

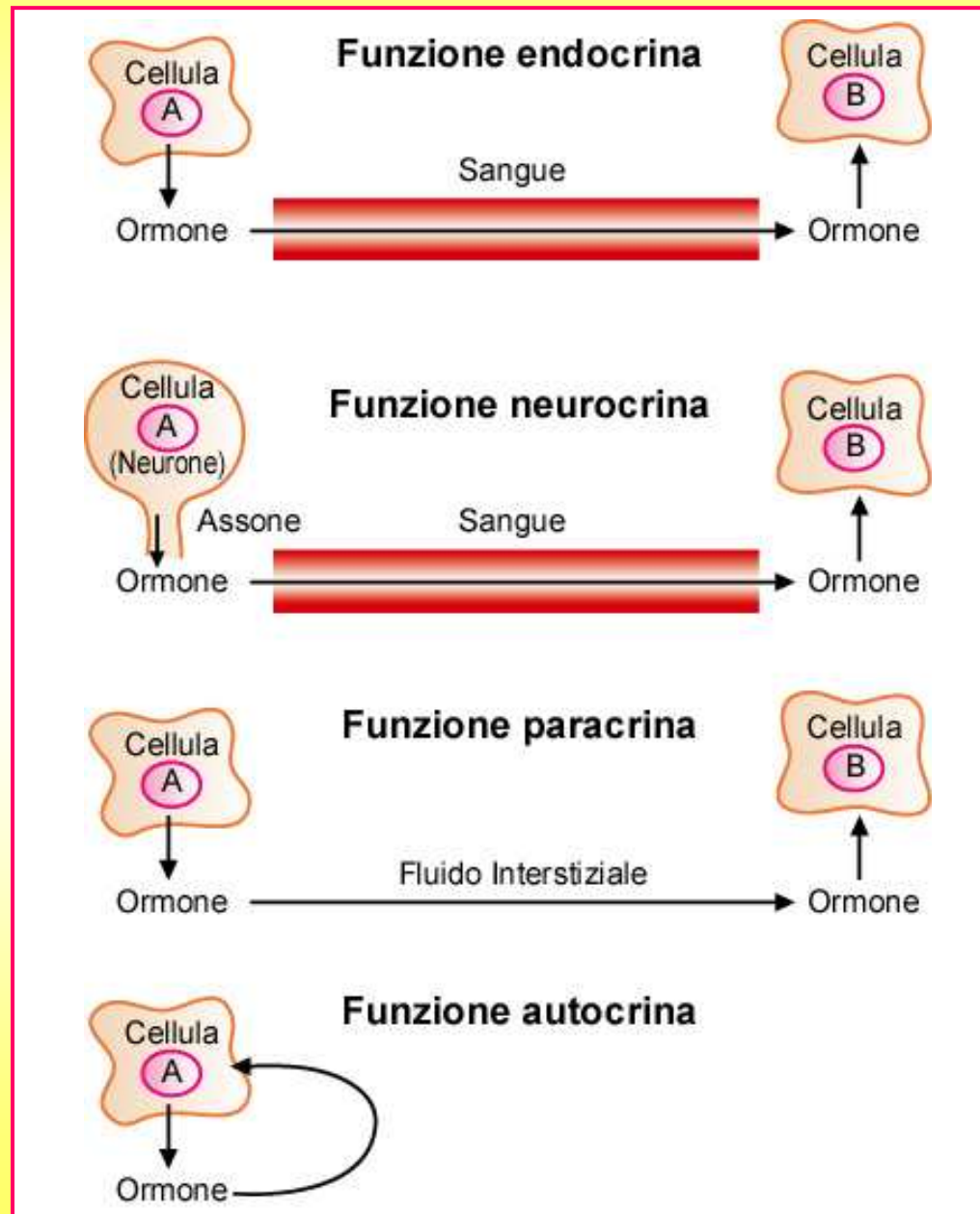
Il Sistema Endocrino

Principi Generali di Fisiologia Endocrina

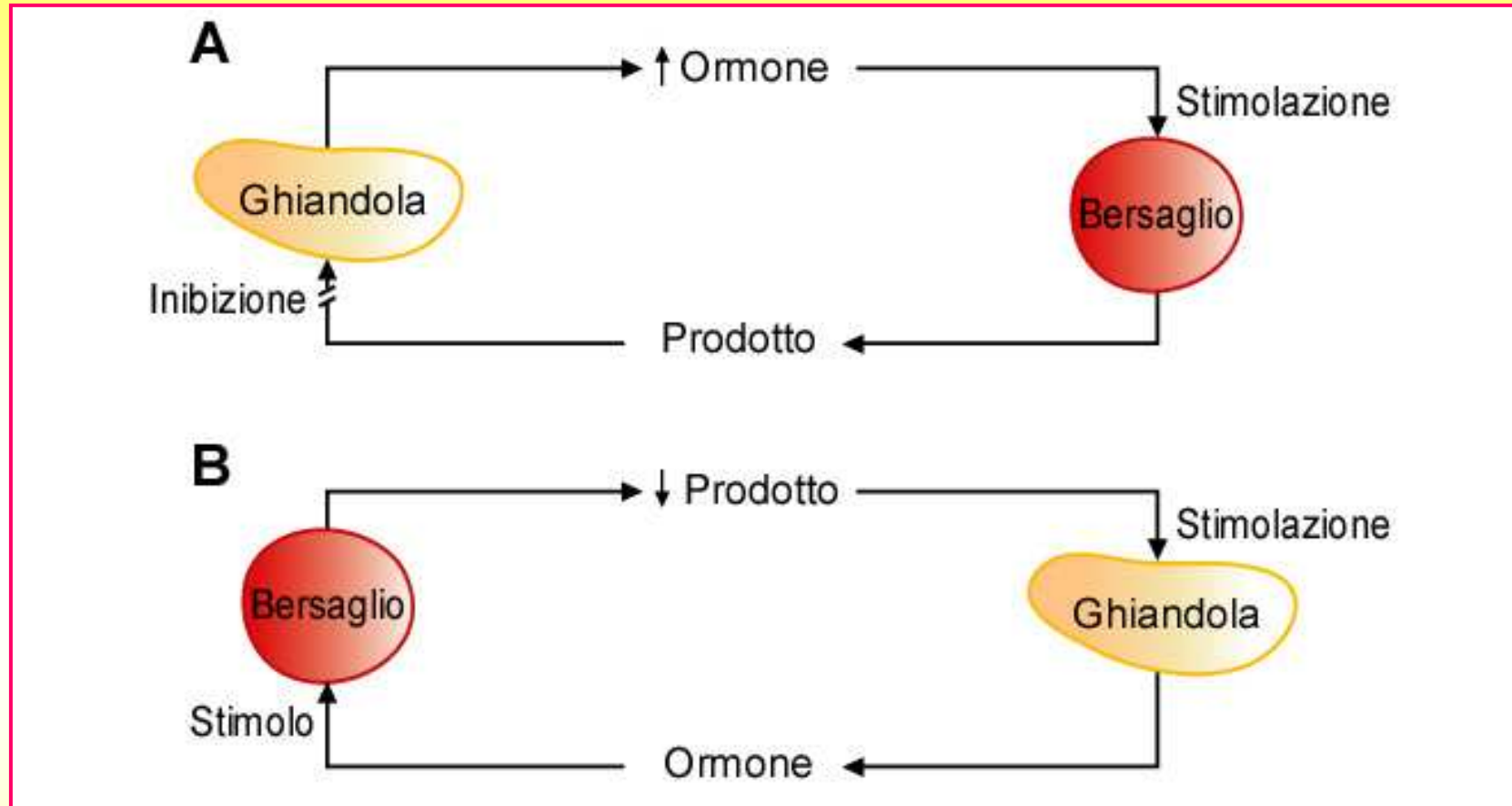
Natura chimica degli ormoni

- 1.** Amine (tirosina): *tiroxina, triiodotironina, adrenalina e noradrenalina.*
- 2.** Proteine e peptidi: *GH, insulina, glucagone, paratormone, ADH, ossitocina, etc.*
- 3.** Ormoni steroidei: *cortisolo, aldosterone, estrogeni, progesterone, testosterone.*

Rappresentazione schematica dei meccanismi di comunicazione intercellulare mediati da ormoni



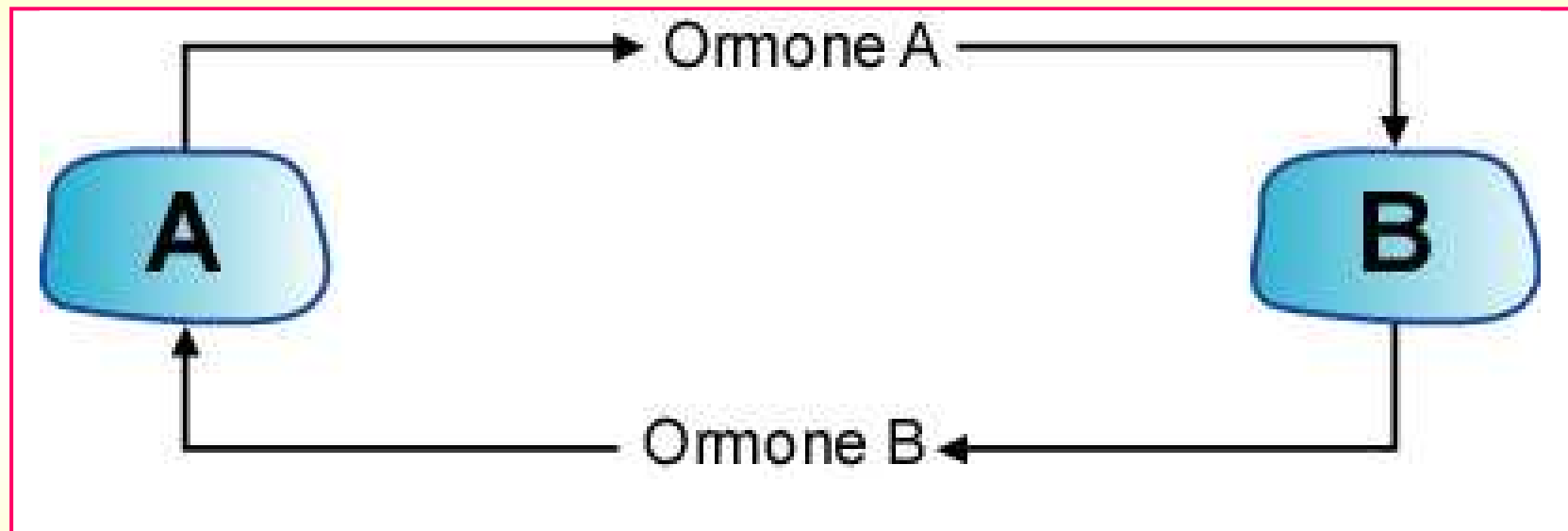
Il principio del feedback negativo



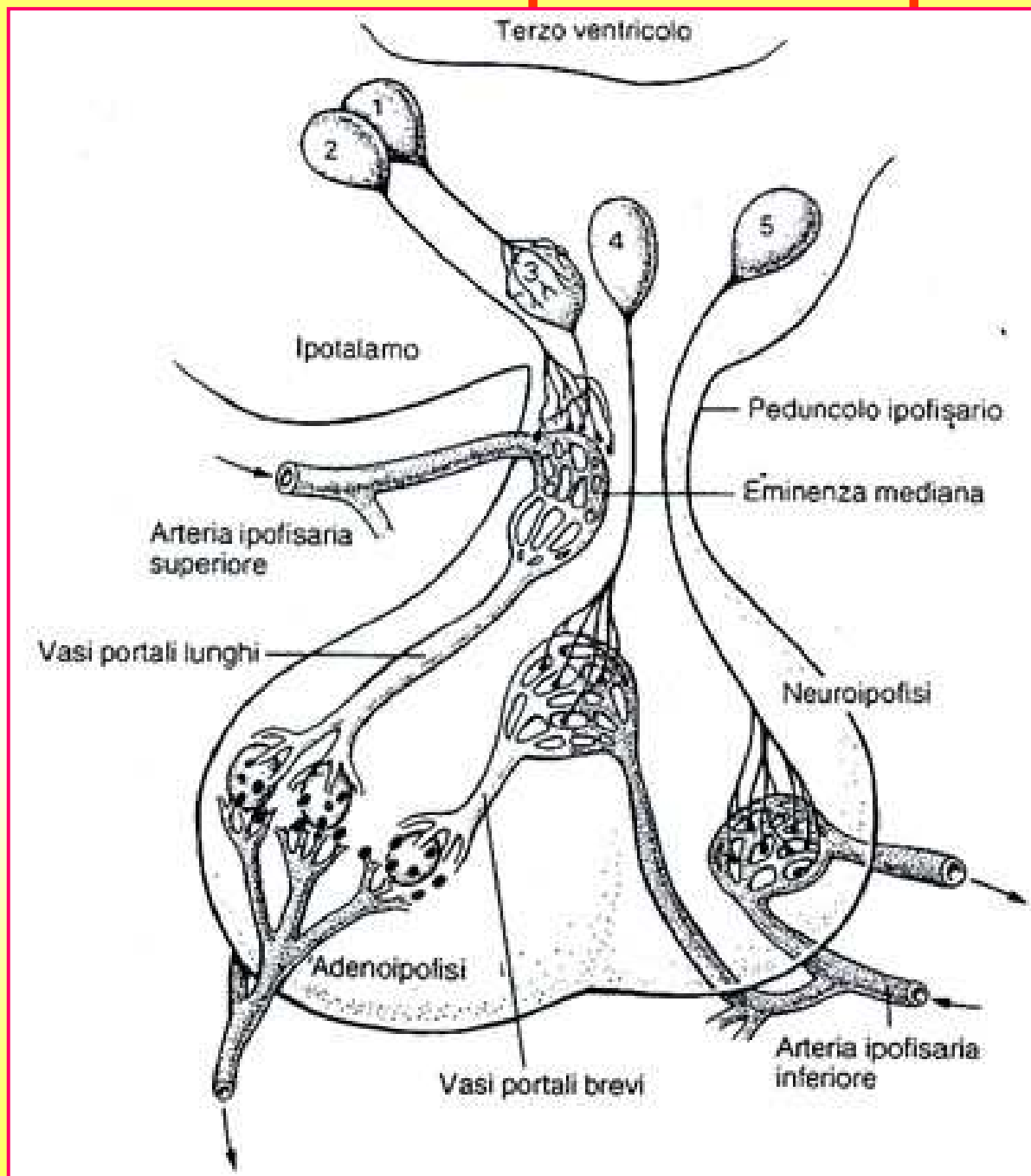
Le ghiandole endocrine tendono a secernere più ormone di quello necessario.

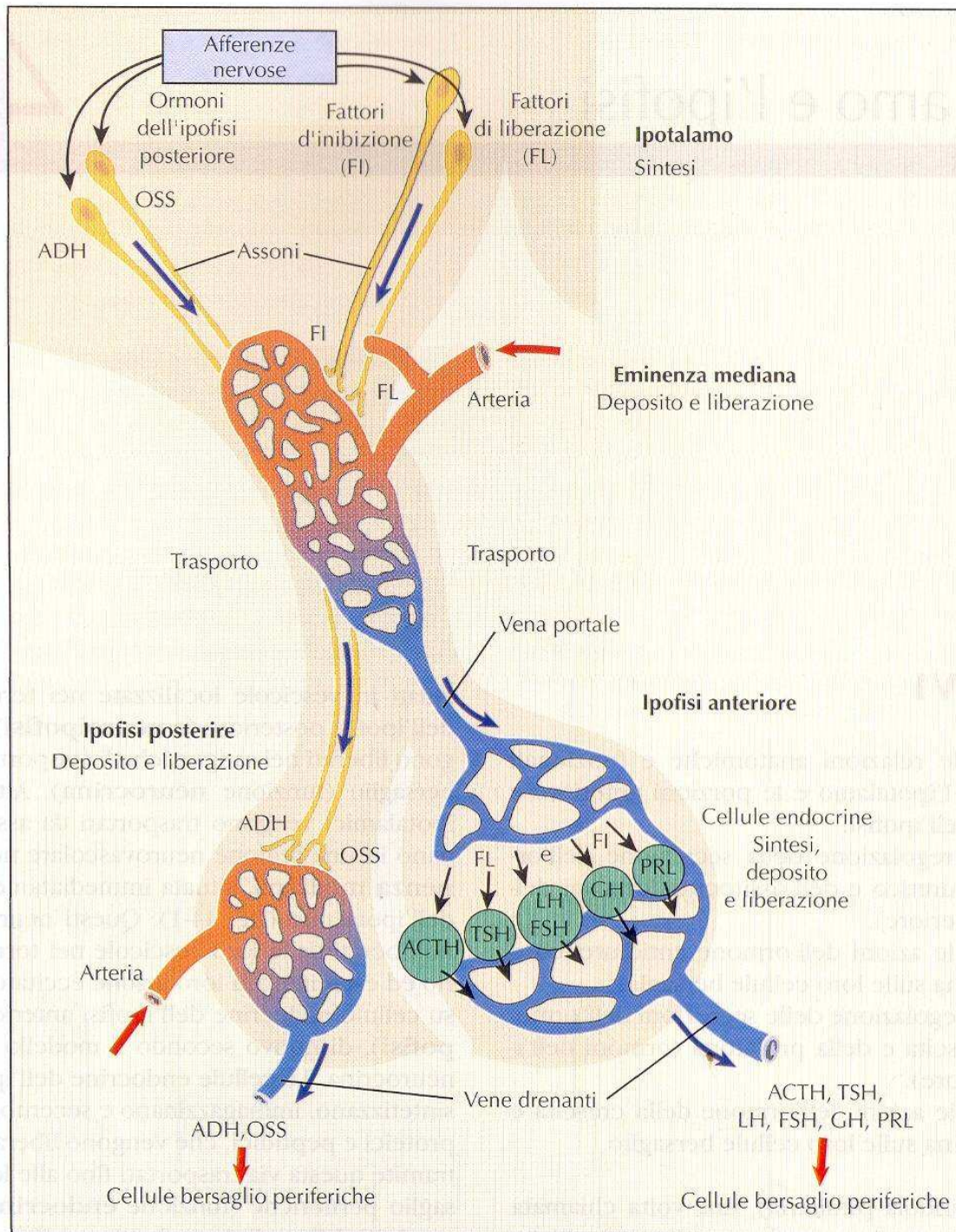
Se l'organo bersaglio risponde in scarsa misura all'ormone, la ghiandola endocrina quasi sempre provvederà a secernere quantità crescenti del suo ormone sino a che l'organo stesso non avrà raggiunto alla fine il giusto livello di attività, sia pure a spese di un'eccessiva secrezione dell'ormone di controllo.

Il principio del feedback positivo



Il Sistema Portale Ipotalamico-ipofisario





L'ipofisi anteriore contiene differenti tipi di cellule secretorie

Somatotrope (GH, acidofile)

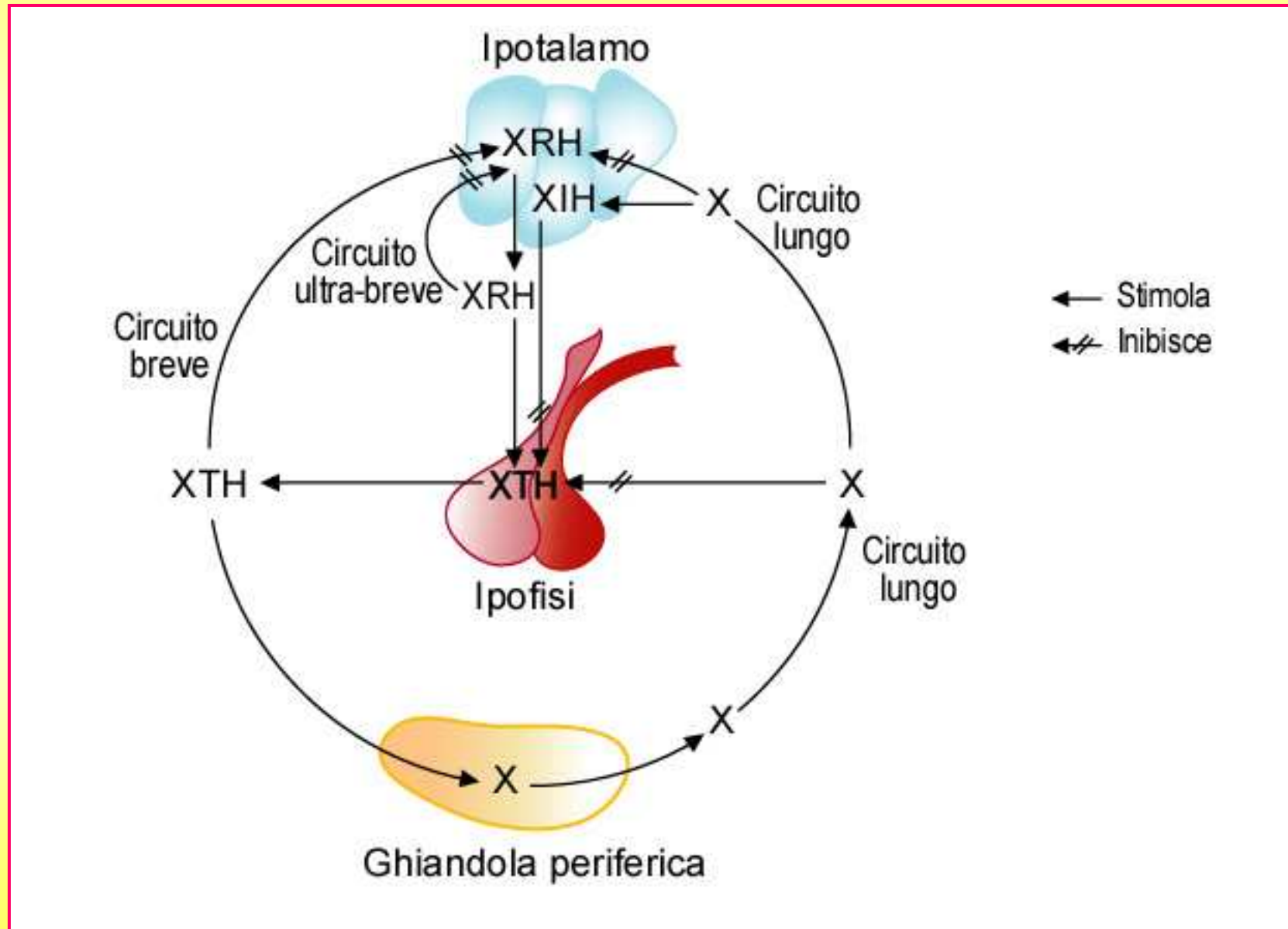
Corticotrope (ACTH)

Tireotrope (TSH)

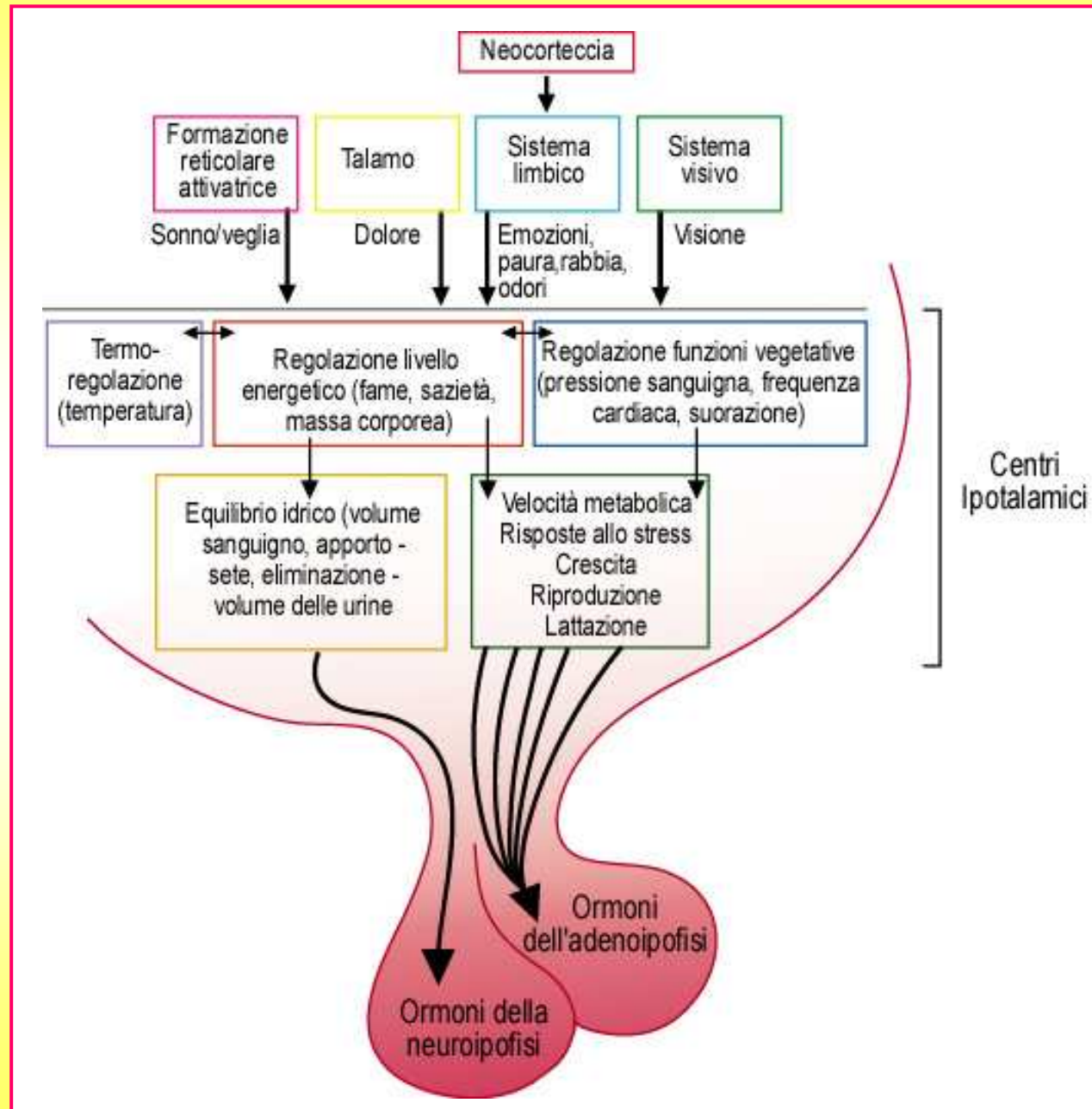
Gonadotrope (LH, FSH)

Lattotrope (prolattina)

Circuito a feedback negativo che regola la secrezione ormonale in un tipico asse ipotalamo-ipofisi-ghiandola periferica

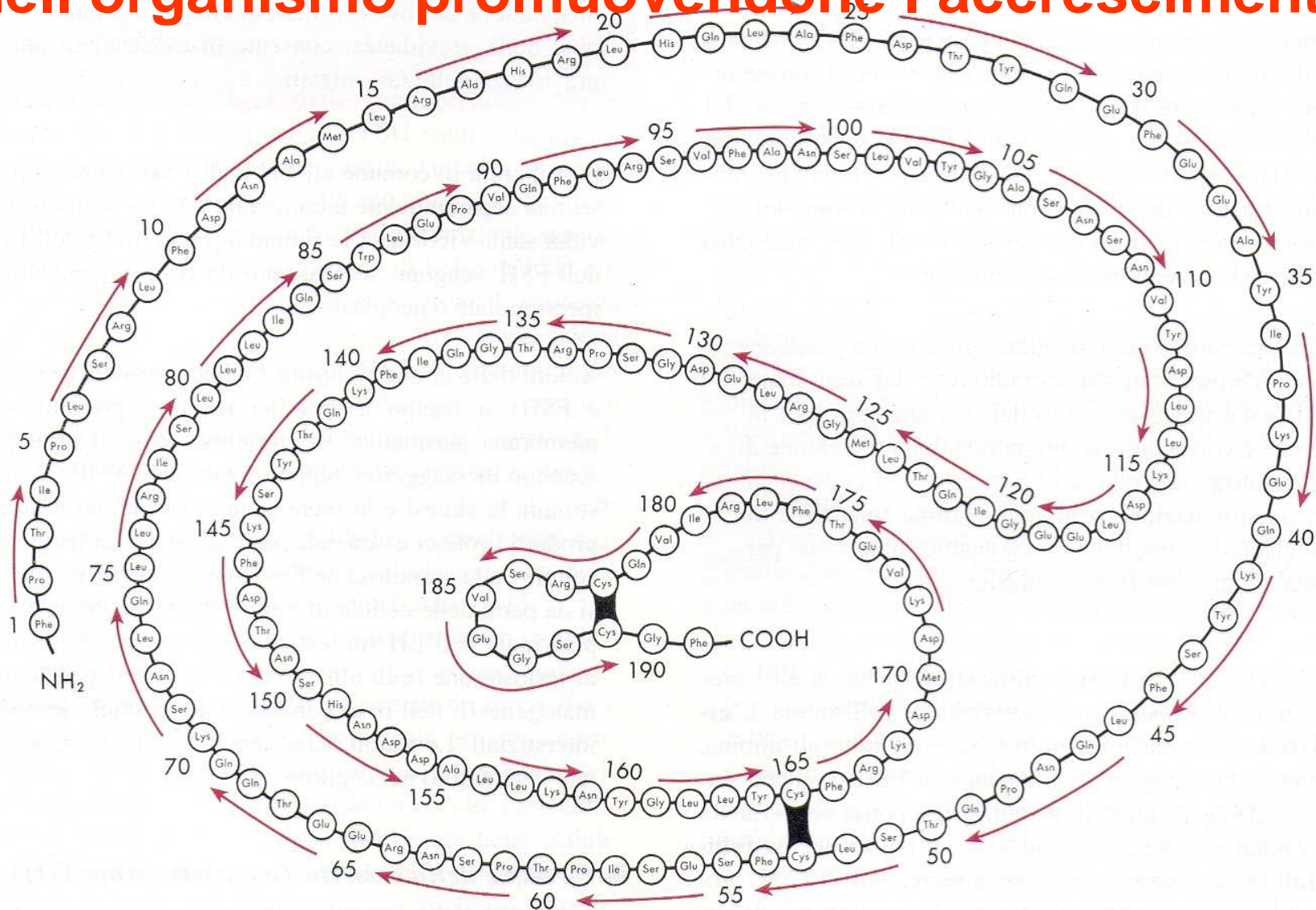


I centri regolatori ipotalamici: *stazione di Relais*

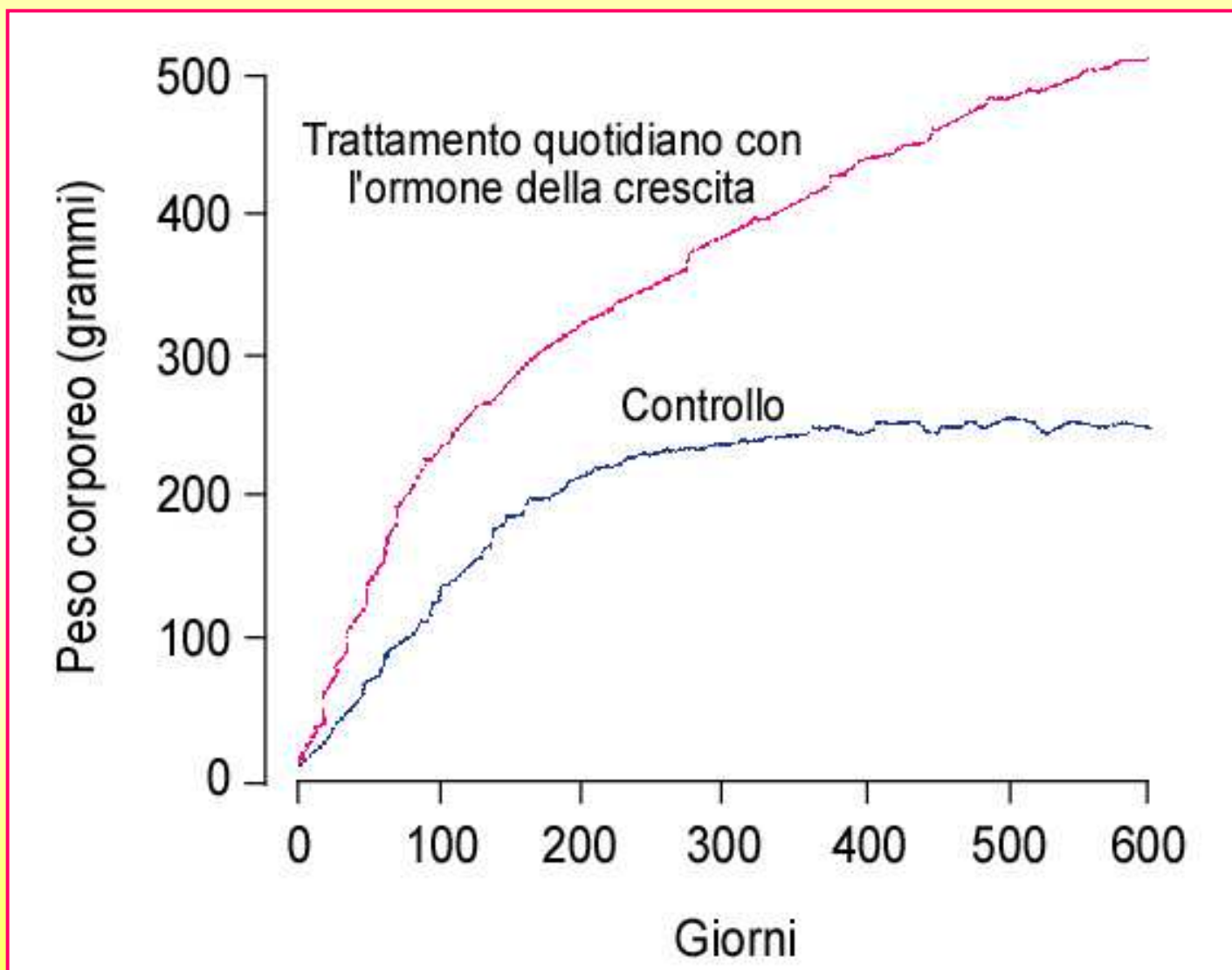


L'Ormone della Crescita

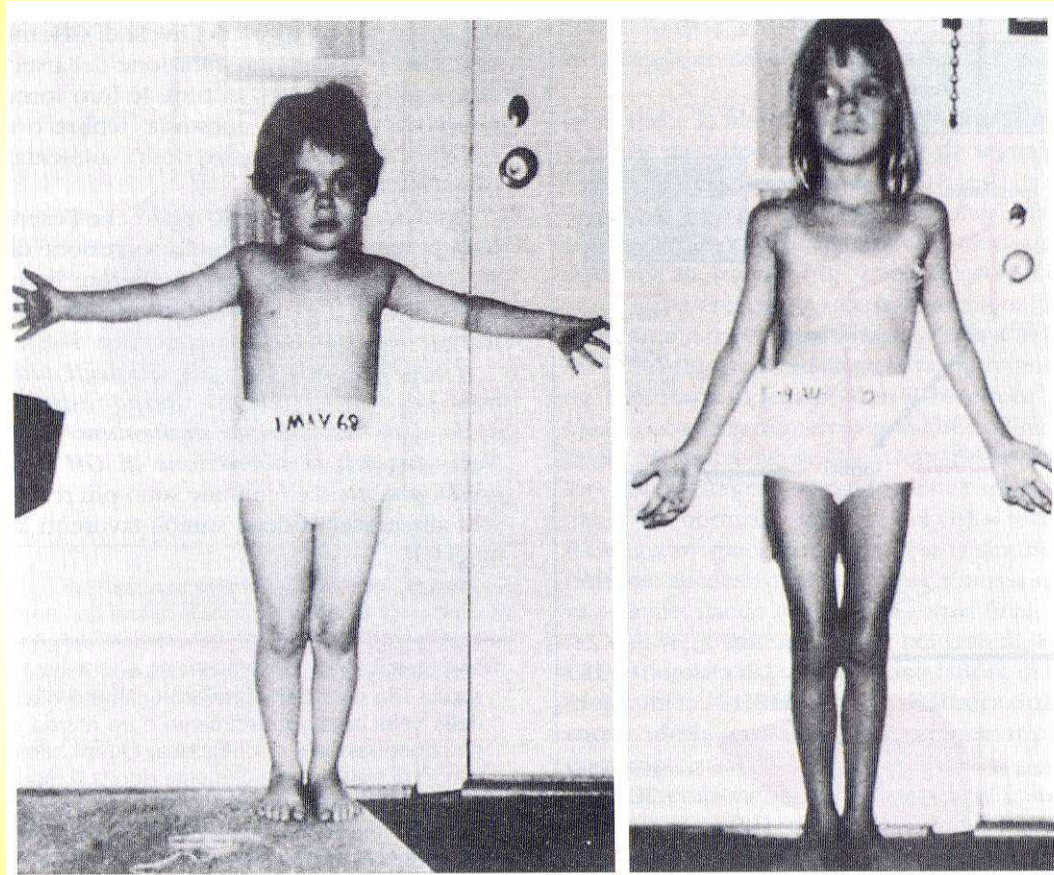
(GH, SH, ormone somatotropo o somatotropina)
esercita i suoi effetti su quasi tutti i tessuti
dell'organismo promuovendone l'accrescimento



Confronto dell'aumento di peso quotidiano tra un ratto trattato con l'ormone della crescita ed un ratto normale



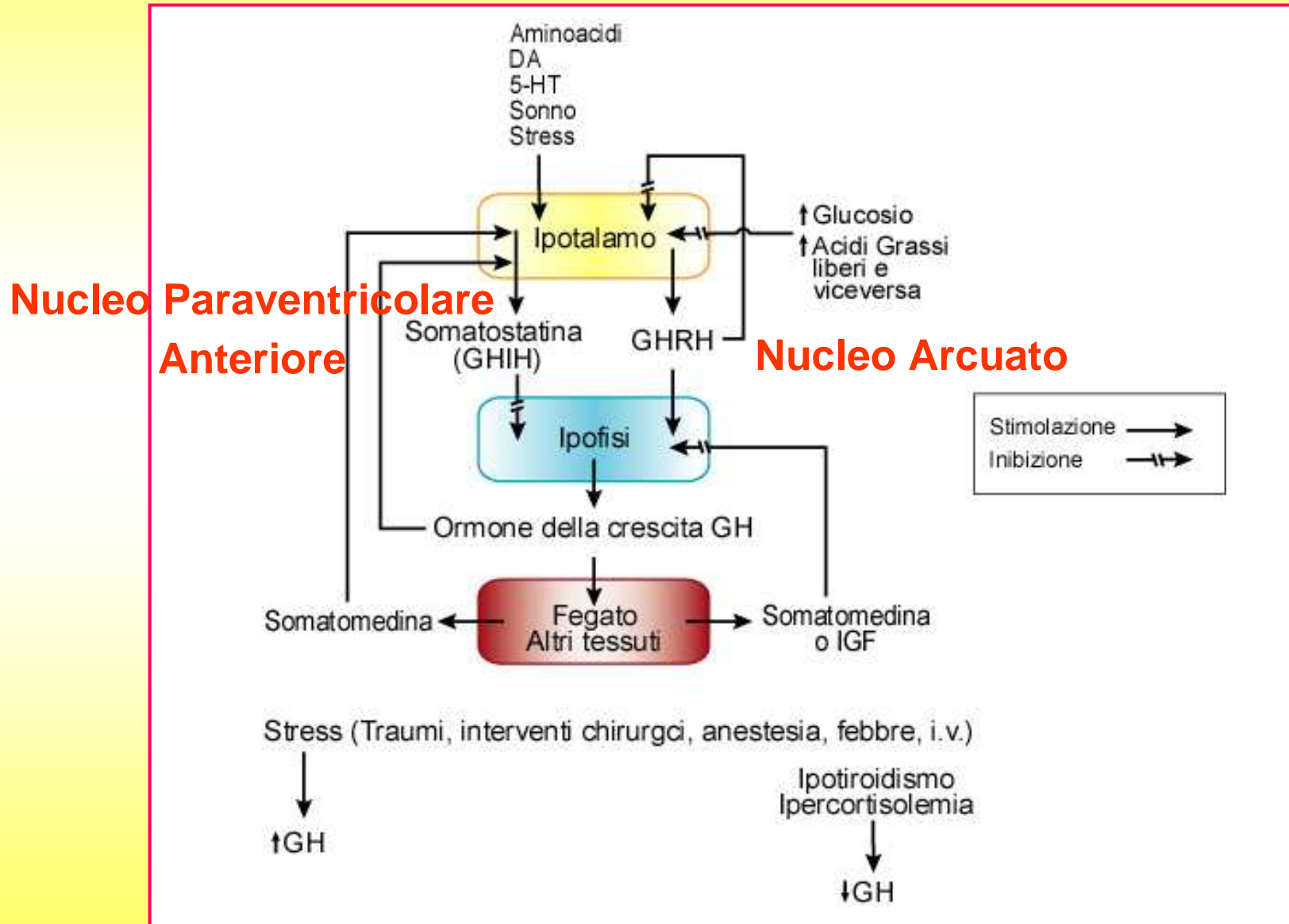
Effetto della somministrazione sostitutiva di GH per 15 mesi su una bambina di 6 anni, che presentava carenza



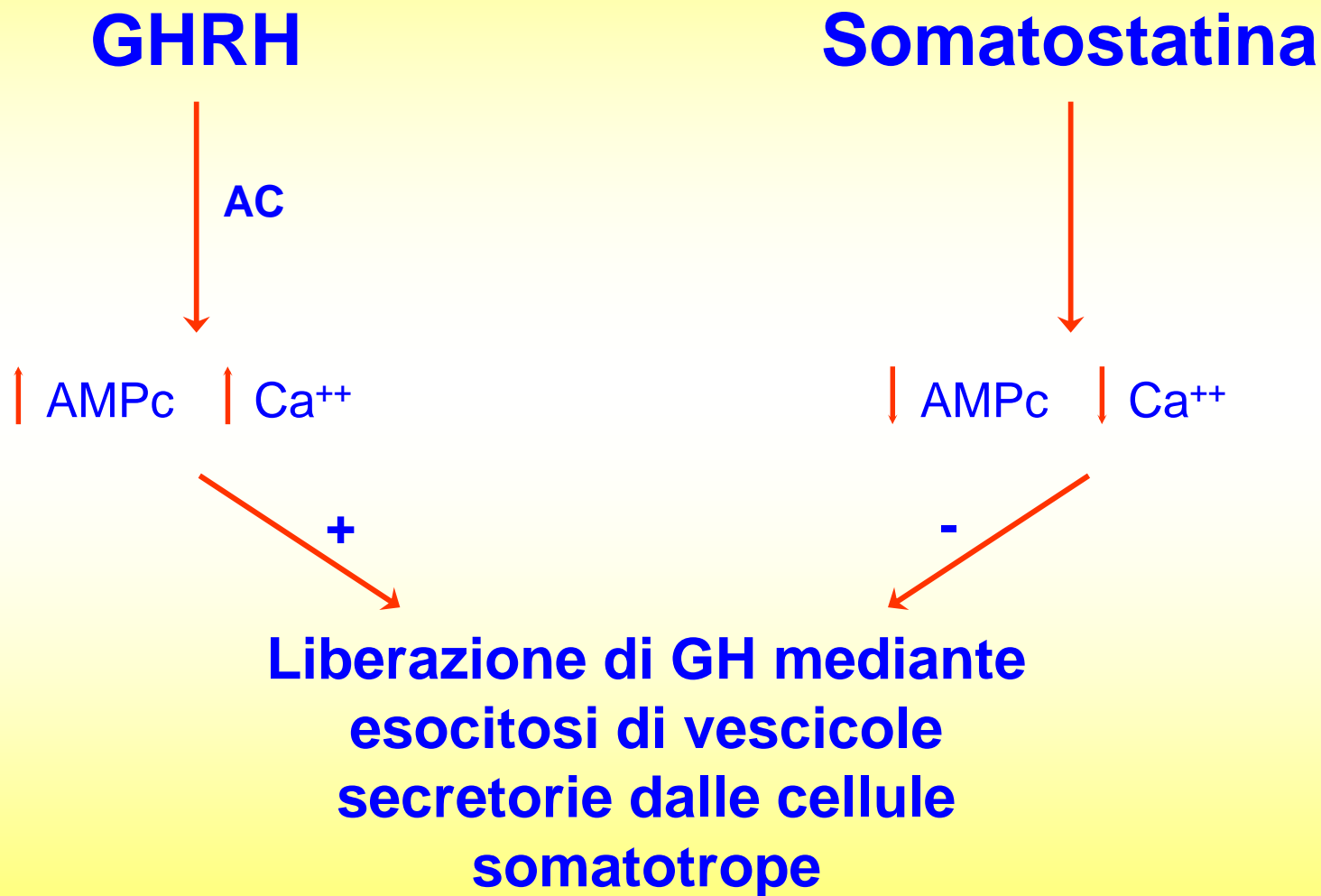
Si noti che l'ormone aumenta l'accrescimento lineare e diminuisce l'adiposità.

