

**Sezione I:
Fisiologia e Fisiopatologia**

1. Biosintesi e metabolismo degli steroidi

Vito A Giagulli & Edoardo Guastamacchia

MI Ramunni, V Triggiani, E Tafaro

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.

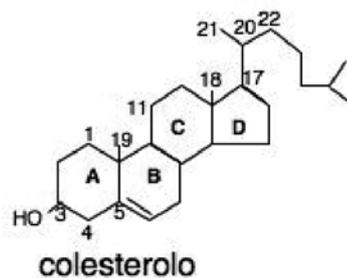


Figura 1.1
Struttura del colesterolo

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-secermenti 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 Δ^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.

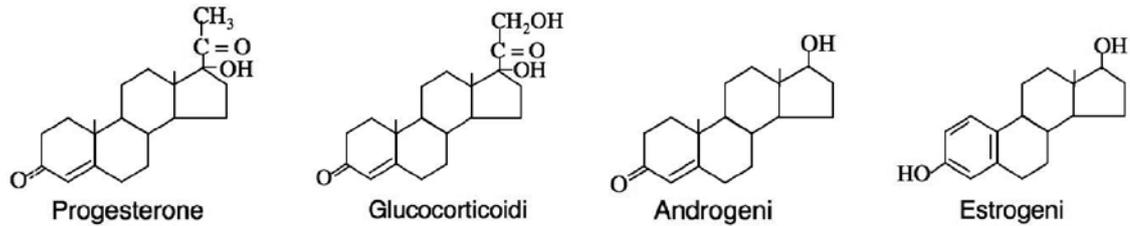


Figura 1.2
Struttura dei principali steroidi

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 fascicolata 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 9*), e di DAX-1, che provoca grave iposurrenalismo congenito associato ad ipogonadismo (*cf. cap 9*).

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 che-

tosteroidi-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 17β (17β -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.

