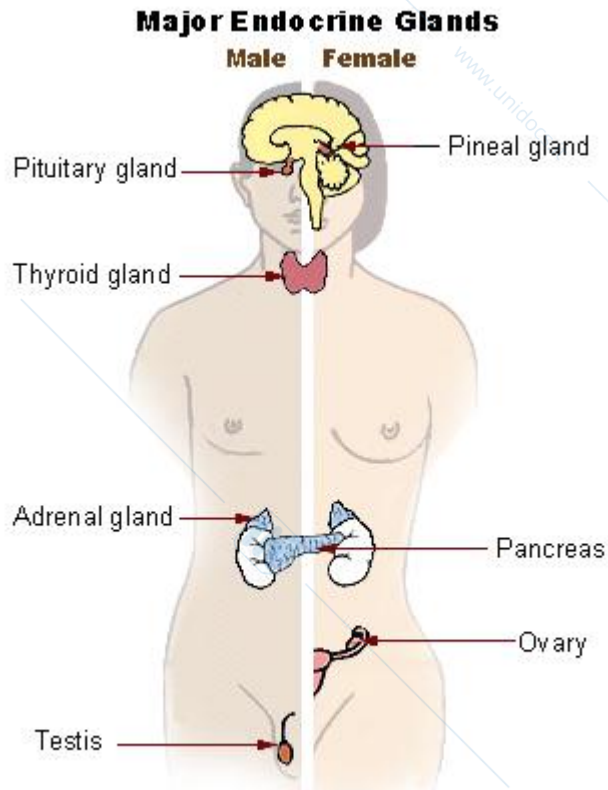


# Il sistema endocrino

## Fisiopatologia e principali malattie



Il sistema endocrino è formato da un **gruppo integrato di organi ghiandolari che concorrono a regolare l'omeostasi fra i vari apparati.**

La regolazione è effettuata da **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:**

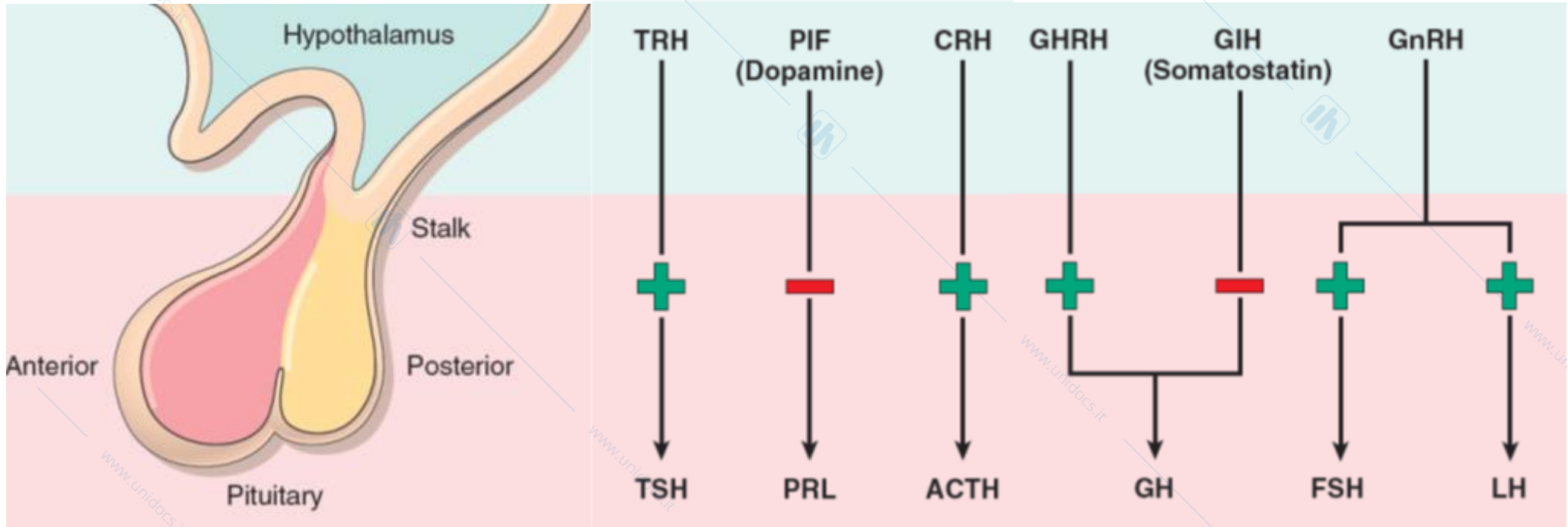
**-ormoni che interagiscono con recettori cellulari di superficie** (ormone della crescita, insulina, adrenalina....). A seguito dell'interazione, si producono secondi messaggeri (cAMP, mediatori di derivazione fosfolipidica,  $Ca^{2+}$ ) che **regolano l'espressione genica**, controllando la proliferazione, 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.

Collega e integra funzionalmente il sistema nervoso e quello endocrino. Regola:

- 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

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

## Ormoni della pars intermedia e loro effetti

<b><math>\beta</math>-LPB (<math>\beta</math>-lipotropina)</b>	Stimola il rilascio di ac. grassi dal tessuto adiposo; pigmentazione cutanea.
<b>MSH (ormone melanotropo)</b>	Stimola la melanogenesi.
<b>endorfine</b>	analgesia

## Ormoni dell'ipofisi posteriore e loro effetti

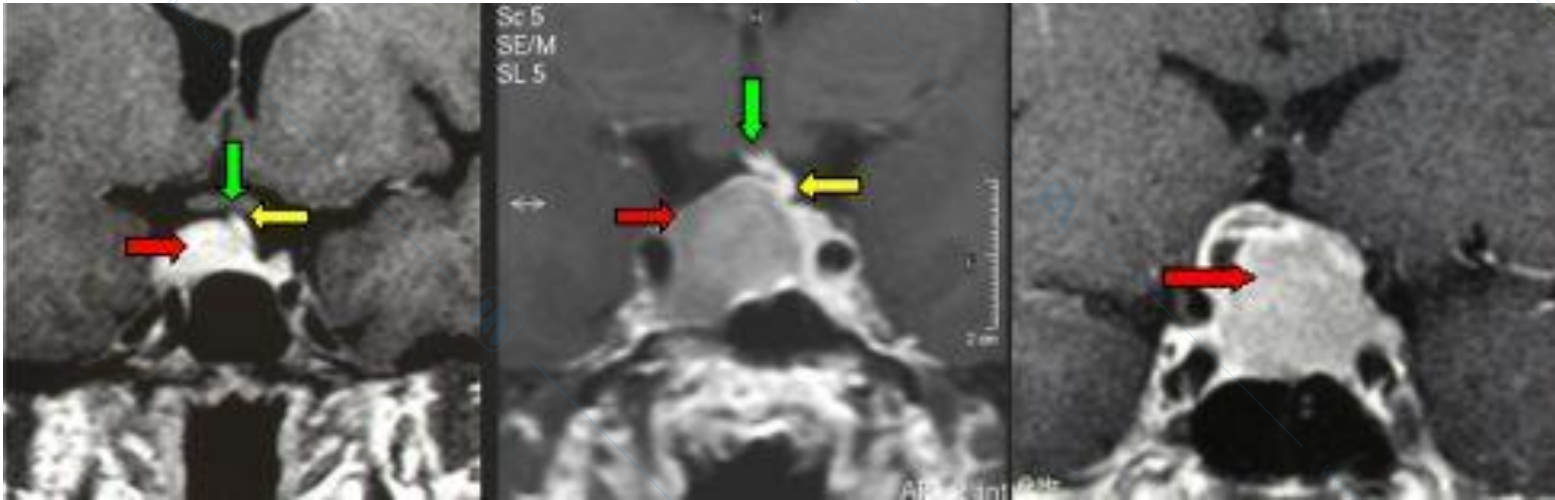
<b>ADH (ormone antidiuretico, o vasopressina)</b>	Stimola il riassorbimento di H <sub>2</sub> O dal filtrato glomerulare.
<b>ossitocina</b>	Stimola la contrazione della muscolatura liscia; promuove la produzione di latte.

## **classificazione generale delle patologie endocrine**

- Sindromi con ipoproduzione ormonale
- Sindromi con iperproduzione ormonale
- Sindromi associate a lesioni occupanti spazio
  - con ipoproduzione ormonale
  - con iperproduzione ormonale
  - non funzionanti

## Ipofisi, sindromi con ipofunzione: ipopituitarismo e panipituitarismo

- Conseguente a tumori ipofisari (craniofaringioma nei bambini, e adenoma non secernente negli adulti).
- 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).



Tre adenomi ipofisari (frecche rosse) di dimensione crescente (NMR frontale); chiasma ottico (verde); peduncolo ipofisario (giallo).

### quadro clinico ormonale

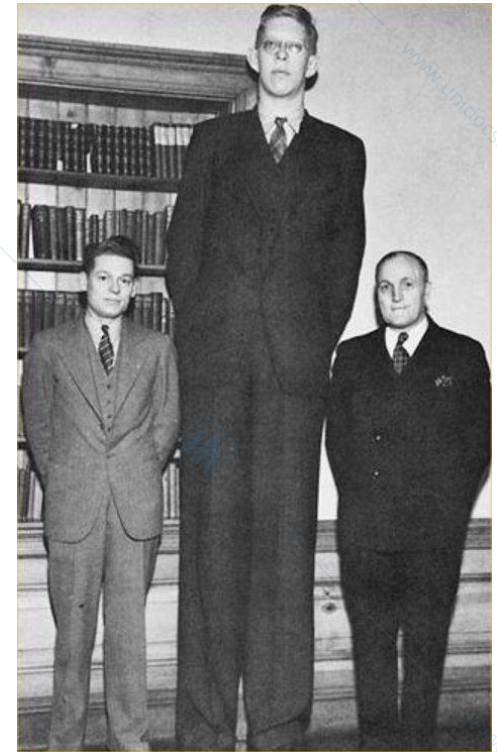
- ↓GH deficit della crescita (infanzia); ridotta tolleranza allo sforzo (adulti).
- ↓FSH, LH amenorrea e sterilità (femmine); diminuzione della libido e della fertilità (maschi).
- ↓TSH ipotiroidismo, astenia, intolleranza al freddo.
- ↓ACTH ipocortisolemia, con: astenia, anoressia, calo ponderale, ridotta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

## Ipofisi, sindromi con iperfunzione

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

### GH

- Se l'eccesso di GH si verifica prima della saldatura delle epifisi ossee (pubertà) si ha il **gigantismo** (raro).
- Se l'eccesso di GH si verifica nell'adulto si ha **acromegalia**: l'accrescimento osseo non produce un allungamento lineare, ma un allargamento generalizzato delle ossa, e alterazioni cardiovascolari.