- **DNA ricombinante**

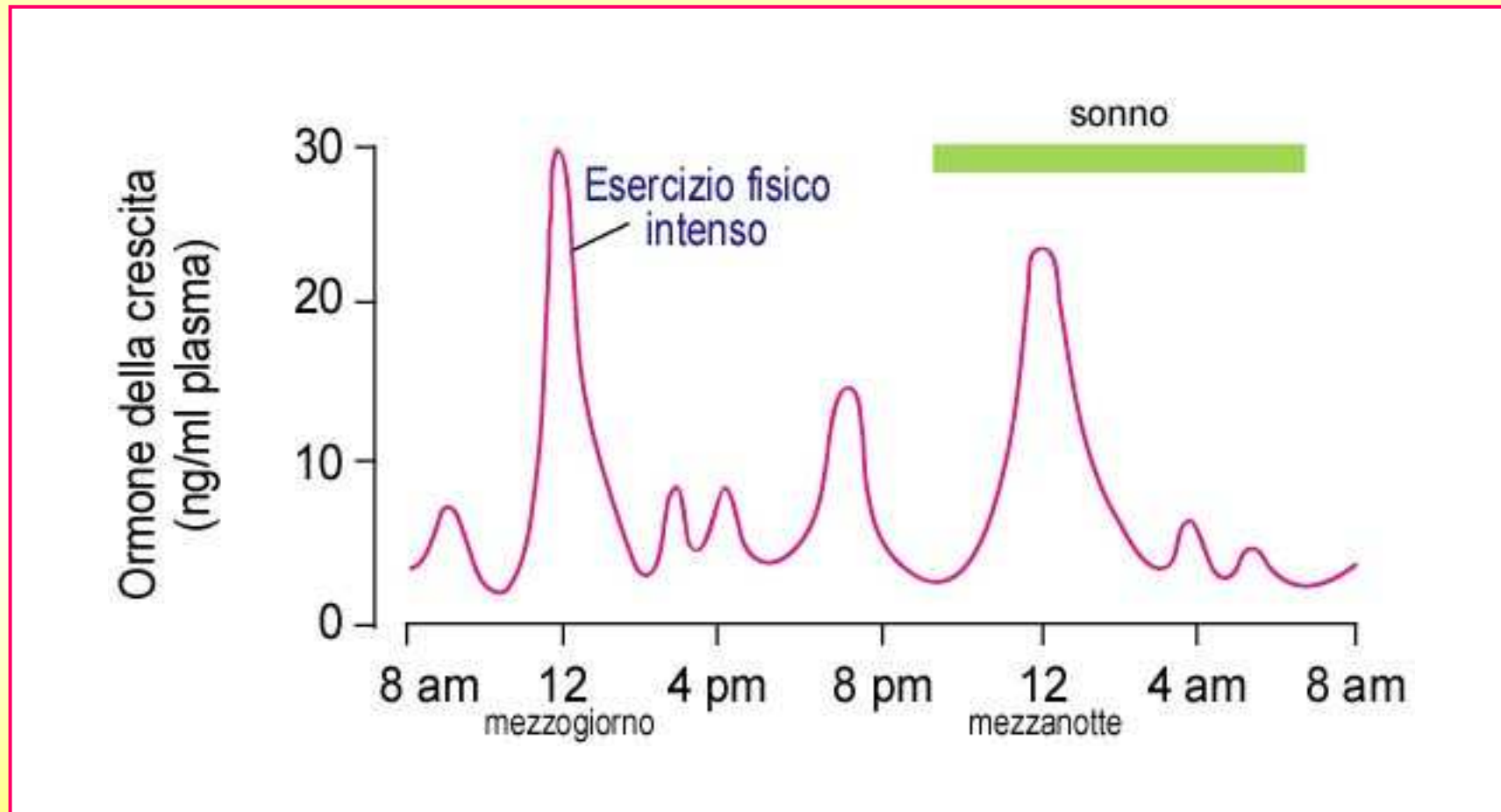
Regolazione della secrezione dell'ormone della crescita umano (GH): ipotesi di regolazione a Feedback Negativo



Meccanismo di regolazione cellulare della secrezione di GH



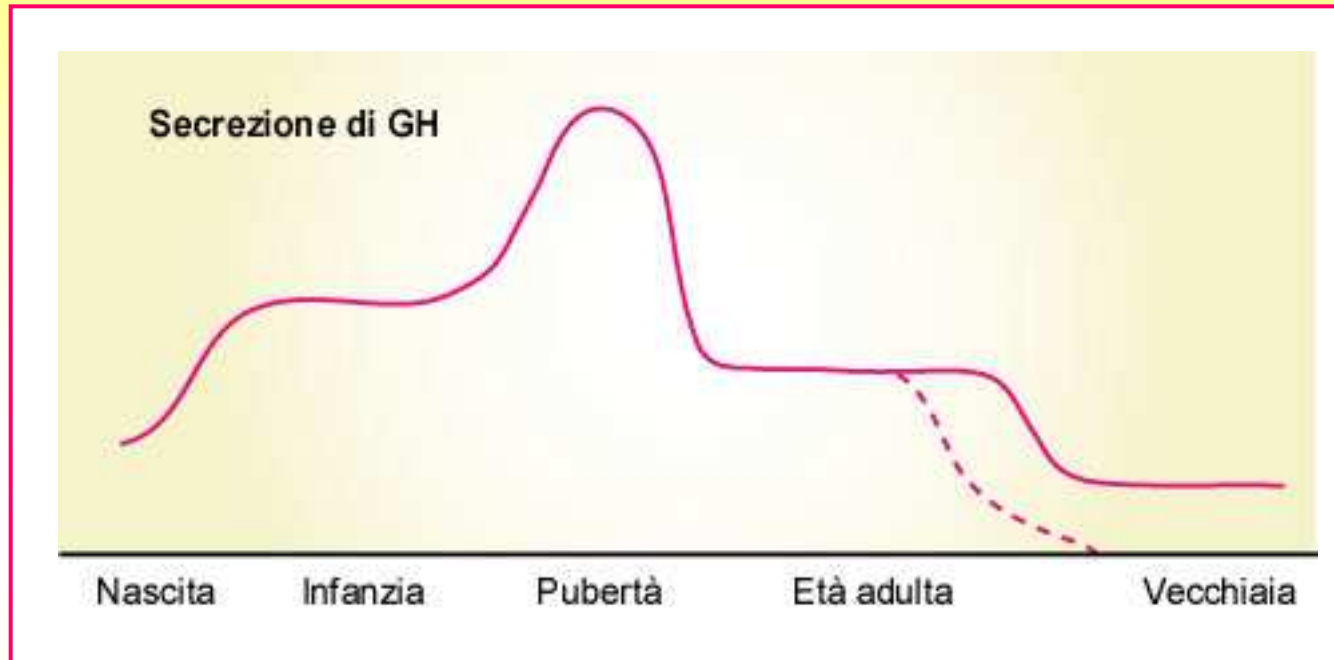
Tipiche variazioni nella secrezione dell'ormone della crescita durante il giorno



Il GH è secreto in maniera pulsatile: 10-20 scariche al giorno

Variazioni della secrezione di GH nel corso della vita

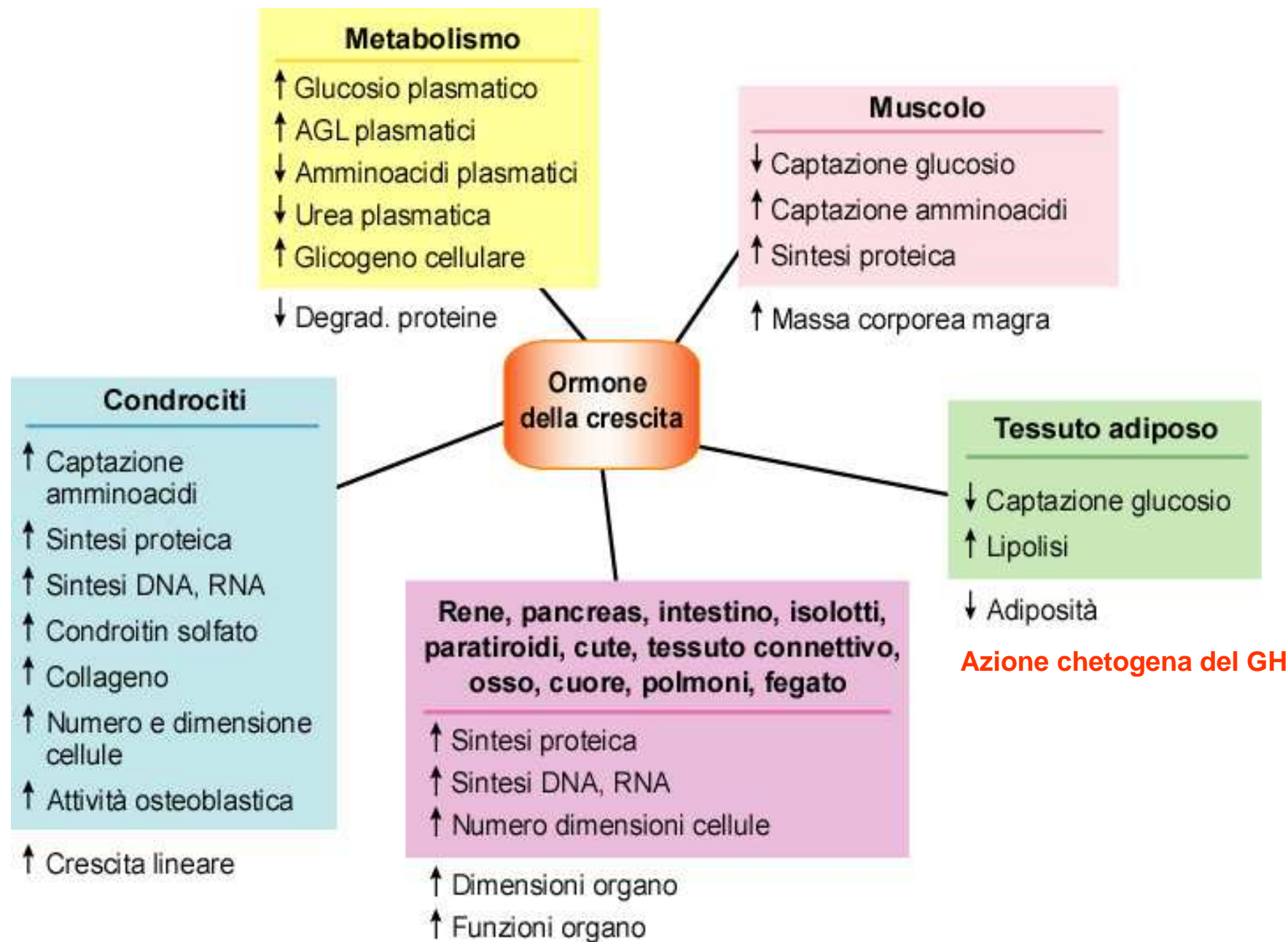
- Iperresponsività al GHRH



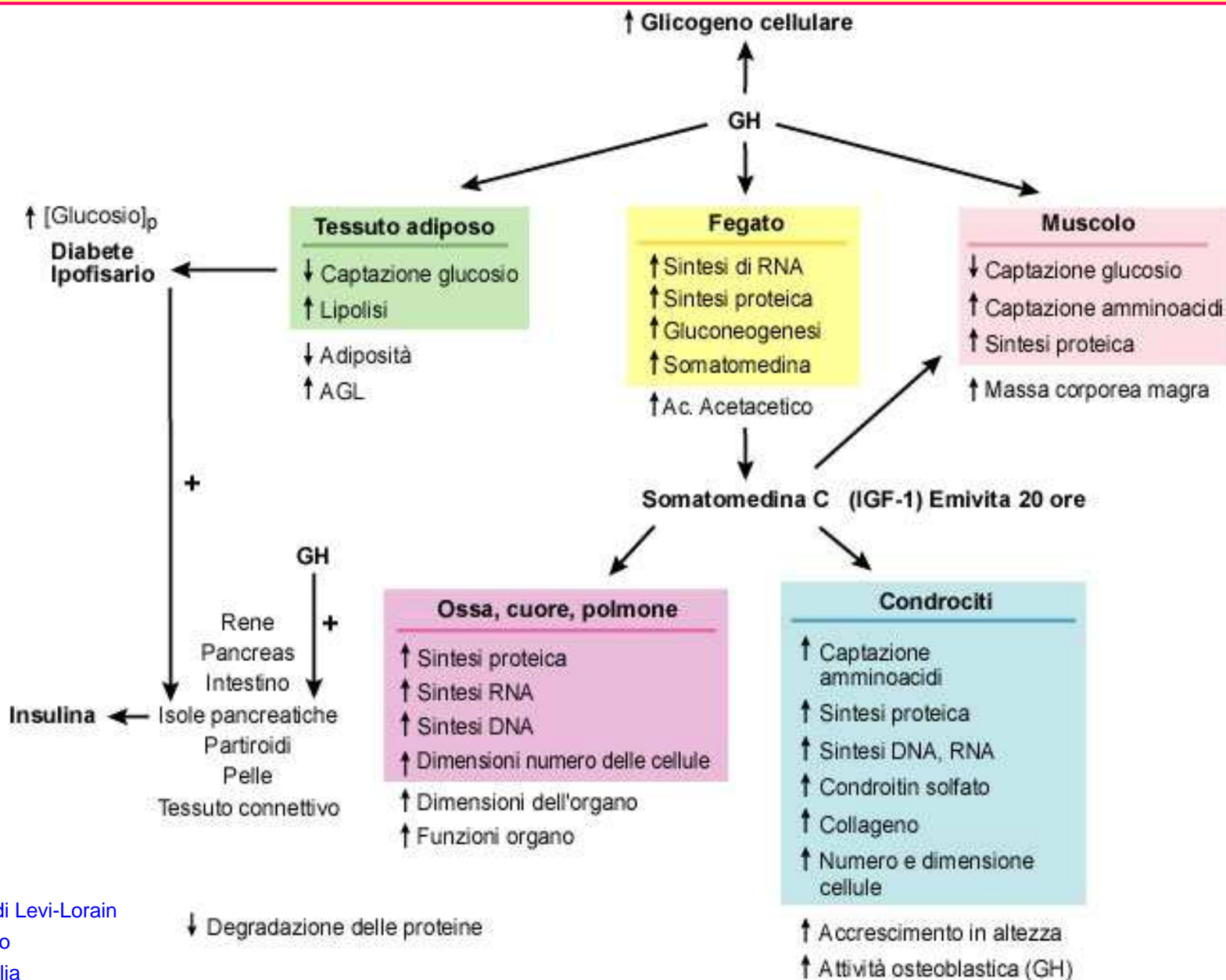
La concentrazione nel plasma dell'ormone della crescita cambia con l'età

- | | ng/ml |
|-------------------|-------|
| • Da 5 a 20 anni | 6 |
| • Da 20 a 40 anni | 3 |
| • Da 40 a 70 anni | 1.6 |

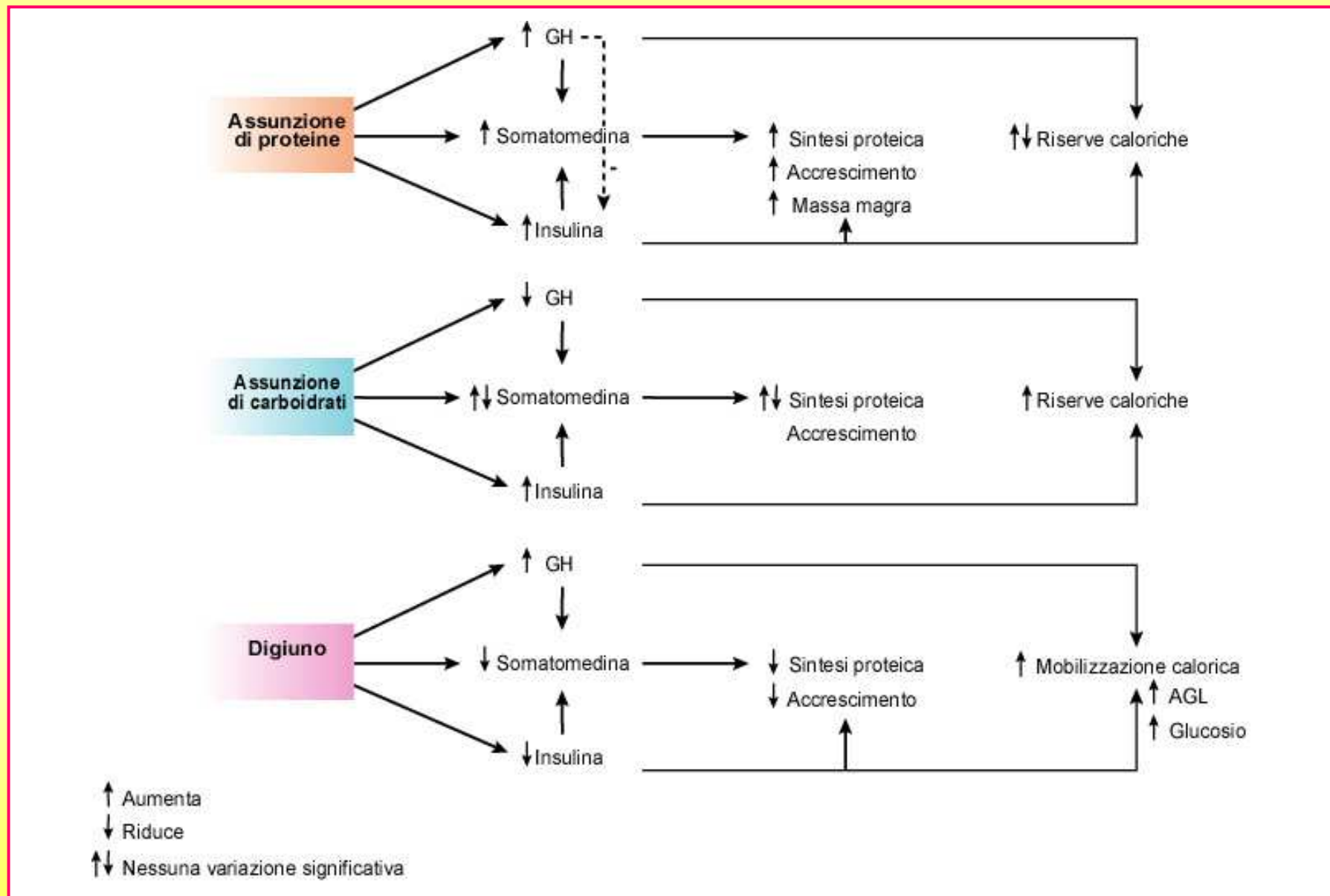
Ruolo dell'ormone dell'accrescimento



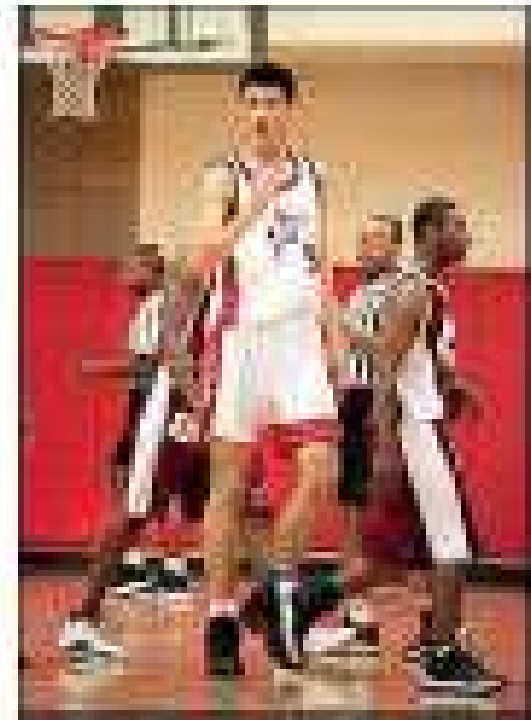
Azioni biologiche del GH e Sindromi cliniche



La regolazione complementare della secrezione di GH e di insulina coordina la disponibilità di sostanze nutritive con l'anabolismo e il flusso calorico



Il Gigantismo



La Acromegalia

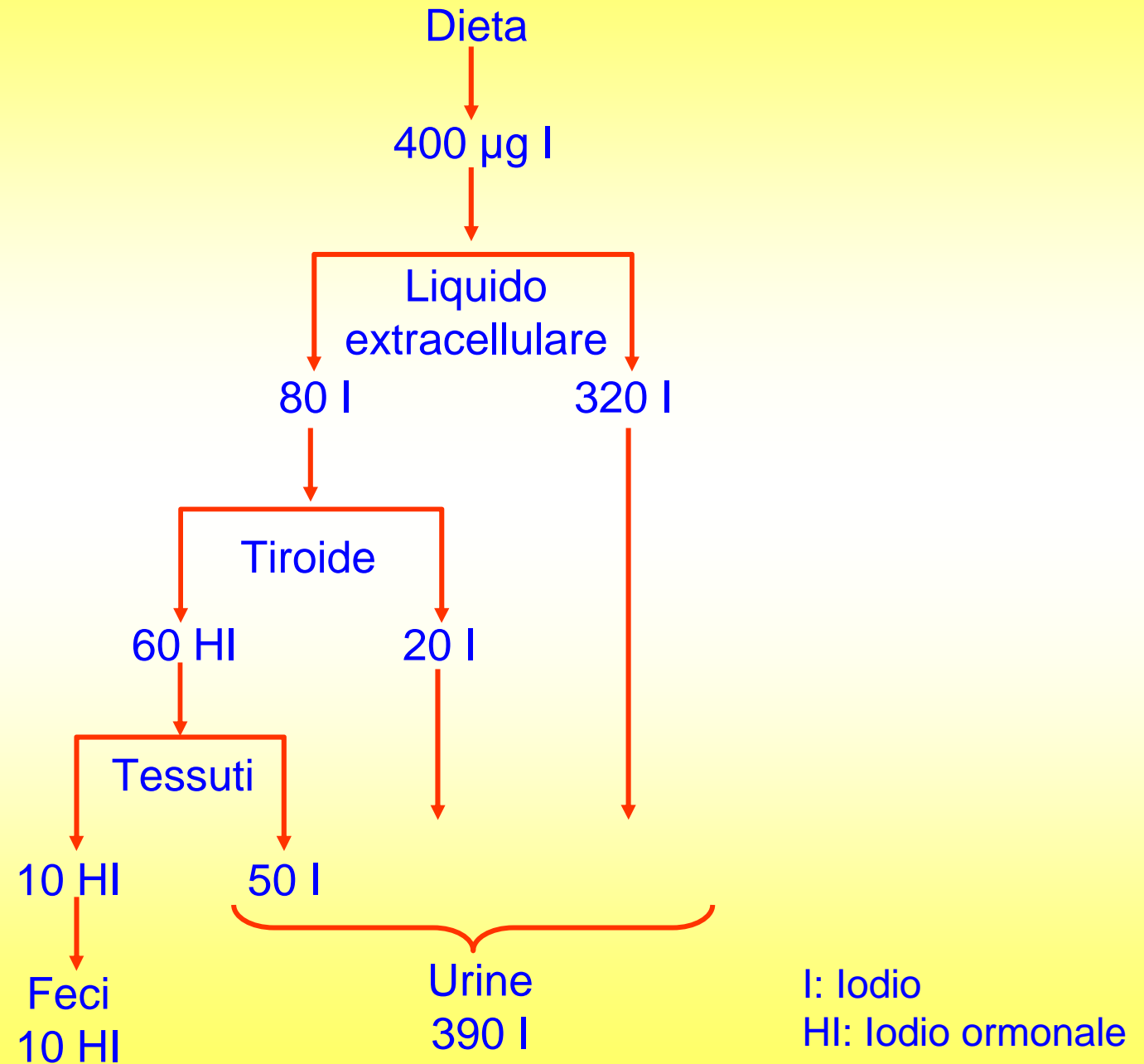


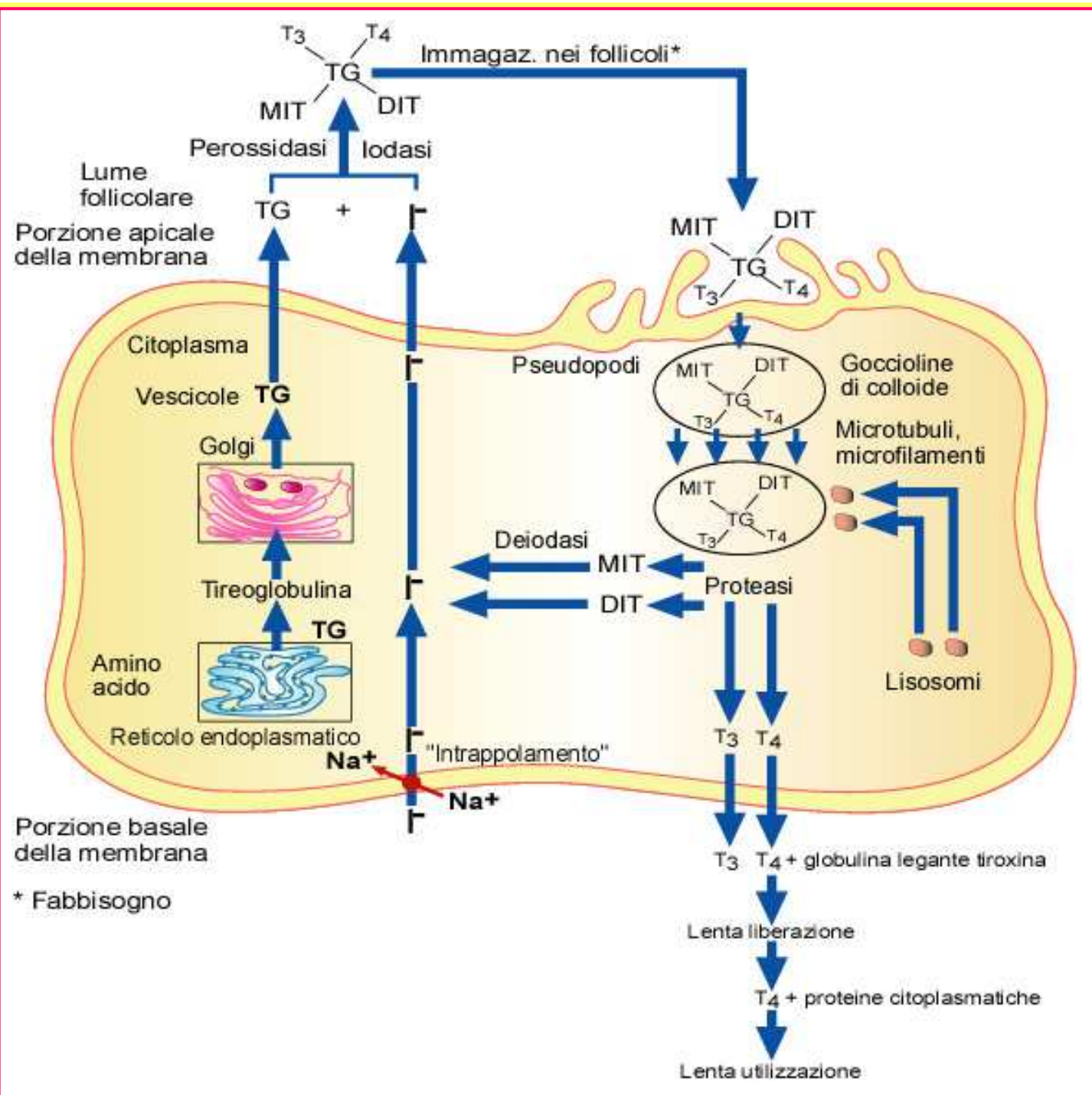
Dwarfism



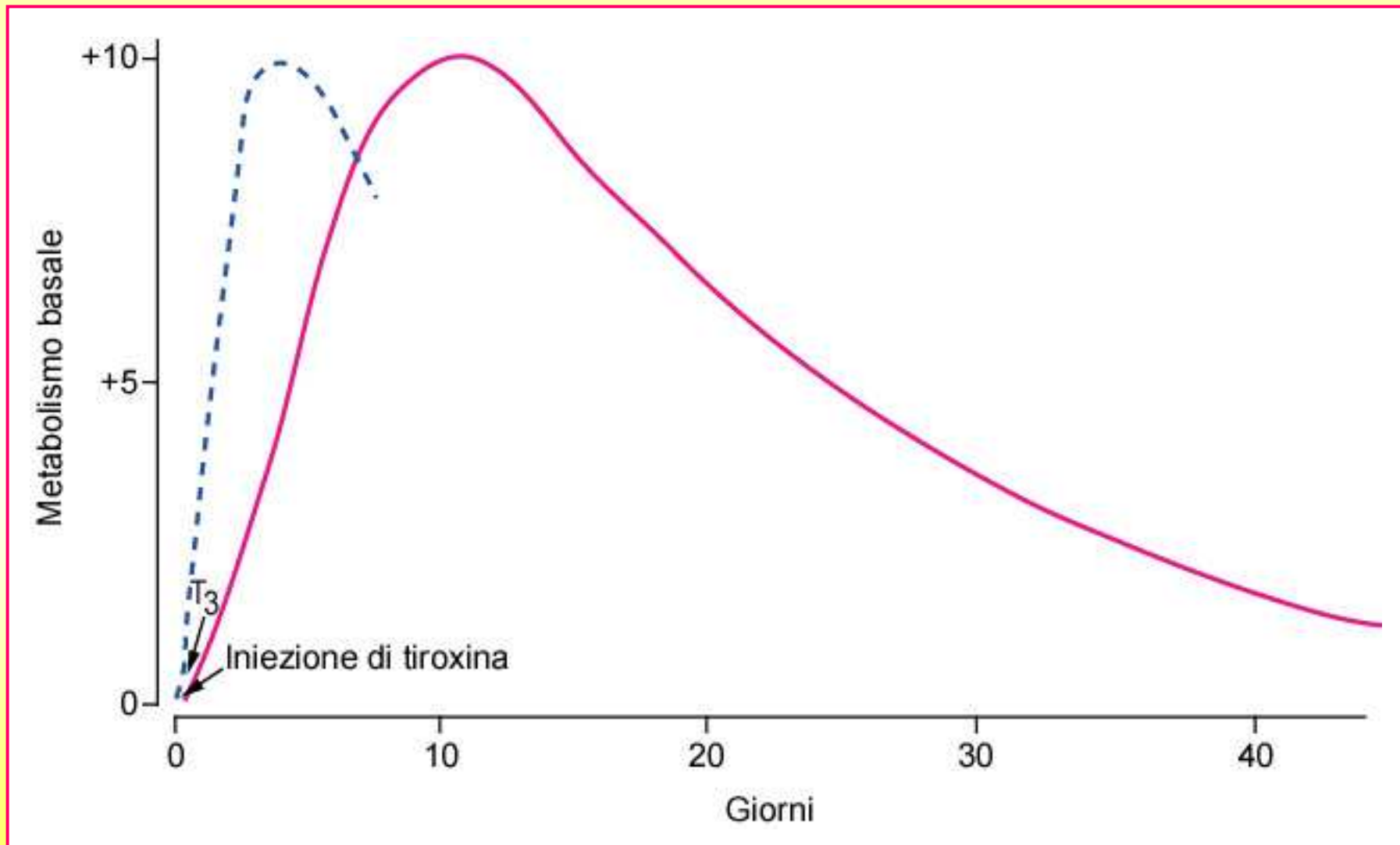
La tiroide

Ricambio giornaliero dello iodio nell'Uomo



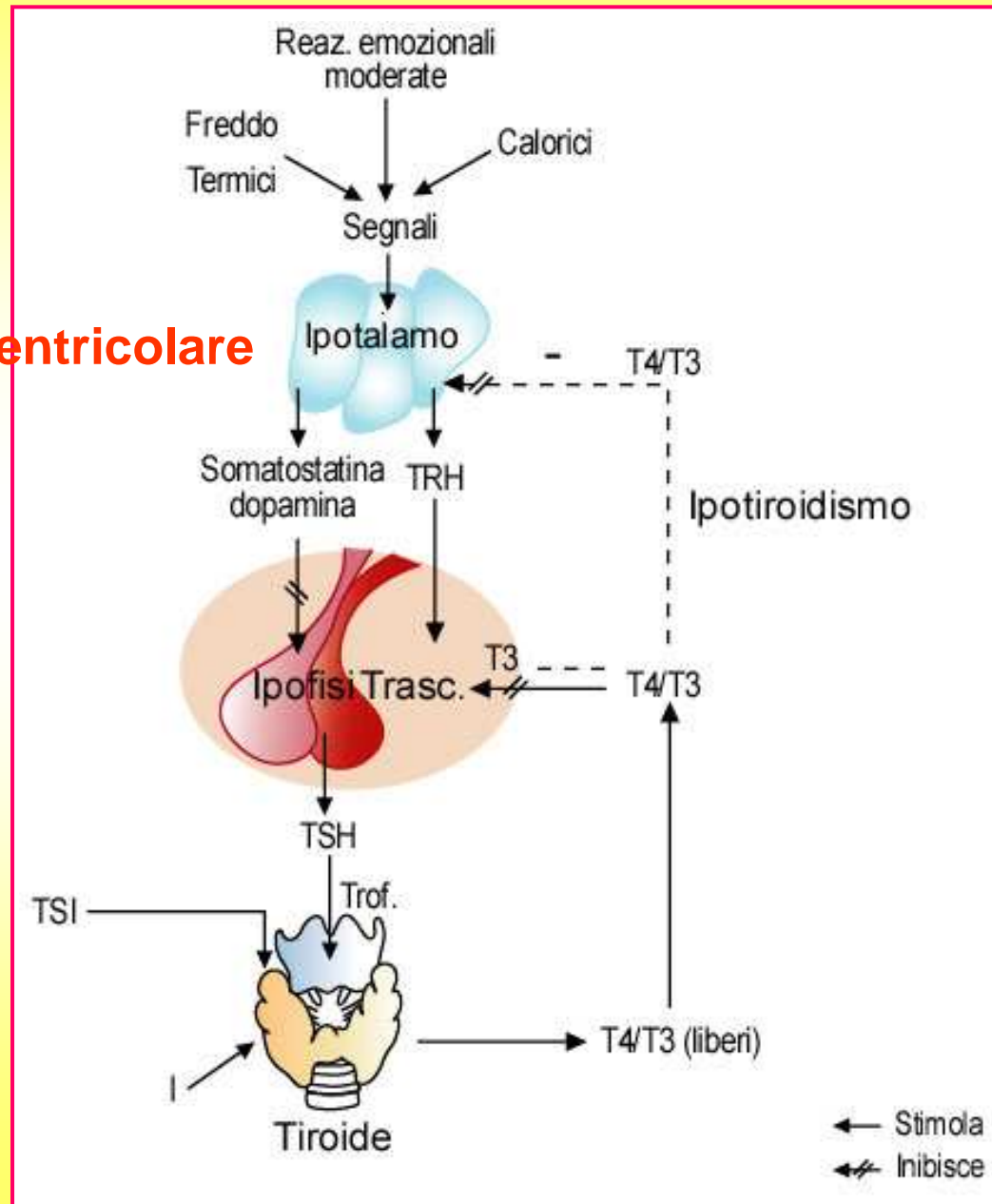


Durata dell'effetto sul metabolismo basale di un'unica elevata dose di tiroxina

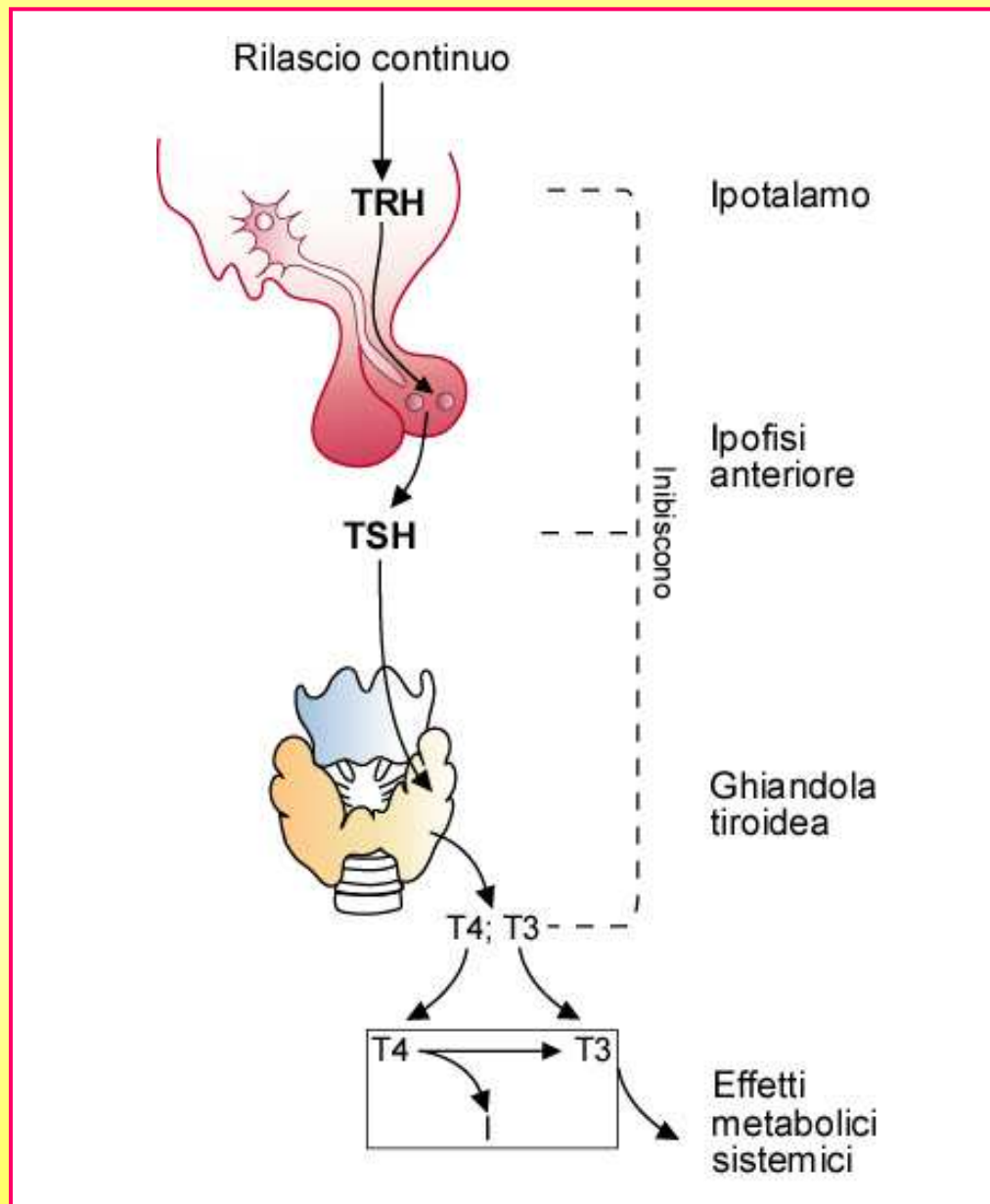


Regolazione della secrezione di T3/T4 asse *Ipotalamo - ipofisi - tiroide*

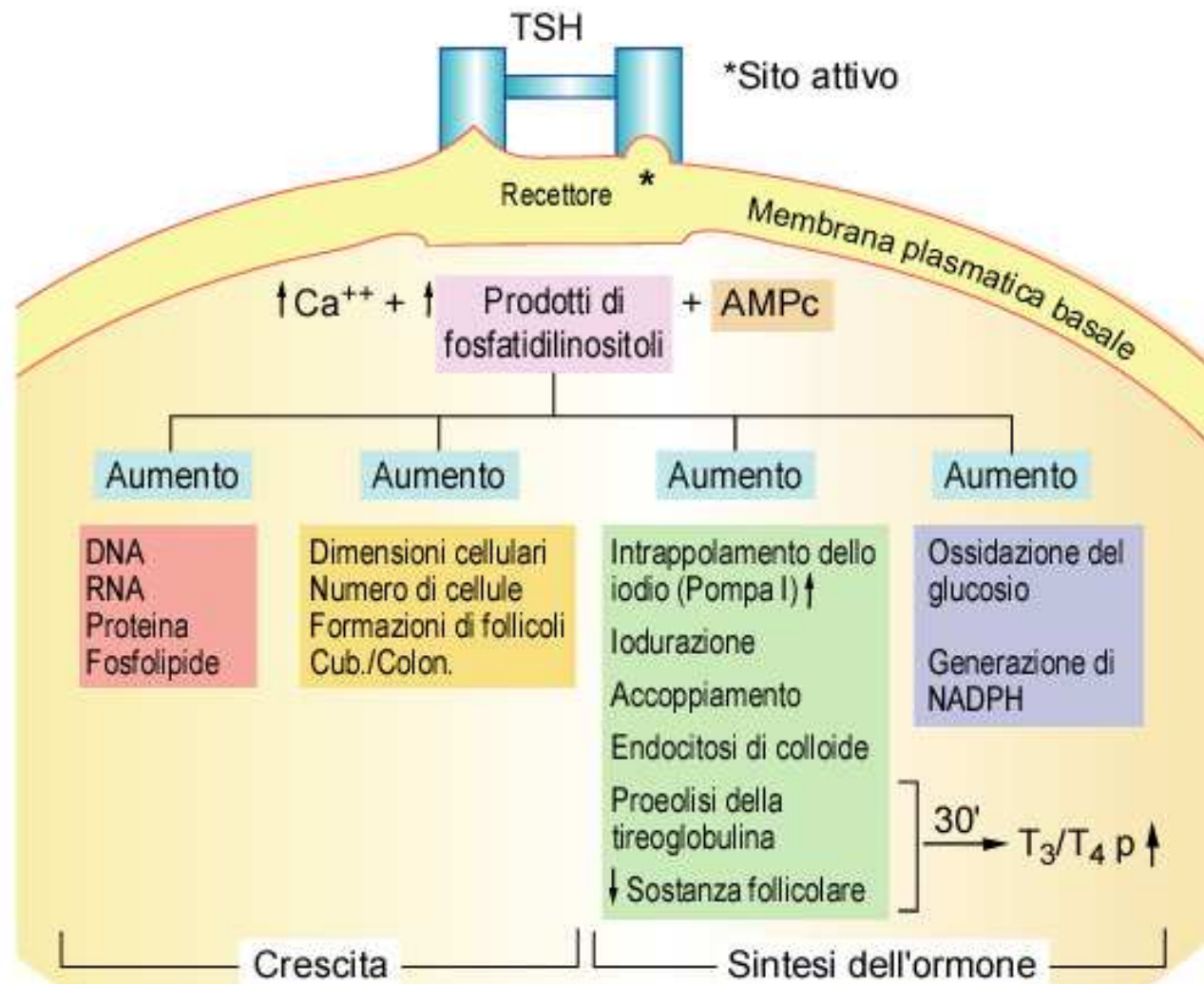
Nucleo Paraventricolare

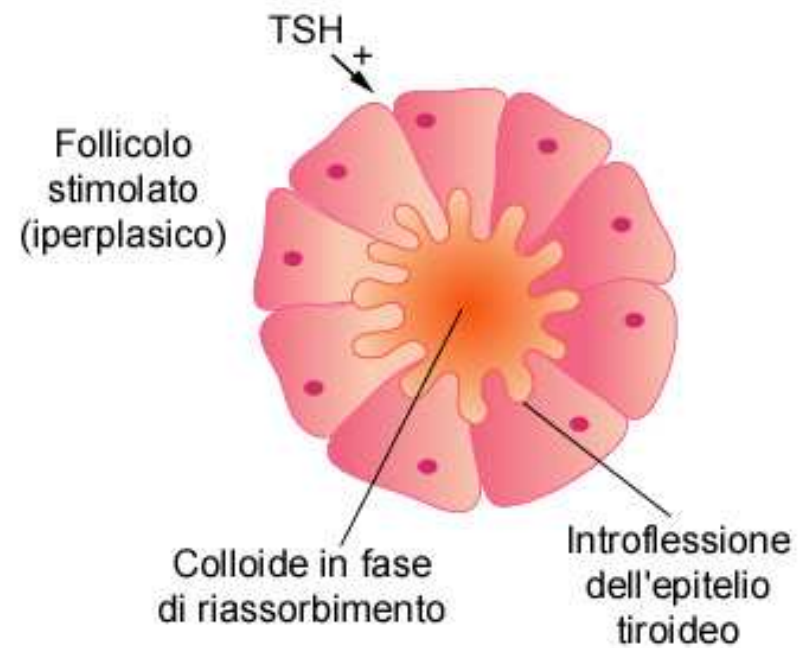
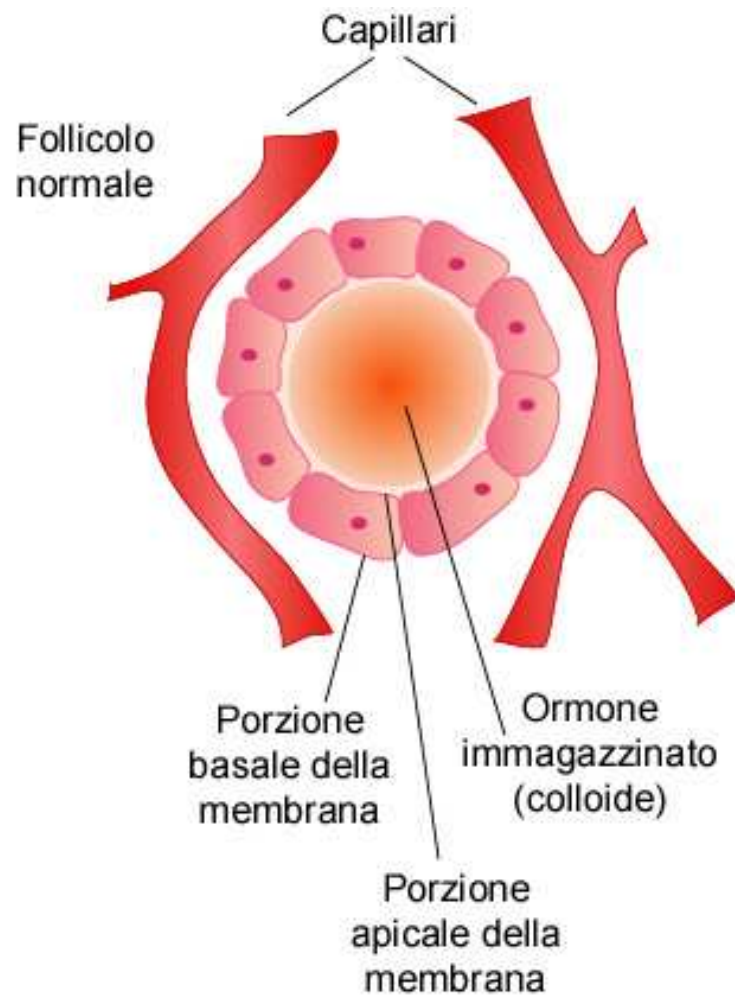


Asse di controllo della produzione di ormoni tiroidei

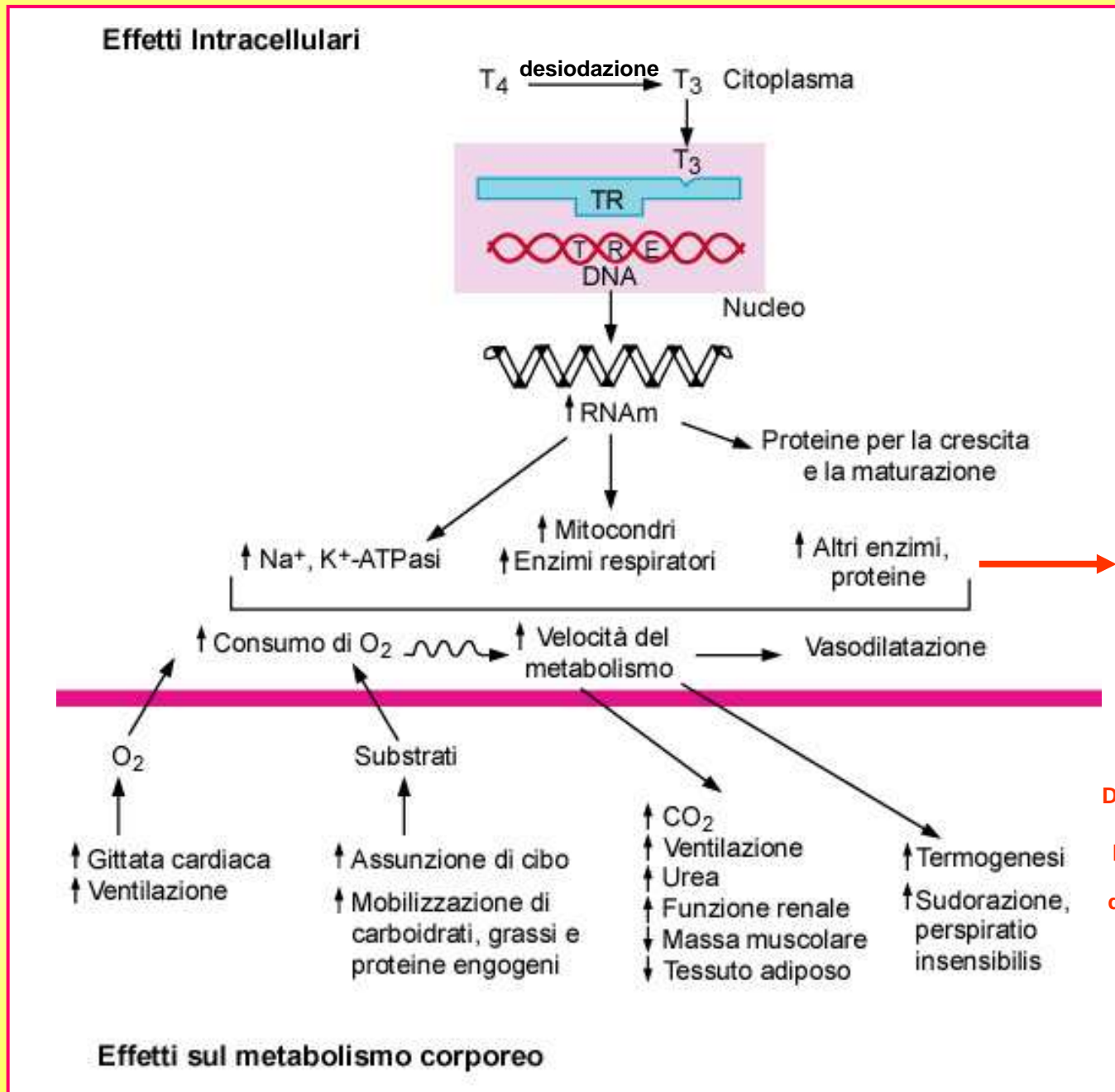


Azioni del TSH sulle cellule tiroidee e regolazione della secrezione di T_3/T_4





Schema riassuntivo degli effetti degli ormoni tiroidei



↑ **Metabolismo di quasi tutti i tessuti con aumentato fabbisogno di vitamine**

De **lla velocità del consumo di ossigeno e della produzione di calore con l'eccezione del cervello, delle gonadi e della milza.**

La stimolazione del consumo di ossigeno deve dipendere in ultima analisi dalla disponibilità dei substrati necessari all'ossidazione. Gli ormoni tiroidei stimolano l'approvvigionamento di queste sostanze.

L'ormone tiroideo esalta quasi tutti gli aspetti del metabolismo dei carboidrati

↑ Velocità dell'assunzione del glucosio nelle cellule, dell'ossidazione e della sintesi

↑ Velocità dell'assorbimento intestinale dei carboidrati

↑ Gliconeogenesi e glicolisi

L'ormone tiroideo esalta quasi tutti gli aspetti del metabolismo dei grassi

- ↑ Mobilizzazione dei lipidi dal tessuto adiposo**
- ↑ Acidi grassi liberi nel plasma**
- ↑ Velocità di ossidazione degli acidi grassi liberi da parte delle cellule**
- ↓ Depositi di grasso dell'organismo**

Effetti di un incremento della secrezione dell'ormone tiroideo sui lipidi plasmatici

↓ Colesterolo plasmatico (aumentando sia la secrezione di colesterolo nella bile che la sua escrezione fecale).

↓ Fosfolipidi e dei trigliceridi plasmatici

Effetti di una iposecrezione dell'ormone tiroideo sui lipidi plasmatici

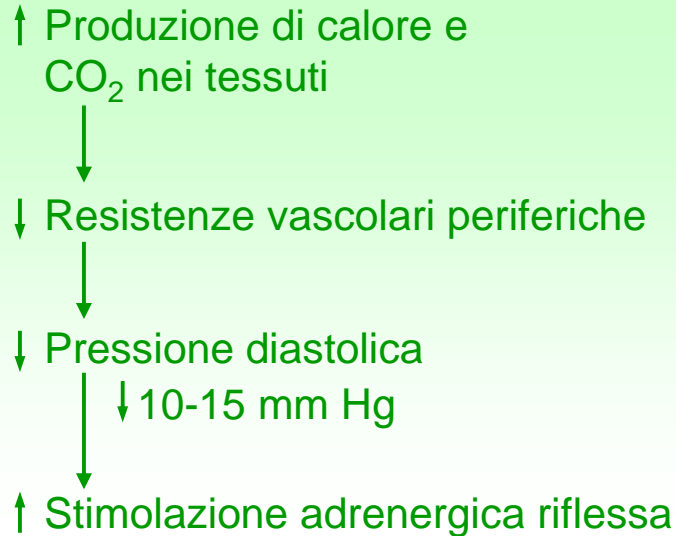
↑ Colesterolo, fosfolipidi e dei trigliceridi plasmatici

Accumulo di grasso nel fegato

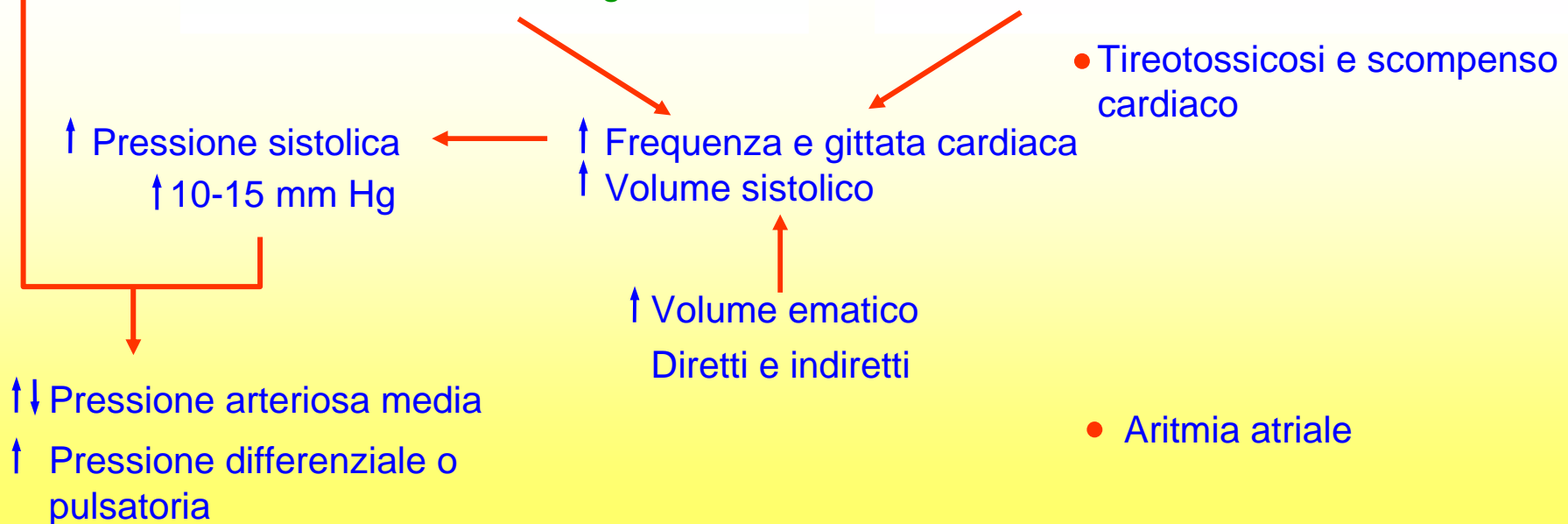
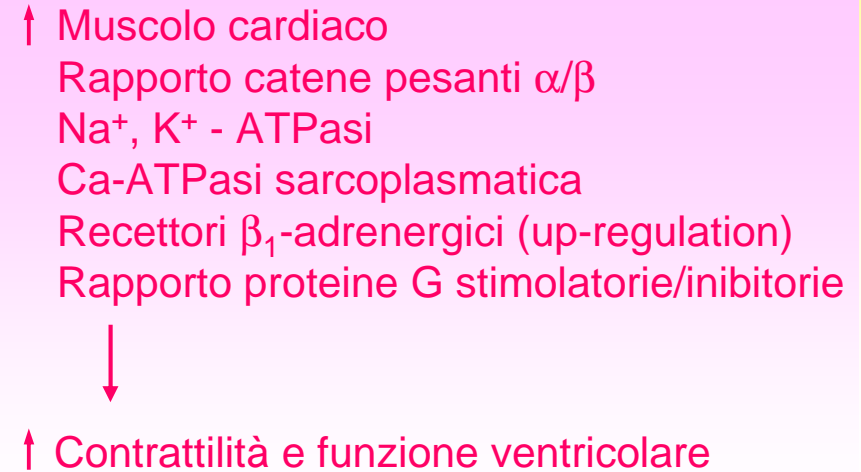
Arteriosclerosi

Meccanismi attraverso i quali l'ormone tiroideo aumenta la gittata cardiaca

Indiretti



Diretti



Altri effetti dell'ormone tiroideo

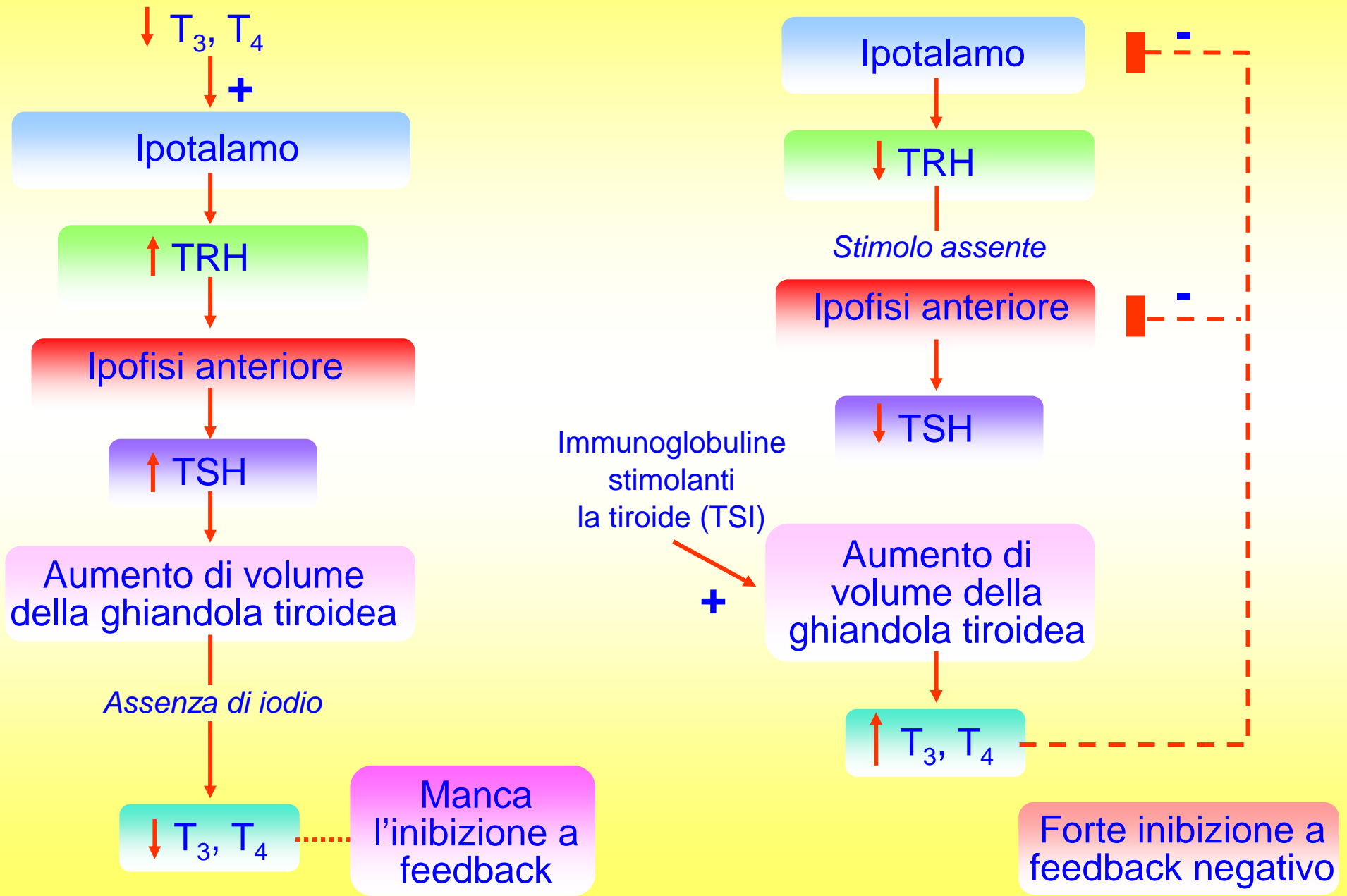
↑ Attività secretoria e motoria del tubo gastroenterico

↑ Velocità dei processi mentali

**↑ Vigore della risposta muscolare
(tremore muscolare)**

Effetti sul sonno e sulle ghiandole endocrine

Patologie tiroidee



La carenza di iodio compromette la produzione di T3/T4 ma non influenza la sintesi di tireoglobulina la quale viene secreta nei follicoli (colloide) a causa della eccessiva stimolazione operata dal TSH, provocando il gozzo endemico.



