



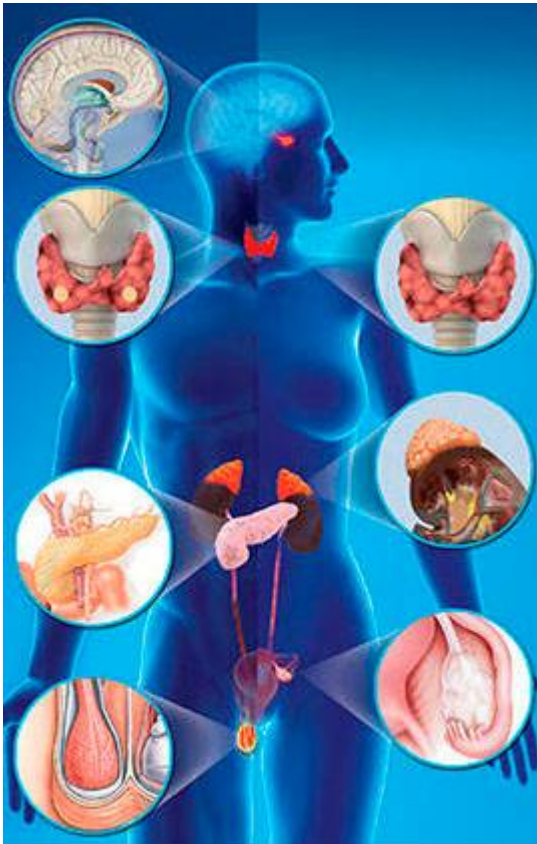
9. PATOLOGIA DEL SISTEMA ENDOCRINO

Con le sue ghiandole, il sistema endocrino coordina l'omeostasi metabolica fra i vari organi del corpo umano. Vari processi patologici a carico delle ghiandole possono alterare la normale attività del sistema endocrino, spesso determinando condizioni di iperfunzione e di ipofunzione ormonale.



Argomenti trattati. Ipofisi, tiroide, e ghiandola surrenale: patologie con iperfunzione e ipofunzione. Il diabete mellito: definizioni e diagnosi di iperglicemia; caratteristiche e patogenesi del diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2. Fisiopatologia e aspetti clinici del diabete.

caratteri generali delle patologie endocrine



Le patologie endocrine sono generalmente caratterizzate da aumentata o da ridotta produzione di un ormone, e dalle associate conseguenze metaboliche e cliniche.

- L'aumentata produzione di un ormone può essere causata dall'iperplasia della ghiandola che lo produce e/o da un processo tumorale.
- La ridotta produzione di un ormone può essere causata dalla distruzione della ghiandola che lo produce o da condizioni che sottraggono la ghiandola alla sua normale regolazione trofica.

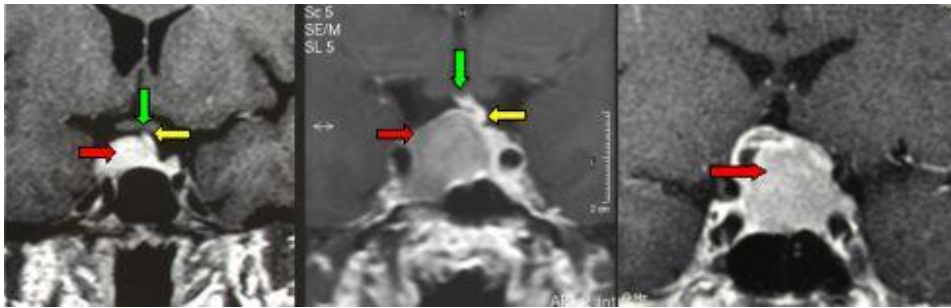
In aggiunta, una patologia endocrina può essere dovuta alla mancata risposta degli organi bersaglio all'azione di un ormone.

- Qualora la patologia endocrina sia dovuta a un processo tumorale (in qualche caso anche a processi infiammatori), in aggiunta alle alterazioni metaboliche e cliniche associate alla disfunzione ormonale, possono essere presenti segni e sintomi legati alla presenza di una massa che occupa spazio.

Ipofisi: ipopituitarismo e panipituitarismo

L'ipopituitarismo consegue a tumori ipofisari (nei bambini, craniofaringioma, e negli adulti adenoma non secernente). Il deficit ormonale ha conseguenze diverse in relazione al sesso e all'età.

La compressione di strutture nervose circostanti contribuisce al quadro clinico (cefalea, difetti visivi).



NMR (frontale) che mostra tre adenomi ipofisari (frecche rosse) di dimensioni crescenti. Si noti come l'aumento di grandezza comprime le strutture adiacenti del chiasma ottico (verde) e del peduncolo ipofisario (giallo).

quadro clinico ormonale

↓GH	deficit della crescita (infanzia); ridotta tolleranza allo sforzo (adulti).
↓FSH, LH	amenorrea e sterilità (femmine); diminuzione della libido e della fertilità (maschi).
↓TSH	Ipotiroidismo: astenia, intolleranza al freddo). ipocortisolemia (astenia, anoressia, calo ponderale, ridotta risposta allo stress, febbre, ipotensione).

Ipofisi, sindromi con iperfunzione ormonale

Condizioni in genere causate da un **adenoma secernente**, che interessa le cellule ipofisarie che producono GH o quelle che producono PRL.

adenoma ipofisario GH-secernente



Gigantismo. Consegue all'eccesso di GH prima della saldatura delle epifisi ossee (pubertà).

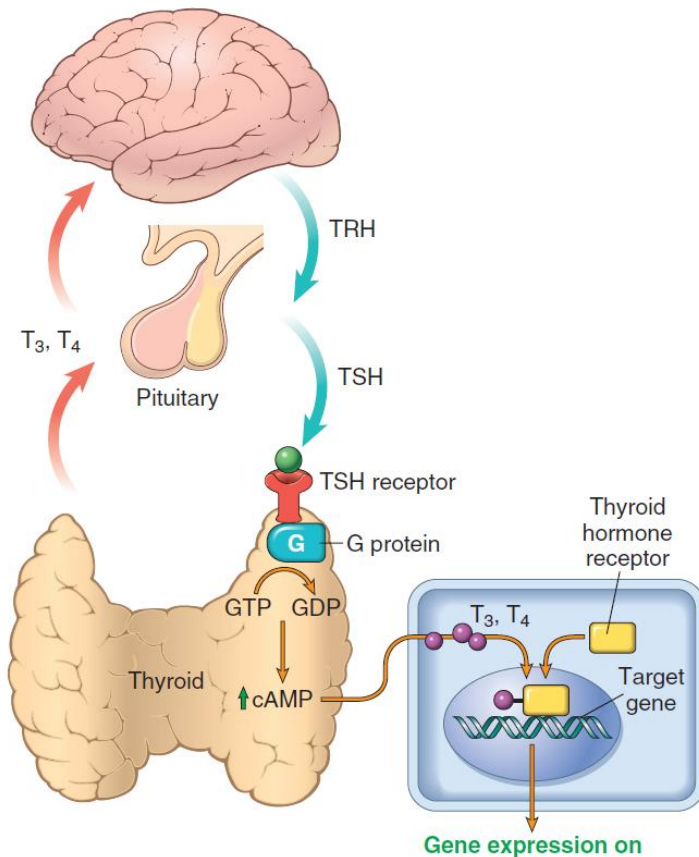


Acromegalia. Quando l'eccesso di GH si verifica nell'età adulta, l'accrescimento osseo non produce un allungamento lineare, ma un allargamento generalizzato delle ossa (e alterazioni cardiovascolari).

adenoma ipofisario PRL-secernente

- Nella donna, produce amenorrea (PRL inibisce il rilascio di GnRH), infertilità, e galattorrea.
- Nell'uomo, determina impotenza, perdita della libido, e infertilità.

Asse ipotalamo-ipofisi-tiroide, e meccanismo d'azione degli ormoni tiroidei (T3 e T4).

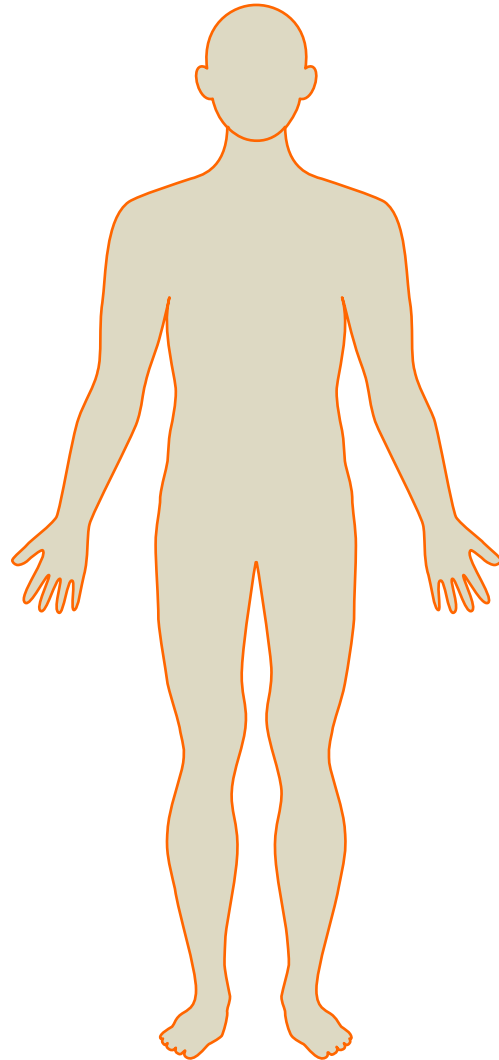


- La tiroide produce due principali ormoni, T3 (ormone attivo) e T4 (80%, convertito a T3 dalla deiodinasi nei tessuti target).
- La secrezione di T3 e T4 è controllata da fattori ipotalamo (TRH) – ipofisari (TSH): Bassi livelli di T3 e T4 stimolano il rilascio di TRH e di TSH, mentre alti livelli di T3 e T4 sopprimono la secrezione di TRH e TSH.
- TSH si lega al recettore sulle cellule epiteliali tiroidee, determinando attivazione di proteine G, e la sintesi cAMP-mediata di T3 e T4.
- Nei tessuti periferici, T3 e T4 interagiscono con il recettore dell'ormone tiroideo (THR), quindi formano un complesso che trasloca nel nucleo, e si lega ai “thyroid response elements” (TRE) sui geni bersaglio, attivandone la trascrizione.

Gli ormoni tiroidei hanno azione pressoché ubiquitaria: in sintesi, aumentano il metabolismo basale (*) e stimolano la sintesi proteica.

(*) quantità di energia per unità di tempo (Kcal/24 h) utilizzata per il mantenimento delle funzioni vitali a riposo.

