

## INDICE:

Capitolo 1: <i>Diabete e complicanze</i> .....	1
Capitolo 2: <i>Patologie da ipofunzione ipofisaria</i> .....	11
Capitolo 3: <i>Patologie da iperfunzione ipofisaria</i> .....	18
Capitolo 4: <i>NET</i> .....	28
Capitolo 5: <i>Surrene</i> .....	34
Capitolo 6: <i>Chirurgia surrenalica</i> .....	46
Capitolo 7: <i>Paratormone e osteoporosi</i> .....	56
Capitolo 8: <i>Tiroide</i> .....	65
Capitolo 9: <i>Gestione del nodulo tiroideo</i> .....	74
Capitolo 10: <i>Patologie delle gonadi maschili</i> .....	83
Capitolo 11: <i>Analisi del liquido seminale</i> .....	92
Capitolo 12: <i>Patologie delle gonadi femminili</i> .....	101
Capitolo 13: <i>Pubertà</i> .....	106
Capitolo 14: <i>Disforia di genere</i> .....	110
Capitolo 15: <i>Obesità</i> .....	121
Capitolo 16: <i>MEN</i> .....	133
Capitolo 17: <i>Malattie rare e SPA</i> .....	143

**NOTA:** Questo blocco nasce dall'idea di integrare le diverse fonti di studio (gastroendo 2.0, sbobine 2020, blocco Morandi, giù per il tubo) al fine di ottenere un unico testo completo. Alcuni dei capitoli presenti in questo blocco, però, sono stati presi per intero dalle altre fonti disponibili e sono:

- Chirurgia surrenalica – sbobine 2020
- Analisi del liquido seminale – sbobine 2020
- Pubertà – blocco Morandi
- Disforia di genere – sbobine 2020
- MEN – blocco Morandi
- Malattie rare e SPA – sbobine 2020

## DIABETE

Con il termine diabete mellito si intende un gruppo di disordini metabolici tutti caratterizzati da iperglicemia ma dovuti a fattori eziologici differenti. Di solito si tratta di un difetto della secrezione di insulina o di un difetto nell'azione di questa o una combinazione di entrambi i meccanismi, ci sono anche altre alterazioni riconoscibili nel diabete. L'iperglicemia cronica del diabete si associa danni a lungo termine che interessano molti organi e tessuti in particolare il rene gli occhi la retina i nervi e poi tantissimo oppure dei vasi. Si parla quindi di complicanze croniche del diabete che possono essere micro e macrovascolari, le definiamo così a seconda di se il distretto interessato è prevalentemente quello delle arteriole e dei capillari come per esempio succede nella nefropatia nella retinopatia, oppure il distretto dei grossi vasi come succede nella coronaropatia e come succede nell'arteriopatia periferica degli arti inferiori. Il diabete è una malattia molto frequente si parla di una prevalenza di circa 5-6% in Europa nella popolazione generale. L'obesità è il principale fattore di rischio modificabile per lo sviluppo di diabete, parliamo in realtà di diabete tipo due che però è la forma più frequente di diabete. Un altro fattore di rischio importante ma purtroppo non modificabile è l'età: al di sotto dei 45 anni in realtà il diabete è molto poco frequente si tratta generalmente di diabete tipo 1, nelle decadi di età tra 60 e 75 anni poi arriviamo a prevalenze di diabete che sfiorano il 20%. Riconosciamo ad oggi queste 5 categorie diabete: diabete di tipo 1, diabete tipo 2, anche le forme specifiche di diabete diabete gestazionale e poi altri stati di disglycemia che non sono propriamente il diabete ma sono la condizione intermedia tra la normoglicemia e il diabete.

