

ENDOCRINOLOGIA _ INTRODUZIONE

Sistemi di comunicazione extracellulare

La capacità di tessuti specializzati di funzionare in modo integrato all'interno dell'organismo dipende da 3 sistemi di comunicazione extracellulare:

- 1) sistema nervoso 2) sistema endocrino 3) sistema immune

L'endocrinologia

è la disciplina che studia il complesso sistema (sistema endocrino) preposto alla trasmissione dei segnali chimici tra i diversi distretti dell'organismo, evocando specifici effetti biologici. Inoltre investiga gli ormoni, i tessuti e le cellule nelle quali questi vengono prodotti, i meccanismi d'azione, gli effetti sugli organi e tessuti bersaglio e le manifestazioni cliniche associate alle disfunzioni ormonali.

Il **sistema endocrino** è composto da quelle ghiandole e tessuti a secrezione interna (endocrina), il cui prodotto, definito **ormone**, viene direttamente immesso nel sangue.

Il termine **ormone** deriva dal Greco e significa "stimolatore di attività". Nella definizione classica l'ormone è una molecola sintetizzata da un organo (ghiandola) e trasportata mediante il sistema circolatorio ad un altro tessuto definito "tessuto bersaglio".

Il **metabolismo** è quella parte dell'endocrinologia che studia il risultato delle reazioni biochimiche, sia anaboliche che cataboliche, all'interno dell'organismo. (es: Metabolismo glicidico, lipidico, proteico).

Ghiandole endocrine	Ormoni
Adenoipofisi (porzione anteriore)	<i>GH, prolattina, TSH, ACTH, LH, FSH</i>
Neuroipofisi (porzione posteriore)	<i>ADH, ossitocina</i>
Tiroide	<i>T3, T4; calcitonina</i>
Paratiroidi	<i>Paratormone</i>
Isole pancreatiche	<i>insulina, glucagone, somatostatina, polipeptide pancreatico</i>
Stomaco e intestino	<i>Gastrina, Ghrelina, GIP, GLP-1, VIP</i>
Surrene corticale	<i>cortisolo, aldosterone, DHEA, androstenedione</i>
Surrene midollare	<i>adrenalina, noradrenalina</i>
Gonadi, ovaio e testicolo	<i>estradiolo, progesterone, testosterone</i>

Funzione degli ormoni

- Controllano la fase della riproduzione
- Crescita e sviluppo psico-fisico
 - Mantenimento ambiente interno (Equilibrio idroelettrico e acido-base, pressione e ritmo cardiaco, termogenesi, trofismo massa ossea, trofismo muscolare, funzione cellule adipose)
- Produzione, utilizzo e deposito di energia

Un ormone, molte funzioni, anche diverse l'una dall'altra

(es.)Insulina:

- Utilizzazione del glucosio - Liposintesi - Sintesi proteica - Trasporto del potassio

Implicazioni: risposta funzionale coordinata alle modificazioni omeostatiche.

Una funzione (risposta), può essere stimolata da molti ormoni

(es.): Controllo dell' omeostasi glicemica → - *glucagone* - *adrenalina* - *cortisolo* - *GH*

Implicazioni: 1. regolazione fine della risposta 2. compensazione in caso di deficit di un ormone

Omeostasi : mantenimento di una condizione di equilibrio nell'organismo per mezzo di meccanismi fisiologici coordinati (meccanismi di feedback)

feedback: meccanismo tramite il quale il risultato di un'attività dell'organismo modifica i fattori che hanno determinato l'attività stessa.

DIFFERENTI MECCANISMI DI CONTROREGOLAZIONE

- Controregolazione negativa "feedback negativo"

1. CRH-ACTH-CORTISOLO
2. TRH-TSH-T4-T3
3. LHRH-LH, FSH-ANDROGENI ESTROGENI

- Controregolazione positiva "feedback positivo"

1. Estradiolo → LH (Fase Follicolare)
2. Allattamento → ossitocina

(es.) Si ha nei pazienti in cui si provvede alla infusione in vena di glucosio, nel soggetto normale, si riesce a mantenere una glicemia normale, in quanto in seguito all'infusione, si ha una risposta da parte del pancreas endocrino, che immette in circolo l'insulina. In un soggetto a cui è stato tolto il pancreas, l'infusione endovena di glucosio, comporta un incremento in circolo dello stesso, perché viene meno la secrezione di insulina che regola la captazione del glucosio in circolo da parte dei vari organi.

Meccanismo di azione ormonale:

- emocrino → attraverso il sangue, la sostanza ormonale raggiunge dalla ghiandola di sintesi al tessuto bersaglio.

- paracrino → la cellula di sintesi e la cellula su cui interagisce la sostanza sono strettamente a contatto.

- autocrino → coincidono la cellula di sintesi e la cellula bersaglio

- iuxtacrino

- intracrino

Ormoni, caratteristiche generali e particolari:

Basse concentrazioni nella circolazione periferica (pmol/L - μmol/L)

Specificità recettoriale con elevata affinità di legame

Rilascio in circoscritti distretti circolatori (es. circolo portale epatico, adenoipofisi)

Diffusione per contiguità (es. testosterone – tubulo seminifero)

Formazione locale da precursore (DHT da Testosterone, Estradiolo da Testosterone, T3 da T4)

Struttura chimica degli ormoni

Glicoproteine

Polipeptidi o piccoli peptidi

Aminoacidi e derivati

Steroidi

Steroidi modificati (vitamina D)

Recettori per gli Ormoni

Recettori di membrana (ormoni peptidici e neurotrasmettitori)

Recettori "nucleari" (ormoni steroidei, ormoni tiroidei)

Nel primo caso, l'ormone interagisce con questo sito recettoriale che si attiva, coinvolge un messaggero all'interno della cellula stessa che può intervenire sull'azione di particolari enzimi, e provoca una risposta immediata, oppure può intervenire su proteine del nucleo, regolando l'espressione dei geni, provocando una risposta tardiva. Oppure può succedere che l'ormone viene internalizzato, dentro la cellula stessa, per interagire con il proprio sito recettoriale, che può essere nel nucleo, o nel citoplasma, in tutti i casi si ha una risposta da parte della cellula stessa in termini biologici.

1. ASSE IPOTALAMO-IPOFISI

Correlazioni tra Sistema Nervoso e Sistema Endocrino

- Molteplici funzioni fisiologiche sono regolate dal sistema nervoso attraverso il sistema endocrino.

L'asse ipotalamo-ipofisario rappresenta il "mediatore" fra sistema nervoso autonomo ed endocrino, in modo particolare per quanto riguarda le risposte comportamentali essenziali per il mantenimento dell'omeostasi (temperatura corporea, frequenza cardiaca, assunzione di acqua e cibo, pressione arteriosa, ritmo sonno-veglia).

- A sua volta il sistema endocrino, attraverso la produzione di ormoni, può modulare l'attività del sistema nervoso (esempi: insulina, ormoni tiroidei, steroidi).

L'integrazione dei due sistemi è essenziale per mantenere l'omeostasi.

L'**ipotalamo** si trova alla base dell'encefalo (diencefalo), posteriormente al chiasma ottico e dorsalmente alla ghiandola ipofisaria.

L'**ipotalamo** → componente nervosa dell'asse.

è in grado di sintetizzare una serie di sostanze rilasciate dalla cellula stessa.

Unità fondamentale: cellula neurosecretoria, si distinguono perciò:

- *Neuroni ipotalamici parvicellulari* (releasing and inhibiting hormones)
- *Neuroni magnicellulari* (ossitocina, vasopressina)

Vengono rilasciati verso il lobo posteriore della ghiandola ipofisaria → UNITÀ FONDAMENTALE

Le ghiandole endocrine sono costituite da cellule in grado di sintetizzare e rilasciare sostanze in conseguenza di particolari stimoli:

- Stimoli **esogeni** da organi di senso, ambiente circostante (es. temperatura corporea, ritmo circadiano: luce-buio)
- Stimoli **endogeni** (es. glicemia, pressione arteriosa, osmolarità, feed-back ormonali)

ORMONI IPOTALAMICI	
CRH	Si lega alle cellule corticotrope della porzione anteriore ipofisaria, dove stimola il rilascio di ACTH, ha come bersaglio le cellule che costituiscono la corticale del surrene, stimola in particolare la sintesi e l'immissione in circolo di glucocorticoidi: cortisolo .
TRH	stimola il rilascio di TSH da parte delle cellule della porzione anteriore ipofisaria
GRH	Ormone che stimola il rilascio di ormone della crescita (GH)
GIH(somatostatina)	Inibisce il rilascio di GH dalle cellule somatotrope poste nella porzione anteriore ipofisaria
LHRH	stimola il rilascio di FSH e LH (vanno a stimolare la gonade femminile e maschile)
Dopamina	ormone che inibisce il rilascio di prolattina.

Siti di produzione	Ormone	Funzione
Adenoipofisi	Ormone della crescita (GH)	Stimola la crescita
	Ormone Adrenocorticotropo (ACTH)	Stimola la corteccia del surrene
	Ormone Tiro-stimolante (TSH)	Stimola la ghiandola tiroidea
	Prolattina (PRL)	Stimola la produzione di latte
	Ormone Luteinizzante (LH)	Stimola le gonadi
	Ormone Follicolo Stimolante (FSH)	Stimola le gonadi
Neuripofisi	Vasopressina (ormone antidiuretico o ADH)	Promuove la ritenzione renale di liquidi e stimola la vasocostrizione
	Ossitocina	Stimola la secrezione di latte

IPOFISI

Rappresenta il vertice del Sistema Endocrino e regola la funzione delle varie ghiandole endocrine periferiche, stimolandone o inibendone la secrezione ormonale.

L'ipofisi (ghiandola pituitaria) è costituita dall'associazione di due componenti ghiandolari:

a) L'adenoipofisi o ipofisi anteriore (tipica ghiandola endocrina epiteliale)

b) La neuroipofisi o ipofisi posteriore

(costituita da fibre nervose che originano nei nuclei magnicellulari sovraottico e

paraventricolare dell'ipotalamo e terminano nell'ipofisi posteriore, da cui rilasciano neuropeptidi).

Principali ghiandole endocrine il cui funzionamento è controllato a livello centrale dalla ghiandola ipofisaria:

- Pineale, controllo ritmi sonno-veglia in base al ritmo circadiano
- tiroide
- timo, ghiandola che ha una doppia funzione, endocrina e immunitaria, rilascia citochine infiammatorie.
- surreni, diviso in midollare e corticale
- pancreas, isole del Langerhans
- Gonadi, ovaio e testicolo.

Ormoni rilasciati dalla ghiandola ipofisaria:

ORMONE DELLA CRESCITA (GH)

È soggetto ad una secrezione pulsatile (massima durante la notte, primissime ore del giorno) è stimolata dal GRH e inibita, rallentata, dalla somatostatina. È una proteina composta da una singola catena di 191 amminoacidi che ha un'emivita di circa 6-20 minuti. È presente a livelli basali < a 2 ng/ml. Il GH è trasportato da proteine, verso l'epatocita, che costituisce il parenchima del fegato, e interagisce con il proprio recettore, provocando la sintesi di 2 ormoni, fattori di crescita insulinosimili, IGF1 e IGF2. Esplicano la principale funzione del GH, stimolare la crescita dei vari organi e tessuti, a cominciare dalla crescita in lunghezza delle ossa lunghe → Azione sulle cartilagini di accrescimento (effetto IGF-1mediato) Ha importanti azioni sul metabolismo glicidico, lipidico e proteico. Una volta che il GH ha terminato il suo ciclo vitale, viene captato dal fegato che ne provvede al catabolismo (Eliminazione epatica).

Effetti metabolici del GH

Il GH influenza l'attività di diversi tessuti: oltre al tessuto cartilagineo di cui promuove la crescita, riduce la sensibilità insulinica nel tessuto adiposo promuovendo quindi la **lipolisi**: si liberano acidi grassi (LIBERI), che rappresenteranno degli importanti substrati energetici, grazie ai quali produce acetilCo-A.

Riduce inoltre la captazione del glucosio a livello muscolare e causa **iperglicemia (aumenta la concentrazione di glucosio)**. Aumenta inoltre la captazione di aminoacidi nel muscolo e promuove la sintesi proteica nel muscolo (ormone anabolico), nel rene ed altri tessuti.

I principali fattori che modificano la secrezione di GH in circolo da parte della ghiandola ipofisaria: Fattori che rallentano:

- SS: somatostatina, immesso nel circolo portale ipofisario e attraverso il peduncolo giunge ad inibire la sintesi e il rilascio in circolo del GH da parte delle cellule somatotrope.
Se il GH è in grado di ridurre la captazione di glucosio, dal circolo e indurre una iperglicemia, è chiaro in base al meccanismo a feedback, che quelle situazioni che portano a far aumentare la concentrazioni di glucosio, porteranno ad inibire il rilascio di GH.

Fattori che *stimolano*:

- arginina: aminoacido, le circostanze in cui aumenta la concentrazione di aminoacidi liberi, sarà uno stimolo che rinforzerà il rilascio di GH nel sangue.
- il sonno: secrezione pulsatile del GH, maggiore nel corso del sonno.
- esercizio fisico: richiede un aumento delle concentrazioni di glucosio in circolo e attivazione di sintesi proteica, perciò stimola la secrezione di GH.
- Stress; circostanze in cui il corpo umano si trova a dover superare una situazione difficile di stress (psichico, fisico), aumento del GH rientra fra i meccanismi di adattamento allo stress (substrato fondamentale per la sopravvivenza delle cellule nervose).
- ipoglicemia: glicemia normale dovrebbe essere sempre superiore ai 60-70 mg/dl, quando il glucosio va sotto questa soglia, si possono configurare rischi per l'integrità del sistema nervoso. Stimolo importante al rilascio di GH da parte della ghiandola ipofisaria.
- digiuno: quando lo stomaco è vuoto, aumenta l'emissione di grelina che stimolerà il rilascio del GH.

Cause di aumentata secrezione di GH

Iperglicemia, digiuno, esercizio fisico; Stress emotivo, trauma: condizioni fisiologiche-parafisiologiche.

Cause patologiche che portano ad un aumento della secrezione di GH in circolo:

- Tumore ipofisario: **adenoma GH-secernente**.
- Epatopatie severe (**ridotta produzione di IGF-1**)

L' eccesso di GH nei soggetti prepuberi causa un quadro di **gigantismo**, al contrario il deficit di GH un quadro di **nanismo**. Se il tumore occorre dopo la pubertà, parliamo di: **Acromegalia**

Malattia dell'adulto ad andamento cronico e progressivo caratterizzata da crescita del tessuto connettivo ed osseo e da modificazione del metabolismo proteico, lipidico e glucidico. È una malattia rara (4 casi/100000), nella maggior parte si tratta di: Adenoma GH-secernente (99%).

Sintomatologia dell'acromegalia

- | | |
|--|----------------------------------|
| - Crescita acrale (delle estremità ossee) 100% | - Tunnel carpale |
| - Iperidrosi (ghiandole sudoripare) | - Iperensione |
| - Astenia | - Diabete mellito |
| - Artralgie | - macroglossia |
| - Malocclusione | - aumento di spessore della cute |
| - Intolleranza glucidica | |
| - Fibromi cutanei | |

Complicazioni:

- ingrandimento del cuore, complicanze cardiache
- complicanze cerebrovascolari - oncologiche - complicanze a carico dell'apparato respiratorio.

L'uso farmacologico del GH è indicato nella terapia dei bambini con ritardo di crescita prima della pubertà in cui sia confermato e diagnosticato un difetto di sintesi di ormone di GH stesso, o nei soggetti che hanno superato la pubertà in cui comunque è segnalato un deficit di GH.

Nel resto dei casi non vi sono chiare evidenze per un effetto positivo anabolico nei soggetti con normale secrezione. **Effetti collaterali:** Acromegalia, insulino-resistenza e cambiamenti della struttura dell'epidermide, aumento del rischio di cardiopatie e neoplasie.

PROLATTINA (PRL)

La struttura è simile a quella del GH. La secrezione della prolattina è pulsatile, aumentata durante la notte, ma non soltanto: quando si effettua il dosaggio, durante gli esami del sangue, occorre fare una media tra 3 campionamenti diversi, ogni 10 minuti, e si effettua la media. Perché ci possono essere cambiamenti a causa della secrezione pulsatile. Il rilascio inibito dalla dopamina e aumentato dal TRH. È presente a livelli basali < 20 ng/ml, ha un'emivita di circa 20 minuti.

ha un'azione nota nella donna, e non nell'uomo, a livello mammario, stimolando la produzione di latte. È captata a livello del fegato, e successivamente vengono smaltiti attraverso il rene e i suoi cataboliti.

