

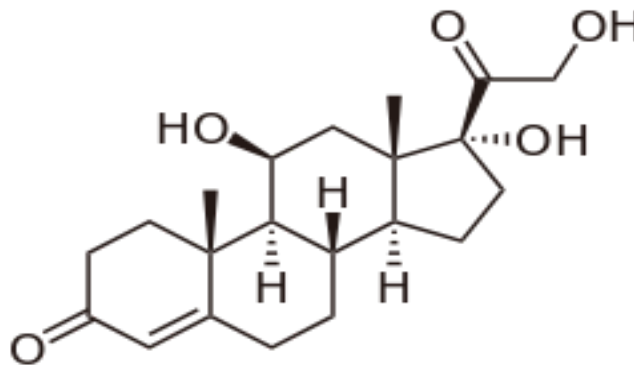


Cortisolo e stress

In una società perennemente sotto stress come la nostra, non è un caso che anche tra i “non addetti ai lavori” sia aumentata nel tempo la notorietà di un ormone specifico, il **cortisolo**, che dello stress è divenuto il simbolo.

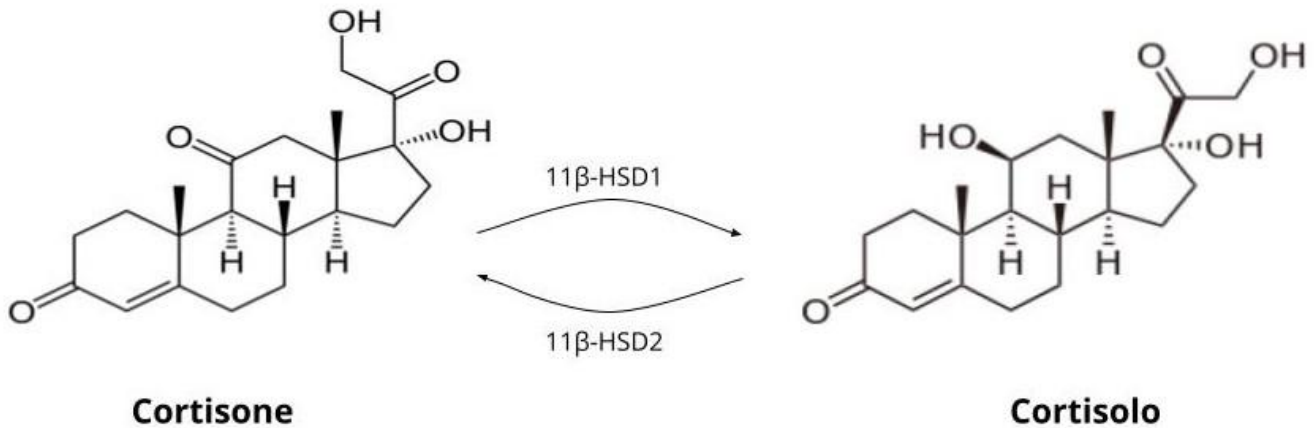
Che cos'è il cortisolo

Il cortisolo è l'esponente principale della classe dei **glucocorticoidi**, ormoni steroidei prodotti nella zona fascicolata della corteccia surrenale, coinvolti a tal punto in un lungo elenco di azioni da essere considerati indispensabili per il corretto svolgimento delle funzioni metaboliche cellulari, in particolar modo quelle che riguardano i glucidi, i lipidi e le proteine in risposta a particolari condizioni fisiologiche che vedremo tra poco.



La molecola del cortisolo, detto anche idrocortisone

Il cortisolo (o **idrocortisone**) rappresenta la forma fisiologicamente attiva del cortisone: la trasformazione da cortisone a cortisolo avviene tramite l'enzima **11-β-steroide-deidrogenasi di tipo 1** (11β-HSD1), mentre la reazione inversa è catalizzata dall'enzima **11-β-steroide-deidrogenasi di tipo 2** (11β-HSD2): pertanto, l'equilibrio tra la forma attiva e quella inattiva del cortisolo dipende fortemente dal livello di attività di questi due enzimi.



