
LYL
Love Your Life – Guide
Oltre gli ormoni
Fisiologia, disfunzioni e patologie del sistema endocrino
Giovanni Chetta

OLTRE GLI ORMONI

Fisiologia, disfunzioni e patologie del sistema endocrino

Dalla ghiandola alla rete, dalla quantità alla flessibilità

Giovanni Chetta

Le Guide Love Your Life

Sommario

Introduzione 5
Guida alla lettura 5
PARTE I – IL SISTEMA ENDOCRINO COME RETE DI REGOLAZIONE 7
Capitolo 1 — Il linguaggio degli ormoni 7
Capitolo 2 — Ipotalamo e ipofisi: il centro di integrazione 8
Capitolo 3 — Neuroendocrinologia: cervello, comportamento e ormoni 10
PARTE II – ASSI ENDOCRINI E GHIANDOLE 16
Capitolo 4 — Asse HPA e cortisolo 16
Capitolo 5 — Asse HPT e tiroide 18
Capitolo 6 — Asse HPG: gonadi, fertilità e transizioni 19
Capitolo 7 — Asse GH–IGF-1 20
Capitolo 8 — Pancreas endocrino: insulina, glucagone e incretine 22
Capitolo 9 — Surrene oltre il cortisolo 24
Capitolo 10 — Paratiroidi, calcio e fosforo 26
PARTE III – GLI ORGANI ENDOCRINI DIFFUSI 28
Capitolo 11 — Tessuto adiposo come organo endocrino 28
Capitolo 12 — Muscolo come organo endocrino 29
Capitolo 13 — Intestino come organo endocrino 30
Capitolo 14 — Rene, cuore e fegato: funzioni endocrine diffuse 31
PARTE IV – TEMPO, AMBIENTE E ADATTAMENTO 32
Capitolo 15 — Cronobiologia endocrina 32
Capitolo 16 — Microbiota e sistema endocrino 33
Capitolo 17 — Interferenti endocrini ambientali 34
Capitolo 18 — Invecchiamento endocrino e perdita di riserva 35
PARTE V – DIAGNOSTICA, MODULAZIONE E MECCANISMI DI MALATTIA 36
Capitolo 19 — Diagnostica endocrina: leggere pattern e feedback 36
Capitolo 20 — Modulare il sistema endocrino 37
Capitolo 21 — Archetipi della disfunzione endocrina 40
Capitolo 22 — Poliendocrinopatie e sindromi MEN 41
Capitolo 23 — Emergenze endocrine 42
PARTE VI – FASI DELLA VITA E CONDIZIONI COMPLESSE 44
Capitolo 24 — Gravidanza e placenta 44

Capitolo 25 — Endocrinologia dello sviluppo 45
Capitolo 26 — Neoplasie endocrine e sindromi paraneoplastiche 46
Capitolo 27 — Disfunzioni endocrine iatrogene 47
Capitolo 28 — Endocrinologia della malattia cronica e critica 48
Capitolo 29 — Vasopressina, sete e osmoregolazione 50
PARTE VII – DALLA GHIANDOLA ALLA RETE 53
Capitolo 30 — Dalla disfunzione alla patologia: leggere la rete 53
Conclusioni — Oltre gli ormoni 55
Glossario 56
Bibliografia essenziale 59
L'Autore 63

Introduzione

Il sistema endocrino costituisce una delle principali reti di comunicazione dell'organismo. La descrizione tradizionale, centrata sulle singole ghiandole, rimane indispensabile per comprendere molte patologie ma non esaurisce la fisiologia reale. Tessuto adiposo, muscolo, intestino, rene, cuore e fegato partecipano anch'essi alla regolazione endocrina e dialogano continuamente con sistema nervoso, immunità, metabolismo e ritmi biologici.

Un valore sierico compreso nell'intervallo di riferimento non garantisce da solo una funzione endocrina normale. Proteine di trasporto, conversione periferica, disponibilità dei recettori, sensibilità tissutale, pulsatilità e momento del prelievo possono modificare il significato biologico del dato. Per la stessa ragione, un valore fuori intervallo non identifica automaticamente una malattia se compare durante una fase fisiologica o una risposta adattativa coerente.

Il filo conduttore del volume è la flessibilità endocrina. Un sistema efficiente aumenta la risposta quando cresce la richiesta, la modula mentre lo stimolo persiste e la riduce quando non serve più. La normalità non coincide quindi con l'immobilità dei valori ma con la capacità di cambiare in modo proporzionato senza perdere il controllo della rete.

A questa prospettiva si affianca un secondo asse centrale della collana: la medicina del terreno e la medicina integrata. Nel lessico di queste Guide, il terreno biologico non indica una diagnosi alternativa né una spiegazione generica dei sintomi. Indica l'insieme delle condizioni metaboliche, nutrizionali, circadiane, neurovegetative, muscolari, intestinali, immunitarie, ambientali e iatrogene che possono aumentare oppure ridurre il carico imposto alla rete endocrina. L'approccio integrato mette quindi in relazione terapia medica, alimentazione, esercizio, sonno, composizione corporea, microbiota e nutraceutica mirata, distinguendo sempre ciò che può essere modulato attraverso il terreno da ciò che richiede una terapia sostitutiva, farmacologica, chirurgica oppure oncologica specifica.

Guida alla lettura

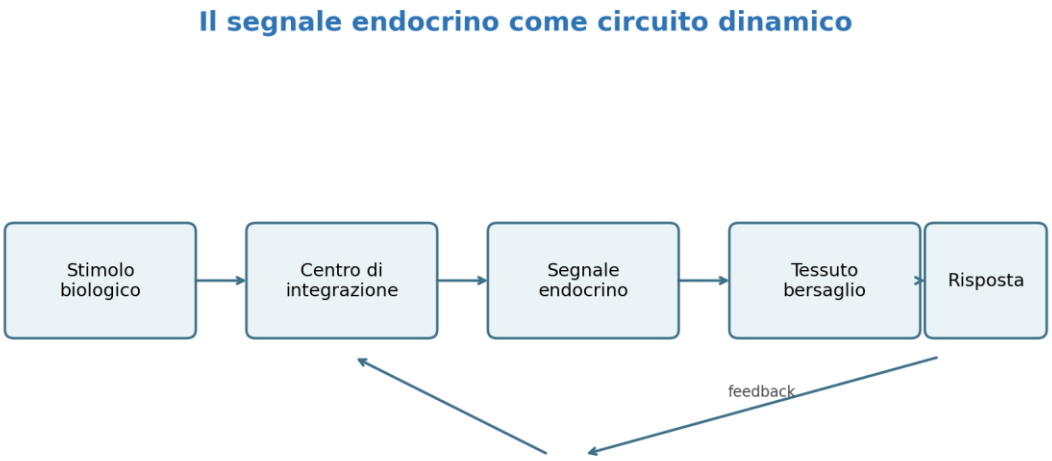
Il percorso parte dai principi generali, passa agli assi endocrini e agli organi con funzione endocrina diffusa e arriva alle condizioni che mettono alla prova l'intera rete. Ogni capitolo introduce prima la fisiologia; solo dopo affronta disfunzioni, patologie e implicazioni diagnostiche. Questa sequenza permette di interpretare il dato clinico partendo dal meccanismo che lo produce.