Aumentata secrezione di prolattina a causa di:

- Gravidanza
- Terapia estro-progestinica
- TRH, che aumenta la secrezione di tale ormone
- Farmaci anti-dopaminergici (psicofarmaci)
- Tumore ipofisiario (adenoma PRL-secrente)
- Tumore cerebrale
- Stress emotivo, attività fisica intensa

FREQUENZA DELL'IPERPROLATTINEMIA, sintomi:

- Donne con oligo-amenorrea (alterazione del ritmo del ciclo mestruale, intervallo tra un ciclo e l'altro > 60 giorni) → 10-40%
- Donne con oligo-amenorrea e galattorrea (secrezione spontanea di latte, senza gravidanza) → 60-75%
- Impotenza / infertilità maschile → 5-10%

Alte concentrazioni di prolattina, interferiscono con il legame delle gonadotropine FSH ed LH, con i propri siti recettoriali a livello della gonade, interferiscono tanto nella produzione di gameti quanto nella sintesi di steroidi sessuali, tanto nell'uomo quanto nella donna.

CORTICOTROPINA (ACTH)

È formata da una singola catena polipeptidica (39 amminoacidi), possiede un'emivita di circa 10 minuti.

È caratterizzata da secrezione pulsatile, stimolata dal CRH, dall'angiotensina II e dalla vasopressina.

Entrambi sono ormoni con molteplici funzioni, ma in generale viene incrementata la loro sintesi nelle circostanze in cui l'organismo deve superare una fase di stress, stimolano la produzione di ACTH.

Concentrazioni plasmatiche aumentate durante l'ultima parte del sonno e dopo il risveglio (ritmo circadiano). Possiede un'azione a livello del surrene (corteccia surrenalica), stimolando la produzione di glucocorticoidi.

Aumentata secrezione di ACTH

- Ipoglicemia e/o ipotensione acute, innescano una serie di conseguenze sul sistema endocrino.
- Stress emotivi e fisici - Traumi, interventi chirurgici, febbre, comportano il bisogno di un aumento di ACTH
- Tumore ipofisiario (adenoma ACTH secrente)
 - Insufficienza surrenalica, si rinforza il meccanismo a feedback, ogni volta che c'è la riduzione in circolo di cortisolo, da parte del surrene, a causa di una patologia, viene chiesta una maggiore immissione in circolo di ACTH, in modo da compensare il deficit.

TIREOTROPINA (TSH)

è un ormone glicoproteico, possiede un'emivita di circa 50 minuti.

Il rilascio di tale ormone è stimolato dal TRH e inibito dalla somatostatina. Livelli plasmatici normali 0.5-5 micro U/ml. Azione a livello della tiroide, stimolando la captazione dello iodio, la produzione e il rilascio degli ormoni tiroidei (T3, T4), la replicazione delle cellule follicolari tiroidee.

Aumentata Secrezione di TSH

- Tumore ipofisiario (adenoma TSH-secernente)
 - Ipotiroidismo primitivo (tireopatie), può rinforzare il meccanismo a feedback, e comporta come forma di compenso a un'emissione in circolo da parte della ghiandola ipofisiaria.

GONADOTROPINE (FSH/LH)

sono (glicoproteine) ormoni glicoproteici. Sono soggette a secrezione pulsatile, durante il giorno e durante la settimana. È stimolata dal GNRH e inibita dagli estrogeni e dagli androgeni. I livelli plasmatici variabili in base al sesso, all'età e, nella donna, alla fase del ciclo mestruale.

- Nell'uomo stimolano la spermatogenesi (FSH), la produzione di androgeni nel testicolo, la comparsa dei caratteri sessuali maschili primari (sviluppo dei testicoli e del pene) e secondari (sviluppo psico-fisico).
- Nella donna regolano il ciclo ovarico/mestruale, la sintesi di estrogeni e progesterone (ovaio), stimolano e regolano la comparsa dei caratteri sessuali femminili primari e secondari.

Aumentata Secrezione di FSH/LH

- Tumore ipofisiario (adenoma FSH/LH-secernente)
- Insufficienza gonadica, tanto il testicolo quanto l'ovaio, tanto nell'uomo quanto nella donna.
- Menopausa
- Tumore periferico secernente estrogeni/androgeni (steroidi).

NEUROIPOFISI

ha una derivazione embrionale, differente dal resto della ghiandola., si forma dal foglietto neuroectodermico. È un prolungamento del sistema nervoso stesso, delle fibre nervose il cui nucleo cellulare posto a livello dei nucleo magno cellulari ipotalamici, che scendono attraverso il peduncolo e giungono sino alla sella turcica, cavità nello sfenoide dove si raccoglie la ghiandola ipofisiaria.

formata da:

- Capillari (completano la vascolarizzazione a livello di microcircolo della ghiandola stessa)
- Pituiciti (cellule della glia)
- Assoni neurosecretori del nucleo sopraottico e paraventricolare dell'ipotalamo.
 - Nucleo sopraottico (SON) è situato nella parte prossimale del tratto ottico. È costituito quasi interamente da cellule magnocellulari; le cellule contenenti AVP occupano principalmente la parte caudale mentre quelle secernenti ossitocina occupano la parte dorsale
 - Nucleo paraventricolare (PVN) è situato verticalmente dentro la parete del terzo ventricolo. I nuclei che secernono AVP sono localizzati più centralmente, mentre quelli che secernono l'ossitocina sono più periferici

Funzioni:

Vengono sintetizzati e rilasciati in circolo due neuro-ormoni, molto simili a livello strutturale, vasopressina (AVP), e ossitocina. Questi ormoni sono trasportati da proteine chiamate **neurofisine**; la neurofisina II trasporta la AVP mentre la neurofisina I trasporta l'ossitocina.

OSSITOCINA

Principali azioni biologiche

- Contrazione delle cellule dei dotti mammari ha la funzione di stimolare l'espulsione del latte (prolattina).
- Contrazione del miometrio (strato che forma la muscolatura liscia dell'utero) durante il travaglio e il parto.
- Stimolazione alla secrezione di prolattina, che stimola la sintesi di latte a livello della mammella.

Secrezione influenzata dai seguenti fattori:

- Suzione del capezzolo, fattore principale, che provoca la fuoriuscita di latte dalla ghiandola mammaria.
- Estrogeni (++) • inibita dal progesterone (--) - FATTORI ENDOGENI.

VASOPRESSINA (AVP)

La AVP è sintetizzata a partire da un gene localizzato sul cromosoma 20. È soggetta a secrezione pulsatile con un picco tra la mezzanotte e le quattro del mattino. È una sostanza che ha due azioni biologiche fondamentali, che complessivamente hanno come risultato ultimo quello di aumentare la pressione arteriosa del sangue: questo è possibile perché la AVP interagisce principalmente con recettori V1 a livello della muscolatura liscia dei vasi arteriosi (**vasocostrizione**) e un'attivazione di essi, comporterà una riduzione del calibro, del vaso stesso, comporta un aumento delle resistenze vascolari al flusso e in definitiva un aumento di pressione sanguigna, e del fegato (glicogenolisi ++), in questa sede provocano un'attivazione del glicogenolisi, che porta alla sintesi di nuove unità di glucosio che dal fegato vengono messe in circolo. La vasopressina ha un effetto ipertensivante e iperglicemizzante.

La AVP agisce inoltre sui recettori V2 sul tubulo contorto distale e del dotto collettore del rene in questa sede esplica azione antidiuretica, stimola il riassorbimento di liquido, filtrato dal glomerulo, in modo tale che si aumenti il volume complessivo del plasma: contrazione della diuresi (ormone antidiuretico).

Secrezione dell'AVP influenzata dai seguenti fattori:

- **Iperosmolarità plasmatica** (+++): Aumenta la concentrazione di soluti in circolo, si verifica anche nei casi in cui si ha una riduzione del volume complessivo del sangue, che porterà a un aumento di soluti in circolo.
- Ipotensione arteriosa (++) : riduzione della pressione del sangue
- Ipovolemia (++) : riduzione del volume del plasma, aumenta la concentrazione di soluti in circolo.
- Nausea e vomito (++)
- Ipossiemia (++)
- Catecolamine (+) e Angiotensina II (+): sintesi e rilascio in maggiore concentrazione di tali ormoni, coinvolti nelle circostanze in cui occorre aumentare o sostenere la pressione del sangue e il volume del plasma. Sono dei fattori endogeni che stimolano i nuclei ipotalamici al rilascio di vasopressina in circolo.

All'incremento della osmolarità del plasma (all'incremento della concentrazione dei soluti in circolo) si abbia come conseguenza in maniera lineare, un incremento della concentrazione in circolo di vasopressina. Aumenta conseguentemente il senso di sete, il quale è controllato dall'area ipotalamica, tutte quelle situazioni in cui aumenta l'osmolarità del plasma, occorre che si trattengono liquidi, vanno anche a stimolare un aumento di assunzione dei liquidi per ripristinare l'osmolarità.

Tutto ciò porta conseguenze sul piano patologico:

La disfunzione della neuroipofisi causa una insufficienza nella regolazione e controllo dell'osmolarità nei fluidi extracellulari, infatti l'aumento dell'osmolarità, può portare a conseguenze molto gravi: può provocare la morte causata da un repentino restringimento del volume cellulare del sistema nervoso centrale (sindrome ipertonica).

Esempio tipico di sindrome ipertonica nelle patologie dell'ipofisi è dato dal *diabete insipido* → è una patologia a carico dell'ipofisi posteriore, che può portare alle manifestazioni tipiche della sindrome ipertonica: *disidratazione marcata, che può portare al decesso dell'individuo.*

DIABETE insipido

poliuria: perdita di grandi quantità, in modo incontrollato di liquidi attraverso la diuresi **INSIPIDO**.

è esclusivamente una patologia ipofisaria.

La malattia si identifica per tre caratteristiche principali:

- iperosmolarità plasmatica ($>295 \text{ mOsm/Kg}$) con ridotta osmolarità urinaria.
- ridotta o abolizioni sintesi di AVP, viene a mancare la regolazione e il controllo della diuresi a livello del dotto collettore rene, provocando la perdita di ingenti e incontrollate quantità di liquidi attraverso la diuresi, si andrà incontro a disidratazione. Vi è quindi l'assenza di un'intrinseca malattia renale.

Quadro clinico

Persistente poliuria (anche nel corso della notte: nicturia), disidratazione severa, sete

Sindrome Iperotonica del SNC, nei casi più gravi si va in contro a:

1. Irritabilità
2. Ottundimento mentale
3. Coma segni di Atassia (perdita dei movimenti dei principali gruppi muscolari), Ipertermia e Ipotensione.

DATI DI LABORATORIO

- *Ipostenuria*: Urine con un peso specifico di 1.005 o meno e osmolarità inferiore a 200 mOsm/Kg
 - *Iperosmolarità* plasmatica: con valori maggiori di 295 mmol/L
- *Ipernatremia*: con valori maggiori di 145 mEq/l

ELEMENTI PER LA DIAGNOSI

Il Diabete Insipido deve essere distinto da altre cause di poliuria quali: *diuresi osmotica* e il *diabete mellito*. E' perciò importante la misurazione dell'osmolarità urinaria, della creatinina, della glicemia e degli elettroliti serici.

Diagnosi

- **Test della sete**: Il pz viene deprivato dell'assunzione di liquidi la notte precedente il test. In seguito viene registrata l'osmolarità urinaria e il peso ogni ora, in pazienti normali. Nei pazienti normali l'osmolarità urinaria aumenta 2-4 volte rispetto a quella plasmatica. I pazienti con Diabete Insipido non hanno un aumento della osmolarità urinaria durante il test, ma hanno un aumento dell'osmolarità urinaria soltanto dopo la somministrazione di AVP.

TIROIDE

È una ghiandola impari, localizzata a livello della regione anteriore del collo, è costituita da due lobi, uno destro e uno sinistro, collegati tra loro da un istmo ghiandolare, si trova anteriormente alla trachea, e in rapporto topografico con la cartilagine della tiroide stessa, con la cartilagine cricoidea della trachea e con il nervo ricorrente laringeo. Posteriormente ai due lobi generalmente troviamo altre 4 ghiandole, che hanno una funzione completamente diverse: le paratiroidi.

Il follicolo tiroideo è l'unità funzionale della ghiandola

Tiroidea.

Nei follicoli si trovano gli elementi funzionali della tiroide:

- Tireoglobulina (Tg)
- Tiroxina (T4)
- Tirosina
- Triiodotirosina (T3)
- Iodio

La tiroide produce e secerne due ormoni: T3 e T4, ormoni tiroidei propriamente detti (i numeri indicano gli atomi di iodio che vi sono contenuti). Sono fondamentali e richiesti per l'omeostasi di tutte le cellule, influenzano il differenziamento, la crescita ed il metabolismo cellulare. Sono considerati gli ormoni metabolici principali poiché influenzano virtualmente tutti i tessuti.

Ormone Stimolante la Tiroide (TSH)

è sintetizzato dalla porzione anteriore ipofisaria: regola la produzione/secrezione degli ormoni tiroidei e la crescita della tiroide, stimola la sintesi e il rilascio in circolo di T3 e T4. La secrezione del TSH è regolata da un meccanismo di contro-regolazione (feed-back) negativo mediato dal T4 e dal T3 ed è stimolata dal TRH.

Asse ipotalamo-ipofisi-tiroide è regolato nella propria funzione di sintesi e di rilascio di ormoni, da un meccanismo a feedback negativo. Dapprima si ha la stimolazione da parte del TRH sulla sintesi di TSH da parte della ghiandola ipofisaria, il TSH va in circolo, interagisce con il proprio sito recettoriali, posto sulle cellule follicolari della tiroide e ne stimola la immissione in circolo di T4 e T3, queste si legano a delle proteine di trasporto sino a giungere il proprio organo bersaglio. Nel momento in cui si riduce la concentrazione plasmatica di t4 e t3, si rinforza il meccanismo a feedback, che porterà a una maggiore stimolazione da parte del TSH sulla tiroide, e quindi una maggiore immissione in circolo per compensare la riduzione di concentrazione di t4 e t3.

Il TSH è un ormone ipofisiario, glicoproteina formata da una subunità alfa e beta, viene sintetizzata e immessa in circolo, in base al ritmo circadiano, massimo nel corso della notte.

Il TSH, controlla e regola le funzioni della tiroide, a partire dalla captazione di iodio da parte delle cellule, che formano il follicolo e lo iodio è un componente fondamentale per la sintesi del T4 e T3, perciò l'uptake (captazione di iodio), è a stretto controllo del TSH. Il TSH interviene stimolando e condizionando le varie tappe della sintesi di T3 e T4 ma stimola oltre la funzione anche il trofismo delle cellule tiroidee, e in modo particolare ne stimola la proliferazione e il differenziamento e provvede a stimolare la vascolarizzazione nella ghiandola.

Interagisce con un sito recettoriale posto sulla superficie esterna del plasmalemma e fa sì che il messaggio giunga al nucleo attraverso un secondo messaggero intracellulare, AMP ciclico, ma possono intervenire anche IP3 (inositolo trifosfato) e il DAG (diacilglicerolo), sono dei messenger intracellulari del segnale che viene condotto da parte del TSH sulla cellula tiroidea.

Biosintesi del T4 e del T3 → Il processo di sintesi è complesso che vede varie fasi:

In primo luogo vi è la captazione di iodio, può essere assunto solo tramite la dieta. L'assorbimento di iodio sotto forma di ione ioduro (I⁻), è fondamentale, viene trasportato e captato da parte della ghiandola tiroidea. Poi avviene l'ossidazione dello I⁻ e iodinazione della tireoglobulina (Tg) a livello dei residui di tirosina. Nella fase successiva si ha l'accoppiamento dei residui di iodio tirosina (Mono IT, un solo atomo di iodio e Di IT, 2 atomi di iodio) per formare il T4 e il T3. Proteolisi della Tg con rilascio di T4 e di T3 nella circolazione.

Il deficit di iodio può provocare un'alterazione della funzione tiroidea, il fabbisogno normale è intorno a 1-2 µg / Kg. Cibi ricchi in iodio: prodotti caseari, pesce, cereali. Aggiunta di iodio al sale da cucina, all'acqua potabile, ai mangimi per animali, all'acqua per irrigazione.

Ossidazione dello I⁻ e iodinazione della tireoglobulina (Tg) nei residui tirosinici

una volta che lo iodio è captato, deve essere ossidato per essere in grado di legarsi con i residui tirosinici della Tg. La iodinazione dei residui tirosinici forma residui di monoiodotirosina (MIT) e diiodotirosina (DIT), che sono poi accoppiati in T3 o T4. Queste fasi sono catalizzate dalla TPO (tireoperossidasi).

Tireoperossidasi (TPO)

è l'unico enzima che si trova all'interno di queste cellule.