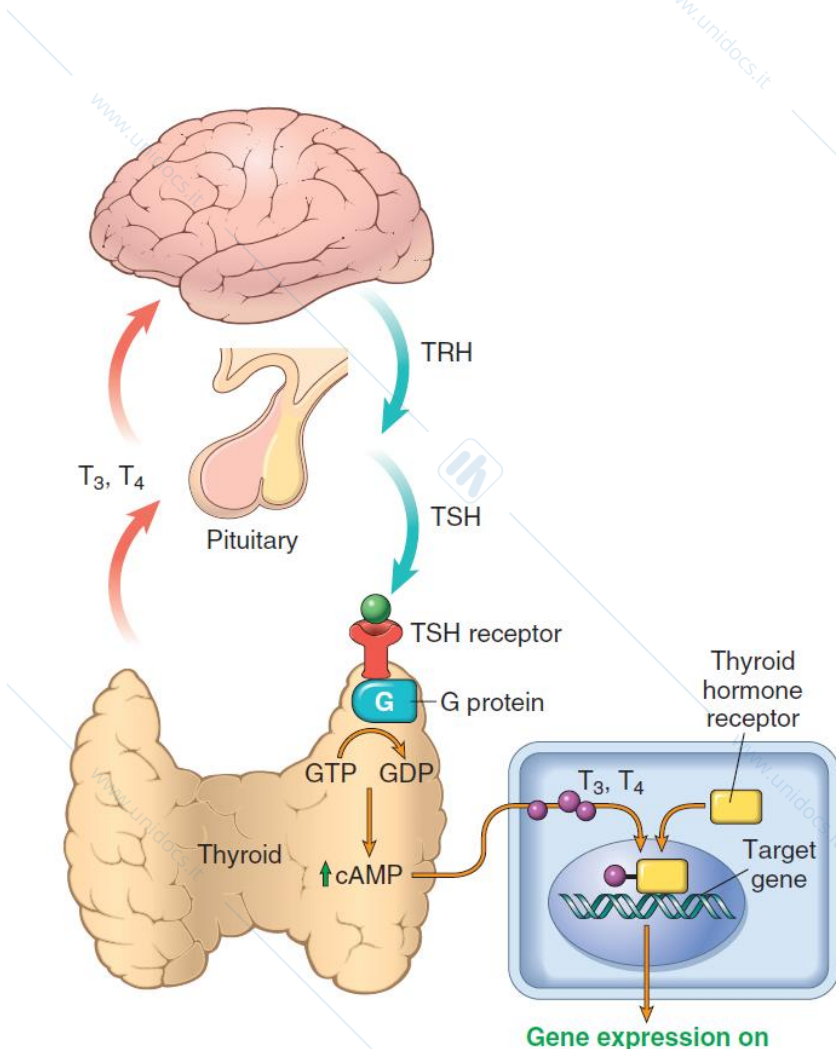


### PRL

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

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

- La secrezione degli ormoni 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:
  1. **stimolano la sintesi proteica**
  2. **stimolano il catabolismo di carboidrati e lipidi**
    - **il risultato netto (1+2) è un aumento del metabolismo basale.**
    - **Hanno un ruolo critico nello sviluppo del SNC.**



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

## **effetti metabolici**

- aumento del catabolismo glicidico e lipidico
- stimolazione dell'anabolismo proteico

## **sistema gastroenterico**

- aumento della peristalsi
- aumento dell'assorbimento dei glicidi.

## **sistema cardiovascolare**

- aumento della sintesi dei recettori  $\beta$ 1-adrenergici
- aumento della sensibilità agli effetti inotropo e cronotropo delle catecolamine.

## **sistema nervoso centrale**

- sviluppo perinatale del cervello
- aumento dell'ideazione
- accelerazione riflessi neuro-muscolari.

## **sistema muscolo-scheletrico**

- metabolismo proteico (sintesi)
- crescita e maturazione dello scheletro.

## malattie della tiroide

- caratterizzate da iperfunzione o da ipofunzione
- possono essere associate a sindromi da lesioni occupanti spazio (gozzo tiroideo).

### malattie con ipertiroidismo

- **morbo di Graves:** causa più comune (80% dei casi)
- **gozzo multinodulare ipersecernente**
- **adenoma ipersecernente**

### malattie con ipotiroidismo

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:** causa più comune nel mondo, raro nei paesi ad alto reddito.
- **ipotiroidismo post-ablativo (tireoprivo):** chirurgia o radioterapia nel trattamento di neoplasie o di ipertiroidismo; esposizione a radiazioni.
- **ipotiroidismo su base autoimmunitaria:** 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.

**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).

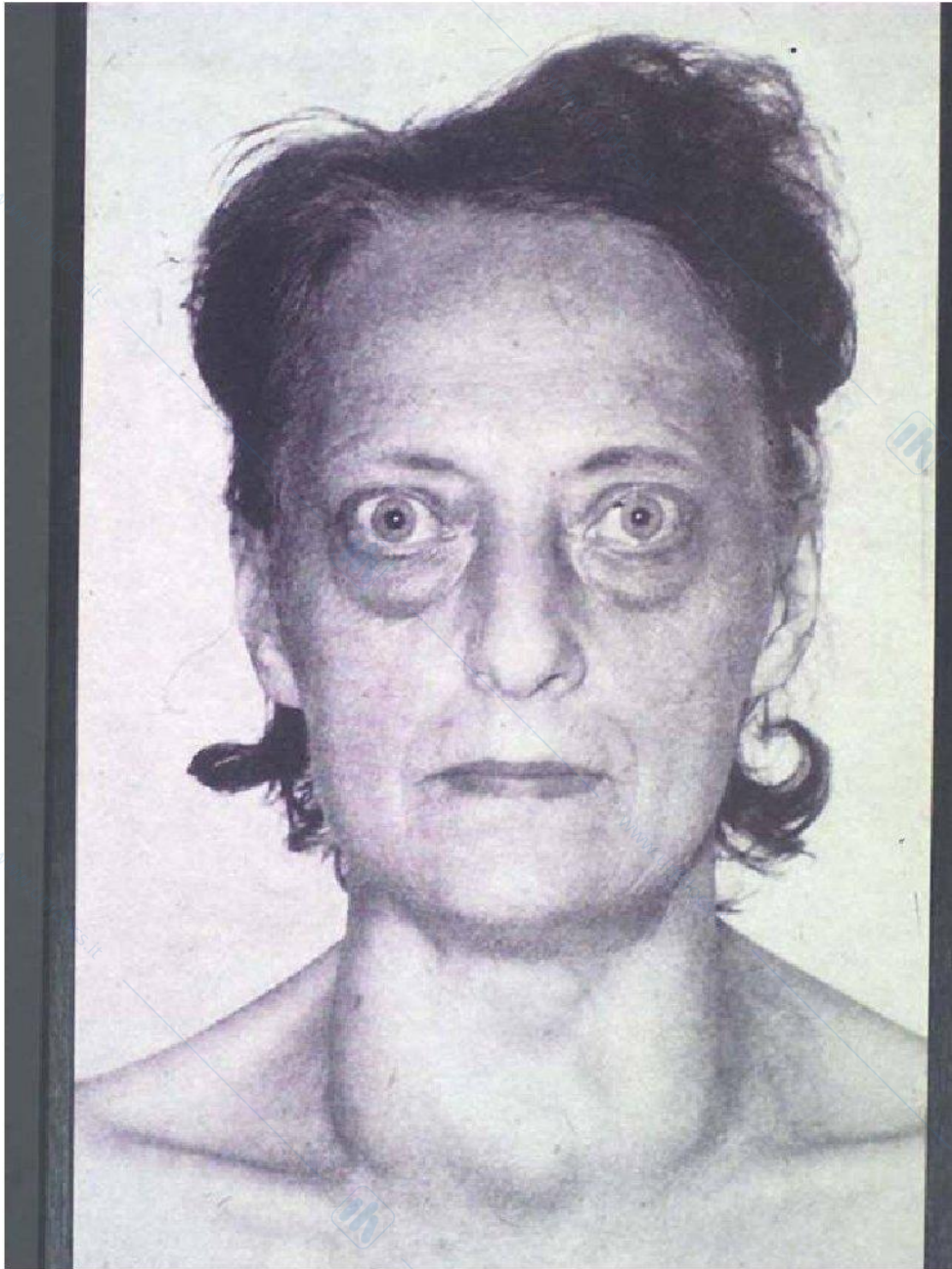
## caratteristiche clinico-patologiche

**cute** ■ calda, arrossata, e con sudorazione, per la necessità di disperdere il calore derivante dall'aumentato metabolismo basale.

**cuore** ■ tachicardia, spesso aritmie

**sistema neuro-muscolare** ■ iperattività del simpatico con tremori, instabilità emotiva, ansia, insonnia; astenia; fissità dello sguardo (iperstimolazione simpatica del muscolo elevatore della palpebra).

**sistema gastrointestinale** ■ aumento della motilità, diarrea, malassorbimento.



## **Morbo di Graves**

Ingrossamento della tiroide, ed esoftalmo.

L'esoftalmo è dovuto a una connettivite e miosite (di natura immunitaria) dei muscoli oculari estrinseci.

**Ipotiroidismo primario associato a gozzo** In genere a causa di un deficit alimentare di Iodio <sup>(1)</sup>, 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 (**eutiroidismo**); se però il difetto di iodio è grave (cause genetiche, o carenza endemica), si determina un **ipotiroidismo con gozzo**.
- Il gozzo può determinare difficoltà alla respirazione, alla deglutizione, nonché sintomi da compressione dei grandi vasi alla base del collo.

**(1) La tiroide adatta la produzione ormonale in funzione della disponibilità di iodio, riducendola in caso di alto apporto, ed estraendo più efficacemente lo iodio dal plasma (con sintesi preferenziale di T3), in caso di apporto inadeguato.**

# Pancreas esocrino e pancreas endocrino

**cellule alfa (20%): glucagone**

- ↑ glicemia
- ↑ glicogenolisi

**cellule beta (68%): insulina**

- ↓ glicemia
- regola uso del glucosio nei tessuti

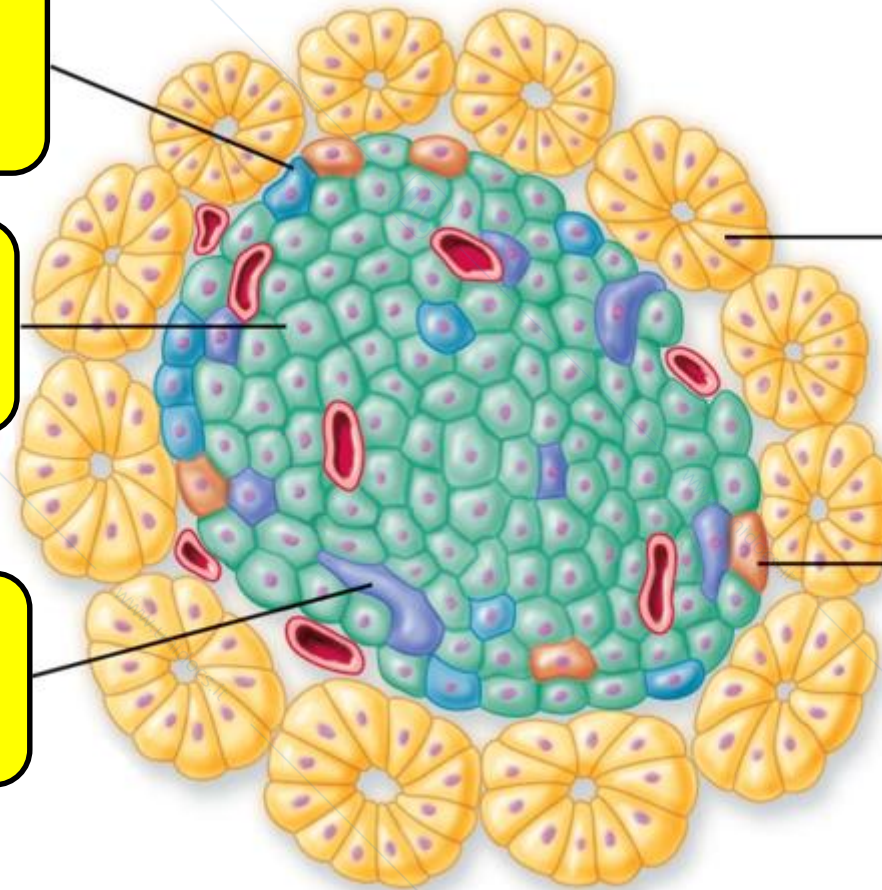
**cellule delta (20%):  
somatostatina**

- 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.