L'azione degli ormoni tiroidei si esplica su tutti gli organi e tessuti



Cervello

- sviluppo perinatale
- aumento dell'ideazione
- accelerazione riflessi neuro-muscolari

Sistema cardiovascolare

- aumento della sintesi dei recettori β 1-adrenergici
- aumento della sensibilità agli effetti inotropo e cronotropo delle catecolamine

Sistema gastroenterico

- aumento della peristalsi
- aumento dell'assorbimento degli zuccheri

Sistema muscolo-scheletrico

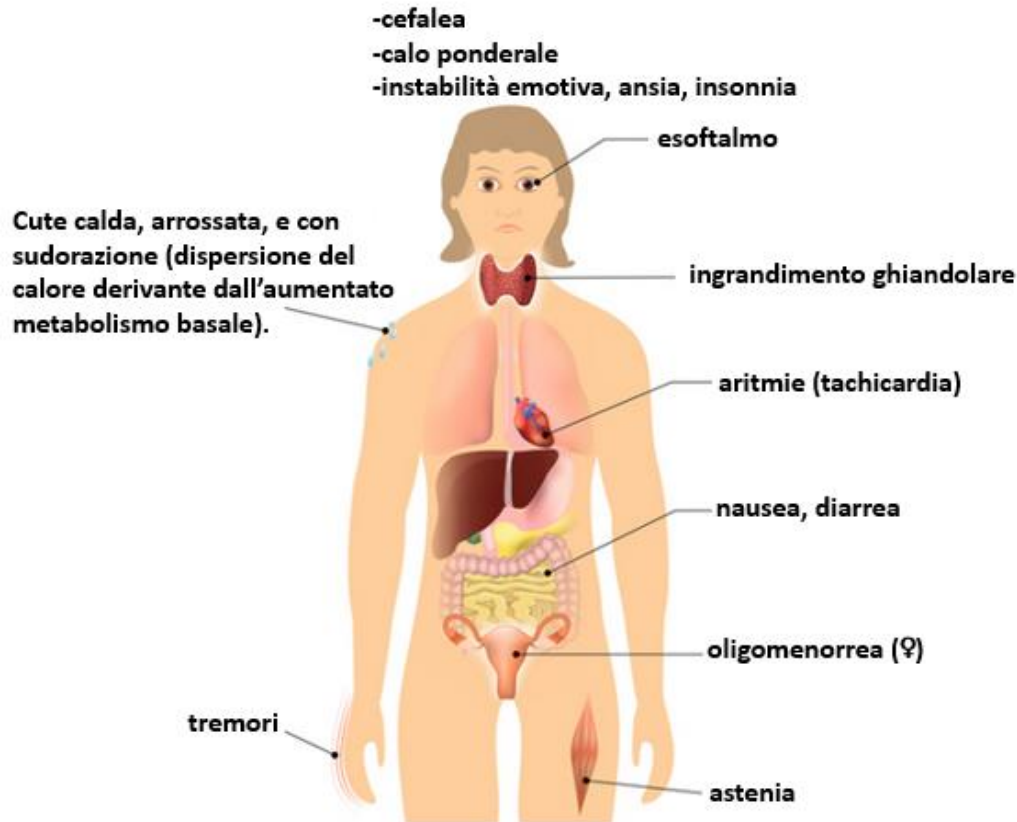
- anabolismo proteico
- crescita e maturazione dello scheletro
- omeostasi ossea

Le malattie della tiroide possono essere associate a lesioni occupanti spazio (gozzo tiroideo)

malattie con ipertiroidismo

Morbo di Graves. Malattia autoimmune con un meccanismo di ipersensibilità di tipo II (stimolazione recettoriale da autoanticorpi anti-TSHR, e ↑ sintesi di T3 e T4).

caratteristiche clinico-patologiche (m. di Graves)



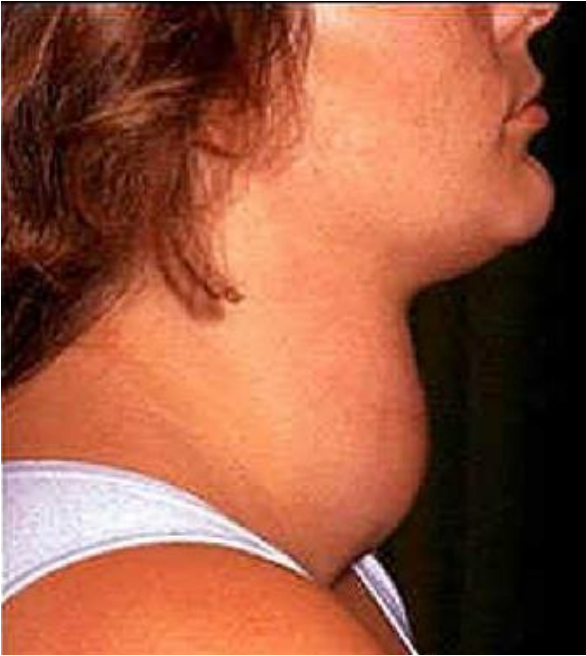
Altre condizioni, meno comuni, associate a ipertiroidismo sono il gozzo multinodulare ipersecernente, e l'adenoma ipersecernente.

malattie con ipotiroidismo

- **ipotiroidismo primario associato a gozzo:** causa più comune nel mondo, raro nei paesi ad alto reddito.
- **ipotiroidismo post-ablativo (tireoprivo):** conseguente a chirurgia o radioterapia nel trattamento di neoplasie o di ipertiroidismo; esposizione a radiazioni.
- **ipotiroidismo su base autoimmune:** tiroidite di Hashimoto (ipotiroidismo con gozzo in regioni con adeguato apporto di iodio; meccanismo di ipersensibilità di tipo IV).
- **ipotiroidismo da difetti congeniti del metabolismo tiroideo:**
 - **cretinismo endemico:** in aree geografiche di deficienza endemica di iodio nella dieta, il deficit materno rallenta lo sviluppo encefalico già durante la vita fetale.

NB: L'ipotiroidismo è quasi sempre primario (tireoprivo, oppure associato a gozzo); raramente è secondario (insufficienza ipofisaria), o terziario (insufficienza ipotalamica).

Ipotiroidismo primario associato a gozzo



- In genere a causa di un deficit alimentare di Iodio, si ha una riduzione della sintesi di ormoni tiroidei, e l'aumento compensatorio del TSH determina il **gozzo**, ovvero un aumento della massa della tiroide.
- Nella maggior parte dei casi, l'aumento della massa ghiandolare compensa il deficit (**gozzo eutiroidico**); se però il difetto di iodio è grave (cause genetiche, o carenza endemica), si determina un **gozzo ipotiroidico** (figura a sn).
- Nelle aree in cui l'apporto di iodio è sufficiente, la causa più comune di ipotiroidismo primario è la tiroidite di Hashimoto (patogenesi autoimmune, cellulo-mediata).

Aspetti clinici dell'ipotiroidismo

- La condizione generalmente insorge in modo lento, e così i sintomi associati: manifestazioni metaboliche (ad es. intolleranza al freddo), neurologiche e psichiatriche (perdita della memoria, depressione), gastrointestinali (stitichezza), cardiovascolari (bradicardia).
- Il gozzo può determinare difficoltà alla respirazione, alla deglutizione, nonché sintomi da compressione dei grandi vasi alla base del collo.

Pancreas endocrino e pancreas esocrino

cellule alfa (20%): *GLUCAGONE*

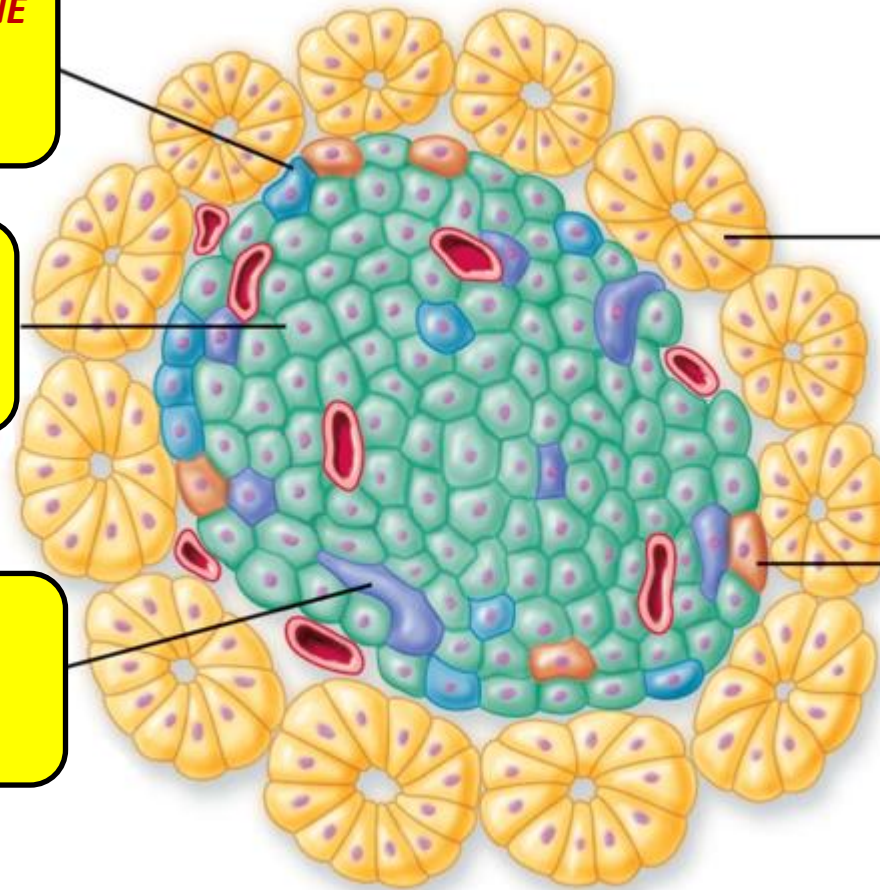
- ↑ glicemia
- ↑ glicogenolisi

cellule beta (68%): *INSULINA*

- ↓ glicemia
- regola uso del glucosio nei tessuti

cellule delta (20%): *SOMATOSTATINA*

- sopprime rilascio insulina
- sopprime rilascio glucagone



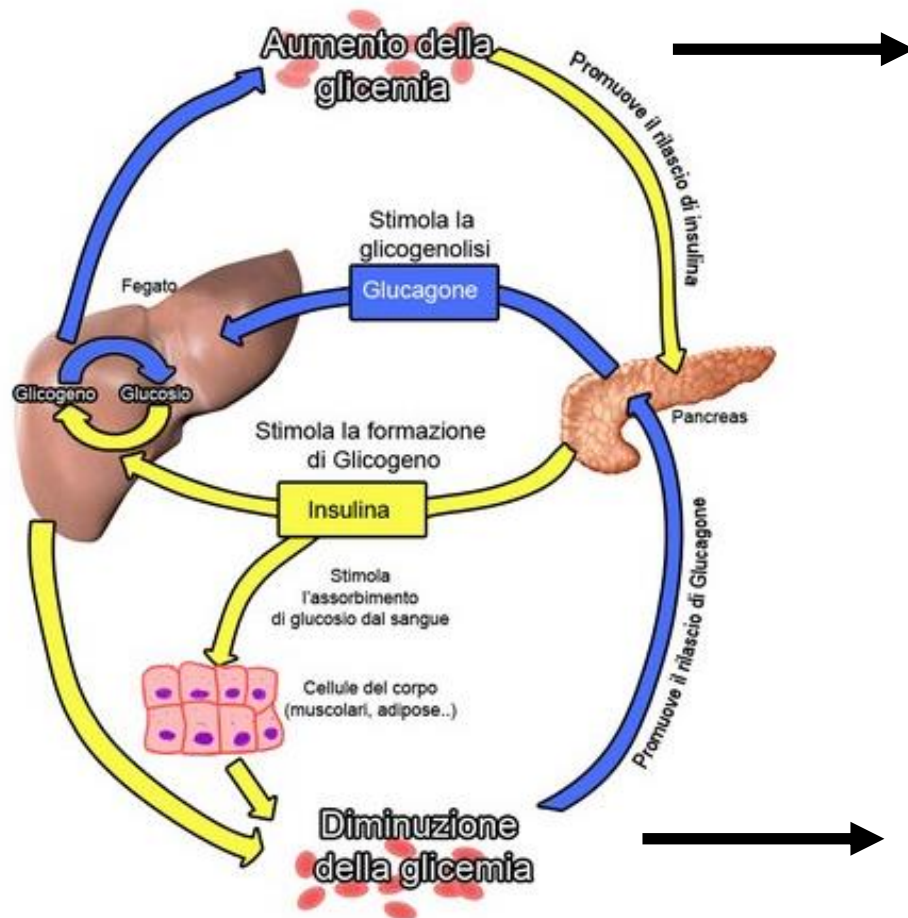
Pancreas esocrino

cellule Phi (2%): *PEPTIDE PANCREATICO*

- stimola la secrezione di enzimi gastrici e intestinali
- inibisce la motilità intestinale.