La TPO catalizza differenti reazioni di ossidazione, quali: l'attivazione dello I⁻, la (organificazione) iodinazione dei residui tirosinici della tireoglobulina e il loro accoppiamento. La TPO ha siti di legame per lo I⁻ e la tirosina. La TPO adopera la H₂O₂ come ossidante per attivare I⁻ a Ipoiodato (OI).

Per far sì che si generi una singola molecola di T4 o T3, deve avvenire una reazione di proteolisi che consente il taglio dal resto della tireoglobulina. Nella cellula follicolare si ha l'ingresso di iodio, che viene impiegato per organificare la tireoglobulina, in questo modo si forma una singola/varie molecole di tireoglobulina, che portano nella loro struttura singole molecole di MIT, DIT, T3 e T4. In questa veste la tireoglobulina viene immessa nella colloide, che si trova all'interno delle cellule che formano il follicolo tiroideo. Nel momento in cui occorre mantenere una data concentrazione di T4 e T3, tutte le molecole di tireoglobulina che sono state conservate, vengono richiamate e ha luogo la proteolisi, per opera della TPO, che ci consentirà di avere delle singole molecole libere di T4 e T3, si incrementa la concentrazione in circolo di ormoni tiroidei. T4 (80-90%); T3 (10-20%).

Trasporto ormonale

Nel momento in cui il T4 e il T3 sono in circolo nel sangue, devono giungere al loro organo bersaglio tramite un preciso trasportatore. Il T3 e il T4, rappresentano il 95% dello iodio che si trova in circolo nel sangue. Il trasportatore principale di T3 e T4 è una glicoproteina sintetizzata dal fegato, ***thyroxine-binding globulin (TBG)***. È una proteina importante che lega la maggior parte del T3 e T4 in circolo. Intervengono altre proteine che contribuiscono al trasporto di una piccola quota: **albumina** e **transtiretina** (in grado di trasportare solo il T4), entrambe sintetizzate dal fegato. Quando si fa un prelievo si dosa la quota associata alla TBG, ma in realtà il T4 e il T3, quando sono ancora associati alla TBG, non sono in grado di svolgere la propria funzione, non interagiscono con il proprio sito recettoriale, perché sia possibile occorre che si sleghino, si ottiene la freeT4, e il freeT3. È importante perché implica che alterazioni di sintesi di TBG a livello del fegato, si ripercuotano sulla possibilità di trasportare tali sostanze in circolo, e quindi implica delle variazioni nella concentrazione circolante di ormoni tiroidei.

Ormone libero

Soltanto gli ormoni liberi (FT3 e FT4) sono metabolicamente attivi e hanno effetti fisiologici, sono in grado di interagire con il proprio sito recettoriale.

L'ormone libero è una piccola percentuale del totale ormone plasmatico (circa lo 0.03% T4; 0.3% T3), che è associato in particolare dalla TBG. Nel momento in cui si dosa l'ormone complessivo, queste concentrazioni dipendono, dalla quantità di ormone sintetizzato e dalla concentrazione delle proteine di trasporto in circolo.

Con l'aumento TBG: I livelli serici di T4 e T3 totali aumentano. Le concentrazioni degli ormoni liberi Free T4 (FT4), e free T3 (FT3) sono non modificate.

Nel caso di una diminuzione TBG: I livelli serici di T4 e T3 totali diminuiscono. Le concentrazioni di FT4 e FT3 sono non modificate.

Farmaci e Condizioni che aumentano le concentrazioni di T4 e T3 aumentando la TBG

Farmaci che aumentano la TBG

– **Contraccettivi orali** ed altre somministrazioni di Estrogeni

- Metadon
- Clofibrato
- 5-Fluorouracile
- Eroina
- Tamoxifene

Condizioni che aumentano la TBG

- Gravidanza
- Fattori Genetici

Farmaci e Condizioni che diminuiscono i livelli di T4 e T3 Diminuendo i Livelli di TBG

Farmaci che diminuiscono i livelli di T4 e T3

- Glucocorticoidi
- Androgeni
- L-Asparaginase
- Salicilati
- Medicazioni antiepilettiche (Fenitoina, Carbamazepina)
- Furosemide

Condizioni che diminuiscono i livelli di T4 e T3

- Fattori Genetici
- Epatopatie Croniche

Prima T4 e T3 che siano in grado di influenzare l'organo bersaglio, c'è una fase: *la conversione da T4 a T3*. Il T3 è solo una minima parte, tuttavia, solo il T3, è in grado di interagire con il proprio sito recettoriale e di stimolare una data funzione, il T4 è da considerarsi come un precursore, che va incontro ad una conversione per formare una sostanza biologicamente attiva: il T3.

Il T4, è sintetizzato solo dalla tiroide, del T3 invece solo una piccola parte (20%) viene secreto dalla tiroide, in massima parte viene ottenuto in periferia attraverso la conversione di T4 a T3, si esplica un processo di deiodinazione del T4, rompe il legame di una molecola di iodio (iodio 5' dell'anello esterno del T4).

Il T4 è biologicamente meno attivo nei tessuti bersaglio fino alla sua conversione in T3. Il T3 poi diviene l'ormone biologicamente attivo responsabile degli effetti maggiori dell'ormone tiroideo a livello tissutale.

Gli Ormoni Tiroidei esercitano un controllo su tutti i principali apparati, sistemi e funzioni

- Crescita e differenziamento sessuale
- Maturazione e accrescimento osseo
- Sviluppo del sistema nervoso centrale
- Fertilità
- Termogenesi (regolazione dell'attività mitocondriale e del consumo di ossigeno)

Gli ormoni tiroidei influenzano la emodinamica cardiaca:

il T4 e il T3, stimolano la termogenesi a livello dei vari tessuti periferici, ciò porta il rilascio di una serie di prodotti metabolici in circolo che possono comportare anche un'azione a livello vascolare: provocare una dilatazione dei vasi sanguigni, riduzione delle resistenze vascolari al flusso e questo porta ad una diminuzione della pressione arteriosa diastolica → in un soggetto ipertiroideo (aumento della sintesi di immissione di T4 e T3, riduzione della pressione diastolica). D'altra parte gli ormoni tiroidei agiscono anche direttamente a livello del muscolo cardiaco, stimolando l'inotropismo (capacità di sviluppare una forza di contrazione) e il cronotropismo (frequenza con cui il miocardio si contrae FC).

Non si tratta di un effetto diretto di T3 e T4 sul cuore, ma il T3 comporta una maggior espressione di recettori beta adrenergici sulla superficie esterna delle fibre che costituiscono il muscolo cardiaco e quindi si ha una risposta cardiaca superiore in termini di frequenza. Il T3 esplica un'azione di stimolo delle varie funzioni cardiache, dalla contrattilità fino al ritmo di contrazione stesso. Siccome aumentano, aumenterà anche la GC, quantità di sangue che il ventricolo è in grado di immettere nella circolazione sistemica, aumenterà la pressione arteriosa sistolica. Il paziente ipertiroideo ha un aumento della pressione sistolica, e una diminuzione della pressione arteriosa diastolica.

Effetti metabolici del T3

- Stimola la lipolisi e il rilascio degli acidi grassi liberi e del glicerolo, in corrispondenza dell'adipocita.
- Aumenta l'espressione degli enzimi della lipolisi
- Influenza il metabolismo del Colesterolo, facilitando la rimozione delle LDL dal sangue
- Generalmente stimola il metabolismo dei carboidrati e la degradazione proteica

Patologie funzionali della tiroide → impattano sulla funzione della ghiandola, possono portare a una riduzione della funzione ghiandolare, ridotta sintesi di T3 o T4 o, al contrario una iper funzione ghiandolare e una aumentata immissione degli stessi. I casi sono 2:

- **Ipotiroidismo** è un disordine causato da molteplici fattori in cui la tiroide non secreta una quantità adeguata di ormoni tiroidei, è il più comune disordine tiroideo. Generalmente causato da un'insufficienza primaria tiroidea. Può essere anche causato da una riduzione della stimolazione della ghiandola tiroidea mediata dal TSH.
- **Iperitiroidismo** si riferisce ad un aumento della sintesi e secrezione degli ormoni tiroidei da parte della ghiandola tiroidea che causa un aumento del metabolismo nei tessuti periferici.

<u>Esami per la misurazione della funzione tiroidea</u>	<u>Esami per la diagnosi delle patologie tiroidea</u>
Autoanticorpi: Anti-TPO (tireoperossidasi), in precedenza definiti anti-microsomi Anti-tireoglobulina Anti-recettore del TSH Ormoni: FT3 FT4 TSH Tireoglobulina Test dinamici: Stimolazione con TRH per la misurazione del TSH	Diagnostica per immagini: Ecografia con eco-color-doppler Scintigrafia con iodio o tecnezio Iodio-captazione total body TC (collo e mediastino) Citologia: Ago-aspirato tiroideo Istologia: Agobiopsia (rara) Tiroidectomia

Definizione delle disfunzioni tiroidee

- **Ipo tiroidismo** Riduzione → FT3 e FT4, elevazione TSH
- **Iper tiroidismo** Elevazione → FT3 e FT4, soppressione TSH
- Screening (prendiamo dei soggetti sani, non hanno manifestazioni cliniche che facciano pensare a una patologia, ma che possono essere considerati a rischio, familiarità per patologie tiroidee).
 - TSH come test di prima linea, se è troppo basso o troppo alto, può essere indice biochimico di un'alterata funzione della tiroide, si richiederà quindi:
- FT3, FT4, autoanticorpi anti-TPO, anti-tireoglobulina, anti-recettore TSH.

Ipo tiroidismo, classificazioni:

- **Ipotiroidismo primario**, è la condizione più frequente, vi è insufficienza tiroidea.
 - **Ipotiroidismo centrale o secondario**: Insufficiente secrezione di TSH, generalmente causato da lesioni sellari come tumori ipofisari o craniofaringioma, è raramente congenito.
 - **Ipotiroidismo centrale o terziario**: insufficiente stimolazione del TSH, da lesioni del peduncolo ipofisario o dell'ipotalamo, molto rara.

(Ancora più rara ma da ricordare è la circostanza in cui il difetto sta nella secrezione di TRH a livello ipotalamico, andrà a stimolare il rilascio di TSH, da parte della adenoipofisi.)

Ipo tiroidismo primario: Cause

La causa che nella maggior parte provoca *tiroidite cronica autoimmune di Hashimoto*, si ha una distruzione della ghiandola tiroide, a causa di una infiammazione cronica generata da autoanticorpi: gli anticorpi antitiroperossidasi e antitireoglobulina.

- Ipotiroidismo congenito
 - Agenesia della tiroide
 - Deficit della biosintesi degli ormoni tiroidei dovuto ad un difetto enzimatico
- Distruzione del tessuto tiroideo come risultato di
 - Tiroidite cronica autoimmunitaria di Hashimoto
 - Radiazioni (usualmente trattamento con radioiodio per tireotossicosi)
 - Tiroidectomia
 - Malattie infiltrative della tiroide (Emocromatosi)
 - **Farmaci con azione anti-tiroidea** (litio, farmaci contenenti iodio, mezzi di contrasto radiografici iodati, interferone alfa).

Le patologie che comportano una ipofunzione tiroidea sono più frequenti nelle donne, e aumentano di incidenza ogni decade di vita, la maggior incidenza si ha proprio nelle donne con più di 75 anni.

Caratteristiche cliniche

- Stanchezza
- Perdita della memoria/Rallentamento del pensiero Malumore/irritabilità
- Depressione
- Inabilità a concentrarsi
- Capelli fini/perdita di capelli
- Perdita di peli
- Pelle secca e rugosa
- Aumento di peso
- Intolleranza al freddo
- Aumento del colesterolo
- Storia familiare di malattie tiroidee e diabete
- Infertilità
- Irregolarità mestruale
- Rallentamento della frequenza cardiaca
- Difficoltà a deglutire
- mal di gola Raucedine/Abbassamento della voce
- edema palpebrale
- Aumento in volume della tiroide (Gozzo)
- Debolezza muscolare/crampi
- costipazione

Iper tiroidismo cause

I segni ed i sintomi possono essere causati da qualsiasi malattia che aumenta gli ormoni tiroidei in circolo
– Gozzo Tossico diffuso (Malattia di Graves), patologia infiammatoria autoimmune. Gozzo aumentato e esoftalmo.

- Gozzo multinodulare tossico
- Tiroidite subacuta dolorosa
- Tiroidite silente
- Adenoma tossico
- Iodio o farmaci e agenti di contrasto radiologici contenenti iodio

Caratteristiche cliniche

- Disturbi mentali irritabilità
- Difficoltà nel dormire Esoftalmo/Sguardo Fisso/alterazione della visione
- Tiroide aumentata di volume (gozzo)
- Irregolarità Mestruali/ Dismenorrea
- Aumento della motilità intestinale e diarrea
- Aborto spontaneo nel primo trimestre
- Raucedine/ abbassamento del tono della voce
- Persistente secchezza o mal di gola
- Difficoltà a deglutire
- Palpitazioni/tachicardia
- Ridotta fertilità
- Perdita di peso
- Intolleranza al caldo
- Aumento della sudorazione

2 METABOLISMO CALCIO-FOSFORO

Omeostasi del calcio-fosforo extracellulare

Il calcio totale presente nell'organismo ammonta a circa 1000g (di cui il 99% nello scheletro osseo).

Il calcio extracellulare (ematico) rappresenta lo 0.9% del calcio totale e si distribuisce in tre frazioni:

1. Calcio legato alle proteine plasmatiche (40%)
2. Calcio ionizzato (50%)
3. Calcio legato a fosfati, carbonati, citrati (10%)

- E' un componente del tessuto osseo e ne conferisce forza e struttura.
- E' necessario al normale funzionamento di alcuni enzimi.
- E' un attivatore importante nei processi di coagulazione del sangue (emostasi).
- E' necessario per il mantenimento della normale permeabilità al sodio delle cellule nervose.
- E' coinvolto nel processo di neurotrasmissione.
- E' coinvolto nell'accoppiamento eccitazione-contrazione nelle cellule muscolari, fibre striate e fibrocellule
- Funziona da segnale intracellulare per alcuni ormoni.

La forma biologicamente attiva è il *calcio ionizzato (forma libera)*, necessario per la contrazione delle fibre muscolari striate, delle fibrocellule muscolari lisce, per la conduzione del segnale da parte delle fibre nervose.

- *Calcemia normale* 8.5-10.6 mg/dl

- *Fabbisogno giornaliero* 12-15 mg/Kg/die nell'adulto

Neonati	400-600 mg
Bambini	800-1200 mg
Adolescenza	1000-1300 mg
Gravidanza	1500 mg
Allattamento	2000 mg
Pre-menopausa	800-1000 mg
Post-menopausa/senilità	1500 mg

Alimenti ricchi di calcio:

formaggi

latte

ortaggi

pesce

frutta secca

Si può fare uso di supplementazioni di calcio in compresse.

Assorbimento del Calcio: a livello intestinale, si concretizza in massima parte nel duodeno (50%), della prima parte dell'intestino tenue. La superficie epiteliale di questo tratto è ricoperta da cellule che provvedono all'assorbimento, dal lume dell'intestino verso lo spazio interstiziale e poi in circolo.

Diffusione passiva

Assorbimento attivo: pompa Ca^{++} - ATPasi, proteine di trasporto del Ca^{++} attraverso l'epitelio intestinale (CaBP). La Vitamina D regola sintesi intestinale di CaBP.

Può essere conservato a livello dello scheletro osseo, dal quale il calcio viene preso per rimetterlo in circolo per ripristinare la calcemia normale. Il resto viene eliminato tramite la diuresi, dopo essere stato filtrato dal rene.

Omeostasi del calcio-fosforo extracellulare

Il fosforo totale presente nell'organismo ammonta a circa 600g (di cui l'85% nello scheletro osseo) Il fosforo extracellulare (ematico) è presente in forma organica e inorganica:

Fosforo legato alle proteine plasmatiche (15%)

Fosforo ionizzato (50%)

Fosforo legato a sodio, magnesio, calcio (35%)

Fosforemia normale 2,6-4,5 mg/dl

Fabbisogno giornaliero 15-20 mg/Kg/die nell'adulto

Azioni fisiologiche del fosforo

Svolge funzioni di sistema tampone nel compartimento intracellulare

È un importante costituente di varie macromolecole quali: acidi nucleici, fosfolipidi, alcuni intermedi metabolici e fosfoproteine

È un componente del tessuto osseo (idrossiapatite).

Metabolismo del fosfato

Il metabolismo del fosfato è in stretto rapporto con quello del calcio. Il rapporto ottimale di concentrazione tra calcio e fosfato è 2/1.

L'elevazione della fosfatemia ha un effetto negativo sulla calcemia, in quanto i fosfati legano il calcio.