Quadro clinico dell'ipertiroidismo

Intolleranza al caldo, aumentata sudorazione, dimagrimento più o meno marcato, diarrea di vario grado, debolezza muscolare, tremore delle mani, estrema affaticabilità, nervosismo, insonnia, turbe psichiche.

Esoftalmo



Cause e complicazioni dell'esoftalmo

Tumefazione edematosa dei tessuti retro-orbitari e degenerazione dei muscoli estrinseci dell'occhio



Aumento immuno-mediato del volume dei muscoli e dei tessuti della cavità orbitaria



Protrusione dei bulbi oculari



Stiramento del nervo ottico



Disturbi visivi

Incompleta chiusura delle rime palpebrali durante l'ammicciamento e il sonno



Irritazioni e ulcerazioni corneali

Effetto dell'ormone tiroideo sull'accrescimento



Bambino normale di 6 anni (sinistra) con un ragazzo di 17 anni (destra) affetto da ipotiroidismo congenito. Si noti la bassa statura, l'obesità, le anomalie degli arti inferiori e l'espressione ottusa indice del ritardo mentale (cretinismo congenito ed endemico).

Immagine radiografica della mano di un ragazzo normale di 13 anni



Immagine radiografica della mano di un ragazzo di 13 anni affetto da ipotiroidismo



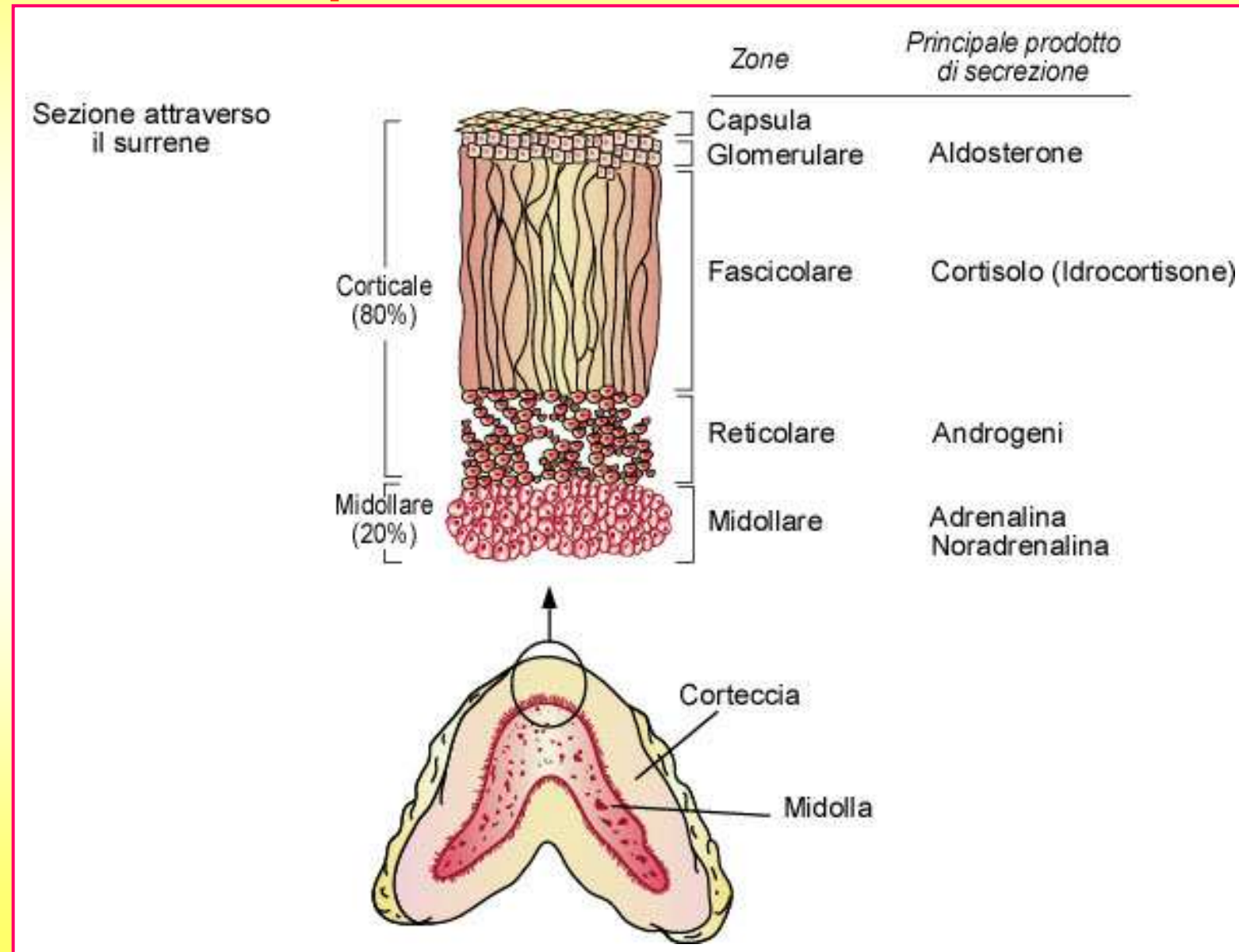
Si noti la presenza di un marcato ritardo dello sviluppo delle ossa della mano.

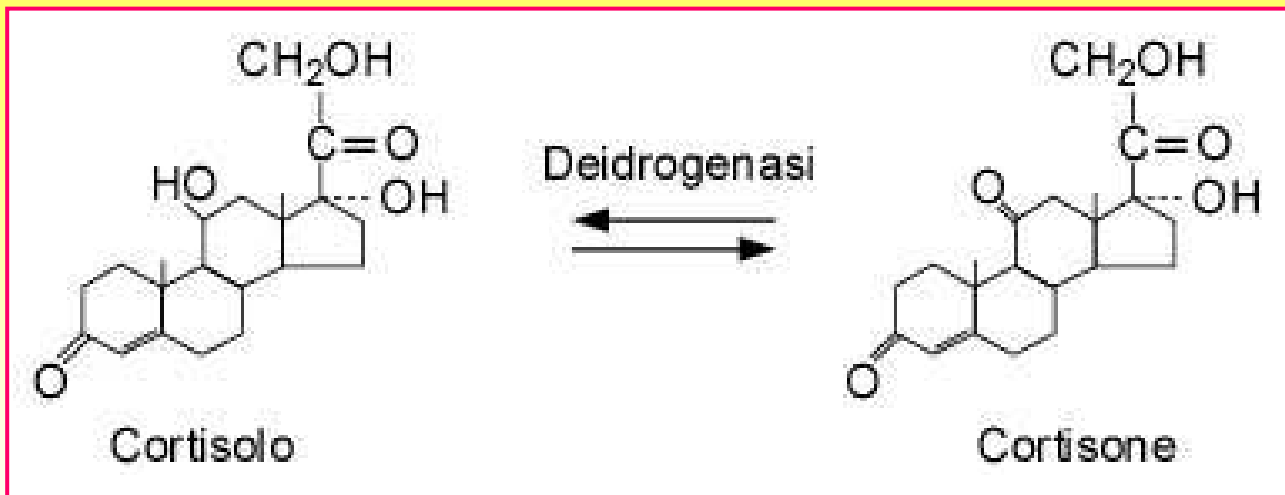
L'ipotiroidismo può essere causato da un processo autoimmunitario distruttivo della tiroide (tiroidite) con conseguente fibrosi della ghiandola alla quale segue una riduzione o cessazione della secrezione ormonale.

Facile affaticabilità, estrema sonnolenza (14-16 ore/die), estremo torpore muscolare, bradicardia, riduzione della volemia, torpore mentale, stipsi, lenta crescita dei capelli, desquamazione della cute e aspetto edematoso diffuso detto MIXEDEMA.

Il Cortisolo

Rappresentazione schematica delle suddivisioni della ghiandola surrenale e dei suoi principali prodotti di secrezione





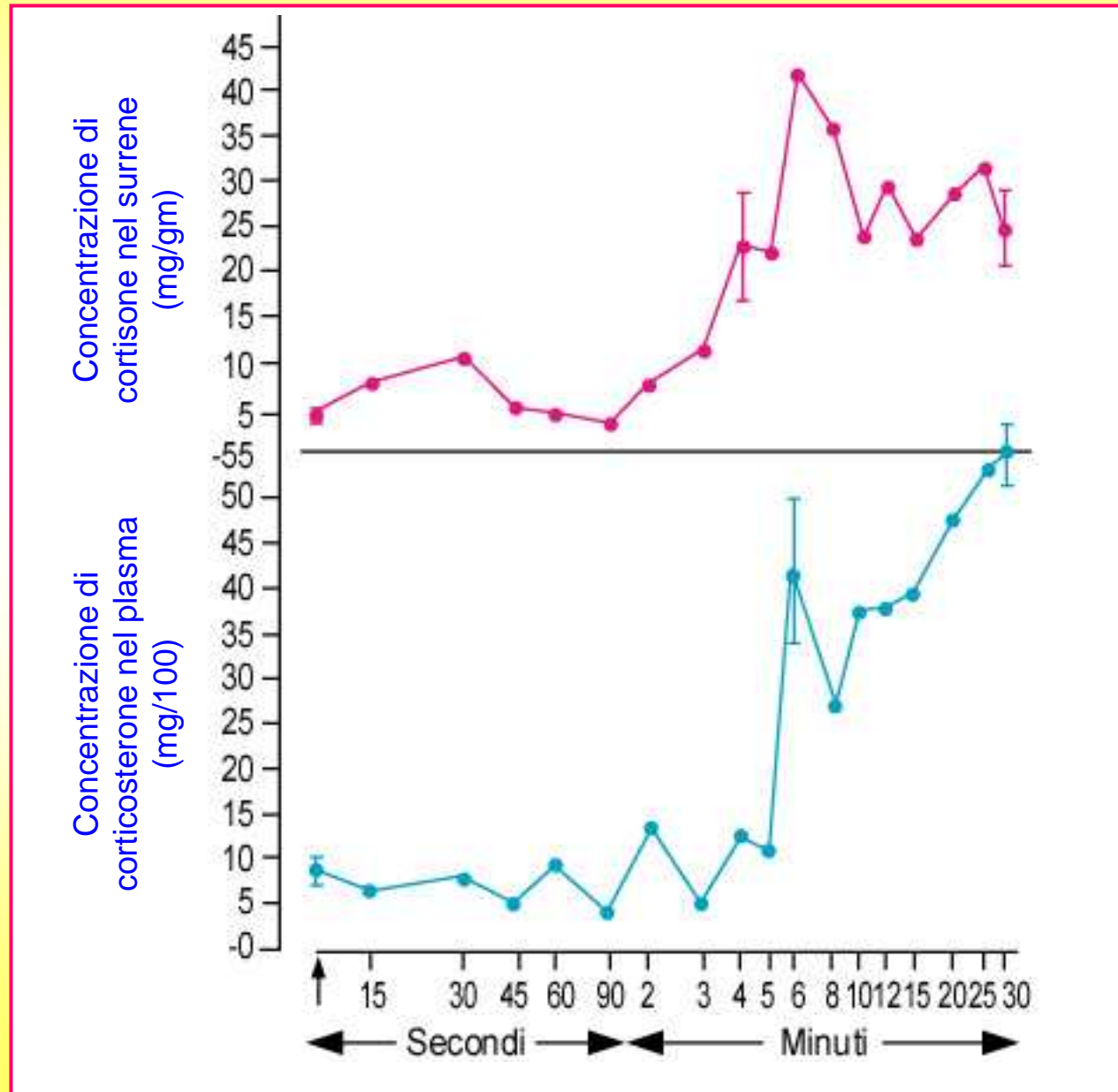
Il cortisolo si trova in equilibrio con il **cortisone**, il suo 11-cheto analogo biologicamente inattivo; la loro interconversione è catalizzata dalla 11 β -ol-deidrogenasi, che è presente in molti tessuti e rende il cortisone esogeno una fonte efficace di attività cortisolica.

Efficacia di tipo glicocorticoide e mineralcorticoide dei corticosteroidi naturali e di alcuni analoghi sintetici di uso clinico*

	<i>Glucocorticoidi</i>	<i>Mineralcorticoidi</i>
Cortisolo	1.0	1.0
Cortisone (11-cheto)	0.8	0.8
Corticosterone	0.5	1.5
Prednisone (doppio legame 1.2)	4	<0.1
6 α -metilpredisone (medrolo)	5	<0.1
9 α -fluoro-16 α -idrossiprednisone (triamcinolone)	5	<0.1
9 α -fluoro-16 α -metilprednisolone (dexametasone)	30	<0.1
Aldosterone	0.25	500
Deossicorticosterone	0.01	30
9 α -fluorocortico	10	500

* Tutti i valori sono relativi all'efficacia glucocorticoide e mineralcorticoide del cortisolo, cui è stato assegnato arbitrariamente il valore 1.0. Il cortisolo in realtà, possiede solo 1/500 dell'efficacia del mineralcorticoide naturale aldosterone

Reazione rapida della corteccia surrenale di un ratto allo stress provocato dalla frattura della tibia e della fibula



Lo stimolo primario che dà l'avvio alla secrezione di glicocorticoidi è chiamato "stress"

Traumi di qualsiasi natura

Infezioni e pirogeni

Caldo e freddo intensi

Contusioni dolorose ed Interventi chirurgici

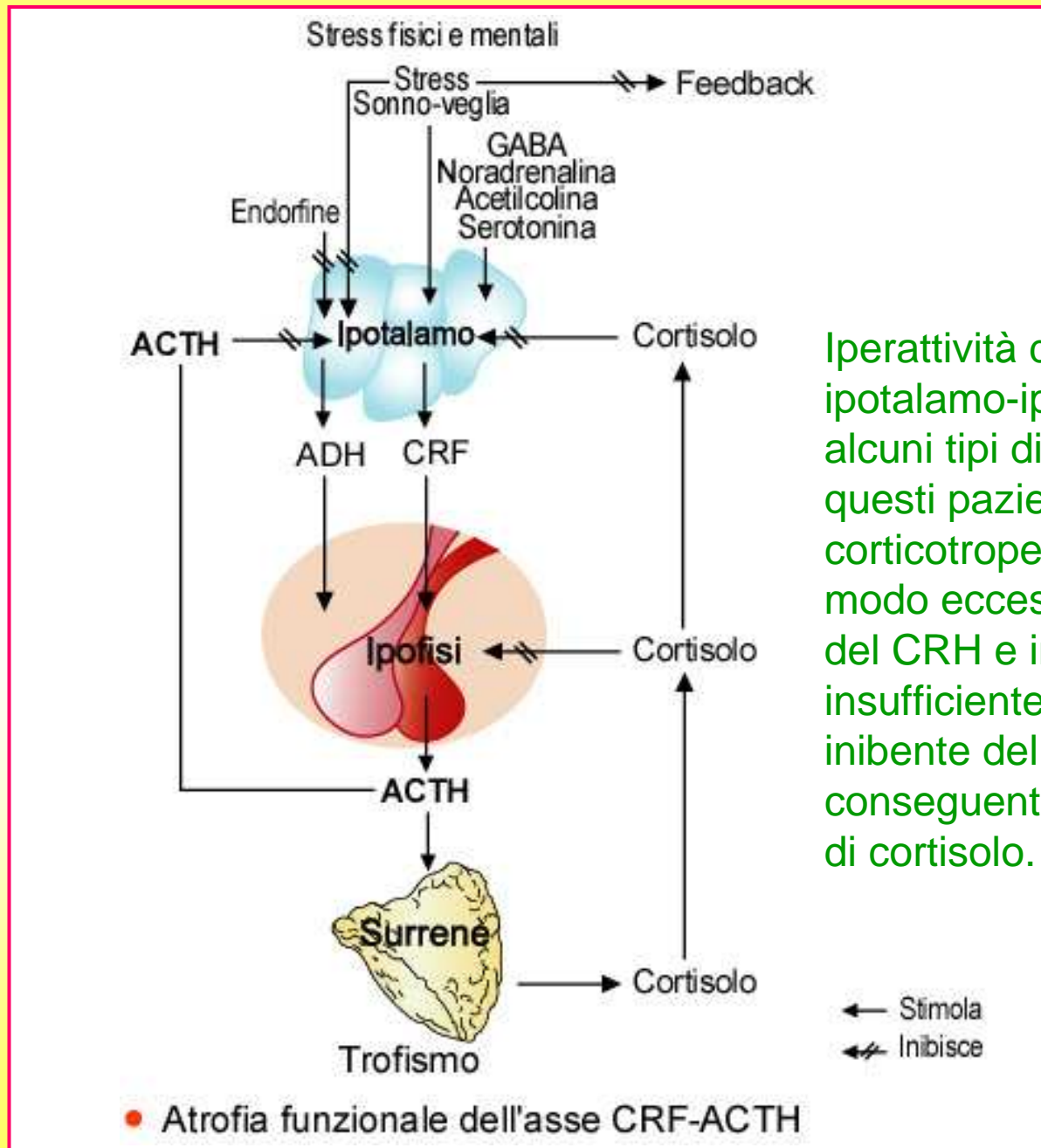
Immobilizzazione assoluta del soggetto

Malattie debilitanti

Dolore, stress mentale, gravi disturbi psichiatrici

Danno tessutale risultante da condizioni morbose

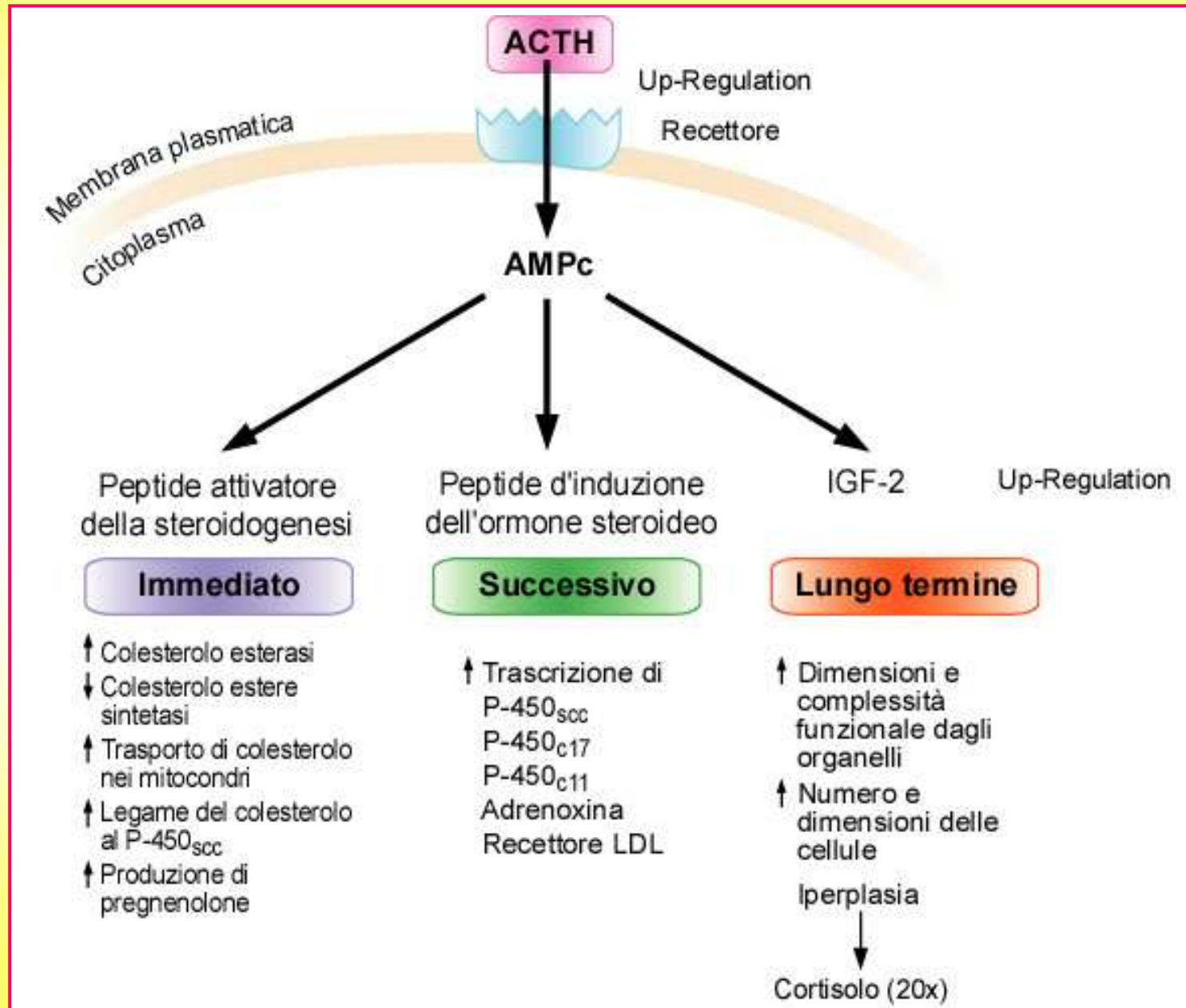
Regolazione della secrezione di ACTH



Iperattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene in alcuni tipi di depressione: in questi pazienti le cellule corticotrope rispondono in modo eccessivo all'azione del CRH e in modo insufficiente all'azione inibente del cortisolo con conseguente ipersecrezione di cortisolo.

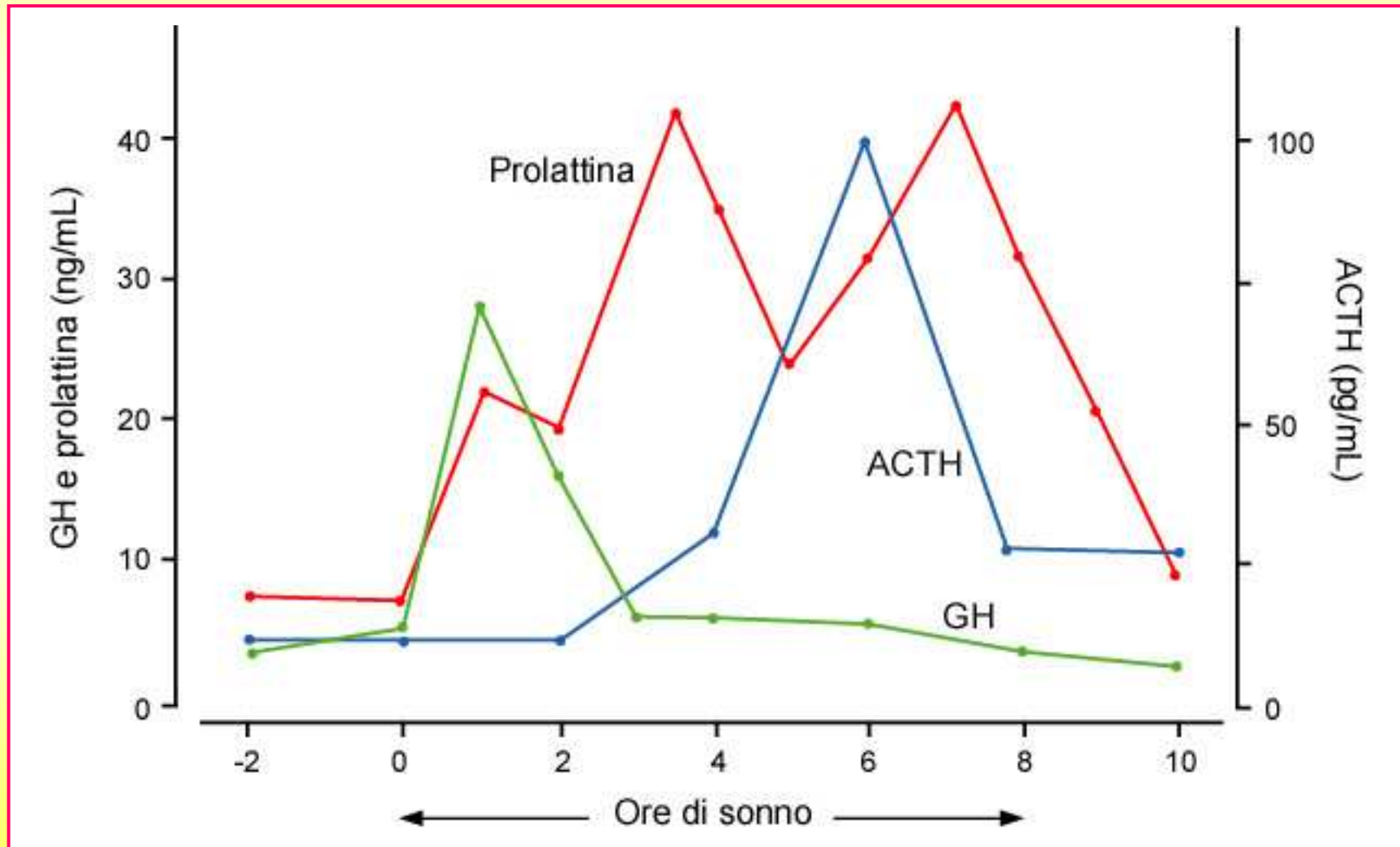
← Stimola
↔ Inibisce

Schema riassuntivo dell'azione dell'ACTH sulle cellule bersaglio corticosurrenali

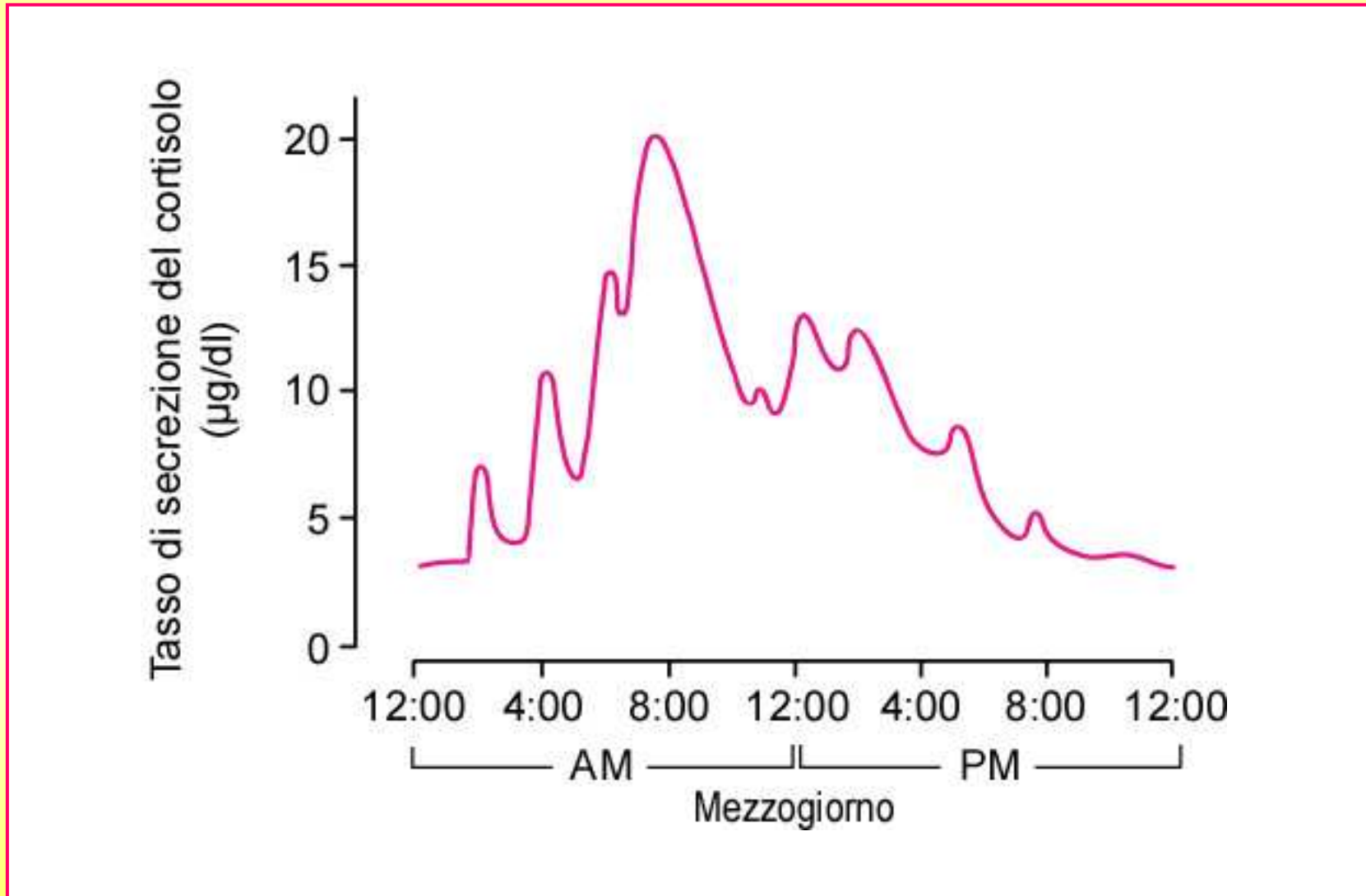


Liberazione notturna di ACTH, GH e prolattina

Ruolo del nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo

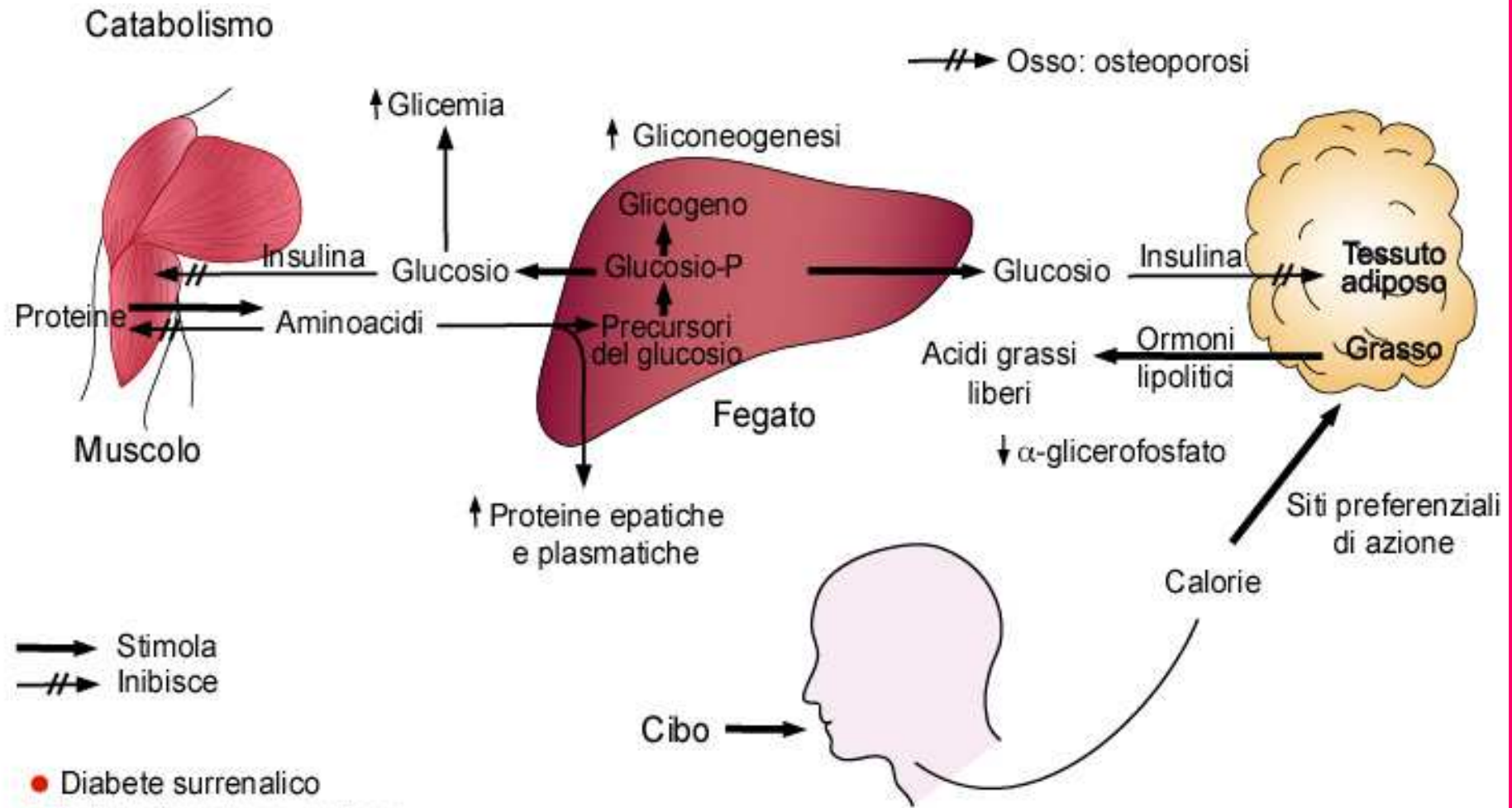


Esempio tipico di secrezione del cortisolo durante le 24 ore



Dosaggi ormonali

L'effetto del cortisolo sul flusso totale delle riserve energetiche facilita la liberazione degli aminoacidi, oltre a facilitare sia l'accumulo che la liberazione di glucosio e di acidi grassi



- Diabete surrenalico
- Indebolimento muscolare
- Ruolo nel cortisolo nel digiuno
- Obesità da ipersecrezione di cortisolo
- Commutazione del metabolismo dai carboidrati ai grassi operata da GH e cortisolo

Meccanismo di commutazione del metabolismo dai carboidrati ai grassi operato dal GH e dal Cortisolo

Ipoglicemia



**Secrezione di GH e
cortisolo**



**Ridotta utilizzazione del
glucosio da parte delle
cellule**



**Maggior utilizzazione
dei grassi**

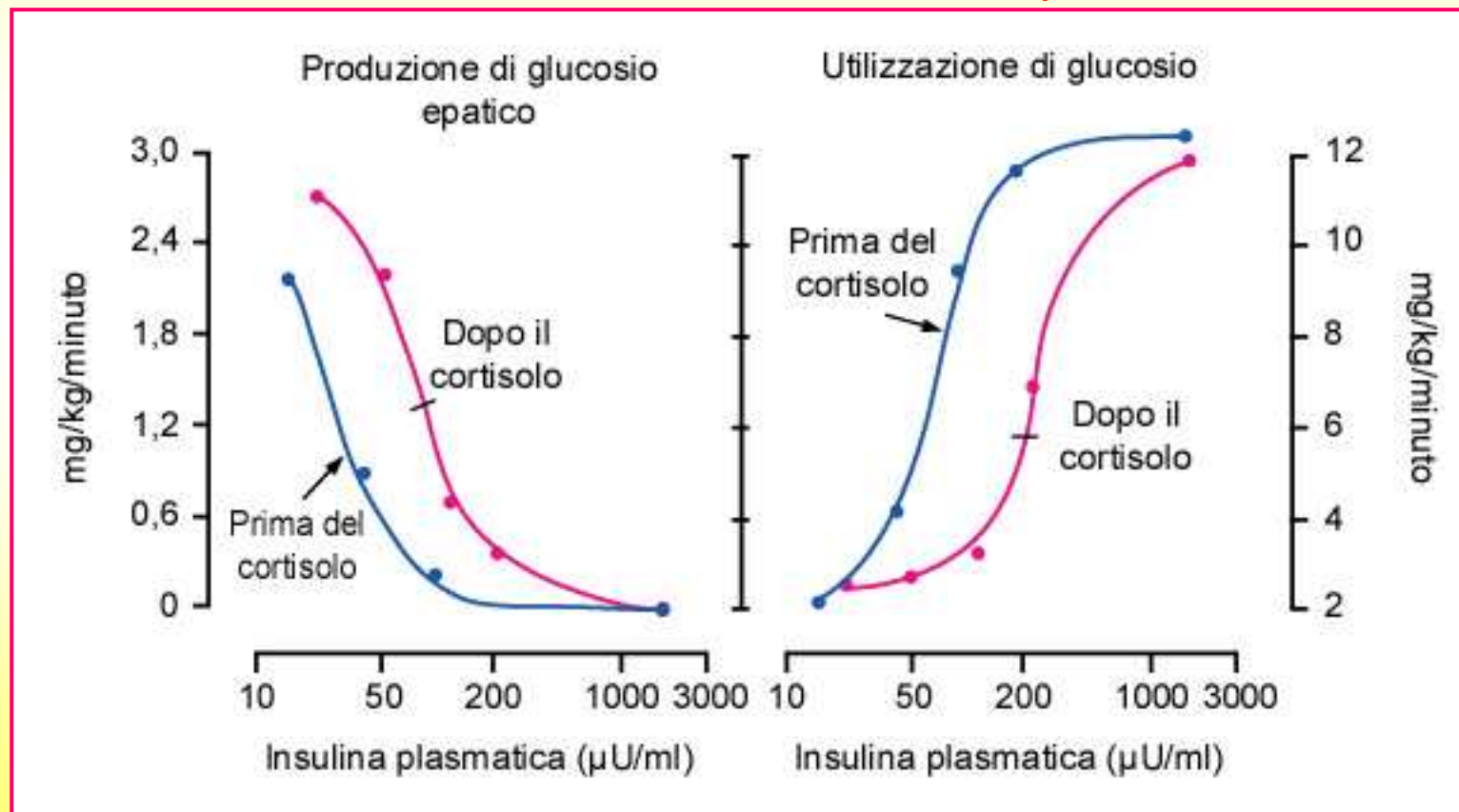
Effetti della somministrazione di insulina sulla iperglicemia causata dal diabete pancreatico, surrenalico e ipofisario

PANCREATICO>SURRENALICO>IPOFISARIO

Effetto del cortisolo sul turnover del glucosio, in risposta a un aumento dei livelli di insulina, in un individuo di 24 anni.

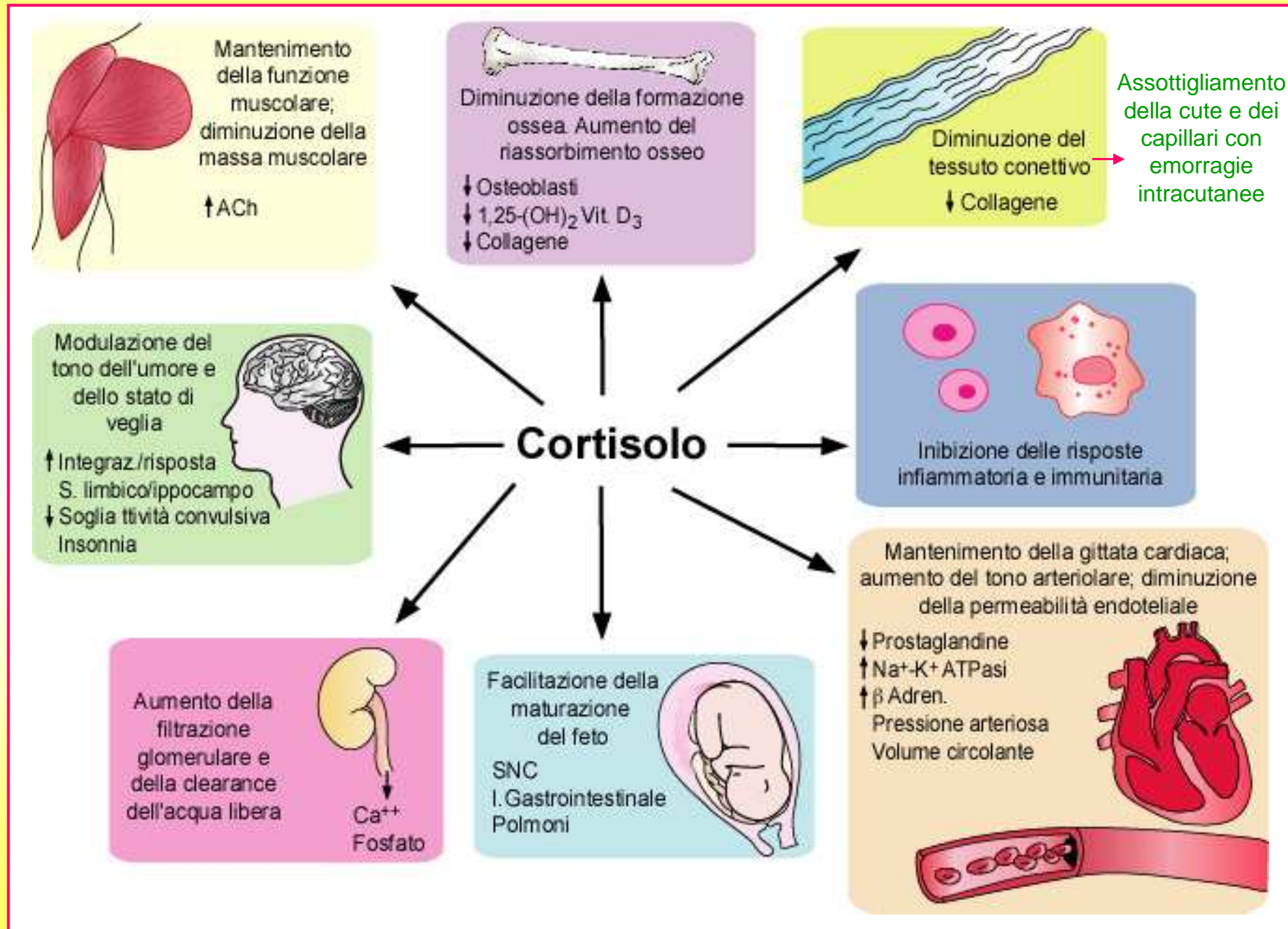
Effetto diabetogeno anti-insulinico del cortisolo

Tessuto adiposo e muscolare

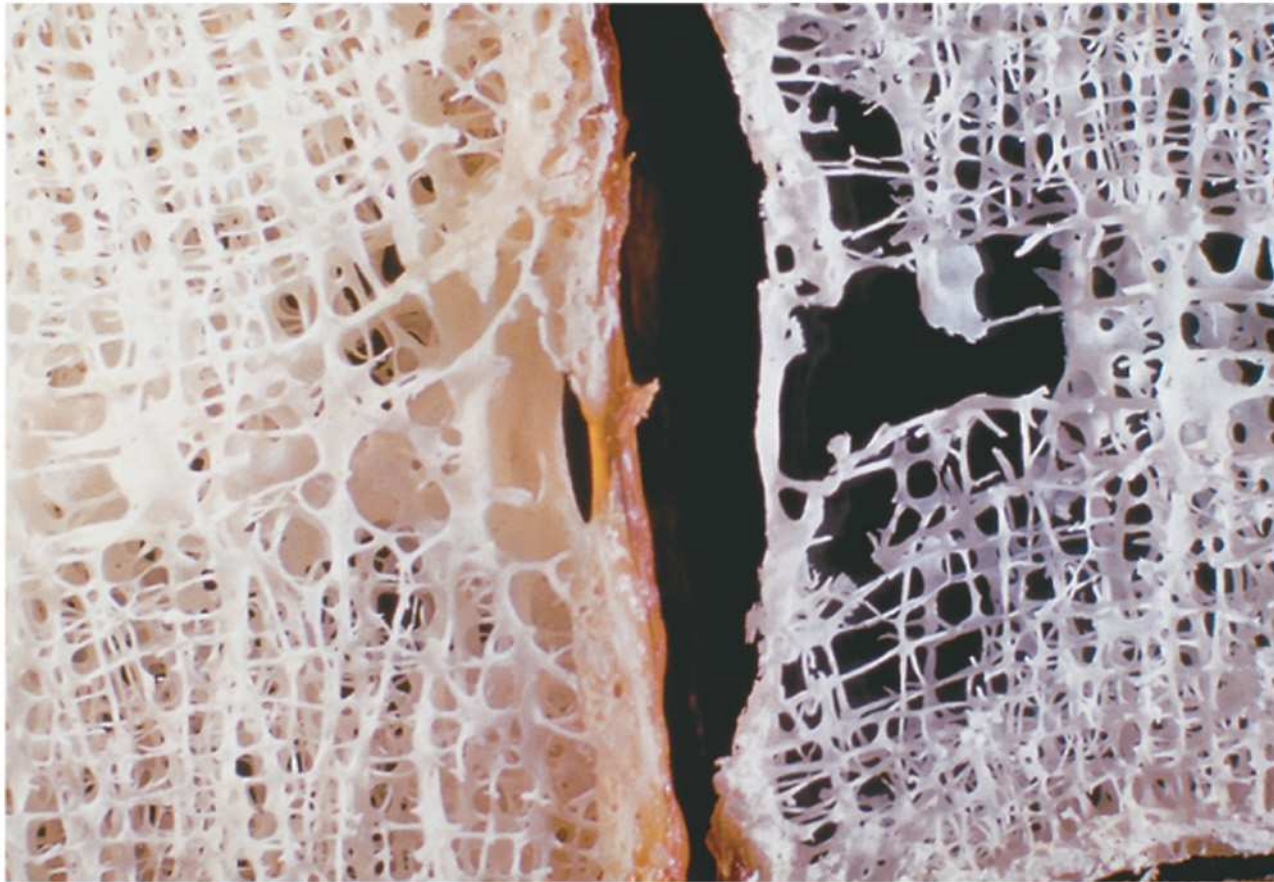


- Digiuno

Rappresentazione schematica degli effetti del cortisolo su vari tessuti, organi e sistemi



L'OSTEOPOROSI



Ipercortisolismo

Tumore Ipofisario secernente ACTH

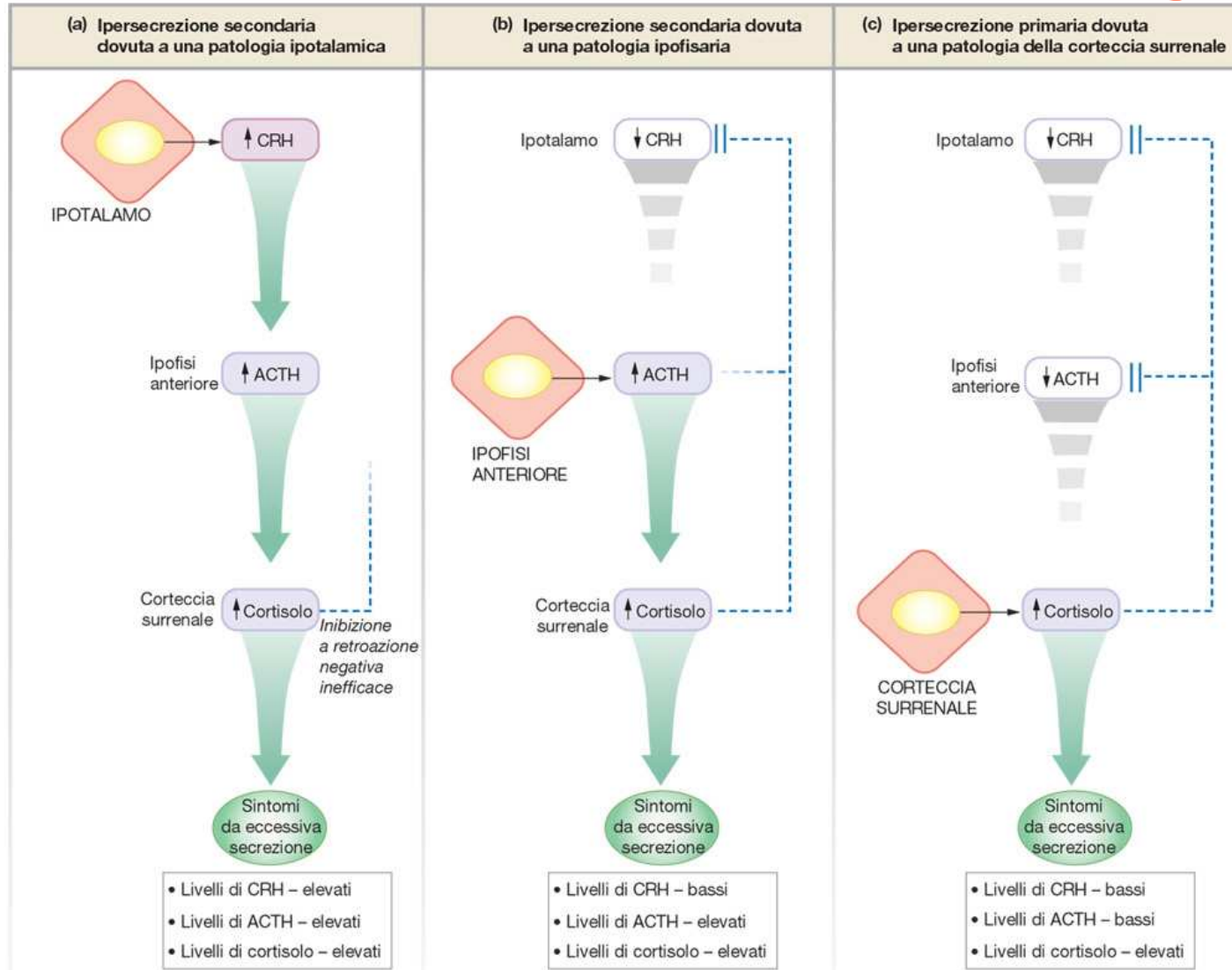
Tumore della corteccia surrenale secernente cortisolo

Ipercortisolismo iatrogeno (terapia con cortisolo)



Morbo di Cushing

Sindrome di Cushing



- La conoscenza del circuito di regolazione è fondamentale per la diagnosi differenziale

Cushing

(a)