OMEOSTASI GLICEMICA

Il glucosio è un nutriente essenziale per tutte le cellule, derivando principalmente dall'alimentazione e, in minor misura, dalla gluconeogenesi. Il glucosio è disponibile nel sangue circolante in un intervallo di concentrazione (glicemia) che viene mantenuto relativamente costante nell'arco delle 24 h (70-120 mg/dL), per azione dell'insulina e del glucagone.



via gialla

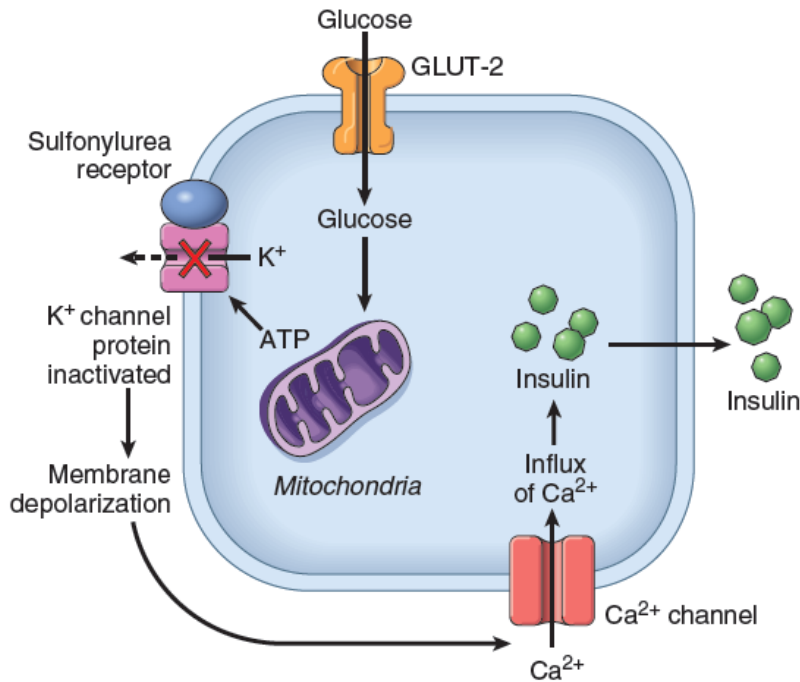
- Conseguente all'assunzione di alimenti, l'iperglicemia stimola la sintesi e il rilascio di insulina da parte delle cellule β
- L'insulina favorisce la captazione e l'utilizzazione periferica del glucosio; nel fegato, stimola la sintesi di glicogeno e sopprime la neoglucogenesi.

Nell'insieme, queste azioni prevengono la persistenza della condizione di iperglicemia.

via blu

- Lontano dai pasti, l'ipoglicemia promuove il rilascio di glucagone.
- Il glucagone stimola la glicogenolisi e la neoglucogenesi epatica, così evitando la persistenza di una condizione di ipoglicemia.

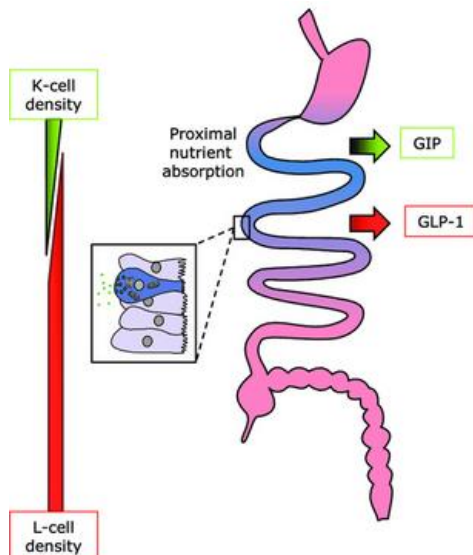
sintesi e secrezione dell'insulina da parte delle cellule β



- Lo stimolo più importante per la sintesi e il rilascio di insulina è lo stesso glucosio, trasportato da GLUT-2 (trasportatore insulino-indipendente).
- Il metabolismo ossidativo del glucosio genera ATP, il quale inibisce il canale del K ATP-sensibile (dimero recettore per sulfoniluree / canale del K).
- L'inibizione del canale determina un'onda di depolarizzazione della membrana e la conseguente attivazione di canali del Ca voltaggio-dipendenti, influsso di ioni Ca²⁺, e la reazione di degranulazione (esocitosi) con rilascio di insulina in circolo.
- Nel caso di persistenza dello stimolo secretorio, le cellule β sintetizzano insulina.

La risposta secretoria delle cellule β è influenzata dalle incretine GIP e GLP-1

A seguito dell'ingestione di alimenti, le incretine rilasciate da cellule enteroendocrine interagiscono con recettori GPCR delle cellule β , promuovendo la secrezione di insulina.



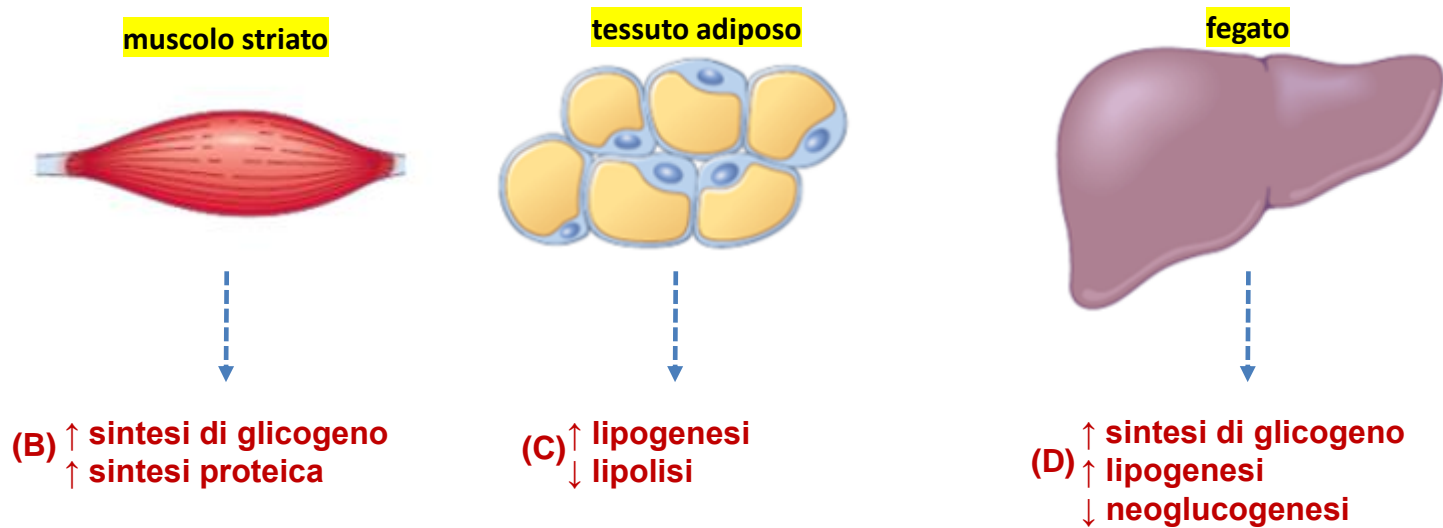
- **GIP** (glucose-dependent insulintropic polypeptide), **cellule K**, tenue prossimale.
- **GLP-1** (glucagon-like peptide-1), **cellule L**, ileo distale e colon.

La secrezione di GIP e GLP-1 è legata all'assunzione di alimenti, e determina:

- aumento della secrezione di insulina
 - riduzione secrezione di glucagone
 - rallentamento dello svuotamento gastrico (sensazione di sazietà).
- GIP e GLP-1 circolanti sono degradati dagli enzimi DPP (dipeptidyl peptidase)

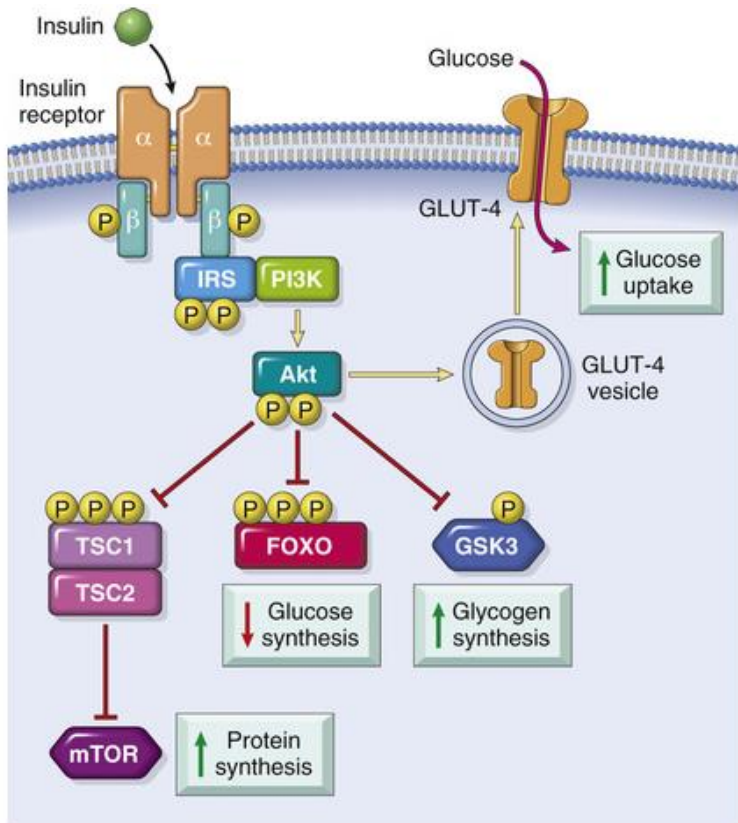
Azioni metaboliche operate dall'insulina (A-D) sui tessuti periferici (muscolo striato, tessuto adiposo, fegato)

(A) Aumento della captazione di glucosio. Di maggiore rilievo nel muscolo striato (cuore incluso), e in minor misura (10-20%) nel tessuto adiposo (altri tessuti, ad es. SNC captano glucosio in modo insulino-indipendente).



L'insulina è il più potente ormone anabolico noto e, per alcuni tipi cellulari, agisce da mitogeno.

Vie di segnalazione alla base delle azioni metaboliche dell'insulina (PI3K/Akt)



Il legame dell'insulina al recettore tetramericco avvia una cascata di eventi fosforilativi che coinvolgono le **proteine IRS** (insulin receptor substrate) e l'attivazione della **via PI3K/Akt**. A sua volta, la chinasi Akt:

- promuove la traslocazione di vescicole GLUT-4 sulla membrana plasmatica, così aumentando la captazione di glucosio.
- fosforila e inibisce la funzione del complesso TSC, così determinandosi il rilascio dell'inibizione sul complesso mTOR (*) e l'aumento della sintesi proteica.
- fosforila e inibisce la funzione del fattore trascrizionale FOXO, così inibendo la gluconeogenesi.
- fosforila e inibisce la chinasi GSK3, così aumentando la sintesi di glicogeno.

L'insulina inoltre favorisce lo spostamento di intermedi del TCA in direzione del citosol e a favore della lipogenesi.

(*) **mTOR è una chinasi che opera come regolatore centrale del metabolismo, ed è associata a due complessi distinti:**

- mTORC1: la cui attività è influenzata da insulina e fattori di crescita, nonché dalla concentrazione di nutrienti e di O₂, e dai livelli energetici.
- mTORC2: implicata nella regolazione del citoscheletro, e dell'omeostasi morte-sopravvivenza.

NB: in alcuni citotipi, l'insulina può attivare (via IRS1) la via MAPK (in aggiunta alla via PI3K/Akt), così stimolando la proliferazione cellulare.

Diabete mellito: gruppo di disordini metabolici caratterizzati da una condizione cronica di iperglicemia
(vn = 70-120 mg/dL)

diagnosi di diabete	diagnosi di prediabete (*)
<ul style="list-style-type: none">• glicemia (a digiuno) ≥ 126 mg/dL	<ul style="list-style-type: none">• glicemia (a digiuno) fra 100 e 125 mg/dL
<ul style="list-style-type: none">• glicemia ≥ 200 mg/dL due ore dopo un carico standard di glucosio (75 g)	<ul style="list-style-type: none">• glicemia fra 140 e 199 mg/dL due ore dopo un carico standard di glucosio (75 g)
<ul style="list-style-type: none">• livello relativo di emoglobina glicata $\geq 6.5\%$ (espresso anche come mmol/mol)	<ul style="list-style-type: none">• livello relativo di emoglobina glicata fra 5.7% e 6.4%
<ul style="list-style-type: none">• glicemia occasionale ≥ 200 mg/dL in pazienti con segni clinici di iperglicemia	(*) detto anche «diminuita tolleranza al glucosio».

Attenzione!

- *In tutte le circostanze sopra descritte (con l'eccezione dell'ultimo criterio di diagnosi di diabete), il test deve essere ripetuto in altra giornata ai fini della conferma diagnostica.*
- *Si consideri che, in varie condizioni di stress (ad es. infezioni gravi, traumi), si può riscontrare un'iperglicemia transitoria (dovuta all'azione delle catecolamine e/o del cortisolo, che favoriscono la gluconeogenesi) e quindi la diagnosi deve essere confermata dopo la risoluzione della condizione primaria.*



diabete mellito, classificazione

L'iperglicemia cronica è la caratteristica specifica del diabete, e questo viene classificato su base patogenetica, cioè sulla base del meccanismo responsabile dell'iperglicemia.

patogenesi dell'iperglicemia

Deficit assoluto di insulina, dovuto a distruzione su base autoimmune delle cellule β .



diabete mellito (forma clinica)

diabete mellito di tipo 1 (DM1)

- 5-10% di tutti i casi di diabete
- sottotipo più comune sotto i 20 anni

Combinazione eterogenea di due meccanismi: **(a) resistenza all'azione dell'insulina**, e **(b) inadeguata risposta secretoria delle cellule β all'iperglicemia** (deficit relativo di insulina).



diabete mellito di tipo 2 (DM2)

- 90-95% di tutti i casi di diabete
- diffusione raddoppiata negli ultimi 30 anni
- **L'obesità, presente nell'80% dei casi, è il più importante fattore di rischio.**



Attenzione!