I risultati di laboratorio acquistano significato soltanto se vengono collocati nel loro contesto. Orario del prelievo, età, sesso, fase riproduttiva, alimentazione, sonno, attività fisica, farmaci e malattie concomitanti possono modificare la lettura dello stesso valore. La guida invita quindi a osservare relazioni e pattern prima di isolare un singolo numero.

La medicina del terreno costituisce una chiave di lettura trasversale del volume. Il lettore troverà quindi i singoli assi endocrini collegati a disponibilità energetica, composizione corporea, esercizio, sonno e luce, stato neurovegetativo, intestino e microbiota, infiammazione, esposizioni ambientali, farmaci e nutraceutici. Questa impostazione non sostituisce la diagnosi endocrinologica classica: la completa, perché separa i determinanti modificabili del contesto

biologico dalle perdite strutturali di funzione che richiedono un trattamento specifico. Il Capitolo 20 riunisce esplicitamente questi elementi nell'approccio di medicina del terreno e medicina integrata.

Le sezioni "Fermati un attimo", "In sintesi", "Messaggi chiave" e "Take home message" aiutano a separare i passaggi concettuali essenziali dai dettagli. Le sigle vengono esplicitate alla prima occorrenza nel capitolo e il Glossario finale raccoglie i principali termini tecnici e acronimi utilizzati nel volume.



Schema del segnale endocrino come circuito dinamico: stimolo, integrazione, segnale, risposta e feedback.

PARTE I – IL SISTEMA ENDOCRINO COME RETE DI REGOLAZIONE

Capitolo 1 — Il linguaggio degli ormoni

Ormoni come segnali e non come funzioni

Gli ormoni sono messaggeri chimici ma la funzione finale nasce dall'incontro tra il segnale e il tessuto che lo riceve. Le molecole idrosolubili agiscono soprattutto attraverso recettori di membrana e secondi messaggeri; quelle liposolubili attraversano più facilmente le membrane e possono modulare anche la trascrizione genica. La distinzione aiuta a comprendere perché velocità, durata e sede dell'effetto cambino da un ormone all'altro.

Endocrino, paracrino, autocrino e neuroendocrino

La comunicazione endocrina utilizza il circolo ematico. La comunicazione paracrina agisce sulle cellule vicine, mentre quella autocrina modifica la cellula che ha prodotto il segnale. La comunicazione neuroendocrina nasce da neuroni capaci di trasformare informazione nervosa in secrezione ormonale. L'organismo utilizza contemporaneamente tutte queste modalità.

Trasporto, quota libera e conversione periferica

Molti ormoni circolano legati a proteine come la globulina legante gli ormoni sessuali, la globulina legante la tiroxina e la globulina legante i corticosteroidi. La quota totale e quella libera possono quindi raccontare storie differenti. Anche la conversione periferica modifica il significato del segnale: tiroxina in triiodotironina, testosterone in diidrotestosterone o estradiolo, cortisone in cortisolo.

Feedback, pulsatilità e tempo

Il feedback negativo stabilizza gli assi ma la secrezione non è continua. L'ormone della crescita viene rilasciato in impulsi, l'ormone di rilascio delle gonadotropine deve mantenere una modalità pulsatile e il cortisolo possiede sia un ritmo circadiano sia oscillazioni ultradiane. Quantità e tempo costituiscono quindi due dimensioni inseparabili del messaggio endocrino.

Fermati un attimo

Un ormone, da solo, non descrive la funzione endocrina. La concentrazione sierica è soltanto uno dei livelli della regolazione.

In sintesi

La funzione endocrina dipende da produzione, trasporto, conversione, ritmo, recettore e risposta del tessuto. Un singolo valore non descrive l'intera rete.

Messaggi chiave

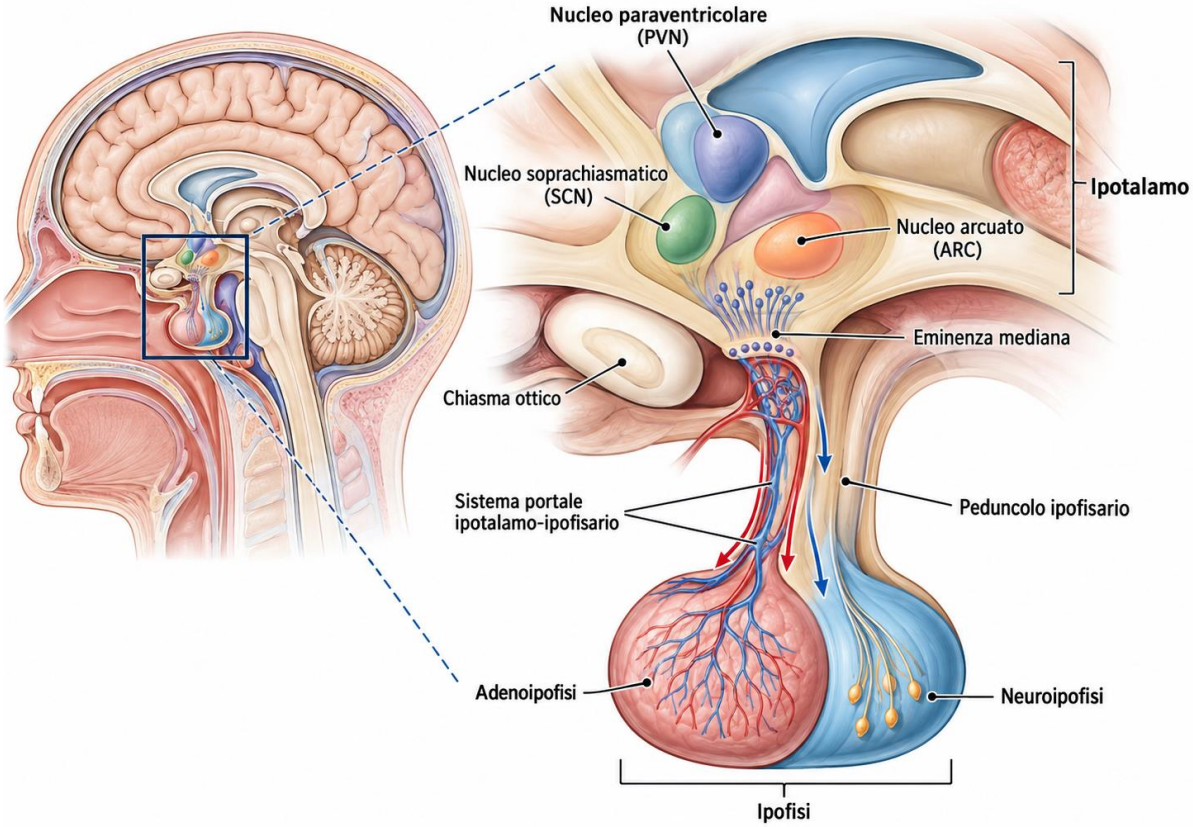
- Il feedback deve essere letto come relazione tra più variabili.
- La quota totale può differire dalla quota biologicamente disponibile.
- Pulsatilità e ritmo circadiano possono modificare l'effetto anche a parità di quantità.

- La funzione tissutale può cambiare senza una variazione proporzionale del valore sierico.

Take home message

Interpretare un ormone significa ricostruire il circuito nel quale quel segnale è stato prodotto.