Il diabete di tipo 1 è caratterizzato da una distruzione delle b-cellule che producono insulina, quindi è una forma totalmente insulino priva. Questo fenomeno di distruzione delle beta cellule è generalmente immuno mediato, qualche volta però non ritroviamo questi marcatori di autoimmunità e quindi parliamo di diabete tipo uno idiopatico, rimane comunque il fatto che in entrambi i casi c'è una distruzione delle beta cellule. Il diabete tipo due invece ha un fenotipo un po più complicato perché può comprendere forme con prevalente insulino-deficienza e forma invece con prevalente alterazione dell'azione dell'insulina, quindi insulino resistenza e poi una serie di fenotipi intermedi fra questi due. Altri specifici tipi di diabete sono i difetti genetici della funzione della beta cellula, i difetti genetici dell'azione dell'insulina, diabete secondario a patologie del pancreas esocrino, per esempio per una neoplasia o per una pancreatite il pancreas viene distrutto o addirittura viene asportato chirurgicamente, spesso il diabete è secondario ad altre endocrinopatie, come l'ipercorticosurrenalismo, o all'uso di farmaci steroidei, può essere a volte scatenato da infezioni e poi abbiamo delle forme non comuni di diabete che si associano a sindromi complesse su base autoimmunitaria o ad altre sindromi genetiche come per esempio la sindrome di Down. Per ultimo abbiamo il diabete gestazionale.

Qual è l'eziologia del diabete tipo uno in realtà noi non la conosciamo qualcuno ha associato questa forma di diabete con infezione virale, in qualche altro studio è stato associato con esposizione precoce al latte vaccino nella prima infanzia, ma in realtà noi non conosciamo che cosa va ad innescare questo fenomeno di autoimmunità. Sappiamo per certo che è una forma molto grave perché c'è una distruzione totale della b-cellula quindi totale insulino-dipendenza, quindi questo tipo di diabete può essere trattato solo con terapia sostitutiva. Oltre ad essere immuno-mediato, però può essere anche idiopatico, in queste forma di diabete non viene riconosciuta alcuna causa, i soggetti hanno insulinoopenia permanente, ma non hanno alcuna evidenza di autoimmunità. Nel diabete di tipo 1 il rapporto tra femmine e maschi è 1:1.2, la comparsa è prevalente, ma non esclusiva, in età infantile-giovanile (<15-20 anni), in realtà abbiamo due picchi uno intorno ai 4-5 anni e un altro nell'adolescenza, ma l'età più avanzata non è incompatibile con la diagnosi di diabete di tipo 1. Si può associare con altre condizioni autoimmunitarie a carico di altri organi endocrini, come per esempio la tiroidite autoimmune, l'Addison, quindi è importante magari fare lo screening per queste altre patologie autoimmuni. È associato a alleli HLA-DR/DQ di suscettibilità o protezione. Gli anticorpi che andiamo a ricercare nel plasma dei pazienti li possiamo usare per confermare la presenza di autoimmunità contro le beta-cellule, in realtà non è automunita la beta-cellula, ma è un'auto-immunità contro diversi componenti

dell'isola pancreatica: anticorpi anti-insulina(IAA), anticorpi anti-tirosino-fosfatasi(IA-2), anticorpi anti-isoforma 64K della decarbossilasi dell'acido glutammico (GAD65), anticorpi anti-trasportatore 8 dello zinco (Znt8), anticorpi anti-insula pancreatica (ICA).

Nella forma idiopatica il fenotipo è abbastanza simile alla forma autoimmune, l'unica cosa che lo caratterizza è l'assenza di questi autoanticorpi l'assenza di questi auto anticorpi, quindi se noi andiamo a dosare questi autoanticorpi nel sangue non li troviamo, siamo in difficoltà perché non c'è l'elemento che ci permette di fare la diagnosi di diabete tipo 1. Per avere la certezza clinica che questo sia un diabete tipo 1 possiamo andare ad usare il peptide c, non l'insulina, che ci dà un'idea della capacità secretoria della cellula beta. Lo possiamo dosare a digiuno o meglio ancora dopo stimolo con glucagone, si può così quantificare la capacità produttiva della beta cellula. Nel caso di diagnosi di diabete insulino privo, anche se non troviamo gli autoanticorpi, possiamo dire che questo è diabete di tipo 1 e va trattato con insulina, però è una forma idiopatica.