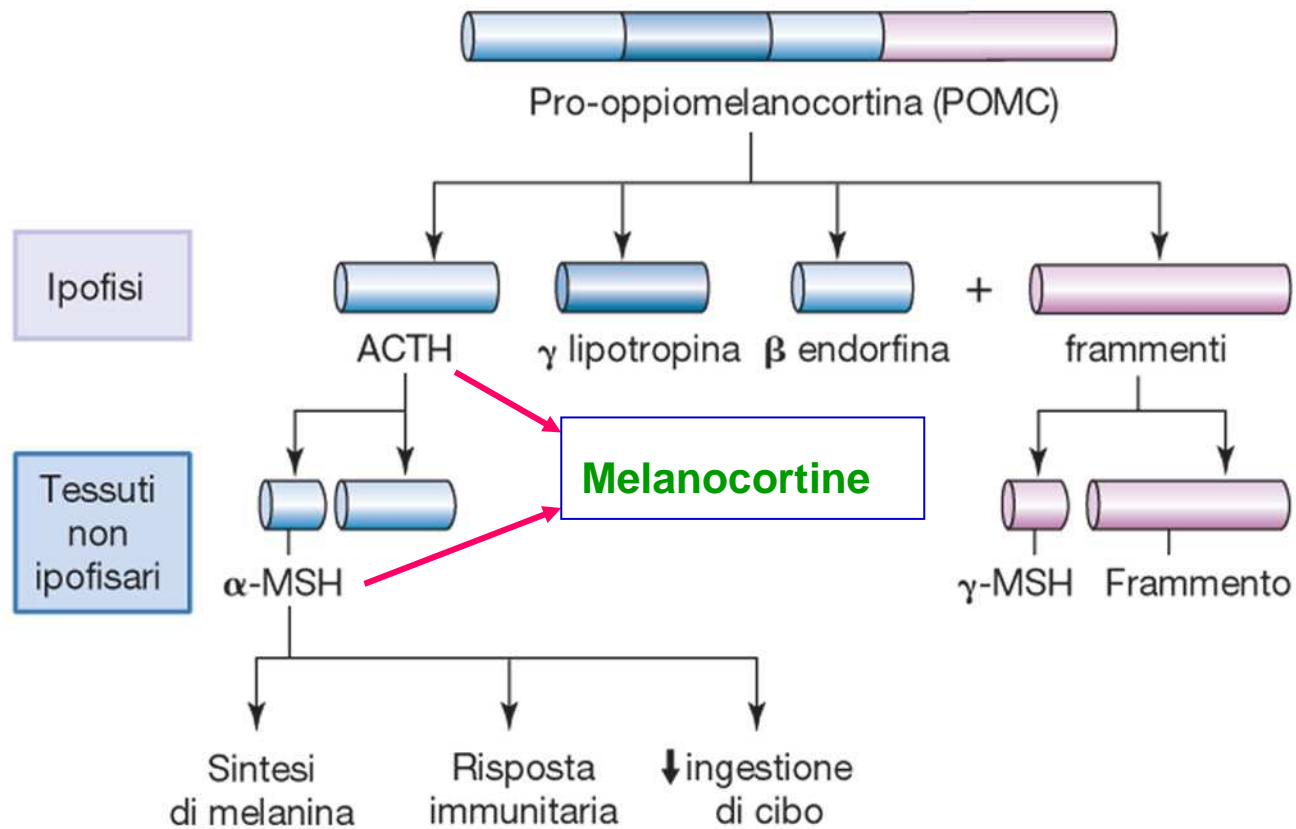
(b)



Cushing

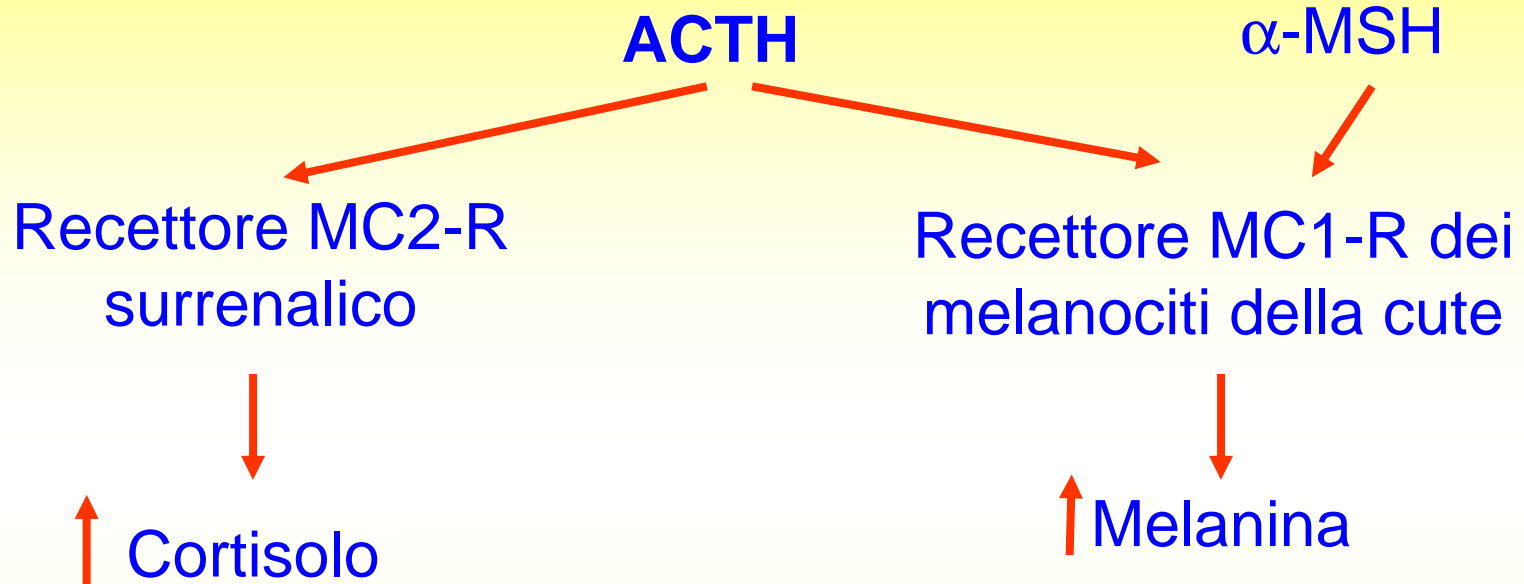


L'ACTH viene sintetizzato a partire da una grande glicoproteina chiamata pro-opiomelanocortina



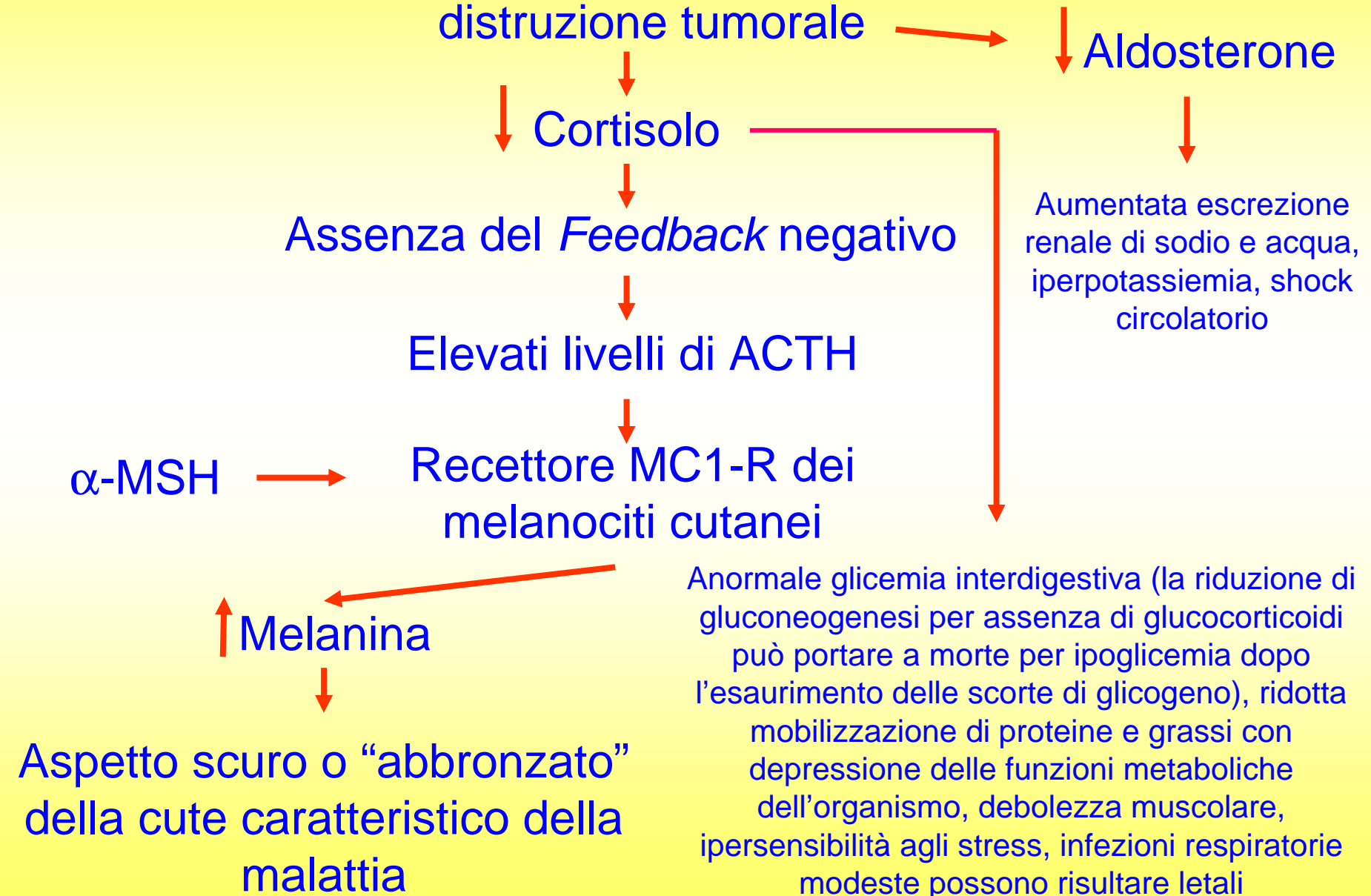
Quale potrebbe essere per l'organismo il vantaggio di co-secernere ACTH e β -endorfine ?

Le Melanocortine



Morbo di Addison

Atrofia primitiva della corteccia surrenalica autoimmune o
distruzione tumorale



I glicocorticoidi inibiscono i quattro sintomi principali dell'inflammazione: *Rubor, Tumor, Calor, Dolor.*

Danno tessutale



Liberazione dai tessuti di:

Istamina

Bradichinina

Enzimi proteolitici

Prostaglandine

Leucotrieni



Attivazione del processo infiammatorio



Eritema e Ipertermia (*aumento del flusso sanguigno*)



Essudazione di plasma dai capillari (*edema non deformabile alla pressione*)



Infiltrazione di linfociti nei tessuti

Cortisolo



Effetto antiflogistico pressoché sistemico, riducendo tutti gli aspetti del processo infiammatorio

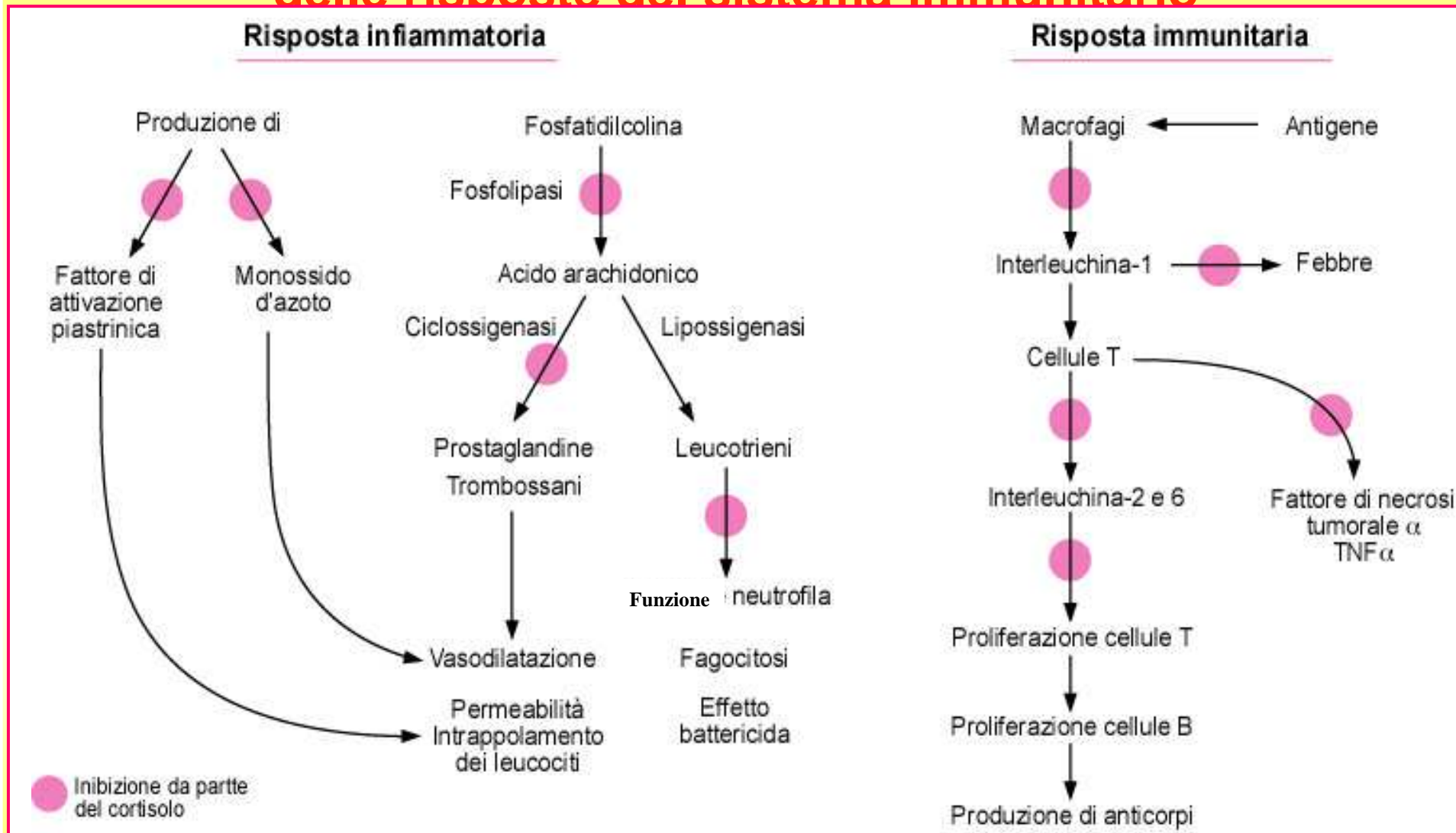


Rapida risoluzione del processo flogistico



Accelerazione del processo di riparazione

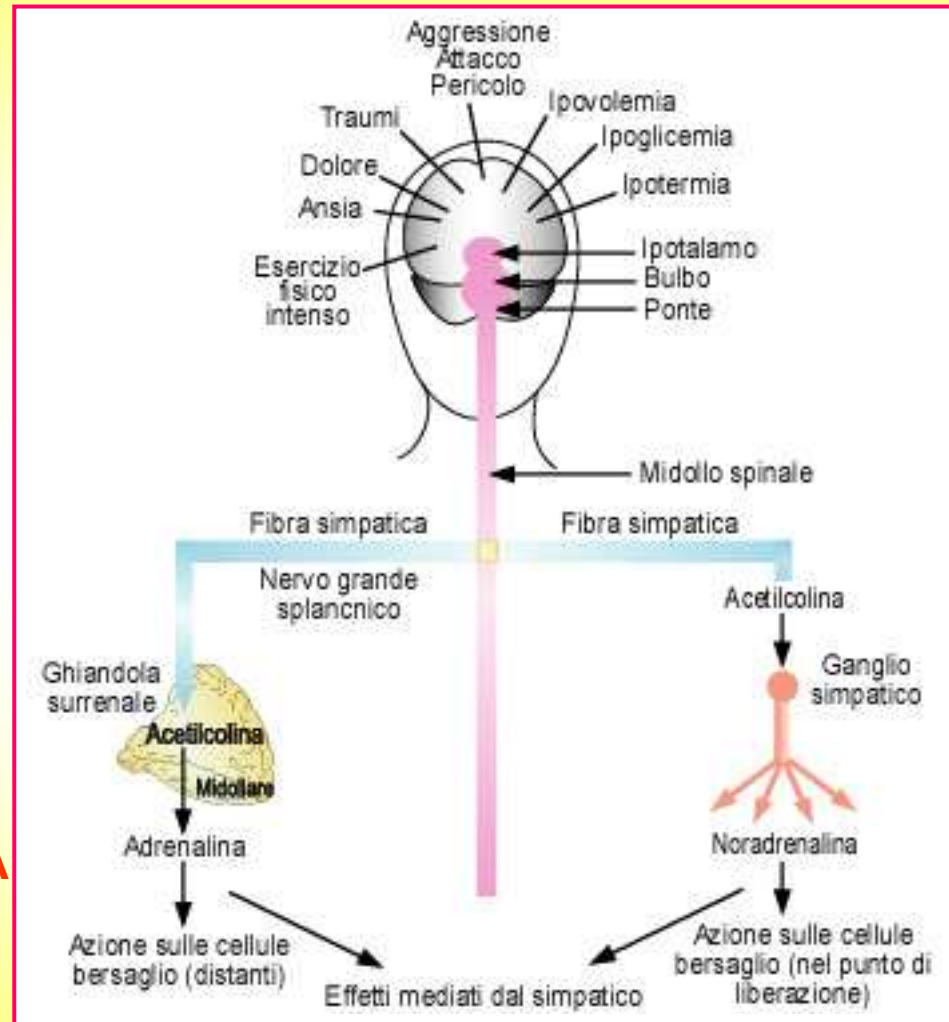
Meccanismi attraverso i quali il cortisolo inibisce numerose tappe dei processi infiammatori e delle risposte del sistema immunitario



- Membrane lisosomali
 - Azione antiallergica
- La somministrazione terapeutica di glucocorticoidi a dosi elevate per lunghi periodi di tempo aumentano la suscettibilità allo sviluppo di infezioni batteriche, virali o fungine o ne favorisce la loro disseminazione

L'Adrenalina e la Noradrenalina

Rappresentazione schematica degli stimoli appropriati, dei meccanismi d'azione, degli effetti e delle vie nervose che partecipano all'azione delle catecolamine



Tumori delle cellule cromaffini: FEOCROMOCITOMA

- L'attivazione della midollare del surrene segue temporalmente l'attivazione del sistema nervoso simpatico ed è attuata qualora gli stimoli siano di maggior intensità
- ↑ Attività mentale

Adrenalina

Recettori α

Muscolatura liscia vasale:
rene, milza, cute, genitali,
tubo gastroenterico

Vasocostrizione

↓ Irrorazione

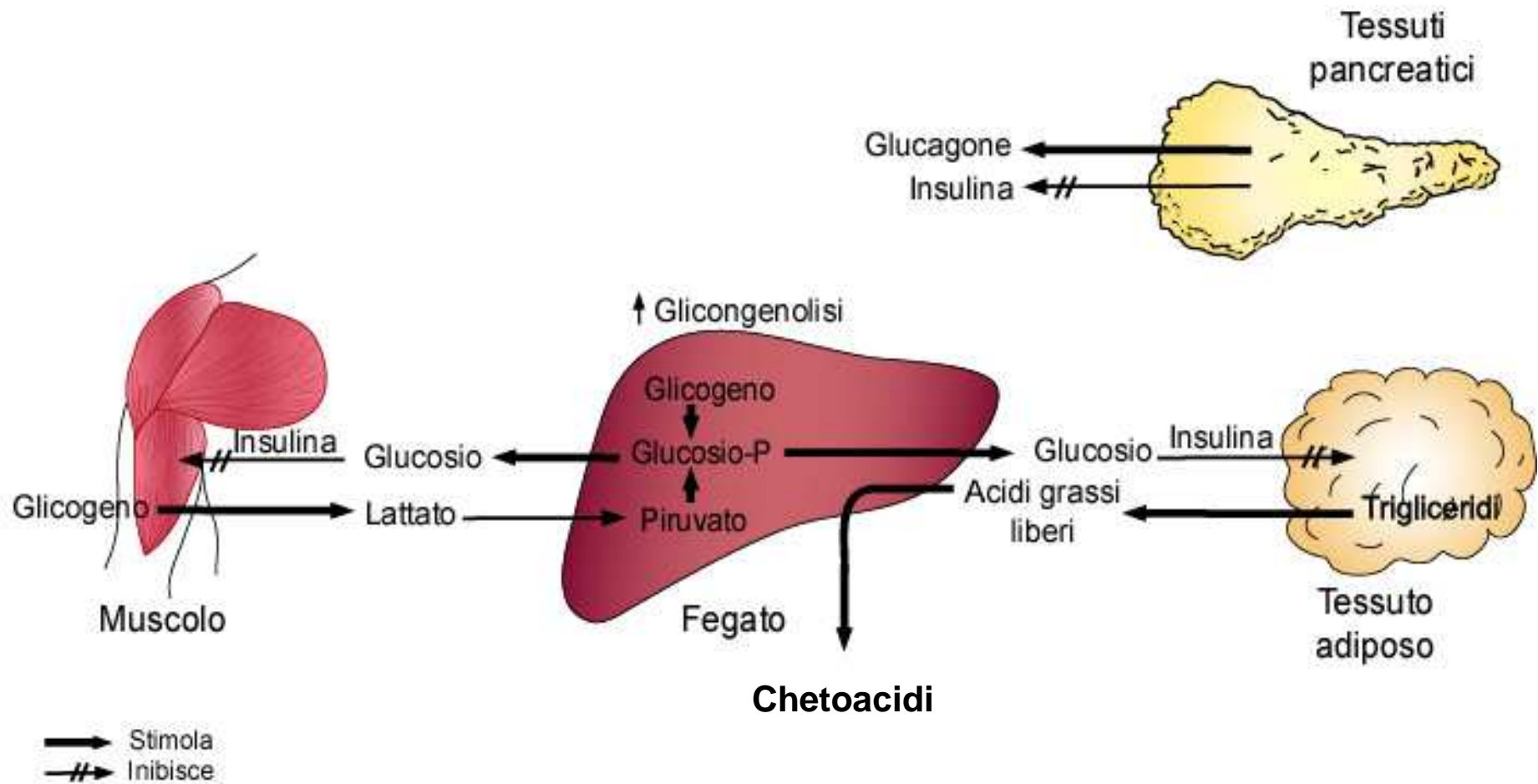
Recettori β

Muscolatura liscia vasale:
miocardio, muscolo
scheletrico (50% peso),
fegato, ghiandola surrenale,
cervello (modesta)

Vasodilatazione

↑ Irrorazione

L'adrenalina esalta specialmente l'utilizzazione dei grassi in condizioni di stress, come nell'esercizio fisico intenso, negli stati ansiosi, etc.

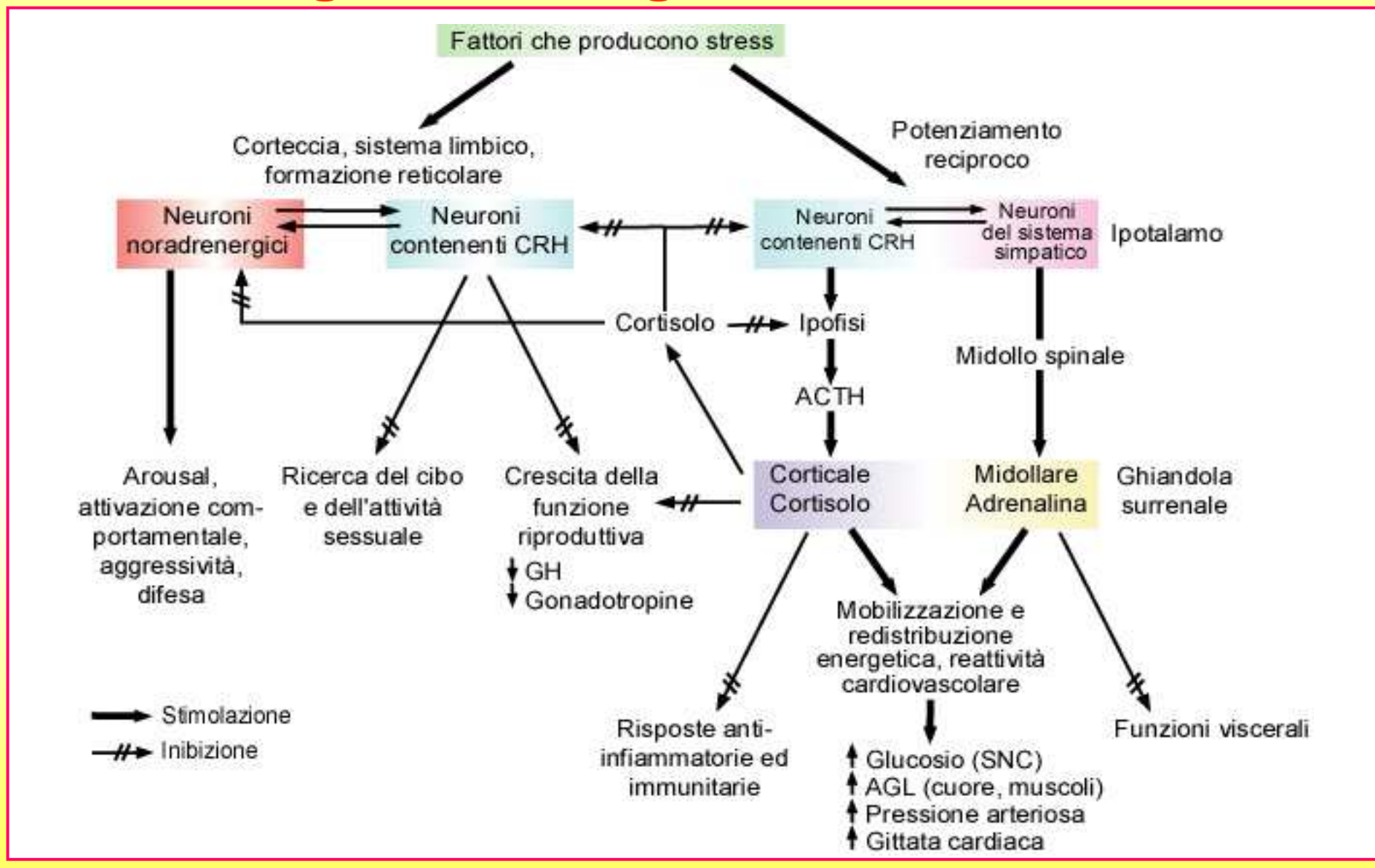


- La noradrenalina aumenta la velocità delle reazioni chimiche cellulari, aumentando in tal modo l'intensità globale del metabolismo corporeo

Catecolamine (epinefrina e norepinefrina)

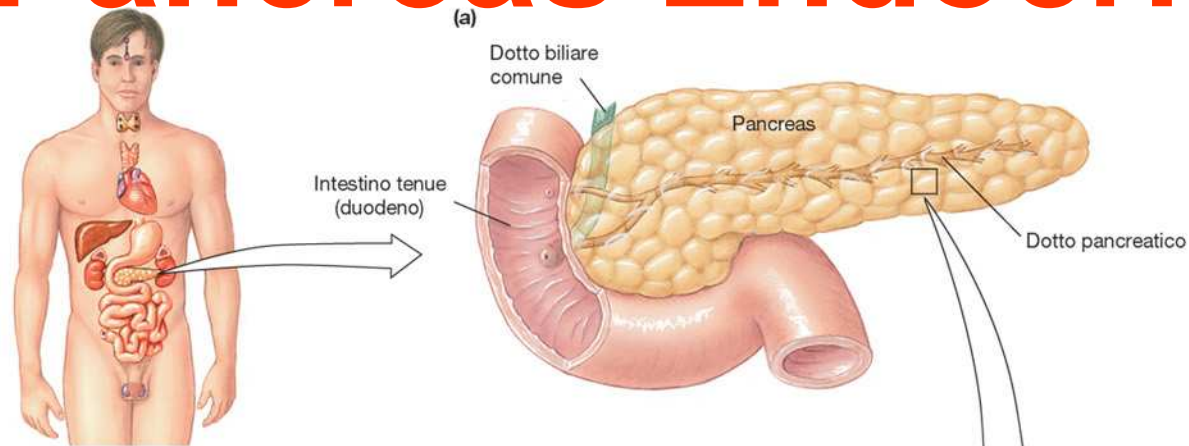
Origine	Midollare del surrene (90% epinefrina e 10% norepinefrina)
Natura chimica	Ammine derivate dalla tirosina
Trasporto nella circolazione	Una quota è legata al solfato
Emivita	2 minuti
Stimolo per il rilascio	Principalmente la reazione di lotta-o-fuga tramite l'SNC e il sistema nervoso autonomo; ipoglicemia
Cellule o tessuti bersaglio	Principalmente neuroni, cellule endocrine pancreatiche, cuore e vasi sanguigni
Recettore bersaglio	Recettori di membrana α e β adrenergici
Azione sui tessuti o sull'organismo <i>in toto</i>	\uparrow [Glucosio] plasmatica; reazioni lotta-o-fuga e di stress; \uparrow secrezioni di glucagone, \downarrow secrezione di insulina; \downarrow peristalsi intestinale
Azione a livello molecolare (compreso il secondo messaggero)	Sui recettori α tramite \uparrow dei livelli di Ca^{2+} ; sui recettori β via cAMP
Inizio e durata di azione	Rapida e breve
Metabolismo	\uparrow AGL >> \uparrow Glucosio Utilizzazione di acidi grassi in condizioni di stress (esercizio fisico, ansia, shock circol.) \uparrow Metabolismo corporeo

Il sistema nervoso simpatico e l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene mediano le risposte integrate dell'organismo allo stress

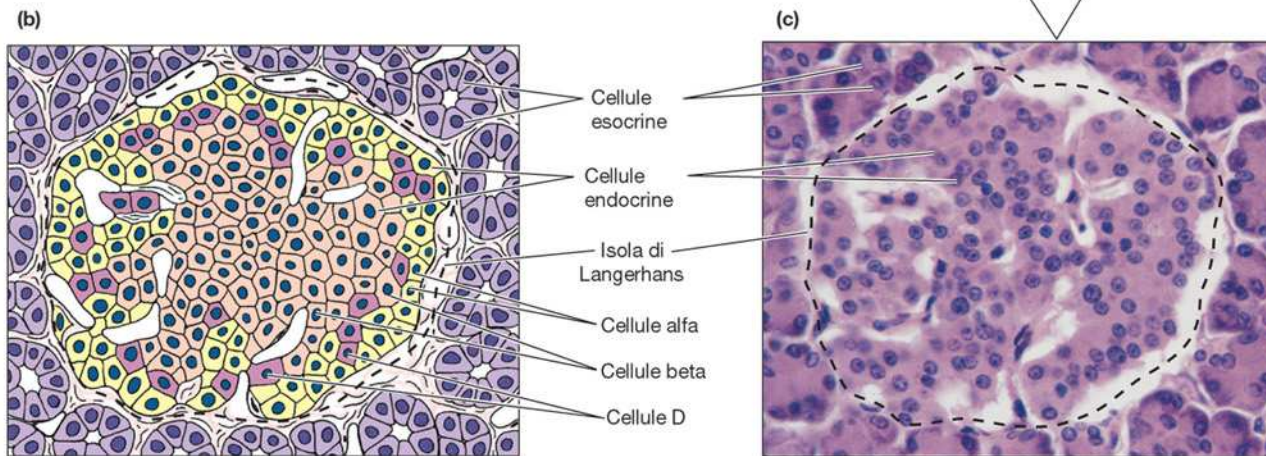


L'Insulina

Il Pancreas Endocrino

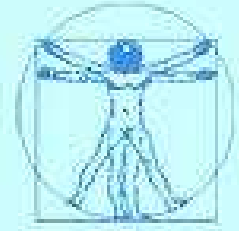


CELLULA	SECRETO:
Cellule alfa	Glucagone
Cellule D	Somatostatina
Cellule beta	Insulina, amilina

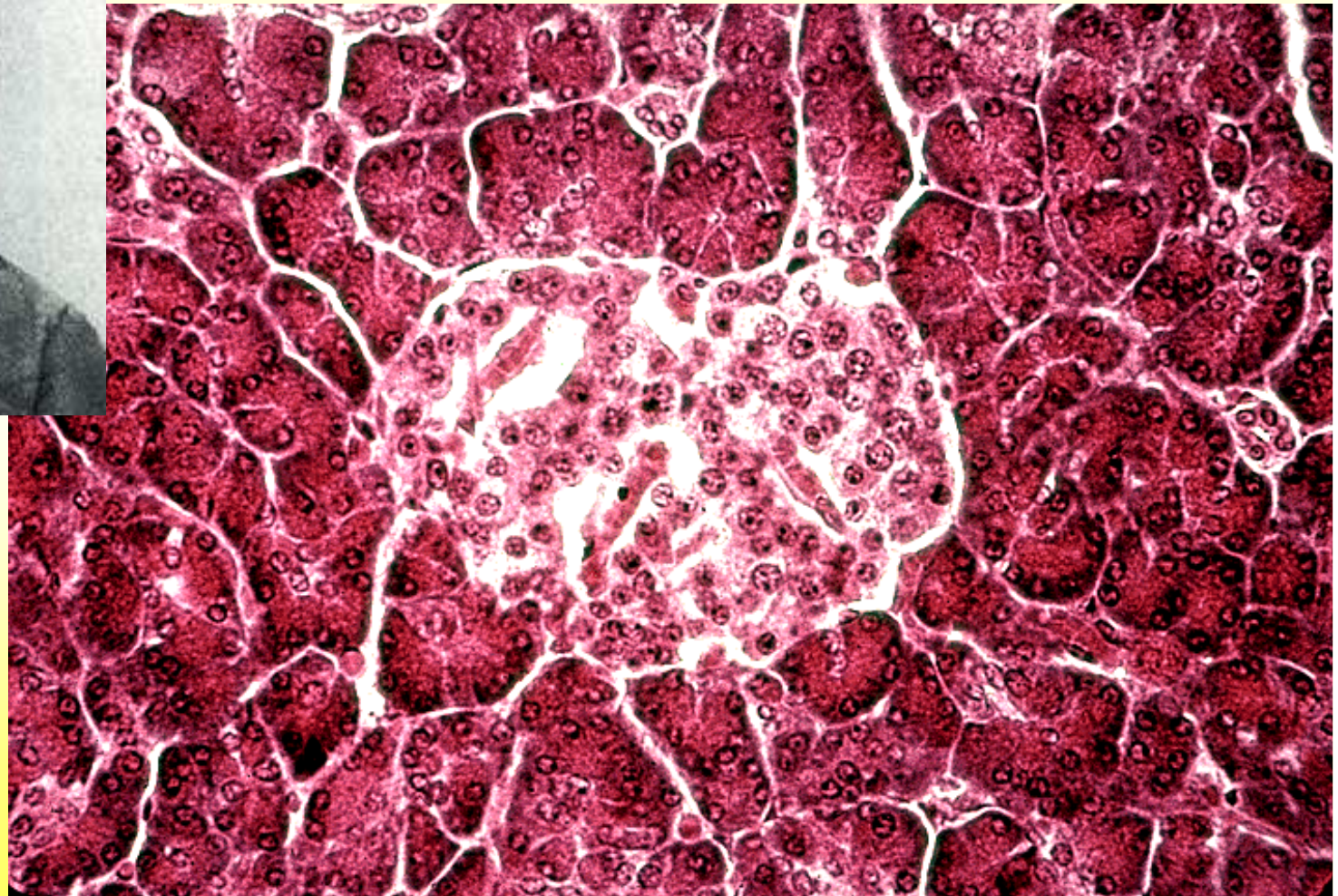


Banting e Macleod premi Nobel per la Fisiologia 1923

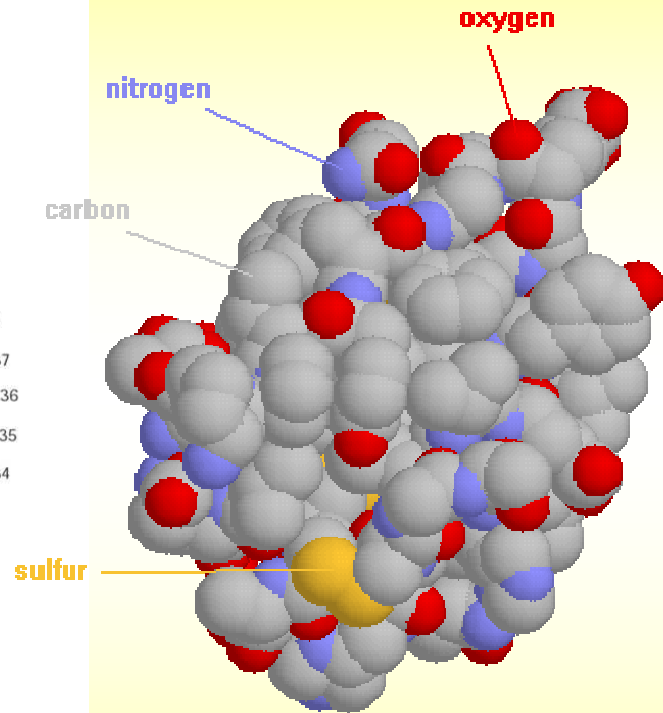
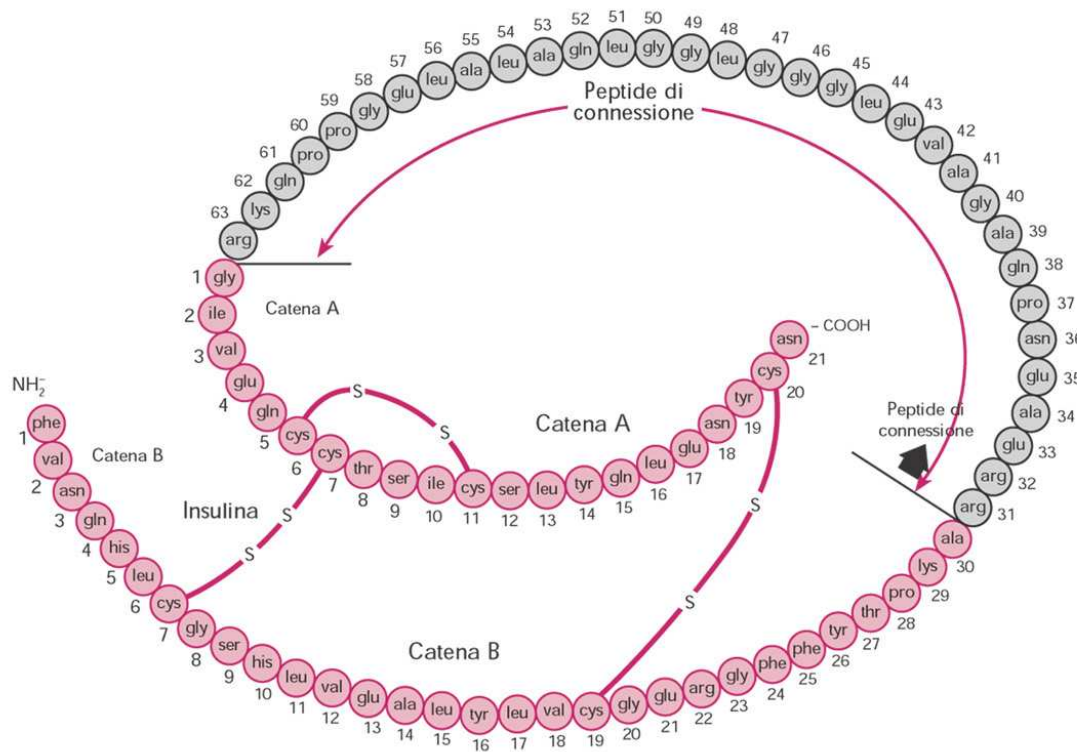
Langerhans scopre le insulae pancreatiche (1869)



DIMISEM

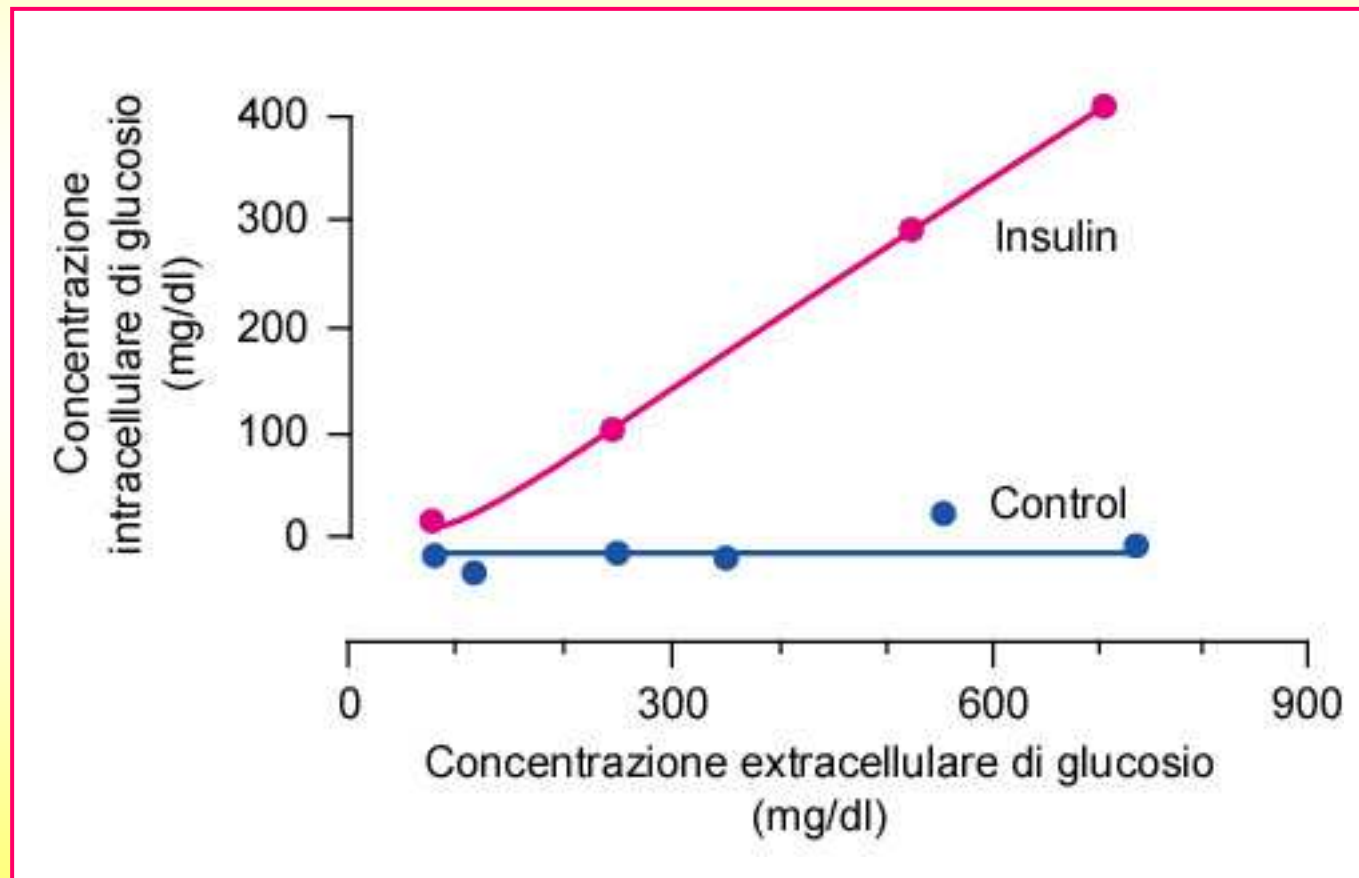


Struttura della proinsulina e della insulina umana

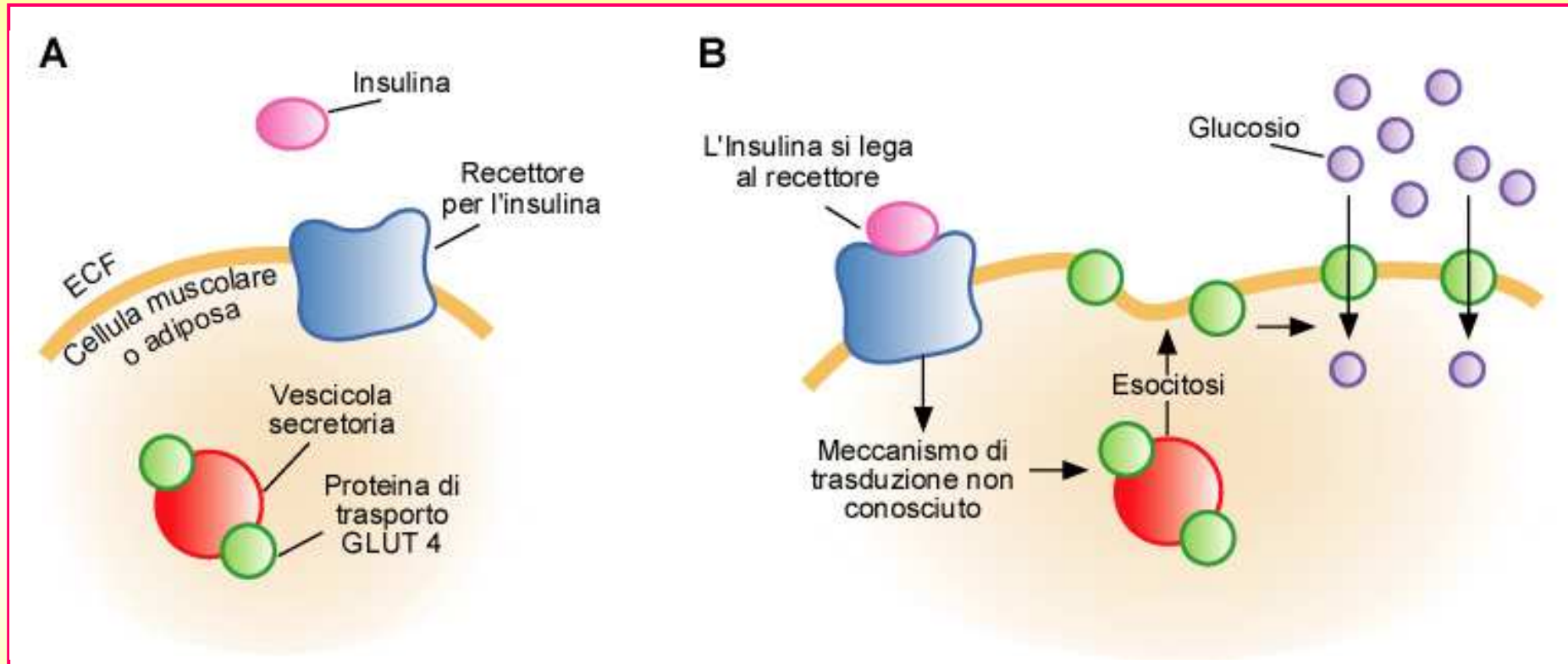


INSULIN (CPK colors)

L'insulina aumenta la concentrazione del glucosio nel citoplasma delle cellule muscolari

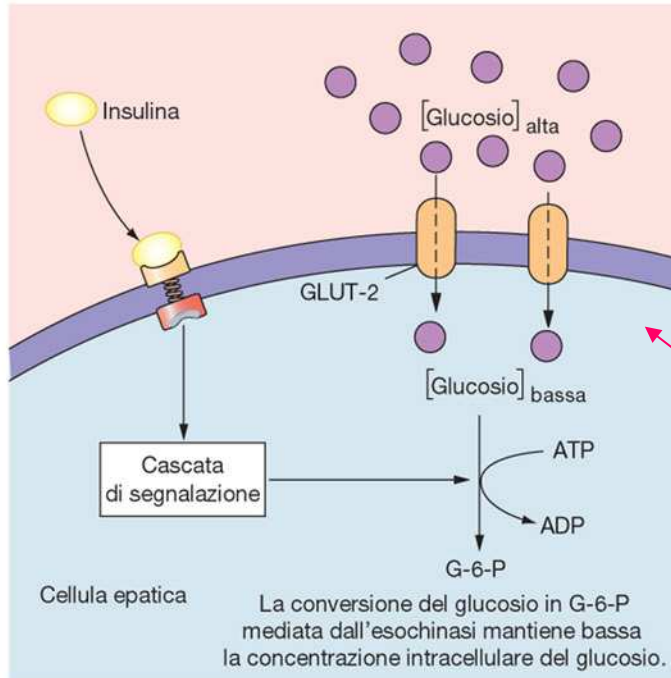


Azione dell'insulina sui trasporti del glucosio nei tessuti bersaglio

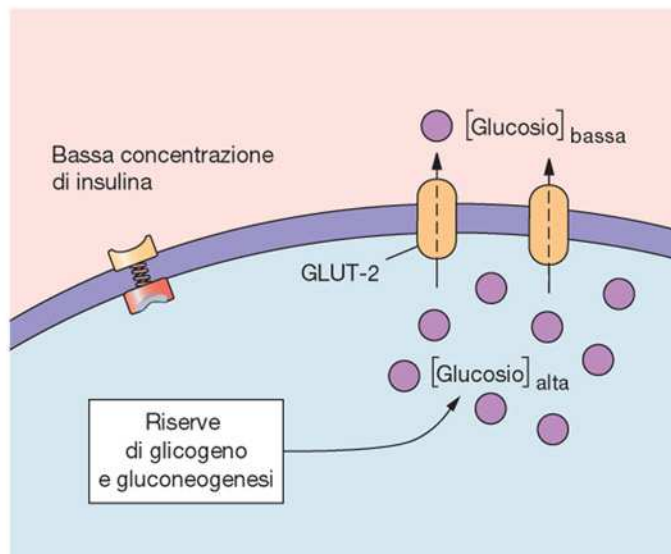


Stranamente il muscolo scheletrico in attività non richiede insulina per la captazione di glucosio: durante la contrazione, i trasportatori GLUT-4 vengono inseriti nella membrana cellulare e l'assorbimento di glucosio aumenta. Il calcio sembra essere coinvolto in questo meccanismo.

(a) Epatocita. Nello stato assimilativo la cellula epatica assorbe glucosio.



(b) Epatocita. Nello stato post-assimilativo la cellula epatica produce glucosio e lo rilascia nel sangue.