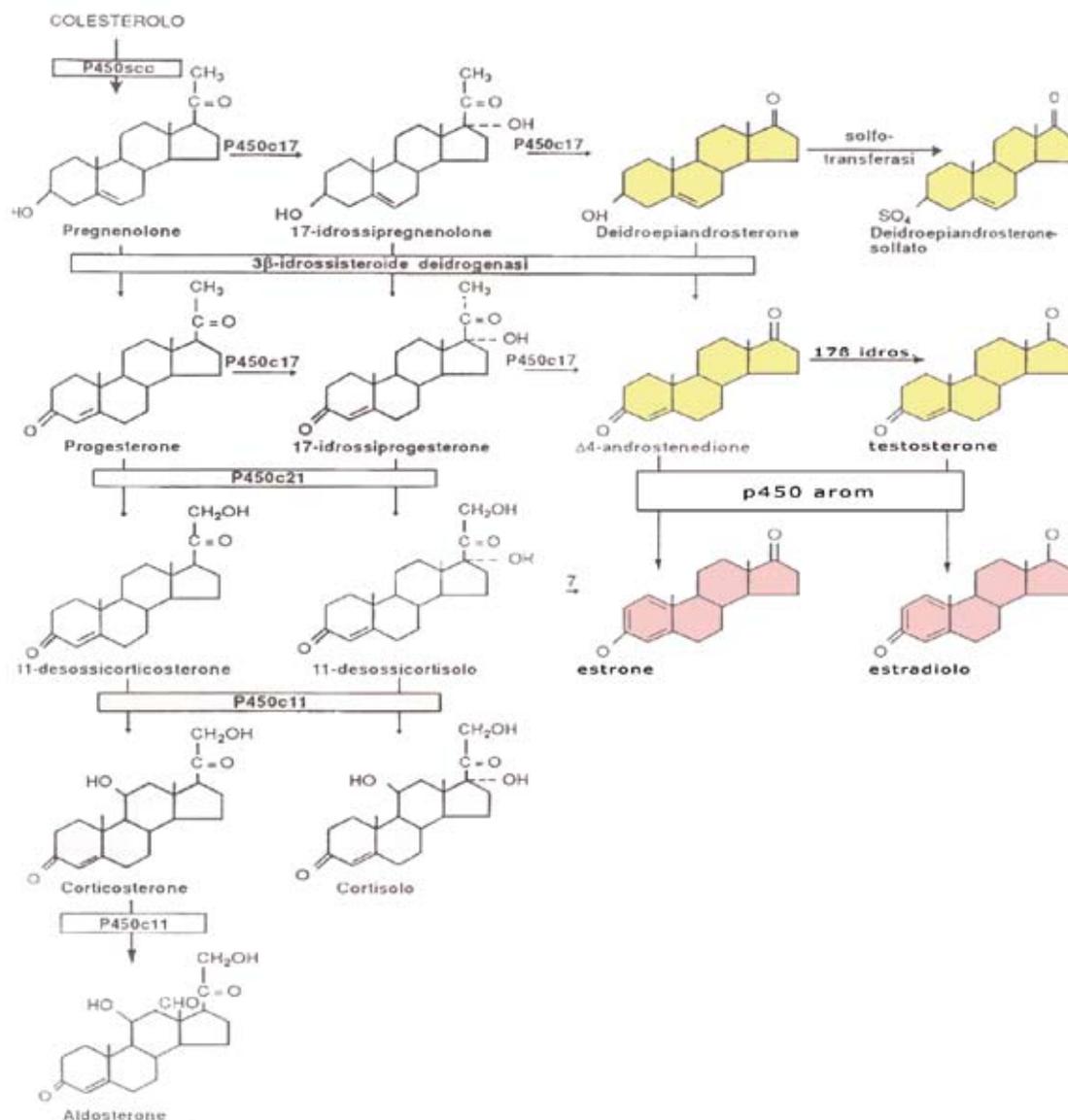


Figura 1.3
Via biosintetica degli steroidi

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, 17 α -idrossiprogesterone, 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 la concentrazione plasmatiche della CBG: gli androgeni e gli stessi corticosteroidi ne riducono i livelli circolanti, mentre estrogeni e ormoni tiroidei li aumentano.
- Trasporto degli steroidi **androstani 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 \pm 20 e 75 \pm 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 17 β -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

- **Glucocorticodi 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 11 cheto-steroido-deidrogenasi il cortisolo può essere ossidato in posizione 11 a cortisone, che presenta una debolissima attività glico-attiva 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 5 α -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 17 β -idrossilasi e 5 α -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, 3 β -idrossisteroide-deidrogenasi, 17 β -idrossisteroide-deidrogenasi, 5 α -reduttasi, 3 α -idrossisteroide-deidrogenasi e 3 α -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

Coordinatore: Romolo Dorizzi

2.a. Cortisolo

(per informazioni sul dosaggio, cfr cap 17c)

Romolo Dorizzi

Fisiologia

Il cortisolo è prodotto dalle cellule della zona fascicolare del corticosurrene sotto stimolo dell'ACTH (cfr cap 2b).

La secrezione di cortisolo è episodica, riflette normalmente quella di ACTH, ha un picco mattutino e presenta un **ritmo circadiano** (che è alterato nei pazienti con ipercortisolismo).

In circolo ha emivita di 80 minuti, è legato a proteine di trasporto (**CBG** per l'80-90% e albumina per il 10%) e solo la frazione libera (circa il 5%) è attiva dal punto di vista fisiologico ed è filtrata dal rene (e misurata come cortisolo libero urinario).

L'azione avviene negli organi bersaglio attraverso il legame a **recettori nucleari (CR)** che attivano o inibiscono specifici geni.