Una delle conseguenze più gravi del diabete di tipo 1 è la chetoacidosi diabetica. I corpi chetonici sono il risultato del metabolismo degli acidi grassi, che a differenza del glucosio non vengono metabolizzati ad acqua e anidride carbonica, ma presentano composti intermedi che sono i corpi chetonici: l'acido beta-idrossibutirrico, l'acido acetoacetico e l'acido propionico. Questi sono acidi organici deboli che se si accumulano grandi quantità nell'organismo, per via della produzione eccessiva, viene superata la capacità di smaltimento dell'organismo, abbassano il PH del sangue quindi abbiamo prima la chetosi e poi la chetoacidosi. Questo non è un fenomeno improvviso, è un fenomeno che succede nell'arco di giorni quindi se non interveniamo si ha chetoacidosi, poi il coma chetoacidotico. Questa è la complicanza acuta del diabete di tipo 1 più temibile e succede perché, quando c'è una carenza assoluta di insulina, come substrati si utilizzano gli acidi grassi, in sostituzione del glucosio, per produrre energia, come avviene, per esempio, anche in condizioni fisiologiche in caso di digiuno. Nel digiuno però non diventa mai chetoacidosi, perché ho una produzione di insulina basale che va a inibire la gluconeogenesi e la glicogenolisi. La chetoacidosi è una condizione che si verifica esclusivamente nel diabete di tipo 1, perché c'è una carenza assoluta di insulina e quindi manca totalmente la capacità da parte dell'organismo di utilizzare il glucosio anche in presenza di iperglicemia. Nel diabete di tipo due il livello di insulina non c'è una carenza assoluta di insulina, ciò ti permette di controllare questo fenomeno. La complicanza acuta del diabete di tipo 2 è il coma iperosmolare, cioè sale tantissimo il livello di glucosio, c'è disidratazione, aumenta l'osmolarità plasmatica (iperosmolarità), che può progredire fino al coma.

Il diabete di tipo 2 è una malattia cronica caratterizzata da iperglicemia dovuta ad un difetto di secrezione dell'insulina, di azione dell'insulina o di entrambe le condizioni. Rappresenta il 90% di tutti i casi di diabete. La sua prevalenza nella popolazione generale è circa il 5%, ma raggiunge dei valori molto più elevati nella popolazione al di sopra dei 65 anni. Presenta una forte aggregazione familiare, perché il rischio di diabete aumenta di due volte nei figli di un solo genitore diabetico, di sei volte se entrambi i genitori sono diabetici. Il diabete di tipo 2 non è geneticamente determinato, ma c'è una predisposizione genetica, ha una componente multigenica, ci può essere il contributo di alcuni geni, ma sono contributi quantitativamente piccoli e non sono riconducibili ad una sola alterazione genetica. Molto più importante nella patogenesi del diabete di tipo 2 sono l'obesità, la sedentarietà e la dieta. L'obesità, soprattutto quella viscerale è il principale fattore di rischio per lo sviluppo di diabete di tipo 2, per la misura dell'obesità viscerale utilizziamo la circonferenza della vita, con cui abbiamo una misurazione abbastanza precisa della quantità di grasso viscerale (per l'uomo deve essere <102 cm, nella donna <88 cm). Aumentando la circonferenza della vita aumenta il rischio di sviluppare il diabete, perché il grasso viscerale immette in circolo tantissimi acidi grassi e citochine infiammatorie, questo va a innescare un circolo vizioso: da una parte innesca insulino-resistenza, dall'altra parte va a disturbare ulteriormente la beta-cellula che è già deficitaria e si creano fenomeni che vanno sotto il nome di glucotossicità e lipotossicità. Queste due condizioni di insulino-resistenza e di disfunzione della beta-cellula fanno salire la glicemia e questa va ulteriormente a inibire la funzione beta-cellulare e peggiora l'insulino-sensibilità. Nella patogenesi del diabete di tipo 2 rientra anche

un'ipersecrezione di glucagone, un aumentato riassorbimento renale di glucosio, a livello intestinale c'è un ridotto effetto incretinico, che c'è una disregolazione dei centri fame e sazietà.