**diagnosi di diabete**

1. glicemia (a digiuno)  $\geq 126$  mg/dL
2. glicemia occasionale  $\geq 200$  mg/dL in paziente con segni clinici di iperglicemia
3. glicemia  $\geq 200$  mg/dL due ore dopo un carico standard (75 g)
4. livello di emoglobina glicata  $\geq 6.5\%$  (espresso anche come mmol/mol)

**Attenzione!**

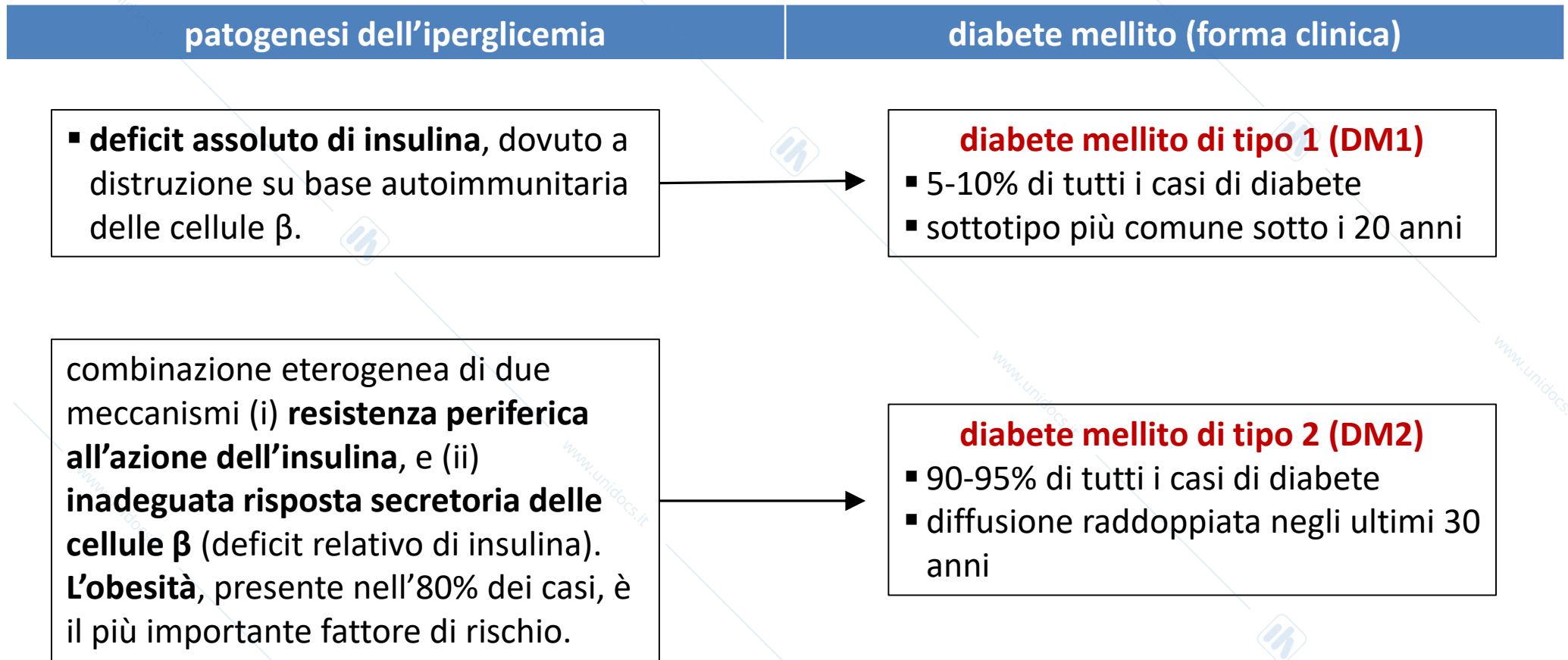
- *in tutte le circostanze (eccetto la n. 2), il test deve essere ripetuto per conferma.*
- *in varie condizioni di stress (ad es. infezioni gravi, traumi), si può riscontrare un'iperglicemia transitoria (dovuta all'azione di catecolamine, o di cortisolo) e quindi la diagnosi deve essere confermata dopo la risoluzione della patologia acuta.*

**diagnosi di prediabete**  
(diminuita tolleranza al glucosio)

1. glicemia (a digiuno) fra 100 e 125 mg/dL
2. glicemia fra 140 e 199 mg/dL due ore dopo un carico standard (75 g)
3. livello di emoglobina glicata fra 5.7% e 6.4%

## diabete mellito, classificazione

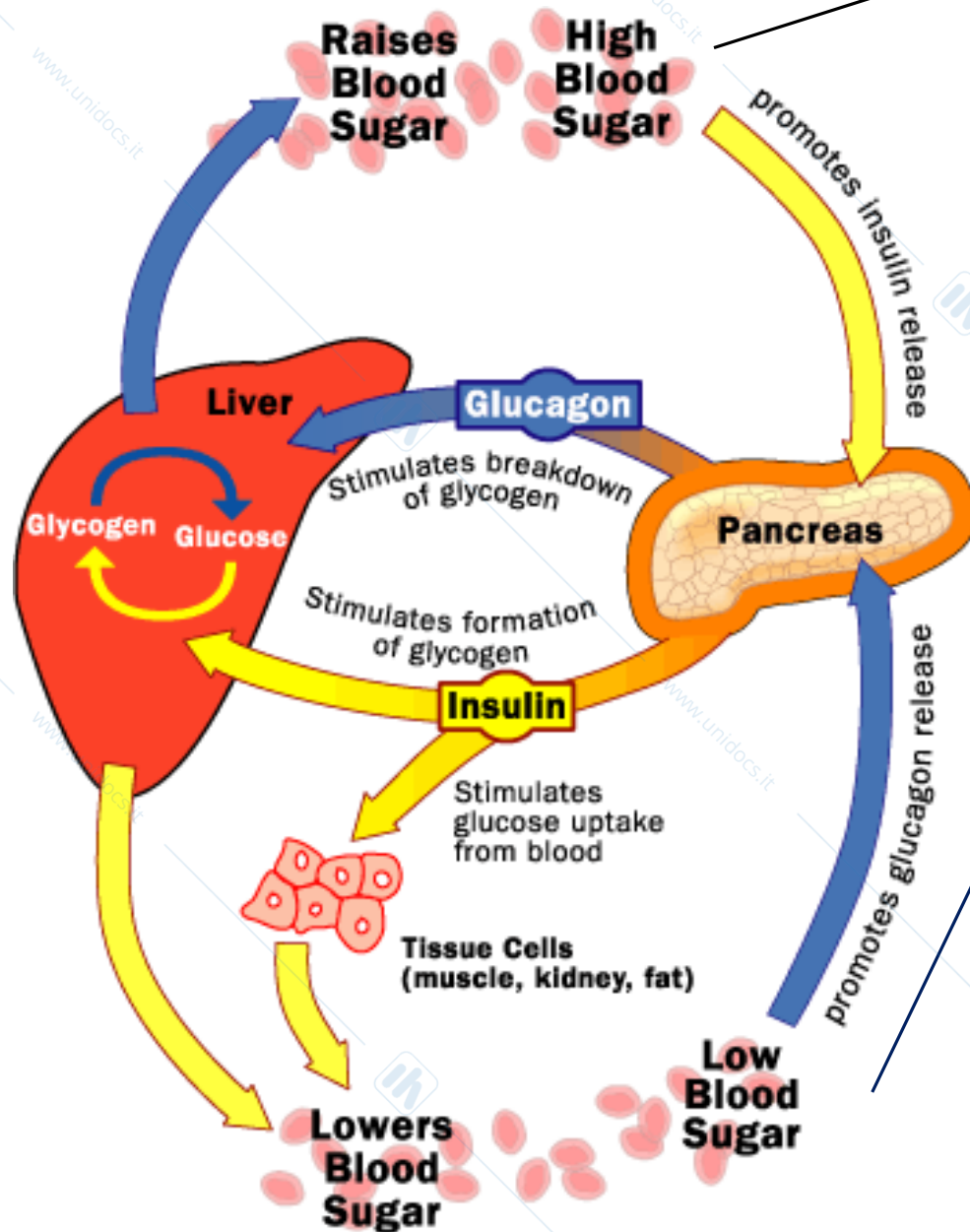
Tutte le forme di diabete hanno in comune l'iperglicemia, e la classificazione del diabete è su base patogenetica (ovvero è basata sul meccanismo responsabile dell'iperglicemia).



### Attenzione!

Anche se i meccanismi patogenetici del DM1 e DM2 sono diversi, le **complicazioni a lungo termine iperglicemia-dipendenti** (a carico di reni, occhi, nervi e vasi) sono condivise, e rappresentano le principali cause di morbilità e mortalità associate al diabete.