Tabella 2a.1

Alterazioni delle concentrazioni di cortisolo da cause fisiopatologiche

Diminuite da	Insufficienza surrenalica, primitiva e secondaria (cfr cap 3) Acromegalia (per ridotta attività della 11 β -idrossisteroide-DH a livello epatico) Diabete mellito
Aumentate da	Stress Gravidanza (per aumento di CBG) Ipercortisolismo endogeno (cfr cap 4) Disfunzione epatica e renale (per ritardato metabolismo di CBG) Malnutrizione Obesità (in realtà vi è riduzione dei livelli di cortisolemia e aumentato metabolismo con conseguente incremento di CLU) Anoressia nervosa Depressione (per aumento centrale con dinamiche simili al Cushing) Deficit di GH

Tabella 2a.2

Modificazioni farmaco-indotte dei livelli di cortisolo

Diminuiti da	Androgeni (cfr cap 2g) Ormoni tiroidei Aminoglutetimide, chetoconazolo Mitotane Rifampicina Fenobarbital GH Insulina
Aumentati da	Terapia estrogenica (per aumento di CBG) Alcool

2.b. ACTH

(per informazioni sul dosaggio, cfr cap 17a)

Romolo Dorizzi

Fisiologia

Prodotto dalle cellule corticotrope dell'ipofisi a partire da un precursore (**POMC**), da cui derivano altre molecole bioattive (endorfina). L'ACTH è un ormone proteico costituito da 39 aminoacidi, dei quali i primi 23 (1-23) costituiscono il nucleo attivo specifico della molecola, mentre i restanti 16 (24-39) costituiscono la parte variabile della molecola, con funzione stabilizzatrice. Si lega a specifici **recettori** di membrana ed esercita sia effetti sul surrene che extra-surrenalici. La secrezione è altamente **pulsatile** e ha un importante **ritmo circadiano** con picco mattutino.

È **stimolato** dal CRH ipotalamico (e da altri neurosecreti, quali vasopressina e noradrenalina) ed **inibito** dal *feed-back* negativo degli ormoni steroidei (oltre che, in misura minore, da dopamina). La sua secrezione è quindi molto sensibile allo stress (con grandi variazioni indotte anche solo dalla venipuntura, per cui un singolo valore va interpretato con grande cautela).

La molecola è **instabile** a temperatura ambiente (emivita circolante 3-8 minuti), degradata da enzimi circolanti, aderisce a vetro e superfici plastiche.

Tabella 2b.1

Alterazioni delle concentrazioni di ACTH da cause fisiopatologiche

Diminuite da	Ipercortisolismo di origine surrenalica (cfr cap 4)
Aumentate da	Ipercortisolismo ACTH-dipendente (cfr cap 4) Insufficienza surrenalica primitiva (cfr cap 3) Sindrome di Nelson Iperplasia adreno-genitale (cfr cap 9) Sindrome depressiva severa Anoressia nervosa Stress acuto (non cronico) Traumi Dolore

Tabella 2b.2

Modificazioni farmaco-indotte dei livelli di ACTH

Diminuiti da	Steroidi Antidepressivi (citalopram) Acido valproico Benzodiazepine (effetto molto ridotto)
---------------------	--

2.c. Renina

(per informazioni sul dosaggio, cfr cap 17c)

Paolo Limone

Fisiologia

La renina è un enzima proteolico prodotto ed immagazzinato nei granuli delle cellule iuxta-glomerulari che circondano le arteriole dei glomeruli renali. La struttura primaria della molecola inattiva precursore della renina (pro-renina) consiste di 406 aminoacidi. La molecola “matura” di renina, costituita da 340 aminoacidi, viene accumulata in granuli nel Golgi, da cui viene rilasciata, tramite un processo di esocitosi, in risposta a specifici stimoli secretori. In circolo sono presenti sia la molecola della pro-renina che quella della renina.

La liberazione della renina è **regolata** da numerosi fattori interconnessi.

- Le **cellule iuxtaglomerulari** agiscono come trasduttori di pressione miniaturizzati che avvertono la pressione perfusoria renale: alla diminuzione del volume circolante, corrisponde la distensione delle arteriole afferenti e la liberazione di quantità crescenti di renina.
- Le **cellule della macula densa**, un gruppo specializzato di cellule del tubulo contorto distale, agiscono da chemocettori, monitorando il carico di sodio, o di cloro, presentato al tubulo distale: quando il carico di sodio aumenta, aumenta la liberazione di renina, che diminuisce il filtrato glomerulare, riducendo il carico di sodio filtrato.
- Il **sistema nervoso simpatico** regola la liberazione di renina in risposta al passaggio dal clinostatismo alla posizione eretta.
- La secrezione di renina è modificata da altri fattori circolanti, come il **potassio**, che diminuisce la liberazione di angiotensina II, esercitando un *feed-back* negativo sulla secrezione di renina.