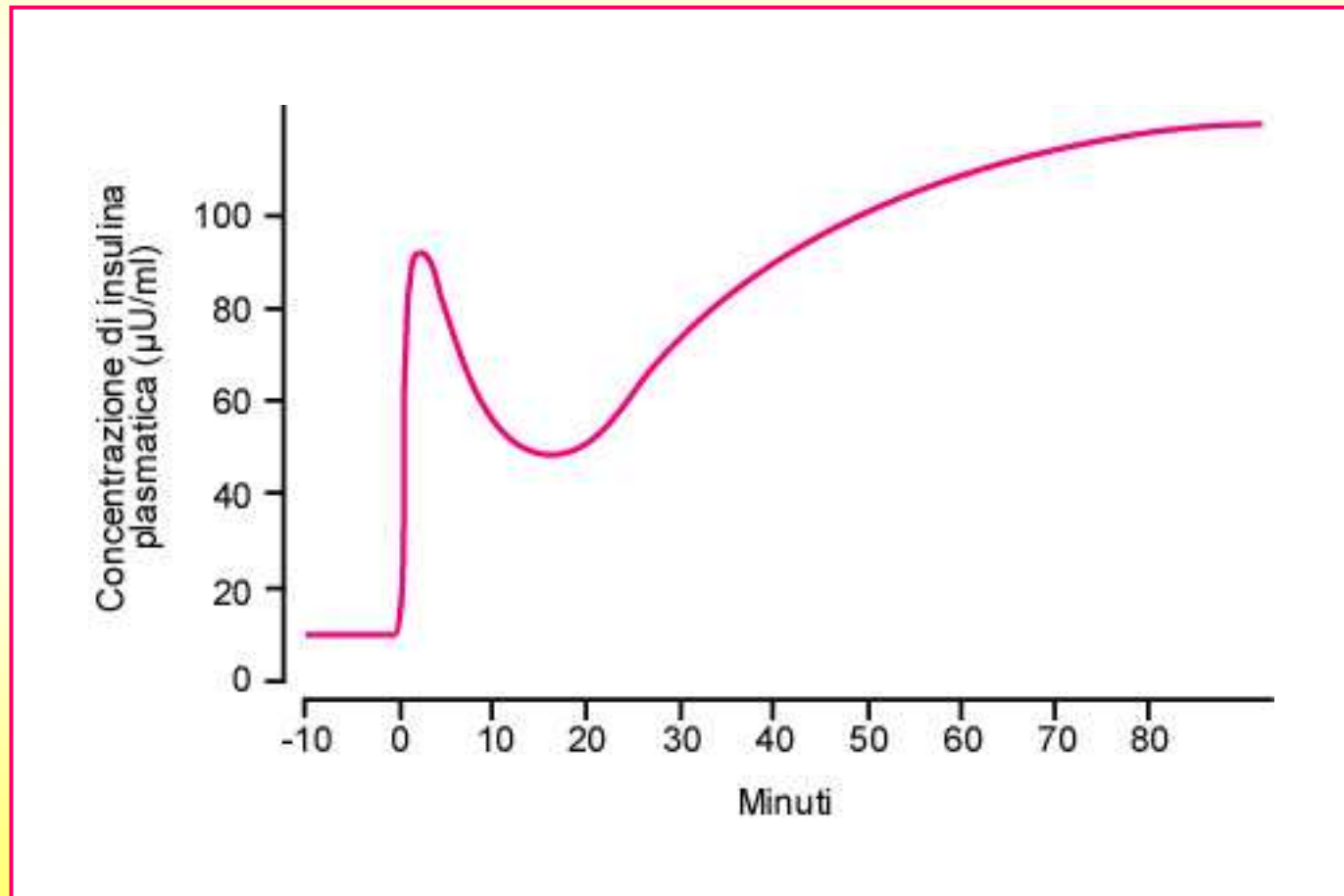


L'insulina influenza indirettamente il trasporto di glucosio nelle cellule epatiche

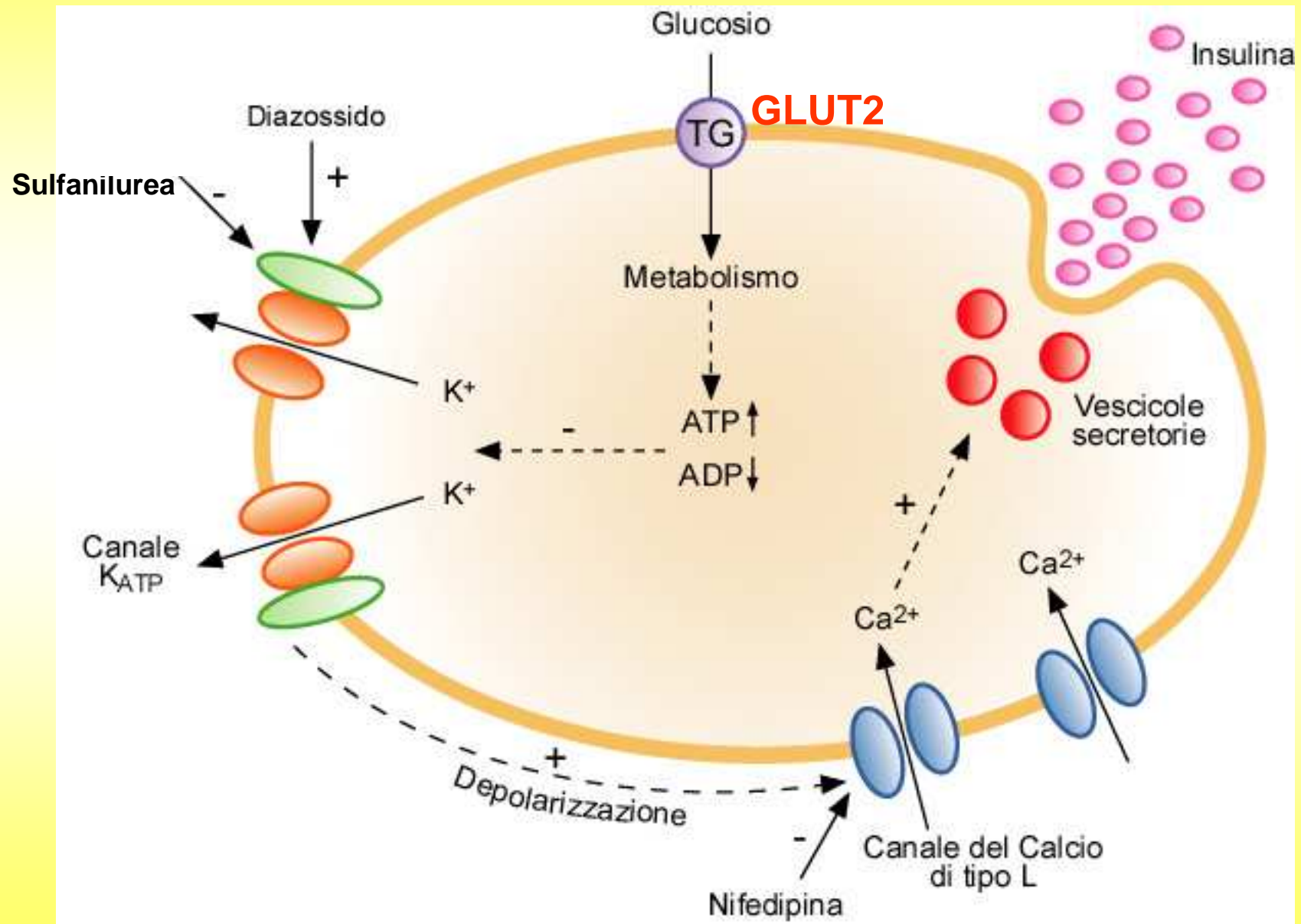
Trasportatori costantemente presenti sulla membrana dell'epatocita

In assenza di insulina il fegato, incapace di metabolizzare il glucosio circolante, attiva le vie della glicogenolisi e della gluconeogenesi, tipiche dello stato postassimilativo. Queste vie producono ulteriore glucosio da glicogeno, amminoacidi e glicerolo che viene immesso in circolo dal fegato aggravando l'iperglicemia.

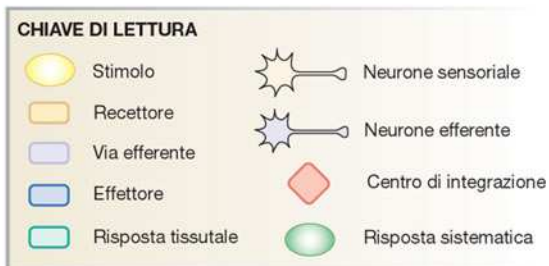
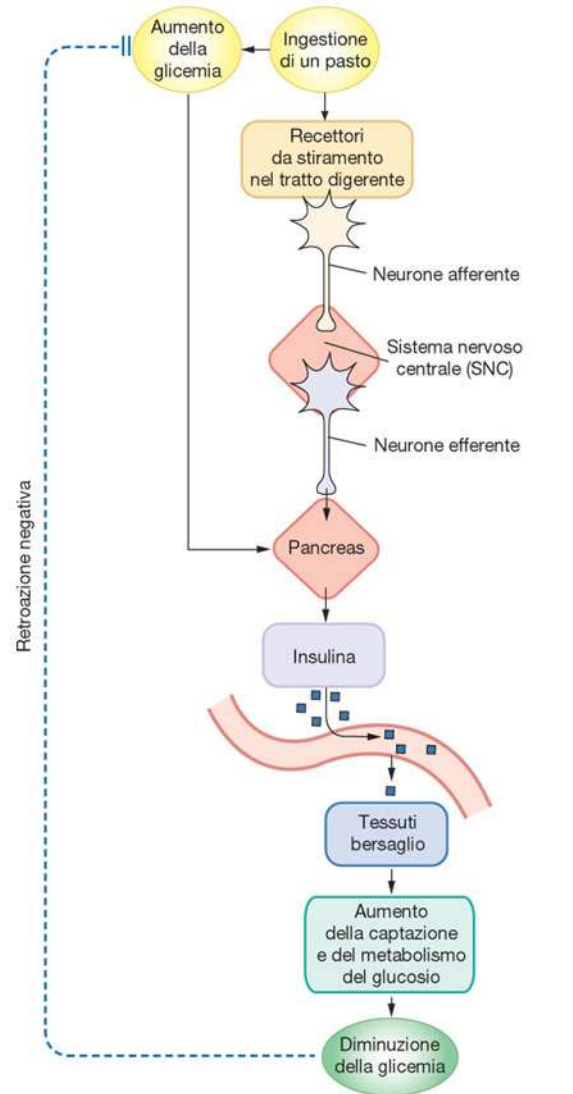
Aumento di concentrazione plasmatica di insulina dopo un improvviso aumento della glicemia sino a 2-3 volte i valori normali



Cellule β

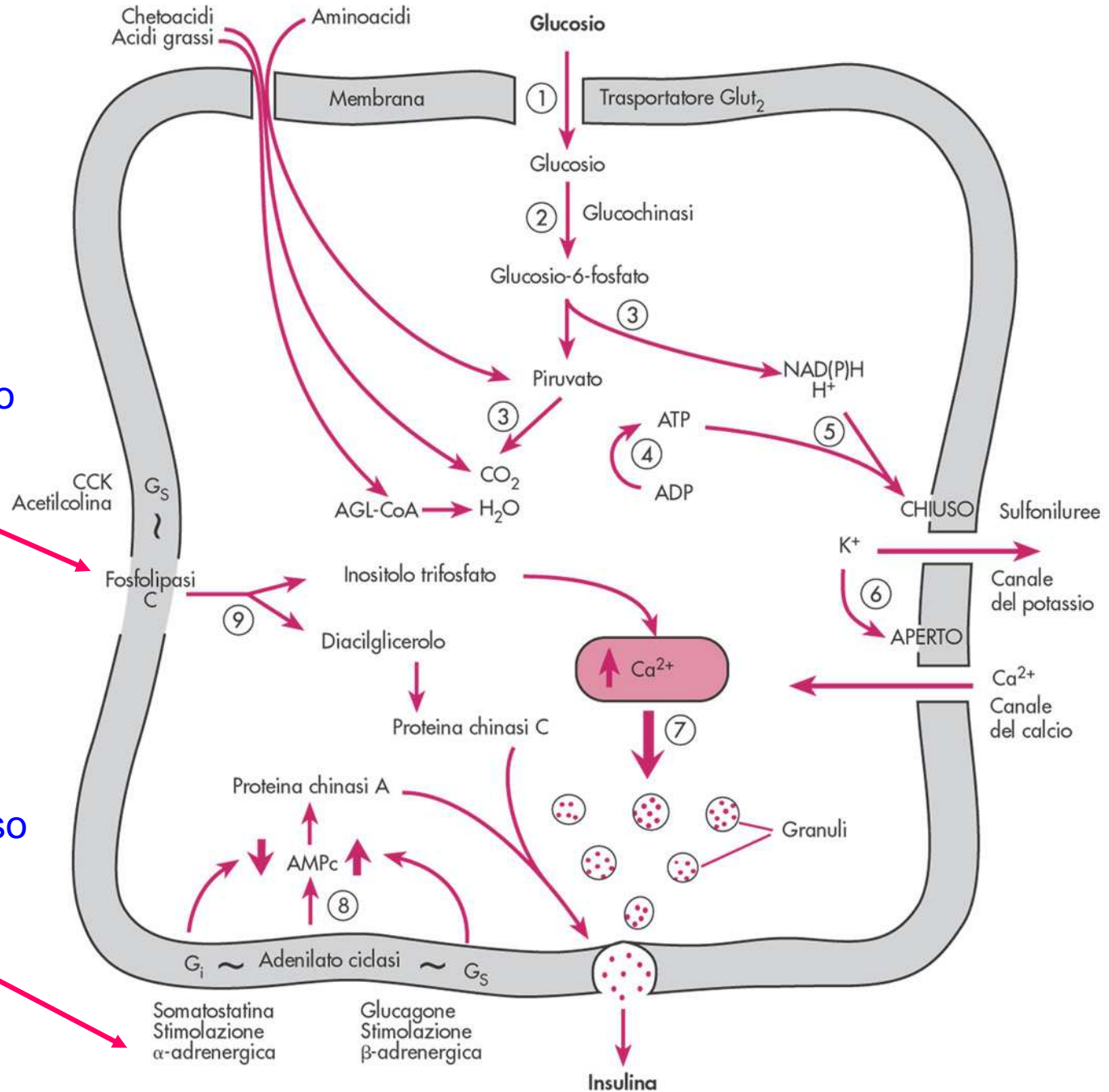


La secrezione di insulina può essere indotta anche da segnali provenienti dal sistema nervoso o da un ormone secreto dall'apparato digerente

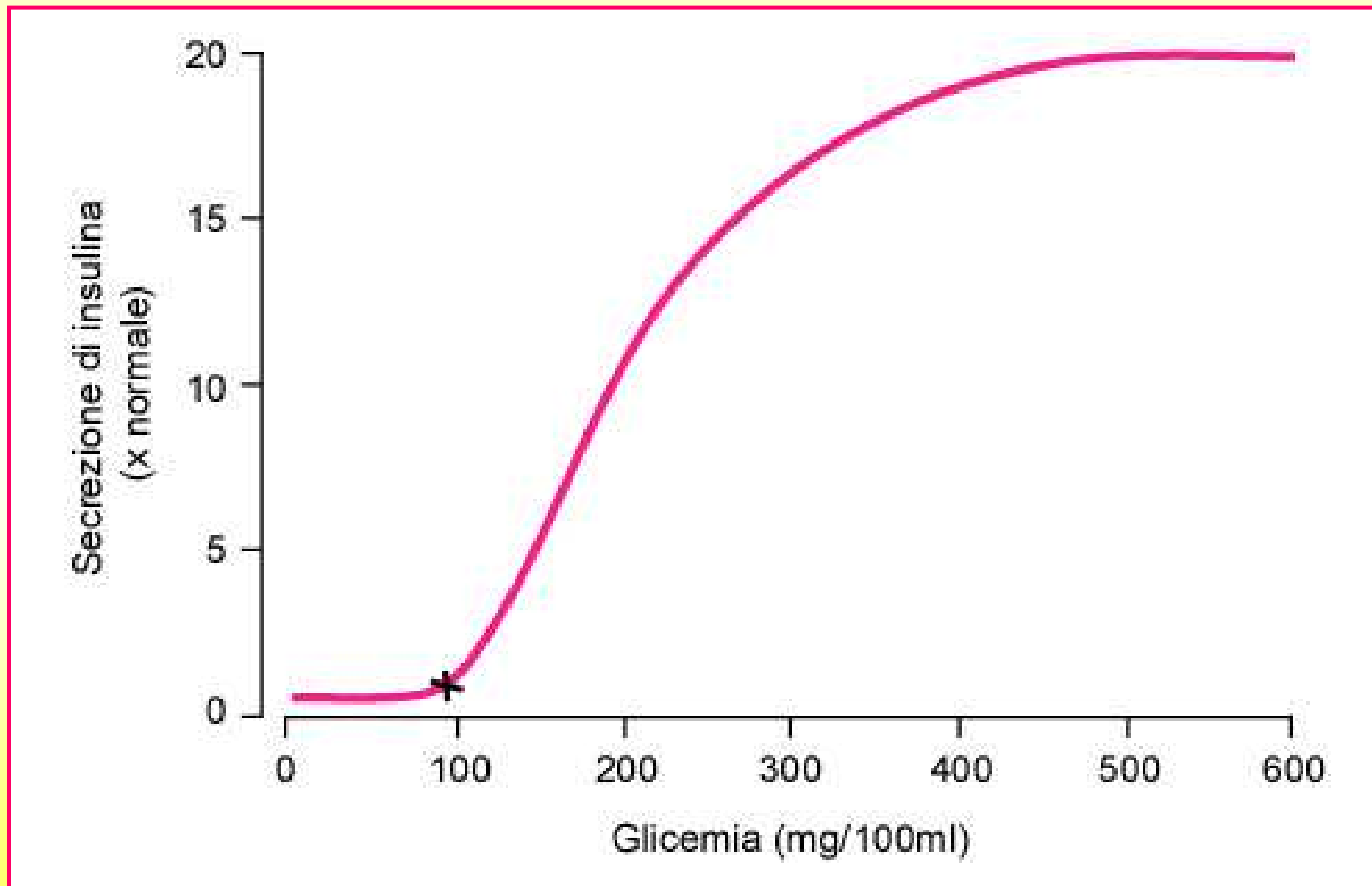


Sistema Nervoso Parasimpatico

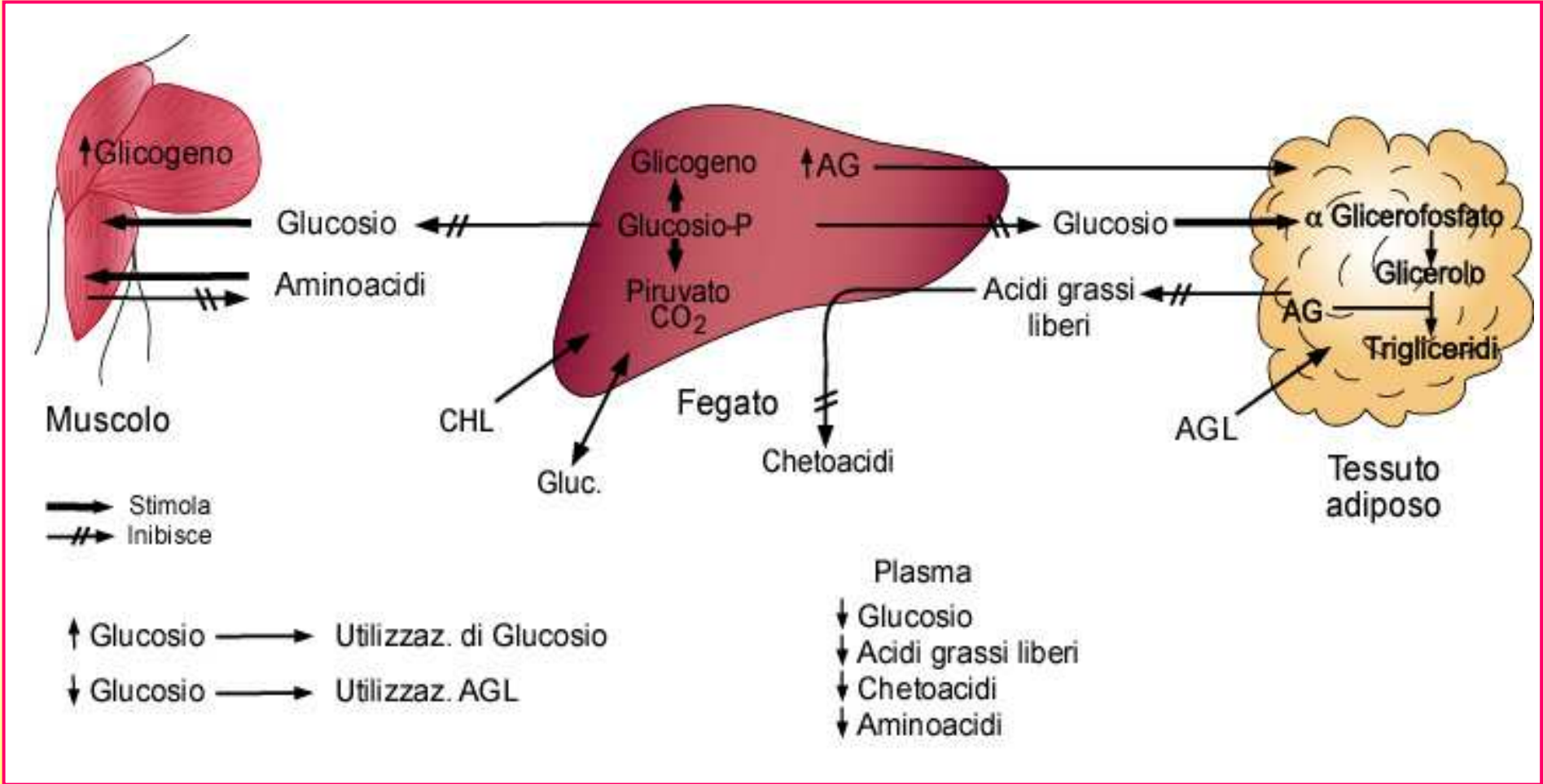
Sistema Nervoso Simpatico



Regolazione della secrezione di insulina



L'effetto dell'insulina sul flusso totale dei substrati energetici



La Famiglia dei trasportatori GLUT

GLUT1 (eritrociti ed altre cellule)

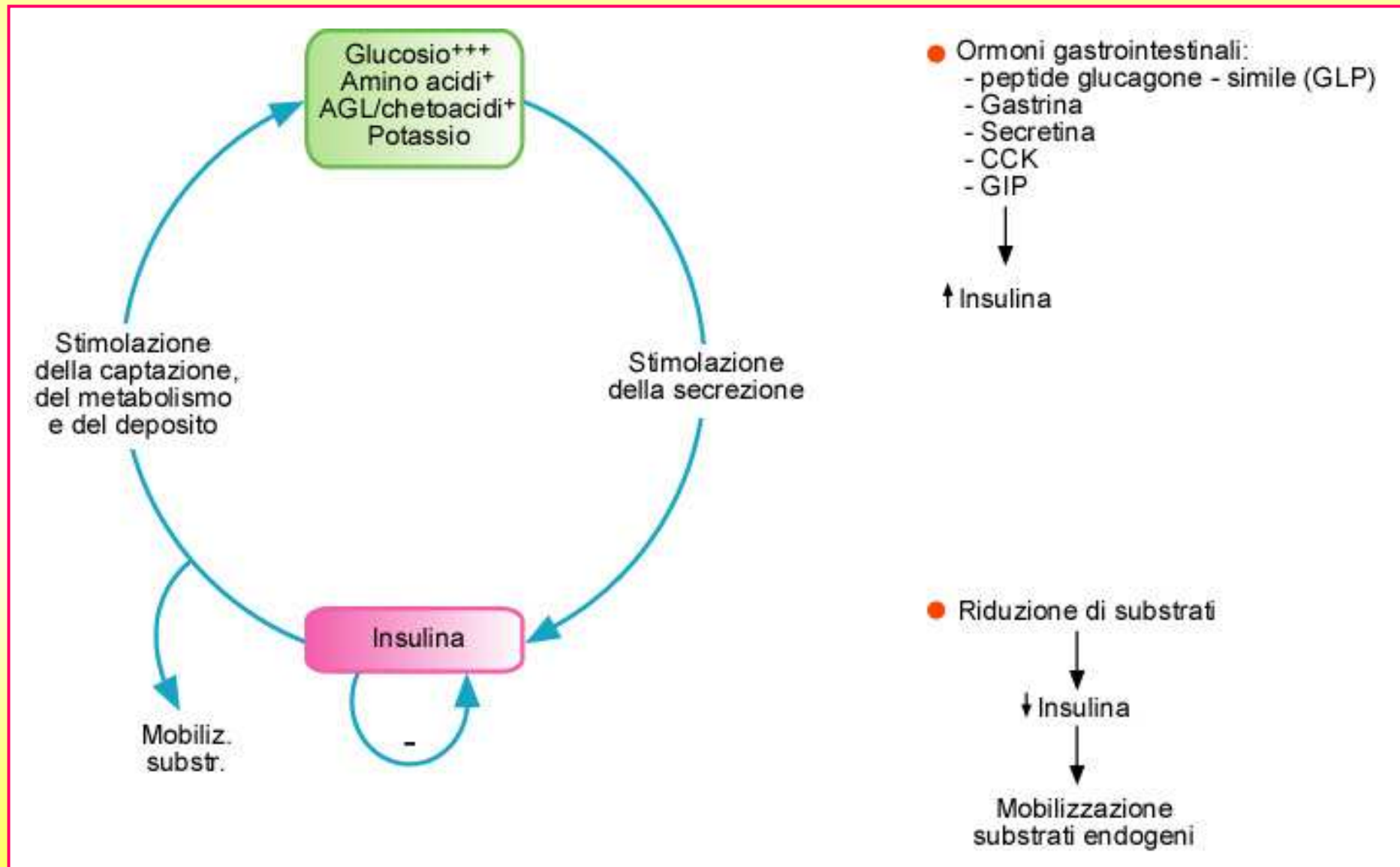
GLUT2 (epatociti, membrana basolaterale delle cellule epiteliali renali ed intestinali)

GLUT3 (neuroni)

GLUT4 (tessuto adiposo e muscolare - regolato dall'insulina)

GLUT5 (trasportatore del fruttosio: membrana apicale delle cellule epiteliali intestinali)

Meccanismo di regolazione a *feedback* tra insulina e principi nutritivi

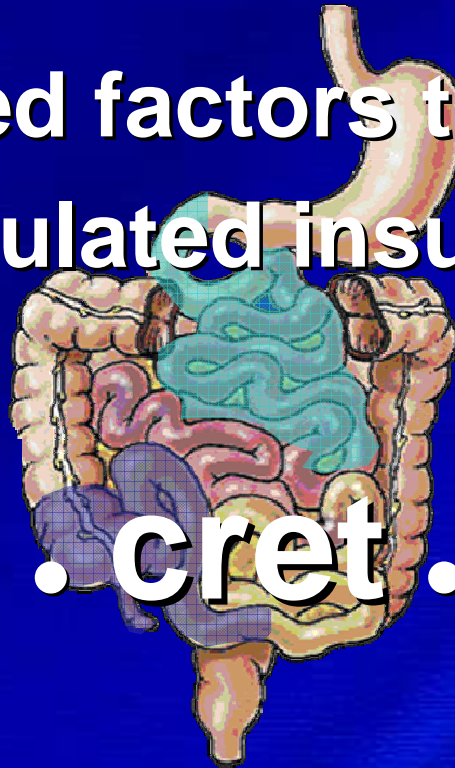


Definition of Incretins

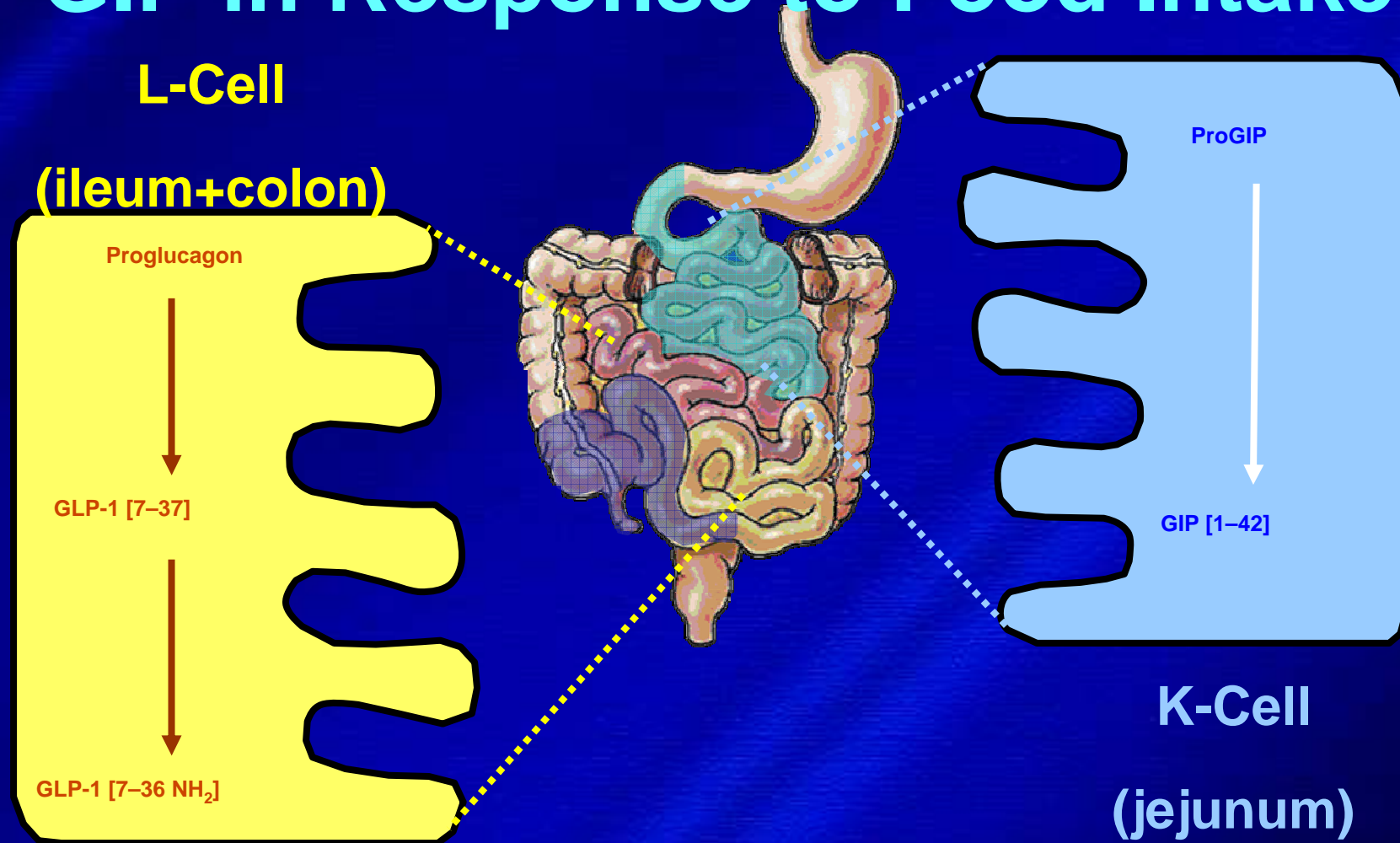
“Gut-derived factors that increase glucose-stimulated insulin secretion”

In . cret . in

Intestine secretion insulin



Synthesis and Secretion of GLP-1 and GIP in Response to Food Intake



GLP-1=glucagon-like peptide-1; GIP=glucose-dependent insulinotropic peptide

GLP-1 and GIP Are the Two Major Incretins

GLP-1

- Produced by L cells mainly located in the distal gut (ileum and colon)
- Stimulates glucose-dependent insulin release

Other effects

- Suppresses hepatic glucose output by inhibiting glucagon secretion in a glucose-dependent manner
- Inhibition of gastric emptying; reduction of food intake and body weight
- Enhances beta-cell proliferation and survival in animal models and isolated human islets

GIP

- Produced by K cells in the proximal gut (duodenum)
- Stimulates glucose-dependent insulin release

- Minimal effects on gastric emptying; no significant effects on satiety or body weight
- Potentially enhances beta-cell proliferation and survival in islet cell lines

GLP-1=glucagon-like peptide-1; GIP=glucose-dependent insulinotropic polypeptide.

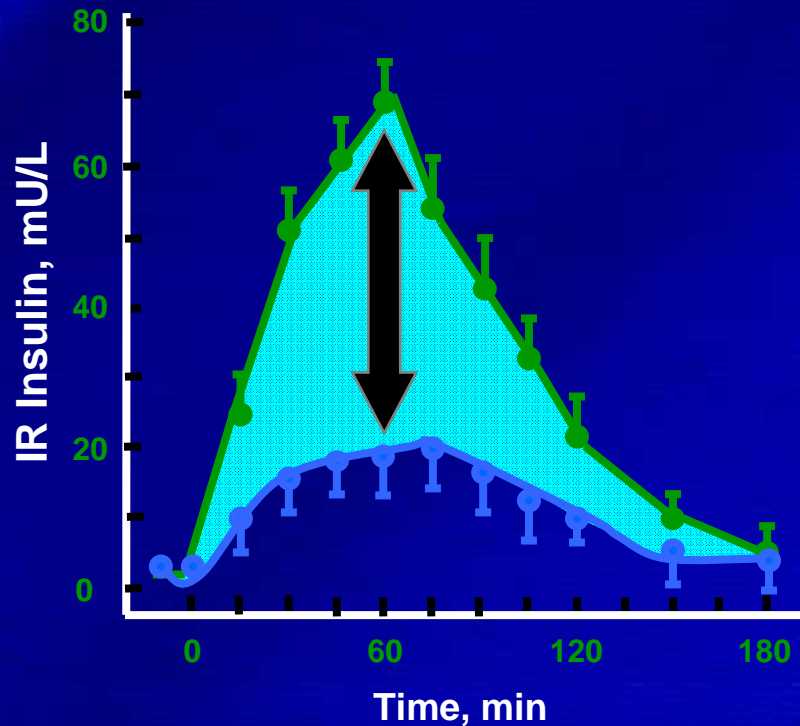
Drucker DJ. *Diabetes Care*. 2003;26:2929–2940; Ahrén B. *Curr Diab Rep*. 2003;3:365–372; Drucker DJ. *Gastroenterology*. 2002;122:531–544; Farilla L et al. *Endocrinology*. 2003;144:5149–5158; Trümper A et al. *Mol Endocrinol*. 2001;15:1559–1570; Trümper A et al. *J Endocrinol*. 2002;174:233–246; Wideman RD et al. *Horm Metab Res*. 2004;36:782–786.

The Incretin Effect is Diminished in Subjects with Type 2 Diabetes

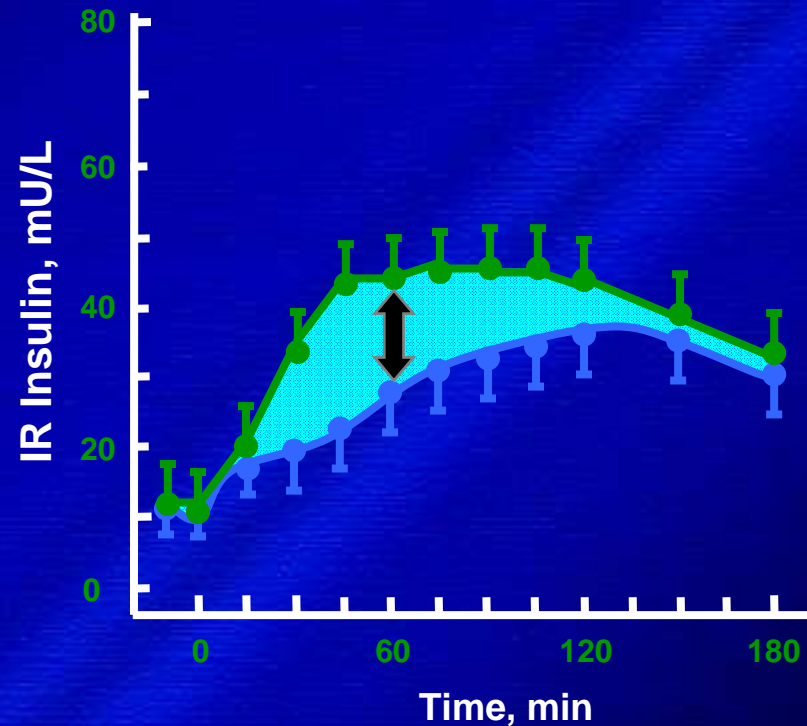
Control Subjects
(n=8)

Subjects With Type 2 Diabetes
(n=14)

Normal Incretin Effect

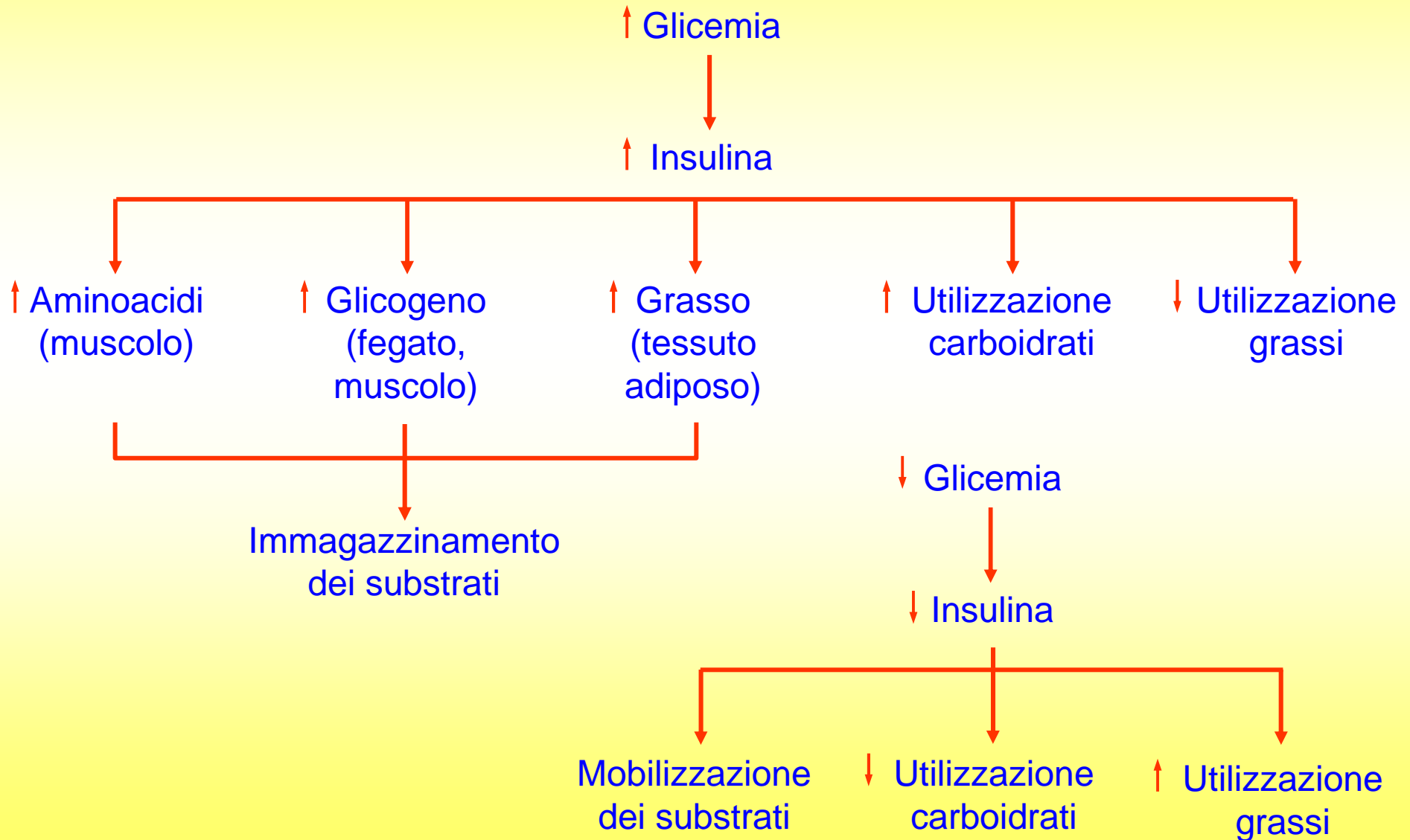


Diminished Incretin Effect

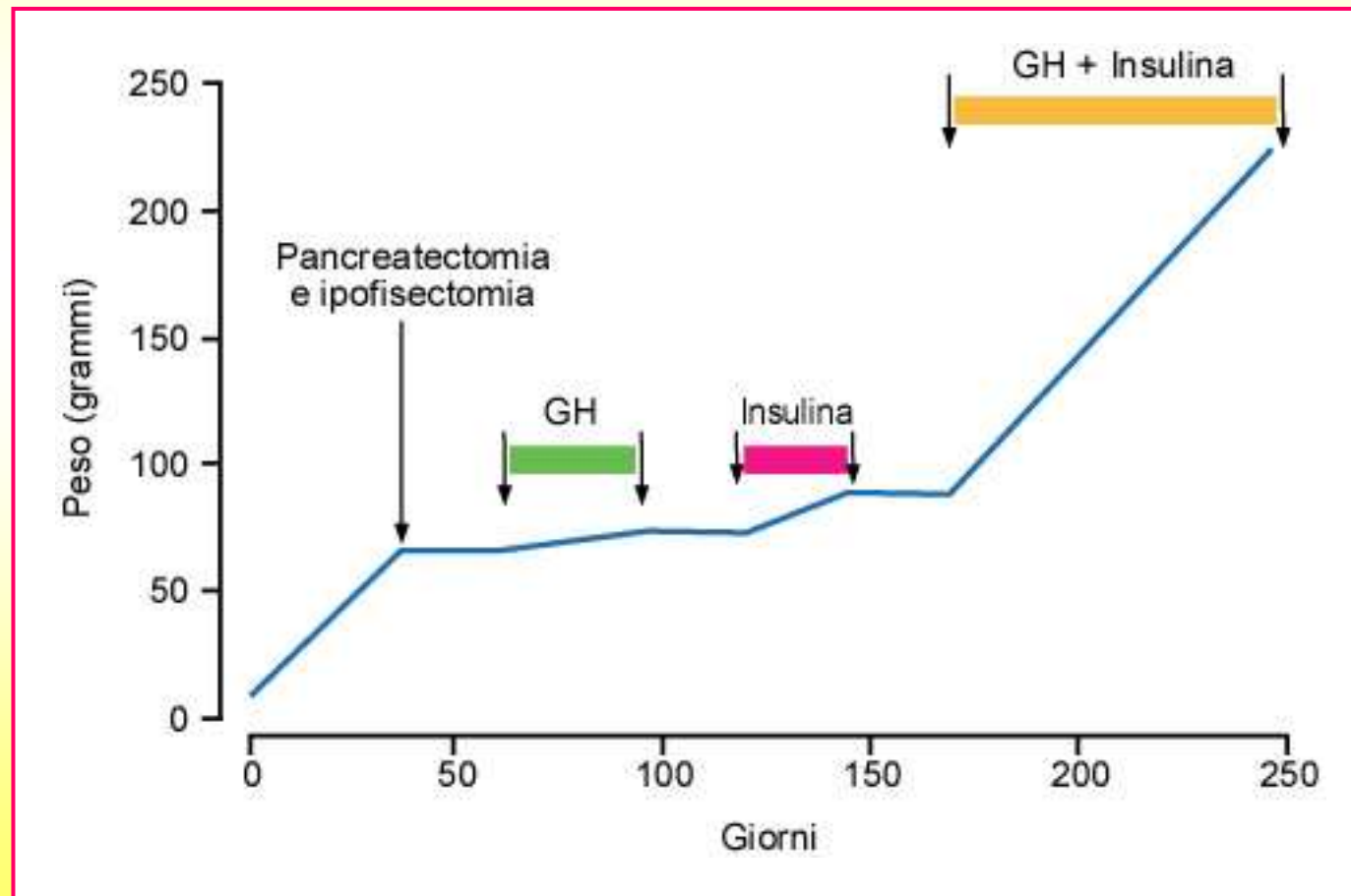


●—● Oral glucose load ●—● Intravenous (IV) glucose infusion

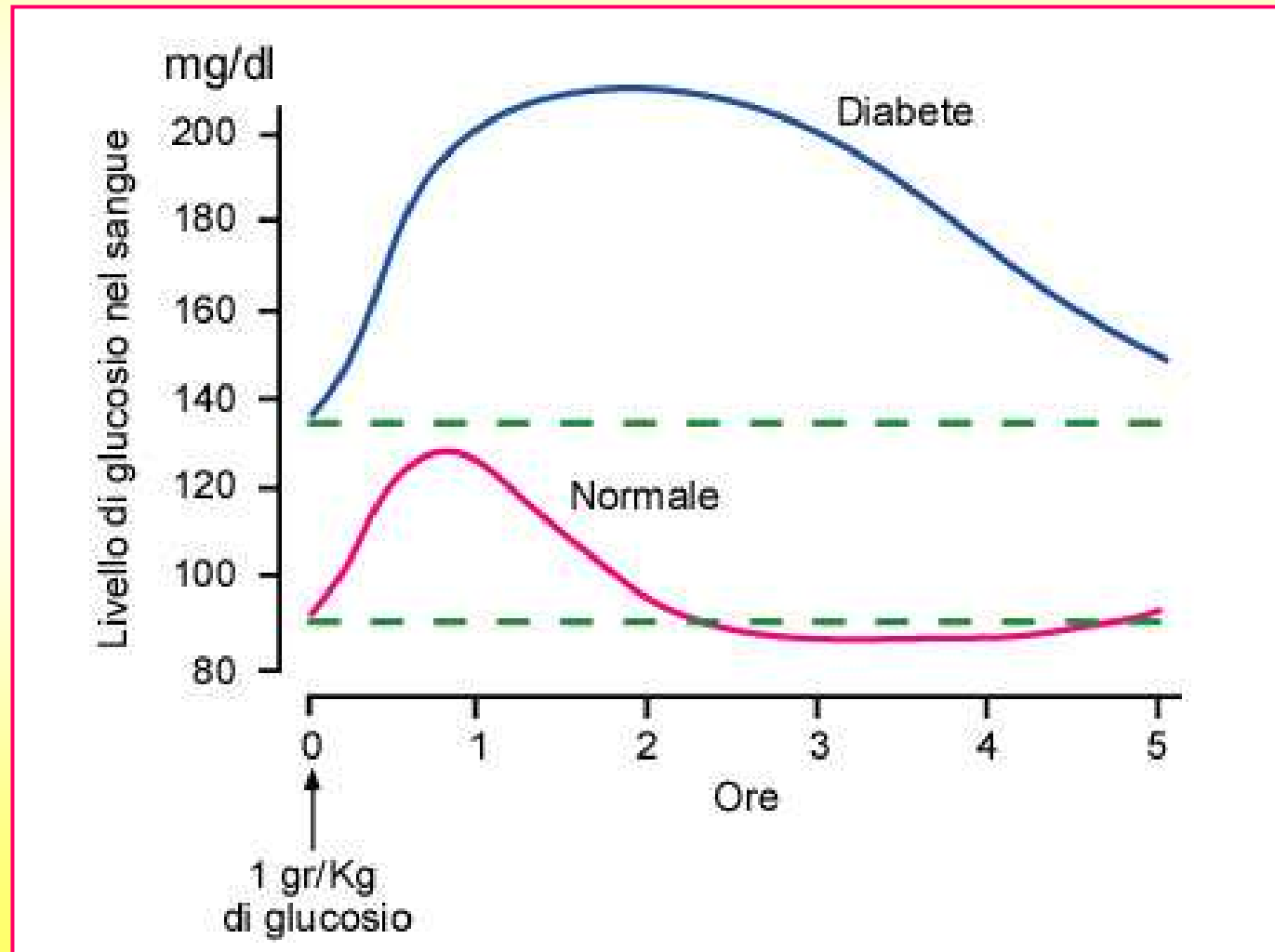
L'insulina determina, momento per momento, quale tipo di substrato deve essere utilizzato come fonte di energia per le cellule: meccanismo di commutazione



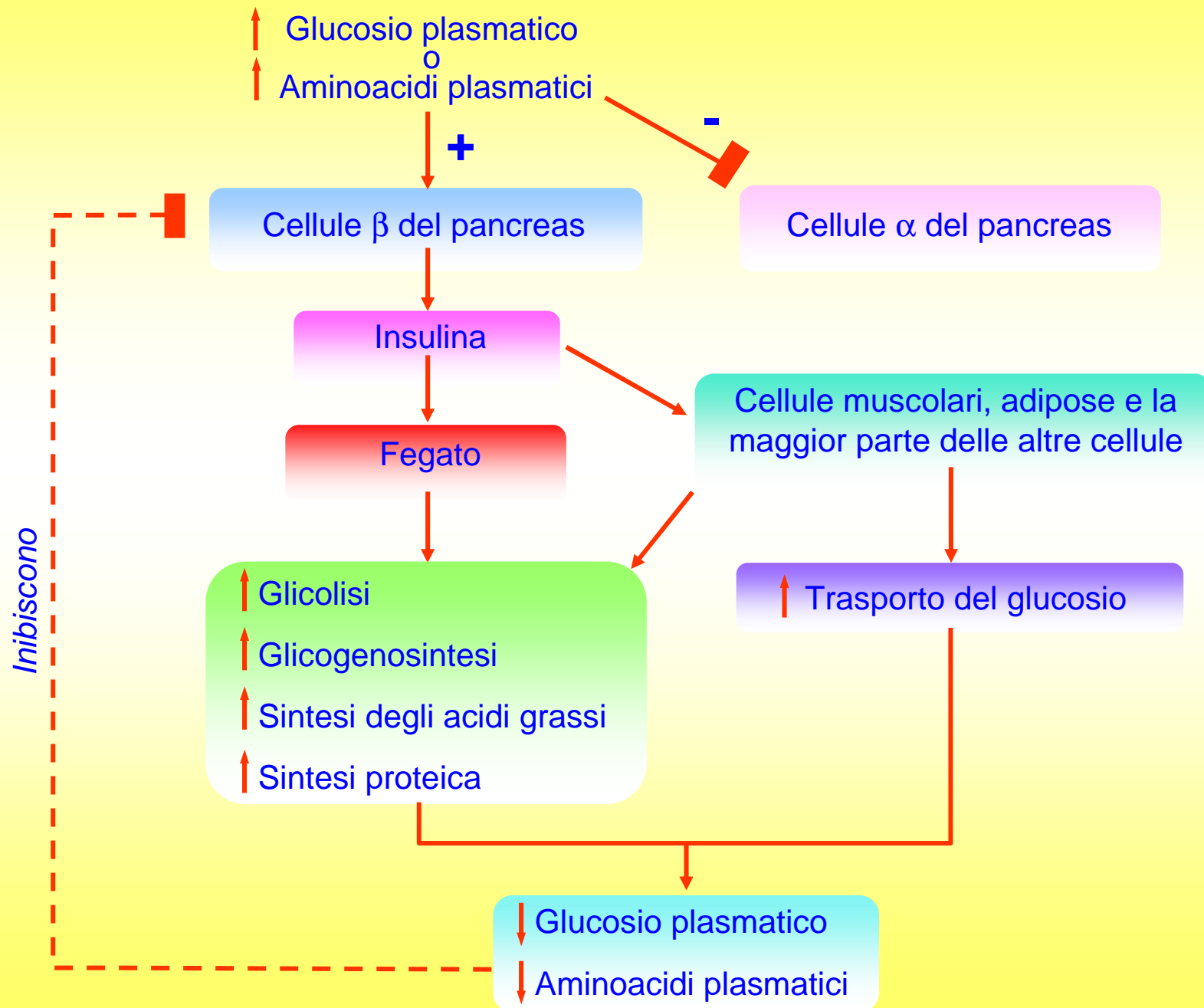
Effects of growth hormone, insulin and growth hormone plus insulin



Curve di tolleranza al glucosio in una persona normale e in un paziente diabetico