Omeostasi del Calcio-Fosforo dipende da:

-PTH (*paratormone*): ha un effetto ipercalcemizzante, il fine ultimo è quello di aumentare la concentrazione di calcio, aumenta la sintesi di paratormone ogni volta che si riduce il calcio in circolo. Le paratiroidi rispondono rapidamente a decremento del calcio con incremento della sintesi di PTH.

-Vitamina D: ipercalcemizzante

-Calcitonina: ipocalcemizzante

Il PTH, viene rilasciato dalle paratiroidi, favorisce la mobilizzazione del calcio conservato nel tessuto osseo, e fa in modo che una certa quota di calcio vada in circolo per stabilizzare la calcemia normale.

D'altra parte il PTH esplica un'azione anche sul rene, porterà ad un incremento del riassorbimento tubulare di calcio e a una riduzione di escrezione di fosforo e per intermediazione della vitamina D, esplica un'azione indiretta anche a livello dell'intestino, duodeno.

IL PARATORMONE PTH paratiroidi

È un polipeptide di 84 aa, prodotto dalle ghiandole **paratiroidi** (4), le quali si trovano nei lobi che compongono la tiroide; a partire da un precursore (preproPTH) di 115 aa. I primi 34 aa NH₂-terminali sono essenziali per l'attività biologica e per il legame al recettore.

Il gene che lo codifica si trova sul cromosoma 11 Circola in forma libera nel plasma.

È un ormone "calciotropo", responsabile del mantenimento del livello ematico di calcio.

Ormone polipeptidico secreto dalle ghiandole paratiroidi. La secrezione stimolata dalla riduzione della calcemia e dall'aumento della fosforemia. Effetto ipercalcemizzante (calcemia ↑). Azione su:

Rene (stimolo al riassorbimento tubulare di calcio e magnesio; stimolo all'attivazione della vitamina D₃; stimolo alla escrezione urinaria di fosfati)

Tessuto osseo (stimolo al riassorbimento di calcio e fosforo)

Intestino (stimolo indiretto all'assorbimento di calcio tramite la vitamina D)

Ognuna delle azioni biologiche che vengono stimulate attraverso il segnale condotto dal paratormone, PTH, porteranno ad un aumento della calcemia.

Metabolismo del PTH, e regolazione della sintesi I fattori che regolano la sintesi e il rilascio sono:

La trascrizione del gene del PTH viene stimolata dall'ipocalcemia (tramite il calcium sensign receptor, sul plasmalemma) dalla ritenzione di fosforo, dai glucocorticoidi e dagli estrogeni.

La trascrizione viene invece inibita dal calcitriolo, dall'ipercalcemia e dalla calcitonina.

L'ipercalcemia può inoltre stimolare la degradazione intracellulare del PTH.

VITAMINA D

Non si tratta di una vitamina nel senso stretto del termine: è un ormone a tutti gli effetti.

È un ormone steroideo prodotto dalla cute per irradiazione ultravioletta (coleciferolo o vitamina D3) o assunto con la dieta (ergocalciferolo o vitamina D2), D2 e D3, non sono un ormone biologicamente attivo. Devono perciò essere convertiti, in primis nel fegato, ultima attivazione si esplica a livello del rene, sotto stimolo Paratormone.

Modificazione nel fegato mediante idrossilazione (25-OH-vitamina D3 o calcidiolo)

Ulteriore idrossilazione e attivazione nel rene (1,25-OH-vitamina D3 o calcitriolo: Effetto ipercalcemizzante

Azione su:

Intestino (stimolo all'assorbimento di calcio e fosfato)

Rene (stimolo al riassorbimento tubulare di calcio e fosfato)

Tessuto osseo (stimolo alla mineralizzazione ossea)

Fonti di vitamina D:

La sintesi endogena cutanea soddisfa quasi tutto il fabbisogno dell'organismo.

Alimenti: olio di fegato di merluzzo, pesci grassi, tuorlo d'uovo, fegato, latte intero, burro e formaggi grassi. La vitamina D circola nel sangue legata a proteine specifiche (DBP).

CALCITONINA

È un polipeptide di 32 aa prodotto dalle cellule *parafollicolari* (C) della tiroide.

Il principale effetto biologico della CT è quello di inibire il riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti.

Tuttavia, il preciso ruolo della CT nella specie umana è incerto; infatti l'assenza di CT (tiroidectomia) o l'eccesso non hanno effetti evidenti sulla calcemia o sull'osso.

Ormone peptidico secreto dalle cellule C della tiroide

Secrezione stimolata dall'aumento della calcemia e della magnesemia Possiede un effetto ipocalcemizzante (calcemia

↓)

Azione su:

Tessuto osseo (riduzione del riassorbimento di calcio tramite inibizione degli osteoclasti e stimolazione alla proliferazione degli osteoblasti)

Rene (stimolo alla escrezione urinaria di calcio e fosfati)

Unico ormone a differenza del PTH e della vitamina D, porta ad una riduzione della calcemia.

Malattie del metabolismo calcio-fosforo

Sindromi ipercalcemiche

PARATIROIDEE	<i>Iperparatiroidismo primitivo</i> - Adenoma (Singolo o Multiplo) - Iperplasia - Carcinoma -
NEOPLASTICHE	Metastasi Osteolitiche (melanoma, leucemie, Linfomi, carcinomi) - Produzione di PTHrP (carcinomi, leucemia a cellule T)
ENDOCRINE	Tireotossicosi – Feocromocitoma
DA FARMACI	Litio - Diuretici tiazidici – Teofillina
ALTRE CAUSE	- Sarcoidosi - Tubercolosi

Sintomi e conseguenze:

Occhi: Calcificazioni Corneali Sete SNC: Depressione, Psicosi, Confusione, Letargia, Coma Intestino: Nausea, Vomito, Ulcera, Stipsi

Cuore: Aritmie, Ipertensione Arteriosa, QT corto, Blocco A-V I° Grado Rene: Calcoli, Nefrocalcinosi, Poliuria, IRC

Muscoli: Astenia, Mialgie, Facile affaticabilità, Crampi Muscolari, Miopatia Proximale Osso: Dolori, Deformità Scheletriche e Fratture Spontanee Calcificazioni dei tessuti molli (Articolazioni)

IPERCALCEMIA

Diagnosi:

Dosaggio plasmatico di calcemia, fosforemia, PTH, calcidiolo

Dosaggio urinario di calciuria e fosfaturia

Ecografia e scintigrafia paratiroidea

ECG

TC (o altre indagini volte a individuare la patologia di base)

Sindromi ipocalcemiche

Terapia:

Idratazione (terapia infusionale di emergenza se calcemia > 14 mg/dl)

Diuretici (furosemide), cortisonici (idrocortisone)

Terapia della patologia di base

PARATIROIDEE	Ipoparatiroidismo primitivo - Idiopatico/auto-immune - Post-chirurgico - Post-irradiazione
DA RESISTENZA AL PTH	- Abuso di alcol - Deficit di magnesio
DA DEFICIT DI VITAMINA D	- Scarso apporto con la dieta/malassorbimento - Insufficienza renale cronica

Ipocalcemia Acuta: Quadro clinico (Ca^{++}) < 8.5 mg/dl):

Convulsioni, spasmi muscolari, stridore laringeo, parestesie, iperventilazione, irritabilità, psicosi

Dolori addominali, diarrea

Ipotensione, tachiaritmie, palpitazioni

Diagnosi

Dosaggio plasmatico di calcemia, fosforemia, PTH, calcidiolo, magnesio, indici di funzione epatica e renale

Altre indagini volte a individuare la patologia di base

Terapia

Ipocalcemia acuta: infusione endovenosa di calcio gluconato

Ipocalcemia cronica: sali di calcio e vitamina D per os

Terapia della patologia di base

3.OSTEOPOROSI

Tessuto Osseo → Forma specializzata di connettivo caratterizzata dalla mineralizzazione della matrice extracellulare che conferisce al tessuto una notevole resistenza e durezza .

E' soggetto a rimodellamento e rinnovamento per l'intera durata della vita.

Funzioni dell'Osso:

- Impalcatura interna del corpo
- Protezione di strutture organiche
- Inserzione di muscoli e tendini
- Attività emopoietica (proliferazione) midollare
- Principale sede di deposito del calcio

Il tessuto osseo è composto di:

- Cellule specializzate:
 - *Osteoblasti*: funzione di provvedere alla neoformazione ossea
 - *Osteociti*
 - *Osteoclasti*: provvedono al rimodellamento osseo.
- Matrice extracellulare (90% collagene)
 - Sostanza minerale: Cristalli di idrossiapatite $[Ca_3(PO_4)_2 \cdot Ca(OH)_2]$

Organizzazione Macroscopica

- 80% Osso compatto (o corticale) → Componente principale delle ossa lunghe (diafisi) e piatte
- 20% Osso spugnoso (o trabecolare) → Presente soprattutto a livello dello scheletro assile (c. vertebrale).

Rimodellamento del Tessuto Osseo

- Processo continuo di riassorbimento e ricostruzione dell'osso (turn-over osseo), al fine di mantenerne il trofismo la resistenza nel tempo.
- E' il risultato dell'attivazione di migliaia di unità multicellulari di base (*Base Multicellular Unit: BMU*)

Il tessuto osseo di base, va in contro ad un rimaneggiamento dell'osso stesso, grazie agli osteoclasti. I precursori degli osteoclasti che giungono all'osso attraverso il sangue, si concentrano sul fronte di rimaneggiamento osseo e esplicano la propria funzione, che porta alla distruzione del tessuto osseo, in precedenza formato. Si liberano una serie di sostanze : minerali (calcio e fosforo) che vengono mobilizzati dall'osso e vanno a ripristinare e il pul in circolo nel sangue.

Tale processo dura 3 settimane, dopodiché inizia la riformazione ossea, si accumulano così cellule che andranno a differenziarsi in osteoblasti, i quali provvederanno alla sintesi e secrezione di una sostanza extracellulare che andrà incontro a mineralizzazione, dove si andranno a sistemare dei particolari cristalli, che conferiscono durezza e rigidità alla matrice ossea. Questa fase dura 3 mesi. Si formerà così un nuovo tessuto osseo in grado di riprendere nuovamente il ciclo di turn-over.

Osteoporosi → Definizione (NIH Consensus Conference, 2000):

Disordine scheletrico caratterizzato da una compromissione della resistenza dell'osso che predispone ad un aumentato rischio di fratture. Il dolore si percepisce nel momento in cui, il segmento interessato va in contro a frattura. Causata da:

- Perdita di massa Ossea (BMD)
- Problematica di qualità dell'Osso (Microarchitettura, Turnover osseo, Mineralizzazione).

Epidemiologia

- La prevalenza nella popolazione generale mondiale è del 4%, nella popolazione occidentale del 10%
- Dopo i 50 anni prevalenza nel sesso femminile
- La prevalenza nella donna aumenta con l'età (dal 4-5% nel quarto decennio al 25% nel sesto decennio).

Osteoporosi: Classificazione Primitiva

- *Osteoporosi di tipo I (Post-menopausale)*
- *Osteoporosi di tipo II (Senile)*
- *Osteoporosi idiopatica dell'adulto*
- *Osteoporosi giovanili*

Classificazione Secondarie

• Cause Genetiche

- Sindrome di Marfan
- Omocistinuria
- Malattia di Ehlers-Danlos
- Disturbi da accumulo del Glicogeno
- Iperfosfatemia
- Osteogenesi imperfetta

• Stati Ipogonadici

- Sindrome di Turner
- Amenorrea delle atlete
- Anoressia nervosa / bulimia
- Iperprolattinemia
- Panipituitarismo
- Terapia con agonisti del GnRH

• Altre cause

- Immobilizzazione
- Inattività fisica
- Mancanza di calcio/Vitamina D
- Gravidanza ed allattamento
- Malattie infiammatorie intestinali
- Morbo Celiaco
- Malattie epatiche
- Malattie reumatiche
- Fibrosi cistica
- Alcool
- Tabacco

• Disordini Ematologici

- Mieloma Multiplo
- Disordini Linfoproliferativi
- Mastocitosi sistemica
- Talassemia

• Malattie endocrine e metaboliche

- Malattie della Tiroide ed ormoni tiroidei
- Iperparatiroidismo primitivo
- Diabete Mellito
- Emocromatosi
- Acromegalia
- M. Cushing
- Osteodistrofia renale

• Farmaci

- glucocorticoidi
- ciclosporina
- diuretici
- anticoagulanti
- chemioterapia (metotrexate)
- farmaci anticonvulsivanti

DENSITA' OSSEA

Il picco di densità ossea è soggettivo, e determinato da fattori genetici e ambientali come l'attività fisica, l'apporto di calcio, la presenza di altre patologie, il fumo di sigaretta.

La densità ossea è maggiore nei maschi dopo la pubertà, è determinata dallo stato nutritivo (calcio, proteine e calorie), lo stato di salute e l'esercizio fisico nell'adolescenza.

Effetti degli Estrogeni sull'Osso

Nel momento in cui inizia il climaterio, inizia a cessare la produzione di estrogeni da parte dell'ovaio, normalmente hanno un'azione trofica sull'osso perché rendono più rapido e breve il ciclo di vita degli osteoclasti, stimolano la morte cellulare programmata (apoptosi), riducono l'attività degli stessi. In condizioni fisiologiche, gli estrogeni, esplicano un'azione trofica sugli osteoblasti, ne allungano il ciclo vitale.

- Aumento dell'apoptosi degli osteoclasti
- Riduzione dell'attività degli osteoclasti
- Riduzione della formazione degli osteoclasti
- Riduzione apoptosi degli osteoblasti

Patogenesi dell'Osteoporosi Senile

Dopo i 50anni, si ha tendenza alla perdita di massa ossea. Sono 2 i fattori fondamentali che porteranno alla stessa. Da una parte con l'invecchiamento abbiamo una riduzione della proliferazione e della differenziazione delle cellule stromali dell'osso. Riduzione del numero e dell'attività degli osteoblasti, conseguentemente una riduzione quantitativa della neoformazione ossea.

In secondo luogo, molto spesso l'anziano ha una riduzione di sintesi di vitamina D3. Perciò viene meno una delle sostanze che regolano l'omeostasi del calcio-fosforo. Una riduzione della sintesi di vitamina D3, porterà ad una riduzione dell'assorbimento intestinale di calcio. Per mantenere una calcemia nei limiti normali, non ci sarà altro modo se non attingere al serbatoio di calcio nel tessuto osseo.

Aumentando il rilascio in circolo di PTH, si va incontro ad un incremento del riassorbimento osseo, e ad una mobilitazione del calcio che andrà in circolo.

Ciò contribuisce alla perdita di massa ossea → indebolimento dell'osso → insorgenza dell'**osteoporosi**.

Il problema principale è l'aumento del rischio di frattura: alcune sedi ossee sono particolarmente a rischio. Tale fratture colpiscono l'osso spugnoso. Testa e collo del femore, vertebre e polso (frattura di colles). Incrementano negli anni di vita tanto negli uomini quanto nelle donne.

LA diagnosi è possibile attraverso una tecnica golden standard che è la DEXA che ci da una stima quantitativa della massa ossea, si fa un'indagine contrata sulle vertebre lombari e sulla testa del femore. T-score: La deviazione standard della massa ossea del paziente (BMD), rispetto al valore del picco di massa ossea di un giovane adulto dello stesso sesso.

- Normale > -1.0
- Osteopenia (bassa massa ossea) -1.0 to -2.49
- Osteoporosi ≤ -2.5
- Osteoporosi severa ≤ -2.5 with fracture

Fattori di rischio per lo sviluppo dell'osteoporosi

- Età
- Sesso femminile
- Familiarità
- Menarca Tardivo, Menopausa Precoce
- Amenorrea
- Nulliparità
- Anoressia Nervosa
- Vita Sedentaria
- Immobilizzazione
- Farmaci (cortisonici, ormoni tiroidei, diuretici tiazidici)
- Sindromi di Malassorbimento
- ↓ apporto dietetico di Vit. D e calcio, fosforo e proteine
- Fumo di sigarette, abuso di alcool

Risultati attesi dopo una cura farmacologica:

- efficacia nel ridurre le fratture
- rapidità di azione
- effetti concordanti nei vari distretti scheletrici
- azione mantenuta nel tempo
- sicurezza e tollerabilità

Prevenzione

- Attività fisica aerobica praticata per 30 minuti, in particolare fra la pubertà e i 30 aa (aumentare il picco di massa ossea)
- Assunzione adeguata di calcio nell'adolescenza
- Nelle donne in menopausa assunzione di almeno 1500 mg/ die di calcio

4 METABOLISMO GLICIDICO

Glicemia a digiuno

- La concentrazione del glucosio nel sangue è considerata una variabile omeostatica: l'organismo tende a mantenere le oscillazioni della glicemia entro valori stretti (**70-100 mg/dl**). Va incontro a cambiamenti in relazione alle esigenze del corpo umano. Gli scopi fondamentali sono:

~ garantire un apporto di glucosio costante al SNC, anche in condizioni di digiuno.