Il diabete LADA è una forma di diabete intermedia tra il diabete di tipo 1 e quello di tipo 2, perché è una forma di diabete autoimmune, quindi troviamo gli anticorpi che troviamo anche nel diabete di tipo 1, però il deficit beta-cellulare non è così importante e così rapido ed esplosivo, ma è più moderato come il diabete di tipo 2 e la necessità di terapia insulinica, e quindi l'insulino dipendenza non è un fenomeno che si instaura subito, queste persone rispondono bene agli ipoglicemizzanti orali. Il diabete lada è, per definizione, un diabete autoimmune che si presenta prevalentemente in età adulta, al di sopra dei 30 anni, questo ci aiuta nella differenziale con il diabete di tipo 1, mentre l'assenza di obesità con il diabete di tipo 2.

### Caratteristiche del diabete LADA

- Età di esordio del diabete generalmente > 30 anni
- Presentazione clinica all'esordio simile a quella del diabete tipo 2 senza obesità, inizialmente trattabile con dieta e/o OHA
- Presenza di almeno un autoanticorpo circolante (GADA, ICA, IA-2)
- Non richiede trattamento insulinico nei primi 6 mesi dalla diagnosi ma mostra un'elevata progressione verso l'insulino-dipendenza negli anni successivi)
- Stessi alleli di suscettibilità HLA del DM1 (l'associazione con tali marker genetici si indebolisce con l'aumentare dell'età alla diagnosi) e positività per alcuni autoanticorpi organo-specifici  $\beta$  insulari

Le complicanze croniche del diabete di tipo 2 spesso sono già presenti alla diagnosi, a differenza del LADA e del tipo 1 in cui insorgono dopo alcuni anni, questo perché il diabete di tipo 2 può presentare un esordio molto lento, con una sintomatologia sfumata, quindi spesso la persona che ha il diabete ma non sa di averlo, non se ne accorge e quando viene fatta la diagnosi, che qualche volta si fa per caso, si è avuto il tempo affinché si sviluppino le complicanze croniche. Questo è importante per quanto riguarda la gestione del paziente perché dobbiamo fare lo screening delle complicanze croniche già all'esordio. Nel diabete di tipo 1, invece, siamo abbastanza sicuri che non ci siano complicanze croniche perché si manifesta con un evento acuto di iperglicemia.

### III. Altri tipi specifici di diabete

#### III A. Difetti genetici della beta -cellula

Maturity onset diabetes of the young (MODY), Diabete neonatale, DNA mitocondriale,

#### III B. Difetti genetici dell'azione dell'insulina

Acanthosis Nigricans, Lepreucanismo, Sindrome di Rabson-Mendenhall

#### III C. Malattie del pancreas esocrino

#### III D. Endocrinopatie

#### III E. Farmacologicamente o chimicamente indotto

Legato a sostanze che possono indurre insulino-resistenza o distruzione della beta cellula (glucocorticoidi, diuretici tiazolidici, alfa interferone)

#### III F. Infezioni

Alcuni virus come Coxsackie B, CMV, Virus della Parotite (distruzione beta cellulare)

#### III G. Forme non comuni di diabete immuno-mediato

Produzione di anticorpi anti-insulina nel contesto di patologie autoimmuni sistemiche

Il diabete MODY è una forma di diabete monogenico, così come il diabete neonatale e il diabete mitocondriale, associati ad un'alterazione di un singolo gene e quindi è associata ad una trasmissione di tipo mendeliano (ad eccezione di quello mitocondriale, dove la trasmissione è materna). Quindi è utile fare lo screening nei familiari quando ci troviamo di fronte ad una forma di diabete di questo tipo. La frequenza non è altissima nella popolazione. Le caratteristiche del diabete MODY sono: insorgenza precoce, con iperglicemia

prima dei 25 anni; sintomatologia modesta; non insulino-dipendente, senza trattamento insulinico o c-peptide misurabile per almeno 2 anni dalla diagnosi; assenza del classico fenotipo di tipo 2; assenza dei marcatori di autoimmunità; l'ereditarietà è di tipo autosomico dominante; buona risposta agli ipoglicemizzanti orali. Sono state identificate ad oggi almeno 14 diversi difetti genetici associati a diabete MODY. Queste forme di diabete sono spesso asintomatiche o paucisintomatiche, non è detto che queste persone sappiano di avere il diabete.