Capitolo 2 — Ipotalamo e ipofisi: il centro di integrazione



Sezione sagittale dell'area ipotalamo–ipofisaria, con eminenza mediana, sistema portale e principali nuclei coinvolti nell'integrazione neuroendocrina.

Ipotalamo: un integratore e non una semplice centralina

L'ipotalamo raccoglie informazioni dal sistema limbico, dal tronco encefalico, dagli orologi circadiani, dal sangue e dai segnali metabolici. Temperatura, osmolarità, disponibilità energetica, stress e stato riproduttivo vengono integrati nello stesso nodo funzionale e tradotti in risposte endocrine, autonomiche e comportamentali. Più che una semplice centralina, l'ipotalamo è quindi un centro di integrazione dinamico.

Adenoipofisi e neuroipofisi

L'adenoipofisi produce ormone tireostimolante, ormone adrenocorticotropo, ormone luteinizzante, ormone follicolo-stimolante, ormone della crescita e prolattina. La neuroipofisi libera invece arginina-vasopressina e ossitocina prodotte dai neuroni ipotalamici. Questa

differenza anatomica chiarisce perché la parte posteriore dell'ipofisi sia soprattutto un terminale neurosecretorio.

Sistema portale e controllo ipotalamico

Il sistema portale ipotalamo-ipofisario porta i fattori ipotalamici all'adenoipofisi in concentrazioni elevate. L'ormone di rilascio della corticotropina, l'ormone di rilascio della tireotropina, l'ormone di rilascio delle gonadotropine e l'ormone di rilascio dell'ormone della crescita modulano assi differenti, mentre la somatostatina e la dopamina esercitano importanti azioni inibitorie.

Deficit centrali e valori inappropriatamente normali

Una ghiandola periferica può produrre poco perché il difetto nasce più a monte. Nell'ipotiroidismo centrale, a esempio, la tiroxina libera può essere bassa mentre l'ormone tireostimolante rimane basso o inappropriatamente normale. Il numero deve quindi essere giudicato rispetto alla risposta attesa dell'intero asse.

Fermati un attimo

Quando un ormone periferico è basso, un valore ipofisario "normale" non è sempre rassicurante. Occorre verificare se quella risposta sia adeguata al segnale di ritorno.

In sintesi

Ipotalamo e ipofisi coordinano numerosi assi ma la loro funzione dipende dalle informazioni provenienti dall'intero organismo.

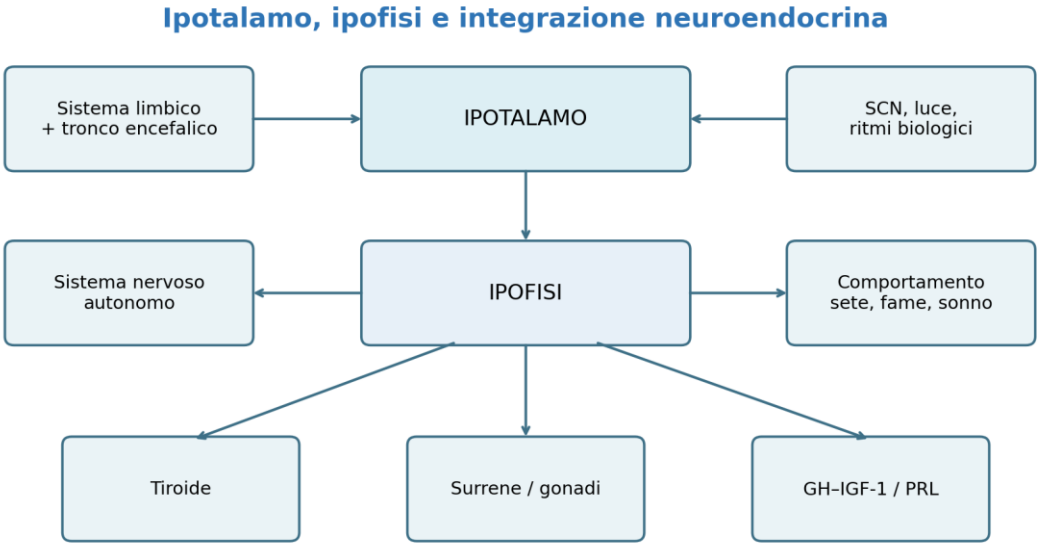
Messaggi chiave

- L'ipotalamo collega cervello, comportamento e ormoni.
- La neuroipofisi libera ormoni sintetizzati nell'ipotalamo.
- La prolattina rappresenta un'eccezione perché la dopamina esercita un controllo tonicamente inibitorio.
- Le patologie centrali devono essere distinte dai deficit della ghiandola periferica.

Take home message

La lettura dell'asse deve sempre distinguere il livello ipotalamico, ipofisario e periferico.

Capitolo 3 — Neuroendocrinologia: cervello, comportamento e ormoni



Schema anatomico-funzionale semplificato dell'integrazione ipotalamo–ipofisi–sistema autonomo.

Area/nucleo	Funzione prevalente	Collegamento endocrino
Nucleo paraventricolare (PVN)	Risposte endocrine e autonomiche; neuroni CRH, TRH e AVP	HPA, HPT, vasopressina e controllo autonomico
Nucleo arcuato (ARC)	Integrazione di leptina, insulina, nutrienti e grelina	POMC/CART, NPY/AgRP, riproduzione e metabolismo
Nucleo soprachiasmatico (SCN)	Orologio circadiano principale	Sincronizza cortisolo, melatonina, TSH, sonno e temperatura
Ipotalamo laterale	Arousal, orexine e comportamento alimentare	Veglia, fame, sistema autonomo
Area preottica	Termoregolazione	Interazione con simpatico, tiroide e dispendio energetico

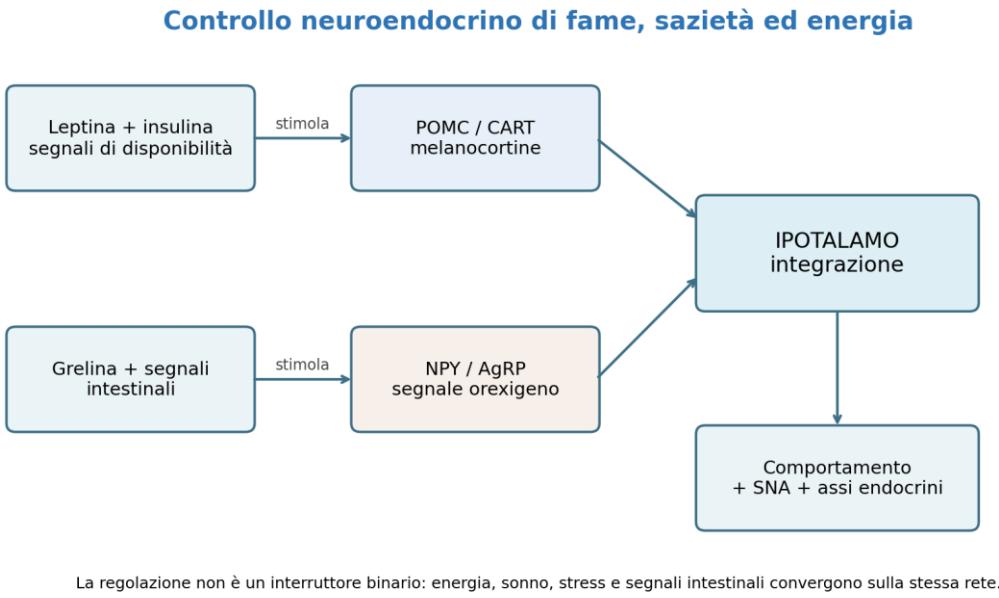
Neuroendocrinologia: il confine che non esiste

La neuroendocrinologia descrive i circuiti nei quali neuroni, neuropeptidi, sistema nervoso autonomo e ormoni lavorano come parti della stessa rete. L'ipotalamo ne rappresenta il principale nodo anatomico ma il controllo coinvolge anche sistema limbico, tronco encefalico, organi circumventricolari e segnali periferici. Sonno, luce, emozioni, comportamento e stato energetico entrano così direttamente nella regolazione endocrina.