La secrezione di renina rappresenta la tappa limitante il sistema RAA, controllata tramite un *feed-back* negativo legato all’aumento pressorio ed alla ritenzione di sodio da parte del rene. La sua emivita in circolo è di 15-20 minuti.

Il substrato della renina è l’angiotensinogeno, che da essa viene clivato, dando origine all’angiotensina I, dalla quale viene formata l’angiotensina II per effetto dell’enzima di conversione.

Tabella 2c.1

Alterazioni delle concentrazioni di renina da cause fisiopatologiche

Diminuite da	<p>Incrementato introito di cloruro di sodio</p> <p>Ipotassiemia</p> <p>Iperaldosteronismo primitivo (<i>cfr cap 5</i>)</p> <p>Riduzione del numero dei nefroni (nefropatia glomerulare cronica)</p> <p>Ipertensione arteriosa essenziale (a bassa renina)</p> <p>Ipoaldosteronismo iporeninamico da diabete</p> <p>Eccesso di mineralcorticoidi o di sostanze ad attività similmineralcorticoide (<i>cfr cap 5,6</i>)</p> <p>Sindrome da apparente eccesso di mineralocorticoidi (congenita o acquisita) (<i>cfr cap 6</i>)</p>
---------------------	--

Aumentate da	<p>Postura eretta</p> <p>Ridotto flusso ematico al rene:</p> <ul style="list-style-type: none"> • emorragia • stenosi dell'arteria renale • disidratazione • perdita di sali • ipotensione arteriosa • ipovolemia <p>Ridotto introito di sodio e potassio</p> <p>Nefropatia interstiziale cronica</p> <p>Iperensione arteriosa essenziale (ad elevata renina)</p> <p>Iperensione maligna</p> <p>Feocromocitoma (<i>cf</i> cap 7)</p> <p>Cirrosi epatica</p> <p>Scompenso cardiaco congestizio</p> <p>Sindrome nefrosica</p> <p>Sindrome di Bartter (<i>cf</i> cap 6)</p> <p>Tumori secernenti renina (<i>cf</i> cap 6)</p> <p>Insufficienza corticosurrenalica primitiva (<i>cf</i> cap 3)</p>
---------------------	--

Tabella 2c.2**Modificazioni farmaco-indotte dei livelli di renina**

Diminuiti da	<p>Liquirizia</p> <p>β-bloccanti</p> <p>FANS</p> <p>Clonidina</p> <p>Steroidi</p>
Aumentati da	<p>Diuretici dell'ansa</p> <p>ACE-inibitori</p> <p>Abuso di lassativi</p> <p>Antagonisti recettoriali dell'angiotensina (sartani)</p> <p>Estro-progestinici</p> <p>Bloccanti della renina (aliskiren)</p> <p>Spiroglattone, Eplerenone</p>

2.d. Aldosterone

(per informazioni sul dosaggio, cfr cap 17d)

Paolo Limone

Fisiologia

Le cellule della zona glomerulosa del surrene non posseggono l'enzima 17 α -idrossilasi: la mancata idrossilazione in posizione 17- α differenzia i mineralcorticoidi dai glucocorticoidi. Determinanti per l'attività biologica dell'aldosterone sono la presenza nella sua molecola del doppio legame in posizione 4 e del gruppo chetonico in posizione 3. Fondamentale per la funzione della molecola dell'aldosterone è la presenza in circolo in due forme in equilibrio tra di loro, aldeide ed emiacetale, con la forma emiacetale predominante nelle condizioni fisiologiche (Fig 2d.1). Nel corso delle tappe biosintetiche che portano da progesterone ad aldosterone (cfr cap 1), si formano anche due composti intermedi (desossicorticosterone e 18-idrossicorticosterone), mineralcorticoidi "meno potenti" dell'aldosterone.