*Anche se i meccanismi patogenetici dell'iperglicemia nel DM1 e DM2 sono diversi, **in entrambi i casi l'iperglicemia persistente determina complicazioni a lungo termine a carico di reni, occhi, nervi e vasi.** Tali complicazioni hanno la responsabilità maggiore della morbilità e mortalità associate alla malattia (in USA, ad esempio, il diabete è la principale causa di malattia renale cronica, di cecità ad esordio in età adulta, e di amputazioni non traumatiche degli arti inferiori).*

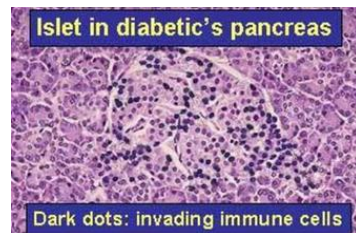
Diabete mellito di tipo 1

Malattia autoimmune, cronica e progressiva, forma prevalente <20 anni. Noto in passato come **diabete giovanile**, o **diabete insulino-dipendente** (denominazioni abbandonate).

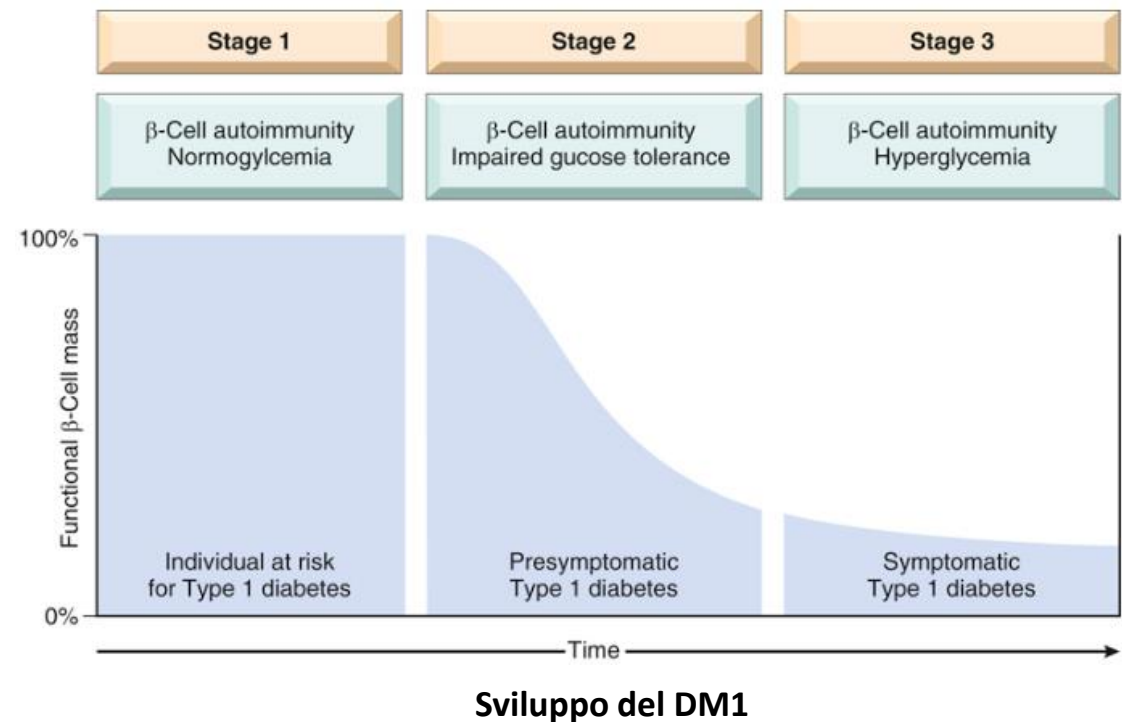
Fattori di rischio del DM1

- **Rischio genetico.** Associato a polimorfismi in geni che regolano la risposta innata e adattativa, la funzione delle cellule β , e l'apoptosi (più di 50 geni ad oggi individuati). Tali polimorfismi influenzano l'insorgenza e la progressione della malattia.
- **Rischio ambientale.** Rischio aumentato in: parto cesareo, basso peso alla nascita, infezioni virali (mimetismo molecolare), deficit di vit. D. Ruolo protettivo dell'allattamento al seno.

Quadro patologico, patogenesi e sviluppo del DM tipo 1



- **Insulite su base autoimmunitaria:** testimoniata inizialmente dalla comparsa di auto-anticorpi diretti contro più antigeni delle cellule β .
- La perdita delle cellule β è lobulare e asincrona: presenza contemporanea di isole normali, di isole infiltrate da cellule T, e di isole in cui le cellule β sono tutte distrutte. Il quadro testimonia l'eterogeneità dello sviluppo temporale e dell'intensità della risposta autoimmunitaria.
- Le cellule β muoiono con più meccanismi cellulo-mediati (apoptosi indotta da cellule TCD8+, e azione di citochine che sovra-regolano l'apoptosi).
- L'esordio clinico è spesso improvviso, e corrisponde alla distruzione di >90% delle cellule β .



Diabete mellito di tipo 2

Iperglicemia dovuta a una combinazione insulino-resistenza e deficit secretorio sulla base di fattori genetici ed ambientali.

Fattori di rischio del DM2

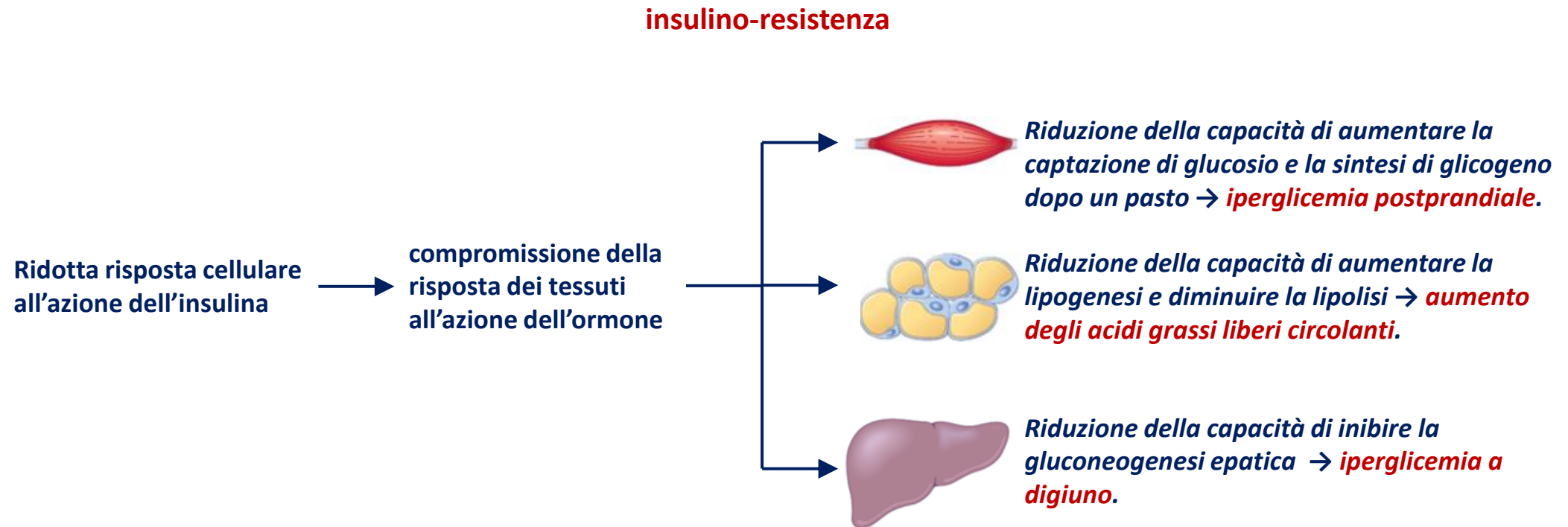
- **Rischio genetico.** Associato a polimorfismi in geni che regolano la secrezione di insulina.
- **Rischio ambientale.** Il più importante fattore di rischio è l'**obesità** (un altro fattore di rischio è la sedentarietà).

▪ **insulino-resistenza:** ridotta capacità di risposta cellulare all'insulina.

▪ **disfunzione delle cellule β :** le cellule β non riescono a produrre insulina in quantità adeguata a rispondere all'iperglicemia.

Il contributo relativo dei due meccanismi è variabile: in alcuni casi può prevalere l'insulino-resistenza, in altri la disfunzione delle cellule β .

Col progredire della malattia la secrezione di insulina progressivamente declina verso l'insufficienza secretoria.

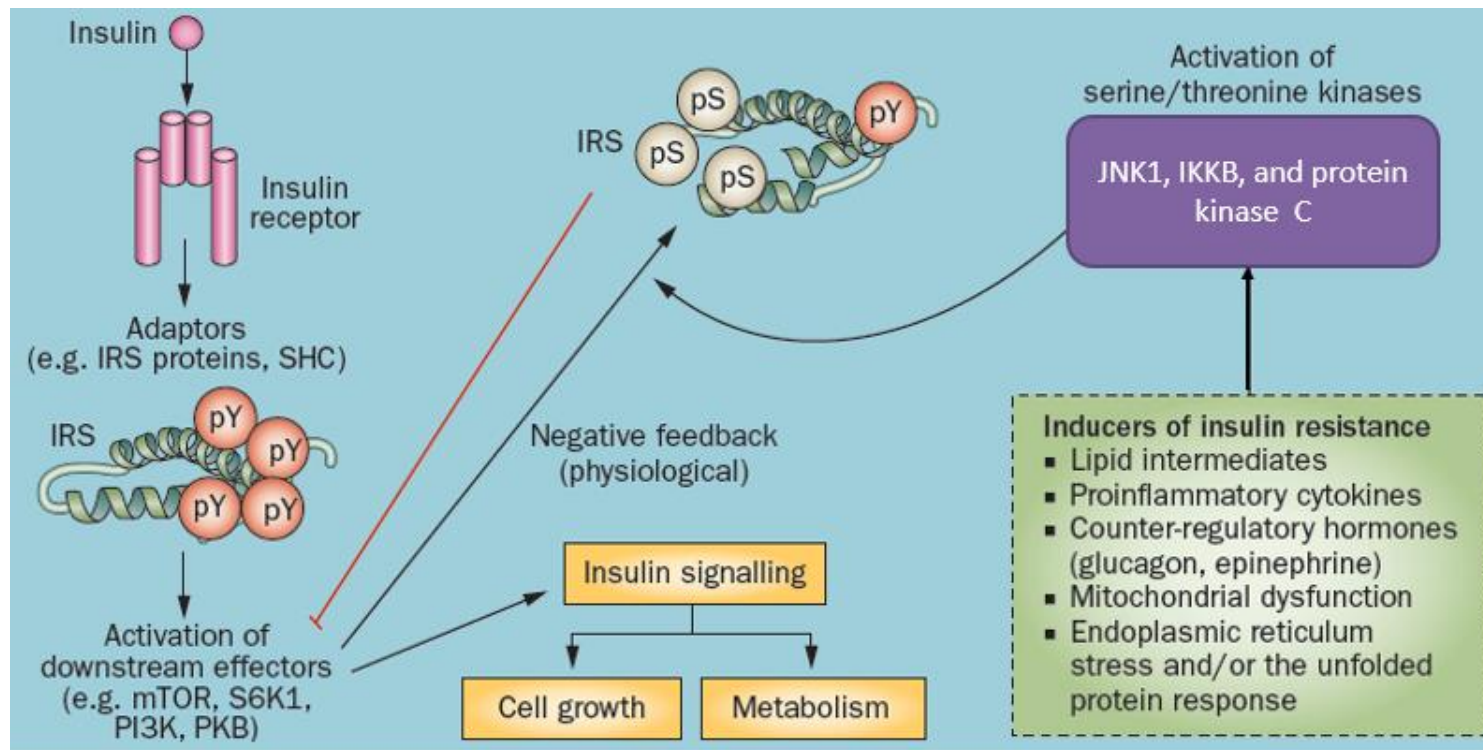


Meccanismi patogenetici dell'insulino-resistenza

- **difetti pre-recettoriali** (anomalie della molecola dell'insulina)
- **difetti recettoriali** (mutazioni geniche)
- **difetti post-recettoriali** (anomalie del signaling intracellulare dell'insulina).