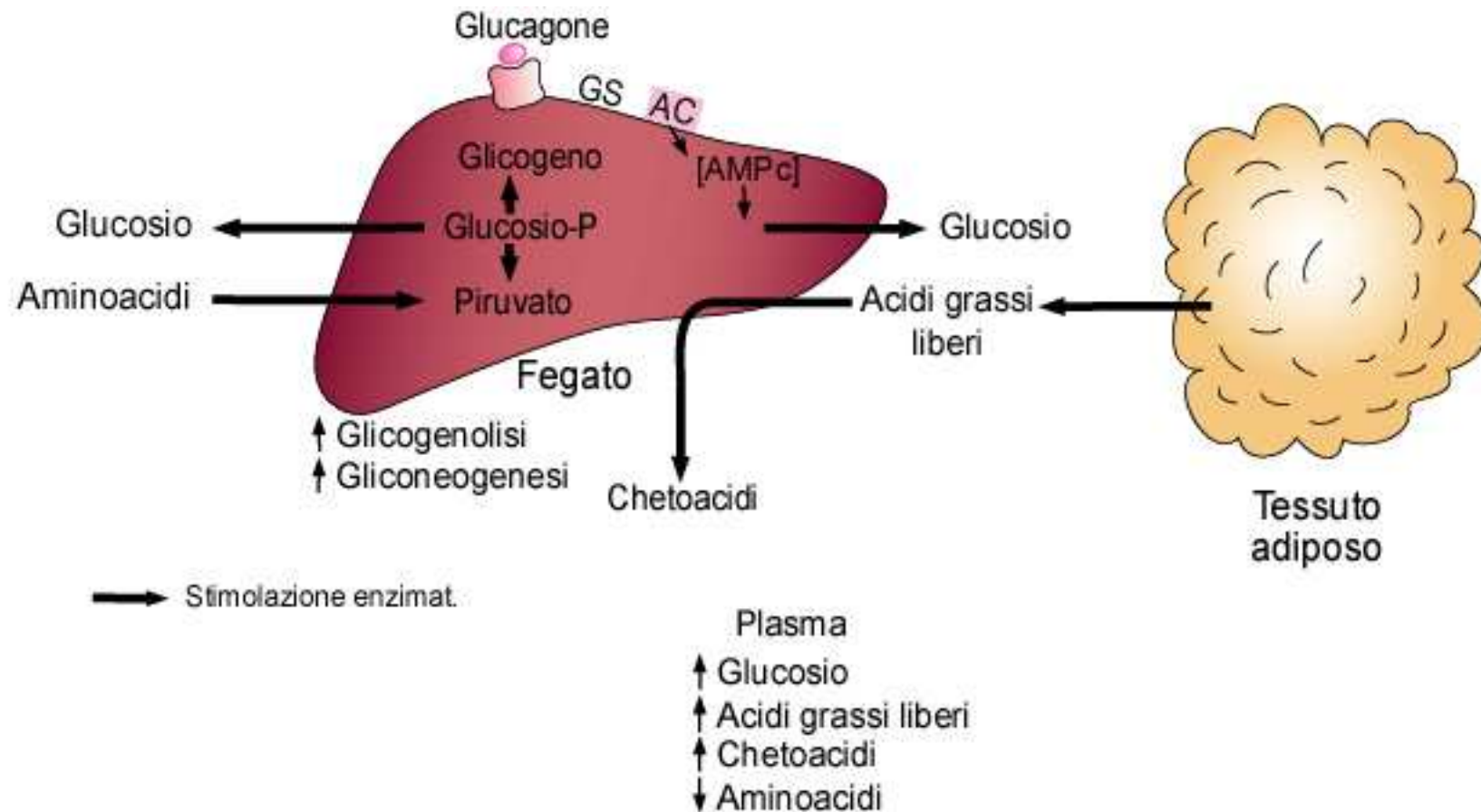


Metabolismo in condizioni di sazietà

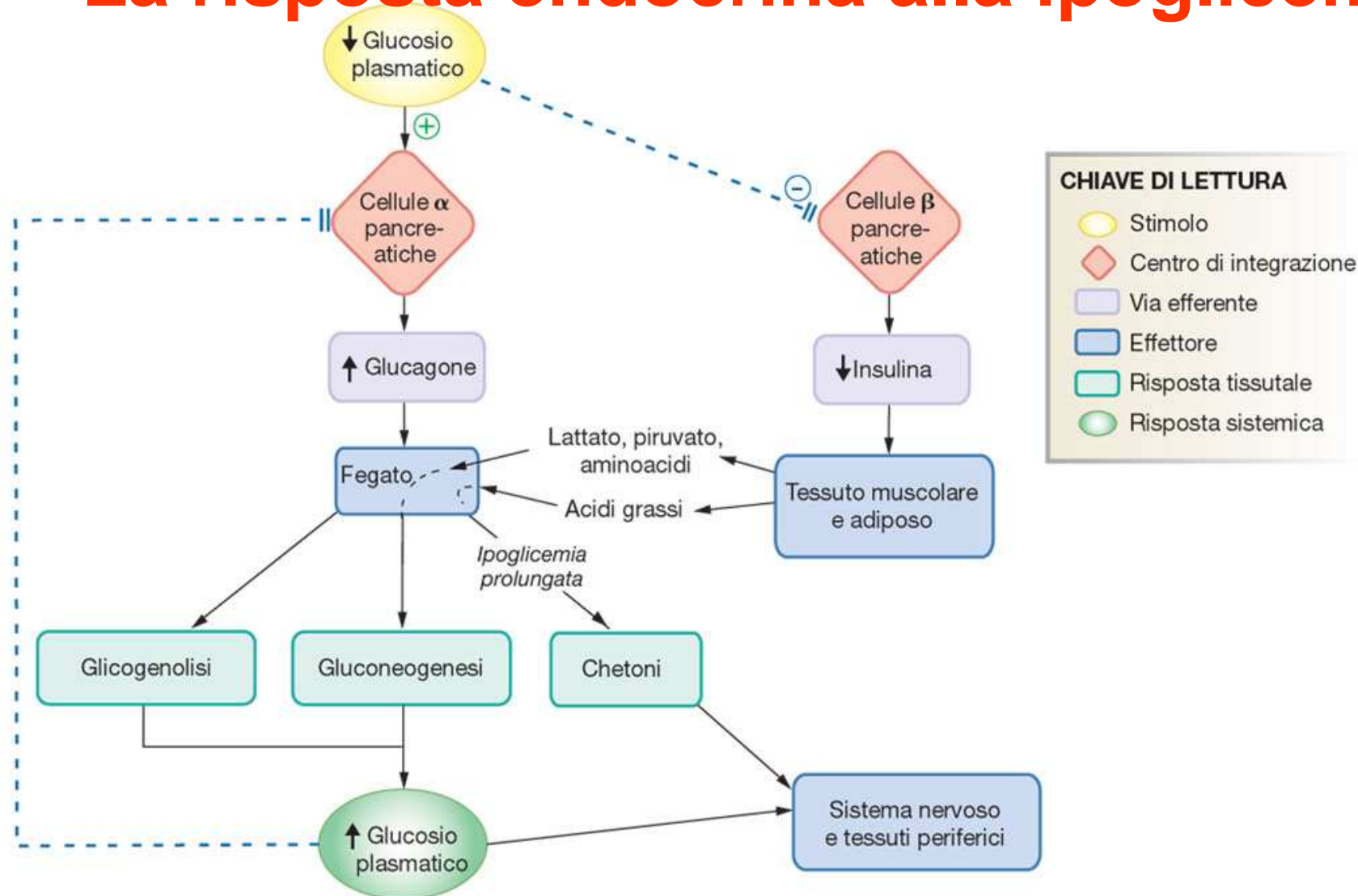


II Glucagone

L'effetto del glucagone sul flusso totale dei substrati energetici

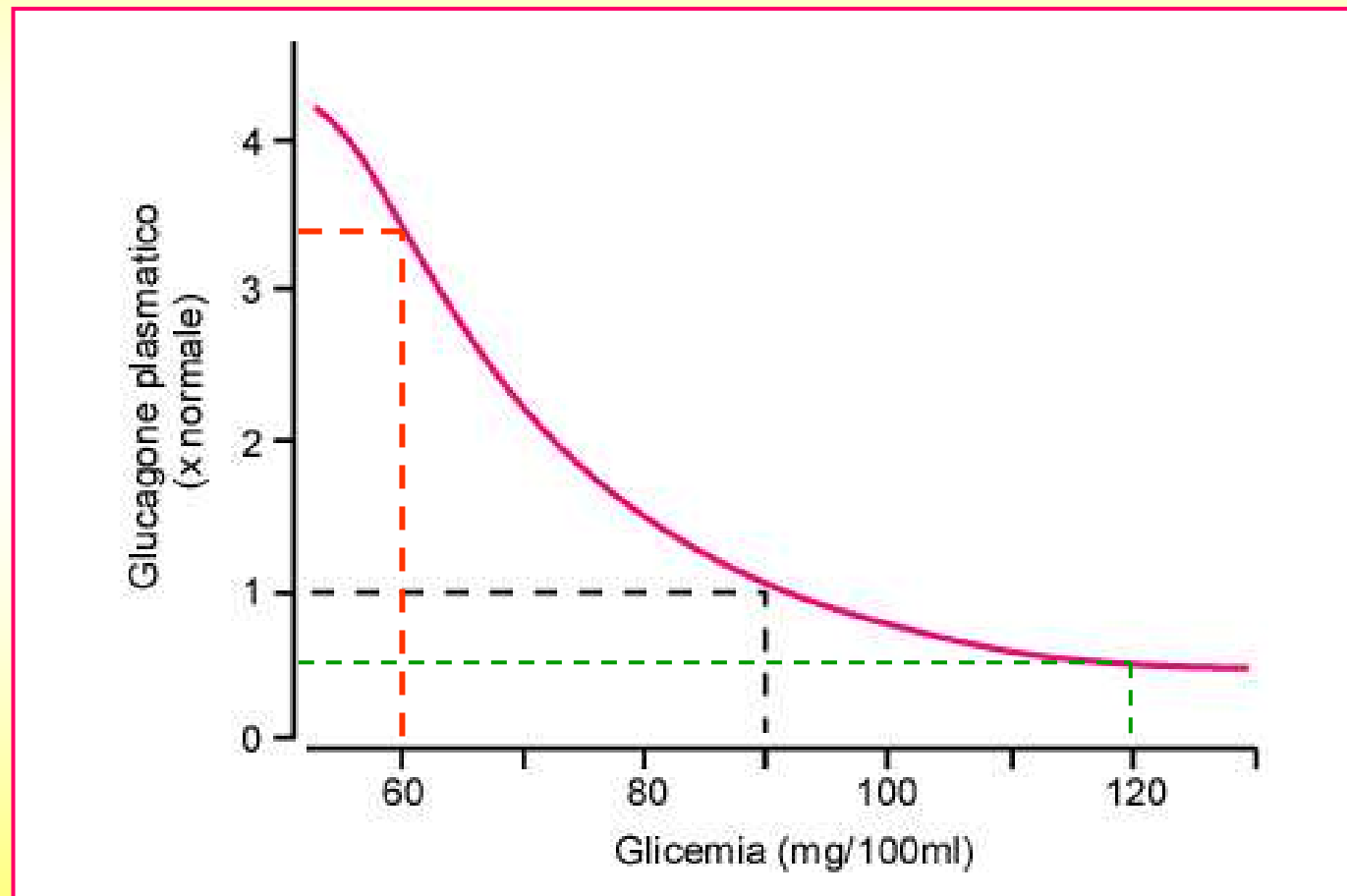


La risposta endocrina alla ipoglicemia



Le cellule α necessitano di insulina per l'assorbimento di glucosio. Di conseguenza nel diabete le cellule α non captano glucosio e secernono glucagone che promuovendo la glicogenolisi e la gluconeogenesi contribuisce alla iperglicemia.

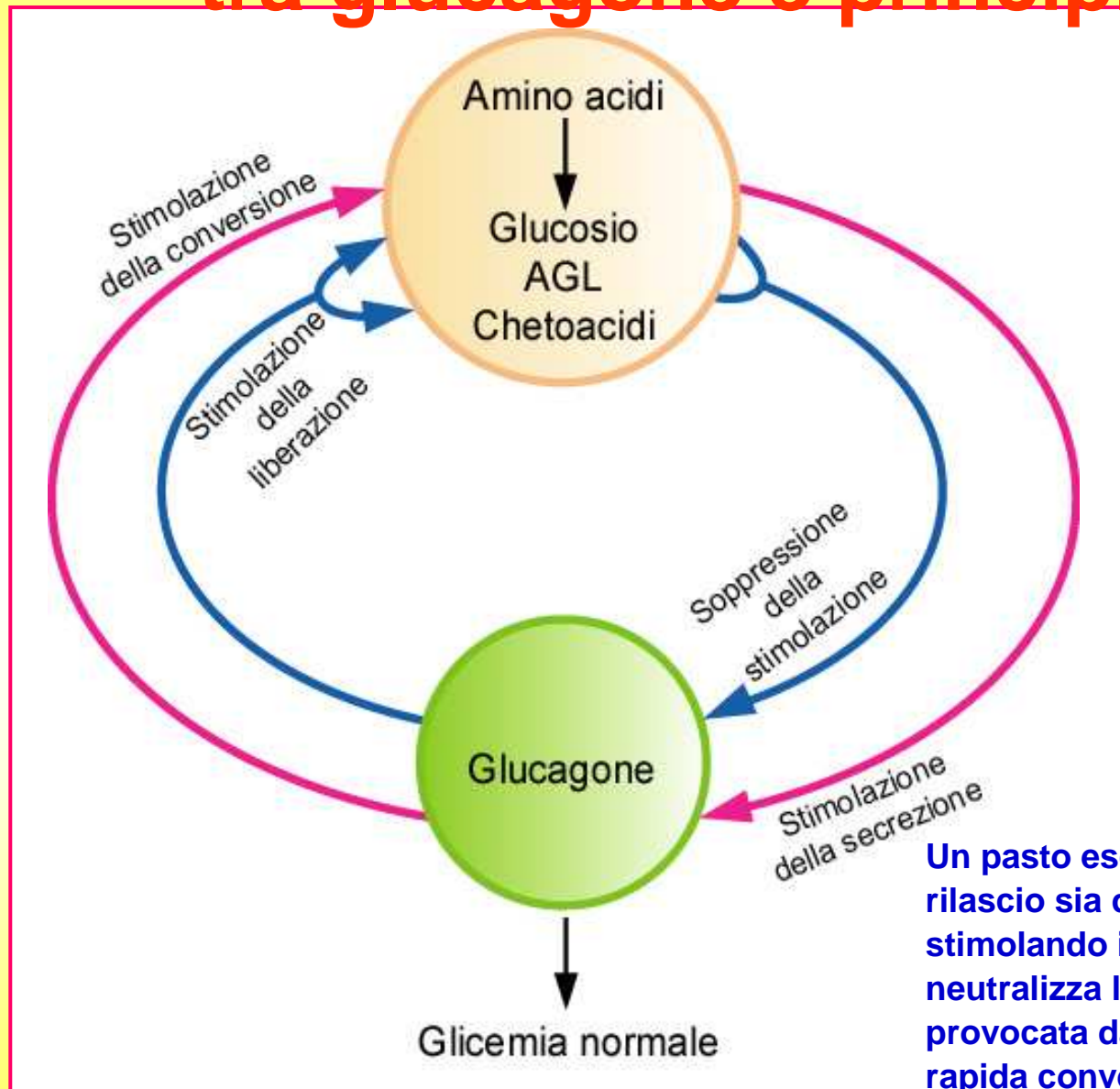
Concentrazione plasmatica di glucagone a differenti livelli glicemici: meccanismo a *feedback*



L'esercizio fisico intenso stimola la secrezione di glucagone sino a 4-

- 5 volte: prevenire una diminuzione della glicemia? Contrastare l'aumento della concentrazione ematica di aminoacidi?

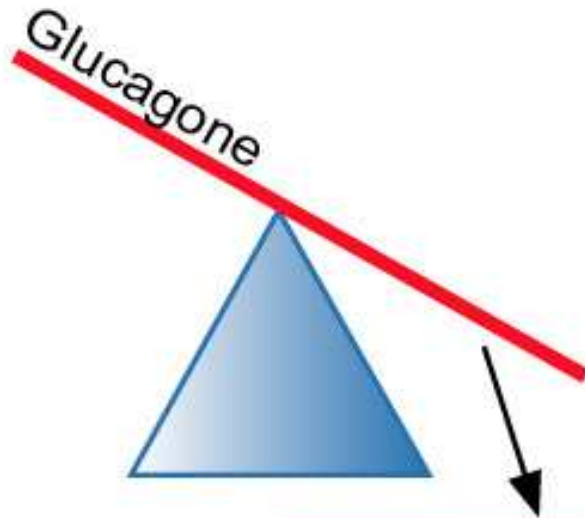
Meccanismo di regolazione a *Feedback* tra glucagone e principi nutritivi



Un pasto esclusivamente proteico stimola il rilascio sia di insulina che di glucagone il quale, stimolando il rilascio di glucosio epatico, neutralizza l'ipoglicemia che altrimenti sarebbe provocata dall'insulina. Inoltre, promuove una rapida conversione degli aminoacidi in glucosio rendendo disponibili maggiori quantità di glucosio per i tessuti.

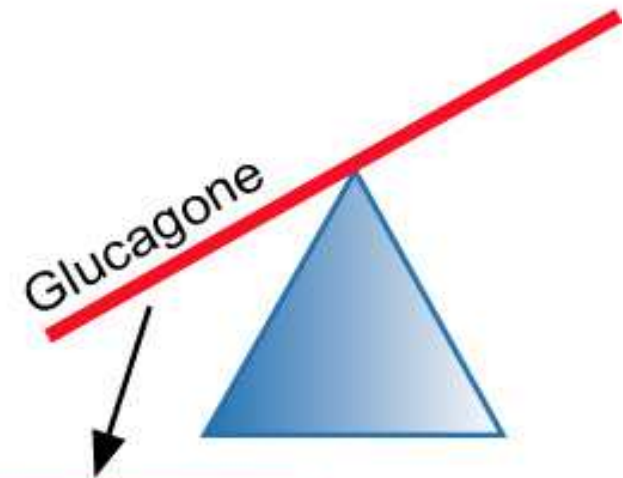
Il metabolismo è controllato dall'insulina e dal glucagone

A Condizione di sazietà:
domina l'insulina



↑ Ossidazione di glucosio
↑ Sintesi di glicogeno
↑ Sintesi di lipidi
↑ Sintesi proteica

B Condizione di digiuno:
domina il glucagone

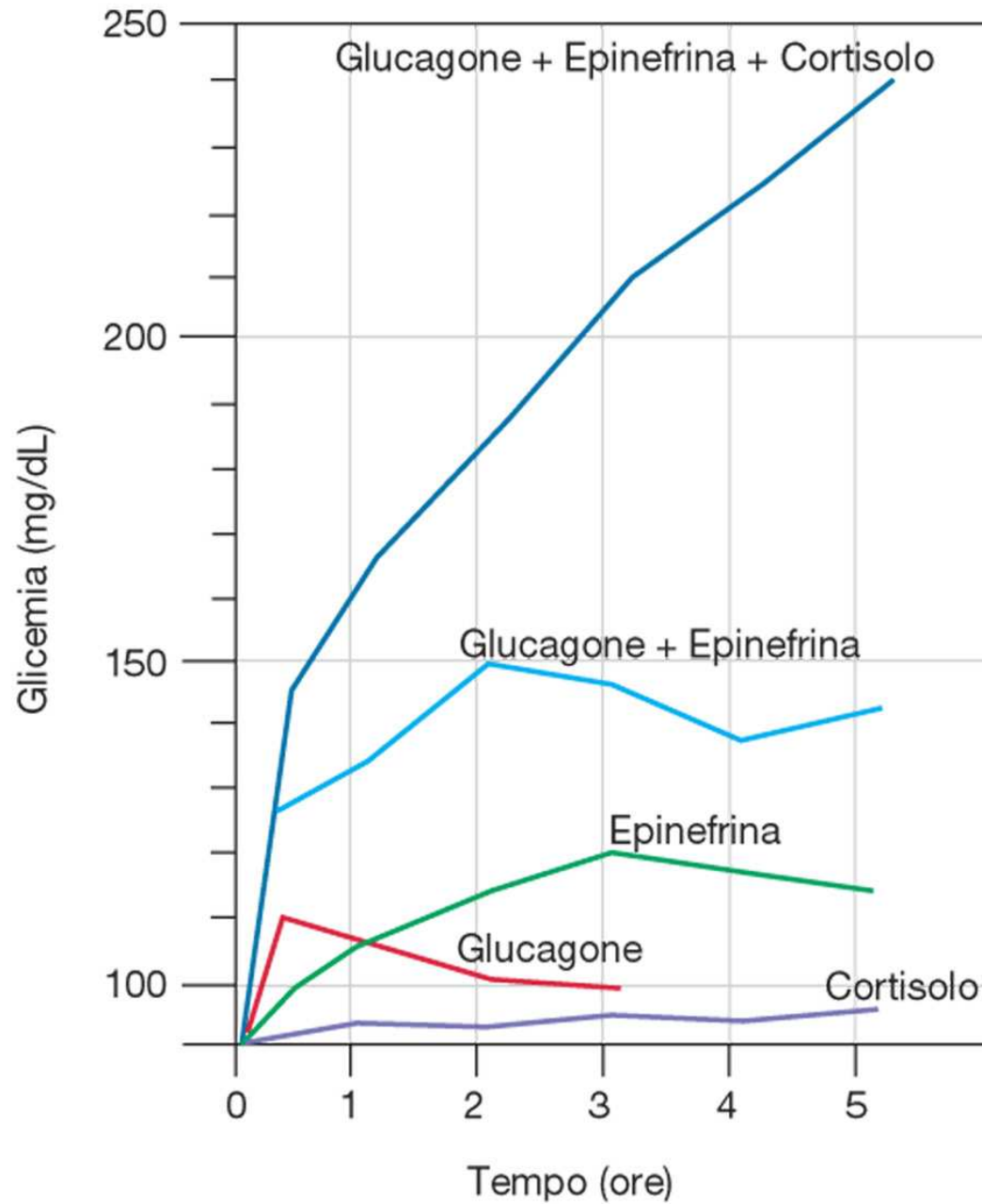


↑ Glicogenolisi
↑ Gluconeogenesi
↑ Chetogenesi

In assenza di cortisolo, tuttavia, il glucagone non è in grado di contrastare efficacemente l'ipoglicemia: affinché il glucagone svolga il suo ruolo deve essere quindi presente il cortisolo.

In assenza di cortisolo, tuttavia, il glucagone non è in grado di contrastare efficacemente l'ipoglicemia: affinché il glucagone svolga il suo ruolo deve essere quindi presente il cortisolo.

Effetto sinergico della infusione di vari ormoni sulla glicemia

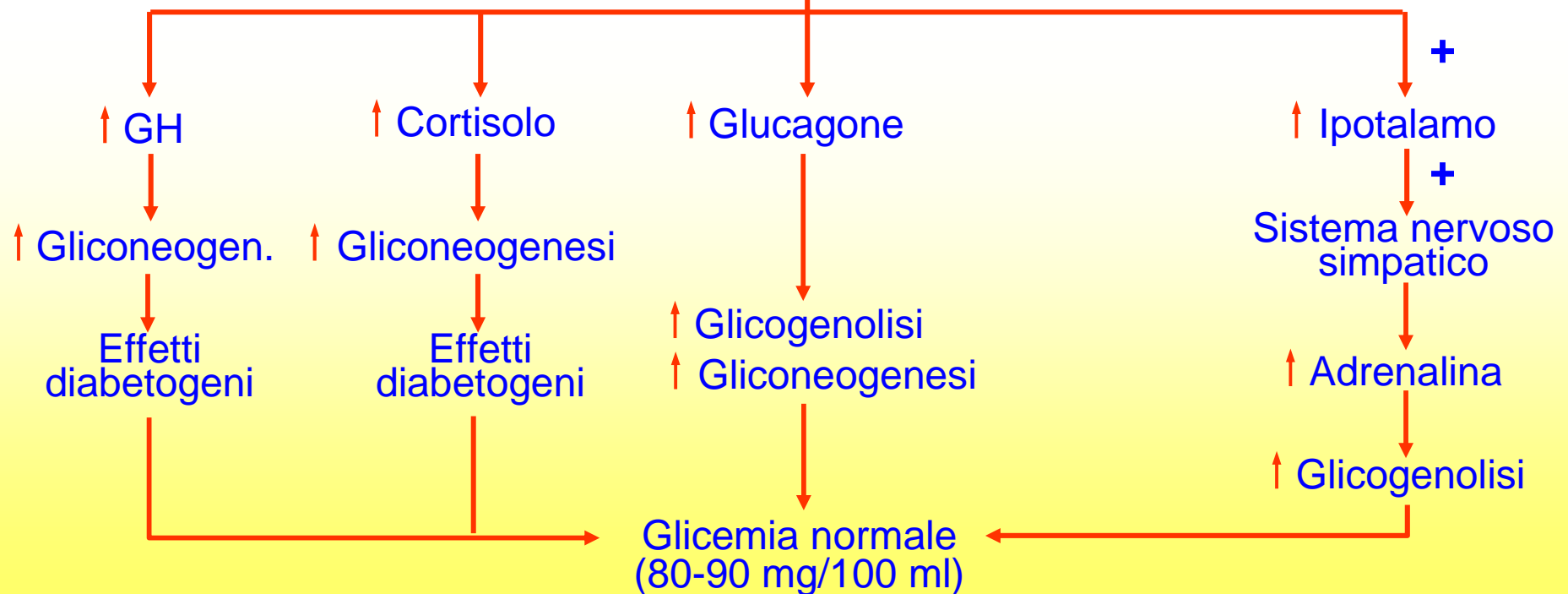


Controllo integrato della glicemia: il fegato come sistema tampone della glicemia

↑ Glicemia postprandiale

Il 60-70% del glucosio è immagazzinato nel fegato e trasformato in glicogeno epatico. In tal modo, il fegato riduce l'ampiezza delle variazioni della glicemia

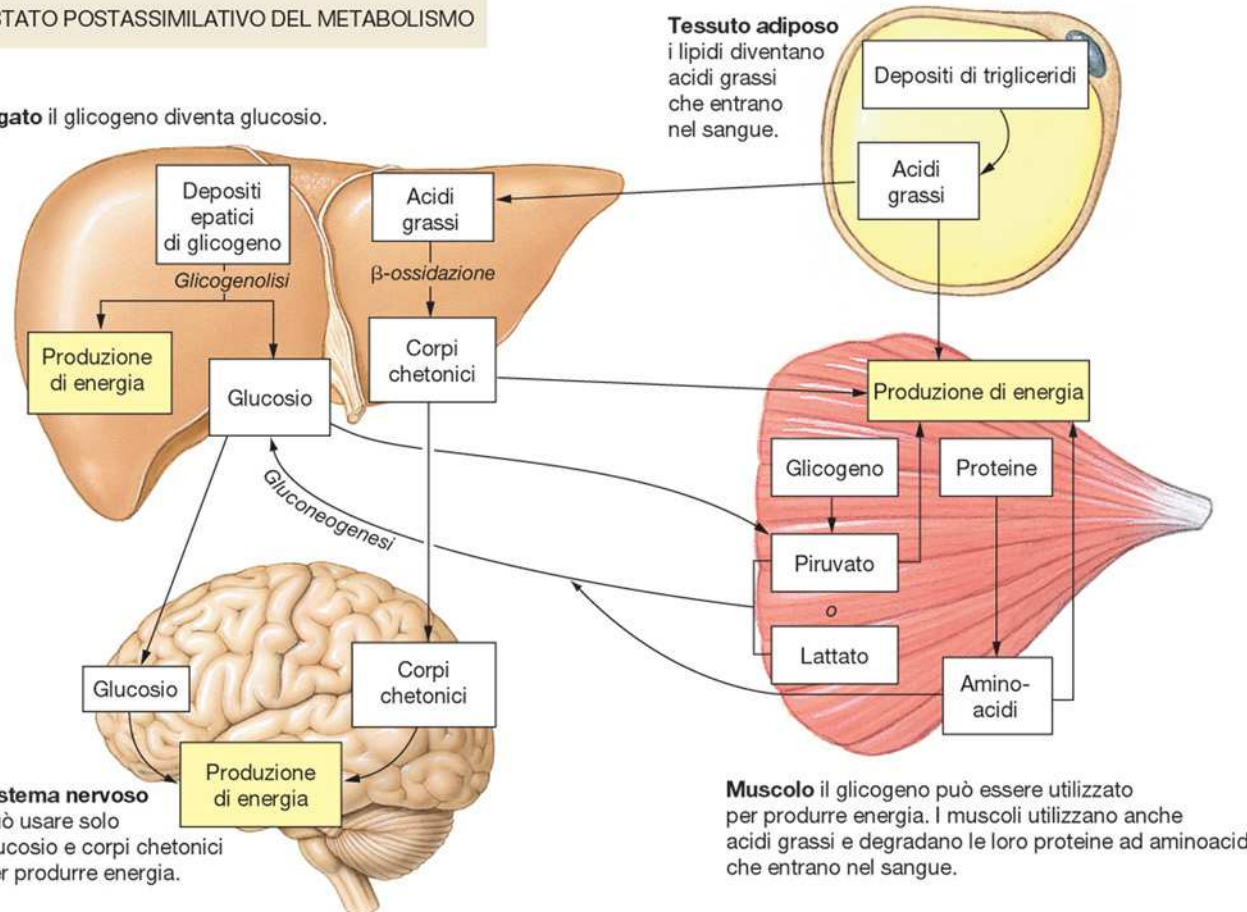
↓ Glicemia



L'obiettivo del metabolismo durante lo stato post-assimilativo è quello di mantenere una concentrazione plasmatica di glucosio adeguata per il sistema nervoso centrale

STATO POSTASSIMILATIVO DEL METABOLISMO

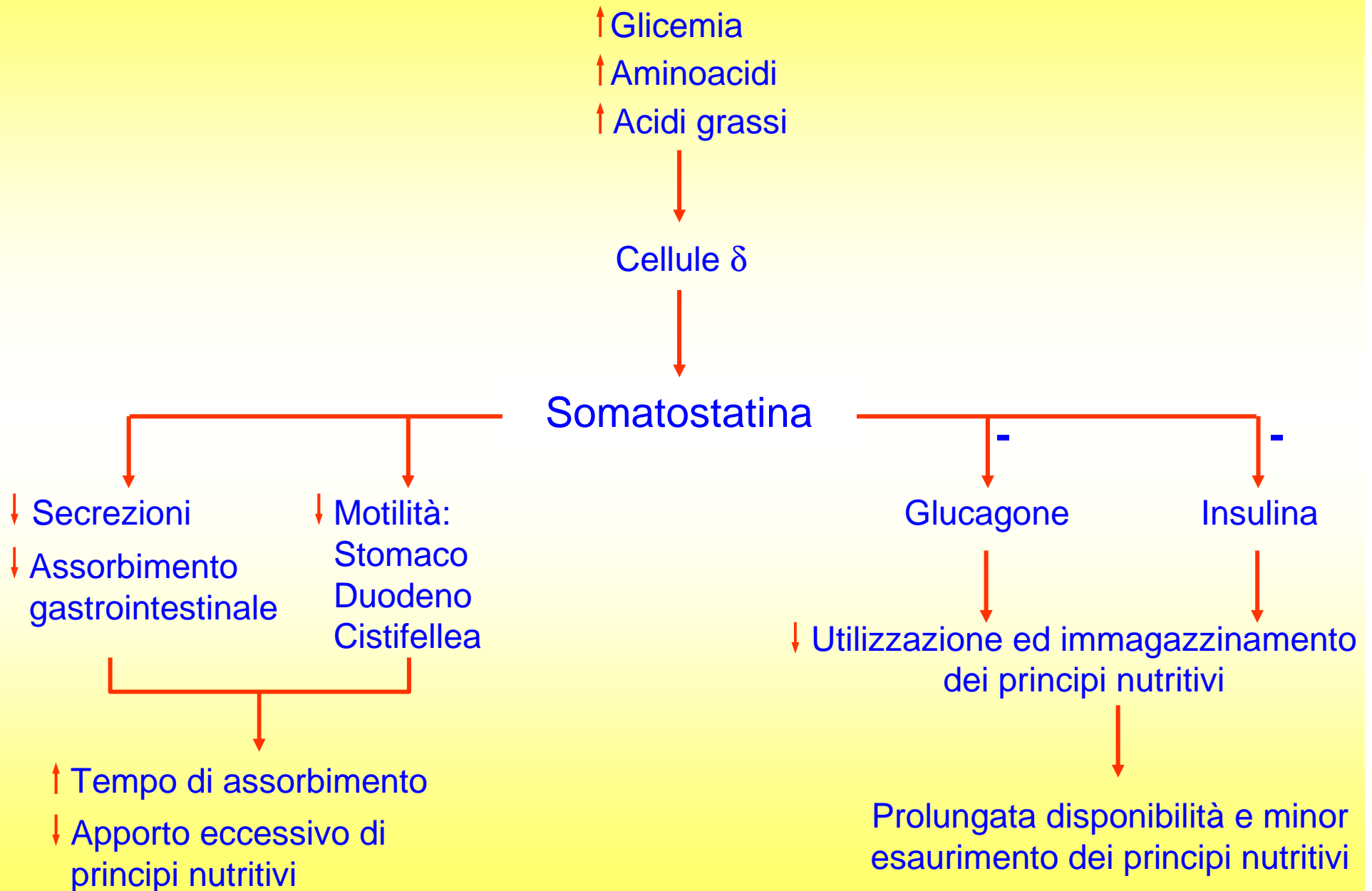
Fegato il glicogeno diventa glucosio.

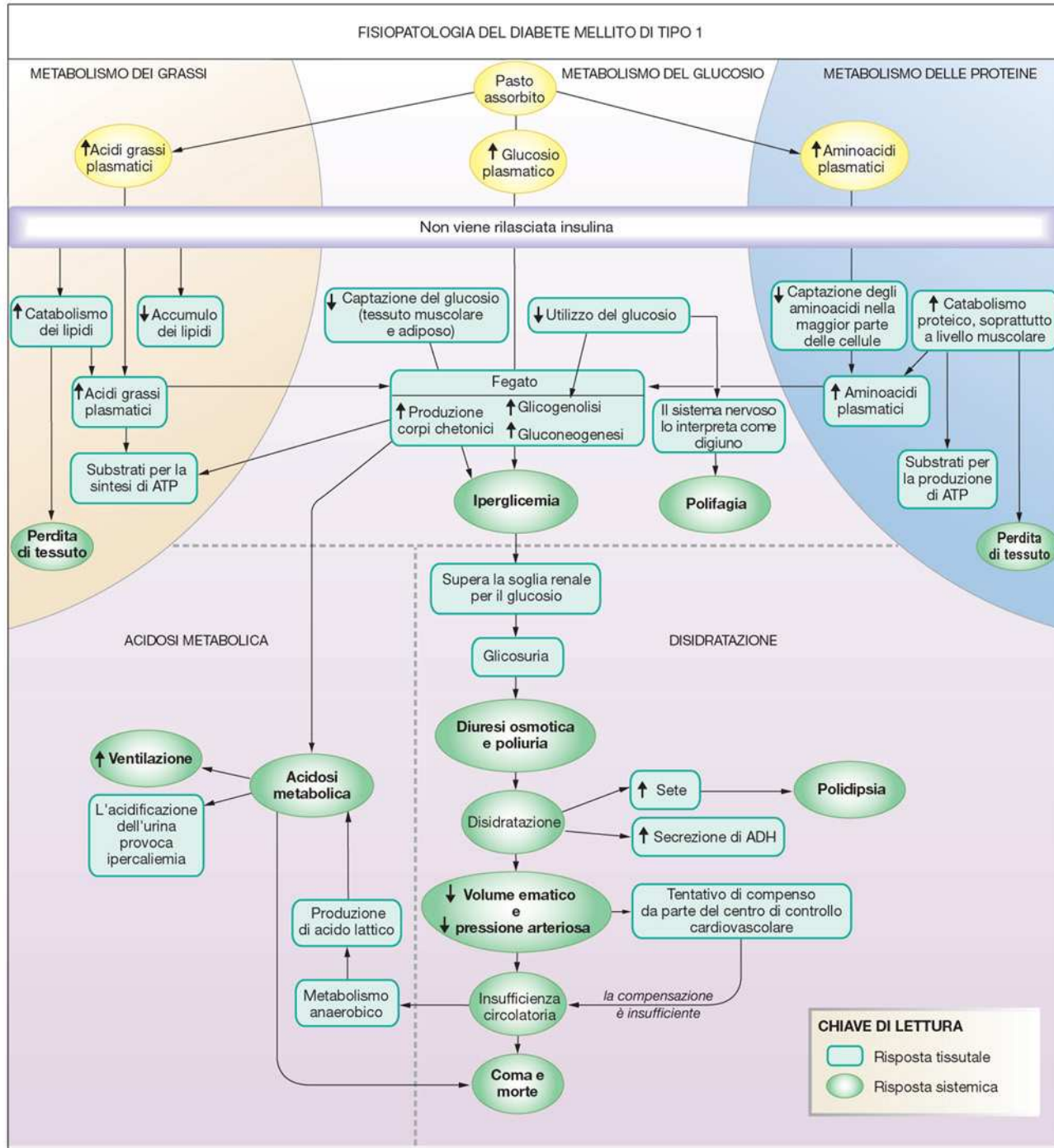


Sistema nervoso
può usare solo
glucosio e corpi chetonici
per produrre energia.

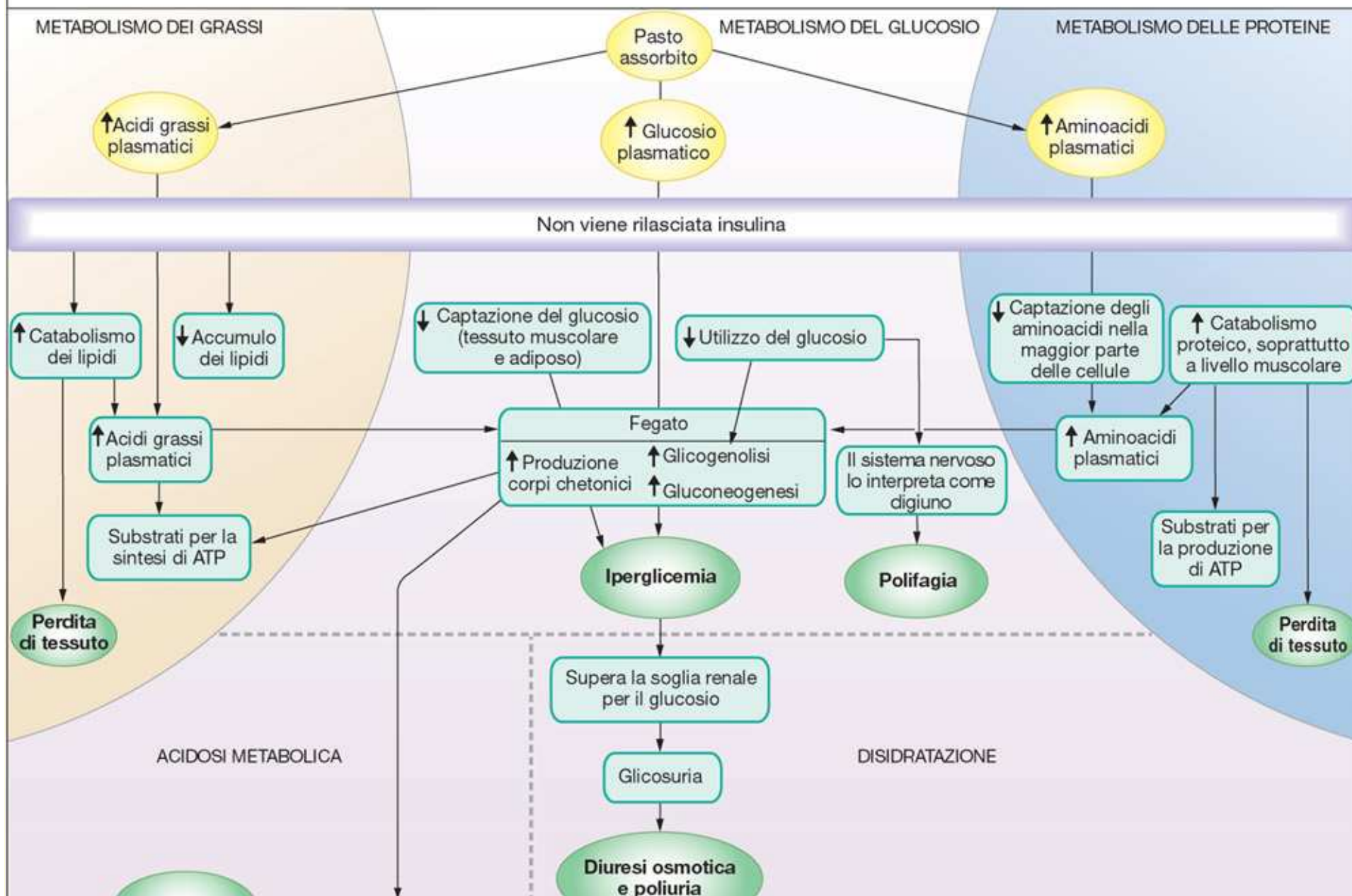
Muscolo il glicogeno può essere utilizzato
per produrre energia. I muscoli utilizzano anche
acidi grassi e degradano le loro proteine ad aminoacidi
che entrano nel sangue.

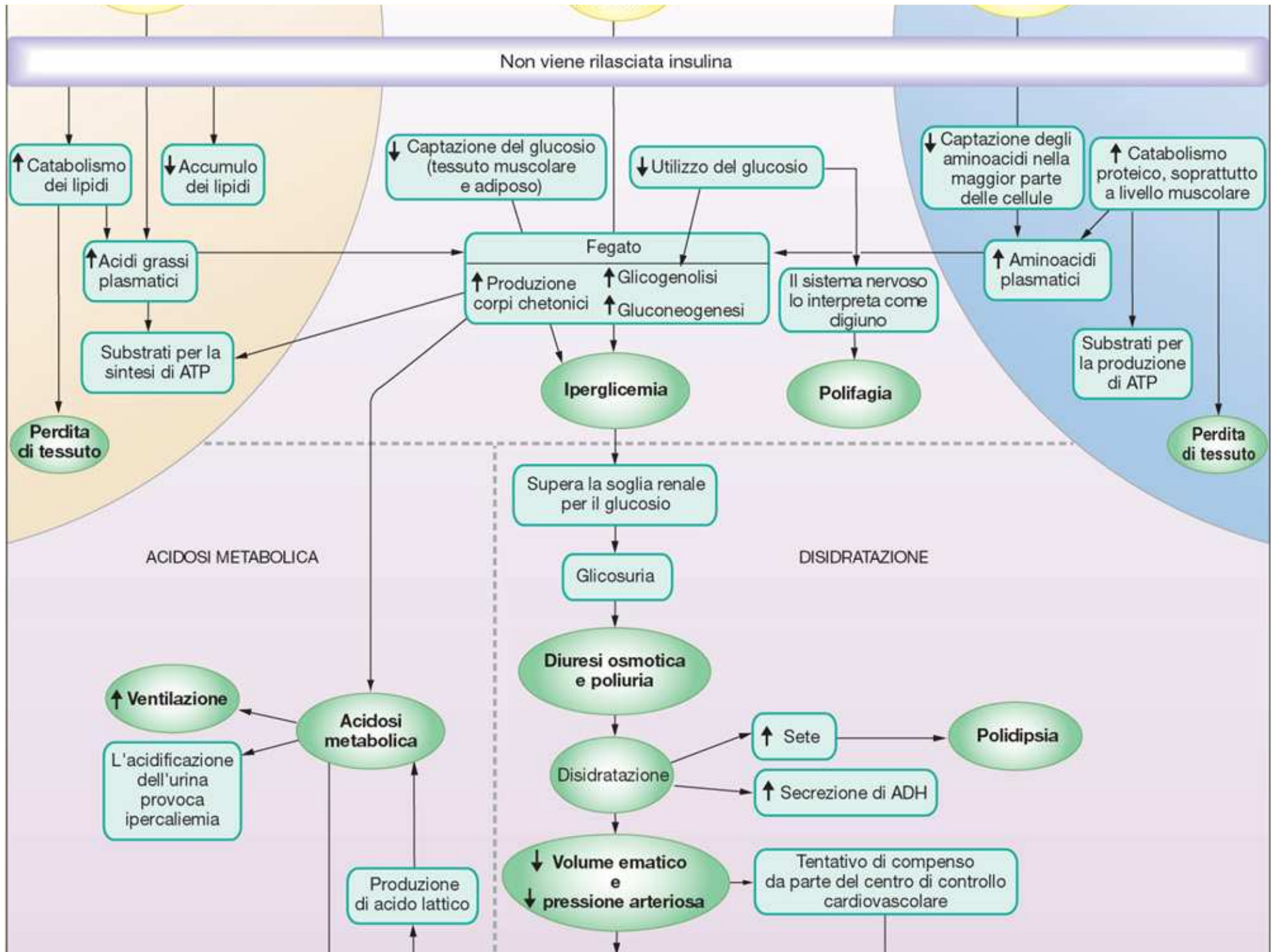
La somatostatina

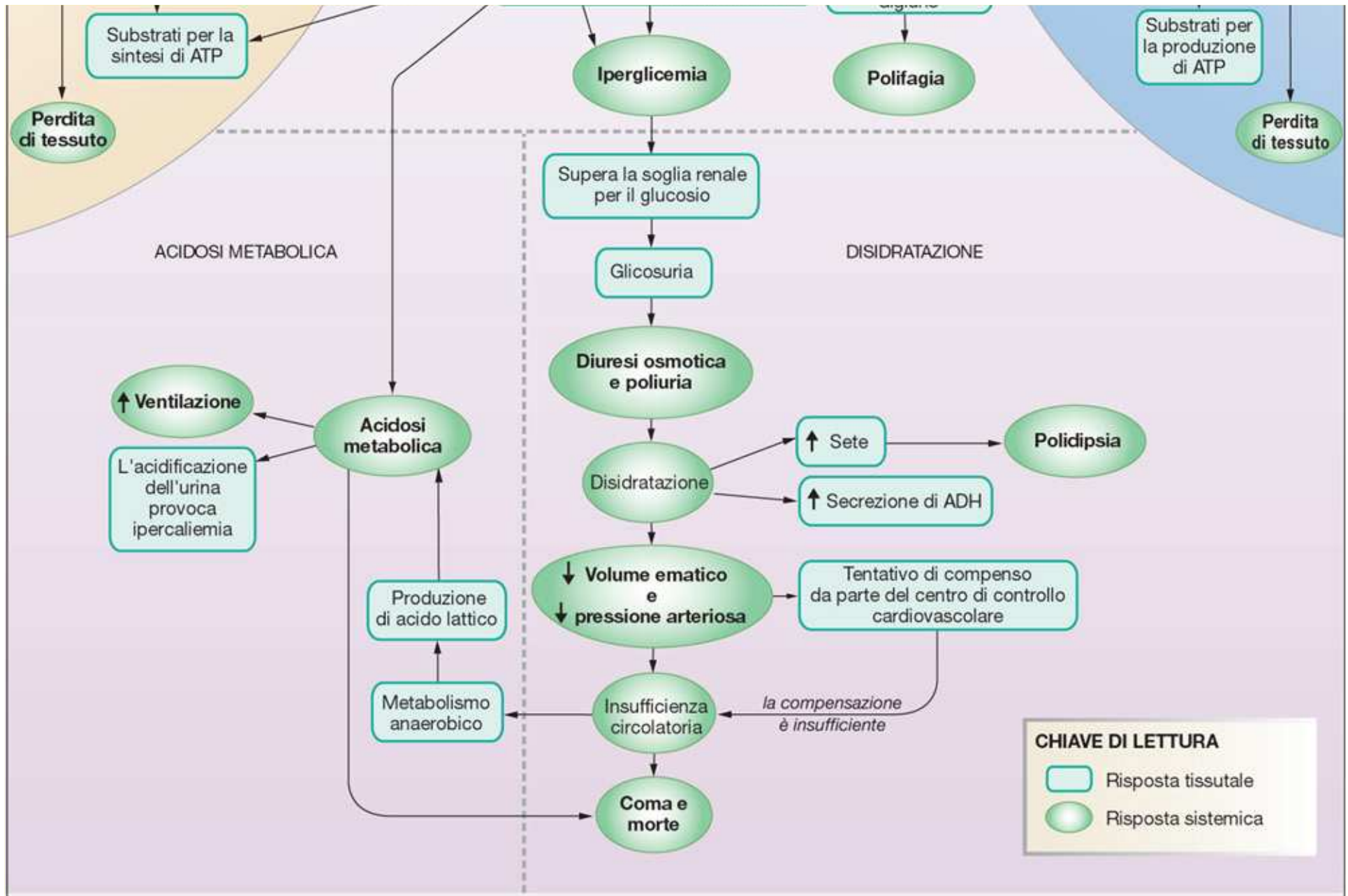




FISIOPATOLOGIA DEL DIABETE MELLITO DI TIPO 1







Fisiologia

Il Paratormone

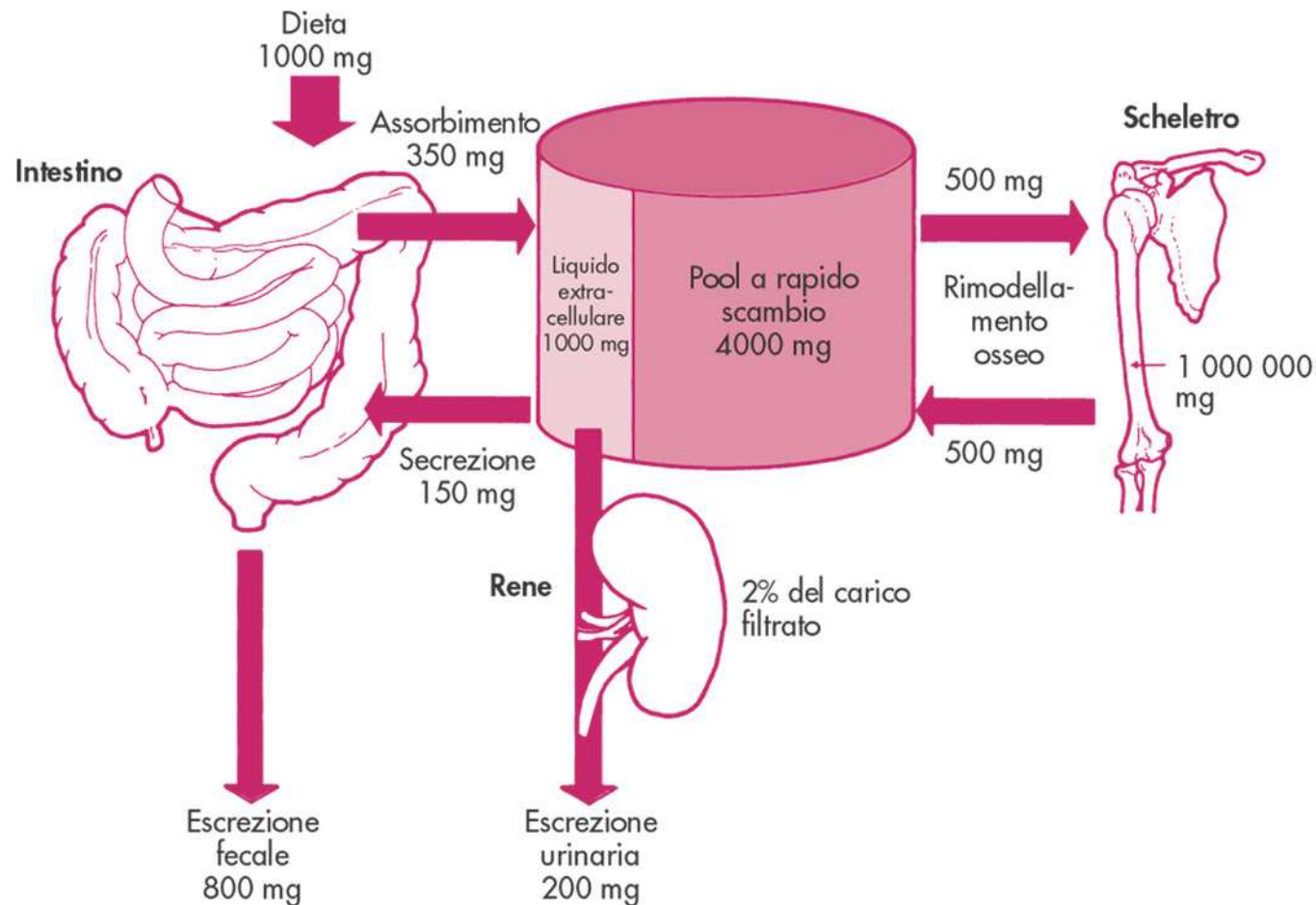
Composizioni chimiche dei liquidi extracellulare e intracellulare e funzioni del calcio nell'organismo

HPO_4^{3-}
 HPO_4^{2-}
 H_2PO_4^-
 (3-4 mg/100 ml)

Il pH influenza la concentrazione

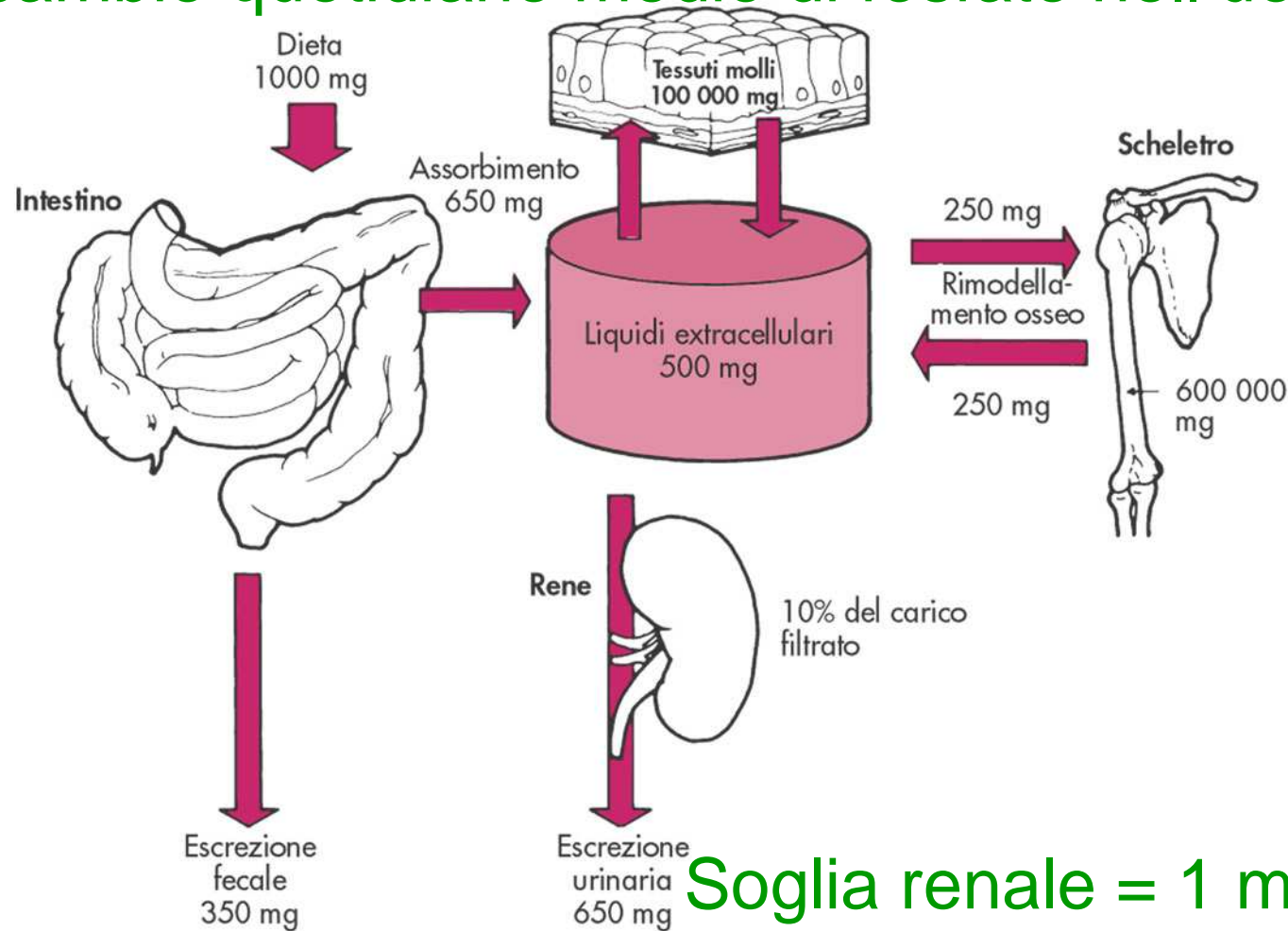
	Liquido extracellulare	Liquido intracellulare
Na ⁺	142 mEq/L	10 mEq/L
K ⁺	4 mEq/L	140 mEq/L
Ca ⁺⁺	2.4 mEq/L	0.0001 mEq/L
Mg ⁺⁺	1.2 mEq/L	58 mEq/L
Cl ⁻	103 mEq/L	4 mEq/L
HCO ₃	28 mEq/L	10 mEq/L
Fosfati	4 mEq/L	75 mEq/L
SO ₄	1 mEq/L	2 mEq/L
Glucosio	90 mg/dl	da 0 a 20 mg/dl ?
Aminoacidi	30 mg/dl	200 mg/dl
Colesterolo	0.5 mg/dl	da 2 a 95 mg/dl
Fosfolipidi		
Grasso neutrale		
PO ₂	35 mm Hg	20 mm Hg ?
PCO ₂	46 mm Hg	50 mm Hg ?
pH	7.4	7.0
Proteine	2 mg/dl (5 mEq/L)	16 mg/d (40 mEq/L)

Ricambio quotidiano medio di calcio nell'uomo



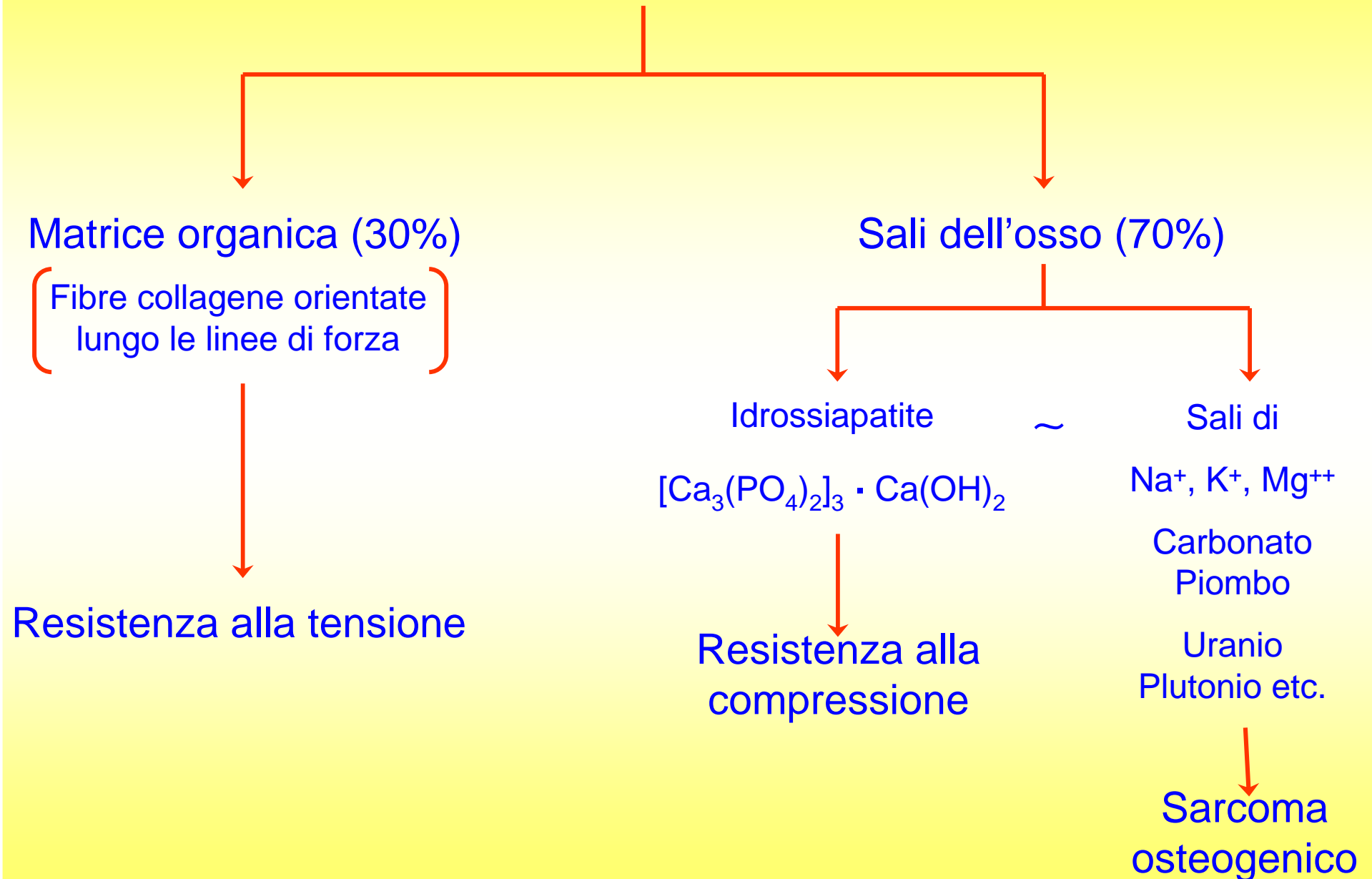
L'organismo assorbe dal 20 al 70% del calcio assunto con gli alimenti. Il calcio scambiabile osseo, sommato al calcio presente nei liquidi circolanti, in quello interstiziale e cellulare va a formare il pool del calcio scambiabile o miscibile.

