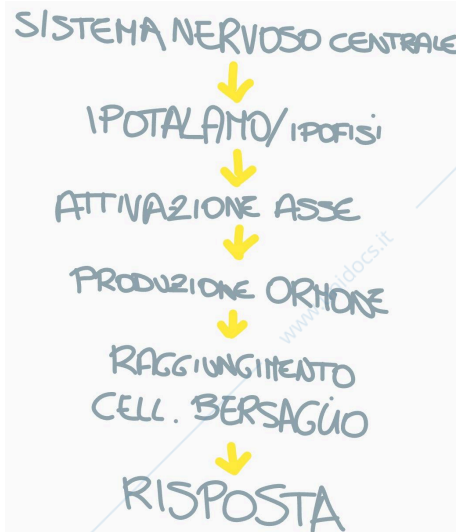


ENDOCRINOLOGIA

INTRODUZIONE ALL'APPARATO ENDOCRINO

L'endocrinologia è la scienza che studia l'insieme dei meccanismi di regolazione ed il sistema endocrino è un sistema APERTO (perché coordina e controlla più organi e processi).

La principale funzione dell'apparato endocrino è quella di mantenere l'equilibrio tra le esigenze e le condizioni dell'organismo (omeostasi).



Gli ORMONI sono agenti chimici che hanno una funzione di SEGNALE.

Gli ormoni non vengono prodotti nella loro forma funzionale/attiva ma sotto forma di pre-ormoni (forma inattiva).

Gli ormoni:

- hanno un'azione specifica solo sulle loro cellule bersaglio
- sono idrofili o liposolubili
- gli ormoni sono prodotti da una o più cellule, organizzate in una ghiandola endocrina e per agire devono circolare nel tessuto sanguigno.
 - Ormoni di natura peptidica, si sciolgono nel sangue (es. GH)
 - Ormoni di natura lipofila, sono trasportati nel sangue tramite delle proteine di trasporto

Come funzionano gli ormoni?

Compiono 3 azioni:

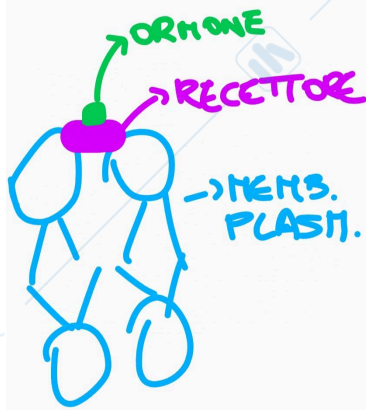
1. Endocrina - l'ormone dopo essere prodotto dalla ghiandola viene rilasciato direttamente nel sangue. Poi incontrerà il recettore sulla sua cellula bersaglio (o organo target) e fornirà la risposta.
(ghiandola e cellula bersaglio sono lontane)
2. Paracrina - (ghiandola e cellula bersaglio sono vicine)
3. Autocrina - ormoni che agiscono sulla stessa cellula dalla quale sono stati prodotti (la ghiandola e sia ghiandola che cellula bersaglio)

Gli ormoni possono avere più di una delle seguenti funzioni, non per forza ne svolgono solo 1.

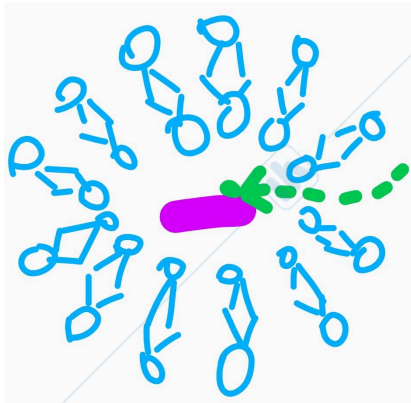
L'azione ormonale dipende da fattori stimolanti o inibenti e dalla concentrazione dello stesso ormone (sistema di feedback, sistema di controllo dell'asse che è responsabile della concentrazione degli ormoni nel sangue).

I **RECETTORI** traducono i segnali portati dall'ormone all'interno della cellula, producendo una risposta adeguata.