Come agisce il cortisolo sul metabolismo?

Abbiamo detto che le principali azioni del cortisolo si esplicano sul metabolismo di glucidi, lipidi e proteine.

All'aumentare dei livelli di cortisolo aumenta anche quello della **glicemia** in seguito alla stimolazione dell'attività delle cellule epatiche deputate alla produzione del glucosio. Il cortisolo, dunque, da questo punto di vista, agisce come una sorta di antagonista dell'**insulina**, della quale sembrerebbe addirittura essere in grado di indurre una riduzione numerica dei recettori cellulari.

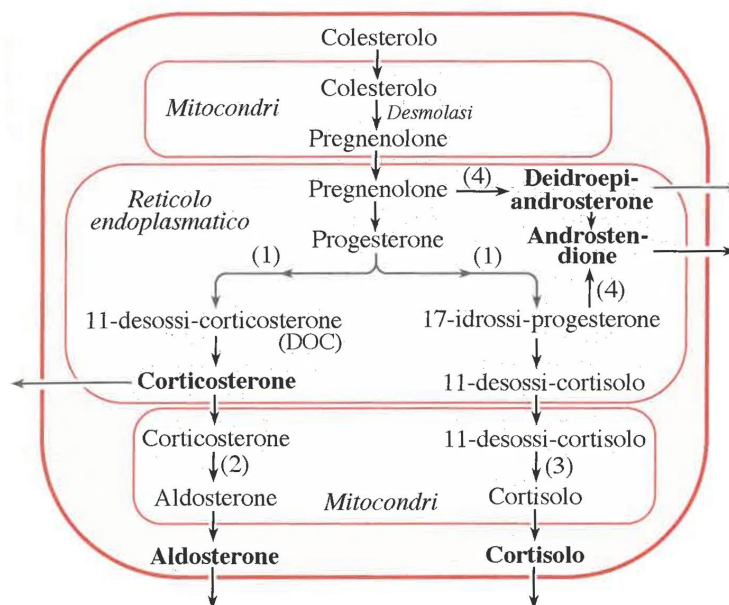
A livello proteico, il cortisolo ha azione catabolica in tutti i tessuti (tranne quello epatico): pertanto, l'organismo diviene gradualmente più povero di proteine, in particolare quelle del tessuto scheletrico. Inoltre, risulta ridotta la sintesi del **collagene**, la più abbondante proteina strutturale dei mammiferi, causando, ad esempio, una maggiore fragilità della pelle e dei vasi capillari, nonché una ridotta **osteogenesi**, cioè il processo di formazione del nuovo tessuto osseo.

Infine, il cortisolo favorisce l'aumento della **lipemia** (la presenza di lipidi nel sangue) e l'utilizzo dei grassi a livello epatico per generare energia.

Cos'è e come influisce lo stress sul cortisolo

Per comprendere bene il meccanismo di azione del cortisolo bisogna avere chiaro che cosa si intenda per "stress": in medicina, con questo termine si indica genericamente tutto ciò che può causare un danno all'organismo se agisce su di esso in maniera prolungata.