Insulino-resistenza (difetti post-recettoriali)

(interferenza con normali meccanismi di feedback negativo operanti nella via di segnalazione dell'insulina)



IRS (insulin receptor substrate). **SHC** (SHC-transforming protein 1), **pY** (phosphotyrosine), **pS** (phosphoserine).

L'insulino-resistenza è spesso riscontrata in pazienti affetti da obesità, DM2, steatoepatite non alcolica (NASH), e malattie cardiovascolari. Diversi possibili meccanismi possono determinare insulino-resistenza: ad es. la riduzione dell'attività di effettori a valle di IRS (PI3K), e/o l'aumentata fosforilazione di proteine IRS da parte di ser/threo kinasi come JNK, IKKB, e PKC. Si noti come queste ultime possano essere indotte in varie condizioni quali alterazioni del metabolismo lipidico, citochine infiammatorie, disfunzione mitocondriale, etc. (riquadro verde).

insulino-resistenza e obesità

L'insulino-resistenza è strettamente associata all'obesità.



- **Obesità (in particolare addominale)**
- **Iperensione**
- **Iperlipidemia**
- **Insulino-resistenza (o alterata glicemia a digiuno)**

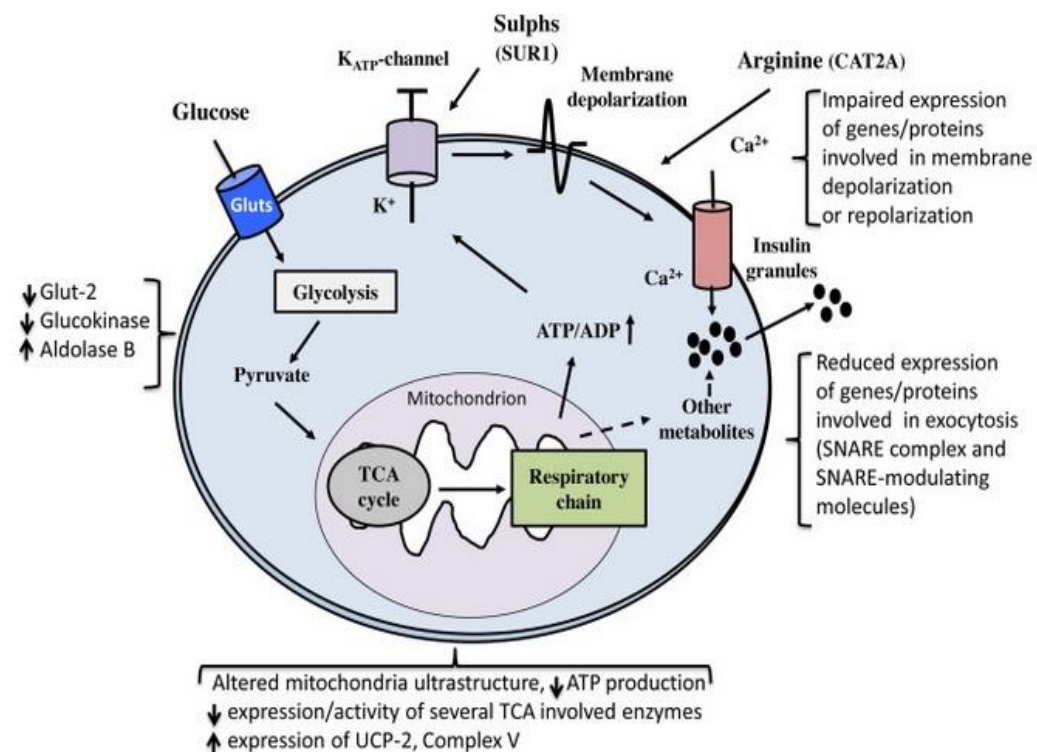
Costituiscono nell'insieme la **sindrome metabolica**, una condizione molto comune (>40% dei soggetti >50enni, USA).

Meccanismi patogenetici che legano l'obesità all'insulino-resistenza

- **TNF, IL6.** L'obesità (soprattutto addominale) è associata ad una condizione di infiammazione cronica (eccesso di nutrienti → ipertrofia adipocitaria → disfunzione adipocitaria → infiammazione cronica → citochine pro-infiammatorie): TNF α e IL6, prodotte dai M \emptyset del tessuto adiposo interferiscono con il signaling post-recettoriale dell'insulina.
- **Adiponectina.** Nell'obesità, la disfunzione adipocitaria è associata ad alterazione delle adipochine prodotte dal tessuto: in particolare, si riducono i livelli di adiponectina (che ha proprietà anti-infiammatorie e di sensibilizzazione all'insulina).
- **FAA.** Nell'obesità, l'aumento di FFA circolanti interferisce con la via di segnalazione insulinica a livello del muscolo e del fegato. Si consideri inoltre che l'accumulo di lipidi nelle isole pancreatiche può compromettere la secrezione di insulina.

disfunzione delle cellule β (meccanismi)

Più alterazioni verosimilmente combinate, sia qualitative (funzionali) sia quantitative delle cellule β sono alla base del difetto secretorio (con deficit relativo di insulina) caratteristico del DM2.

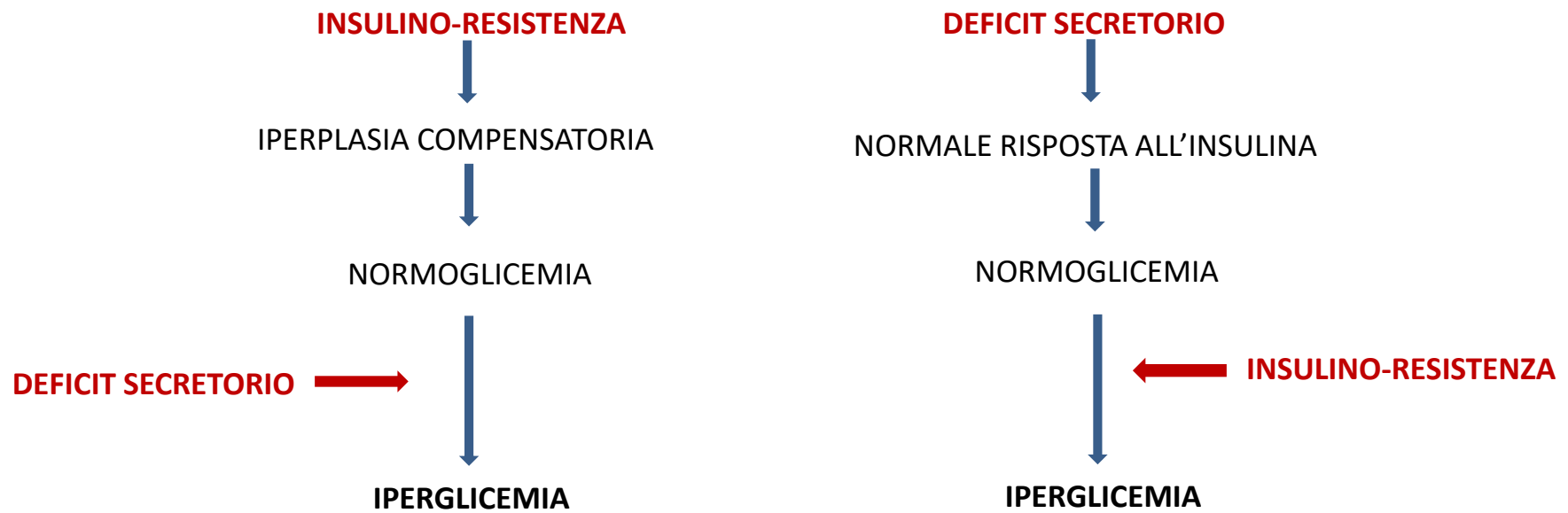


Marchetti et al. Seminars in Cell & Developmental Biology 103, 83, 2020.

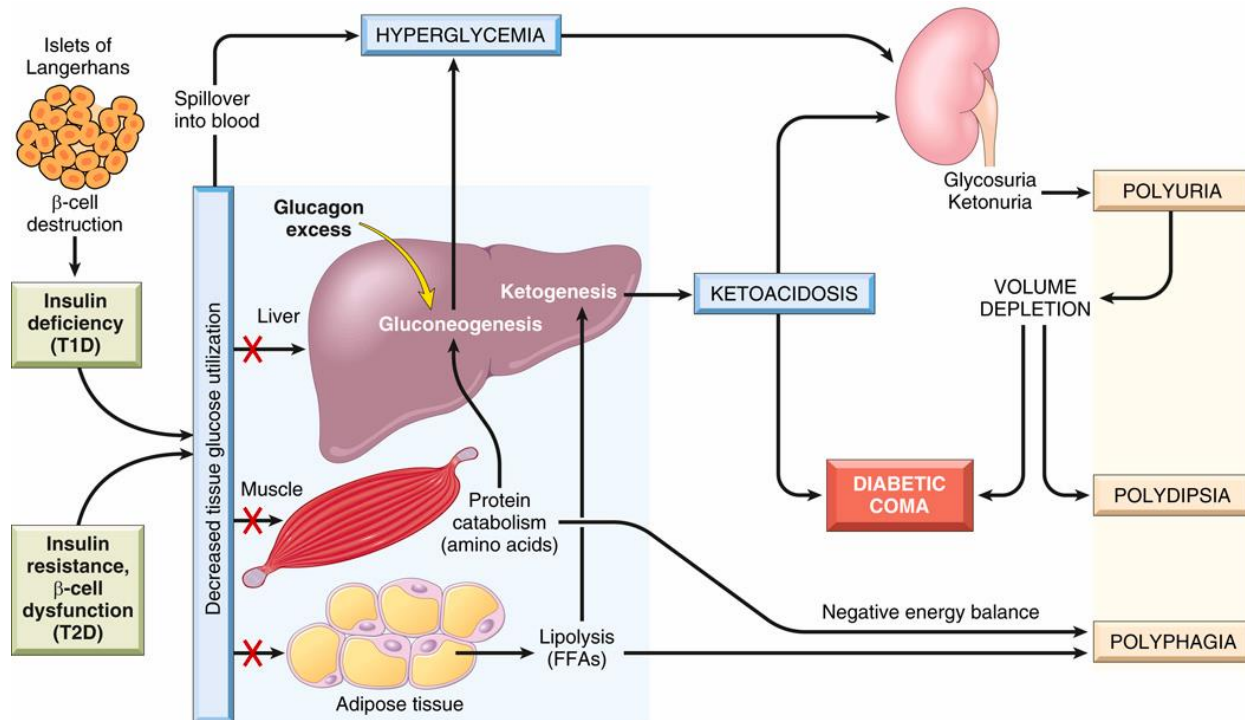
Gli stimoli secretivi operano in vari siti delle cellule β . Il glucosio (via glicolisi, TCA, ATP) innesca i processi cellulari che portano all'esocitosi. Le sulfaniluree, legandosi ai canali K_{ATP} ne determinano la chiusura con conseguente depolarizzazione di membrana. L'arginina (via trasportatore CAT2A) determina un eccesso di cariche positive, e depolarizzazione della membrana.

- **Riduzione della capacità di rispondere agli stimoli di rilascio.** Riduzione dell'espressione di GLUTs e della glucokinasi → ridotta secrezione di insulina in risposta al glucosio.
- **Compromissione della funzione mitocondriale**
- **Sottoregolazione di componenti dei canali K_{ATP}** (modelli murini)
- **Compromissione della funzione di esocitosi**
- **Alterazioni della sintesi di insulina.** Aumento della secrezione di pro-insulina intatta (marker di rischio di DM2).
- **Riduzione della massa delle cellule β .** Nel DM2, la massa delle cellule β può ridursi fino al 60% (effetto dell'amiloidosi e dell'infiammazione). NB: tale riduzione, da sola, non è sufficiente a spiegare l'iperglicemia.
- **Amiloidosi.** Accumulo di IAPP (islet amyloid polypeptide), prodotto dalle cellule β , contribuisce al difetto secretorio.
- **Eccesso di FFA.** L'eccesso di FFA circolanti determina secrezione di citochine pro-infiammatorie da parte delle cellule β , reclutamento di cellule dell'infiammazione nelle isole di Langherans, e determinazione di una condizione di infiammazione che contribuisce alla disfunzione e al danno delle cellule β .
- **Ridotta secrezione di incretine.** Perdita dello stimolo secretorio rappresentato dalle incretine.