~ Immagazzinare glucosio nel periodo post-prandiale sotto forma di glicogeno.

L'organo coinvolto in questi meccanismi che regolano le concentrazioni plasmatiche di glucosio è il **Pancreas**

Cenni di Anatomia ed Embriologia

Il pancreas è una ghiandola impari situata al di sotto del diaframma in rapporto anatomico con duodeno, coledoco, ilo della milza e rene sinistro. E' suddiviso in due parti funzionali:

1. La parte esocrina (98% della popolazione cellulare) che produce gli enzimi digestivi che vengono riversati nel duodeno attraverso il dotto pancreatico.

2. La parte endocrina (*insule o isole pancreatiche*), formata da cellule altamente specializzate nella funzione di sintesi secerne insulina, glucagone, somatostatina e polipeptide pancreatico.

Il pancreas endocrino produce gli ormoni **insulina e glucagone** che hanno un ruolo fondamentale nel regolare l'omeostasi delle sostanze nutritive sia nel periodo di alimentazione che di digiuno.

- **L'insulina** è secreta principalmente in risposta ad un aumento del livello ematico di glucosio, da cellule particolari dette "*cellule beta*" che si trovano nelle isole di Langherans. È rilasciata in circolo in tutte quelle circostanze in cui aumenta la concentrazione plasmatica di glucosio, soprattutto nella fase post- prandiale (dopo i pasti.)

- Il **glucagone** è secreto in risposta ad un calo del livello ematico di glucosio, prodotto dalle "*cellule alfa*", che sintetizzano e rilasciano in circolo il glucagone, contro-insulare. A livello dei propri organi bersaglio, il glucagone, svolge funzioni contrarie rispetto alla glicemia. Il glucagone, viene rilasciato in circolo in condizioni di ipoglicemia.

Insulina e glucagone, interagiscono e collaborano per mantenere l'omeostasi di glucosio. (70-100 mg/dl)

Ogni qualvolta che si ha incremento di glicemia, dopo i pasti, a questo corrisponderà un incremento della concentrazione di insulina, e una riduzione del rilascio di glucagone, il contrario si ha nella fase di digiuno, in particolare dalle 20 alle 8.

Rilascio di Insulina: betacellule.

il principale fattore che stimola la betacellula a rilasciare l'insulina, è l'aumento di glicemia. In situazione in cui la glicemia è normale, le cellule beta si trovano in uno stato di riposo. Quando si riduce la concentrazione di glucosio, la betacellula si trova in condizione per cui viene bloccato il rilascio di insulina in circolo. Invece nel momento in cui aumenta la glicemia, si ha un'attivazione di un canale per il glucosio che si trova sul plasmalemma della betacellula : trasportatore glut, quando questo si attiva, si ha un incremento della produzione di ATP, dentro la betacellula, si attivano così particolari canali per il potassio che si trovano a livello del plasmalemma, tali canali si chiudono e si impedisce il flusso di potassio all'interno della betacellula, questo porterà ad una depolarizzazione del plasmalemma, causerà un'attivazione dei canali per il calcio, quando si aprono il calcio entrerà e consentirà in seguito il rilascio di insulina da parte della cellula stessa. una volta sintetizzata l'insulina non viene immediatamente immessa, ma si conserva all'interno di particolari granuli, quest'ultimi possono andare in contro a degranulazione, quando aumenta la concentrazione di calcio all'interno della cellula. Questi granuli a contatto con il plasmalemma rilasciano nel sangue insulina.

Meccanismi di controllo sulle betacellule

- aumento di glicemia (iperglicemia), è il principale fattore che ne stimola il rilascio
- ruolo svolto dalle proteine, in particolare dagli aa,

L'insulina ha:

- come funzione principale la riduzione di concentrazione di glucosio, perché andrà a captare il glucosio dal sangue, da parte di organi insulino-sensibili, in particolare il muscolo scheletrico, e andrà a inibire la gluconeogenesi, che ha luogo nel fegato.
- ha un'azione importante anche sul catabolismo delle proteine, l'insulina è un ormone anabolico, favorisce e incrementa la captazione degli aa dai muscoli, e la sintesi delle proteine.
- controllo del metabolismo dei grassi, a livello dell'adipocita, viene stimolata la lipogenesi, captazione di acidi grassi liberi dal sangue, e la successiva formazione di trigliceridi che si conservano dentro l'adipocita stesso. Su questa stessa cellula viene ridotta anche la lipolisi.

Effetto dell'insulina sul flusso totale dei substrati energetici

L'insulina ha funzione sul muscolo, sul fegato e sull'adipocita. Quando si incrementa la concentrazione in circolo di insulina. Si ha un aumento della captazione tissutale di glucosio, acidi grassi e aminoacidi determina una diminuzione dei loro livelli plasmatici. Nel muscolo l'insulina, stimola la captazione di glucosio e aminoacidi, nel fegato viene stimolata la conservazione di glucosio sotto forma di scorte di glicogeno, sull'adipocita viene stimolata la captazione di glucosio.

Ci sono situazioni in cui si ha una riduzione della sensibilità all'insulina da parte dei vari organi. Ogni volta che si instaura una condizione di insulino-resistenza, tutte queste funzioni fisiologiche dell'insulina, sono compromesse, ciò condurrà a delle importanti complicazioni/conseguenze sul piano fisiopatologico, importanti in particolar modo nel **diabete di tipo 2**. Si ha una riduzione della captazione di glucosio da parte del muscolo, viene stimolato il catabolismo delle proteine con il rilascio di aa in circolo, sul fegato si ha una iperattivazione della gluconeogenesi che porta alla formazione di nuove unità di glucosio immesse in circolo; sull'adipocita si avrà una riduzione della captazione di glucosio e il rilascio in circolo di quantità di acidi grassi liberi.

Quando regola il metabolismo glicidico l'insulina è ipoglicemizzante, consente una riduzione delle concentrazioni in circolo di glucosio, attraverso un'azione sul muscolo e sull'adipocita. L'insulina interagisce con il proprio sito recettoriale posto sul plasmalemma, si ha la trasduzione del segnale all'interno della cellula, che porterà alla traslocazione sul plasmalemma di un trasportatore particolare per il glucosio, fa parte del gruppo dei trasportatori Glut, il Glut4, che consentirà la captazione e l'ingresso di glucosio nella cellula stessa. Ciò avviene nelle cellule che vengono dette insulino sensibili, in grado di captare il glucosio in circolo solo in risposta al segnale insulinico.

Il glucagone: è contro-insulare, svolge una serie di azioni che possono essere viste come contrarie che normalmente vengono svolte dall'insulina, viene sintetizzato e rilasciato in circolo dalle alfacellule del pancreas. Stimola il suo rilascio una condizione di ipoglicemia. Il glucagone svolge una funzione in particolar modo sul fegato, dove stimolerà un incremento della gluconeogenesi e della glicogenolisi e anche un aumento della lipolisi, in corrispondenza della massa grassa → INCREMENTO DELLA GLICEMIA.

Il fegato in particolar modo, fa in modo che in presenza di alte concentrazioni di glucagone, venga incrementata la produzione di glucosio, soprattutto a partire dagli acidi grassi liberi, che si liberano dagli adipociti che vanno in circolo e prelevati dal fegato che li impiega per la gluconeogenesi, per sintetizzare nuove unità di glucosio che saranno rimesse in circolo → fase post prandiale.

Aumenta il glucosio in circolo, viene stimolato il rilascio di insulina da parte delle betacellule. Dall'altra parte viene inibito il rilascio di glucagone da parte delle alfacellule pancreatiche.

È l'insulina che svolge il ruolo principale nella fase post prandiale, incrementa la captazione di glucosio da parte del muscolo scheletrico e dal tessuto adiposo, e sul fegato comporta un incremento della glicogenolisi, glicogeno sintesi e lipogenesi, conseguenza sarà la riduzione della glicemia.

Nel momento in cui l'organismo si ritrova in uno stato di digiuno in condizioni di ipoglicemia, si ha un'attivazione delle alfa cellule e l'inibizione delle betacellule pancreatiche. La funzione centrale è svolta dal glucagone che andrà ad agire in primo luogo sul fegato dove si attiveranno una serie di funzioni e percorsi metabolici che porteranno ad aumentare il glucosio in circolo attraverso la glicogenolisi e la gluconeogenesi.

5. DIABETE MELLITO:

È un disordine metabolico ad eziologia multipla caratterizzato da iperglicemia cronica con disturbi del metabolismo dei carboidrati, degli acidi grassi e delle proteine, causati da un difetto completo o parziale della sintesi insulinica, associato o meno ad una ridotta azione insulinica.

gli effetti includono a lungo termine il danno, disfunzione e insufficienza di differenti organi.

I processi fisiopatologici che portano ad insufficienza d'organo non sono ancora completamente conosciuti.

Classificazione del diabete mellito

- **diabete di tipo 1:** insorge nei soggetti più giovani, in condizione di infiammazione cronica, si ha una distruzione della betacellula pancreatica.

- **diabete di tipo 2:** c'è un deficit a carico della betacellula, che si instaura progressivamente nel tempo.

altre forme specifiche di diabete:

- difetti genetici nella funzione della cellula beta pancreatica dell'azione insulinica
- malattie del pancreas esocrino
- farmaci o agenti chimici

diabete mellito gestazionale

Forme secondarie di diabete mellito

- **Endocrinopatie**

Acromegalia

Feocromocitoma

Glucagonoma

Malattia di Cushing: patologia del corticosurrene in cui si ha un eccesso di rilascio in circolo di glucocorticoidi che può impattare sul metabolismo glicidico e condurre al diabete mellito.

Iatrogeno

- **Malattie pancreatiche**

Pancreatectomia

Pancreatite → acuta e/o cronica

Emocromatosi

- **Malattie geniche**

Fibrosi Cistica

Sindrome di Klinefelter

Il diabete è un problema molto importante anche a livello sociale, si calcola che nel nostro paese si hanno più di 3 milioni di soggetti che anno il diabete, soprattutto con diabete di tipo II. Sempre più soggetti giovani, in conseguenza di uno stile di vita non corretto, situazioni di sovrappeso, e anche della scarsa propensione all'attività fisica.

Diagnosi: si usano i criteri forniti dalla OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità)

Ci si basa sulla concentrazione di glucosio a digiuno, da almeno 8 ore.

- Normale 70-110 mg/dl

- Alterata (IFG) > 100 < 126 mg/dl

- diabete ≥ 126 mg/dl

PARAMETRI DI LABORATORIO PER LA DIAGNOSI DI DIABETE

- Glicemia a digiuno
- Curva da carico a 2 ore con 75 g di glucosio per bocca, soprattutto nella condizione intermedia
- Emoglobina glicosilata
- Dosaggio di Fruttosamina (in gravidanza)
- Determinazione di glicosuria e chetonuria
- Marcatori immunologici (Diabete tipo 1): ICA, IAA, anti-GAD, anti-IA2

Es. Prova da carico orale di glucosio: si fa soltanto in quei pazienti in cui la diagnosi è dubbia, sono intolleranti al glucosio. Il paziente si sottopone a un prelievo a digiuno, viene somministrato un quantitativo pari a 75 g di glucosio per bocca, e successivamente si fa un prelievo ogni 30 minuti nelle 2 ore successive.

~ Digiuno da 10-14 ore

~ No malattie/stress

~ Dieta equilibrata, normoglicidica per almeno 3gg precedenti l' esame

~ Evitare fumo

~ Disteso o seduto

Curva da carico

In un soggetto sano la glicemia sale, giunge a un picco intorno ai 30 minuti- prima ora, contenuto al di sotto dei 140 mg/dl. Nel diabetico invece, si parte da un valore di base più alto ma nel corso della curva da carico si può giungere a concentrazioni di glucosio molto più alto.

Importante è la concentrazione di insulina, che indica il modo in cui il pancreas è in grado di rispondere al carico di glucosio, il controllo sano, vi è una prima fase in cui si ha un picco di secrezione insulinica per far fronte al rapido incremento di glicemia che si ha nella prima fase del test, successivamente si ha un mantenimento delle concentrazioni di insulina sempre oltre una certa soglia, per scendere verso la fine del test. Nel soggetto che ha il diabete, o un'alterazione del metabolismo glicidico, manca la prima fase di sintesi insulinica, manca il primo picco di rilascio in circolo, e progressivamente l'insulina sale, ma senza mai giungere alle concentrazioni che si trovano in un soggetto sano. Il pancreas non è in grado di rispondere in maniera corretta alla condizione di iperglicemia, in termine di secrezione insulinica, e quindi si avrà un'incapacità di riportare la glicemia entro i limiti di norma, entro 2 ore dal carico orale.

Modalità di interpretazione della curva da carico

Un paziente a digiuno, glicemia nella norma al di sotto dei 110, è intollerante al glucosio tra i 110 e i 126, se ha più di 126, si può parlare del diabete mellito. Nel caso in cui il paziente ha un'intolleranza al glucosio a digiuno: una glicemia normale è al di sotto dei 140 al termine delle 2 ore. Il soggetto è francamente diabetico se la glicemia, al termine delle 2 ore, è superiore a 200 mg/dl, se siamo in una zona intermedia tra 140 e 200, parliamo di intolleranza al glucosio, non inquadrabile come diabete, ma semplicemente dare dei consigli in termini di cambiamento dello stile di vita, in modo che si rallenti la progressione verso il diabete mellito.

1. Emoglobina glicosilata

Si tratta di un parametro, che si dosa in circolo, serve un prelievo di sangue venoso, che è conseguenza del processo di glicosilazione non enzimatica che si ha a carico dell'emoglobina contenuta nei globuli rossi, in tutte le situazioni in cui si instaura una iperglicemia cronica. In pratica si può dire che il parametro ci consente di fare una stima, la media, della glicemia media degli ultimi 3 mesi.

All'aumentare della concentrazione % in circolo di emoglobina glicata, si abbia una corrispondenza della glicemia in circolo media. È uno strumento utile sia dal punto di vista diagnostico, sia in seguito quando è necessario mantenere sotto controllo il diabete tramite trattamento farmacologico.

- Il gruppo NH₂ (valina) delle catene β delle HbA₁ si condensa con il glucosio o con glucosio-6-P a formare chetoamina (HbA_{1c})
- La glicosilazione è irreversibile e le Hb glicate rimangono in circolo per circa 120gg ► riflettono i livelli glicemici di 60-90gg

2. concentrazione di glicosuria: quantità di glucosio filtrata attraverso il rene, normalmente non vi è perdita di glucosio con la diuresi, si ritrova solo in soggetti che hanno un'iperglicemia cronica: la glicemia è stabilmente al di sopra di 160-180 mg/dl. Si ha la comparsa di glucosio nelle urine, perché viene superata la soglia di riassorbimento del tubulo del rene, si ha comparsa di questo segno clinico, molto importante al fine della diagnosi.

Diagnosi di diabete mellito

Si utilizzano principalmente una serie di marcatori biochimici, forniti da laboratorio.

Possiamo affermare che il paziente ha il diabete quando compaiono una serie di sintomi classici in associazione ad alte concentrazioni plasmatiche di glucosio. A un controllo random, in fase post prandiale, in cui il valore è superiore a 200 mg/dl.

1. Sintomi classici quali poliuria (Incremento della diuresi), polidipsia (Incremento della sete per compensazione della perdita di liquidi), chetonuria (CORPI CHETONOCI E si tratta di un segno clinico il cui il diabete è particolarmente grave) e rapida perdita di peso (conseguenza di un deficit di sintesi insulinica da parte della beta cellula, perché l'insulina regola anche la sintesi delle proteine nei muscoli scheletrici, in assenza di insulina, viene stimolato il catabolismo delle proteine, conseguenza è la perdita della massa magra.) associati ad elevate concentrazioni ematiche di glucosio (glicemia post-prandiale o casuale ≥ 200 mg/dL)
2. Concentrazioni ematiche di glucosio a digiuno ≥ 126 mg/Dl
3. Concentrazioni di glucosio ≥ 200 mg/dL dopo carico orale con 75 g di glucosio

*I criteri devono essere confermati, un singolo caso non basta, è necessaria una conferma nei giorni successivi, che possono essere definite "grigie", **alterata tolleranza di glucosio.***

Valori di glucosio a digiuno ≥ 110 mg/dL e ≤ 126 mg/dL

Valori a due ore dopo carico orale di glucosio ≥ 140 mg/dL e ≤ 200 mg/dL

È una condizione che va considerata reversibile, è molto importante mettere in pratica delle strategie di prevenzione del diabete, fondate su una modifica dello stile di vita per non portare ad una progressione del quadro, che può essere considerato non più reversibile.