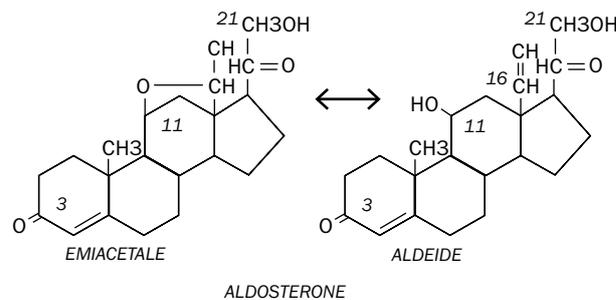


Figura 2d.1

Ogni giorno sono prodotti 100-200 μ g di aldosterone, che circola per il 30% allo stato libero e per il 70% legato debolmente alle proteine di trasporto, CBG ed albumina.

L'aldosterone ha un'emivita relativamente breve (circa 20 minuti) ed una velocità elevata di clearance metabolica.

Il meccanismo fisiologico fondamentale di **regolazione** della secrezione di aldosterone è l'attivazione del **sistema renina-angiotensina**. La renina (cfr cap 2c) liberata dalle cellule dell'apparato iuxtaglomerulare del rene agisce idrolizzando un substrato prodotto dal fegato, l'angiotensinogeno, producendo così un decapeptide, l'angiotensina I. Per azione dell'enzima di conversione (ACE), sintetizzato nel polmone, nel rene ed in altri distretti vascolari, vengono staccati due aminoacidi formando l'octapeptide angiotensina II, che, a sua volta, stimola la sintesi ed il rilascio di aldosterone dalle cellule della zona glomerulare del corticosurrene. L'angiotensina è il principale regolatore dell'aldosterone in risposta a stimoli sistemici, quali la modificazione del volume plasmatico, dell'introito di sodio e della pressione arteriosa. Anche **potassio** e **ACTH** hanno effetto stimolatorio sulla secrezione di aldosterone, di entità minore e diversa in situazioni acute o croniche.

L'aldosterone agisce attraverso un **recettore nucleare (MR)**, appartenente alla superfamiglia dei recettori steroidei, che si traduce in un incremento del trasporto di sodio attraverso la membrana cellulare. Il suo ruolo è fondamentale nella regolazione del volume extracellulare e del metabolismo del potassio: stimola il riassorbimento di sodio ed acqua ed aumenta l'escrezione di potassio ed idrogenioni a livello di tubulo renale, ghiandole sudoripare, salivari e gastrointestinali, parte distale del neurone. Esistono inoltre altri **effetti non "classici"**

dell'aldosterone su cellule non epiteliali, tra cui la stimolazione dell'espressione di geni per collagene, per fattori di crescita (come il TGF- β ed il PAI-1) o di geni implicati in fenomeni infiammatori. La loro attivazione contribuisce al danno d'organo associato all'ipertensione arteriosa.

Tabella 2d.1

Alterazioni delle concentrazioni di aldosterone da cause fisiopatologiche

Diminuite da	<p>Espansione della volemia effettiva:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aumentato introito sodico • eccesso di altri mineralcorticoidi o di sostanze ad azione simil-mineralcorticoide • sindrome da apparente eccesso di mineralcorticoidi (congenita o acquisita) (<i>cf. cap 6</i>) <p>Ipotassiemia Malattia di Addison (<i>cf. cap 3</i>) Deficit cronico di ACTH (effetto modesto) Deficit cronico di secrezione reninica (ipoadosteronismo iporeninamico da diabete, ecc) Pre-eclampsia Deficit enzimatici surrenalici (<i>cf. cap 9</i>)</p>
Aumentate da	<p>Gravidanza Riduzione della volemia effettiva:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cirrosi epatica • scompenso cardiaco • sindrome nefrosica <p>Ipersecrezione di renina associata ad ipertensione arteriosa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stenosi arteria renale (<i>cf. cap 6</i>) • tumori secernenti renina (<i>cf. cap 6</i>) <p>Ipersecrezione di renina non associata ad ipertensione arteriosa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • s. di Bartter (<i>cf. cap 6</i>) • s. di Gitelman (<i>cf. cap 6</i>) <p>Iperaldosteronismo primario (<i>cf. cap 5</i>)</p>

