

## MODIFICAZIONI DELL'ASSE IPOTALAMO-IPOFISI-SURRENE, TIROIDEO E SOMATOTROPO IN CASO DI BILANCIO ENERGETICO NEGATIVO

Laura Gianotti

S.C. Endocrinologia Diabetologia e Metabolismo , A.O. S. Croce e Carle Cuneo

Nel mondo sportivo, agonistico ma anche amatoriale, accanto a regimi di allenamento molto intensi, gli atleti spesso seguono condotte alimentari eccessivamente controllate e talora sviluppano veri e propri disturbi del comportamento alimentare, spesso non dichiarati o in forma subclinica (sindrome RED's, da relativa carenza energetica nello sport) (Mountjoy et al., 2014\*). Le ripercussioni endocrino-metaboliche coinvolgono in modo elettivo l'asse gonadico insieme a quello corticotropo, tireotropo e somatotropo con un impatto diverso a seconda della fase della vita e del sesso. In un adolescente che non ha ancora raggiunto la statura adulta, la condizione di deficit energetico può determinare un rallentamento o un arresto della crescita staturale ed un ipogonadismo che, se protratto, potrà condurre ad infertilità e osteoporosi. Oltre a ciò, si può verificare un assetto ormonale caratterizzato da una ridotta bioattività ormonale tiroidea (sindrome da bassa T3), un ipercortisolismo subclinico cronico ed una riduzione dell'attività anabolizzante somatotropa con bassi livelli di IGF-1, alterazioni che, nell'insieme, possono condurre ad una condizione di sofferenza neuronale e muscolo-scheletrica predisponenti lo sviluppo di depressione e fragilità ossea. E' noto che una condizione di deficit energetico nell'organismo in età evolutiva e in età fertile comprometta peculiarmente alcuni processi biologici ad elevato dispendio energetico quali la termoregolazione, la crescita e la riproduzione. A concorrere, contribuiscono le alterazioni endocrino-metaboliche sovraccitate che andremo ora a descrivere. In primo luogo, l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. L'esercizio fisico rappresenta un importante trigger stimolatorio di questo asse endocrino. L'attivazione surrenalica viene innescata transitoriamente dall'esercizio fisico ma in modo persistente se vi è una situazione energetica sfavorevole; tale ipercortisolismo cronico determina una serie di conseguenze negative (insulinoresistenza, attività catabolica su osso e muscolo) che includono un effetto inibitorio a livello ipotalamico sulla cellula gonadotropa. Ciò favorisce lo sviluppo dell'ipogonadismo ipogonadotropo che, nella femmina, si manifesta con la ben nota amenorrea ipotalamica dell'atleta (De Souza et al., 2014\*) ma che colpisce anche i maschi in modo più subdolo poiché non manifesto, con effetto negativo a livello psichico (difficoltà di concentrazione, depressione) e fisico (ridotta performance muscolare, osteopenia) (Lania et al., 2019). L'impatto dell'ipercortisolismo sulla cellula tireotropica può tradursi in un quadro di ipotiroidismo ipotalamico/centrale. Quest'ultimo, in condizione di carenza energetica, si associa alla più nota sindrome da bassa T3, condizione che si sviluppa comunemente in condizioni caratterizzate da iponutrizione, stato catabolico e deficit energetico. Gli studi di fisiologia di Loucks et al. dimostrano che, in donne sane che praticano attività fisica aerobica, un ridotto apporto calorico induce una rapida riduzione dei livelli di T3 e TSH ed un aumento della reverse T3 - forma biologicamente poco attiva di T3 ( Loucks et al., 1994 ). Lo sviluppo della bassa T3 consegue alla riduzione dell'attività della desiodasi tipo 1, enzima che converte T4 in T3 e che è regolato da fattori quali citochine, glicocorticoidi e nutrienti, i cui livelli si modificano in corso di restrizione energetica, determinando così una riduzione dell'attività dell'enzima stesso e dunque una ridotta sintesi di T3. Questa alterazione può essere interpretata come un meccanismo compensatorio fisiologico dell'organismo volto a bilanciare e in qualche modo "risparmiare" le perdite e il dispendio energetico.