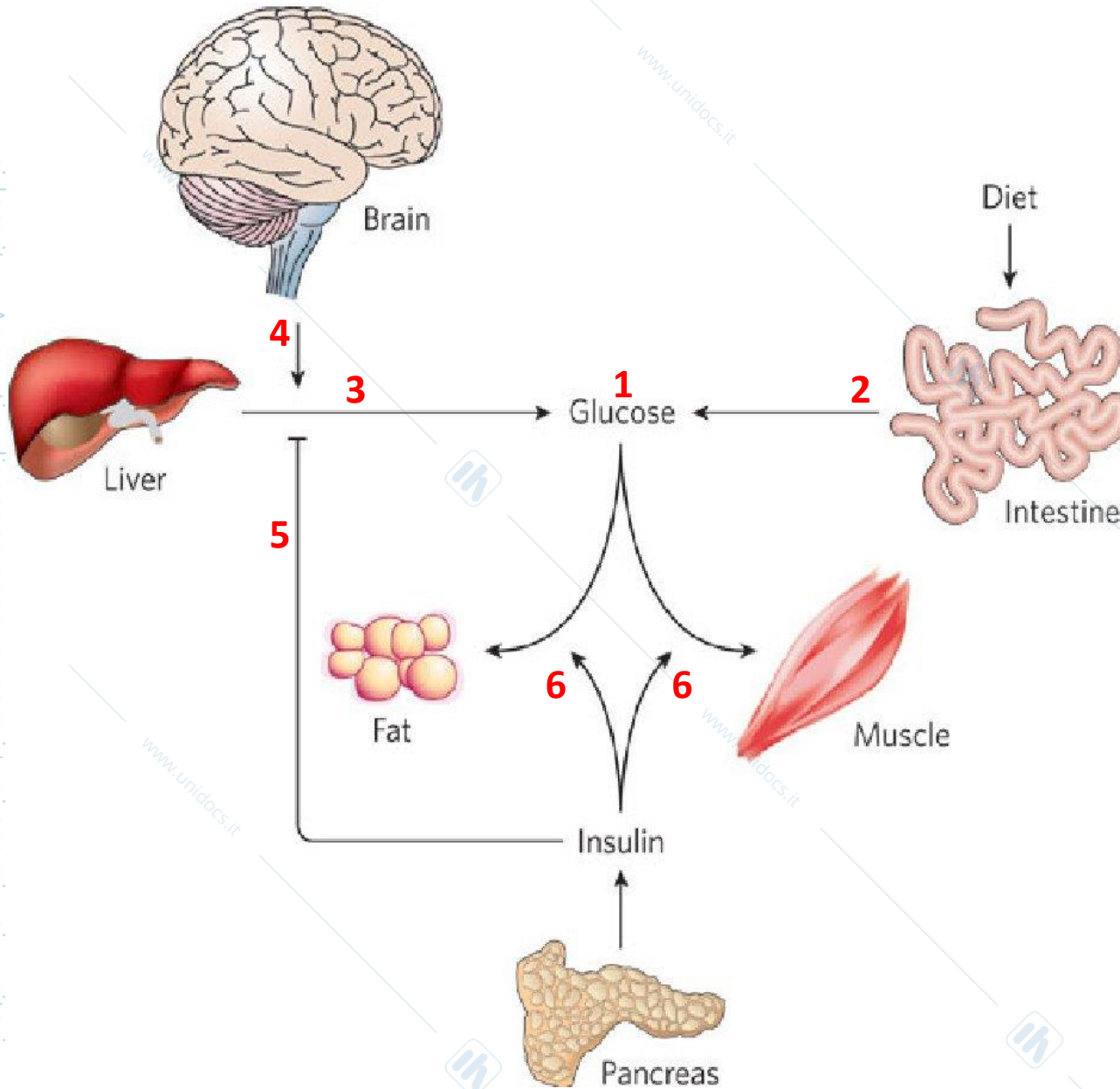
# Insulina, glucagone, e controllo dell'omeostasi glicemica



- Dopo un pasto (via gialla), l'aumento della glicemia fa aumentare la sintesi e il rilascio di insulina da parte delle cellule  $\beta$ .
- L'insulina favorisce la captazione e l'utilizzazione periferica del glucosio, e stimola la sintesi epatica di glicogeno
- Nell'insieme, queste azioni prevengono l'iperglicemia.

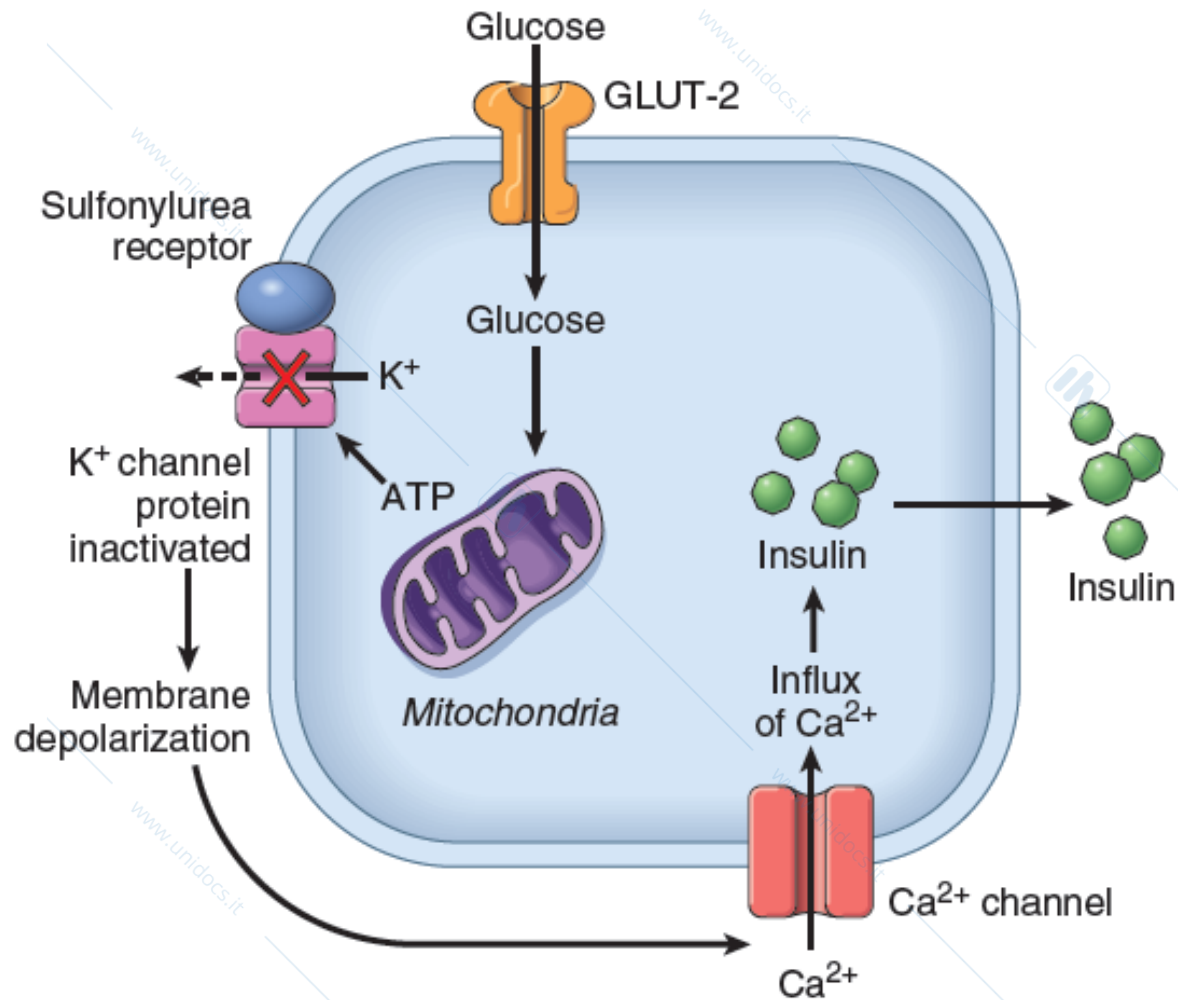
- A digiuno (via blu), l'ipoglicemia promuove il rilascio di glucagone.
- Il glucagone stimola la glicogenolisi e la neoglucogenesi epatica, così correggendo l'ipoglicemia

## Processi fisiologici del controllo glicemico



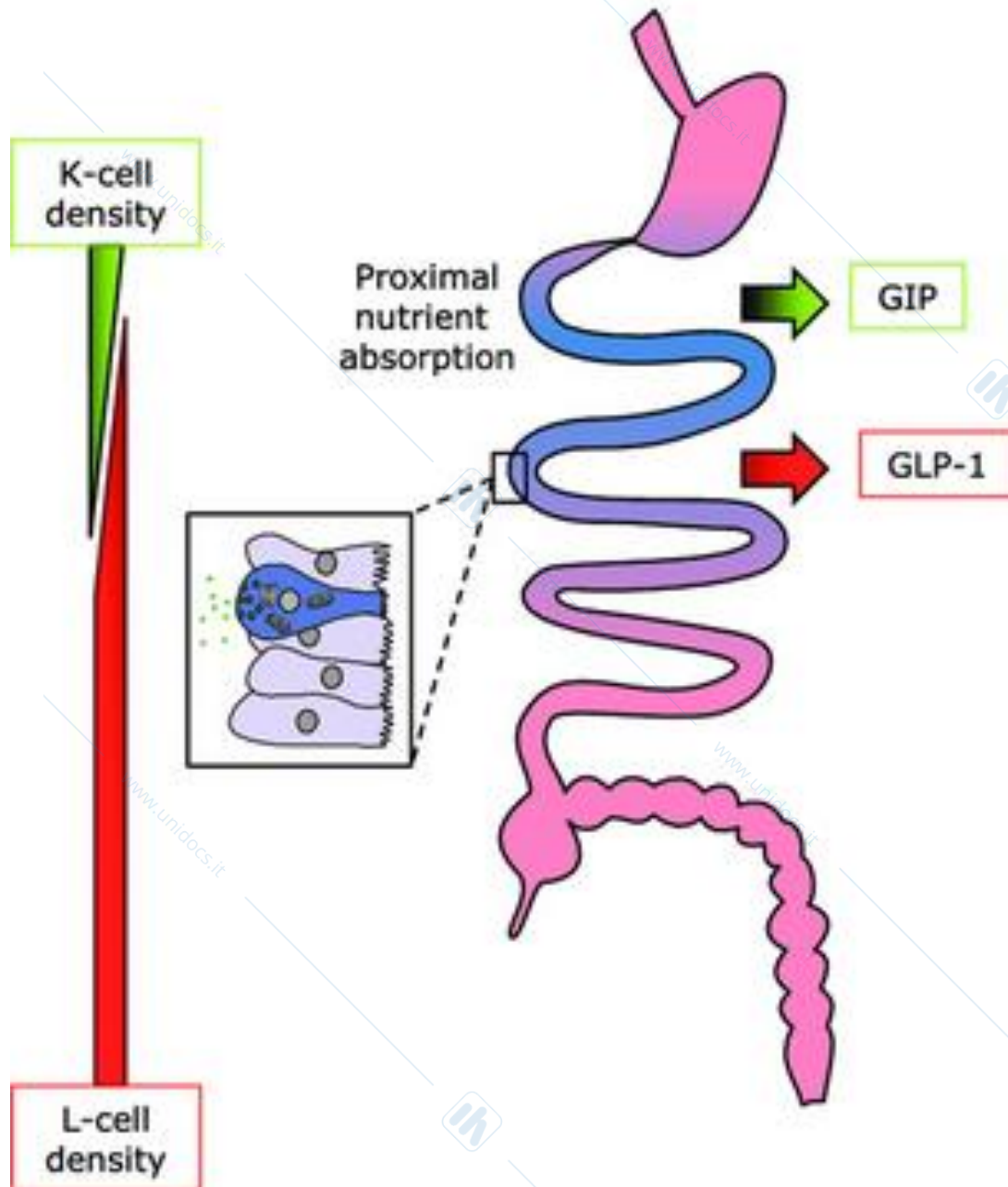
Il livello della glicemia (1) dipende dall'assorbimento intestinale (2) e dal rilascio epatico (3) (conseguente alla glicogenolisi e alla gluconeogenesi). Anche il SNC contribuisce al controllo della glicemia, regolando la gluconeogenesi (4). L'insulina inibisce glicogenolisi e gluconeogenesi (5), e favorisce la captazione cellulare di glucosio (6).

## Cellule $\beta$ : sintesi e secrezione dell'insulina



- 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, che inibisce il canale del  $K^+$  ATP-sensibile (dimero recettore per sulfonilurea / canale del  $K^+$ ).
- L'inibizione del canale determina depolarizzazione della membrana, ingresso di ioni  $Ca^{2+}$ , e rilascio immediato di insulina dalle cellule  $\beta$ .
- Nel caso di persistenza dello stimolo secretorio, le cellule  $\beta$  sintetizzano insulina.