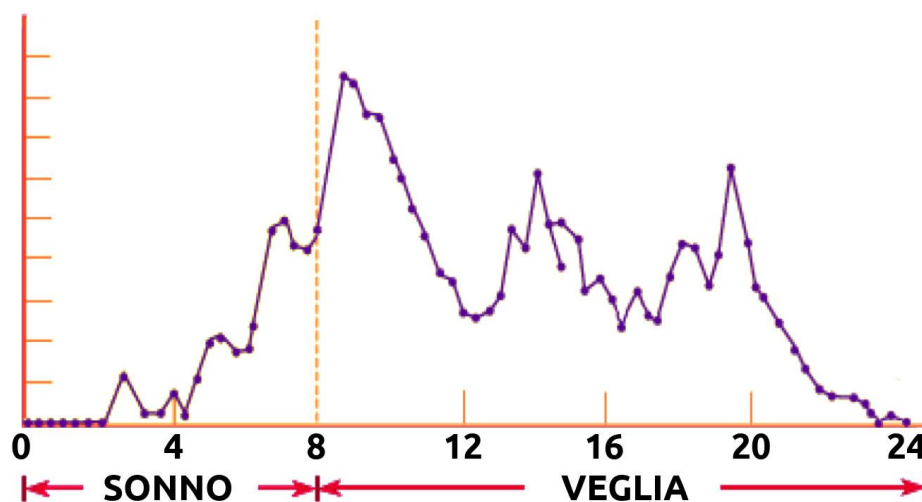
Se partiamo da questa definizione capiamo presto che può essere fonte di stress la fatica fisica, la carenza di sonno, il dolore, ma anche un particolare stato emotivo, nonché una prolungata esposizione a specifiche molecole (glucosio, oppiacei, ecc). Queste ed altre fonti di stress hanno azione (stimolante o inibitoria) su una componente fondamentale del sistema nervoso centrale, **l'ipotalamo**, dal quale parte una cascata di azioni che, coinvolgendo anche **l'ipofisi**, stimola la corteccia surrenale, nella cui zona fascicolata, il **colesterolo** viene trasformato in cortisolo.



Il cortisolo gioca un ruolo di controllore di questo processo, agendo come inibitore dell'attività dell'ipotalamo: se il cortisolo abbonda ne viene ridotta o interrotta la produzione; se invece scarseggia, la produzione viene incrementata.

Tra i meccanismi di controllo rientra anche la **vitamina D**, che entra in gioco nell'equilibrio tra le azioni dei due enzimi visti in precedenza, andando ad avere un'azione di inibizione sull'11 β -HSD1 e dunque agendo in favore della forma inattiva, quella del cortisone.

In virtù di quanto detto, è facile intuire che i livelli di cortisolo non sono costanti durante tutta la giornata, ma variano a seconda dei momenti, con un picco massimo al risveglio, per predisporre l'organismo alle attività giornaliere, una serie di valori altalenanti durante la giornata, in risposta alle differenti attività da affrontare, ed un livello mini che viene raggiunto intorno alla mezzanotte.



Quello riportato qui sopra è uno schema orientativo dei livelli di cortisolo, ma è chiaro che le condizioni di stress variano da persona a persona e possono far sì che tale curva presenti delle alterazioni. Sono proprio queste che vengono valutate per capire se e come è necessario intervenire.

Nel caso degli atleti professionisti, ad esempio, la curva dei livelli di cortisolo viene costruita facendo solitamente quattro prelievi al giorno per alcuni giorni consecutivi in modo da poter individuare per ognuno di essi uno schema di riferimento. Nel caso di coloro che possono essere impegnati in lunghe trasferte che possono

protrarsi nel tempo, come ad esempio quelle legate alle competizioni olimpiche, avere studiato in precedenza il tempo necessario affinché il profilo del cortisolo si normalizzi una volta assorbito lo stress del viaggio, del fuso orario, ecc, consente di pianificare al meglio le tabelle di allenamento ma anche il momento in cui effettuare il viaggio, così da arrivare al meglio della condizione fisica al momento della competizione.

Più in generale, quando si valutano i livelli di cortisolo di un paziente, si possono considerare dei valori di riferimento per due momenti particolari della giornata, che sono il risveglio e la metà del pomeriggio, tenendo ovviamente conto del fatto che una singola misurazione non può essere indicativa e che è comunque preferibile effettuare più misurazioni nello stesso momento della giornata per poter eventualmente evidenziare qualche difformità dallo schema fisiologico.

	8:00		16:00	
	ng/ml	µg/dl	ng/ml	µg/dl
Basso	< 50	< 5	< 30	< 3
Normale	50 - 250	5 - 25	30 - 130	3 - 13
Alto	> 250	> 25	> 130	> 13

Cosa accade se il cortisolo è troppo alto?