Nuclei ipotalamici e organizzazione funzionale

I nuclei ipotalamici possiedono specializzazioni riconoscibili ma le loro funzioni si sovrappongono e si influenzano reciprocamente. Il nucleo paraventricolare partecipa agli assi dello stress e tiroideo e contribuisce alla regolazione autonomica; il nucleo arcuato integra leptina, insulina, grelina e segnali intestinali; il nucleo soprachiasmatico coordina la temporizzazione circadiana. L'area ipotalamica laterale e i nuclei ventromediale e dorsomediale partecipano invece a fame, arousal, termogenesi e comportamento.

Nel nucleo arcuato convivono popolazioni neuronali con effetti in parte opposti. I neuroni che esprimono pro-opiomelanocortina (POMC) e trascritto regolato da cocaina e anfetamina (CART) contribuiscono soprattutto ai segnali di sazietà; quelli che esprimono neuropeptide Y (NPY) e proteina agouti-correlata (AgRP) favoriscono la ricerca di cibo e la conservazione energetica. Leptina, insulina, grelina e segnali intestinali modulano entrambi i circuiti, che a loro volta comunicano con altri nuclei ipotalamici e con il sistema nervoso autonomo.



Schema semplificato dei principali circuiti neuroendocrini che collegano segnali periferici, fame e sazietà.

Barriera emato-encefalica e organi circumventricolari

La barriera emato-encefalica limita il passaggio di molte sostanze ma il cervello dispone di regioni specializzate che campionano più direttamente il sangue. Gli organi circumventricolari e l'eminenza mediana costituiscono interfacce privilegiate tra segnali periferici e circuiti ipotalamici. La comunicazione endocrina con il sistema nervoso centrale segue quindi vie selettive e non un accesso uniforme a tutto il cervello.

Amenorrea ipotalamica funzionale

L'amenorrea ipotalamica funzionale rimane una diagnosi di esclusione. Una bassa disponibilità energetica, l'esercizio intenso, la perdita di peso e lo stress possono ridurre la pulsatilità

dell'ormone di rilascio delle gonadotropine e modificare l'asse riproduttivo. La valutazione richiede l'esclusione della gravidanza e delle cause organiche e deve comprendere funzione tiroidea, prolattina, gonadotropine ed estradiolo. Quando emerge un deficit energetico, la sua correzione diventa parte centrale del trattamento.

Disfunzione ipotalamica acquisita

Tumori, chirurgia, radioterapia, trauma, processi infiammatori e malattie infiltrative possono danneggiare l'ipotalamo e produrre un quadro che va ben oltre l'aumento di peso. Possono comparire alterazioni della sete, del sonno, della termoregolazione, del comportamento alimentare e della funzione ipofisaria. In questi casi la sede della lesione aiuta a interpretare il pattern ormonale e non va considerata un semplice dato anatomico accessorio.

Obesità ipotalamica acquisita

L'obesità ipotalamica acquisita è una forma rara e complessa di obesità che compare dopo un danno documentabile dei circuiti ipotalamici. Il craniofaringioma e il suo trattamento costituiscono il modello più studiato; un fenotipo simile può seguire altre lesioni sovrasellari, chirurgia, irradiazione o trauma. L'aumento di peso può essere rapido e persistente anche senza una iperfagia marcata. Nello stesso soggetto possono concorrere riduzione del dispendio energetico, alterazione dei circuiti leptina-melanocortine, disfunzione autonomica, disturbi del sonno e deficit ipofisari. Questa combinazione distingue l'obesità ipotalamica dalla comune obesità multifattoriale e rende necessaria una valutazione neuroendocrina integrata.

Il sospetto deve aumentare quando il peso cresce rapidamente dopo una lesione o un trattamento dell'area ipotalamica. L'andamento ponderale va letto insieme alla funzione ipofisaria, al sonno, alla sete, alla termoregolazione, all'attività autonomica e all'imaging della regione ipotalamo-sovrasellare. Gli interventi sullo stile di vita restano necessari ma nelle forme strutturali possono risultare meno efficaci rispetto all'obesità comune perché il danno coinvolge direttamente i circuiti che regolano fame, sazietà e dispendio energetico.

Ipopituitarismo dopo trauma cranio-encefalico

Un trauma cranio-encefalico (TCE) può coinvolgere ipotalamo, peduncolo ipofisario, vascolarizzazione portale oppure ipofisi e lasciare deficit neuroendocrini transitori o persistenti. Nella fase acuta l'interpretazione è complessa perché malattia critica, farmaci e risposta allo stress modificano già molti ormoni. Con il passare delle settimane o dei mesi possono emergere deficit dell'ormone della crescita (GH), delle gonadotropine, dell'ormone adrenocorticotropo e dell'ormone tireostimolante; possono comparire anche alterazioni della prolattina e, più raramente, un deficit di arginina-vasopressina. Alcuni deficit regrediscono, mentre altri diventano riconoscibili soltanto nel follow-up.

Uno screening endocrino indiscriminato dopo ogni trauma lieve non è giustificato. La valutazione acquista maggiore rilievo dopo un TCE moderato o grave, nei traumi lievi con lesioni intracraniche documentate e quando persistono segni compatibili con ipopituitarismo, a esempio ridotta capacità di recupero, alterazioni mestruali o sessuali, iponatriemia, poliuria, ipotensione o marcata astenia non spiegata. Il sospetto di insufficienza surrenalica o di deficit di vasopressina richiede particolare attenzione perché entrambe le condizioni possono diventare rapidamente pericolose.

Lesioni sellari e sovrasellari, chirurgia e radioterapia

Le lesioni sellari e sovrasellari possono alterare la funzione endocrina attraverso compressione, infiltrazione, danno del peduncolo oppure perdita diretta di tessuto ipofisario o ipotalamico. Se il peduncolo viene coinvolto, la riduzione del tono dopaminergico può aumentare la prolattina anche in assenza di un prolattinoma; lo stesso danno può associarsi a deficit di più assi e ad alterazioni della regolazione dell'acqua. La risonanza magnetica acquista quindi significato solo se viene letta insieme al pattern ormonale e alla storia clinica.

La radioterapia cranica o della base cranica può determinare una disfunzione ipotalamo-ipofisaria progressiva. Il rischio varia con la sede, con la dose ricevuta dalle strutture neuroendocrine, con l'età e con il tempo trascorso dal trattamento. I deficit possono emergere anche dopo anni e interessare uno o più assi; una valutazione endocrina normale subito dopo la radioterapia non esclude quindi una tossicità tardiva. Il follow-up deve proseguire nel tempo e integrare sintomi, storia dosimetrica e storia oncologica.