## La risposta secretoria delle cellule $\beta$ è influenzata dalle incretine

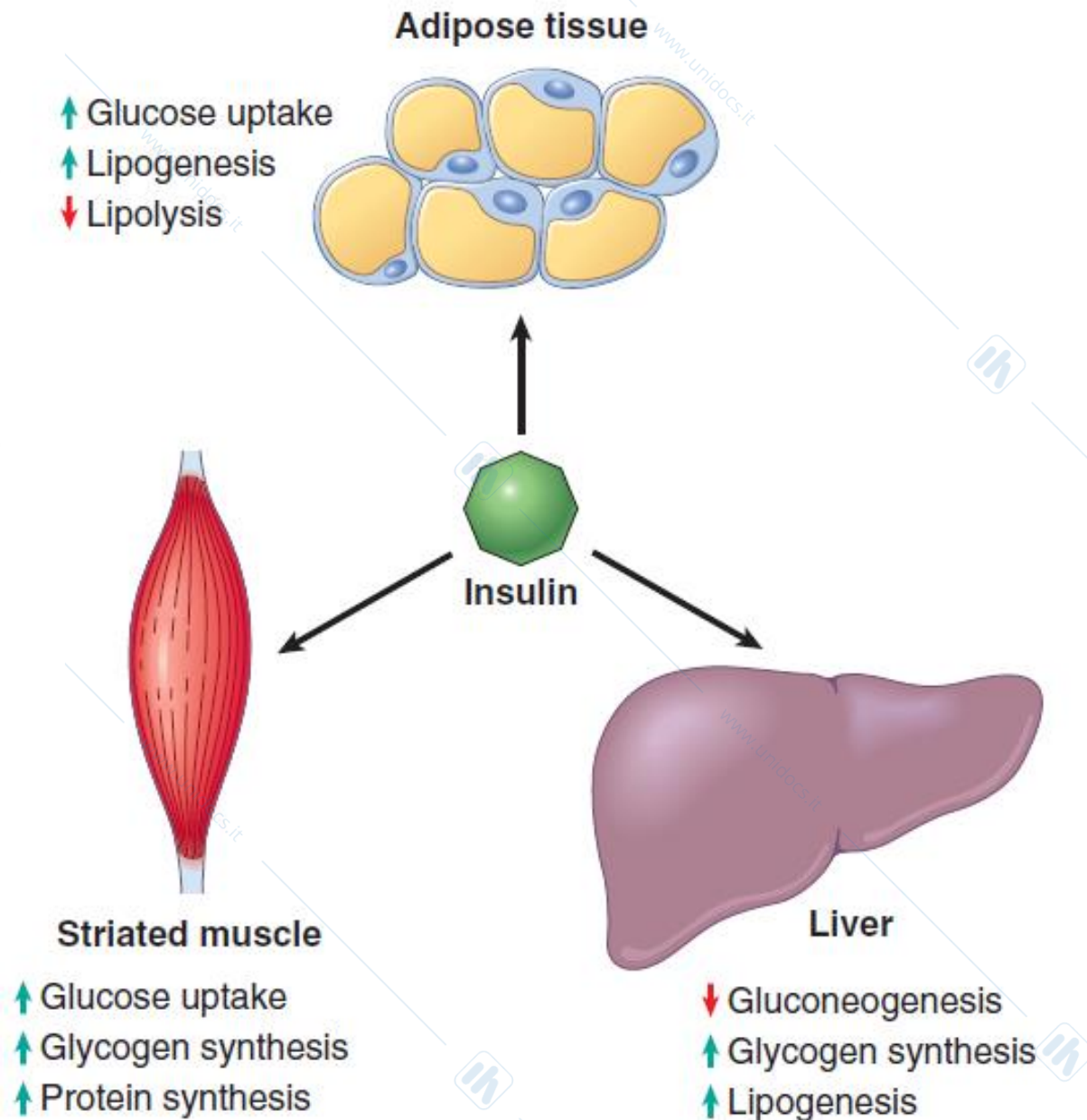


- **GIP** (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) (cellule K nel tenue prossimale)
- **GLP-1** (glucagon-like peptide-1) (cellule L nell'ileo distale e colon).

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

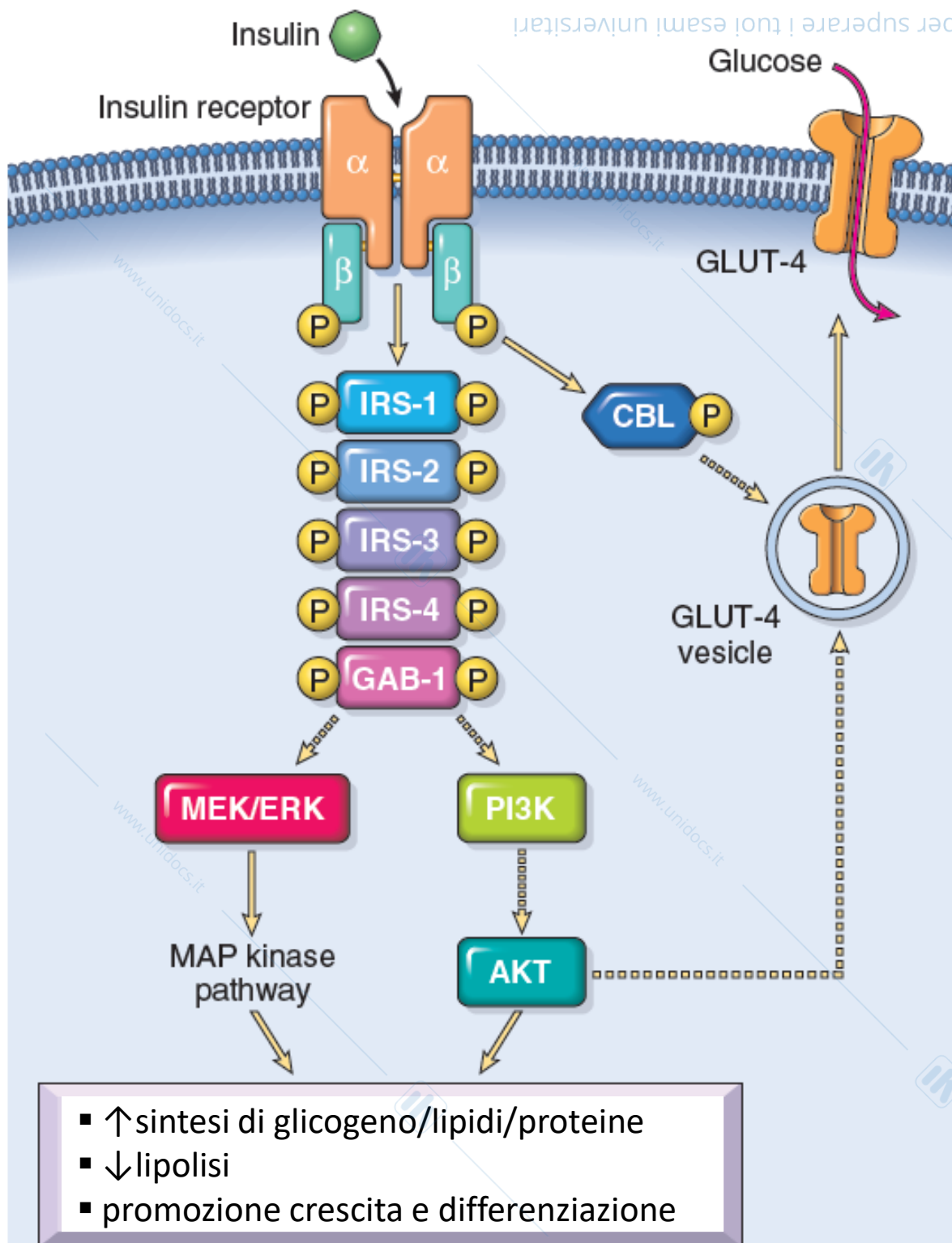
- aumento della secrezione di insulina
  - riduzione secrezione di glucagone
  - rallentamento dello svuotamento gastrico (sensazione di sazietà).
- GIP e GLP-1 circolanti sono degradati dagli enzimi DPP (dipeptidyl peptidase)
  - Farmaci che aumentano o mimano l'effetto delle incretine possono essere utili nel DM2.

# Azione dell'insulina sui tessuti periferici (muscolo striato, tessuto adiposo, fegato)



## Azioni metaboliche dell'insulina

- Aumento della captazione di glucosio nelle cellule muscolari striate (cuore incluso) e negli adipociti (in minor misura). La captazione del glucosio in altri tessuti (SNC) è insulino-indipendente. Il glucosio verrà usato come
  - fonte di energia
  - building block per processi biosintetici
- L'insulina è il più potente ormone anabolico noto:
  - aumenta la sintesi proteica (muscolo)
  - aumenta la sintesi di glicogeno (muscolo e fegato) e ne riduce la degradazione (fegato)
  - aumenta la lipogenesi (adipe, fegato) e riduce la lipolisi (adipe).
- Inoltre, l'insulina ha azione mitogenica per alcuni tipi cellulari.



## Azioni cellulari dell'insulina

- Il legame alla subunità  $\alpha$  e la conseguente attivazione chinastica della subunità  $\beta$ , attiva numerose proteine bersaglio (IRS, insulin receptor substrate; GAB1).
- IRS e GAB1, a loro volta, attivano più vie di segnalazione (MAPK, PI3K) con effetti positivi sulla proliferazione e sui processi anabolici.
- La via PI3K è responsabile della traslocazione di GLUT-4 alla superficie cellulare, che è mediata anche da CBL in modo PI3K-indipendente.

- $\uparrow$  sintesi di glicogeno/lipidi/proteine
- $\downarrow$  lipolisi
- promozione crescita e differenziazione

## Diabete mellito di tipo 1

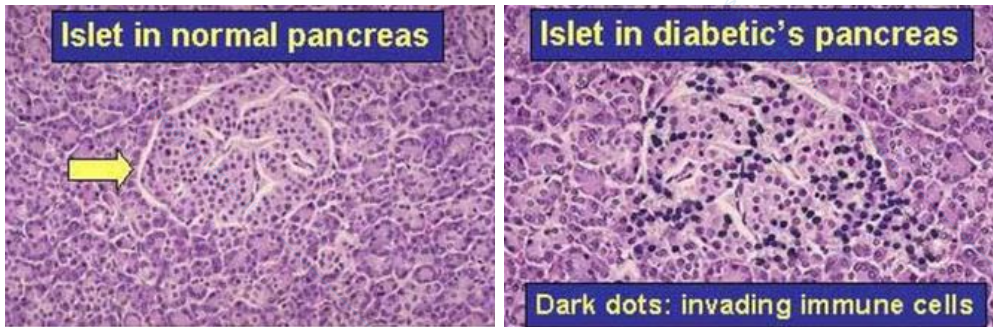
- Malattia autoimmune, cronica e progressiva.
- Noto in passato come **diabete giovanile** (definizione abbandonata perché si può anche avere in età adulta), o come **diabete insulino-dipendente**, in riferimento alla terapia (definizione abbandonata perché il trattamento con insulina è possibile per tutte le forme di diabete).\*

*\* Si noti tuttavia che l'insulina è necessaria per la sopravvivenza nella maggior parte dei pazienti con DM1; senza insulina infatti si sviluppano importanti complicazioni metaboliche (ad es. chetoacidosi e coma).*