Tabella 2d.2

Modificazioni farmaco-indotte dei livelli di aldosterone

Diminuiti da	<p>β-bloccanti ACE-inibitori (effetto acuto) Antagonisti recettoriali dell'angiotensina (sartani) (effetto acuto) Liquirizia FANS Clonidina Aminoglutemide, chetoconazolo Steroidi Eparine</p>
Aumentati da	<p>Abuso di lassativi Diuretici tiazidici e dell'ansa (furosemide, acido etacrinico) Diuretici antialdosteronici, eplerenone Estro-progestinici Dopamino-agonisti (effetto acuto)</p>

2.e. Catecolamine

(per informazioni sul dosaggio, cfr cap 17f)

Anna Pia

Fisiologia

L'**adrenalina** (o epinefrina) (A) è una catecolamina prodotta principalmente dalla midollare del surrene, mentre la **noradrenalina** (o norepinefrina) (NA) è sintetizzata prevalentemente a livello delle terminazioni nevrone simpatiche e solo in una percentuale minore (circa il 20%) dal surrene. La **dopamina** (DA), catecolamina che agisce come neurotrasmettitore nel SNC e in alcuni neuroni adrenergici, in condizioni fisiologiche è secreta solo in quantità minime dal surrene. L'emivita delle catecolamine, immesse nel torrente circolatorio, è di 20-40 sec.

Principali metaboliti sono le metanefrine (rispettivamente metanefrina e normetanefrina) e l'acido vanilmandelico (VMA).

Le catecolamine esplicano le loro azioni tramite recettori di membrana, dei quali sono note 2 classi principali (α e β) e numerosi sottotipi, ciascuno con funzioni specifiche.

A livello cardiaco le catecolamine, ma principalmente l'A, attraverso i recettori β_1 provocano aumento della frequenza cardiaca e della contrattilità miocardica e quindi aumentano la gittata cardiaca. **L'effetto sulla muscolatura liscia dei vasi** è svolto soprattutto dalla NA, che, attraverso i recettori α , determina aumento delle resistenze vascolari periferiche e quindi causa ipertensione sisto-diastolica. Al contrario, l'A diminuisce le resistenze vascolari nel circolo splancnico e muscolare. La DA esercita azione inotropica positiva sul miocardio, mentre induce vasodilatazione renale e mesenterica.

Le catecolamine hanno anche **attività metabolica**: l'A stimola la produzione di glucosio (attivando la glicogenolisi) e diminuisce il consumo periferico di glucosio, aumentando quindi la glicemia giocando un ruolo fondamentale nella controregolazione del glucosio.

Tabella 2e.1

Alterazioni delle concentrazioni plasmatiche e/o urinarie di adrenalina e noradrenalina da cause fisiopatologiche

Diminuite da	Malattia di Parkinson Patologie neurovegetative (diabete)
Aumentate da	Esercizio Stress Fumo Dolore Ipoglicemia Freddo Fase luteale del ciclo mestruale Intervento chirurgico Infarto del miocardio Ictus Angiografia Sindrome delle apnee notturne Insufficienza renale cronica Feocromocitoma/paraganglioma (cfr cap 7)

Aumentate da (segue)	Neuroblastoma Ganglioneuroma Ipotiroidismo
--------------------------------	--

Tabella 2e.2**Modificazioni farmaco-indotte delle concentrazioni plasmatiche e/o urinarie di adrenalina e noradrenalina**