Fattori di rischio principali per il **diabete di tipo II** in particolare, che spingono il paziente a fare lo screening per il diabete. Le analisi dovrebbero essere effettuate nei pazienti in sovrappeso (BMI \geq 25) e con altri fattori di rischio:

- inattività fisica
- parenti di primo grado di familiare con Diabete
- donne con diagnosi di diabete gestazionale
- ipertensione arteriosa, pressione superiore a 140/90 mmHg
- colesterolo HDL inferiore a 35 mg/dl
- donne con la sindrome dell'ovaio micropolicistico (PCOS)
- altre condizioni cliniche associate con insulino resistenza (obesità grave).
- storia di malattie cardiovascolari

Principali segni e sintomi clinici di una persona con diabete mellito. Si distinguono nettamente:

- i sintomi metabolici (conseguenza dell'iperglicemia cronica o del deficit insulinico)
- i sintomi non metabolici (conseguenza del danno d'organo, strutturale e funzionale di vari organi, tessuti e sistemi che si ha a lungo termine in seguito a una esposizione a iperglicemia cronica prolungata).

<u>Sintomi metabolici</u>	<u>Sintomi non metabolici</u>
<ul style="list-style-type: none"> - Poliuria: perdita di grande quantità di liquidi attraverso la diuresi, perché quando aumenta la glicemia, aumenta il glucosio filtrato dai glomeruli renali, che non può essere interamente riassorbito dai tubuli renali, e viene perso durante la diuresi. - Nicturia: Stesso sintomo precedente durante la notte. Sintomo incontrollato. - Polidipsia - Disidratazione: perdita di liquidi - Perdita di peso: perdita di massa magra, di struttura a carico dei muscoli scheletrici. - Polifagia: incremento della fame - Astenia - Coma - Offuscamento visivo 	<ul style="list-style-type: none"> - Ictus - Alterazione del visus (retina) - Angina o infarto (complicazioni a livello del circolo coronarico → cardiopatia ischemica) - Infezione del tratto urinario - Ulcerazioni e necrosi a carico del piede: piede diabetico, che è la combinazione di un processo infettivo e un processo ischemico. Rischio amputazione. - Prurito vulvare nella donna e balanite negli uomini - Parestesie e dolore - Claudicatio intermittens

Diabete mellito Classificazione

Il Diabete Mellito di tipo 1 è una *patologia autoimmune*, c'è la produzione e sintesi di una serie di autoanticorpi indirizzati verso la betacellula che innescano un processo infiammatorio che porterà alla distruzione completa delle betacellule, e quindi deficit di sintesi insulinica da parte del pancreas endocrino. Generalmente si manifesta nell'infanzia o nell'adolescenza, ma può presentarsi a qualsiasi età (anche dopo i 70 anni). I pazienti raramente sono obesi. È frequente la presenza di altre patologie autoimmuni (m. di Graves, tiroidite di Hashimoto, m. di Addison, vitiligine, anemia perniziosa). Possono esservi influenze genetiche o cause infettive, ma non abbiamo dati certi. Positività degli ICA, IAA, anti-GAD, anti-IA2. Si tratta della forma più grave perché ha un'insorgenza improvvisa, porta alla distruzione completa delle betacellule, l'unico tipo di trattamento è la somministrazione di insulina, trattamento impegnativo, il peptide può essere somministrato solo per via iniettiva e non per bocca.

Il quadro clinico è grave e severo:

- Poliuria marcata con possibile disidratazione
- Glicosuria e chetonuria
- Ipotensione e astenia
- Calo ponderale e aumento dell'appetito
- Infezioni ricorrenti

Il Diabete Mellito di tipo 2 È la forma più frequente di diabete. È in genere caratterizzata da resistenza all'azione dell'insulina, cui si associa un difetto relativo della sua secrezione.

È frequentemente associato ad obesità, la quale contribuisce ad aumentare la *insulino-resistenza*.

→ Riduzione della sensibilità insulinica.

In conseguenza dell'iperespansione che interessa il tessuto adiposo, si liberano in circolo delle sostanze: Adipocitochine → hanno un tessuto bersaglio sul quale provocano una riduzione della sensibilità insulinica. Se questa situazione si protrae nel tempo, comporterà uno stress sulla betacellula che sarà costretta a rilasciare in circolo grande quantità di insulina, ciò porterà ad un esaurimento della funzione propria → deficit di sintesi e rilascio di insulina in circolo.

In genere insorge in età più avanzata (in genere >40 anni).

Frequente associazione con obesità/sovrappeso.

Insulino-resistenza e/o deficit di secrezione insulinica.

Cause genetiche (familiarità) e ambientali (stile di vita)

Esordio lento e progressivo.

Minore tendenza verso la chetoacidosi

QUADRO CLINICO

- Fase iniziale: quadro clinico assente o molto sfumato (glicemia < 200 mg/dl)
- Fase avanzata: quadro clinico simile al tipo 1 (glicemia > 300 mg/dl).

Storia naturale del diabete di tipo II

Da quando viene diagnosticata tale patologia, vi è un periodo in cui i valori di glicemia vengono mantenuti entro certi limiti, perché c'è una iper-insulinemia compensatoria da parte della cellula beta, si va contro all'intolleranza ai glucidi, che porterà ad una progressione verso il diabete franco, dopo molti anni quando in seguito al sovraccarico per la cellula beta si andrà in contro a un deficit di sintesi insulinico.

<u>Cause di morte nei pazienti diabetici</u>	
<i>Causa</i>	<i>% di decesso</i>
Malattia ischemica cardiaca	40
Altre malattie cardiache	15
Diabete (Complicazioni acute)	13
Cancro	13
Malattie cerebrovascolari	10
Influenza/Broncopolmonite	4
Altre cause di morte	5

COMPLICANZE DEL DIABETE

ACUTE (prevalentemente metaboliche):

- Ipoglicemia acuta (< 60 mg/dl)
- Coma iperosmolare (secondario a disidratazione)
- Coma chetoacidotico (secondario a chetoacidosi)

CRONICHE (prevalentemente vascolari)

- Macroangiopatia:

- Grossi Vasi : Aorta, Carotide & Iliache. (vasi di grosso calibro)
- Vasi di medio calibro: Coronarie, Cerebrali.
- Vasi di piccolo calibro e vene: mai colpiti

- Microangiopatia:

1. Malattia coronarica: Angina Pectoris, IMA
2. Malattia cerebrovascolare: TIA, Ictus
3. Malattia vascolare periferica: Arteriopatia Obliterante degli arti inferiori

Perché nel diabetico si ha questo tipo di alterazione a carico della struttura del vaso?

quello che si innesca in questo caso, è un processo che va sotto il nome di aterosclerosi, è una patologia infiammatoria e degenerativa a carico della stessa parete del vaso sanguigno. Si va a formando una placca fibrosa (aterosclerotica) che va a occupare il lume del vaso che con il passare del tempo può chiudersi.

<i>Fattori di rischio</i>	
<i>Modificabili</i>	<i>Non modificabili</i>
Età	Iperlipidemia – HDL/LDL ratio
Sesso Maschile	Ipertensione arteriosa
Fattori genetici	Fumo
Familiarità	Stress
/	Obesità (sedentarietà).

Meccanismi attraverso i quali l'iperglicemia può causare la comparsa di danno aterosclerotico

Nel momento in cui si ha un'iperglicemia cronica per lungo tempo, una serie di proteine di superficie che si trovano sull'endotelio del vaso possono andare incontro a delle alterazioni nella struttura per via di una glicazione non enzimatica.

D'altra parte sappiamo che in tutte le condizioni in cui vi è un'iperglicemia cronica per lungo tempo, si ha una attivazione dello stress ossidativo, all'interno dell'endotelio stesso.

Entrambe le condizioni possono portare a una disfunzione dell'endotelio e innescare il processo dell'aterosclerosi.

Altra classe di complicanze croniche del diabete è la Microangiopatia, interessano i vasi sanguigni ma esclusivamente vasi arteriosi di piccolo calibro e piccolo circolo.

Sono complicanze esclusive del diabetico, perché sono una conseguenza diretta di alte concentrazioni in circolo di glucosio per molto tempo. Andrà ad attivare una serie di meccanismi, all'interno delle cellule che formano lo strato più interno del vaso, come la attivazione della via dei pilioli, la riduzione delle concentrazioni di ossido nitrico e un incremento dello stress ossidativo, ciò porterà a compromettere l'integrità strutturale del microcircolo e dare luogo a un danno a carico dell'organo coinvolto: complicanza microangiopatica. **Il danno d'organo** si circoscrive solo a 3 contesti:

- **retinopatia**, vi è una prima fase, che prende il nome di Background, il paziente non ha sintomi, ma compaiono alcune alterazioni strutturali che portano alla formazione di micro emorragie, può progredire e portare a "retinopatia proliferante" dove compaiono i sintomi: riduzione del visus. Con formazione di nuovi vasi sanguigni di piccolo calibri: neo vascolarizzazione della retina. Oltre alla retina, può essere interessata anche la macula (maculopatia diabetica) si forma un edema in corrispondenza alla macula che insieme al

danno e alle alterazioni strutturali a carico dei micro vasi a compromettere la funzione della vista. Se non trattata in tempi rapidi porta alla perdita della vista.

- **neuropatia (SNP)** : *complicanza a carico dei nervi periferici, è un danno strutturale a carico del microcircolo: vaso nervorum, che si trovano nel contesto delle guaine delle fibre nervose stesse, non hanno un sufficiente apporto di sangue e vanno incontro a una sofferenza funzionale. È forse la più frequente, ma meno studiata, complicanza del diabete mellito. Rappresenta la conseguenza di un danno delle fibre nervose. La sintomatologia dipende dal tipo di fibra nervosa danneggiata:*

– Motoria → Debolezza muscolare

– Sensitiva → Ipo- anestesia (ma anche parestesie, bruciori, dolori)

– Autonoma → Perdita di funzione (digestiva: stipsi, vescicale: incontinenza, erettile, cardiovascolare: cardiopatia diabetica, si incontra una bradicardia. Possono esservi a complicazioni a carico del circolo sistemico, portano a un quadro clinico particolare: ipotensione ortostatica).

- **nefropatia**: *vi è un danno del microcircolo a carico delle membrane glomerulari che provvedono alla filtrazione del sangue, filtro che viene danneggiato a causa dell'esposizione cronica ad alte concentrazioni di glucosio e quindi in una prima fase si ha un primo dato clinico: comparsa si ha micro albuminuria, ossia perdita di piccole quantità di albumina con le urine (30-300 mg/die). Successivamente compare franca proteinuria, che in genere si associa ad un costante declino della funzione renale.*

IPOGLICEMIA ACUTA,

si intende una riduzione della concentrazione plasmatica di glucosio (al di sotto di 60- 70 mg/dl) tale da determinare l'insorgenza di sintomi che regrediscono con il ripristino dei normali livelli glicemici. si tratta di una complicanza del trattamento: in un soggetto non diabetico, il pancreas è in grado di rilasciare insulina in circolo soltanto in conseguenza di una condizione di iperglicemia. Si sopprime tale rilascio quando la glicemia scende. Nel diabetico in trattamento (tipo I), succede che si può andare incontro alla situazione in cui vi è un eccesso di insulina in circolo, che funziona anche quando si ha una glicemia nel limite inferiore di soglia.

Cause:

- IPERINSULINEMIA ASSOLUTA: circostanze in cui viene somministrata troppa insulina a confronto a quello che è il fabbisogno reale, prescrizione medica sbagliata, errore del paziente nella somministrazione e

irregolarità nell'assorbimento della insulina.

- IPERINSULINEMIA RELATIVA: non vi è stata una circostanza che ha portato ad un eccesso di insulina in circolo, l'organismo è andata incontro a situazioni che fanno sì che la richiesta di insulina sia inferiore, vi è comunque una quantità di insulina in più, ciò porterà ad un crollo della glicemia.

Avviene quando il malato fa un pasto ritardato o inadeguato, attività fisica non programmata, assunzione di alcolici e diminuita degradazione di insulina in presenza di insufficienza epatica o renale.

Sintomi:

Tali sintomi sono da considerare campanelli d'allarme, che l'organismo dà in condizioni di ipoglicemia. È indispensabile per l'omeostasi dell'organismo che venga mantenuta in equilibrio.

- **ADRENERGICI** (del sistema ortosimpatico, liberazione di ormoni dello stress: cortisolo e catecolamine) Ansia, Palpitazioni, Tachicardia (aumento della FC), Tremori, Sudorazione, Sensazione di fame. Indicano un adattamento fisiologico a cercare di superare questa situazione di stress. Tali sintomi impattano sul caso clinico, ma non hanno compromesso lo stato di coscienza del paziente. Se tutti questi segnali non funzionano, e quindi si ha un ulteriore calo di glicemia, si va incontro a un peggioramento del quadro clinico (<30), compaio **sintomi neuroglicopenici**.

- **NON SPECIFICI**

Malessere

Nausea
Cefalea

Sintomi neuroglicopenici

Sonnolenza, Confusione mentale, Decadimento funzioni cognitive, Difficoltà a parlare, Incapacità a concentrarsi Spossatezza Turbe dell' umore Psicosi Convulsioni Coma. In questi casi si possono avere una serie di complicanze a livello delle strutture centrali, come l'ictus ischemico (complicanze cerebrali).

Si possono avere complicanze **cardiache** (Aritmie Infarto acuto del miocardio) **oculari**, Emorragie vitreali, **altre** Incidenti (sul lavoro, in auto, ecc).

Terapia → Si somministra:

- il glucosio per bocca, 15g, una bustina di zucchero.
- Glucosio per via endovenosa
- Glucagone (iniezione sottocutanea), mobilizza il glucosio dal fegato.

Complicanza acuta molto grave prende il nome di **chetoacidosi diabetica**.

A livello del fegato si esplica un altro ciclo metabolico importante: la chetogenesi. È quel ciclo metabolico che si attiva a digiuno,

in cui sono bassissime le concentrazioni di insulina e sono alte le concentrazioni di glucagone. Nel fegato si ha una iperattivazione della neoglicogenesi. Questo sottrae substrati al ciclo di Krebs, si accumula perciò a livello del fegato l'acetil-coA, che viene smaltito attraverso la produzione di chetoni: Ac. 3-β-idrossibutirrico, Acido Acetoacetico, Acetone, questi a digiuno vengono immessi in circolo e impiegati insieme al glucosio dai vari singoli tessuti, per la produzione di energia. Nel diabetico insulino I, che non si somministra insulina, questo processo viene incentivato, si ha un'iperattivazione della chetogenesi, che porta a una iper immissione in circolo di chetoni, questi hanno una carica acida. Se si supera il limite di concentrazione in circolo, si va incontro ad un abbassamento del PH del sangue: ACIDOSI → Chetoacidosi diabetica.

Tipica delle condizioni in cui vi è una totale assenza di insulina. È molto raro per il diabetico di tipo II. Si instaura una condizione che porterà ad un aumento della chetogenesi, perché è aumentata la neoglicogenesi che porta all'abbassamento del PH, all'acidosi.

Oltre al deficit di insulina abbiamo una glicemia molto alta >500-600 ml/dl, tali condizioni portano ad una diuresi osmotica: glicosuria, e alla perdita di elettroliti → potassio, con conseguenza riduzione di volemia (riduzione del volume plasmatico), il paziente si disidrata e va incontro ad un'insufficienza della funzione renale.

Questi 2 componenti, deficit di insulina e l'aumento di glucagone porteranno all'acidosi → CHETOACIDOSI.

Segni clinici	Sintomi
Cute secca e disidratata	Sete
Tachicardia	Polidipsia
Ipotensione arteriosa	Poliuria
Respiro di Kussmaul	Nausea
Odore di frutta marcia dell'alito	Vomito
Ipotermia	Astenia
Ipotensione dei bulbi oculari	Dolore addominale
Sfregamenti pleurici	Crampi muscolari
Coma o stato soporoso	

TERAPIA, SI TRATTA di un'urgenza medica, occorre chiamare il 118, vanno infusi liquidi e il paziente deve essere reidratato (NaCl 0,45 o 0,9%, 100-250 ml/ora). Occorre somministrare insulina (bolo e.v. 0,1 U/Kg; infusione 4-5 U/ora). Importante occorre la supplementazione di potassio (10-40 meq/ora, in rapporto alla potassiemia).

SINDROME IPERGLICEMICA IPEROSMOLARE

Si intende una complicanza metabolica acuta del diabete mellito caratterizzata da:

- iperosmolarità (osmolarità plasmatica > 320 mosm/kg)
- grave iperglicemia (glicemia > 600 mg/dl)
- marcata disidratazione
- assenza di acidosi (pH plasmatico sempre >7.3 e bicarbonato > 15 mEq/l)

Si hanno soltanto sintomi e segni clinici in conseguenza della importante deplezione di volume, perdita di liquidi.