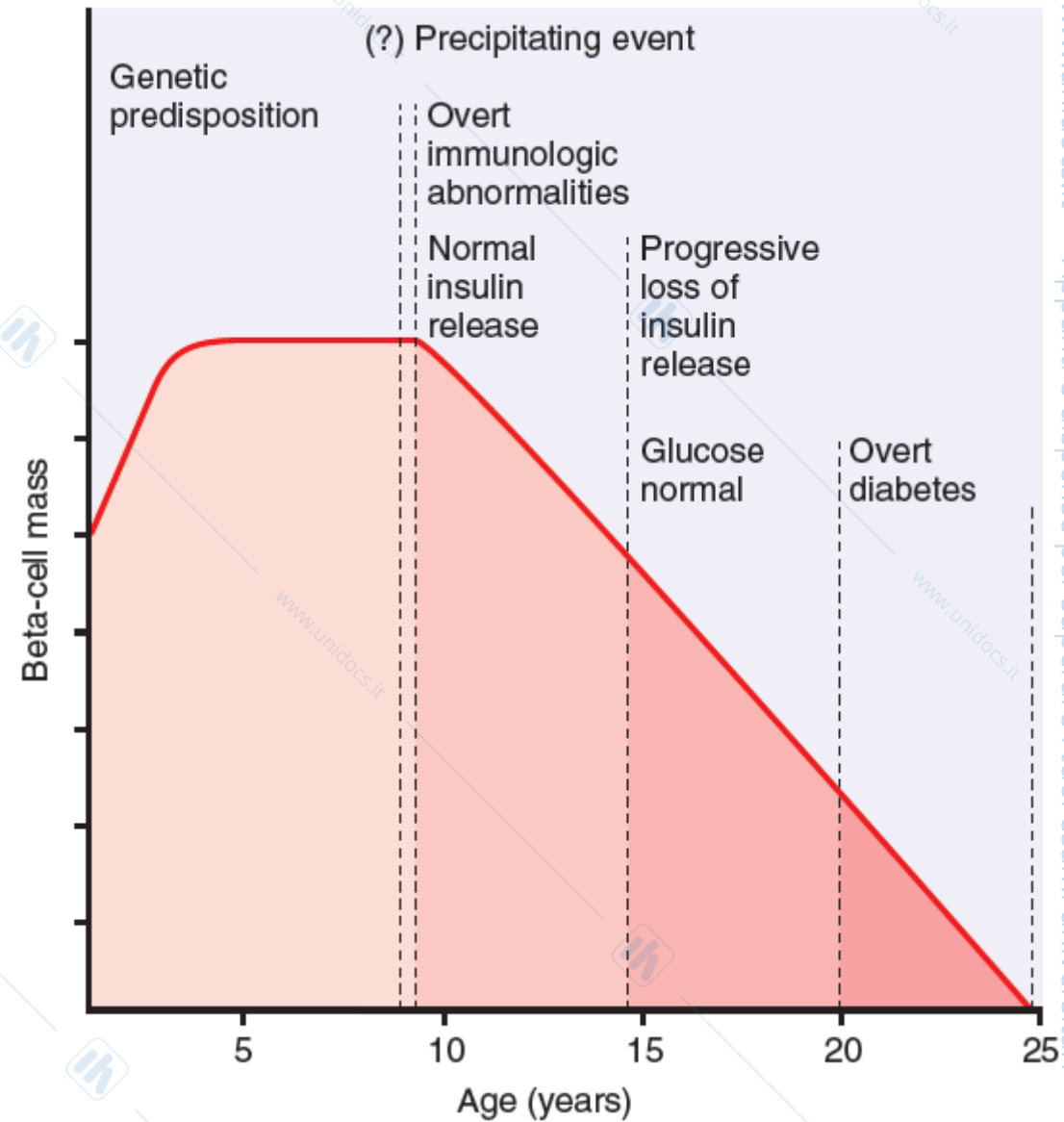
## Fattori di rischio del DM1

- **Rischio genetico.** Associato a polimorfismi in geni che regolano la risposta innata e adattativa, la funzione delle cellule  $\beta$ , 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 pancreatico, patogenesi e sviluppo del DM tipo 1



- **Insulite su base autoimmunitaria:** testimoniata dalla comparsa di auto-anticorpi diretti contro più antigeni delle cellule  $\beta$ .
- La perdita delle cellule  $\beta$  è lobulare e asincrona: presenza contemporanea di isole normali, di isole infiltrate da cellule T, e di isole in cui le cellule  $\beta$  sono tutte distrutte. Il quadro testimonia l'eterogeneità della cronologia e dell'intensità della condizione autoimmunitaria.
- Le cellule  $\beta$  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, corrispondente alla distruzione di >90% delle cellule  $\beta$ .



infanzia → pubertà → adolescenza  
comparsa → manifestazione → progressione

## Diabete mellito di tipo 2 Iperglicemia dovuta ad una combinazione di fattori genetici ed ambientali e a una condizione pro-infiammatoria.

### 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.

**Patogenesi** attribuita alla combinazione di due meccanismi:

- **insulino-resistenza:** ridotta capacità di risposta all'insulina dei tessuti periferici.
- **disfunzione delle cellule  $\beta$ :** le cellule  $\beta$  non riescono a produrre insulina in quantità adeguata a rispondere all'iperglicemia.

### Attenzione!

- *Il contributo relativo delle due anomalie è variabile: in alcuni casi può prevalere l'insulino-resistenza, in altri la disfunzione delle cellule  $\beta$ .*
- *Si consideri comunque che col progredire della malattia la secrezione di insulina progressivamente declina verso l'insufficienza secretoria.*

## Insulino-resistenza

- Condizione testimoniata da:
  - ridotta capacità di stimolare la captazione di glucosio nel muscolo e nel tessuto adiposo
  - ridotta capacità di sopprimere la produzione epatica di glucosio

### Meccanismi patogenetici

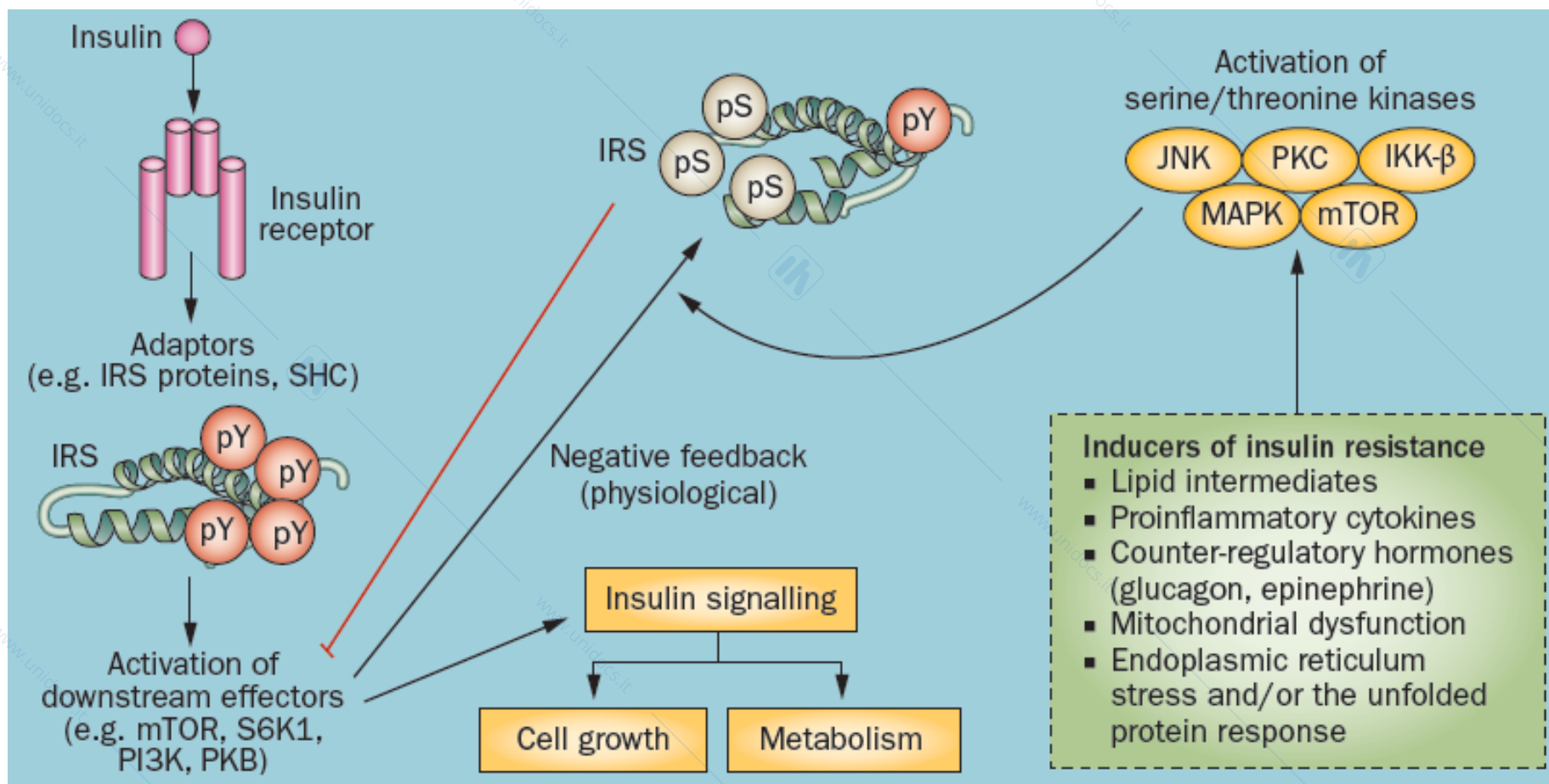
- Difetti pre-recettoriali (anomalie della molecola dell'insulina)
- Difetti recettoriali (mutazioni geniche)
- Difetti post-recettoriali (anomalie del signaling intracellulare).

### **Attenzione!**

*Si ritiene che i difetti post-recettoriali abbiano un ruolo patogenetico prevalente, essendo presenti in conseguenza di obesità, aumento FFA circolanti, uso di farmaci come glucocorticoidi, e generalmente in condizioni infiammatorie).*

## Insulino-resistenza (difetti post-recettoriali)

Possibili meccanismi alla base di una ridotta risposta cellulare a livelli normali di insulina.



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

Varie condizioni possono interferire con i normali meccanismi di feedback negativo operanti nella via di trasduzione dell'insulina e concorrere a determinare l'insulino-resistenza.

## insulino-resistenza e obesità

L'insulino resistenza è strettamente associata all'obesità. Assieme ad altre condizioni fa parte della cosiddetta sindrome metabolica (ipertensione, obesità addominale, dislipidemia, intolleranza al glucosio, aumentato rischio cardiovascolare).

### Meccanismi patogenetici

- **Citochine pro-infiammatorie** (TNF $\alpha$  e IL6) prodotte dai M $\emptyset$  del tessuto adiposo interferiscono con il signaling post-recettoriale dell'insulina.
- **Adiponectina.** L'obesità è associata a riduzione dei livelli di adiponectina (che ha proprietà anti-infiammatorie e di sensibilizzazione all'insulina).
- **FFA.** L'aumento di FFA circolanti associato all'obesità interferisce con la via di segnalazione insulinica a livello del muscolo e del fegato. L'accumulo di lipidi nelle isole pancreatiche può compromettere la secrezione di insulina.