Principali quadri neuroendocrini acquisiti

Condizione	Nodo prevalente	Manifestazioni orientative	Valutazione
Obesità ipotalamica acquisita	Circuiti ipotalamici energetici e autonomici	Rapido aumento ponderale, dispendio ridotto, iperfagia variabile, disturbi circadiani	Storia della lesione, andamento del peso, funzione ipofisaria, sonno, risonanza magnetica
Ipopituitarismo post-traumatico	Ipotalamo, peduncolo, ipofisi e vascolarizzazione	Deficit singoli o multipli che possono comparire o regredire nel tempo	Valutazione mirata dopo TCE a rischio o in presenza di sintomi; test dinamici quando indicati
Danno da radioterapia	Asse ipotalamo-ipofisario	Deficit progressivi e talvolta tardivi di uno o più assi	Follow-up endocrino prolungato integrato con sede e dose del trattamento
Effetto peduncolo	Connessione ipotalamo-ipofisaria	Iperprolattinemia da riduzione del tono dopaminergico con possibili altri deficit	Prolattina, ormoni degli altri assi e imaging sellare/sovrasellare

Prolattina e controllo dopaminergico

La dopamina ipotalamica inibisce la secrezione di prolattina attraverso il recettore dopaminergico di tipo 2 (D2). Un danno del peduncolo, un farmaco antagonista del recettore D2 e un prolattinoma possono aumentare la prolattina attraverso meccanismi molto diversi. Prima di attribuire il reperto a una neoplasia è quindi necessario ricostruire con precisione il contesto clinico e farmacologico.

Distinguere disfunzione neuroendocrina e neoplasia neuroendocrina

Il termine neuroendocrino viene utilizzato anche per i tumori con differenziazione neuroendocrina ma questa categoria non coincide con le disfunzioni dei circuiti ipotalamo-ipofisari. Nel primo caso prevale la biologia della neoplasia; nel secondo il problema riguarda soprattutto regolazione, feedback e integrazione tra cervello e ormoni.

Terreno neuroendocrino e medicina integrata

La funzione neuroendocrina risente in modo particolare del terreno biologico. Disponibilità energetica, adiposità viscerale, massa muscolare, qualità del sonno, esposizione alla luce, attività fisica, stato infiammatorio, funzione intestinale e carico psicofisico possono modificare segnali

ipotalamici, sistema nervoso autonomo e risposta degli assi. Questi fattori non costituiscono una causa universale ma definiscono il contesto nel quale una vulnerabilità neuroendocrina può diventare più o meno evidente.

Nelle disfunzioni funzionali, a esempio nell'amenorrea ipotalamica associata a bassa disponibilità energetica, la correzione del terreno può diventare parte essenziale della terapia. Nelle lesioni strutturali ipotalamiche o ipofisarie, nell'ipopituitarismo post-traumatico oppure nei deficit conseguenti a radioterapia, l'intervento sul terreno sostiene recupero, composizione corporea, sonno e capacità funzionale ma non sostituisce la diagnosi dell'asse né la terapia ormonale quando questa risulta necessaria. La medicina integrata conserva quindi il proprio significato solo se mantiene distinti il supporto del contesto biologico e la correzione specifica della funzione perduta.

Fermati un attimo

Il cervello può alterare la funzione di una ghiandola anche quando la ghiandola è strutturalmente sana. Un medesimo pattern ormonale può derivare da una lesione centrale, da un farmaco oppure da una risposta adattativa; il laboratorio acquista significato solo quando viene ricondotto al meccanismo.

In sintesi

La neuroendocrinologia mette in relazione ipotalamo, ipofisi, sistema autonomo, comportamento e segnali periferici. Le disfunzioni possono essere funzionali oppure conseguire a lesioni, trauma, chirurgia o radioterapia. Obesità ipotalamica, ipopituitarismo post-traumatico, danno del peduncolo e deficit tardivi dopo irradiazione mostrano perché anamnesi, imaging e pattern ormonale vadano interpretati insieme.

Messaggi chiave

- Ipotalamo e sistema limbico comunicano in modo bidirezionale.
- POMC/CART e NPY/AgRP partecipano alla regolazione energetica.
- La disfunzione ipotalamica acquisita può includere obesità, adipsia, disturbi circadiani e ipopituitarismo.
- L'obesità ipotalamica acquisita è una condizione distinta dalla comune obesità multifattoriale e può associare alterazioni energetiche, autonomiche, circadiane e ipofisarie.
- Dopo un trauma cranio-encefalico i deficit ipofisari possono comparire, regredire oppure diventare evidenti nel follow-up; la valutazione deve essere guidata dalla gravità del trauma e dal quadro clinico.
- La radioterapia dell'area cranica o della base cranica può produrre deficit neuroendocrini tardivi e richiede una sorveglianza prolungata nei soggetti a rischio.
- L'amenorrea ipotalamica funzionale richiede esclusione delle cause organiche e correzione dei determinanti energetici quando presenti.

- L’iperprolattinemia deve essere distinta tra prolattinoma, effetto farmacologico e riduzione del tono dopaminergico.

Take home message

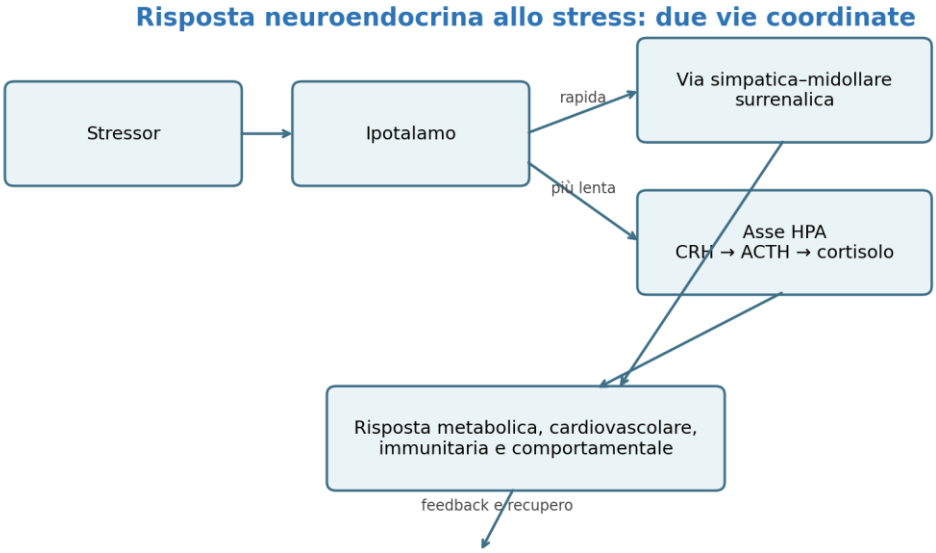
Le problematiche neuroendocrine mostrano che il confine tra cervello e sistema endocrino è funzionale, non anatomico. Una lesione ipotalamica, un trauma o una radioterapia possono alterare contemporaneamente metabolismo, ritmi, comportamento, acqua corporea e più assi ipofisari; la diagnosi deve quindi ricostruire il circuito e non limitarsi al singolo ormone.