Ricambio quotidiano medio di fosfato nell'uomo



Il fosforo presente nell'organismo è in prevalenza come fosfato (PO_4^{3-}). Il fosforo organico è rappresentato dalle fosfoproteine, fosfolipidi di membrana, acidi nucleici. Il fosfato è fondamentale nella formazione di ATP. Il fosfato viene assorbito per via paracellulare o mediante il cotrasportatore Na^+ -fosfato. I livelli plasmatici sono soggetti a ritmo circadiano con i valori più bassi intorno alle 8-11 del mattino.

Osso compatto



Stato di soprassaturazione degli ioni calcio e fosfato nei liquidi extracellulari

Le concentrazioni di calcio e fosfato nei liquidi extracellulari sono molto più alte di quelle che sarebbero sufficienti a provocare la precipitazione di cristalli di idrossiapatite. Inibitori, quali il pirofosfato, impediscono tale precipitazione nel plasma ed in quasi tutti i tessuti corporei, tranne che nell'osso.

Meccanismo della calcificazione dell'osso

Osteoblasti



Secrezione di:
Sostanza fondamentale
Monomeri di collagene
Fattore che neutralizza il pirofosfato (?)



Polimerizzazione dei monomeri di collagene e formazione delle fibre collagene



Formazione di tessuto osteoide
(inclusione di osteoblasti che possono essere definiti osteociti)



Deposizione di sali di calcio e fosfato non cristallini



Calcio scambiabile

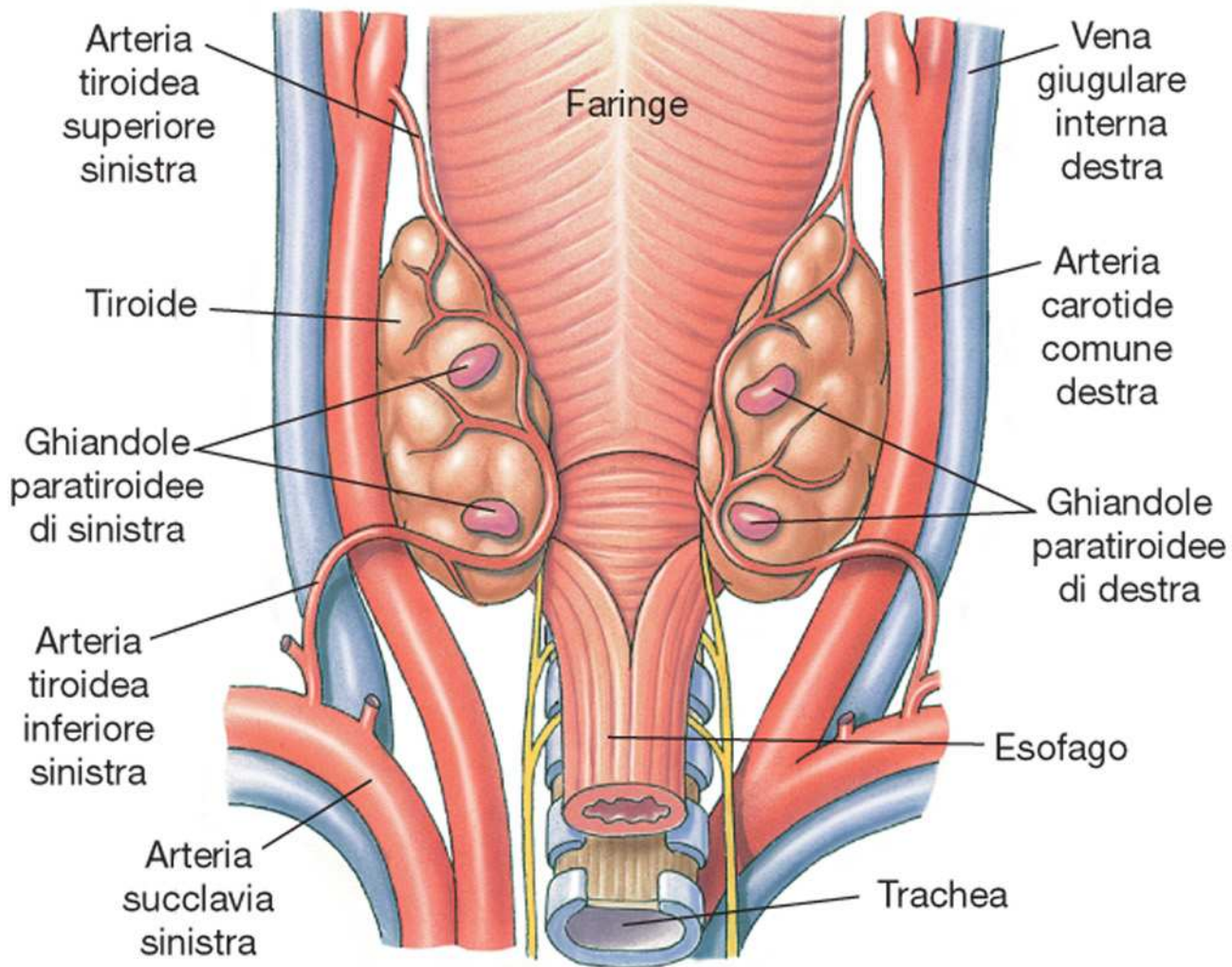


Formazione di cristalli di idrossiapatite

Cellule
principali

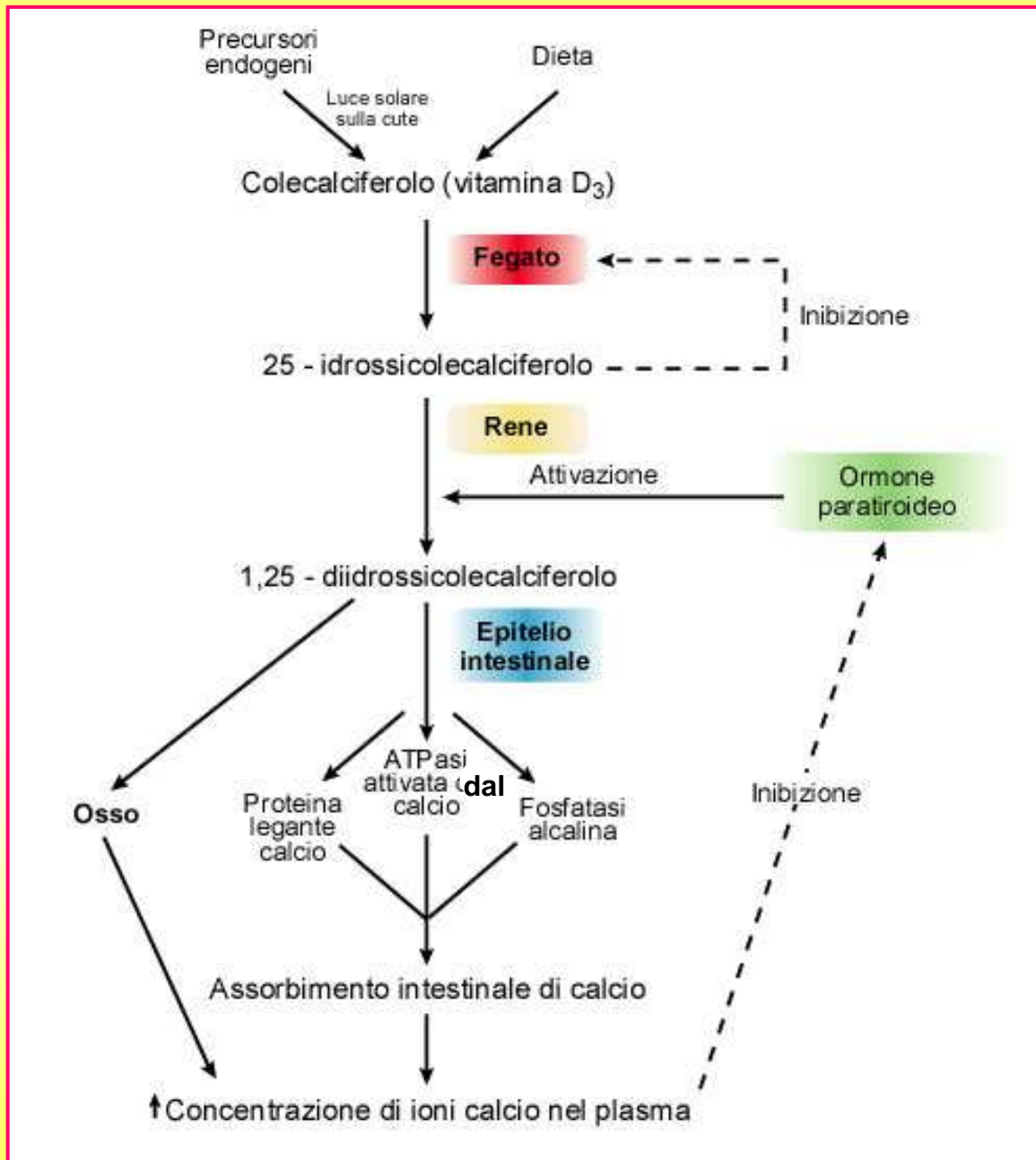


PTH



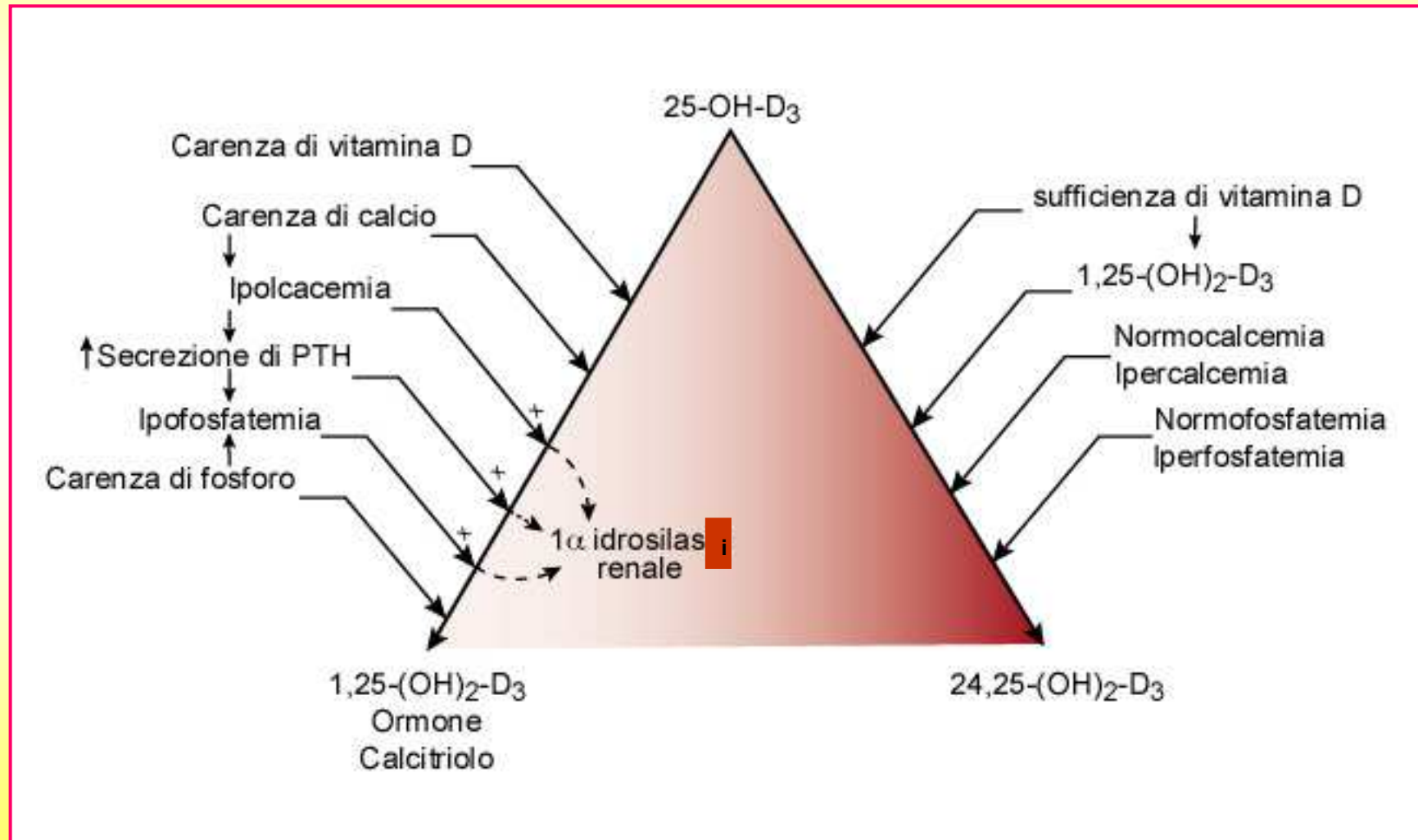
Le quattro ghiandole paratiroidi
si trovano nascoste dietro la tiroide.

Attivazione della vitamina D₃ per formare 1,25-diidrossicolecalciferolo e ruolo della vitamina D nel controllo della concentrazione del calcio nel plasma

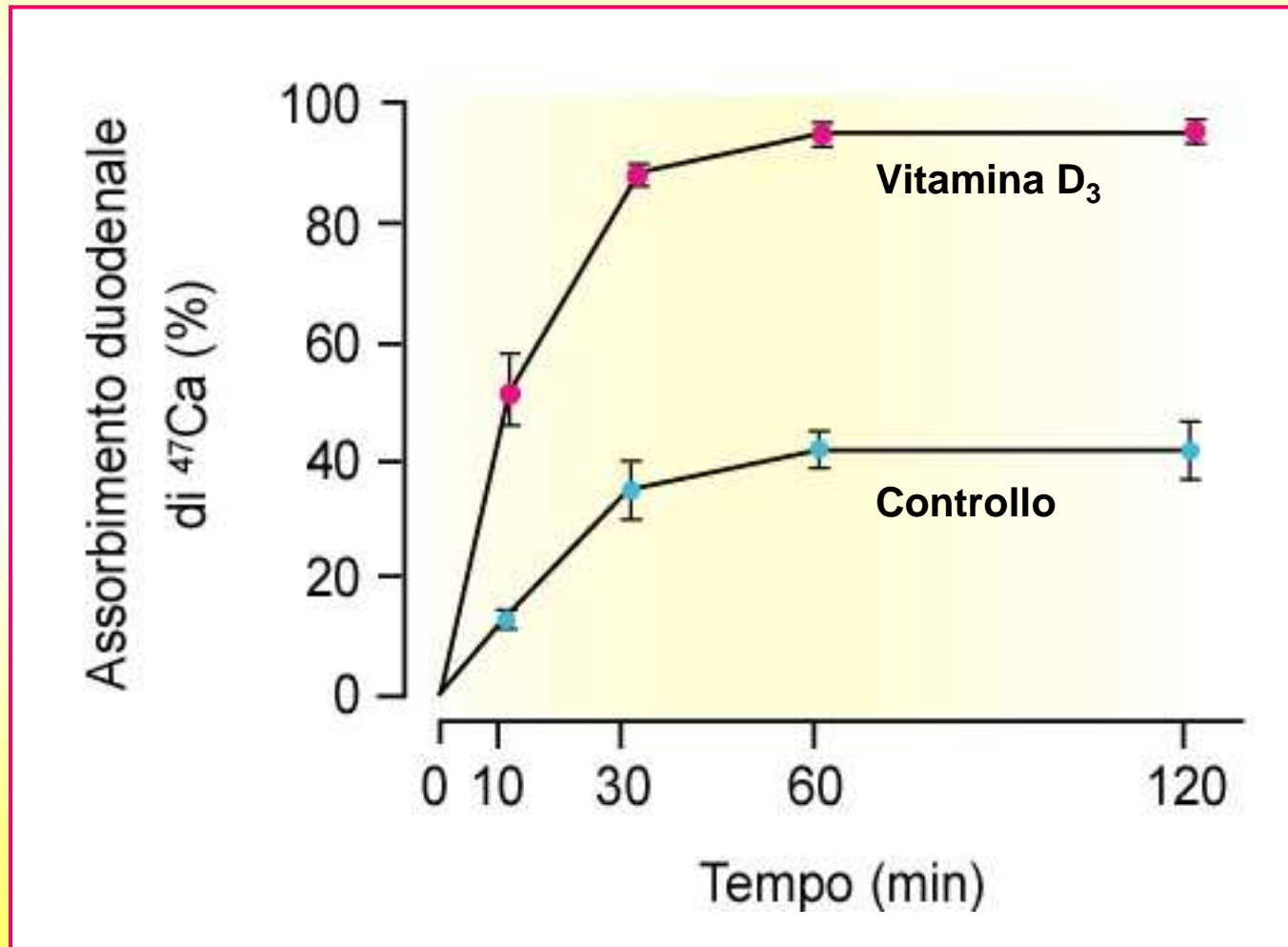


La vitamina D viene assunta con la dieta o si forma nella cute dal 7-deidrocolesterolo per azione dei raggi ultravioletti. Si definisce vitamina D₂ quella di derivazione vegetale e D₃ quella di origine animale. La vitamina D assorbita a livello intestinale viene trasportata attraverso la via linfatica dai chilomicroni e immagazzinata nel tessuto adiposo ed in particolare nel fegato. La vitamina D è presente nei pesci: salmone, tonno, sardine etc. Uova e fegato di mucca. Dose giornaliera raccomandata: circa 400 UI.

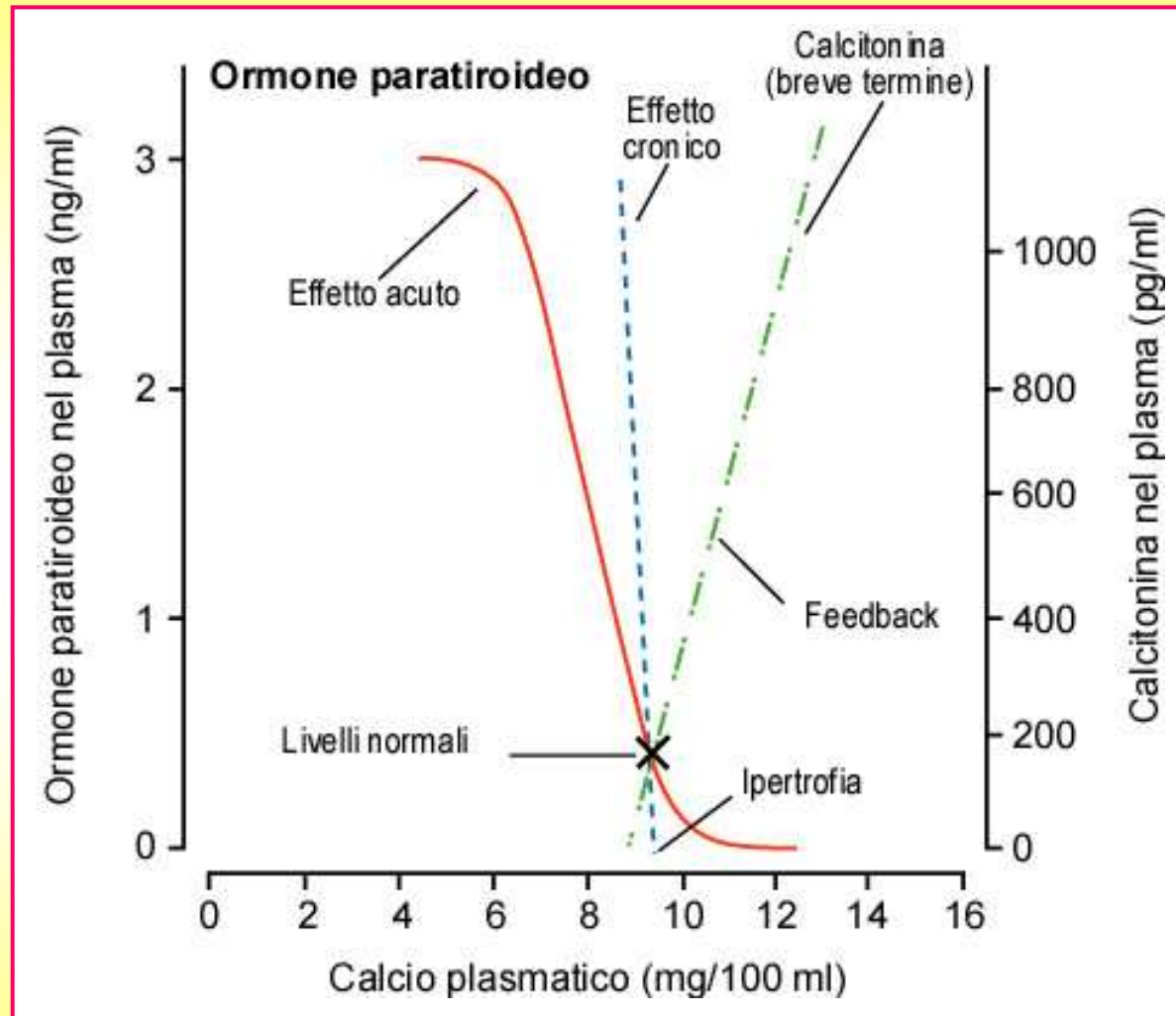
Fattori che regolano la trasformazione di 25-OH-D₃ a 1,25-(OH)₂-D₃ o a 24,25-(OH)₂-D₃



Effetti della vitamina D₃ sull'assorbimento di Ca⁺⁺ da parte del duodeno di pulcino con rachitismo

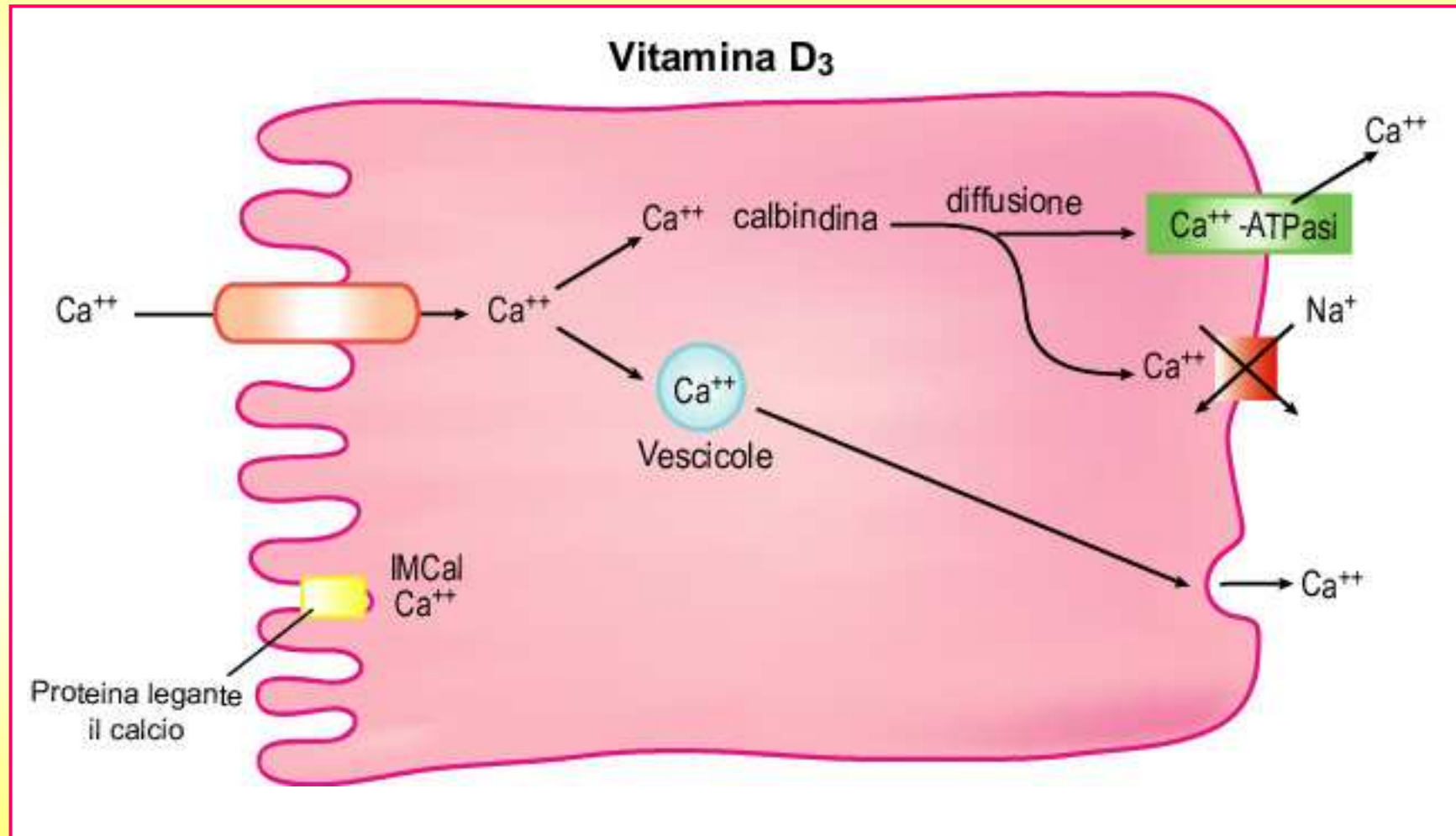


Effetto della concentrazione plasmatica del calcio sulle concentrazioni di ormone paratiroideo e di calcitonina nel plasma



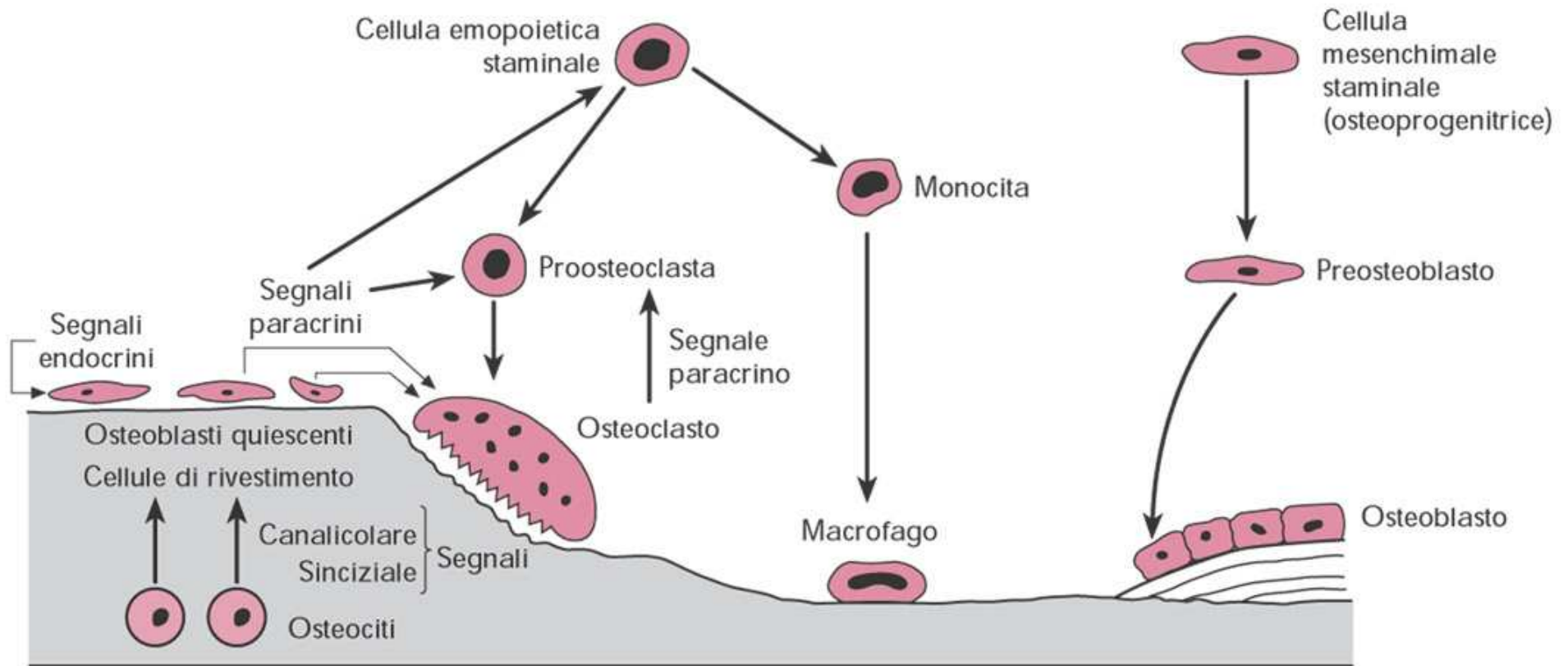
- Rachitismo
- Gravidanza → Ipertrofia
- Lattazione

Meccanismi dell'assorbimento di Ca^{++} nell'intestino tenue

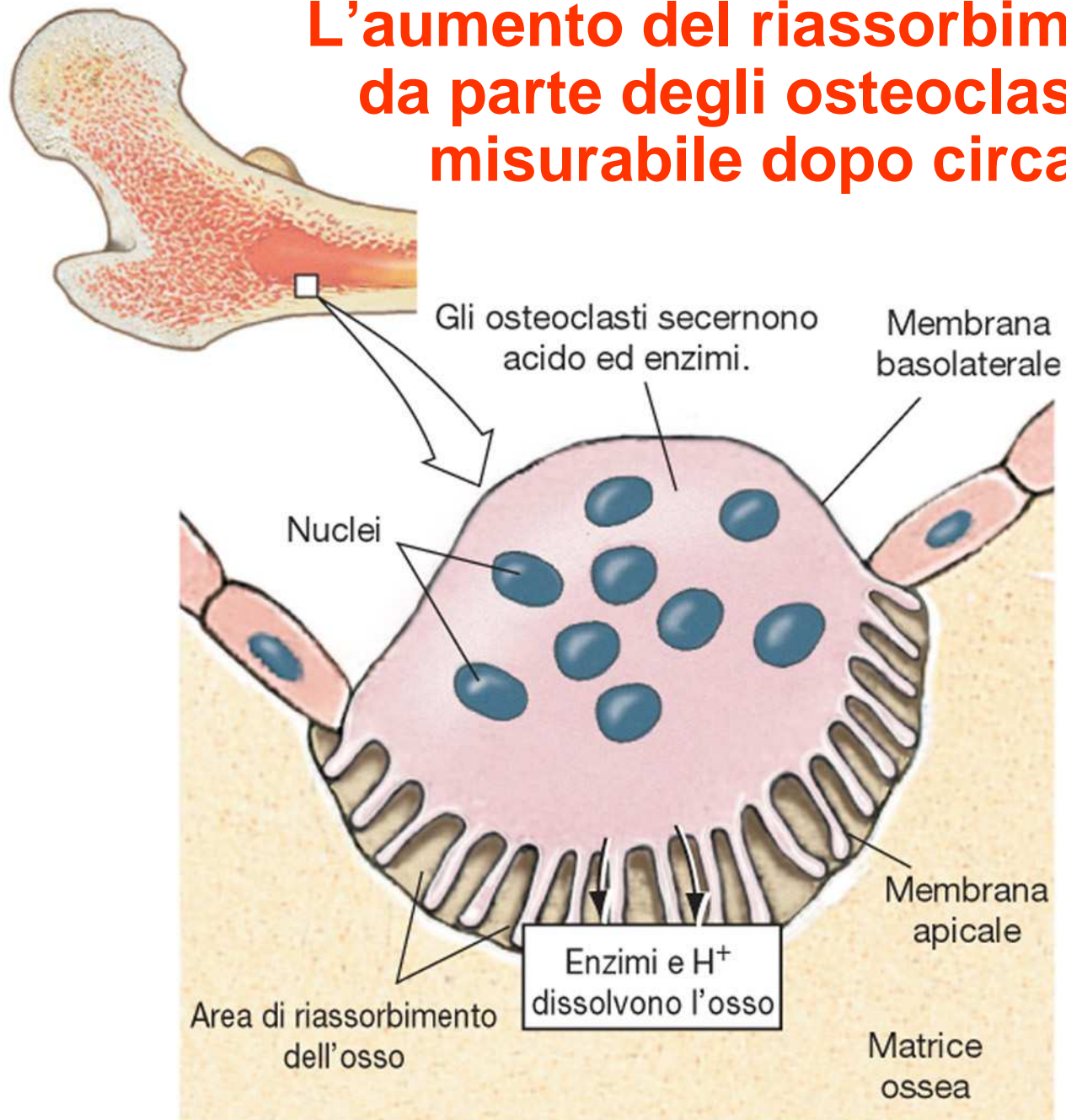


- Fosfato e Mg^{++}

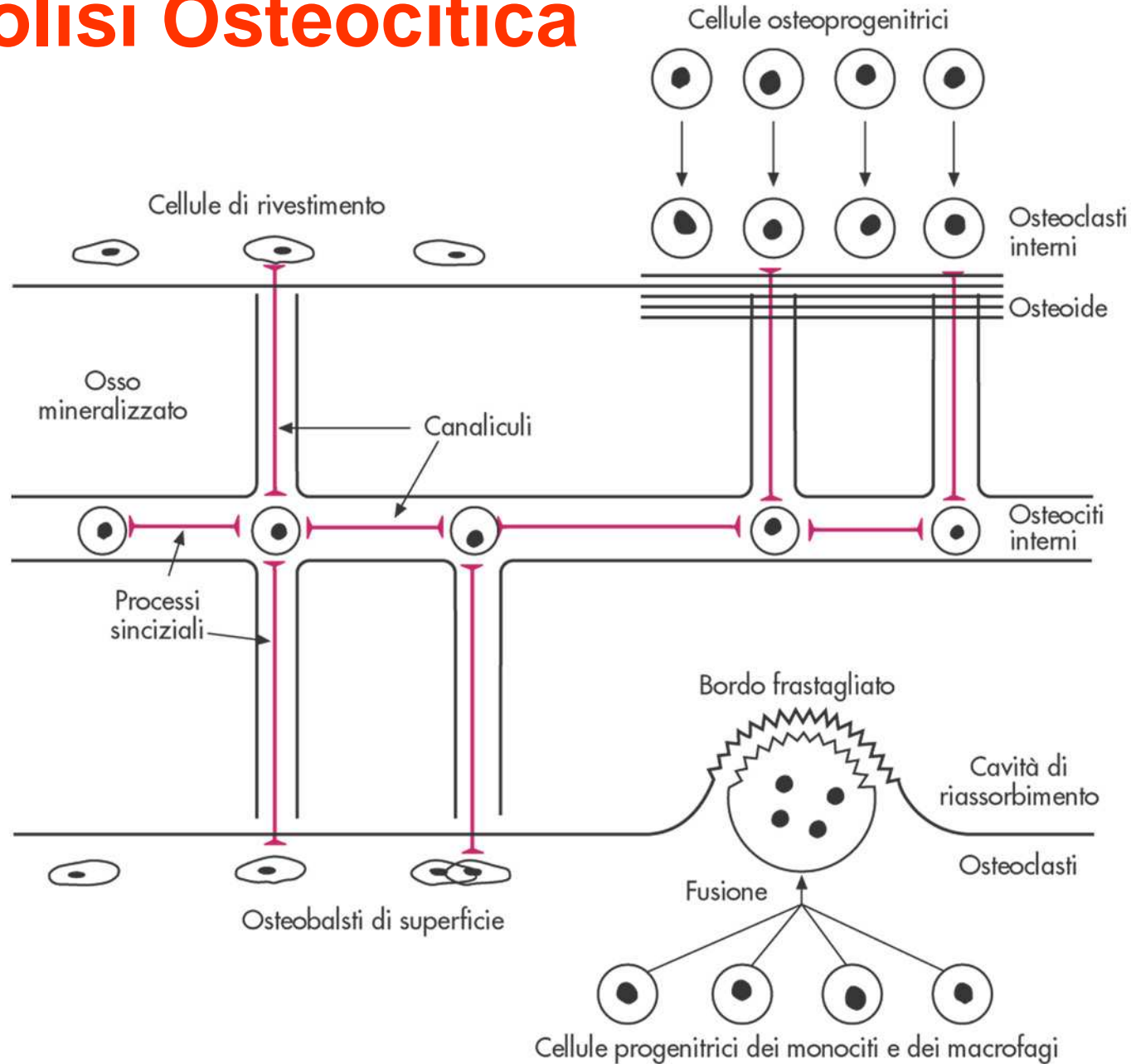
Il processo di rimodellamento osseo



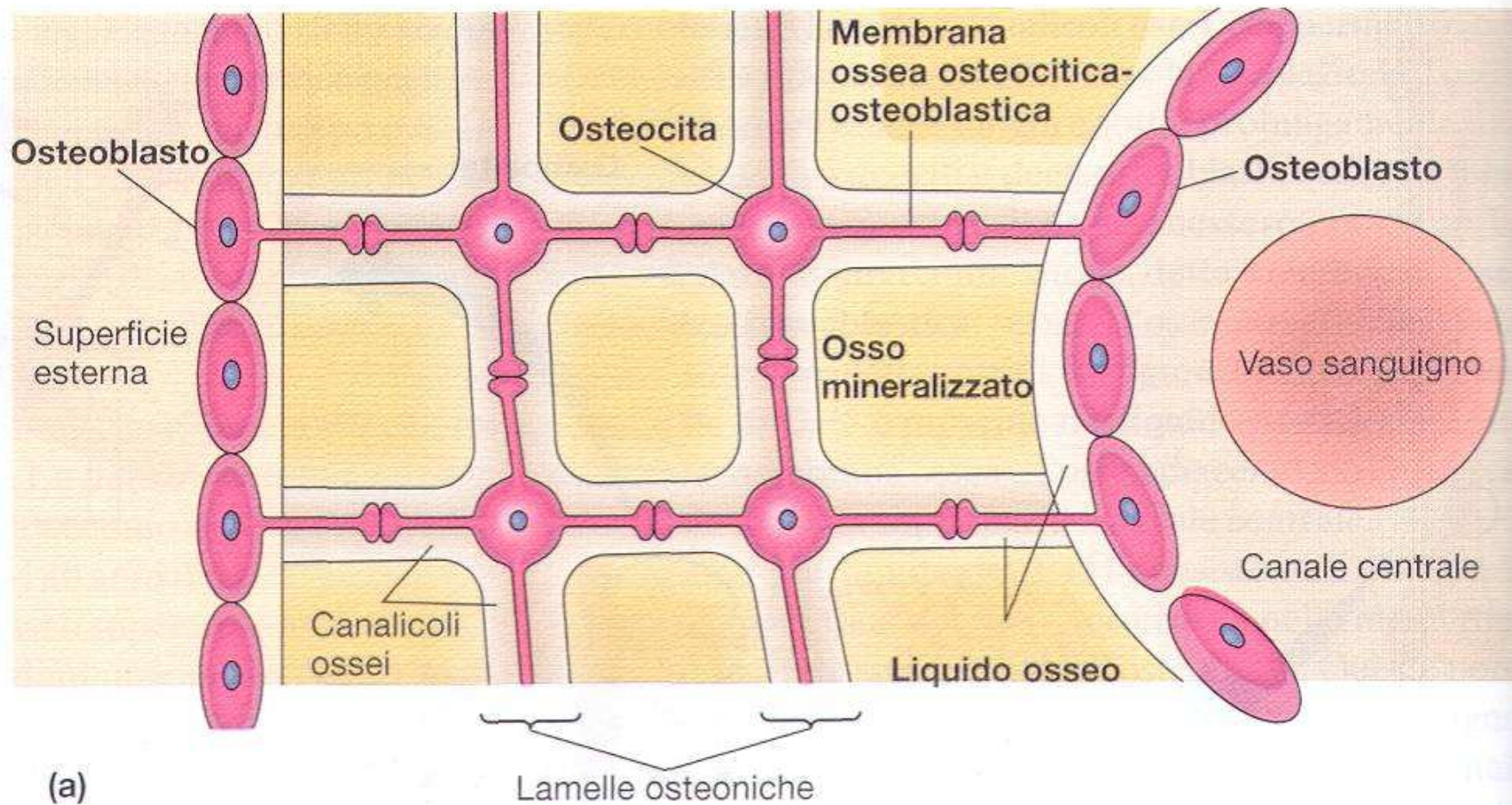
L'aumento del riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti diventa misurabile dopo circa 12 ore



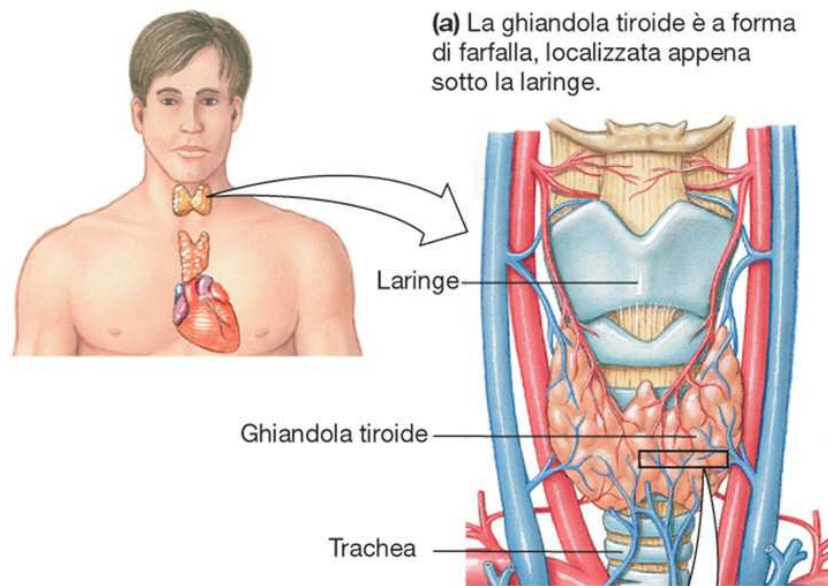
Osteolisi Osteocitica



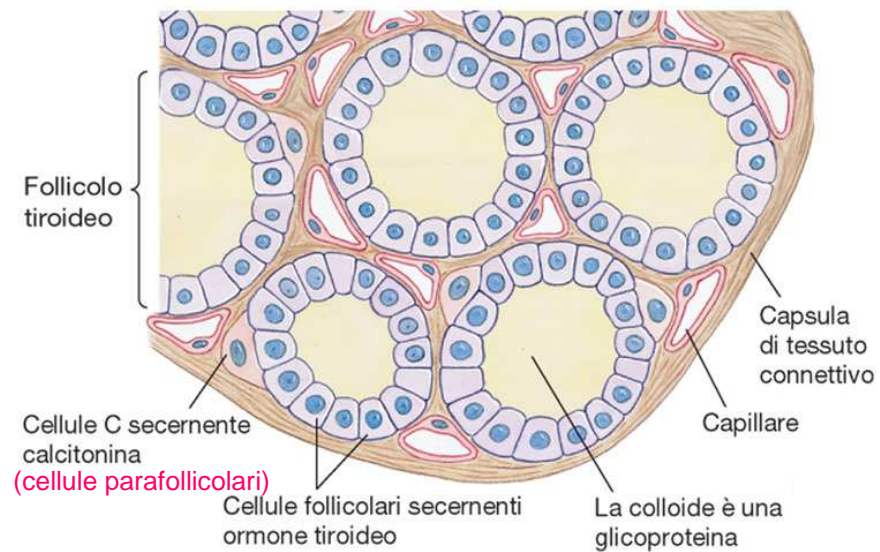
Osteolisi Osteocitica



La Calcitonina



(b) Sezione della ghiandola tiroide



La Calcitonina

Riduce l'attività
osteoclastica

Riduce la formazione
di nuovi osteoclasti

Riduce la osteolisi
osteocitica

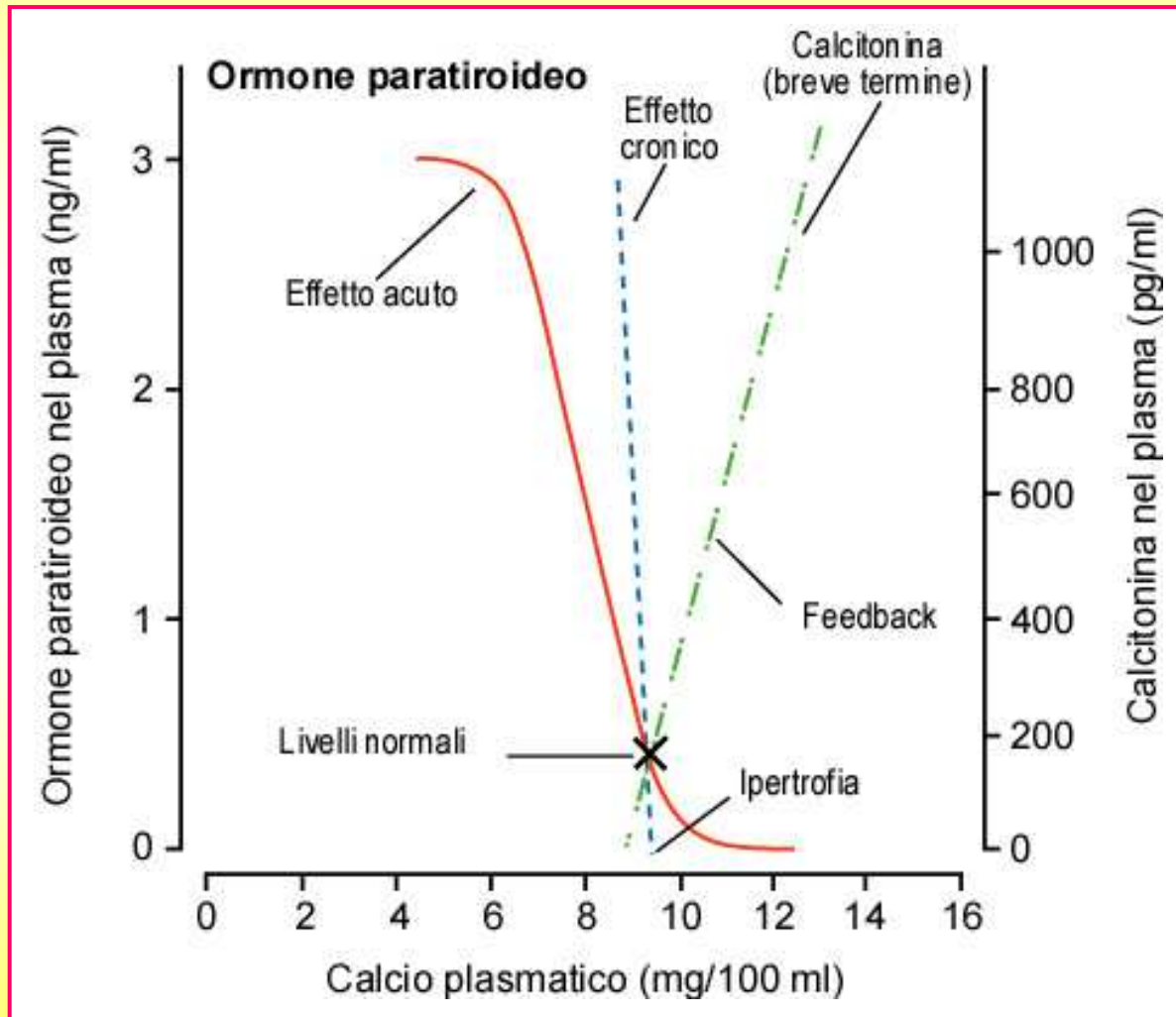
Successiva riduzione
dell'attività osteoblastica

Transitoria riduzione della calcemia
(ore o pochi giorni)



Nell'adulto i processi di riassorbimento e deposizione di calcio sono di modesta entità, cosicché l'effetto della calcitonina, la quale rallenta il riassorbimento e accelera la deposizione, è scarso. Si ipotizza che la calcitonina sia, invece, particolarmente importante durante la crescita nell'infanzia, quando è necessaria una maggior deposizione ossea ed il processo giornaliero di deposizione e riassorbimento di calcio è molto rapido.