## disfunzione delle cellule $\beta$ (meccanismi)

**Più alterazioni verosimilmente combinate, sia qualitative (funzionali) sia quantitative delle cellule  $\beta$  determinano il difetto secretorio (con deficit relativo di insulina) caratteristico del DM2.**

- **Riduzione della capacità di rispondere agli stimoli di rilascio** (glucose sensing defect). La secrezione di insulina in risposta al glucosio è insufficiente.
- **Alterazioni della sintesi di insulina.** Aumento della secrezione di pro-insulina intatta (marker di rischio di DM2).
- **Ridotta secrezione di incretine.** Perdita dello stimolo secretorio rappresentato dalle incretine.
- **Amiloidosi.** Accumulo di IAPP (islet amyloid polypeptide), prodotto dalle cellule  $\beta$ , contribuisce al difetto secretorio.
- **Eccesso di FFA.** L'eccesso di FFA circolanti determina secrezione di citochine pro-infiammatorie da parte delle cellule  $\beta$ , reclutamento di cellule dell'infiammazione nelle isole di Langherans, e determinazione di una condizione di infiammazione che contribuisce alla disfunzione e alla morte delle cellule  $\beta$ .
- **Riduzione della massa delle cellule  $\beta$ .** Nel DM2, la massa delle cellule  $\beta$  è ridotta fino al 60% (da sola, non è sufficiente a spiegare l'iperglicemia).

## DM2: modelli di progressione della malattia



**INSULINO-RESISTENZA**



IPERPLASIA COMPENSATORIA



NORMOGLICEMIA



IPERGLICEMIA

**DEFICIT SECRETORIO** →

**DEFICIT SECRETORIO**



NORMALE RISPOSTA ALL'INSULINA

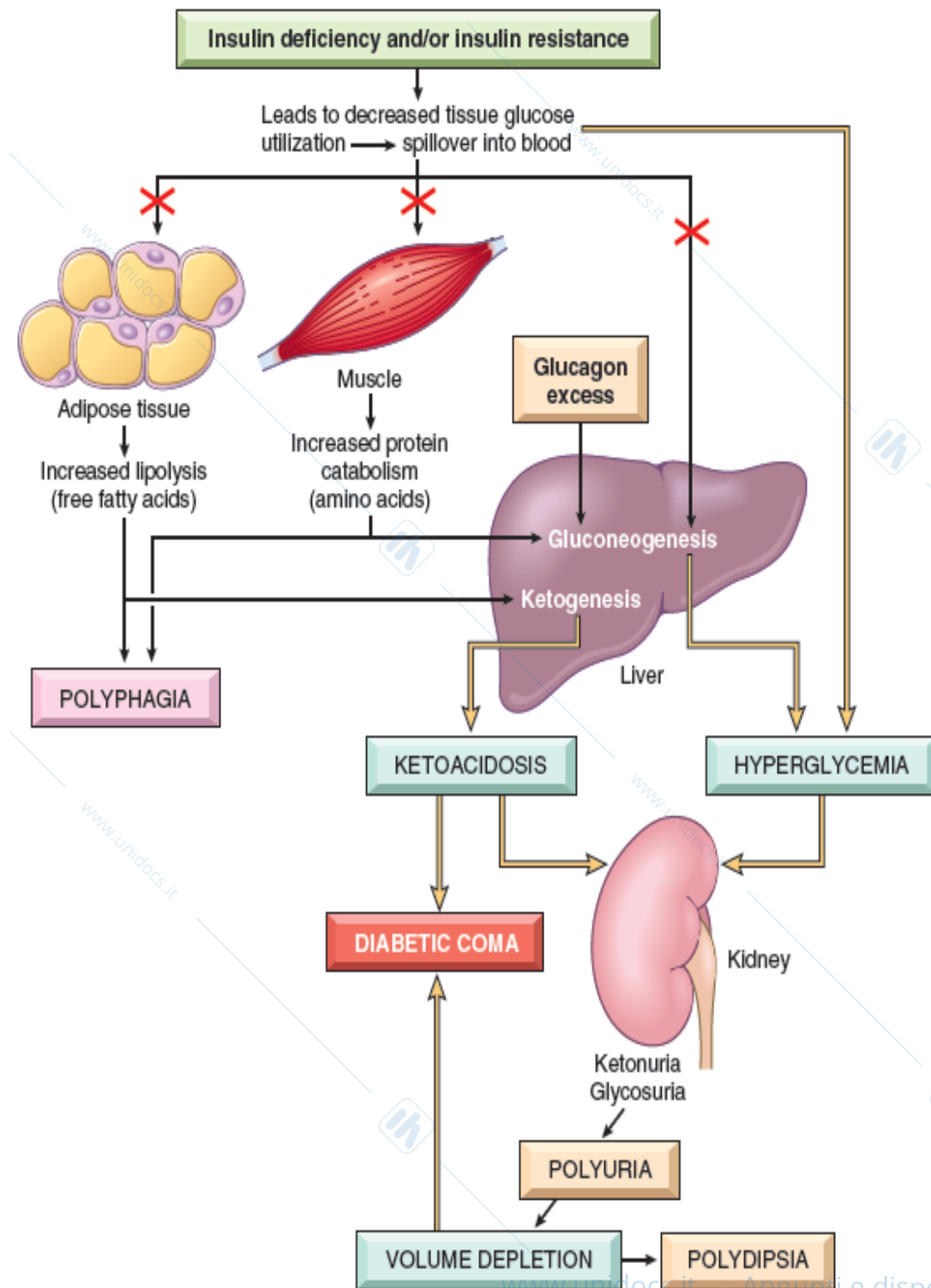


NORMOGLICEMIA



IPERGLICEMIA

← **INSULINO-RESISTENZA**



## alterazioni metaboliche del diabete (e conseguenze cliniche)

**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 letale in assenza di trattamento.

**iperpnea**

aumento della ventilazione, eventualmente correlato all'acidosi.

# Caratteristiche cliniche del diabete

**Diabete di tipo 1** Sebbene la distruzione immuno-mediata delle cellule beta sia graduale, il passaggio dalla condizione preclinica ad una forma conclamata può essere brusco. Spesso, in concomitanza a un evento (ad es. infezione) che determina un'aumentata richiesta di insulina, 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 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**: Comune complicazione metabolica (salto di un pasto, eccessivo esercizio fisico, eccessiva somministrazione di insulina) che 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

le **complicazioni a lungo termine** (a carico di reni, occhi, nervi e vasi) sono simili in tutte le forme di diabete, e rappresentano le principali cause di morbilità e mortalità associate alla malattia.

### angiopatia diabetica

- aterosclerosi a carico dell'aorta e delle grandi arterie
- aterosclerosi delle coronarie, e cardiopatia ischemica
- gangrena arti inferiori

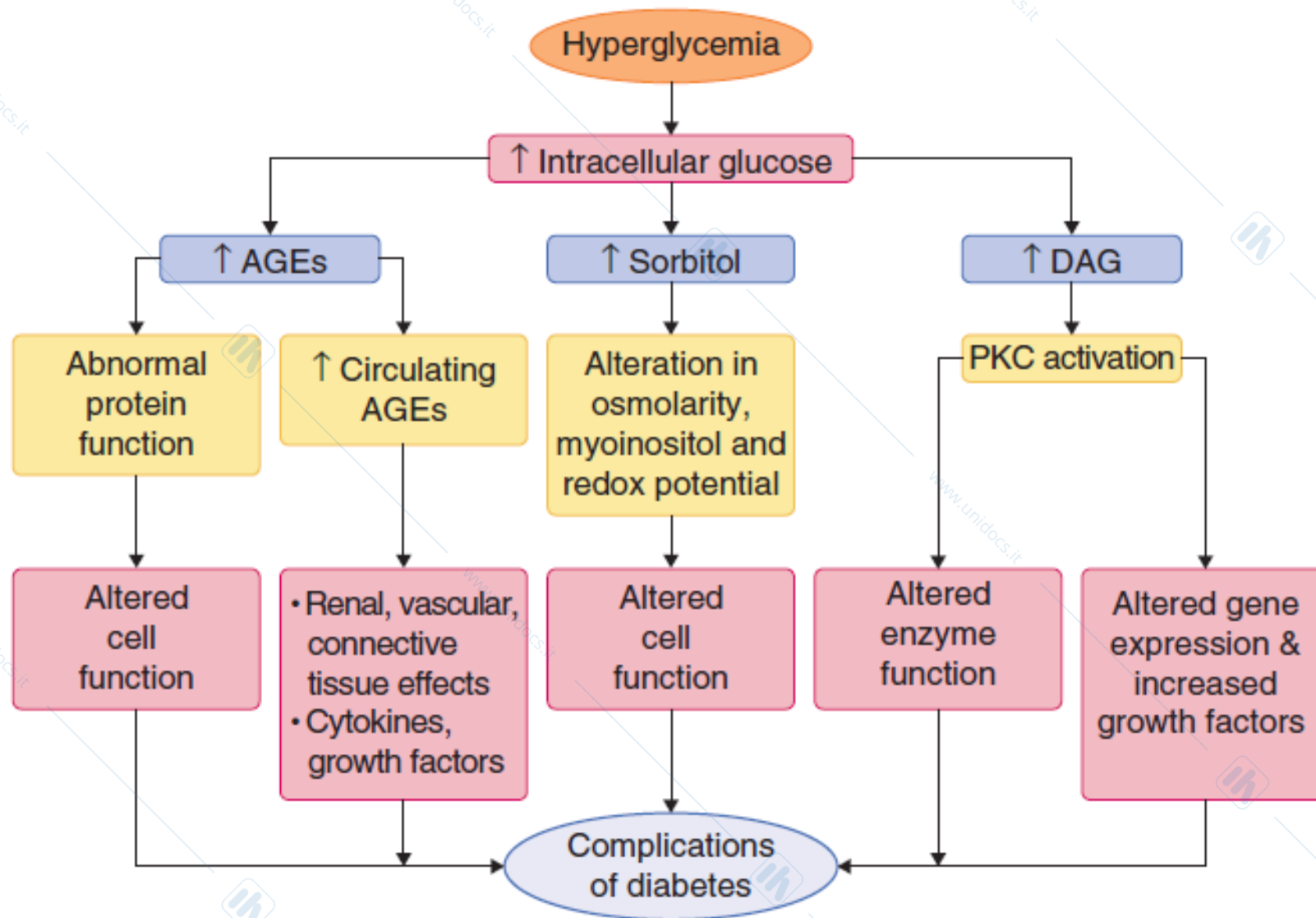
### microangiopatia diabetica

- l'ispessimento delle membrane basali (anche non vascolari) rende i capillari più permeabili alle proteine.
- tale modificazione è responsabile della nefropatia, della retinopatia, e di alcune forme di neuropatia diabetica.