Per quanto concerne l'asse somatotropo è noto che l'attività fisica rappresenta un importante stimolo della secrezione dell'ormone della crescita (GH) (Ghigo et al., 1999). Peraltro, in condizioni di deficit energetico e iponutrizione si verifica una condizione di aumentata secrezione di GH ma di drastica riduzione dei livelli di IGF-1 (i fattori di crescita insulino-simili prodotti dal fegato sotto lo stimolo del GH, la cui secrezione epatica si attenua quando vi è carenza di nutrienti in particolare di proteine e carboidrati). La presenza di livelli elevati di GH e ridotti di IGF-1 rappresenta un marker endocrino di deficit nutrizionale / energetico; non solo, la persistenza di livelli di GH elevati dopo il recupero ponderale e l'apparente normalizzazione dell'apporto energetico rappresenta un marker di bilancio energetico non ancora ottimale (Gianotti et al., 1998).

In conclusione, le alterazioni endocrino-metaboliche sovradescritte rappresentano un adattamento biologico alla condizione di deficit energetico che caratterizza la sindrome RED's ; d'altra parte, queste alterazioni possono contribuire alle conseguenze cliniche negative che caratterizzano la sindrome e che in un giovane sportivo/a possono tradursi in una riduzione della performance fisica sino alla sindrome da overtraining (Schwellnus et al., 2016) nonché a problematiche cliniche importanti quali l'osteoporosi, il rallentamento della crescita, l'alterazione del tono dell'umore sino alla depressione e/o a disturbi del comportamento alimentare.

## **Bibliografia**

\*De Souza MJ, Nattiv A, Joy E, Misra M, Williams NI, Mallinson RJ, Gibbs JC, Olmsted M, Goolsby M, Matheson G; Expert Panel. 2014 Female Athlete Triad Coalition Consensus Statement on Treatment and Return to Play of the Female Athlete Triad: 1st International Conference held in San Francisco, California, May 2012 and 2nd International Conference held in Indianapolis, Indiana, May 2013. *Br J Sports Med* 2014; 48: 289.

Ghigo E, Arvat E, Gianotti L, Maccario M, Cammani F. The regulation of GH secretion . In Jenkins – Ross. The endocrine response to acute illness, *Front Horm Res Basel Karger* , 1999, vol 24, pag 152-155.

Gianotti L, Broglio F, Aimaretti G, Arvat E, Colombo S, Di Summa M, Gallioli G, Pittoni G, Sardo E, Stella M, Zanello M, Miola C, Ghigo E. Low IGF-I levels are often uncoupled with elevated GH levels in catabolic conditions. *J Endocrinol Invest*. 1998, 21(2):115-21.

Lania A, Gianotti L, Gagliardi I, Bondanelli M, Vena W, Ambrosio MR. Functional hypothalamic and drug-induced amenorrhea: a mini-review. *J Endocrinol Invest* 2019, in press.

Loucks AB, Heath EM Induction of low-T3 syndrome in exercising women occurs at a threshold of energy availability. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1994; 266: 817-823.

\*Mountjoy M, Sundgot-Borgen J, Burke L, Carter S, Constantini N, Lebrun C, Meyer N, Sherman R, Steffen K, Budgett R, Ljungqvist A. The IOC consensus statement: beyond the Female Athlete Triad--Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S). *Br J Sports Med* 2014; 48: 491-497.

Schwellnus M, Soligard T, Alonso JM, Bahr R, Clarsen B, Dijkstra HP, Gabbett TJ, Gleeson M, Häggglund M, Hutchinson MR, Janse Van Rensburg C, Meeusen R, Orchard JW, Pluim BM, Raftery M, Budgett R, Engebretsen L. How much is too much? (Part 2) International Olympic Committee consensus statement on load in sport and risk of illness. *Br J Sports Med* 2016; 50: 1043–1052.

\* L'articolo completo è disponibile nella sezione "ARTICOLI DELLA LETTERATURA SCIENTIFICA IN ORIGINALE"