- recettori di ormoni peptidici - sono proteine integrali di membrana, cioè si trovano sulla/ fuori dalla membrana plasmatica (extracellulari) perché gli ormoni si solubilizzano nel sangue ma per natura non possono entrare nella cellula da soli



- recettori di ormoni lipofili - sono recettori nucleari, cioè si trovano dentro alla membrana plasmatica (intracellulari) perché gli ormoni lipofili sono in grado di attraversare la membrana



La **RISPOSTA** allo stimolo ormonale, dipende dalla:

- natura dei recettori e degli ormoni
- quantità dei recettori sulla cellula bersaglio e degli ormoni
- attività ormone agonista/antagonista

PATOLOGIE ENDOCRINE

1. Sovraproduzione dell'ormone (c'è un'iperproduzione dell'asse)
2. Insufficiente presenza dell'ormone (ipo produzione dell'asse)
3. La cellula non riesce a produrre la risposta in presenza dell'ormone, questa patologia è chiamata resistenza (Es. Insulina nel diabete di tipo II)
4. Timore di ghiandole endocrine

RISPOSTE ORMONALI IN RELAZIONE ALL'ATTIVITÀ FISICA

Quando iniziamo a fare attività fisica perturbiamo l'equilibrio.

Il sistema endocrino allo stress (perché la pratica di uno sport per il nostro organismo è una fonte di stress) reagisce aumentando la disponibilità dei substrati energetici (in particolare nel muscolo). Le risposte ormonali alla perturbazione dell'equilibrio in relazione all'attività fisica, possono essere:

- Risposte in ACUTO
Sono modifiche provvisorie che si possono manifestare prima/durante (es. catecolamine che sono prodotte quando iniziamo l'attività fisica)/dopo (al termine dell'esercizio i livelli di ormoni tornano ai livelli precedenti nel giro di 20'/30') lo svolgimento quando dell'attività fisica in acuto.
- Risposte in CRONICO
Sono modifiche stabili (correlate alla continuità dell'allenamento) che si manifestano dopo la pratica di un adeguato programma di allenamento

TIROIDE

Produce ormoni tiroidei T3 e T4 (hanno le stesse funzioni, solo che T3 è più potente. Infatti spesso T4 è convertito in T3).

- T3 è l'ormone tri-iodotironina
- T4 è l'ormone tiroxina

Questi ormoni non sono peptidi ma hanno una struttura lipofila, dunque entrano liberamente nella cellula.

Funzioni degli ormoni tiroidei:

1. Regolano il metabolismo (lo accelerano aumentando la possibilità di substrati energetici)
2. Aumentano la temperatura corporea
3. Favoriscono la glicogenolisi, gluconeogenesi e glicolisi
4. Aumentano sintesi proteica e contrattilità miocardica
5. Stimolano la produzione endogena di GH

La regolazione della produzione degli ormoni tiroidei è stimolata dall'ormone ipofisario tireotropina (TSH).

La tiroide insieme dell'ipofisi e dell'ipotalamo fanno parte di un controllo a feedback ciclico.

La velocità della sintesi ormonale è stabilita dalla relazione tra il livello di iodio nella tiroide e il tasso di formazione degli ormoni tiroidei.

Le patologie della tiroide sono

- Iperproduzione di ormoni tiroidei, gozzo tossico (aumenta il volume della tiroide perché vengono prodotti troppi ormoni tiroidei)
- Iperproduzione di ormoni tiroidei, può essere
 - Primitivo, se le cellule non riescono a produrre ormoni
 - Centrale, manca l'ormone che dice alla tiroide di produrre gli ormoni
 - Periferico, recettore difettoso che non riconosce gli ormoni tiroidei
- Gozzo non tossico

PARATIROIDI

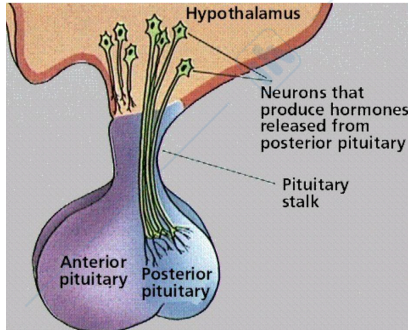
Sono 4 ghiandole endocrine (2 superiori o interne e 2 inferiori o esterne) che si trovano in connessione con la tiroide.

Queste ghiandole producono ormone peptidico, ormone paratiroideo/paratormone o PTH, che ha l'effetto opposto della calcitonina, cioè aumenta la concentrazione degli ioni Ca.