Diminuite da	Agonisti α_2 -adrenergici (clonidina) Calcio-antagonisti (somministrazione cronica) ACE-inibitori Reserpina Aloperidolo Bromocriptina
Aumentate da	Stimolanti (caffaina, nicotina, teofillina) Alcool Antidepressivi triciclici Clozapina α -bloccanti β -bloccanti Calcio-antagonisti (somministrazione acuta) Vasodilatatori Nitroglicerina Sodio nitroprussiato α -metil-DOPA Simpaticomimetici (adrenalina, isoproterenolo) Inibitori MAO Levo-DOPA, carbi-DOPA Cocaína Furosemide Aspirina Eritromicina

2.f. 17-idrossi-progesterone

(per informazioni sul dosaggio, cfr cap 17h)

Romolo Dorizzi

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 2f.1

Alterazioni delle concentrazioni di 17OHP da cause fisiopatologiche

Diminuite da	Malattia di Addison (<i>cfr cap 3</i>) Deficit di 17 α -idrossilasi (<i>cfr cap 9</i>)
Aumentate da	Deficit di 21 β -idrossilasi (<i>cfr cap 9</i>) Deficit di 11 β -idrossilasi (<i>cfr cap 9</i>) Ipercortisolismo ACTH-dipendente (<i>cfr cap 4</i>) Carcinoma surrenalico (<i>cfr cap 8</i>)

2.g. Androgeni

(per informazioni sul dosaggio, cfr cap 17g)

Romolo Dorizzi

Fisiologia

Il **testosterone** è prodotto dalle cellule interstiziali del testicolo sotto **stimolo** dell'**LH**. 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.

Vi sono in circolo numerosi **precursori e metaboliti** del testosterone: DHT, 3 α -androstanoediol-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 9), tumori surrenalici (cfr cap 8), adrenaemia, pubertà ritardata ed irsutismo. 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 2g.1

Alterazioni delle concentrazioni di testosterone da cause fisiopatologiche

Diminuite da	Età Ipogonadismo in entrambi i sessi Ipopituitarismo in entrambi i sessi Malattie croniche
Aumentate da	Pubertà maschile Ipercortisolismo ACTH-dipendente (cfr cap 4) Carcinoma surrenalico (cfr cap 8) Ovaio micropolicistico Sindrome adrenogenitale (cfr cap 9) Resistenza degli organi bersaglio (s di femminilizzazione testicolare)

Tabella 2g.2

Modificazioni farmaco-indotte dei livelli di testosterone

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

2.h. Atriopeptine

(per informazioni sul dosaggio, cfr cap 17e)

Romolo Dorizzi

Il Peptide Natriuretico Atriale (ANP, *Atrial Natriuretic Peptide*, noto anche come ANF, *Atrial Natriuretic Factor*, o atriopeptina) è un peptide di 28 aminoacidi, correlato al BNP ed al CNP con cui condivide un anello di 17 aminoacidi.

È liberato dai miociti dell'atrio in risposta ad una distensione della muscolatura ed a numerosi stimoli (stimolazione β -adrenergica, ipernatremia, angiotensina II, endotelina, fibrillazione atriale, esercizio fisico, restrizione calorica, ipossia).

L'ANP si lega a recettori specifici. Le sue azioni sono complesse:

- dilata l'arteriola afferente e costringe l'arteriola efferente del glomerulo, aumentando la pressione dei capillari glomerulari ed il filtrato glomerulare (l'effetto è quindi quello di aumentare l'escrezione di sodio ed acqua nel glomerulo);
- diminuisce il riassorbimento di sodio nel tubulo convoluto distale e nel dotto collettore corticale;
- inibisce la secrezione di renina e quella di aldosterone da parte della corteccia surrenalica;
- inibisce gli effetti delle catecolamine;
- aumenta la lipolisi.

Sul sistema cardio-nefro-vascolare causa quindi una riduzione della volemia, della gittata cardiaca e della pressione arteriosa, contrastando gli aumenti della pressione e del volume causati dal **sistema renina-angiotensina**, comportandosi come un **inibitore fisiologico** di tale sistema.

Bibliografia

Ruskoaho H. *Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. Endocr Rev* 2003, 24: 341-56.