DM2: modelli di progressione della malattia



alterazioni metaboliche e manifestazioni cliniche del diabete



glicosuria

perdita di glucosio nell'urina per superamento della soglia renale

poliuria

il glucosio è osmoticamente attivo

polidipsia

la perdita di liquidi attiva il centro della sete

polifagia

l'aumento della lipolisi e del catabolismo proteico aumentano la fame

acidosi metabolica

la riduzione di insulina e l'aumento relativo di glucagone determinano una maggiore mobilizzazione di proteine e lipidi, con conseguente negativizzazione del bilancio azotato e aumento dei corpi chetonici circolanti (acidosi metabolica). NB: il deficit assoluto di insulina (più comune nel DM1) può condurre ad uno stato catabolico che culmina nella chetoacidosi e nell'ipovolemia; la compromissione del SNC può condurre al coma e avere esito fatale in assenza di trattamento.

iperpnea

aumento della ventilazione, eventualmente correlato all'acidosi.

aspetti clinici del diabete

Diabete di tipo 1

- La distruzione immuno-mediata delle cellule beta è graduale, ma il passaggio dalla condizione preclinica ad una forma conclamata può essere brusco. Spesso, in concomitanza a un evento che determina un'aumentata richiesta di insulina (ad es. una malattia infettiva), si osservano:
 - poliuria
 - polidipsia
 - polifagia
 - chetoacidosi diabetica (nei casi più severi)

Diabete di tipo 2

- Tipicamente, la diagnosi è effettuata in occasione di esami di routine in pazienti asintomatici (test di tolleranza al glucosio per via orale).
- Altrimenti, le alterazioni metaboliche producono più frequentemente la **sindrome iperosmolare-iperosmotica**: Iperglicemia marcata (600-1200 mg/dL) con accentuazione della diuresi osmotica, con conseguente iperosmolarità plasmatica. Se l'assunzione di liquidi è inadeguata, si determinano disidratazione e alterazioni della coscienza (mortalità fino al 40%). Fattori scatenanti: mancata aderenza alla terapia per il diabete, assunzione di steroidi e di diuretici, infezioni acute.

- Diabete tipo 1 e tipo 2**
- **Ipoglicemia**: complicazione più comune nei pazienti trattati con insulina (salto di un pasto, eccessivo esercizio fisico, eccessiva somministrazione di insulina): si manifesta con instabilità posturale, confusione, sudorazione, tachicardia, e può arrivare a produrre perdita di coscienza e danni neurologici permanenti.

COMPLICAZIONI A LUNGO TERMINE DEL DIABETE (principali cause di morbidità e mortalità associate alla malattia).

Patogenesi, quadri patologici e conseguenze cliniche

iperglicemia cronica



vasculopatia diabetica



arterie muscolari di grande e medio calibro
-accelerazione del processo aterosclerotico.



- Cardiopatia ischemica
- Ictus e altre patologie cerebro-vascolari
- Ischemia arti inferiori

microangiopatia diabetica

-Diffuso ispessimento ialino (collagene IV) delle membrane basali, maggiormente evidente a livello cutaneo, muscolare, retinico, e glomerulare (presente anche in strutture non vascolari) con aumentata permeabilità alle proteine plasmatiche.



- Nefropatia diabetica
 - glomerulopatia, proliferazione e sclerosi mesangiale → sindrome nefrosica
 - aterosclerosi e arterioloclerosi → ischemia
 - Pielonefrite
- Retinopatia diabetica: disturbi visivi, fino alla cecità
- Neuropatia diabetica: generalmente interessa le estremità inferiori, con disturbi prevalentemente sensoriali (dovuti anche a danno assonale diretto).

Complicazioni a lungo termine del diabete: meccanismi molecolari

Vari meccanismi concorrono a determinare gli effetti deleteri dell'iperglicemia persistente (glucotossicità)

(1) ↑formazione di AGE (Advanced glycation end products).

Gli AGE derivano da reazioni non enzimatiche fra metaboliti intracellulari del glucosio (ad es. glicosiale) e gruppi amminici di proteine.

Riconosciuti da specifici recettori cellulari (RAGE) di MØ, cellule T, EC e cellule muscolari lisce, gli AGE inducono:

- rilascio di citochine e fattori di crescita (fra cui VEGF, implicato nella retinopatia diabetica) → deposizione ECM, ispessimento MB
- nelle EC: produzione di ROS, e disfunzione (vedi)
- nelle cellule muscolari lisce: attivazione e proliferazione, deposizione di ECM.

Inoltre,

-l'interazione AGE-proteine della BM modifica le interazioni EC-BM → fuoriuscita di fluido e proteine.

l'interazione AGE-ECM → formazione di strutture che intrappolano proteine plasmatiche o interstiziali (ad es.

l'intrappolamento di LDL nell'intima accelera l'aterogenesi).

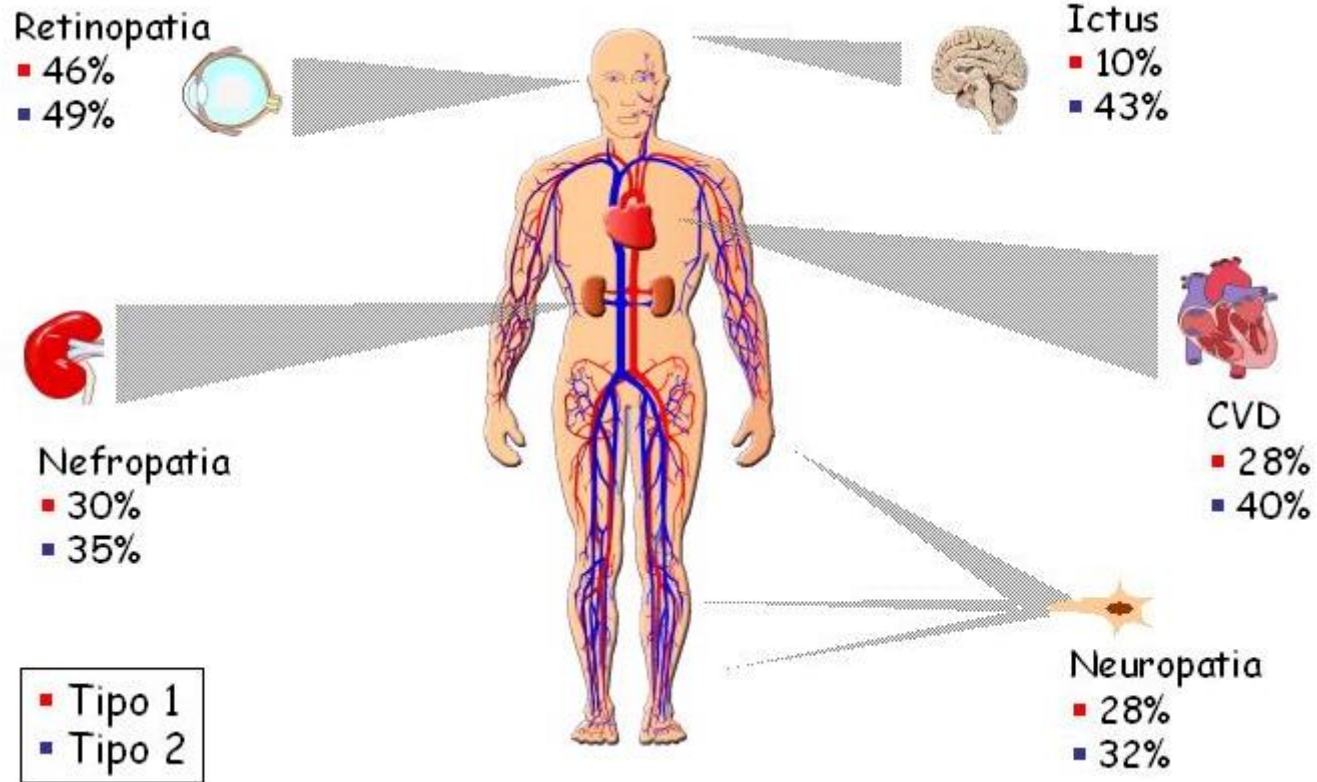
2) attivazione di PKC (protein kinase C), e attivazione endoteliale.

L'iperglicemia intracellulare può stimolare la sintesi ex novo di DAG, che a sua volta determina l'attivazione di PKC (via di segnalazione utilizzata nell'attivazione endoteliale ai fini della produzione di VEGF).

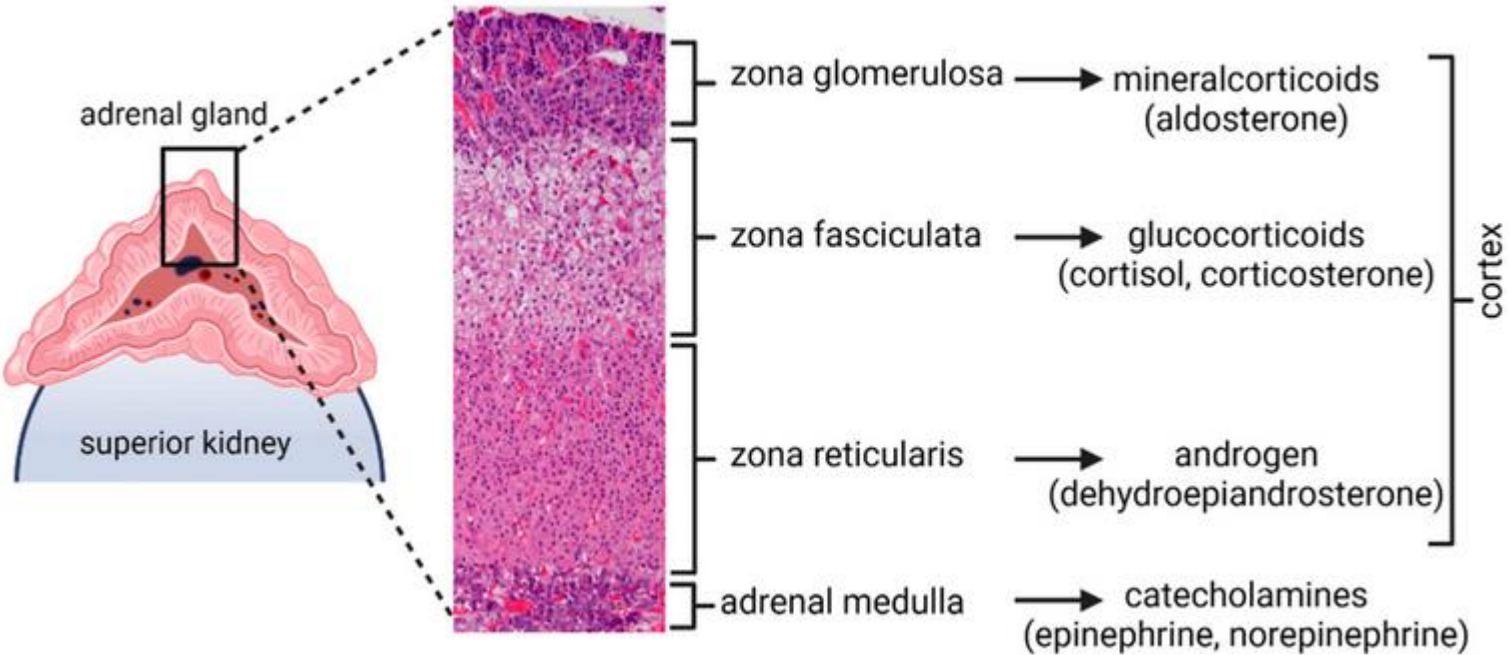
(3) alterazioni di vie metaboliche (polioli e stress ossidativo).

Nei tessuti che non richiedono insulina per la captazione di glucosio (sistema nervoso, reni, vasi sanguigni), il glucosio intracellulare in eccesso può essere metabolizzato a sorbitolo e quindi a fruttosio, usando NADPH come cofattore. Di conseguenza, il NADPH viene sottratto al processo di rigenerazione del glutatione, e si determina una condizione di stress ossidativo.