PARTE II – ASSI ENDOCRINI E GHIANDOLE

Capitolo 4 — Asse HPA e cortisolo

Dallo stress al cortisolo

L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, o HPA, collega la percezione dello stressor alla risposta sistemica. L'ormone di rilascio della corticotropina e l'arginina-vasopressina stimolano l'ormone adrenocorticotropo, che sostiene la produzione di cortisolo nella corticale surrenalica. In parallelo, il sistema simpatico attiva la midollare surrenalica con una risposta più rapida. Le due vie appartengono allo stesso adattamento ma operano con tempi e funzioni differenti.



Schema delle due principali vie coordinate della risposta allo stress: sistema simpatoadrenale e asse HPA.

Ritmo circadiano e risposta al risveglio

Il cortisolo segue un ritmo circadiano con concentrazioni generalmente maggiori nella fase biologicamente attiva. Il risveglio produce inoltre una risposta caratteristica. Sonno, luce, lavoro a turni e malattia possono modificare ampiezza e fase del ritmo, perciò l'orario del prelievo è parte dell'interpretazione.

Metabolismo locale e 11β-HSD

Le isoforme della 11β-idrossisteroido deidrogenasi modificano localmente la disponibilità del cortisolo. La 11β-HSD1 favorisce in molti tessuti la rigenerazione di cortisolo, mentre la 11β-HSD2 protegge il recettore mineralcorticoide convertendo cortisolo in cortisone.

Stress cronico: non sempre cortisolo alto

Lo stress cronico non equivale a una semplice ipercortisolemia persistente. Intensità, durata, adattamento, sonno e caratteristiche individuali possono produrre profili differenti. La cosiddetta “adrenal fatigue” non è una diagnosi endocrinologica riconosciuta.

Fermati un attimo

L’asse HPA deve poter aumentare il segnale durante una richiesta reale e ridurlo quando la richiesta termina.

In sintesi

Cortisolo, ritmo circadiano e metabolismo locale formano una rete dinamica. Un valore isolato richiede sempre contesto temporale e clinico.

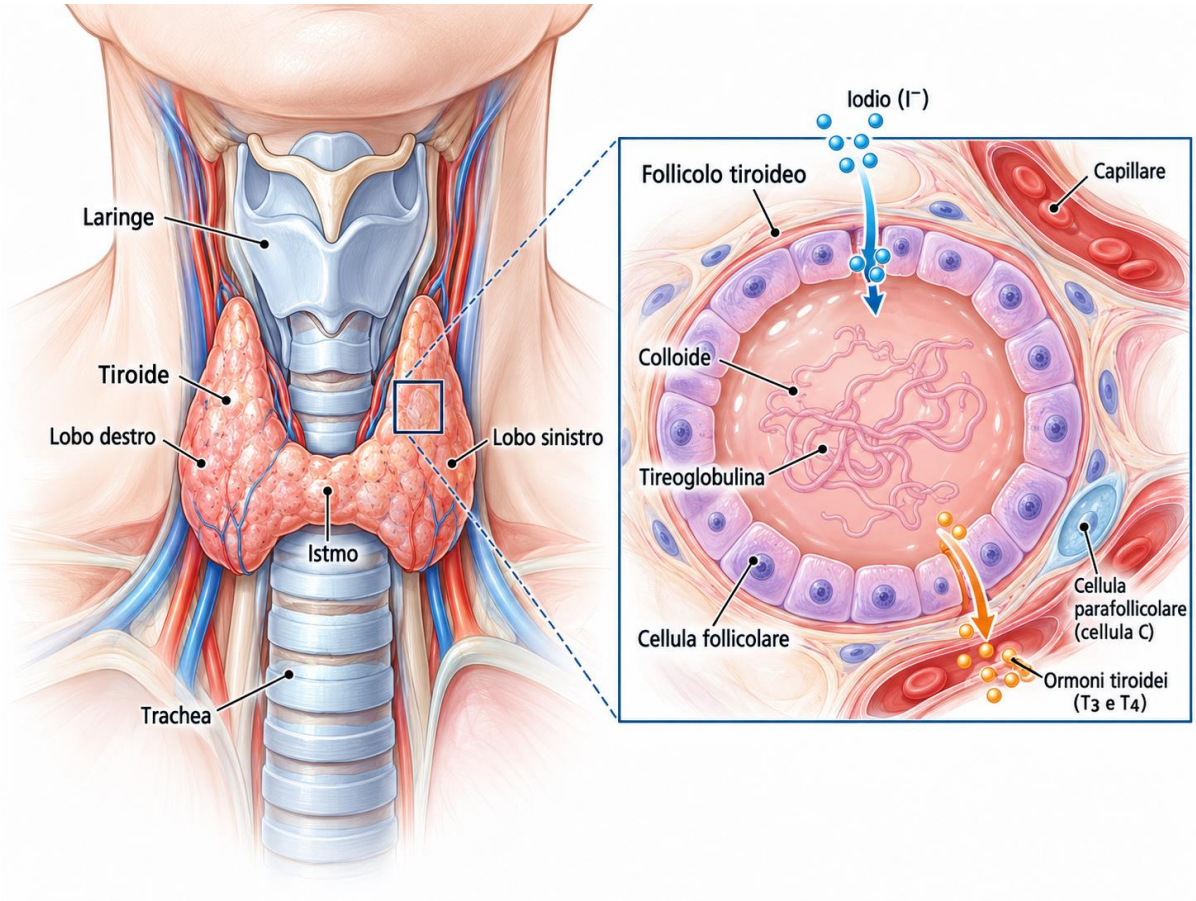
Messaggi chiave

- CRH significa ormone di rilascio della corticotropina.
- ACTH significa ormone adrenocorticotropo.
- Il cortisolo possiede sia ritmo circadiano sia oscillazioni ultradiane.
- La valutazione dell’insufficienza surrenalica può richiedere test dinamici.

Take home message

La fisiologia dello stress dipende dalla capacità di attivare e terminare la risposta.

Capitolo 5 — Asse HPT e tiroide



Anatomia macroscopica della tiroide e struttura del follicolo tiroideo, con colloide, tireoglobulina e principali cellule coinvolte nella sintesi ormonale.

Sintesi e asse HPT

L'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide, o HPT, utilizza l'ormone di rilascio della tireotropina, l'ormone tireostimolante e gli ormoni tiroidei. La tiroide capta ioduro attraverso il trasportatore sodio-ioduro e utilizza tireoperossidasi e tireoglobulina per sintetizzare soprattutto tiroxina. La lettura clinica dell'asse richiede però di considerare anche conversione periferica, trasporto e risposta tissutale.

T4, T3 e deiodinasi

La tiroxina, o T4, è il principale prodotto tiroideo circolante. La triiodotironina, o T3, esercita una maggiore attività recettoriale e deriva in larga parte dalla conversione periferica. Le deiodinasi D1, D2 e D3 modulano attivazione e inattivazione in modo tessuto-specifico.

TSH e interpretazione

L'ormone tireostimolante, o TSH, è un indicatore fondamentale del feedback ma non basta in ogni contesto. Nell'ipotiroidismo centrale deve essere letto insieme alla tiroxina libera. Malattia sistemica, gravidanza, farmaci e biotina possono inoltre modificarne l'interpretazione.

