglio** ed il **parto**, favorendo l’espulsione del feto;
- nella mammella provocando l’**eiezione** del **latte** durante la poppata (la secrezione è sensibile a stimolazioni fisiche o psichiche connesse all’allattamento ed indipendenti dallo stimolo sul capezzolo, può essere bloccata da uno spavento o da un forte rumore).

Oltre alle funzioni ormonali “classiche” sopradescritte, l’ossitocina possiede anche la capacità di regolare i comportamenti sociali, sessuali e materni.

Relaxina

La relaxina è un ormone peptidico prodotto in maniera pulsatile da ovaie (corpo luteo), decidua basale, placenta e testicoli.

Deriva dal clivaggio di un proormone ed ha un'emivita di 1 ora. La concentrazione maggiore si raggiunge 10-12 giorni dopo l'ovulazione ed alla fine del terzo trimestre di gravidanza.

L'ormone esercita un duplice ruolo:

- **antagonista** degli attivatori della **contrattilità uterina** quali l'ossitocina;
- favorisce la maturazione del tessuto connettivo cervicale prima del travaglio e **rilassa le formazioni pelviche** (muscoli, sinfisi pubica), al fine di agevolare il passaggio della testa del bambino **durante il parto**.

La relaxina è presente anche nello sperma e favorisce la progressione degli spermatozoi.

Ormone anti-mulleriano (Anti-Mullerian, AMH)

È una glicoproteina dimerica della superfamiglia dei TGF.

L'AMH è fortemente espresso nelle cellule del Sertoli, dal momento della differenziazione testicolare sino alla pubertà; nelle donne è espresso dalle cellule della granulosa, in quantità molto minori, dalla nascita alla menopausa.

L'AMH induce la **regressione dei dotti Mulleriani**, l'abbozzo primordiale degli organi riproduttivi femminili. In entrambi i sessi, in assenza dell'AMH, i dotti di Müller danno origine all'utero, alle tube di Falloppio ed alla porzione più alta della vagina. Durante la vita fetale questo ormone è espresso solo nel sesso maschile, a livello dei testicoli.

Dopo la nascita l'AMH nei maschi è basso, ma aumenta rapidamente fino a raggiungere un picco massimo nella tarda infanzia per poi diminuire lentamente dopo la pubertà.

Nelle donne l'AMH, bassissimo alla nascita, aumenta lievemente solo dopo la pubertà. Modula la crescita follicolare ed inibisce il reclutamento dei follicoli non dominanti. Durante il ciclo mestruale i livelli plasmatici di AMH non presentano fluttuazioni, probabilmente per la continua crescita di piccoli follicoli durante il ciclo: può, pertanto, essere considerato un indice di attività ovarica.

Bibliografia

Vale WW, Hseuh A, Rivier C, Yu J. *The inhibin/activin family of hormones and growth factors.*

In: Sporn MA and Robest AB, eds: "Peptide growth factors and their receptors: handbook of experimental physiology". Springer-Verlag, Berlin, 1990, 95: 211-48.

Vogel I, Thorsen P, Curry A, Sandager P, Uldbjerg N. *Biomarkers for the prediction of preterm delivery. Acta Obstet Gynecol Scand 2005, 84: 516-25.*

Jackson M, Dudley DJ. *Endocrine assays to predict preterm delivery. Clin Perinatol 1998, 25: 837-57.*