IPOFISI

È una ghiandola endocrina, è formata da 2 lobi:

- Lobi anteriore o adenoipofisi - ha funzione endocrina
- Lobo posteriore o neuroipofisi - è formata dagli assi temporali che derivano dal ipotalamo



Gli ormoni ipotalamici vengono chiamati fattori di rilascio della tropina (la tropina viene rilasciata dall'ipofisi). Questi fattori di rilascio:

- hanno una struttura peptidica (tranne la dopamina)
- alcuni ormoni ipotalamici non controllano solo 1 asse ma si possono vedere degli effetti minori anche su altri assi (es. TSH)
- la loro secrezione è regolata dal meccanismo di controllo del feedback
- non solo gli ormoni ipotalamici fanno parte dei fattori di rilascio

FATTORI DI RILASCIO	TROPONINE
1 TRH	TSH
2 CRH	ACTH
3 GHRH	GH
4 GnRH	FSH, LH
Somatostatina	GH, TSH, ACTH, PRL
Dopamina	PRL, TSH

1 ASSE TRH-TSH-TIROIDE

I neuroni dell'ipotalamo rilasciano TRH, che raggiunge l'adenipofisi e sulle cellule bersaglio favorisce il rilascio di TSH che raggiunge organi bersaglio che favorisce il rilascio degli ormoni tiroidei.

TRH è il principale regolatore della secrezione di TSH e stimola anche la produzione di PRL.

I fattori che controllano il rilascio degli ormoni a livello ipofisario/ipotalamici sono

1. Ciclicità circadiana



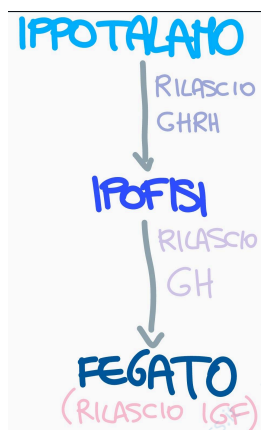
2 ASSE CRH-ACTH-SURRENE (HPA)

CRH agisce sulle cellule corticotropine stimolando la trascrizione di ACTH.

La produzione di CRH è stimolata dall'esercizio fisico, stress, immobilizzazione, somministrazione di LPS batterico e IL1-(beta). Il cortisolo ha un effetto di inibizione.



3 ASSE GHRH-GH-IGF-I



L'ormone della crescita regola la sintesi di IGF-1

4 ASSE GnRH-IPOFISI-GONADI

Cause ambientali, psicosociali, variazioni del peso corporeo, stress, e attività fisica intensa possono portare ad amenorrea ipotalamica.



PANCREAS ENDOCRINO

Il 2% del pancreas è endocrino, composto dalle isole di langherans, formate dalle cellule beta (producono l'insulina), alpha (producono il glucagone), delta e F (producono la somatostatina).

INSULINA

E' un peptide di 51 amminoacidi, formato da 2 catene amminoacidiche tenute insieme da ponti di disolfuro.

L'insulina è sintetizzata come preproormone (preproinsulina) formata da 110 amminoacidi, poi diventeranno 80 e avremo una proinsulina e poi si ottiene l'insulina + peptide C (rileva l'attività delle cellule beta pancreatiche).

I fattori stimolanti per la secrezioni d'insulina sono

- glucosio sierico
- amminoacidi sierici
- acidi grassi liberi sierici e corpi chetonici sierici

I fattori inibitori per la secrezioni d'insulina sono

- aumento del glucosio sierico (i carboidrati favoriscono la secrezione dell'insulina)
- amminoacidi sierici
- acidi grassi liberi sierici

Il glucosio quindi aumenta la produzione di insulina, ma come viene trasportato il glucosio?

- tramite trasporto attivo secondario (cotrasporto di Na e glucosio)
- tramite diffusione facilitata tramite GLUT (Na indipendente)

Metabolismo dell'insulina - L'insulina circola liberamente nel plasma, viene metabolizzata nel fegato e nei reni. L'insulina viene riconosciuta dal suo recettore, e si va a legare alle 2 subunità alpha extracellulari. Quando si lega alla subunità alpha, avviene un cambiamento di conformazione della subunità beta.

Organi bersaglio dell'insulina - sono fegato, muscolo striato e tessuto adiposo (funzione metabolica di liposintesi)

DIABETE

- DIABETE tipo I - sorge nei giovani, è dovuto alla distruzione immunitaria delle cellule beta pancreatiche (che proteggono l'insulina) con conseguente insulino-deficienza e tendenza alle chetoacidosi
- Diabete tipo II - insorge più avanti nell'età. è dovuto all'insulino resistenza, altera la secrezione dell'insulina e aumenta la produzione epatica del glucosio. A differenza del tipo I, qui non c'è tanto la tendenza alla chetoacidosi ma nella maggior parte dei casi il fattore predisponente è l'obesità, ed in particolare l'accumulo di tessuto adiposo a livello viscerale.