Autoimmunità, noduli e adattamento

La tiroidite di Hashimoto e la malattia di Graves sono forme autoimmuni con meccanismi differenti. I noduli autonomi possono produrre ormone indipendentemente dal feedback. La non-thyroidal illness syndrome modifica invece metabolismo e regolazione tiroidea durante malattie sistemiche senza configurare automaticamente una tireopatia primaria.

Fermati un attimo

Un TSH normale non dimostra da solo che ogni tessuto disponga della stessa quantità di T3 e non esclude l'ipotiroidismo centrale.

In sintesi

La funzione tiroidea dipende da sintesi, iodio, trasporto, deiodinazione, recettori e feedback.

Messaggi chiave

- HPT indica l'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide.
- TPO è la tireoperossidasi.
- T4 e T3 non sono equivalenti.
- La reverse T3 non rappresenta un test universale di "ipotiroidismo tissutale".

Take home message

La tiroide produce il segnale ma i tessuti ne definiscono gran parte dell'effetto finale.

Capitolo 6 — Asse HPG: gonadi, fertilità e transizioni

GnRH e gonadotropine

L'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, o HPG, utilizza l'ormone di rilascio delle gonadotropine, o GnRH, in forma pulsatile. L'ipofisi risponde con ormone luteinizzante e ormone follicolo-stimolante; questi segnali regolano cellule gonadiche, steroidogenesi e gametogenesi. Frequenza degli impulsi, fase della vita e feedback degli steroidi sessuali modificano continuamente la risposta.

Ovaio e ciclo

Nell'ovaio le cellule della teca e della granulosa collaborano alla produzione degli steroidi. Estradiolo e progesterone cambiano durante il ciclo e modificano il feedback. Il picco dell'ormone luteinizzante è uno dei pochi esempi fisiologici di feedback positivo.

Testicolo, androgeni e conversioni

Le cellule di Leydig producono testosterone, mentre le cellule di Sertoli sostengono la spermatogenesi. Il testosterone può essere convertito in diidrotestosterone oppure in estradiolo. La globulina legante gli ormoni sessuali modifica il rapporto tra quota totale e biologicamente disponibile.

Transizioni e disfunzioni

Pubertà, gravidanza, perimenopausa e menopausa modificano profondamente l'asse. La sindrome dell'ovaio policistico richiede una diagnosi basata su criteri validati e sull'esclusione di condizioni alternative. Nel maschio il calo androgenico con l'età non equivale automaticamente a un ipogonadismo patologico.

Fermati un attimo

Fertilità e funzione endocrina non sono sinonimi. Un asse può modificare la funzione riproduttiva in risposta a energia, malattia e stress.

In sintesi

L'asse HPG è pulsatile, sensibile allo stato energetico e profondamente diverso nelle varie fasi della vita.

Messaggi chiave

- GnRH deve essere pulsatile per sostenere normalmente la secrezione gonadotropinica.
- LH e FSH devono essere interpretati insieme agli steroidi gonadici.
- SHBG modifica la lettura del testosterone totale.
- La menopausa è una transizione fisiologica e non una malattia.

Take home message

La riproduzione è una funzione altamente regolata che l'organismo modula in relazione a sviluppo, energia e contesto.

Capitolo 7 — Asse GH–IGF-1

Secrezione pulsatile del GH

L'ormone della crescita, o GH, non viene secreto in modo continuo. Impulsi regolati dall'ormone di rilascio del GH, dalla somatostatina e dalla grelina cambiano nell'arco della giornata, mentre il sonno a onde lente favorisce uno dei principali picchi notturni. Per questo motivo un dosaggio casuale di GH possiede scarso valore diagnostico.

IGF-1 e azioni periferiche

Il fattore di crescita insulino-simile 1, o IGF-1, viene prodotto soprattutto dal fegato in risposta al GH ma possiede anche produzione locale. Proteine leganti come IGFBP-3 ne modificano la disponibilità. Nutrizione, insulina, funzione epatica e malattia sistemica condizionano il segnale.

Crescita, metabolismo e composizione corporea

GH e IGF-1 sostengono crescita somatica e turnover tissutale ma il GH possiede anche azioni lipolitiche e controregolatorie. Durante il digiuno GH può aumentare mentre IGF-1 diminuisce, configurando una forma di resistenza periferica funzionale.

Acromegalia, deficit e invecchiamento

Un eccesso persistente di GH può determinare acromegalia, mentre un deficit organico produce manifestazioni differenti in età pediatrica e adulta. Il fisiologico declino dell'asse con l'età non equivale automaticamente a un deficit patologico e non giustifica un impiego indiscriminato del GH come terapia anti-aging.

Fermati un attimo

GH alto non significa necessariamente maggiore anabolismo: nutrizione e risposta epatica determinano in larga parte il segnale IGF-1.

In sintesi

L'asse GH–IGF-1 è pulsatile e dipende da sonno, nutrizione, fegato e risposta periferica.