Patogenesi della sindrome iperglicemica iperosmolare non chetotica

Vi è sempre una condizione di base che tende a scatenare il problema, infezione, febbre, trauma → Stress Portano ad un aumento dell'immissione di ormoni contro insulari: cortisolo, glucagone, catecolamine; ciò si somma ad un deficit dell'insulina che porta ad una importante glicemia, che causerà *poliuria*, perdita di liquidi ed elettroliti → condizione di disidratazione, insufficienza renale aumento della concentrazione dei principali soluti → IPER OSMOLARITÀ: è dannosa per le strutture cerebrali, può portare all'edema e dare luogo ad un quadro clinico molto grave → COMA IPEROSMOLARE.

CARATTERISTICHE CLINICHE

- Lenta evoluzione
- Sete intensa
- Poliuria
- Disidratazione ingravescente
- Progressivo ottundimento del sensorio
- Tachicardia, ipotensione
- Shock
- Convulsioni
- Coma

TERAPIA

importanza primaria è assunta dalla reidratazione, è importante somministrazione di insulina in endovena. Somministrazione di potassio (qualora necessario, quindi non indispensabile sempre).

TERAPIA DEL DIABETE MELLITO

L'obiettivo del trattamento del diabete: riuscire a mantenere un valore di glicemia tale da non incorrere in complicanze acute, e riuscire a mantenere una glicemia normale, così non si determinino alterazioni strutturali a carico dei vasi sanguigni: complicanze micro-macro angiopatiche.

- Per fortuna, per verificare se la terapia procede correttamente abbiamo un marcatore: l'emoglobina glicata → HbA_{1c}. si può dire che il trattamento funziona quando il diabetico riesce a tenere un livello di questo marcatore intorno al 7%. Tale parametro è formato da una media delle glicemie degli ultimi 3 mesi.
- Occorre mantenere una glicemia a digiuno non sia troppo bassa, e che non superi i 130 mg/dl.
- È importante il valore di glicemia postprandiale (1h dopo il pasto) 180 mg/dl.

Una serie di trials clinici è lo studio di UKPDS, che ha dimostrato come riuscire a ridurre la concentrazione di glicata (1%), porta a un miglioramento sostanziale delle principali complicanze. In particolar modo:

- complicanze microvascolari
- arteropatia obliterante agli arti inferiori

molto meno è la riduzione del rischio di complicanze macro-vascolari:

- infarto
- ictus
- scompenso cardiaco.

Il **trattamento** cambia completamente da un diabetico di tipo I e II.

Il primo è un paziente che ha un deficit assoluto di insulina, la betacellula del pancreas è compromessa, non è più in grado di rilasciare insulina in circolo:

- cambiamenti sulla dieta
- somministrazione di insulina → Indispensabile.
 - incentivo per l'attività fisica La prevenzione non è fattibile.

l'insulina, trattandosi di un peptide non può essere ingerito, perché andrebbe digerito dagli enzimi gastrici. Per questo viene somministrata sottocute.

Dieta: si consiglia di mangiare 3 volte al giorno, generalmente alla stessa ora e fare in modo che non passino 6 ore da un pasto e l'altro. Occorre contenere l'introito di zuccheri (dolci) e quantità di grassi saturi, che hanno un potere aterogeno, portano ad un incremento delle concentrazioni in circolo di LDL. Aumentare l'introito di cibi ricchi in fibre, e scegliere proteine povere in grassi, pesce, carne bianca, formaggi a bassi contenuti di grassi. Occorre un sufficiente apporto di acqua, per scongiurare un'importante perdita di liquidi.

Insulina: è un trattamento molto impegnativo. Il paziente può andare incontro a complicanze. Si cerca perciò di adattare una schema più complesso o meno in base al tipo di paziente. Uno schema semplice prevede la somministrazione dello stesso tipo di insulina, solo 2-3 volte al giorno. Schemi più complessi sulla base dei quali vengono somministrati 2 tipi di insulina, una somministrazione lenta verso le 10 di sera e 3 rapide prima dei pasti.

Schemi ancora più complessi prevedono l'utilizzo di strumenti particolari: micro infusori di insulina, si usano soprattutto nei pazienti giovani e che hanno un particolare interesse e spirito di collaborazione con il medico.

Problemi legati alla terapia insulinica

- una ipoglicemia (glucosio < 60-70 mg/dl)
- iperglicemia di rimbalzo, difficile da trattare, richiede un aumento della quantità di insulina.
- allergia al farmaco (bruciore, gonfiore, comparsa di eritema).

Il diabete di tipo II, merita un approccio completamente diverso, è molto spesso un paziente più anziano, è un paziente che sviluppa il diabete lentamente, in genere in conseguenza a una condizione di sovrappeso e scarsa attività fisica. La base del trattamento non è farmacologica, ma incentrata sulla modifica dello stile di vita: cambiare la propria dieta, e iniziare a fare un esercizio fisico strutturato. Sono importanti per il trattamento ma lo sono ancora di più per la prevenzione, è l'unico tipo per il quale è possibile fare prevenzione. Sicuramente per iniziare il trattamento va consigliato la modifica dello stile di vita, se questo non sia sufficiente a mantenere un valore di emoglobina glicata, inferiore al 7% si inizierà il trattamento farmacologico. Con dei farmaci somministrabili per bocca, stimolano il rilascio di insulina da parte del

pancreas, altri che migliorano la sensibilità dell'insulina a carico di organi e tessuti in primo luogo, muscoli scheletrici e fegato. Se il valore percentuale sale, occorre, come ultimo step il trattamento insulinico.

Farmaci

- IPOGLICEMIZZANTI ORALI:

Sulfoniluree Biguanidi (metformina: insulino sensibilizzante → muscolo scheletrico, fegato, adipocita).

Inibitori di alfa-glucosidasi (acarbosio)

Glinidi Glitazoni Agonisti del GLP-1R/inibitori di DPP4 (incretine) molto costosi, stimolano il pancreas per la sintesi e il rilascio di insulina, solo in presenza di iperglicemia. In virtù di questo sono meno rischiosi.

- INSULINE:

Ad azione rapida (prima del pasto)

Ad azione lenta (durano 24h, una volta al giorno prima della notte).

Il trattamento farmacologico di tipo II, si instaura solo dopo fallimento della modifica dello stile di vita.

Viene in questo caso consigliato una dieta ipocalorica che non superi le 20kcal per kg di peso corporeo. È

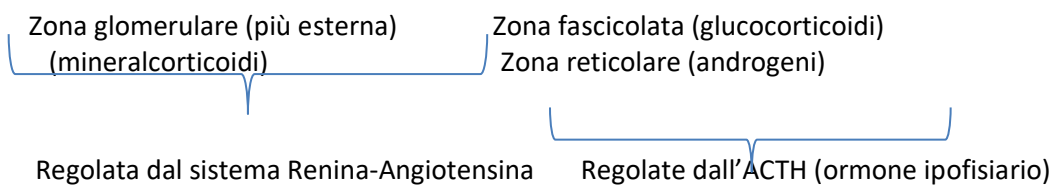
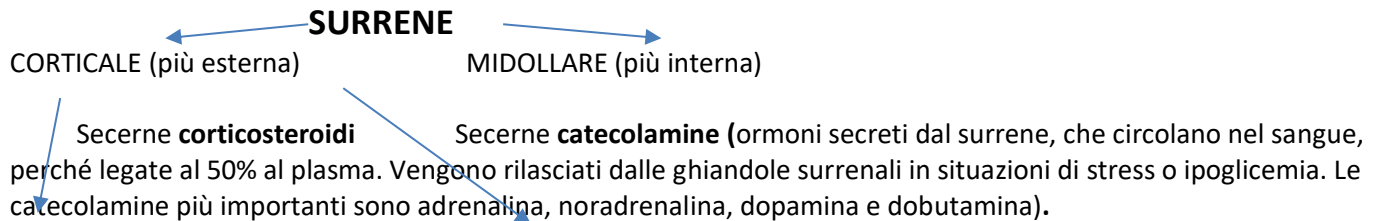
importante la composizione della dieta, quella più impiegata è la dieta mediterranea. % di carboidrati tra il 50-60%, proteico 20%, il resto 20-30% di grassi insaturi. È importante l'assunzione di fibre, verdura e vegetali; è importante contenere l'uso di cibi ricchi in colesterolo, carne grassa, carne rossa e grassi in genere. È importante utilizzare zuccheri grezzi, (z. canna, pane e pasta integrale), carboidrati non raffinati, tendono meno a stressare la betacellula, provocano meno picchi insulinemici. È fondamentale incentivare l'assunzione di acidi grassi polinsaturi, in modo particolare gli Omega 3 (pesce azzurro). Per quanto riguarda il tipo di attività fisica, si tratta di persone, che non ne hanno mai fatta, hanno una vita sedentari: bisogna iniziare per gradi. È consigliata un'attività fisica aerobica, corsa non più di 30-35 min al giorno, per 3 volte a settimana, in modo che la VO_2 max non superi al 50/60%.

Principali effetti benefici dell'esercizio fisico

Si verifica un aumento della sensibilità all'insulina circolante, di conseguenza aumenterà la traslocazione del GLUT-4. Modificazione dell'assetto lipidico in senso anti-aterogeno → riduzione Col LDL, dei trigliceridi e della APO B e aumento del Col HDL. Riduzione del tessuto adiposo viscerale. Riduzione dei valori pressori in caso di ipertensione lieve. Aumento della fibrinolisi e riduzione della fibrinogenemia, parametri dell'emostasi. Aumento del senso di benessere.

6 LE ghiandole surrenali

- Situate in corrispondenza del polo renale superiore ed adiacenti ad esso.
- La vascolarizzazione arteriosa deriva direttamente dall'aorta, dalle arterie renali e dalle arterie freniche.
- Le vene surrenaliche di destra confluiscono direttamente nella cava inferiore, quelle di sinistra sono tributarie della vena renale omolaterale.



Il corticosurrene

produce 3 principali gruppi di ormoni STEROIDEI:

- Glucocorticoidi
- Androgeni
- Mineralcorticoidi

Glucocorticoidi (cortisolo) →

- Ormoni catabolici, con azioni opposte all'insulina
- Importante azione anti-infiammatoria
- Modulazione del sistema immunitario
- Azione sull'equilibrio idro-elettrolitico (ritenzione di sali e liquidi)
- Regolazione della pressione arteriosa
- Azione sul metabolismo calcio-fosforo e sull'osso

Androgeni →

Il principale androgeno surrenalico è il DHEA-S (convertito perifericamente in testosterone)

- Sviluppo caratteri sessuali primari e secondari
- Azione anabolica sul metabolismo proteico
- Azione trofica sul tessuto muscolare e sul tessuto osseo
- Azione lipolitica sul tessuto adiposo
- Azione sul sistema nervoso centrale

Mineralcorticoidi (aldosterone) →

Modulazione dell'equilibrio idrico-salino

- Stimolano l'assorbimento renale del sodio
- Stimolano l'eliminazione renale del potassio
- Stimolano la ritenzione renale di liquidi
- Regolano la pressione arteriosa

Azioni del cortisolo sul metabolismo energetico

↑ Neoglucogenesi

↑ Glicogenolisi

↓ Glicogenosintesi

↓ Uptake glucosio (nel muscolo)

↓ Sintesi proteica

- ↑ Catabolismo proteico
- ↑ Lipolisi
- ↑ Rilascio acidi grassi (dal tessuto adiposo e dal fegato)
- ↓ Lipogenesi

Il cortisolo «ormone dello stress»

- Rappresenta il principale mediatore endocrino di risposta ad ogni tipo di stress (il cosiddetto meccanismo di difesa "attacca o fuggi")
- Vari tipi di stress: fisici (traumi, ipoglicemia, malattie, attività fisica) e psichici (stati di ansia ecc.)
- Non è l'unico! Molti altri modulatori neuro endocrini modulano la risposta allo stress (catecolamine, vasopressina, GH, sistema ortosimpatico ecc.)

Attività fisica e cortisolo

- Secrezione del cortisolo aumenta con l'esercizio fisico, in funzione della durata e dell'intensità
- I livelli di ACTH aumentano già nel pre-gara, a causa dello stress psicologico da competizione
- I livelli di cortisolo continuano a mantenersi elevati anche dopo la gara (soprattutto in caso di esercizi prolungati di endurance)
- Numerosi studi hanno dimostrato che esercizi aerobici della durata di almeno 20 min e di intensità di almeno il 60% del VO₂max, possono stimolare la produzione di cortisolo.
- Anche esercizi di minore intensità ma di maggiore durata, 90 min, o di elevata intensità e di brevissima durata, 1 min, possono essere associati ad un incremento della cortisolemia.
- gli esercizi anaerobici inducono incrementi del cortisolo maggiori degli esercizi aerobici

Livelli eccessivi di cortisolo nello sportivo: cause

- sonno insufficiente
- riposo insufficiente
- recupero insufficiente
- attività extra sport troppo stressanti
- allenamenti in concomitanza di malessere psicofisico
- alimentazione inadeguata

Tutto questo porta a...

Livelli eccessivi di cortisolo nello sportivo: conseguenze

sul metabolismo glucidico

- Viene stimolata la degradazione del glicogeno (glicogenolisi) con una liberazione in circolo di zuccheri semplici;
- Viene favorita la sintesi di zuccheri a partire da aminoacidi (i «mattoni» delle proteine) attraverso la gluconeogenesi;
- In seguito a questi due eventi si ha un effetto iperglicemizzante, con iperinsulinemia reattiva.

sul metabolismo lipidico:

- Viene favorita la lipogenesi nel tessuto adiposo, direttamente o indirettamente attraverso il rialzo insulinemico.
- v sul metabolismo proteico:

- Si verifica una riduzione della sintesi proteica (soprattutto a livello del muscolo scheletrico) con simultaneo aumento della proteolisi utile, come abbiamo visto, per la gluconeogenesi
- La distruzione di proteine per la produzione di aminoacidi utili per la sintesi di zuccheri provoca una degradazione proteica, soprattutto muscolare, nota anche come «auto-cannibalismo»

sul sistema immunitario:

- Ne riduce l'efficacia (ridotta proliferazione e attività dei linfociti)

sul sistema cardiocircolatorio:

- Aumento della gittata sistolica
- Aumento delle resistenze vascolari al flusso
- Aumento della pressione arteriosa

sul tessuto osseo:

- Si assiste ad un peggioramento del metabolismo osseo, aggravato da un cattivo assorbimento del calcio a livello intestinale

sulla funzionalità renale:

- Ritenzione di liquidi e sodio
- Perdita urinaria di potassio

sul sistema endocrino:

- Viene inibita la secrezione di GH (ormone della crescita)
- Viene alterata la funzionalità tiroidea
- Aumentano i livelli plasmatici di insulina

sul tono dell'umore:

- Momenti di grande benessere, talora euforia...
- ...alternati però a fasi di depressione

Sintomi da eccesso di glucocorticoidi nello sportivo

- aumentata vulnerabilità alle malattie da raffreddamento
- aumento di pressione arteriosa e frequenza cardiaca (specie al risveglio)
- aumento del periodo necessario al recupero,
- riduzione del peso corporeo, della massa magra e della forza muscolare
- disturbi del sonno-insonnia ,
- diminuzione dell'appetito,
- diminuzione della fiducia in se stessi e dell'entusiasmo per l'allenamento,
- stanchezza cronica,
- aumentata depressione, ansia, irritabilità

Cosa fare (senza ricorrere a farmaci o integratori)?

- aumentare il recupero post allenamento
- aumentare la durata e la qualità del sonno
- migliorare l'alimentazione - anche in termini di scelta di cibi più facilmente digeribili
- controllare il trend delle proprie prestazioni
- alleggerire periodicamente il carico di lavoro

Comuni effetti collaterali della terapia cortisonica

I medicinali a base di glucocorticoidi trovano largo impiego in ambito sportivo soprattutto per l'azione anti-infiammatoria (attenzione al doping!!)

Tra i numerosi effetti collaterali (in caso di uso prolungato) si annoverano:

- Iperglicemia (rischio di diabete mellito tipo 2)
- Iperensione arteriosa
- Ritenzione idrico-salina (aumento di peso)
- Aumentato riassorbimento di calcio dalle ossa

- Calo della libido, impotenza, depressione
- Perdita di massa magra (tessuto muscolare)

7.OBESITÀ

è una condizione patologica, evolutiva e recidivante ad eziopatogenesi complessa, consistente in una alterazione della composizione corporea caratterizzata da un eccesso assoluto o relativo del tessuto adiposo causato da un introito energetico cronicamente eccedente rispetto alla spesa, che peggiora la qualità della vita (patologie associate) e ne riduce la durata.