La calcitonina opera in modo più rapido del PTH e come sistema di regolazione a breve termine della calcemia. E' il PTH che quasi esclusivamente regola la calcemia a lungo termine.



La tiroidectomia totale

Principali effetti di vari ormoni sull'osso

Formazione ossea

Stimolata da

Ormone della crescita

Fattori di crescita insulino-simili

Estrogeni

Androgeni

Vitamina D

Fattore di crescita
trasformatore β

Fattore di crescita
dello scheletro

Fattore di crescita
d'origine ossea

Fattore di crescita
d'origine piastrinica

Calcitonina

Inibita da

Cortisolo

Riassorbimento osseo

Stimolata da

Ormone paratiroideo

Vitamina D

Cortisolo

Ormone tiroideo

Prostaglandine

Interleuchina-1

Fattore di necrosi tumorale

Inibito da

Estrogeni

Androgeni

Calcitonina

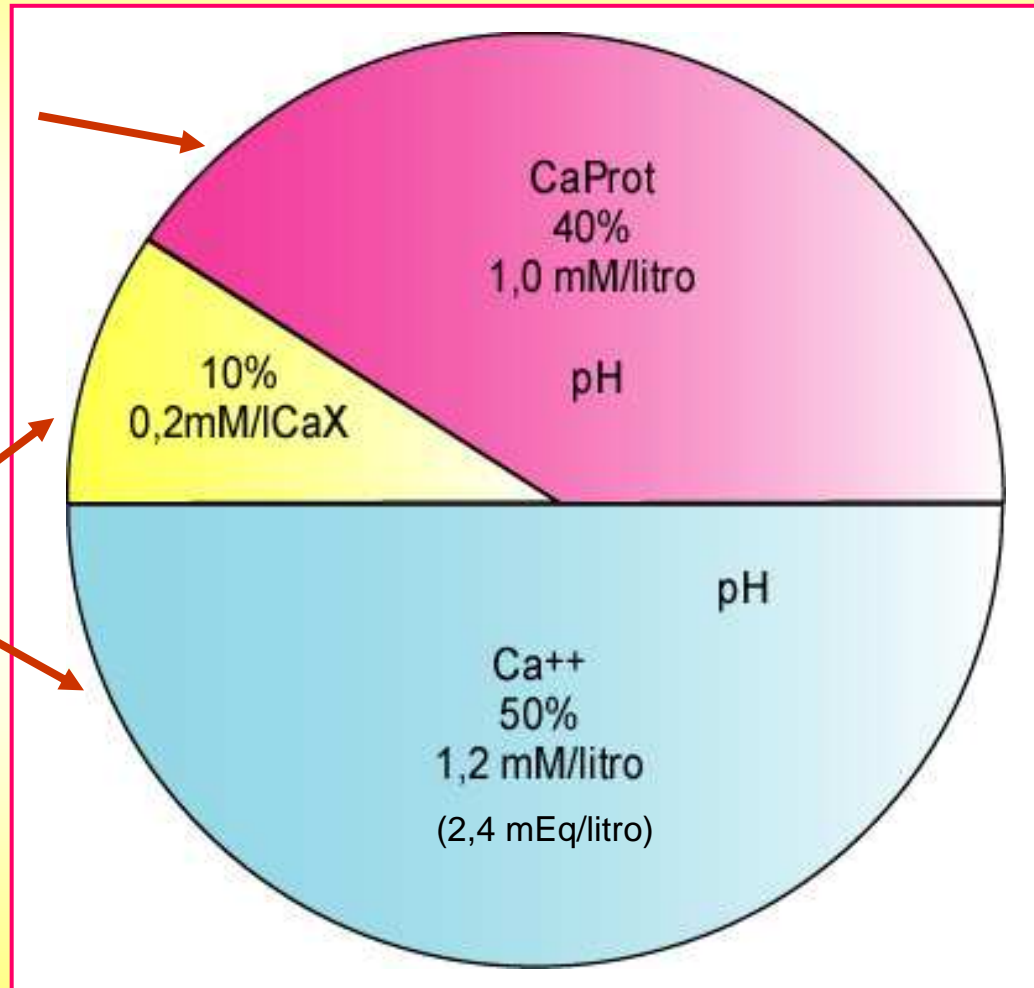
Fattore di crescita
trasformatore β

Interferone γ

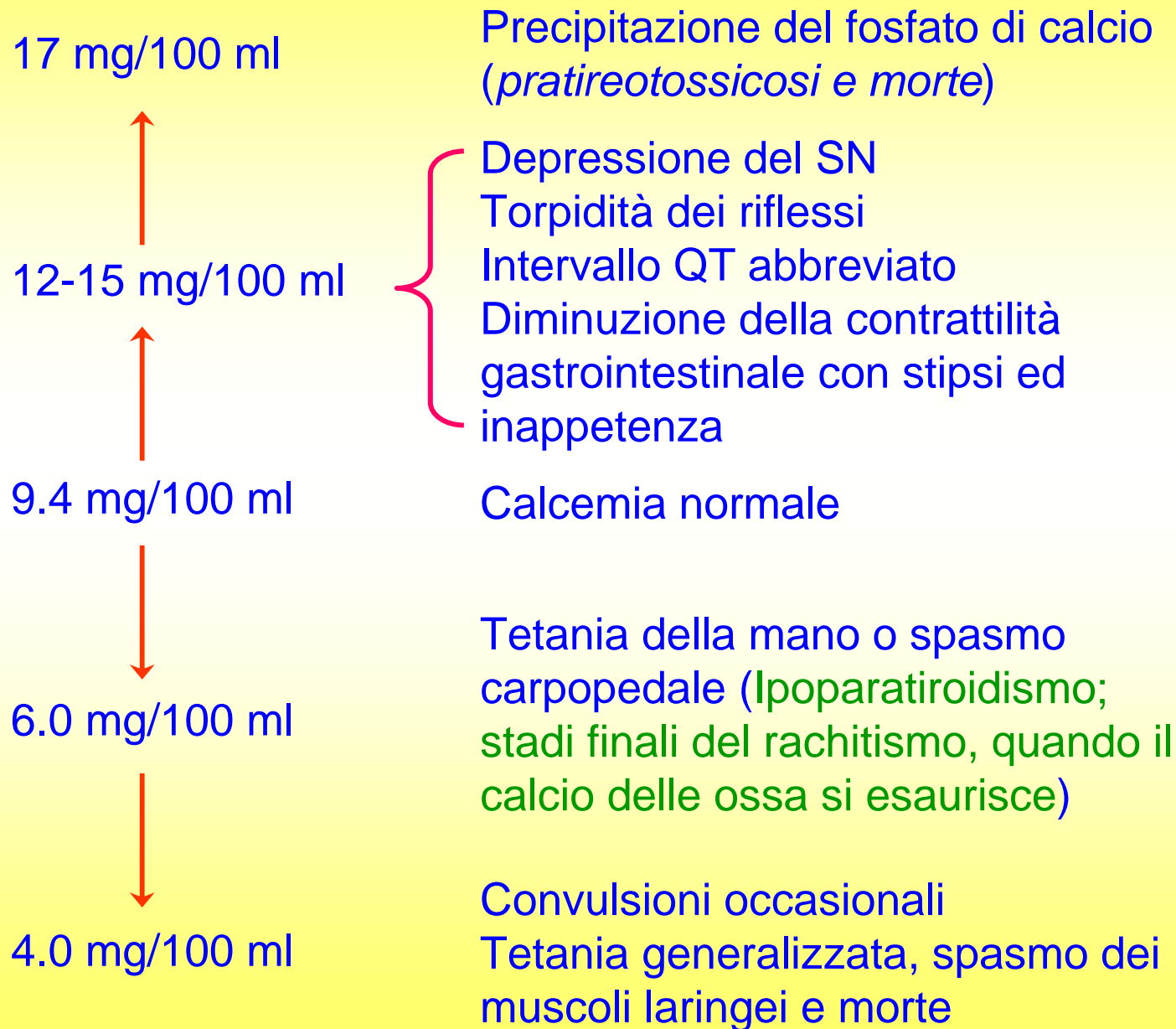
Distribuzione del calcio ionizzato (Ca^{++}), del calcio diffusibile non ionizzato (CaX) e del calcio proteinato (CaProt) nel plasma sanguigno

Non diffonde attraverso la membrana dei capillari

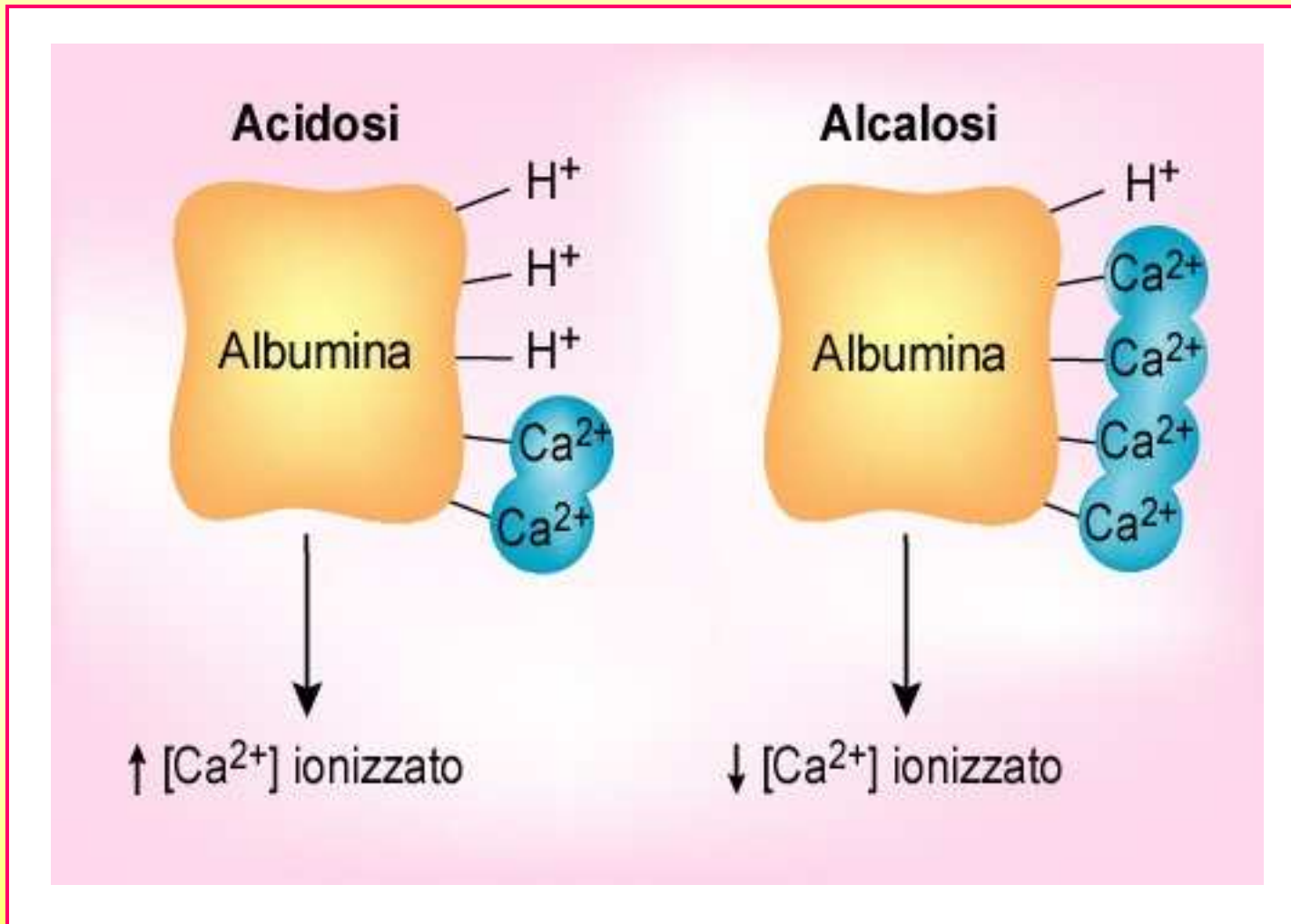
Diffonde attraverso la membrana dei capillari



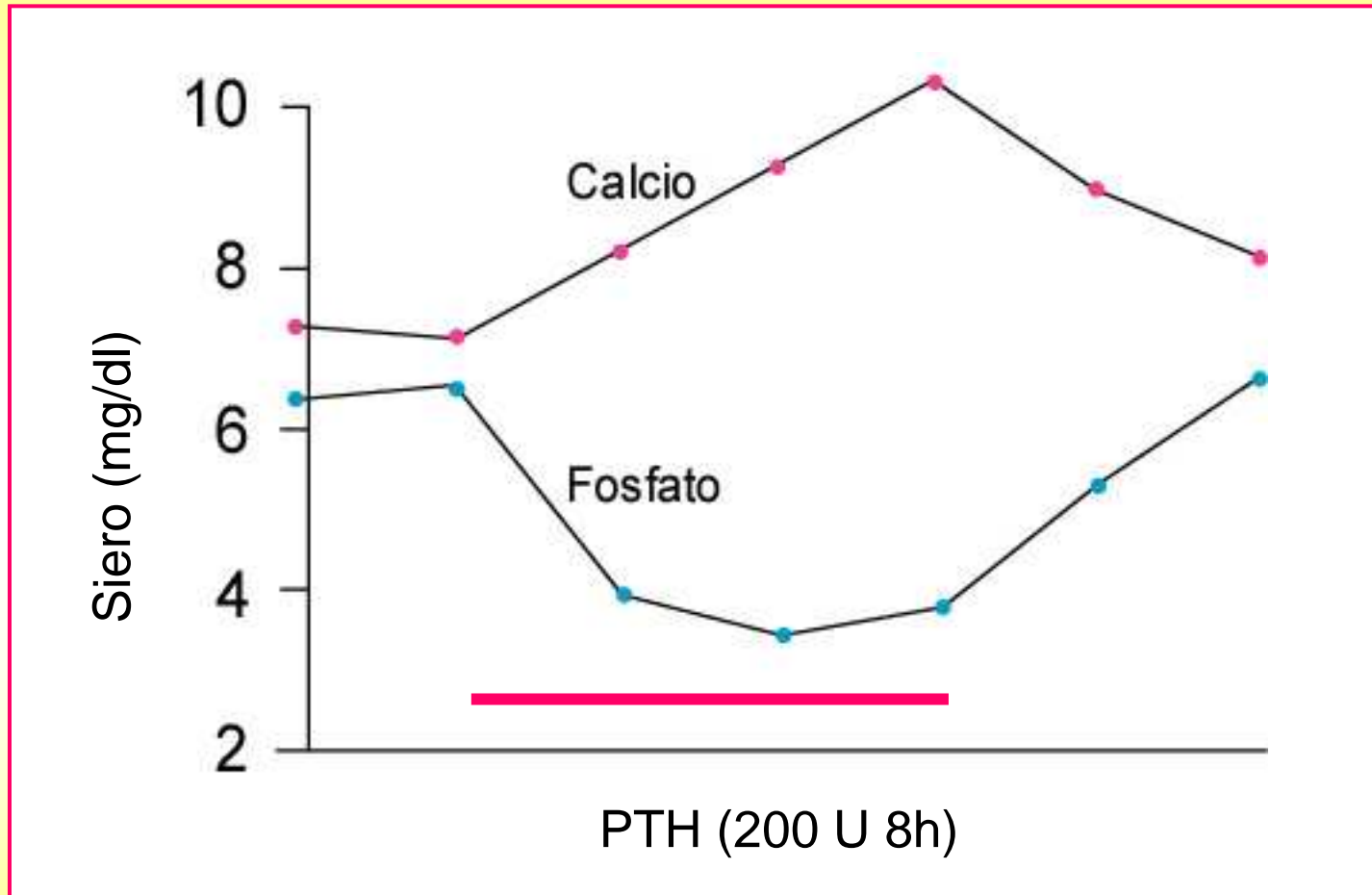
Effetti della alterazione della concentrazione del calcio nei liquidi corporei



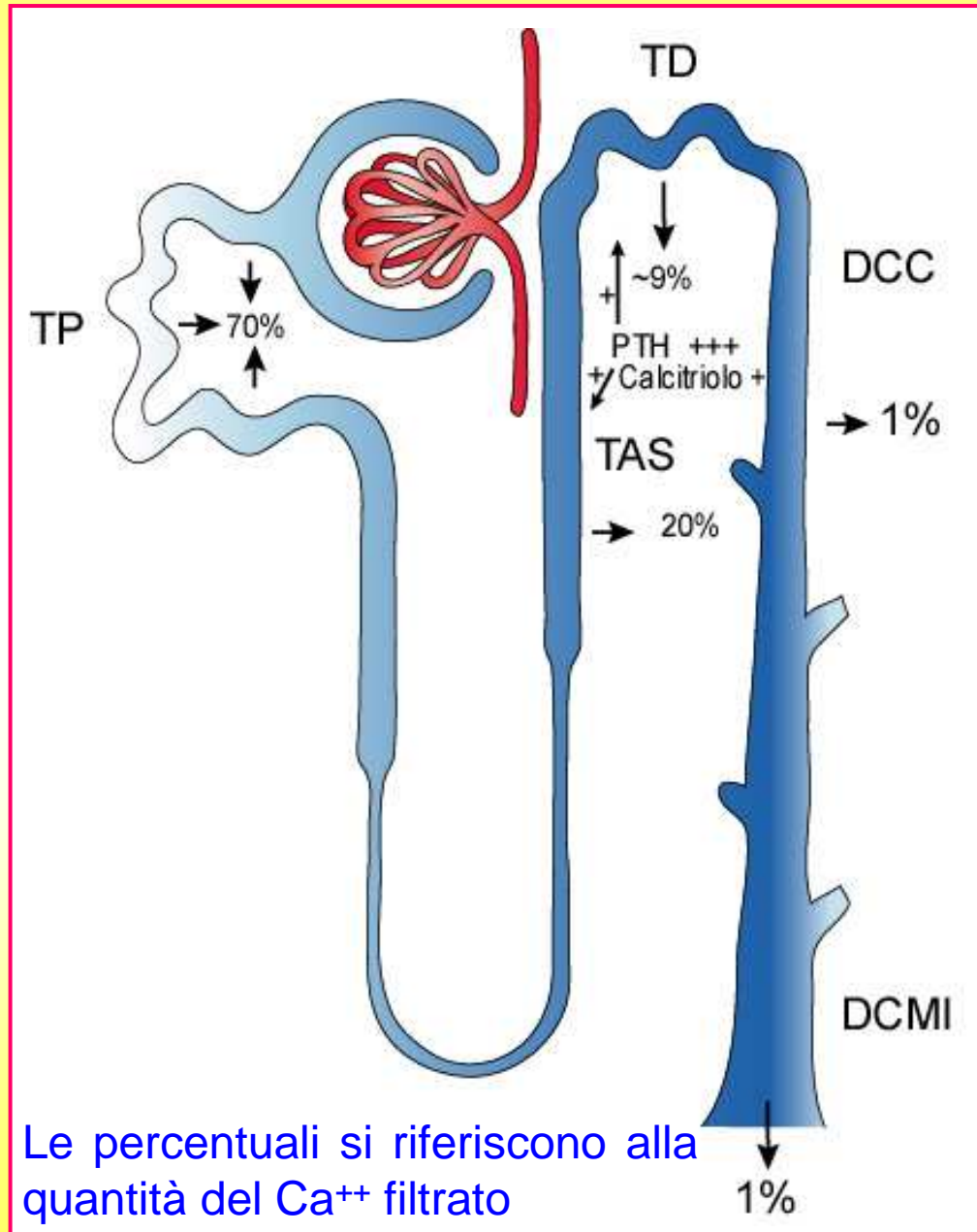
Effetti delle alterazioni dell'equilibrio acido-base sulla proteina legante il Ca^{2+} plasmatico e sulla concentrazione ematica del Ca^{2+} ionizzato



Effetti della somministrazione di PTH in un paziente carente di questo ormone



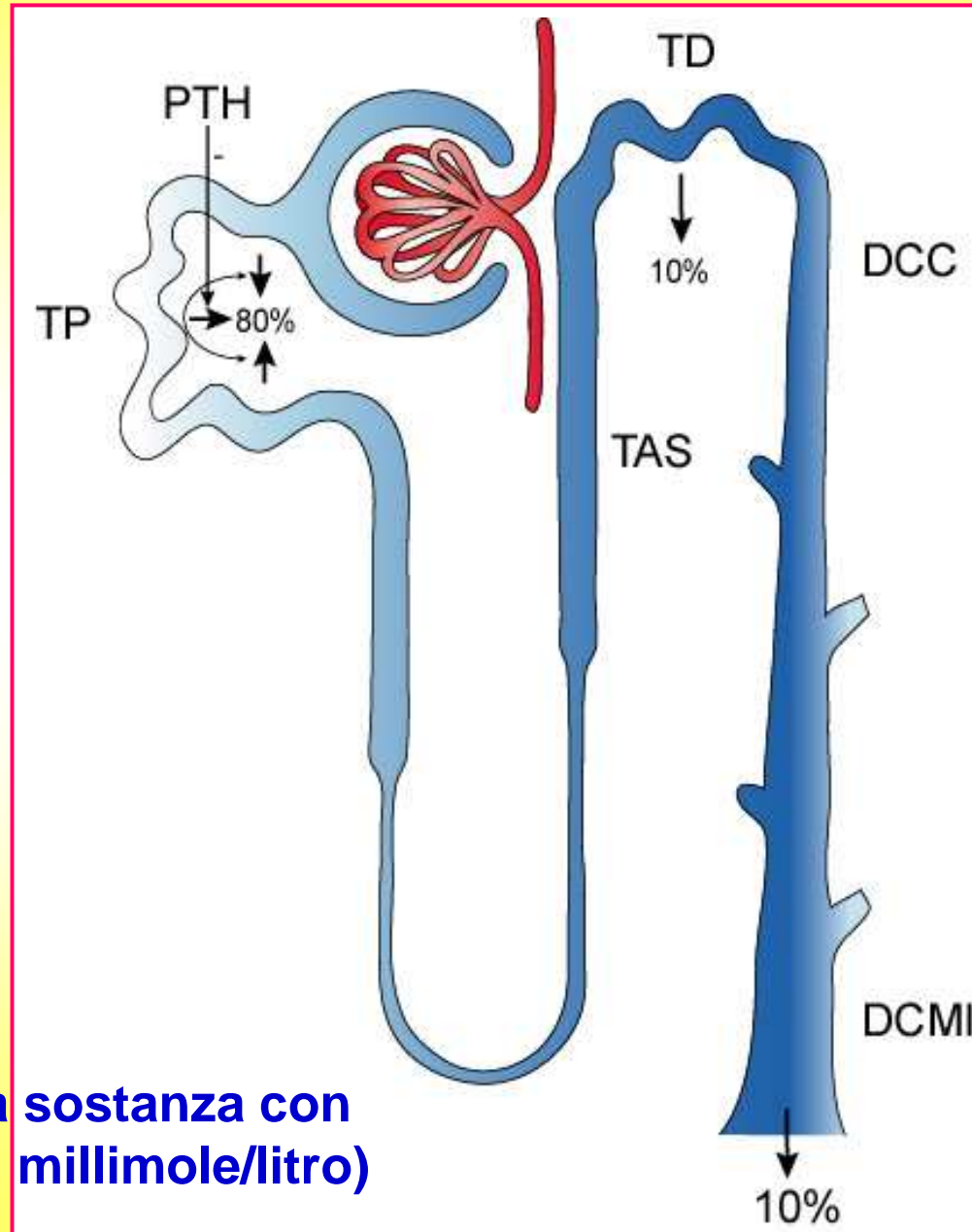
Il trasporto del calcio lungo il nefrone



La vitamina D_3 o calcitriolo incrementa il riassorbimento di calcio stimolando la formazione di calbindine e di una ATPasi calcio-dipendente. Le calbindine legano il calcio che può essere estruso nello spazio peritubulare per azione dell'ATPasi. Il PTH stimola la traslocazione di canali del calcio preformati alla superficie apicale delle cellule tubulari distali e l'attivazione dei trasportatori basolaterali.

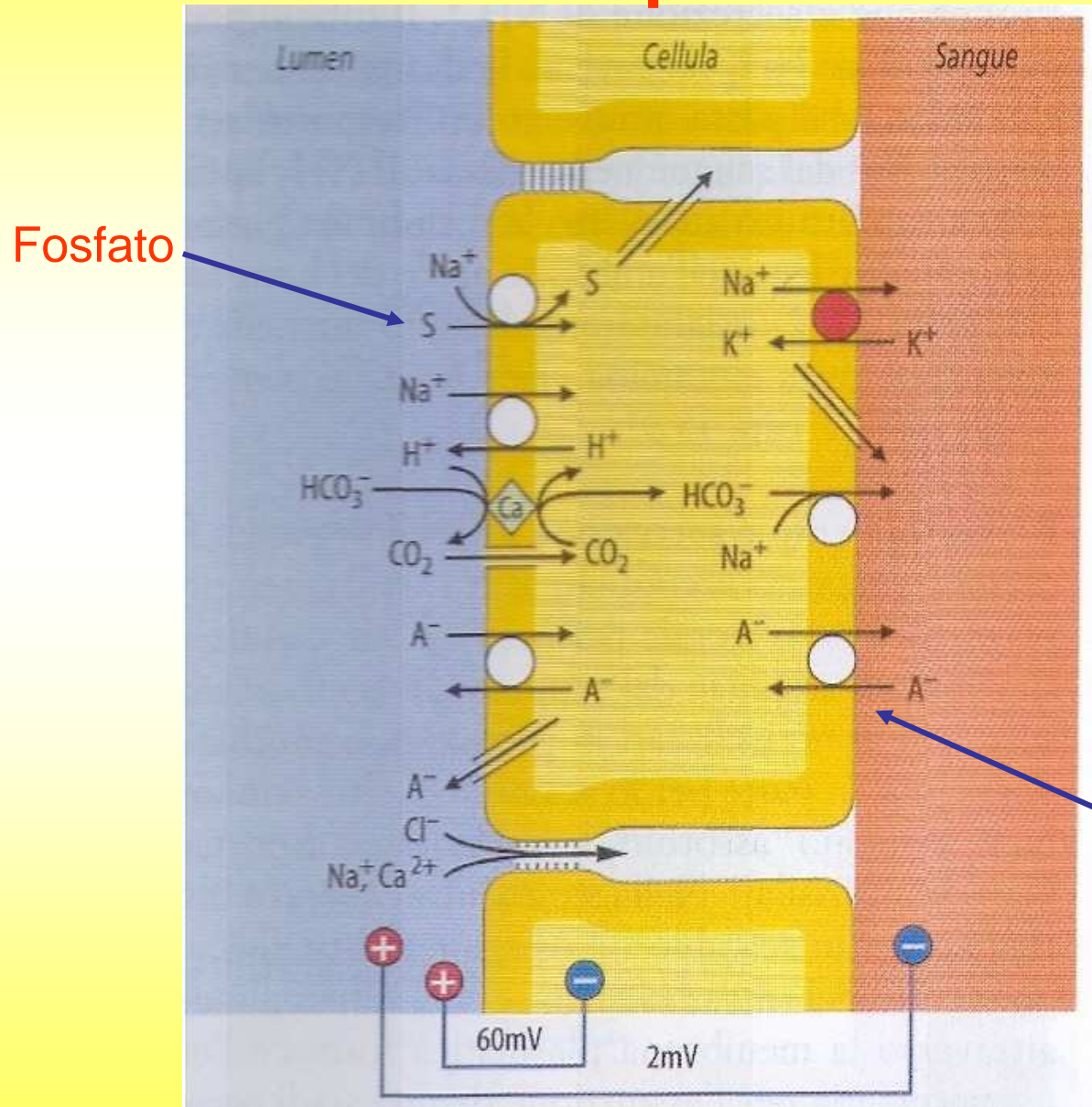
Se non ci fosse il riassorbimento di calcio indotto dal PTH nei tubuli distali e nei dotti collettori si avrebbe una continua perdita di calcio nell'urina anche in condizioni normali, con grave deplezione nei liquidi extracellulari e nelle ossa.

Il trasporto del fosfato lungo il nefrone



Il fosfato è una sostanza con *soglia renale* (1 millimole/litro)

Processi di trasporto nel tubulo prossimale



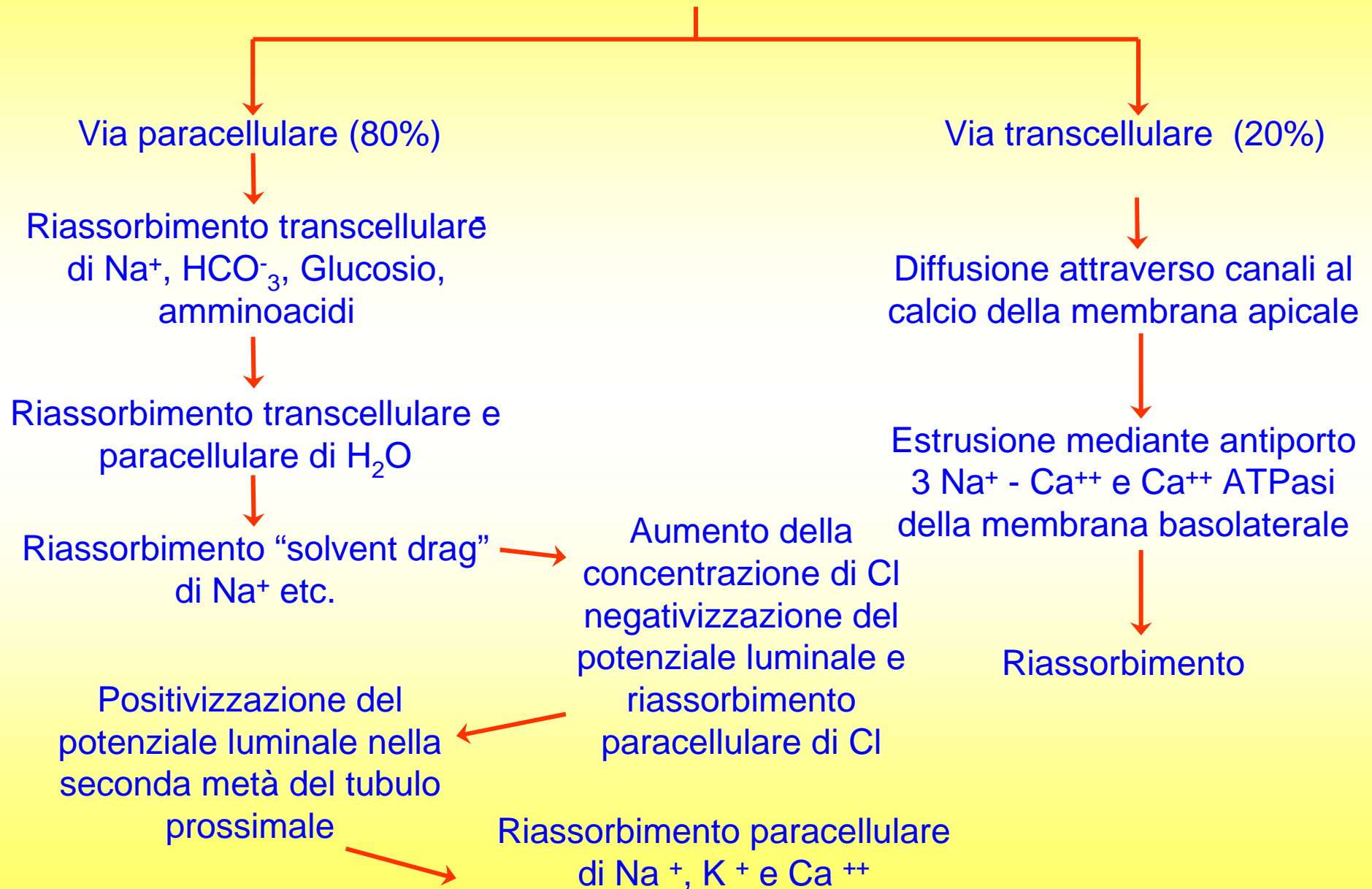
Fosfato

S= Fosfato, glucosio, galattosio, aminoacidi, lattato, solfato.

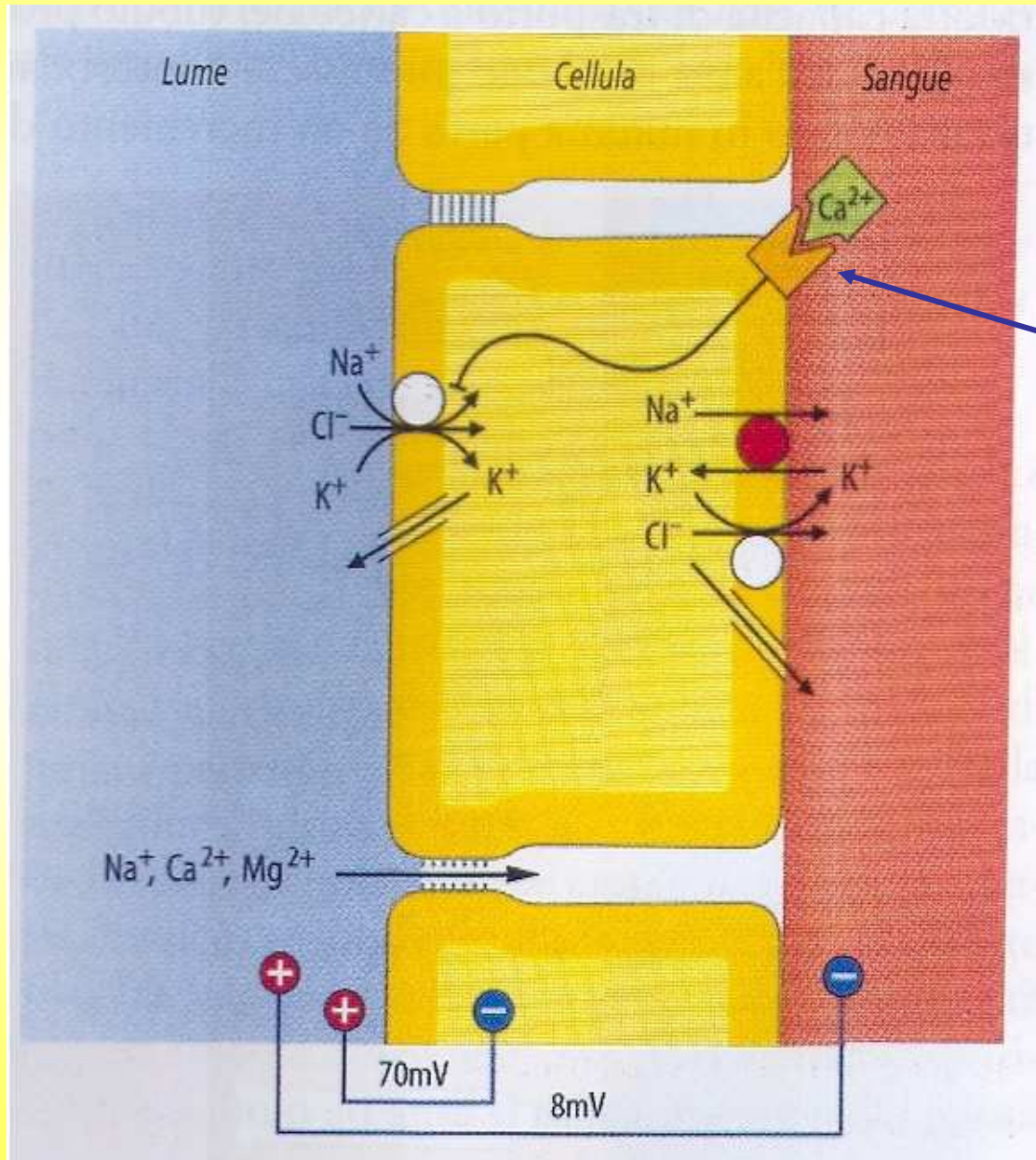
A= anioni: cloro, bicarbonato, anioni organici acidi

Il Fosfato viene riassorbito a livello della membrana basolaterale mediante un meccanismo di antiporto Fosfato-Anione

Riassorbimento di Calcio nel tubulo prossimale

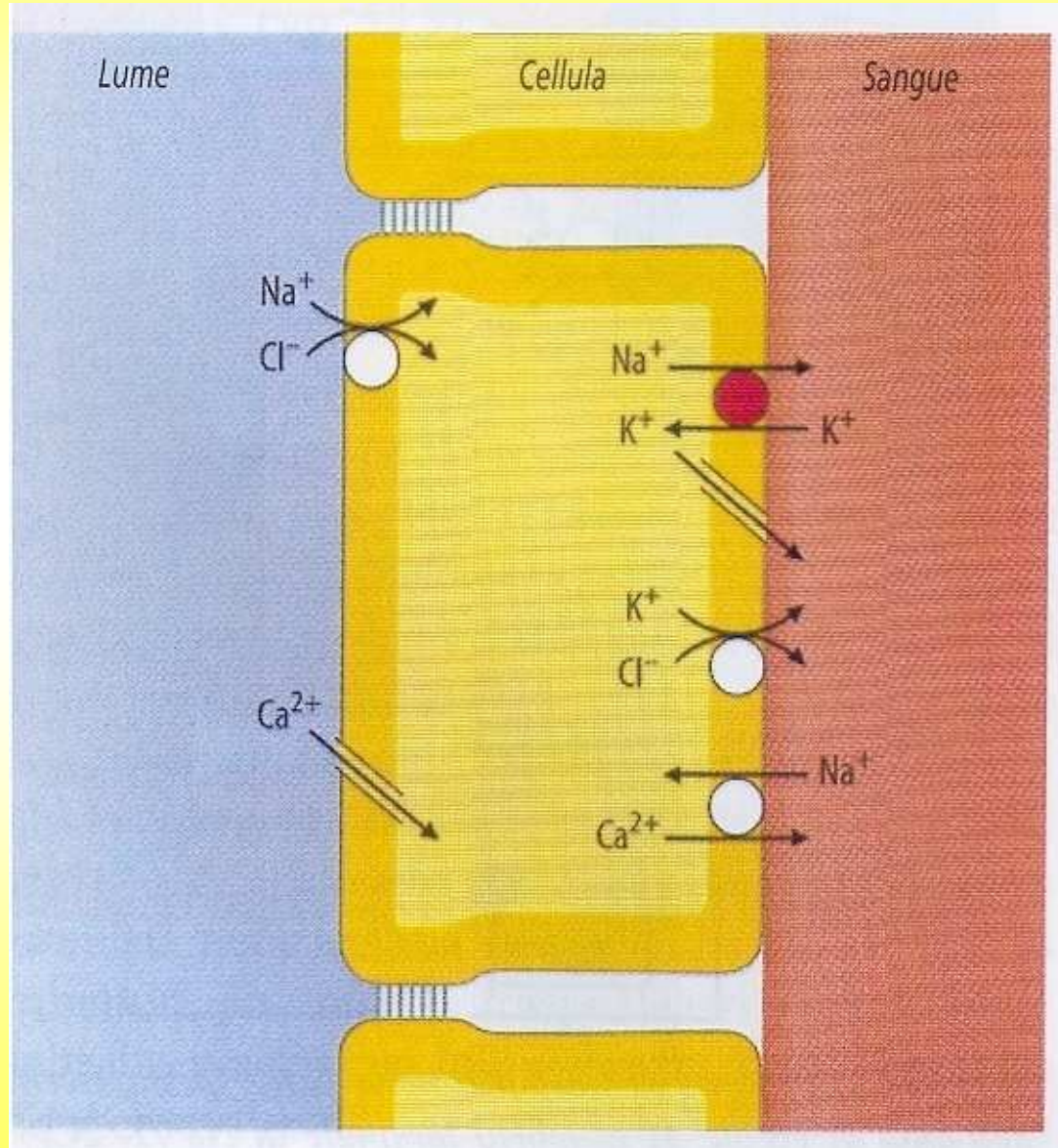


Processi di trasporto nella parte spessa ascendente dell'ansa di Henle

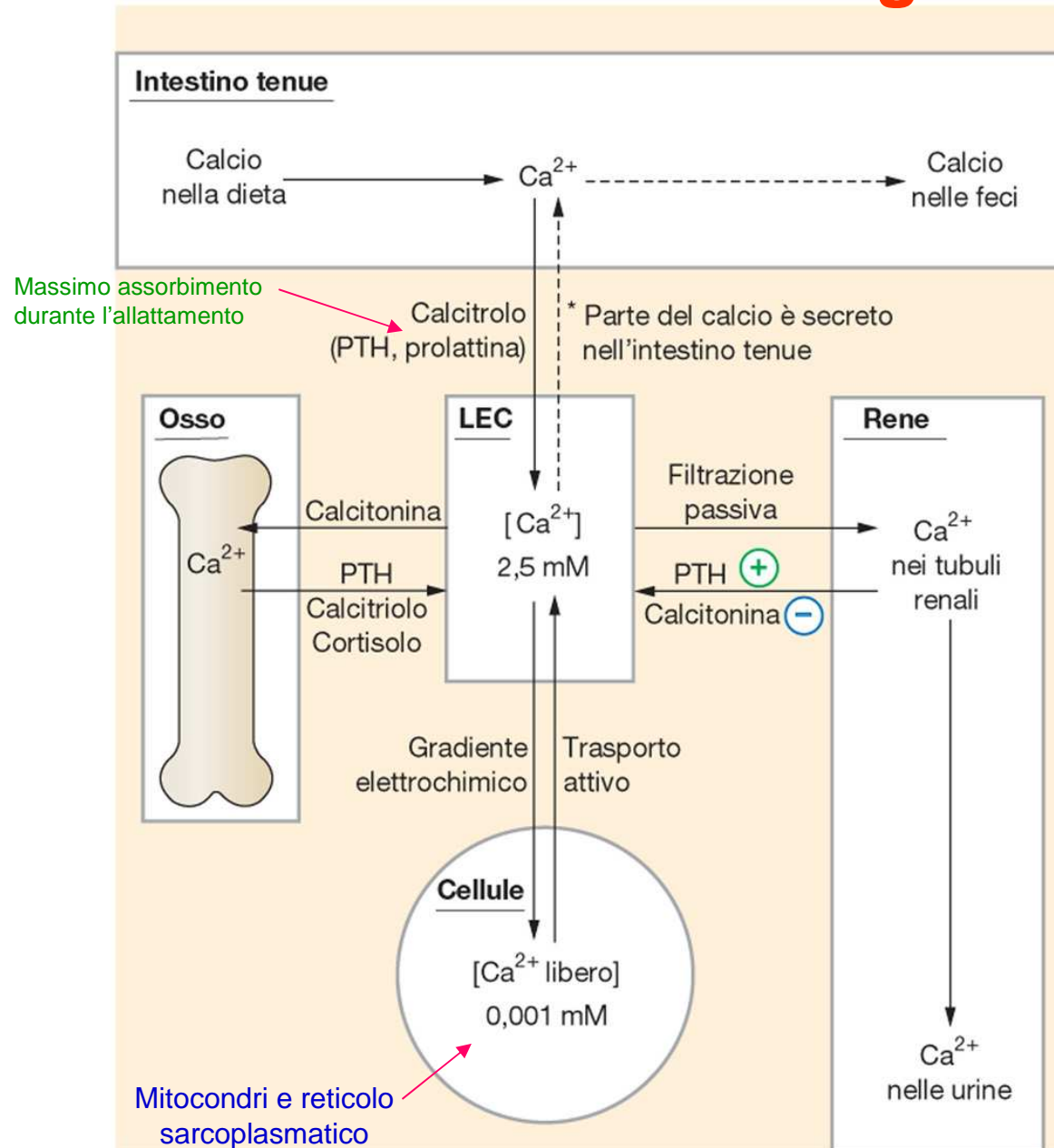


Il simporto luminale di Na^+ - K^+ - 2Cl^- viene inibito da ad opera di un recettore per il calcio

Il riassorbimento del calcio nel tubulo distale è esclusivamente transcellulare



Bilancio del calcio nell'organismo



NCBI

PubMed A service of the U.S. National Library of Medicine
and the National Institutes of Health

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>



The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

<http://content.nejm.org/>

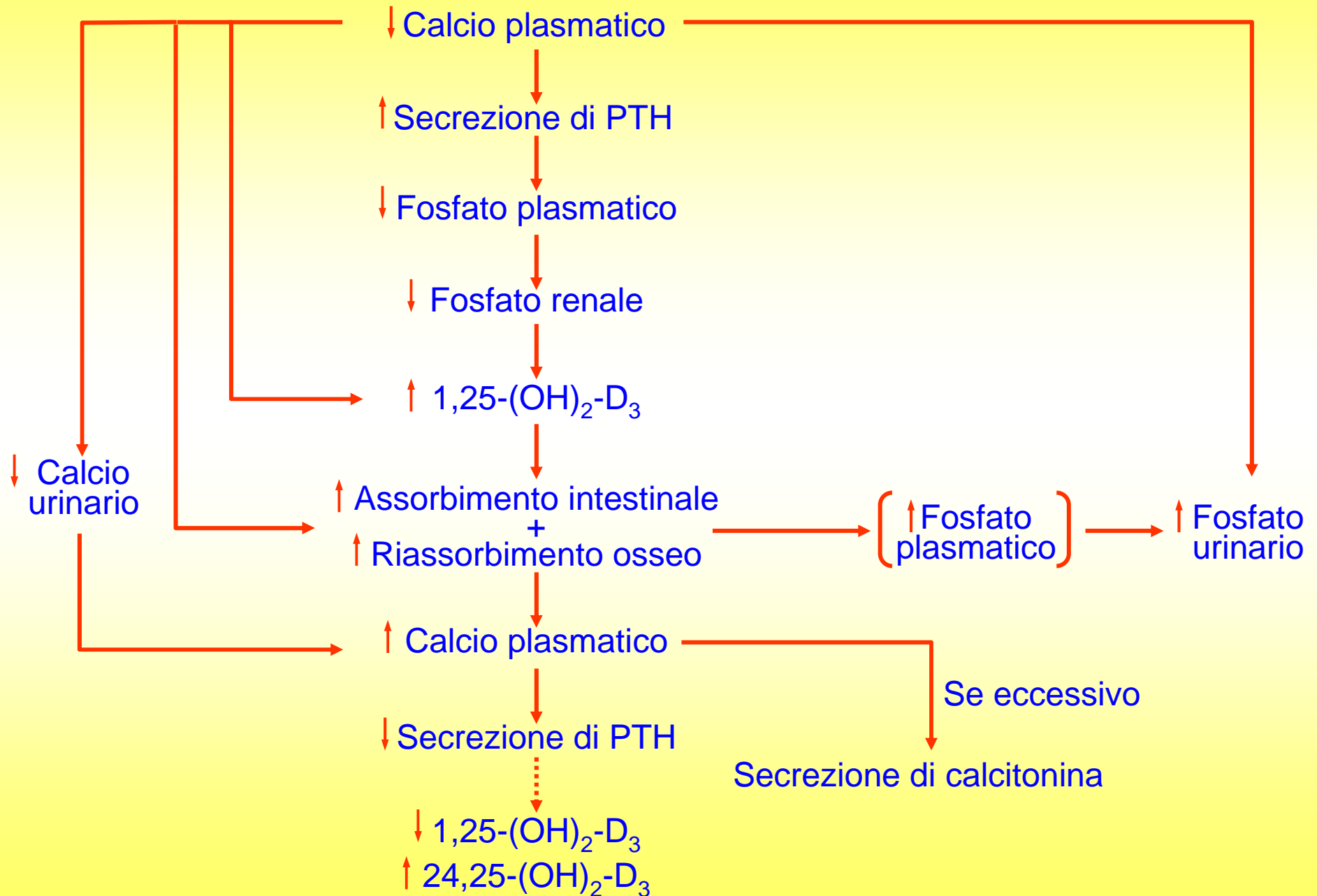
Ormone paratiroideo (PTH)

Origine	Ghiandole paratiroidi
Natura chimica	Peptide di 84 amminoacidi
Biosintesi	Produzione continua, piccola quota accumulata
Trasporto nella circolazione	Disciolto nel plasma
Emivita	Meno di 20 minuti
Stimolo per il rilascio	↓ Ca^{2+} plasmatico
Cellule o tessuti bersaglio	Rene, osso, intestino
Recettore bersaglio	Recettore di membrana
Azione sui tessuti o sull'organismo <i>in toto</i>	↑ Ca^{2+} plasmatico
Azione a livello cellulare	↑ Sintesi vitamina D; ↑ riassorbimento renale di Ca^{2+} ; ↑ riassorbimento osseo
Azione a livello molecolare (includendo il secondo messaggero)	Mediata del cAMP; altera rapidamente il trasporto di Ca^{2+} ma innesca anche la sintesi proteica negli osteoclasti
Inizio dell'azione	2-3 ore per l'osso, con l'aumento di attività degli osteoclasti che richiede 12 ore; 1-2 giorni per l'assorbimento intestinale; entro pochi minuti per il trasporto renale
Regolazione a feedback	Ca^{2+} plasmatico
Altre informazioni	Gli osteoclasti non hanno recettori per i PTH, per cui devono essere influenzati da sostanze paracrine indotte dal PTH. Il PTH è essenziale per la vita; la sua assenza determina tetania ipocalcémica (detta anche tetania paratireopriva)

Calcitonina

Cellule di origine	Cellule C (“chiare”) della ghiandola tiroidea
Natura chimica	Peptide di 32 amminoacidi
Biosintesi	Tipica dei peptidi
Trasporto nella circolazione	Disciolta nel plasma
Emivita	< 10 minuti
Stimolo per il rilascio	↑ Ca^{2+} plasmatico
Cellule o tessuti bersaglio	Osso e rene
Recettore bersaglio	Recettore di membrana
Azione sui tessuti o sull'organismo <i>in toto</i>	Impedisce il riassorbimento osseo; aumenta l'escrezione renale
Azione a livello molecolare (incluso il secondo messaggero)	Recettore accoppiato a proteine G, le vie di trasduzione del segnale sembrano variare durante il ciclo cellulare
Altre informazioni	Diminuisce sperimentalmente la $[\text{Ca}^{2+}]$ plasmatica, ma ha solo lievi effetti fisiologici negli adulti; nessun sintomo associato all'ipo o ipersecrezione; possibile effetto sullo sviluppo scheletrico; possibile protezione dei depositi ossei di calcio durante la gravidanza e l'allattamento

Risposta compensatoria alla deprivazione di calcio



Risposta compensatoria alla deprivazione di fosfato