DIABETE TIPO I

T1DM è una malattia autoimmune cronica derivante da una distruzione selettiva immuno-mediata delle cellule beta pancreatiche che porta alla carenza di insulina.

Nasce in età giovanile. Nel 90% dei soggetti hanno degli autoanticorpi.

	Criteri diagnostici				
	Normo	IFG	IGT	Alto rischio	Diabetico
-PG fasting	<100	100-125			≥126
-PG 2 hours	<140	140-199			≥200
-HbA1c	<5.7			5.6-6.4	≥6.5
-PG causal					≥200

DIABETE TIPO II

Insorge con l'interazione di fattori genetici e ambientali (eccessivo apporto calorico che porta all'obesità e lo stile di vita sedentario).

- Livello di glicemia a digiuno - il diabete viene diagnosticato se superiore a 126 mg / dL in due occasioni.
- Livello glicemico casuale (non a digiuno): il diabete è sospettato se superiore a 200 mg / dL e accompagnato dai sintomi classici di aumento della sete, minzione e affaticamento.
- Test di tolleranza al glucosio orale: il diabete viene diagnosticato se il livello di glucosio è superiore a 200 mg / dL dopo 2 ore

Lo screening per vedere se si ha il diabete di tipo II è raccomandato agli adulti asintomatici di qualsiasi età che sono in sovrappeso o obesi.

L'obesità è presente nell'80% dei pazienti, è per lo più centripeta e si accompagna a insulino-resistenza (in questo caso la normale quantità di insulina è inadeguata per il corretto assorbimento della glicemia. La resistenza all'insulina epatica e periferica determina una produzione anormale di glucosio da parte del fegato) e a iperinsulinismo (secrezione insulinica anomala, ed è influenzata da età, peso, razza, grasso corporeo, attività fisica e farmaci)) compensatorio all'iperglicemia.

L'iperglicemia è dovuta all'effetto combinato dell'aumentata produzione epatica di glucosio e della ridotta utilizzazione di glucosio da parte dei tessuti periferici insulino-dipendenti.

Il rischio di diabete e di insulino-resistenza aumenta quando il contenuto di grasso corporeo aumenta da molto magro a molto obeso. L'insulino resistenza è presente in più organi (muscolo, fegato e tessuto adiposo).

Se la capacità di stoccaggio del tessuto adiposo viene superata, i lipidi e altri nutrienti entrano nei tessuti non-storage (miociti, epatociti, cellule vascolari e cellule beta) e attivano le risposte cellulari che portano all'insulino resistenza e alla disfunzione.

Per migliorare la sensibilità all'insulina sono utili la perdita di peso e l'esercizio.

SINDROME METABOLICA DEL DIABETE DI TIPO II

Gli elementi caratteristici di questa patologia sono

1. l'obesità addominale
2. dislipidemia aterogenica (TG elevati, LDL piccole e dense, basso livello di colesterolo HDL)
3. ipertensione
4. resistenza all'insulina (con o senza intolleranza al glucosio)
5. stati protrombotici o proinfiammatori.
6. la beta cellula va incontro ad una disfunzione lenta

Aspetti clinici - età all'esordio, gravità dell'iperglicemia associata e grado di obesità.

Provvedimenti:

- una dieta con l'assunzione di quantità limitata di carboidrati, una riduzione dei grassi preferendo quelli insaturi e monoinsaturi + un apporto proteico.
- L'esercizio fisico di tipo aerobico, per migliorare la glicemia, per ridurre l'insulino-resistenza, anche un allenamento di resistenza (forza) ha degli effetti positivi. L'esercizio dovrebbe essere svolto regolarmente. Il ciclismo se praticato con regolarità ha diversi benefici: riduzione massa grassa, riduzione pressione arteriosa e del rischio di comparsa del diabete di tipi II, in più migliora il controllo glicemico nel diabete, nelle persone con il diabete aumenta la sensibilità insulinica.

ESERCHINE

Sono gli effettori, cioè le molecole secrete dal muscolo successivamente a seguito dell'esercizio fisico.

MIOCHINE

Sono le molecole prodotte dal muscolo, sia in condizioni basali sia in risposta alla contrazione (attività fisica).