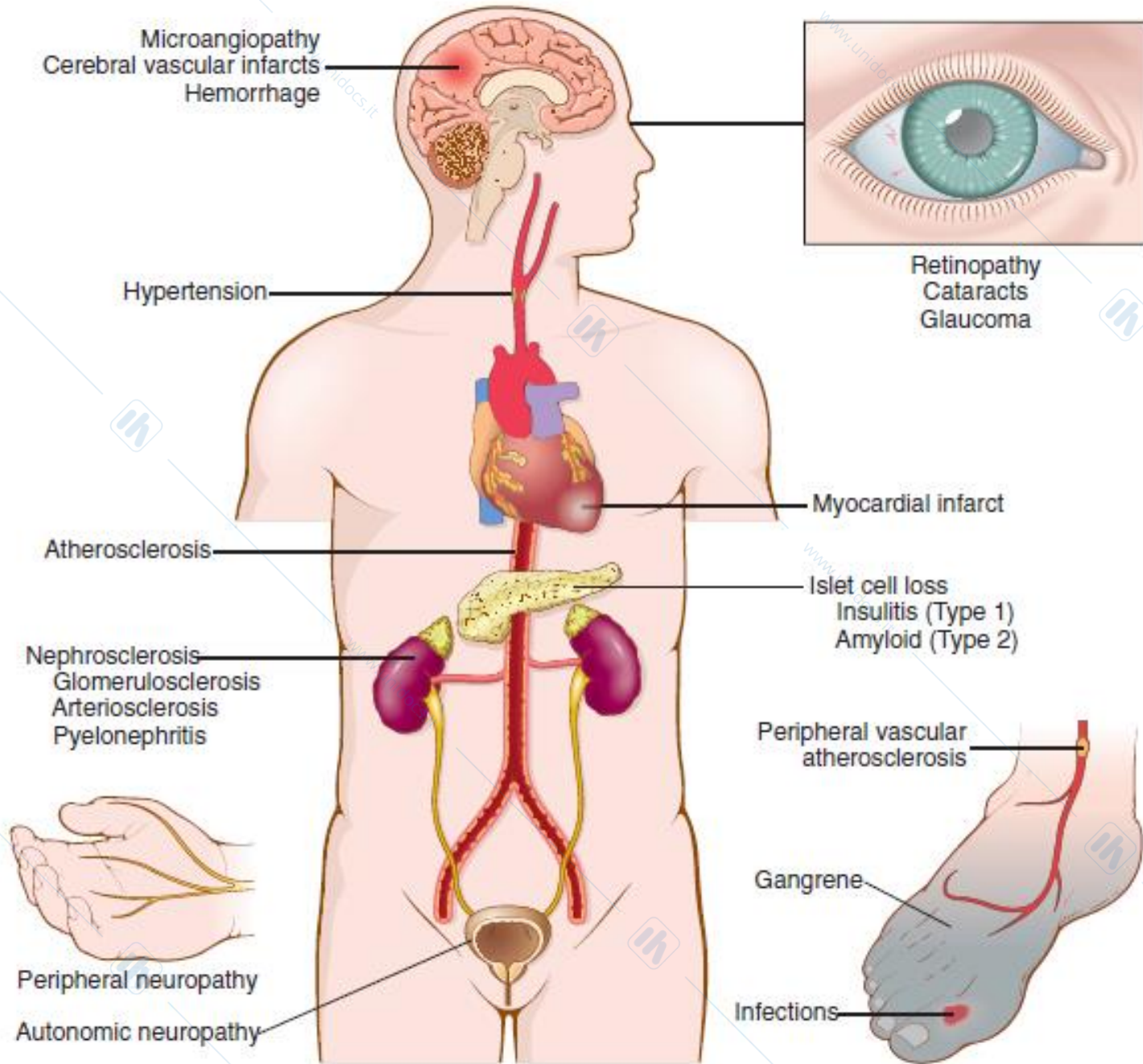
### nefropatia diabetica

- lesioni glomerulari (ispessimento della MB e sclerosi del mesangio)
- microangiopatia renale
- pielonefrite

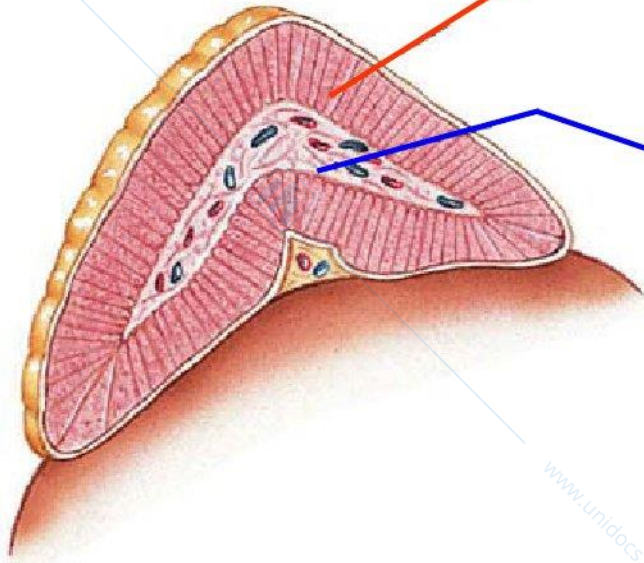
# Meccanismi patogenetici delle complicazioni tardive: la «glucotossicità»



# Le complicazioni tardive del diabete



## Ghiandole surrenali



### porzione corticale:

- glucocorticoidi (cortisolo)
- mineralcorticoidi (aldosterone)
- steroidi sessuali (androgeni e estrogeni)

### porzione midollare: catecolamine

- adrenalina e noradrenalina

Gli ormoni steroidei condividono in parte le loro azioni biologiche; in particolare, i glucocorticoidi hanno effetti anche sul metabolismo del sodio.

# Azioni biologiche degli ormoni corticosurrenali

## Glucocorticoidi (cortisolo)

- 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.

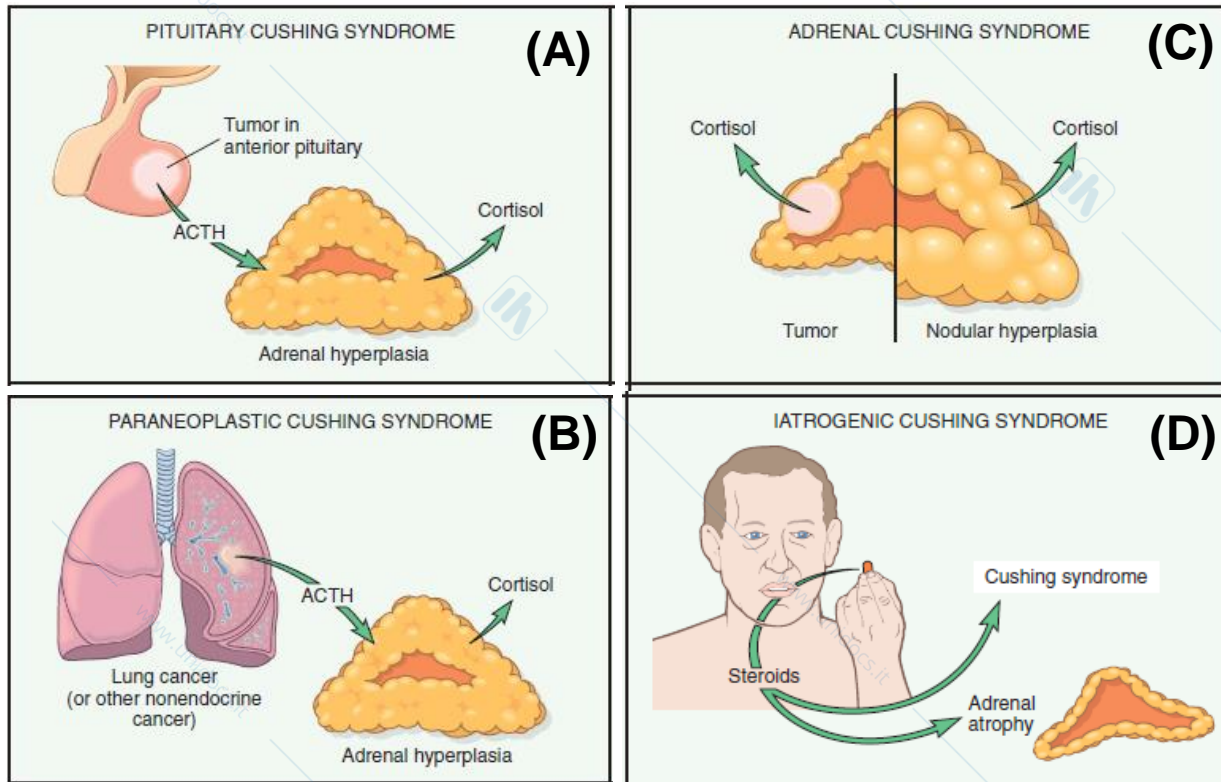


- In generale, i **glucocorticoidi liberano risorse energetiche a spese del patrimonio proteico e lipidico** (determinando osteoporosi e dimagrimento degli arti), e le rendono disponibili a livello del fegato.
- Tale azione è resa necessaria in condizioni di aumentata richiesta energetica (come infezioni, 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, ipercortisolemia: sindrome di Cushing



## cause di ipercortisolemia

### ACTH-dipendenti

- (A) Adenoma ipofisario ACTH-secerente (morbo di Cushing)
- (B) Tumore maligno non ipofisario ACTH-secerente.
- Somministrazione di ACTH esogeno

*NB: associazione con iperplasia surrenalica*

### ACTH-indipendenti

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

*NB: (D) è associata ad atrofia surrenalica*

## **sindrome di Cushing: quadro clinico**

### **segni / sintomi**

**ipertensione**

**aumento di peso (obesità localizzata al tronco, regione cervicale, e viso)**

**riduzione della massa muscolare**

**iperglicemia, glicosuria e polidipsia**

**assottigliamento della cute (strie cutanee), tendenza alle ecchimosi, osteoporosi**

**suscettibilità alle infezioni**

### **patogenesi**

-effetti mineralcorticoidi del cortisolo  
-attivazione del sistema renina-angiotensina  
-aumentata sensibilità a stimoli vasopressori

-stimolazione della differenziazione adipocitaria e dell'adipogenesi

atrofia delle fibre muscolari a contrazione rapida

stimolazione della gluconeogenesi e inibizione della captazione cellulare del glucosio

L'aumento del catabolismo proteico determina deplezione del collagene, e riassorbimento osseo

immunosoppressione

# 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

- Mineralcorticoidi**
- L'aldosterone agisce a livello del tubulo contorto distale, e determina un aumento del riassorbimento di Na (e H<sub>2</sub>O) 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.
- 
- ```
graph LR; A["Iperaldosteronismo primitivo (sindrome di Conn)  
causato da tumori (benigni e non) della corteccia surrenalica"] --- B["Iperaldosteronismo secondario  
causato da ipersecrezione di renina, a sua volta legata a ipovolemia e ridotta perfusione renale."]; B --- C["ipertensione, legata all'eccessivo riassorbimento renale di Na e H2O, con espansione della volemia"]; B --- D["Ipopotassiemia, dovuta all'aumentata escrezione renale di K, con debolezza muscolare e disturbi della conduzione cardiaca."];
```
- **ipertensione**, legata all'eccessivo riassorbimento renale di Na e H<sub>2</sub>O, con espansione della volemia
  - **Ipopotassiemia**, 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 O <sub>2</sub> . |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                               |                   |
|-----------------------------------------------|-------------------|
| $\alpha$ 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 benigno che produce catecolamine in modo continuato o episodico, determinando ipertensione arteriosa stabile o sporadica, con crisi ipertensive.