Le complicazioni a lungo termine del diabete

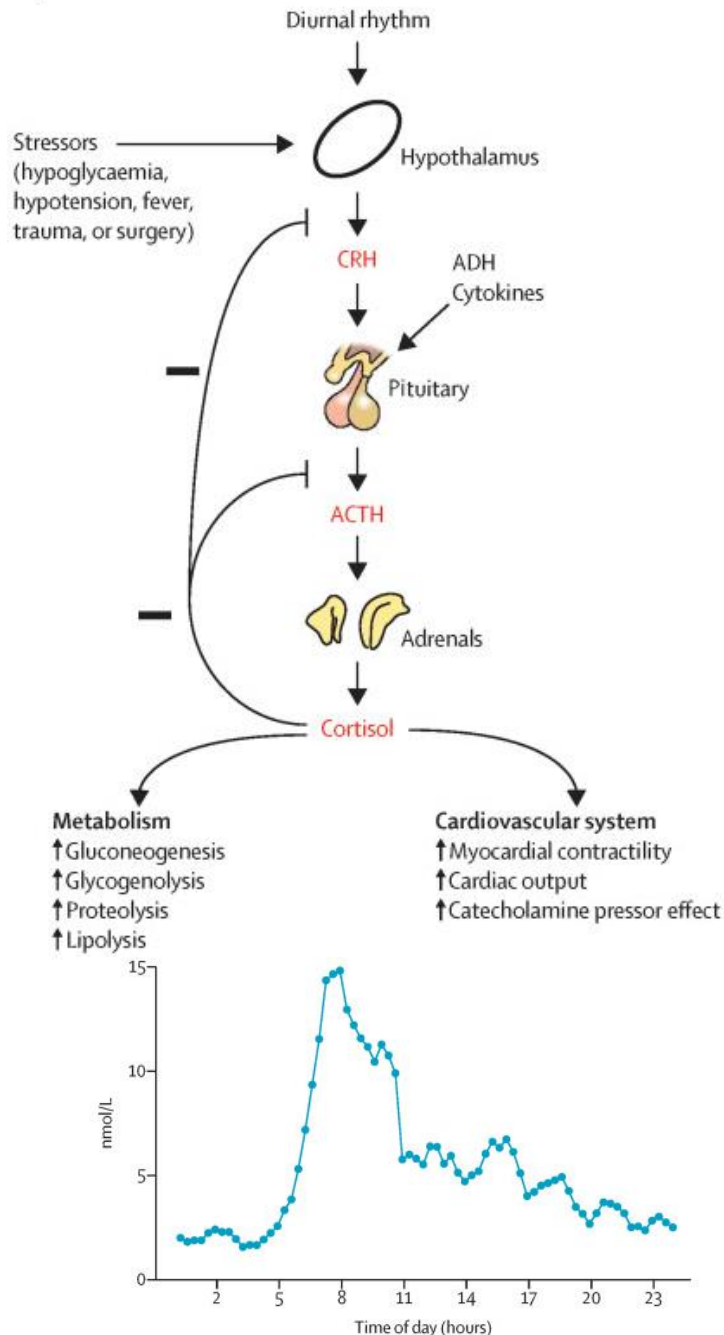


Ghiandole surrenali



Azioni biologiche degli ormoni corticosurrenalici (cortisolo)

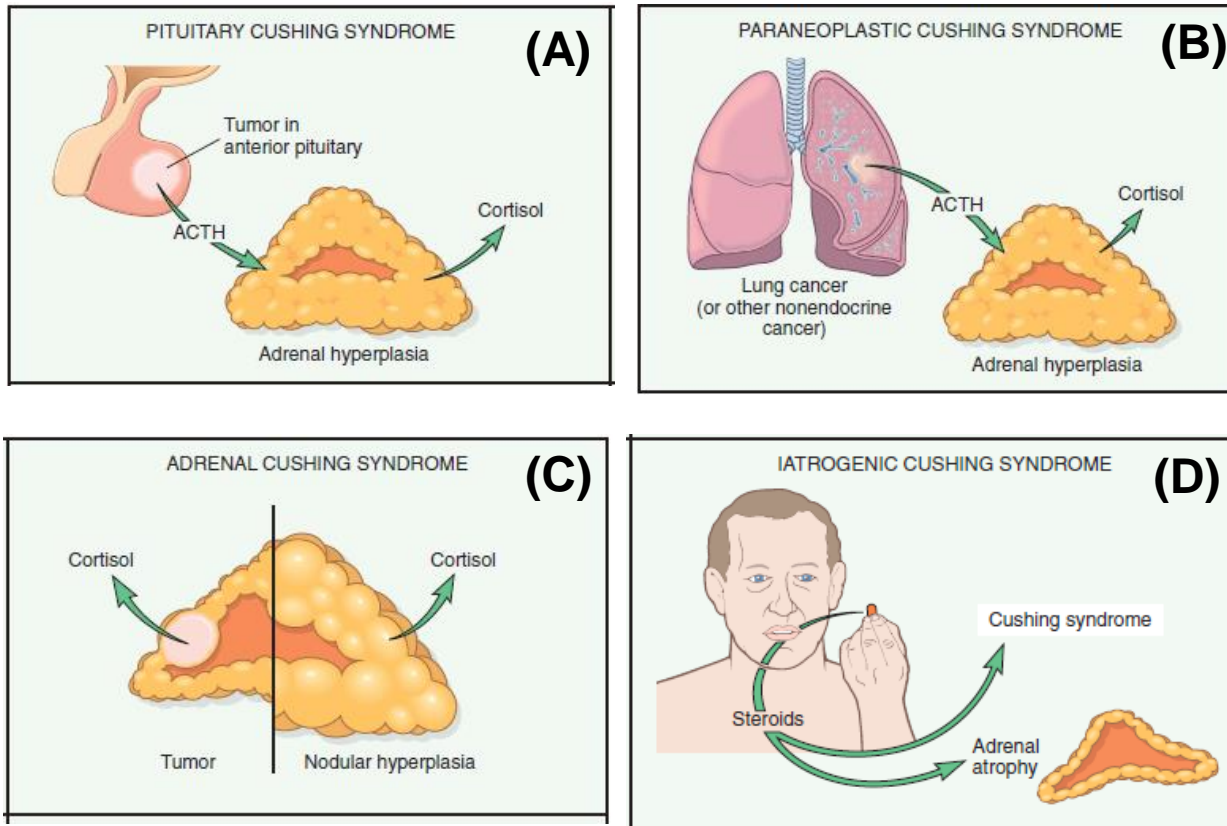
Regulation of cortisol secretion



Circadian and pulsatile variation in free cortisol concentration in microdialysate obtained from subcutaneous tissue in a healthy individual ([https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)001367/fulltext?dgcid=raven_jbs_etoc_email](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)001367/fulltext?dgcid=raven_jbs_etoc_email)).

- Il cortisolo è un **ormone controinsulare** con effetti catabolici simili a quelli del glucagone:
 - stimola la **gluconeogenesi epatica**, e aumenta la glicemia
 - stimola la **proteolisi** (produzione di aminoacidi necessari alla gluconeogenesi)
 - sulla **lipolisi**, favorisce l'azione lipolitica di GH e catecolamine.
- ↓
- In generale, **i glucocorticoidi liberano risorse energetiche a spese del patrimonio proteico e lipidico** (determinando osteoporosi e dimagrimento degli arti), e le rendono disponibili a livello del fegato.
 - Tale azione è resa necessaria in condizioni di aumentata richiesta energetica (come infezioni, e traumi).
- Inoltre, i glucocorticoidi determinano:**
- riduzione della permeabilità vascolare
 - aumento della sensibilità della muscolatura liscia vascolare ai vasocostrittori (sostenimento della pressione arteriosa)
 - aumento del numero dei neutrofili circolanti
 - riduzione degli eosinofili e dei linfociti T (ad alte dosi, i glucocorticoidi inibiscono la risposta immune cellulo-mediata).

Iperfunzione corticosurrenalica e ipercortisolemia: sindrome di Cushing



cause di ipercortisolemia

▪ ACTH-dipendenti

- (A) Adenoma ipofisario ACTH-secernente (morbo di Cushing)
- (B) Tumore maligno non ipofisario ACTH-secernente.

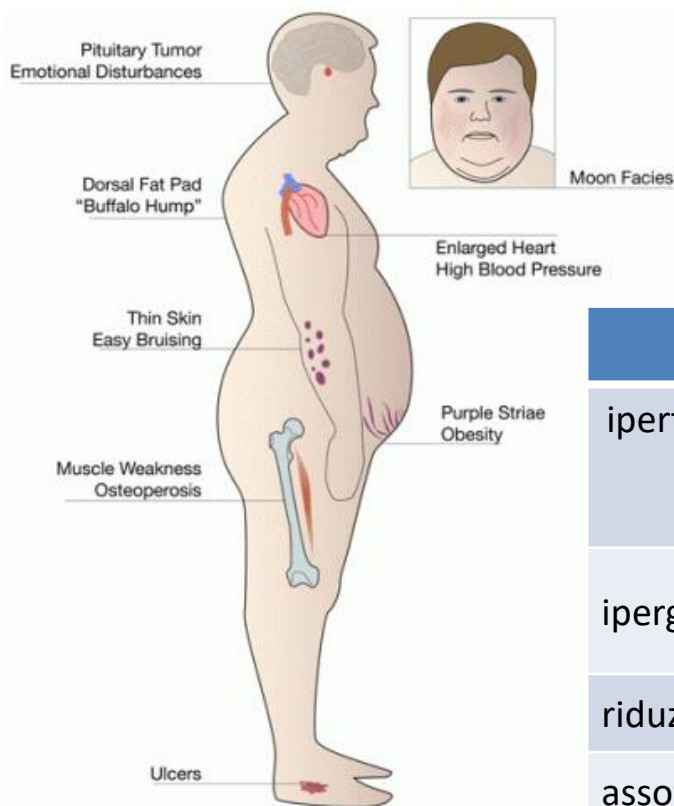
NB: si associano a iperplasia surrenalica

▪ ACTH-indipendenti

- (C) Adenoma/iperplasia nodulare
- (D) Somministrazione di corticosteroidi

NB: (D) si associa ad atrofia surrenalica

sindrome di Cushing: quadro clinico



segni/sintomi	patogenesi
ipertensione	-effetti mineralcorticoidi del cortisolo -attivazione del sistema renina-angiotensina -aumentata sensibilità a stimoli vasopressori
iperglicemia, glicosuria e polidipsia	stimolazione della gluconeogenesi e inibizione della captazione cellulare del glucosio.
riduzione della massa muscolare	atrofia delle fibre muscolari a contrazione rapida
assottigliamento della cute (strie cutanee), tendenza alle ecchimosi, osteoporosi.	L'aumento del catabolismo proteico determina deplezione del collagene, e riassorbimento osseo.
suscettibilità alle infezioni	immunosoppressione
aumento di peso (obesità localizzata al tronco, regione cervicale, e viso).	-stimolazione della differenziazione adipocitaria e dell'adipogenesi.

Insufficienza corticosurrenalica (insufficienza corticosurrenalica primitiva, morbo di Addison)

cause e patogenesi

distruzione della ghiandola (almeno il 90%) per

- autoimmunità
- infezione (tubercolosi, funghi)
- neoplasia



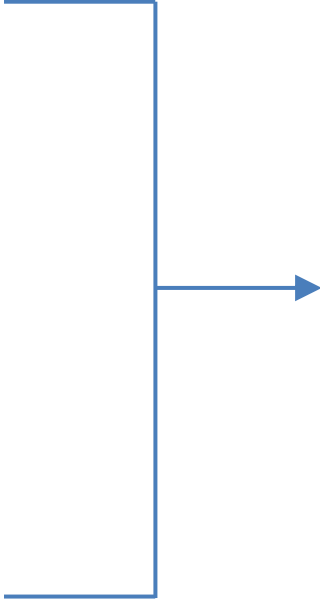
quadro clinico

- astenia
- ipotensione arteriosa
- iperpigmentazione della cute e delle mucose (azione dell'ACTH prodotto in eccesso, in assenza del feedback negativo del cortisolo).

Azioni biologiche degli ormoni corticosurrenali (aldosterone)

- Mineralcorticoidi**
- L'aldosterone agisce a livello del tubulo contorto distale, e determina un aumento del riassorbimento di Na (e H₂O) e dell'escrezione di K e H
 - l'effetto complessivo è di aumento della volemia e del liquido extracellulare, per cui l'aldosterone **partecipa alla regolazione del volume dei liquidi e della pressione arteriosa.**

Ipersecrezione di mineralcorticoidi (iperaldosteronismo)

- **Iperaldosteronismo primitivo** (sindrome di Conn)
 - causato da tumori (benigni e non) della corteccia surrenalica
 - **Iperaldosteronismo secondario**
 - causato da ipersecrezione di renina, a sua volta legata a ipovolemia e ridotta perfusione renale.
- 
- The diagram consists of a blue bracket on the left side, grouping the two types of hyperaldosteronism. A horizontal arrow points from the center of this bracket to the right, where the clinical consequences are listed.
- **Iperensione**, legata all'eccessivo riassorbimento renale di Na e H₂O, con espansione della volemia
 - **Ipotassiemia**, dovuta all'aumentata escrezione renale di K, con debolezza muscolare e disturbi della conduzione cardiaca.