Esposoma - definisce tutte le esposizioni a cui va incontro un individuo nell'arco della sua vita e che influenzano il suo stato di salute. L'esposoma esterno include esposizioni misurabili a livello di popolazione (es. inquinamento atmosferico,..) ed anche esposizioni individuali, poi c'è l'esposoma interno che comprende molteplici risposte biologiche ai fattori esterni. L'esposoma è un metodo per l'antidoping, perché definisce il nostro secretoma.

Composizione secretoma muscolare:

- lipidi
- miochine, miochina IL-6 è una delle più importanti citochine pro-infiammatorie coinvolta nella patogenesi di numerose patologie e nella risposta ai diversi agenti patogeni. IL-6 (funziona come l'insulina), quindi il picco di secrezione sarà alla fine dell'esercizio fisico. IL-6 induce:
- amminoacidi
- metaboliti, es. succinato, viene rilasciato dopo l'esercizio fisico. Ma il muscolo scheletrico non ha i recettori per il succinato, quindi esso agisce sui macrofagi dei muscoli (cioè favorisce la rigenerazione muscolare)

- piccoli rna, sono dei sistemi di regolazione genica post-trascrizionali. I piccoli rna sono secreti in delle vescicole così possono agire anche in punti lontani. I piccoli rna possono svolgere funzioni di biomarcatori e possono avere un ruolo terapeutico. L'attivazione degli mrna è un marker degli adattamenti metabolici indotti dall'esercizio.

IL-6 sarà secreta di più nelle attività di lunga durata, il suo picco di secrezione dipende anche dall'intensità dell'attività e dai distretti muscolari coinvolti.

IL-6 è secreta quando il muscolo è in condizioni di stress energetico.

IL-6 è attivata dall'AMPK (sensore energetico della cellula), che risponde quando manca ATP, quindi si occupa di andare ad attivare tutti quei meccanismi che andranno a fornire energia. IL-6 rallenta lo svuotamento gastrico (il tratto gastrointestinale è controllato da degli ormoni, es. GLP-1), e migliora il controllo glicemico postprandiale (ha un'azione positiva nei pazienti affetti da diabete di tipo 2).

IL-6 ha un'azione endocrina (amplifica segnale per lo svuotamento di GPL-1), e veicola il messaggio di stress energetico.

Cosa succede nei soggetti allenati?

I livelli di IL-6 sono più bassi rispetto alla persone sedentarie. Il picco di secrezione di IL-6 è minore nei soggetti allenati rispetto a quelli non.

IL-6 secrete per la presenza di processi infiammatori (es. diabete)	IL-6 secreta a seguito di esercizio fisico
peggiora la sensibilità all'insulina	migliora sensibilità insulinica
incrementa i meccanismi infiammatori	incrementa processi antinfiammatori
aumenta danni al dna (tumore)	riduce i danni al dna (anti tumorale)

IL-10, è una molecola anti-infiammatoria, è necessaria per creare l'ambiente anti-infiammatorio per la rigenerazione muscolare.

IL-15, fondamentale per promuovere la risposta immunitaria. IL-5 è nota per la sua capacità di amplificare l'efficacia dell'immunoterapia nel trattamento del tumore.

IL-15 contrasta l'adipogenesi e migliora il processo di rigenerazione muscolare.

MIOCHINA IRISINA, è il messaggero dell'esercizio fisico, è prodotta dal taglio di una proteina più grande. E' prodotta dal muscolo scheletrico, cardiaco e anche dal tessuto adiposo. Il picco di irisina è dopo 3/4h dalla fine dell'esercizio, e successivamente ci sarà il picco di PGC-1 α .

Nei soggetti allenati i livelli di fibroectina sono più alti, ma non i livelli basali di irisina. Mentre i livelli di irisina negli obesi sono più elevati, come i soggetti diabetici hanno più insulina (ipotesi irisina resistenza).

Le donne hanno livelli di irisina maggiori rispetto agli uomini.

L'esercizio che favorisce l'aumento di irisina è quello ad alta intensità (anaerobico).

Azione irisina:

- potenzia apparato muscolo-scheletrico
- migliora il metabolismo del muscolo

Il primo target dell'irisona p il tessuto adiposo, quindi dobbiamo spiegare le cellule adipose.