Il diabete gestazionale viene diagnosticato per la prima volta in gravidanza, in genere tra la 24° e 28° settimana di gestazione, in genere regredisce dopo il parto per poi ripresentarsi a distanza di tempo con le caratteristiche del diabete mellito di tipo due; di conseguenza, aver avuto in gravidanza il diabete gestazionale è un fattore di rischio per lo sviluppo del diabete di tipo 2, quindi la donna deve essere seguita periodicamente per vedere se si sviluppa DM2. È importante diagnosticare e trattare il diabete gestazionale perché questo si associa un aumentato rischio di complicanze sia materne, come la pre-eclampsia, sia fetali, come macrosomia, malformazioni congenite e distress respiratorio. Le donne a rischio di sviluppare diabete gestazionale hanno un familiare di primo grado affetto da diabete, donne che hanno già avuto un'altra gravidanza con diabete gestazionale oppure donne che hanno partorito un feto macrosomico, donne con sovrappeso, obesità, in genere hanno un'età superiore a 35 anni e più spesso sono donne di etnia asiatica o mediorientale. Lo screening per il diabete gestazionale si fa con la curva da carico di glucosio tra la 24° e 28° settimana, se ci sono una o più dei fattori di rischio suddetti, se la donna presenta un BMI>30, pregresso diabete gestazionale e una glicemia a digiuno di 100-125 mg/dl all'inizio della gravidanza o in passato, lo screening viene fatto precocemente alla 16°- 18° settimana di gestazione e ripetiamo il test, se negativo, alla 24°-28° settimana. Per quanto riguarda il trattamento del diabete in gravidanza, si parte dalle modifiche dietetiche e la somministrazione di inositolo; se ciò non dovesse bastare, passiamo all'insulina.

**Interpretazione dell'OGTT per la diagnosi di diabete gestazionale**

Tempi	OGTT diagnostico (75 g) glicemia su plasma venoso (mg/dl)
0 min	92
1 ora	180
2 ore	153

La diagnosi di diabete: i sintomi di diabete sono poliuria, in conseguenza polidipsia, calo ponderale, astenia, difetti della visione, ci possono essere anche dei sintomi meno specifici, per esempio il prurito genitale. Se la persona presenta questi sintomi, misuriamo la glicemia a digiuno, questa sarà superiore a 160-180 mg/dl, ricontrolliamo questo valore in una seconda occasione e la diagnosi in questo caso è fatta. Se invece la persona ha una sintomatologia sfumata, abbiamo bisogno di una conferma e misuriamo la glicemia a digiuno che deve essere >126 mg/dl, valutiamo la glicemia dopo OGTT che deve essere >200mg/dl, valori di emoglobina glicata >6,5%, utile soprattutto per il monitoraggio del diabete e per valutare l'aderenza alla terapia, glicemia random >200mg/dl. La curva da carico di glucosio la facciamo anche come test di screening:

**Soggetti ad alto rischio di diabete**

BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> ( $\geq 23$  kg/m<sup>2</sup> negli asiatici americani) e una o più tra le seguenti condizioni:

- inattività fisica;
- familiarità di primo grado per diabete tipo 2 (genitori, fratelli);
- appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio;
- ipertensione arteriosa ( $\geq 140/90$  mmHg) o terapia antipertensiva in atto;
- bassi livelli di colesterolo HDL ( $< 35$  mg/dl) e/o elevati valori di trigliceridi ( $> 250$  mg/dl);
- nella donna: parto di un neonato di peso  $> 4$  kg o pregresso diabete gestazionale;
- sindrome dell'ovaio policistico o altre condizioni di insulino-resistenza come l'*acanthosis nigricans*;
- evidenza clinica di malattie cardiovascolari;
- HbA<sub>1c</sub>  $\geq 39$  mmol/mol (5,7%), IGT o IFG in un precedente test di screening;