Una volta terminato lo stress che ne ha determinato l'aumento della produzione, il livello del cortisolo deve rientrare nella normalità ed affinché ciò avvenga esistono meccanismi di controllo come quelli già esposti.

Ma cosa succede se qualcosa in questo processo si inceppa?

Nei modelli animali è stato osservato che livelli elevati di cortisolo riducono l'attività delle cellule deputate alla formazione della matrice ossea (**osteoblasti**) e di quelle incaricate della sua degradazione (**osteoclasti**), interferendo dunque con il normale ricambio del tessuto osseo. La densità minerale ossea (BMD), infatti, risulta inferiore al normale, facilitando l'insorgenza di problemi di **osteoporosi**.

Abbiamo inoltre visto come il cortisolo vada ad aumentare i livelli di glicemia: se questa azione non è tenuta sotto controllo si possono sviluppare forme di **diabete**, così come possono essere sviluppati problemi di **sovrappeso** o **obesità**, poiché se da una parte viene promossa un'azione lipolitica, dall'altro viene fortemente stimolato l'appetito, che viene indirizzato verso alimenti a forte contenuto lipidico. Inoltre, se il cortisolo raggiunge concentrazioni sufficientemente elevate, viene favorito l'accumulo di grasso soprattutto in alcune regioni del corpo come la faccia o il tronco, cosa che nei casi più gravi può evolvere nella **Sindrome di Cushing**.

L'eccesso di cortisolo può portare a stati di **ipertensione** e di **ansia**, o addirittura di vera e propria **depressione**. Inoltre, occorre ricordare che anche il sistema immunitario risente di un livello troppo alto di cortisolo, venendone soppresso e lasciando la strada aperta a possibilità di infezioni soprattutto a carico delle vie respiratorie superiori (naso, bocca, faringe, laringe).

Infine, poiché nel nostro organismo esiste una fitta rete di equilibri che si influenzano a vicenda, è opportuno ricordare che il cortisolo svolge fisiologicamente un'azione inibitoria nei confronti di un altro importante ormone, il **testosterone**. Tuttavia, livelli troppo alti di cortisolo possono determinare una riduzione eccessiva di quelli del testosterone, causando **calo della libido**, problemi di **infertilità** ed andando anche ad aumentare il rischio di sviluppare forme di diabete ed obesità (controllate anche dal testosterone).

Fattori di rischio e metodi di indagine

Che cosa può portare ad avere livelli di cortisolo troppo alti?

Sicuramente il perdurare delle condizioni di stress di cui abbiamo parlato all'inizio concorre a modificare l'andamento fisiologico dei livelli di cortisolo.

Poiché questo viene prodotto a partire dal colesterolo, chiunque sia affetto da dislipidemie ed abbia, dunque, livelli alterati di colesterolo potrebbe mostrare, di riflesso, valori anormali di cortisolo. Ciò vale anche per la vitamina D, anch'essa derivata del colesterolo, che abbiamo visto avere un'azione di controllo sull'attività dell'enzima 11 β -HSD1: pertanto, livelli troppo alti di vitamina D possono portare ad una carenza di cortisolo, mentre una carenza di vitamina D (condizione estremamente frequente) può portare ad un eccesso di trasformazione del cortisone in cortisolo.

Per quanto abbiamo visto, dunque, il monitoraggio del cortisolo (ma anche di colesterolo e vitamina D) assume una grande importanza per tutelare la salute dell'organismo.

Ed è proprio per questo motivo che recentemente sono state affinate tecniche di analisi estremamente precise e minimamente invasive, che consentono di conoscere in pochi minuti il livello di cortisolo a partire da una sola goccia di sangue. Ciò permette anche di ripetere l'analisi nel corso della settimana con grande facilità e con il minimo disturbo, così da verificare l'andamento della curva di questo importante ormone ed eventualmente discutere con il proprio specialista di fiducia ogni discordanza con il modello fisiologico.

Bibliografia

1. Casella C., Taglietti V., Principi di Fisiologia Vol. 1 e 2 (1998).
2. Encyclopaedia Britannica (1998).