Le CELLULE ADIPOSE sono 5:



White fat cell

1. white - per stoccaggio (storage) e rilascio dei lipidi, ha anche una funzione endocrina (contiene alcuni segnali di regolazione, es. il tessuto adiposo white secreta la leptina che è il segnale di sazietà). La leptina ha anche altri effetti, regola sistema immunitario, e ha un ruolo nello sviluppo del feto nella placenta, questo perché è un componente fondamentale nel latte materno.

Nei soggetti affetti da obesità, c'è la leptina-resistenza, se c'è tanta leptina in circolo più c'è massa grassa ed il recettore non funzionerà più.

La cellula white produce anche la adiponectina, che migliora gli aspetti cardiocircolatori, il rapporto tra adiponectina e leptina forma un fattore/marker per lo sviluppo delle malattie.

Un'altra tipologia di adipocita è la resistina, promuove l'insorgenza di diabete e ha un ruolo importante nello sviluppo dei tumori.

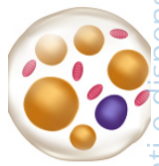
Un'altra adipocita è la chemerina, marker per lo sviluppo del diabete ed è associata a problemi metabolici, inoltre ha un ruolo fondamentale per l'apparato riproduttivo femminile.

2. brown - hanno più depositi di lipidi ma sono più piccoli rispetto a quello della cellula white, il bruciare lipidi in questa cellula produce calore non energia, quindi queste cellule sono attivate dal freddo. Anche loro hanno una funzione endocrina, c'è l'oxilipina (funzione di regolazione cardiaca e regola positivamente il consumo di acidi grassi) e la miostatina (la sua secrezione dipende dall'ambiente e dall'organismo, questa proteina blocca la rigenerazione muscolare ed è inserita nella lista delle sostanze dopanti)



Brown fat cell

3. beige - cellula che sono una via di mezzo tra le white e le brown, le cellule adiposo bianche se sottoposte a un giusto stimolo (che è l'esercizio) possono trasformarsi in cellule adiposo beige.



Beige fat cell

Il tessuto adiposo è PLASTICO, possiamo avere:

- iperplasia, avviene un'angiogenesi, cioè avviene una modificazione dello scheletro durante lo sviluppo
- ipertrofia, cellula adiposa aumenta e c'è un'alterata angiogenesi
- processi di browning
- processi di whitening, es. quando smetto di andare in palestra le cellule beige tornano white

4. pink

5. yellow

OBESITA' SARCOPENICA

Si sviluppa negli anziani, con bassi livelli di irisina. Avviene quando c'è la sostituzione della massa muscolare con il tessuto adiposo, questo si verifica perché il soggetto diventa sempre più sedentario. L'esercizio fisico riesce a contrastare e a minimizzare i depositi di tessuto adiposo all'interno del muscolo.

La sarcopenia è un fattore di rischio per lo sviluppo della demenza.

L'irisina ha un ruolo anche nel mantenere la corretta salute cognitiva e di salvarci dalla depressione.

Come già detto, l'esercizio fisico (quello più utile è l'HIIT cioè quello ad alta intensità) favorisce il rilascio di irisina che protegge le funzioni cerebrali. L'attività fisica modula anche BDNF (l'obesità è caratterizzata da bassi livelli di BDNF) e le cellule gliali GDNF.

CIRCOLO VIZIOSO



Come esiste un circolo vizioso negativo, né esiste uno anche positivo (circuitto cerebrale della ricompensa).

N.B. L'esercizio fisico agisce anche sull'adipomichina, l'apelinina ha un ruolo centrale nella regolazione della sete e l'esercizio riesce a tenere i giusti livelli di apelinina. miglioramento muscolare e cerebrale e mantiene la capacità cognitive.

FGF21 - è una epatochina, è secreta dal fegato. Questa molecola riesce a migliorare la MAFLD (steatosi epatica, cioè l'accumulo eccessivo di lipidi associata a una disfunzione metabolica).

Si può tornare indietro fino ad un certo punto, quando il livello di lipidi è eccessivo non si può più.

L'esercizio fisico promuove l'espressione di FGF21, inibisce il recettore di LDL. L'FGF21, ha un ruolo importante anche nel prevenire la steatosi epatica ma favorisce anche il browning. FGF21 non regola la sazietà ma il tipo di alimenti di cui vogliamo nutrirci, grazie al fatto che l'FGF21 secreto a livello del fegato esce dal fegato e va a livello centrale e rende meno appetibili il consumo di cibi ricchi di zucchero (carboidrati).

L'esercizio modula la capacità secretoria del fegato.