Alla base della patogenesi c'è uno squilibrio tra l'introito di Kcal e la spesa energetica, ciò ha conseguenza sullo stato di salute complessivo del soggetto, sulla qualità della vita e il rischio di sviluppare patologie che incrementano la mortalità.

L'obesità è un problema di composizione corporea, a parità di peso corporeo, il corpo di un soggetto può essere determinato dalla massa magra o dalla massa grassa. È un rapporto che va in contro a un peggioramento nel corso della vita dell'uomo, dato un determinato peso, un soggetto giovane ha in genere una prevalenza di massa magra, rispetto alla massa grassa. Cosa che si invertirà andando avanti con gli anni.

Concetto fondamentale, si ingrassa ogni qualvolta c'è un introito calorico superiore alla spesa energetica.

Non è vero che per non ingrassare basta non introdurre zuccheri, anche una dieta povera di zuccheri e carboidrati, ma molto ricca in lipidi, porta certamente a un notevole incremento di peso.

non è importante la composizione della dieta ma l'introito complessivo di kcal.

Meno il soggetto si muove, più tempo spende a non svolgere particolari attività, maggiore sarà l'incremento percentuale di massa grassa. Vi è una correlazione importante tra la sedentarietà e l'incremento di grasso a peggiorare la composizione corporea percentuale. C'è un incremento dell'introito calorico complessivo e d'altra parte vi è una riduzione della spesa energetica, e quindi un incremento della sedentarietà.

L'obesità è una patologia che impatta sulla qualità della vita, perché determina una serie di complicazioni che portano ad un incremento della mortalità:

- *Patologie respiratorie* → insufficienza respiratoria: vi è un limite all'escursioni della gabbia toracica.
- *Sindrome apnee notturne* → quando il soggetto si sdraia, fa risalire il diaframma verso l'alto a causa del grasso, e può contribuire all'insufficienza respiratoria, e può portare a delle interruzione della stessa durante il sonno. Peggiora il rischio di complicanze cardiache, impattano sulla qualità della vita durante il giorno, molto spesso vanno in contro a fasi di sonnolenza. Si ha una destrutturazione del sonno, e può portare ad addormentamenti nel corso del giorno: *Sindrome di Pickwick* → complicanza a carico dell'apparato respiratorio in pazienti obesi.

L'obesità rappresenta una condizione di rischio per patologie cardiache e vascolari. I soggetti obesi sono anche spesso ipertesi, e hanno un aumento della pressione diastolica. Facilmente possono andare incontro ad aterosclerosi. Il cuore di un paziente obeso, facilmente può andare in contro a un deficit della funzione contrattile: scompenso cardiaco, spesso si può avere anche un'infiltrazione di trigliceridi. Infine vi è la possibilità di complicanze a livello delle vene, degli arti inferiori della circolazione sistemica, a causa dell'eccesso di peso sull'addome, possono andare incontro a un'insufficienza cronica a livello delle vene. Le patologie di tipo metabolico riguardano:

- Rischio di sviluppare DM II → si instaura una condizione di resistenza insulinica.
- Iperlipemia → colesterolo HDL, e trigliceridi alti.
- Iperuricemia → aumento di acido urico → cristalli si formano nella capsula delle giunture (gotta).
- Colelitiasi → rischio di calcolosi, sia alla colecisti, sia a livello del rene e delle vie urinarie (nefrolitiasi)

Possono esservi infine alterazioni endocrine della sfera sessuale:

- Ginecomastia → ipertrofia della ghiandola mammaria
- Impotenza → nell'uomo, conseguenza di un deficit di androgeni.
- Infertilità → tanto nell'uomo quanto nella donna
- Amenorrea → interruzione del ciclo mestruale
- Irsutismo → eccesso di androgeni

Per quello che riguarda le patologie oncologiche è importante ricordare che il soggetto obeso, ne è più a rischio. Vi è un'aumentata incidenza di neoplasie:

- mammarie
- carcinoma nell'endometrio nella donna, e nella prostata nell'uomo
- aumento di incidenza del carcinoma del colon retto.

Cause di obesità

vi sono delle condizioni in cui non vi è una causa di base: obesità essenziale. Per varie cause, alterazioni che riguardano il comportamento, stile di vita errato, stati di ansia, alterazione dell'umore ... tendenza a mangiare più di quanto servirebbe, il surplus energetico si accumula in corrispondenza degli adipociti. In altri casi, l'obesità è una conseguenza di una serie di patologie o condizioni che portano l'aumento di peso. Possono esserci delle forme genetiche, rare, in cui il quadro clinico è assai più complicato. Anche varie patologie del sistema endocrino, farmaci che il paziente deve assumere per altri problemi, alterazioni psichiche: disturbi mentali che portano a un difficile rapporto con il cibo, e infine patologie di altro tipo che impediscono al soggetto di muoversi o da fare attività fisica: si ha il sovrappeso.

Ci possono essere dei farmaci, delle situazioni patologiche in cui il paziente in terapia deve essere trattato con dei farmaci, che se per uso cronico possono comportare un incremento di peso (farmaci per il DM):

- insulina → stimola la lipogenesi, l'accumulo di trigliceridi e il processo di espansione degli adipociti.
- Sulfaniluree → farmaci orali, stimolano il pancreas a sintetizzare insulina.
- Tiazolidinedioni

Altri farmaci:

- cortisonici → possono portare una ritenzione idrica e un'espansione che interessa il tessuto adiposo
- progestinici → usati dalle donne a scopo anticoncezionale
- ciproptadina → antistaminico

Nell'ambito dei farmaci che possono contribuire all'incremento di peso abbiamo quelli che agiscono sul SNC

- antipsicotici (quelli più nuovi sono neutri, alcuni portano ad una riduzione del senso di fame, bupropione e topiramato).
- Litio e alcuni antidepressivi triciclici e anti-MAO, possono portare ad un aumento di peso.

Obesità endocrine

Possono esservi situazioni, in cui l'obesità è una conseguenza di una patologia endocrina di altro tipo. A prescindere dalla patologia endocrina di base, non esiste nessuna patologia che come manifestazione clinica unica determini l'aumento di peso.

Tiroide	Ipotiroidismo primitivo
Ipotalamo-Ipofisi	Ipopituitarismo Deficit di GH (accumulo di trigliceridi, aumento della massa grassa) Nanismo di Laron Ipogonadismo ipogonadotropo Iperprolattinemia (sostenuta da un adenoma a livello dell'ipofisi) Morbo di Cushing (eccesso di sintesi di cortisolo da parte della corteccia surrenalica) Ipotiroidismo secondario
Paratiroidi	Ipoparatiroidismo (iper espansione dell'adipe)
Surrene	Sindrome di Cushing → L'eccesso di cortisolo può essere dovuto ad una patologia che interessa la corteccia surrenalica.
Pancreas	Insulinoma → è l'opposto del diabete, vi è un'espansione neoplastica, a partire dalle betacellule pancreatiche, in questa patologia si ha una proliferazione di insulina in maniera incontrollata, il quadro clinico è molto grave, e può portare ad un'espansione dell'adipe a causa dell'azione trofica dell'insulina sull'adipocita.
Ovaio	PCOS (sindrome dell'ovaio policistico), alterazioni della sfera sessuale, possono portare ad infertilità ed incremento di peso. S. post-climaterica Ipogonadismo primitivo
Testicolo	Ipogonadismo primitivo, deficit di produzione di androgeni che può portare anche ad un incremento della massa grassa, sino ad una condizione di obesità franca.

Nella maggior parte dei casi, parliamo di obesità essenziale: il fulcro della patogenesi di questo incremento di peso, sta in uno squilibrio tra introito calorico e consumo calorico. In quei casi sedentari, in cui viene meno il contributo della termogenesi, indotta dall'attività fisica, e i possibili effetti positivi dell'attività fisica che ha sulla spesa calorica ("quanto brucia per mantenere le funzioni principali → metabolismo basale). Ogni qualvolta queste due componenti non si trovano in equilibrio, si viene a creare una condizione che favorisce l'accumulo di massa grassa.

Alcuni soggetti tendono ad ingrassare più di altri, perché non siamo fatti tutti allo stesso modo, vi è un genotipo di base che è differente tra i soggetti vari, e abbiamo tantissimi geni che regolano il metabolismo energetico, non è possibile identificare il genere responsabile del metabolismo. Il genotipo si incrocia, interagisce, con il fenotipo (fattori ambientali: stile di vita).

Tecniche per eseguire diagnosi

La tecnica migliore per la diagnosi è quella che ci consente attraverso raggi X (DEXA), di porre una differenziazione tra massa magra, massa grassa (nella donna è maggiore 12-17%, uomo 6-15%) e scheletro. Si possono impiegare altre tecniche assai più complesse: la RMN (MRI) e la TC. La prima consente di fare una distinzione all'interno della massa grassa stessa, in modo particolare a livello addominale tra il grasso viscerale e la quantità di grasso che si accumula nel sottocute, è molto importante, perché in termine di rischio di complicanze, di sviluppare diabete e complicanze e cardiovascolari, ciò che contribuisce è proprio la quantità del grasso che si accumula nei visceri. La seconda, consente di misurare la distribuzione del grasso corporeo.

Per porre diagnosi, si utilizzano una serie di indici indiretti, quello più impiegato è l'indice di massa corporea (considerato golden standard).

- **BMI:** Peso in chilogrammi diviso il quadrato dell'altezza in metri. Non ci dà una stima della massa grassa, un body builder e un soggetto francamente obeso, posseggono lo stesso BMI.

< 18.5	Sottopeso
18.5 - 24.9	Normopeso
25.0 - 29.9	Sovrappeso
30.0 - 34.9	Obesità classe I
35.0 - 39.9	Obesità classe II
> 40	Obesità classe III

- **Circonferenza vita:** Misurazione (in centimetri), tramite un metro da sarta, nel punto intermedio tra il bordo inferiore delle coste ed il margine superiore della pelvi. La circonferenza vita e il rapporto vita fianco misurano i depositi di grasso addominale. Rischio cardiovascolare aumentato quando: Uomo \geq 102 cm, donna \geq 88 cm, si usano per definire la condizione di obesità centrale, indica solo la quantità di adipe accumulatosi a livello addominale.
- Spessore delle pieghe cutanee
 - Bioimpedenziometria, quantità di massa grassa e liquidi, tramite calcoli matematici si risale alla massa magra.

In Italia nel 1994 si stimava il 46,2% di donne in sovrappeso, e nell'uomo 30,6%, maggiori di 15 anni, oggi lo scenario è più grave. Nello stesso periodo negli USA, la situazione era molto più complessa.

Ciò che preoccupa, è un fenomeno dell'obesità infantile, sono stati presi in considerazione soggetti tra i 6 e i 17 anni e si è visto come in % fosse peggiore nei bimbi più piccoli, il che significa che progressivamente sta peggiorando, inizia ad insorgere in periodi sempre più precoci.

il problema del peso, in tutti paesi industrializzati, soprattutto negli USA, si è visto come in 10 anni, si è visto a raddoppiare il numero di pazienti francamente obesi, tale condizione è strettamente connesso con la patologia del diabete mellito di tipo I e II.

L'obesità è un problema in termini di qualità della vita, e mortalità. Negli stati uniti, è la seconda causa di morte, subito dopo il fumo. Entrambe le condizioni, sono patologie che derivano da un errato stile di vita. l'obesità causa più decessi di alcool e infezioni gravi (HIV, Epatite C). il BMI è l'indicatore universale per fornire diagnosi di questa patologia. È correlato con la qualità di vita, il rischio di complicanza e mortalità incrementata. Complicazioni principali che determinano l'incremento di mortalità:

- *diabete di tipo II*
- *ipertensione diastolica* (impatta sulla perdita contrattile del cuore)
- *colecistiti*: calcolosi a carico della colecisti, complicanze dell'apparato digerente
- *coronaropatie*: cardiopatie ischemiche

Lo strumento più importante è la prevenzione: è più difficile trattare un'obesità franca, che adottare accorgimenti per prevenire tali complicanze. Cambiamento dello stile di vita, cercare di incentivare il dispendio energetico concretizzato nell'esercizio fisico. Il beneficio è incrementale con il passare del tempo. Il cambiamento dello stile di vita, si deve cambiare per molti anni. Non è importante solo perdere peso, ma mantenere tale stile di vita nel corso del tempo.

Gli unici strumenti per la terapia dell'obesità:

posto il cambiamento dello stile di vita, stimolare attività fisica aerobica (aumenta consumo calorico e termogenesi), diminuire l'introito calorico complessivo. Possiede un ruolo di fondamentale importanza il laureato in Scienze Motorie nel team, tra medici, dietisti, psicologici.

Vi sono pochi farmaci, l'unico è l'Orlistat → riduzione dell'assorbimento dei grassi a livello intestinale, ma ha molti effetti collaterali quali, difficile tolleranza, può portare diarrea, perdita di liquidi, tachicardia. Non è consigliato per un lungo periodo di tempo.

Infine in pazienti in cui il problema sia particolarmente conclamato, è la chirurgia bariatrica, che ha dimostrato di portare ad una riduzione delle complicanze, gli interventi che sono da considerarsi migliori e più efficaci sono: Gastroplastica con bendaggio verticale, Bypass gastrico Roux en Y, il concetto di base è quello di cercare di contenere il volume dello stomaco. È in aumento il numero di interventi, in continua crescita, gli USA, sono il capofila.

Una dieta corretta deve provvedere tutti gli alimenti, proteine, carboidrati, lipidi e zuccheri. Sono state molte le diete scorrette andate di moda, queste possono portare a delle problematiche importanti. In termini di malnutrizione proteica, possono mancare gruppi vitaminici importanti. Il peso va perso lentamente, in modo da mantenere i risultati nel tempo. La dieta mediterranea ci permette di prevenire moltissimi problemi e complicanze derivanti da una scorretta alimentazione.

Indicazioni alla chirurgia bariatrica

Sovrappeso corporeo 60-100% del peso ideale, BMI > 35 in presenza di complicanze cardiache e metaboliche (In assenza di complicanze > 40 BMI).

Consigliata a pazienti che hanno fallimenti delle terapie medico-dietetico-comportamentali non devono possedere problemi di psicosi, etilismo, tossicodipendenza.

Disponibilità dell'individuo ad accettare le conseguenze della nuova situazione anatomo-funzionale post-intervento.

Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico vi è meno incidenza di rischio di complicanze, diabete e infarto. Le complicanze a breve termine sono molto più limitate in quanto vi è più consapevolezza e maggior esperienza dei team di chirurghi che eseguono questa tipologia di intervento.

“Tra tutti gli obesi, la maggior parte non inizierà neppure un trattamento; tra quelli che ne incominceranno uno, la maggior parte non lo porterà a termine; tra quelli che lo termineranno, la maggior parte non perderà peso; tra quelli che ne perderanno, la maggior parte lo recupererà rapidamente.”

BULIMIA

Problema a carico della psiche: difficile rapporto con il cibo, in certi casi come la bulimia, può trattarsi di incremento di peso. Generalmente colpisce donne giovani, spesso con una precedente condizione di anoressia nervosa. Tentativi di perdere peso attraverso il vomito, l'uso di clisteri, lassativi o diuretici. Alternanza di periodi di ingordigia (iperfagia) e restrizioni alimentari. Può portare a una serie di complicazioni quali depressione e comportamento ossessivo compulsivo.

TRATTAMENTO

Combinazione di psicoterapia e farmacoterapia. Farmaci: Antidepressivi triciclici, L-dopa, metoclopramide e fluoxetina. Importanza di una diagnosi corretta specialmente quando vi è una riduzione inferiore al 75% rispetto ai valori di peso ideale in associazione ad amenorrea. Rischio di ipofosfatemia, arresto cardiaco e delirio in caso di rapido incremento ponderale. Rischio di mortalità fra 8% e il 18%.

ANORESSIA NERVOSA

è una patologia psichiatrica di base. Caratterizzata da amenorrea, perdita di peso e cambiamenti comportamentali, hanno una visione scorretta del proprio corpo. Insorgenza: prevalentemente donne < 25 anni. Rapporto femmine/maschi di 9 a 1.

Riscontrata anche in uomini che svolgono attività agonistica limitando il peso corporeo

QUADRO CLINICO

Amenorrea ipotalamica (amenorrea primaria), perdita di peso.

Cambiamenti comportamentali: Iperattività, preoccupazione nel mangiare. Combinazione fra attività fisica intensa e dieta sproporzionata. Dolore addominale, intolleranza al freddo, vomito, ipotensione, ipotermia, pelle secca, bradicardia, edema delle estremità inferiori, petecchie.

COMPLICANZE

- Pancreatite, scarsa motilità intestinale
- Disfunzione epatica, calcolosi renale

- Ipoglicemia con diminuzione dei livelli di insulina

- Osteoporosi e fratture