Azioni biologiche degli ormoni della midollare del surrene

Catecolamine (adrenalina),
e reazione di allarme

Le catecolamine surrenaliche stimolano recettori specifici dislocati nei vari tessuti, producendo effetti diversi, tutti riconducibili alla reazione di allarme.

recettore effetto

$\beta 1$ (cuore) ▪ aumento della forza contrattile, della frequenza, della velocità di conduzione e del consumo di O₂.

$\alpha 1$ (vasi cutanei, viscerali e renali) ▪ vasocostrizione

$\beta 2$ (vasi muscolari) ▪ vasodilatazione

- Complessivamente, l'azione sui recettori $\alpha 1$ e $\beta 2$ determina un aumento del ritorno venoso al cuore, dove la stimolazione $\beta 1$ concorre a determinare l'aumento della gittata cardiaca, e della pressione arteriosa.
- Il sangue viene quindi deviato preferenzialmente a cuore, muscoli e cervello nel quadro di una reazione di allarme (lotta o fuga).
- **Effetti metabolici:** aumento della glicemia per stimolo della glicogenolisi (fegato, cuore, e muscolo) e della lipolisi (adipe).

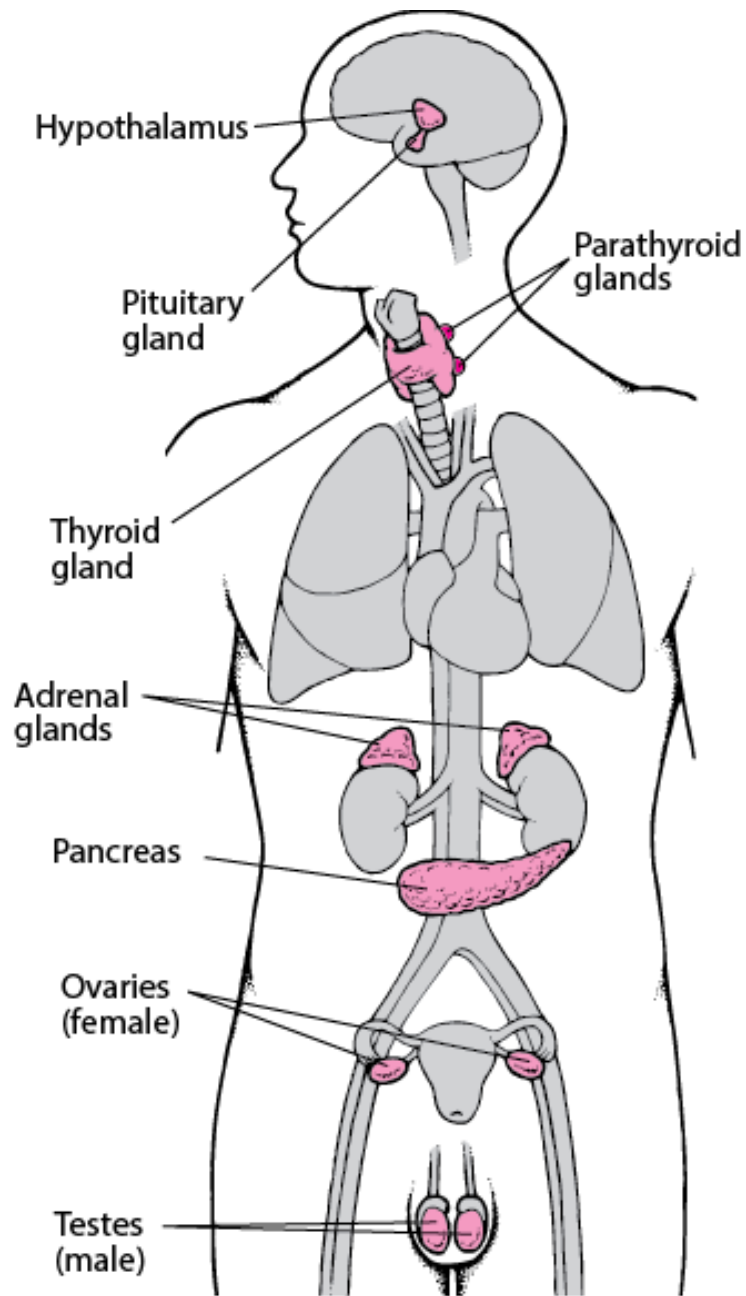
Malattie della midollare del surrene

Feocromocitoma. tumore (generalmente benigno) che produce catecolamine in modo continuato o episodico, determinando ipertensione arteriosa stabile o sporadica, con crisi ipertensive.

Materiale integrativo

-generalità sul sistema endocrino

-l'asse ipotalamo-ipofisario, ormoni dell'ipofisi e loro azioni



Il sistema endocrino è formato da un **gruppo integrato di organi ghiandolari che concorrono a regolare l'omeostasi fra i vari apparati**. Tale regolazione è effettuata dagli **ormoni**, immessi in circolazione in modo da agire anche su cellule lontane (**trasmissione endocrina**). L'aumentata attività delle cellule bersaglio ha in genere un effetto inibitorio sull'attività della ghiandola secernente (**feedback negativo**).

Gli ormoni possono essere classificati in base alla natura dei loro recettori:

-ormoni che interagiscono con recettori cellulari di superficie (ormone della crescita, insulina, adrenalina...).

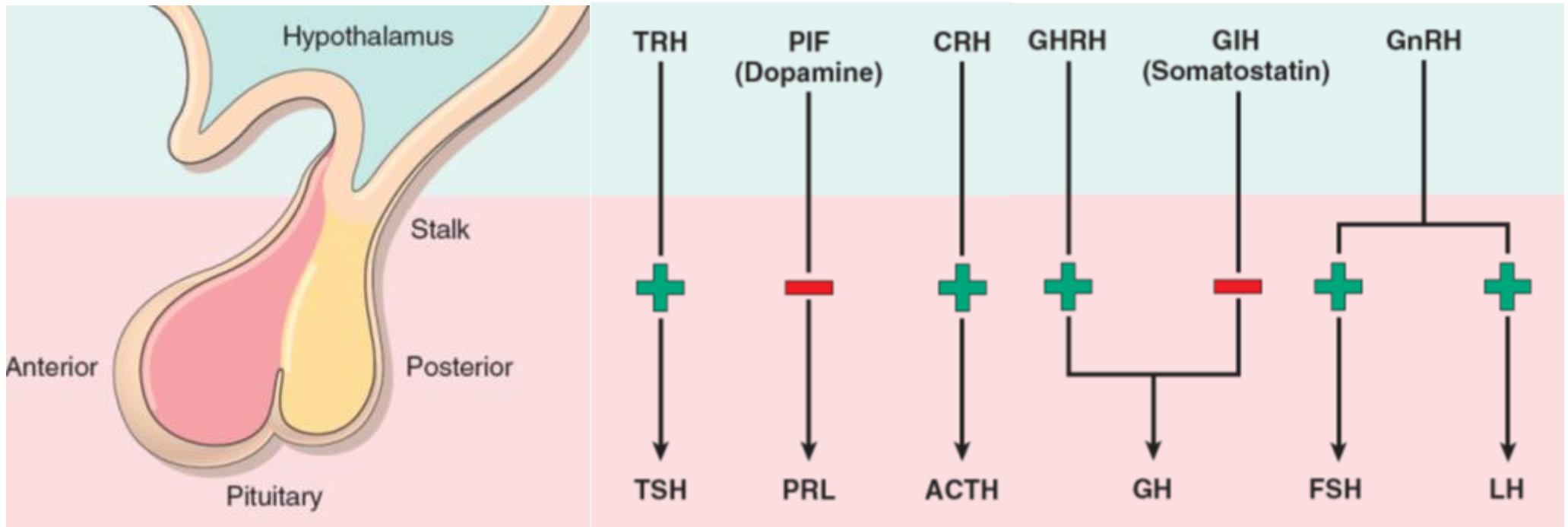
A seguito dell'interazione, si producono secondi messaggeri (cAMP, mediatori di derivazione fosfolipidica, Ca^{2+}) che **regolano l'espressione genica**, controllando la proliferazione, la differenziazione, la sopravvivenza, e le funzioni metaboliche delle cellule.

-ormoni che interagiscono con recettori intracellulari (steroidi, tiroxina...). Ormoni liposolubili che interagiscono con recettori citoplasmatici o nucleari. I complessi ormone-recettore si legano a specifiche sequenze del DNA e **regolano l'espressione genica**, controllando la proliferazione, la differenziazione, la sopravvivenza, e le funzioni metaboliche delle cellule.

L'asse ipotalamo ipofisario collega e integra funzionalmente il sistema nervoso e quello endocrino, regolando:

- metabolismo idrico
- crescita corporea
- lattazione
- funzioni della tiroide
- funzioni del surrene
- funzioni delle gonadi

Asse ipotalamo-ipofisario



Ormoni dell'ipofisi anteriore. Sotto il controllo di distinti fattori ipotalamici di rilascio (stimolatori e inibitori), l'adenipofisi rilascia gli ormoni: **TSH** (tireotropina), **PRL** (prolattina), **ACTH** (corticotropina), **GH** (ormone della crescita, o somatotropina), **FSH** (ormone follicolo-stimolante), **LH** (ormone luteinizzante).

I fattori di rilascio stimolanti sono **TRH** (per TSH), **CRH** (per ACTH), **GHRH** (per GH), **GnRH** (per FSH e LH).

I fattori di rilascio inibenti includono: **dopamina** (PIF, fattore di inibizione della prolattina) e **somatostatina**.

Ormoni dell'ipofisi anteriore e loro effetti

GH (somatotropina)	Stimola la sintesi proteica e l'accrescimento corporeo.
PRL (prolattina)	Stimola sviluppo e secrezione della gh. mammaria (lattazione).
TSH (tireotropina)	Stimola lo sviluppo della tiroide e la produzione di ormoni tiroidei; stimola la lipolisi.
FSH (ormone follicolo-stimolante)	Stimola la maturazione del follicolo ovarico e la secrezione di estrogeni nella femmina, la spermatogenesi nel maschio.
LH (ormone luteinizzante)	Stimola l'ovulazione, la formazione del corpo luteo, e la produzione di progesterone nella femmina e di testosterone nel maschio.
ACTH (corticotropina)	Stimola la sintesi di un precursore degli ormoni corticosteroidi

Ormoni della pars intermedia e loro effetti

β-LPB (β-lipotropina)	Stimola il rilascio di ac. grassi dal tessuto adiposo; pigmentazione cutanea.
MSH (ormone melanotropo)	Stimola la melanogenesi.
endorfine	analgesia

Ormoni dell'ipofisi posteriore e loro effetti

ADH (ormone antidiuretico, o vasopressina)	Stimola il riassorbimento di H ₂ O dal filtrato glomerulare.
ossitocina	Stimola la contrazione della muscolatura liscia; promuove la produzione di latte.

IX. Patologia del sistema endocrino (elementi) (domande d'esame)

1. Caratteristiche generali delle patologie endocrine; iper- e ipo-pituitarismo.
2. Diagnosi di diabete mellito, criteri di laboratorio e loro significato.
3. Diabete mellito: definizione, e alterazioni metaboliche.
4. Diabete mellito di tipo 1: definizione, patogenesi e caratteristiche patologiche, principali conseguenze cliniche.
5. Diabete mellito di tipo 2: definizione, patogenesi e sviluppo della malattia.
6. Meccanismi di iperglicemia nel diabete mellito di tipo 2.
7. Complicazioni a lungo termine del diabete mellito: caratteristiche generali e patogenesi.
8. Ipotiroidismo: cause, caratteristiche fisiopatologiche e principale sintomatologia clinica.
9. Ipertiroidismo: cause e meccanismi, caratteristiche fisiopatologiche e principale sintomatologia clinica.
10. Regolazione e principali funzioni del cortisolo. Cause ed effetti dell'ipercortisolemia (sindrome di Cushing).