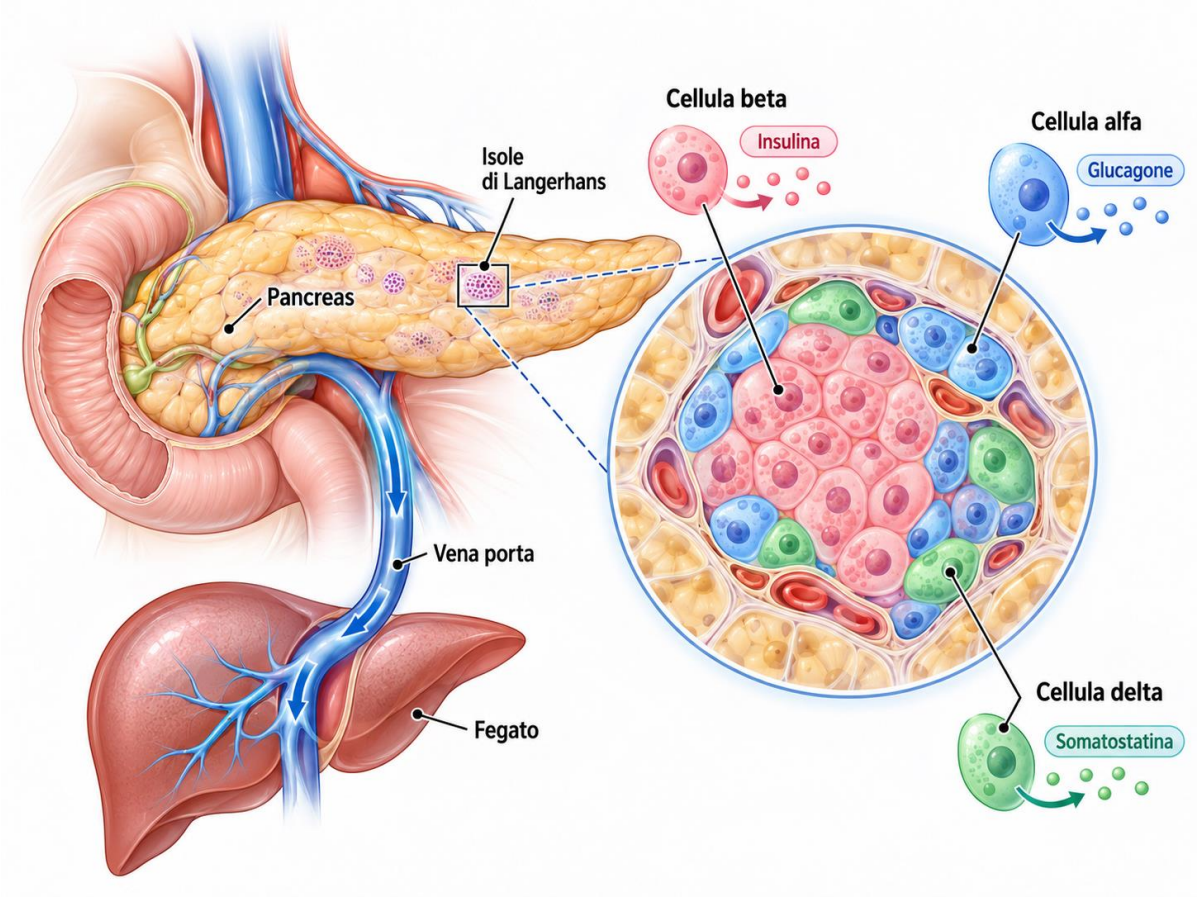
Messaggi chiave

- GH indica ormone della crescita.
- IGF-1 indica fattore di crescita insulino-simile 1.
- Il GH casuale non rappresenta un buon test di screening.
- La malnutrizione può produrre GH relativamente alto con IGF-1 basso.

Take home message

La funzione somatotropa deve essere letta come relazione tra secrezione, disponibilità energetica e risposta periferica.

Capitolo 8 — Pancreas endocrino: insulina, glucagone e incretine



Pancreas endocrino e isole di Langerhans, con rappresentazione semplificata delle cellule beta, alfa e delta e del collegamento portale con il fegato.

Isole pancreatiche come micro-rete

Le isole pancreatiche contengono cellule beta, alfa, delta e altre popolazioni che comunicano localmente prima ancora di inviare segnali al resto dell'organismo. L'insulina segnala disponibilità di nutrienti, il glucagone sostiene la produzione epatica di glucosio e la somatostatina modula entrambe le secrezioni. La regolazione glicemica nasce quindi da un dialogo intra-insulare oltre che dalla risposta dei tessuti periferici.

Secrezione insulinica e portale

L'aumento del glucosio nelle cellule beta modifica il rapporto ATP/ADP, chiude i canali del potassio sensibili all'ATP e favorisce l'ingresso di calcio. L'insulina viene immessa inizialmente nel circolo portale, perciò il fegato riceve concentrazioni differenti rispetto ai tessuti periferici.

Muscolo e vie indipendenti dall'insulina

Il muscolo scheletrico utilizza una quota rilevante del glucosio disponibile. La contrazione favorisce la traslocazione di GLUT4 attraverso vie che non dipendono interamente dall'insulina; l'esercizio può così aumentare la captazione di glucosio anche in presenza di resistenza insulinica.

Incretine: GLP-1, GIP e flessibilità metabolica

Il peptide glucagone-simile 1 (GLP-1) e il polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente (GIP) sono incretine prodotte dall'intestino. Esse collegano pasto e pancreas. La flessibilità metabolica richiede la capacità di passare dallo stato alimentato al periodo post-assorbitivo senza iperinsulinemia cronica o perdita della risposta beta-cellulare.

Fermati un attimo

Una glicemia normale può richiedere una secrezione insulinica crescente. Il costo del compenso conta quindi quanto il valore finale.

In sintesi

Pancreas, fegato, muscolo, intestino e tessuto adiposo costruiscono insieme la regolazione del glucosio.

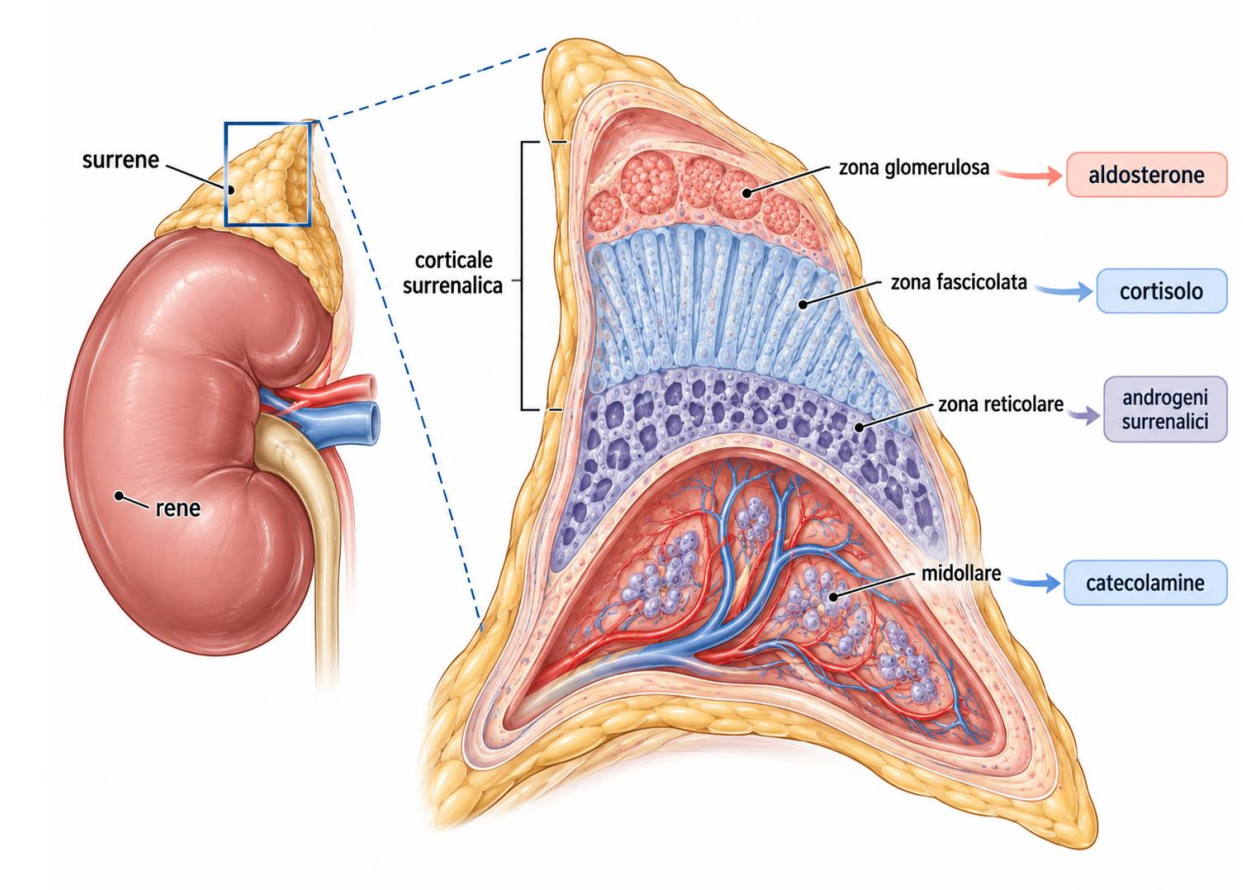
Messaggi chiave

- KATP è il canale del potassio sensibile all'ATP.
- GLUT4 è un trasportatore del glucosio particolarmente rilevante in muscolo e tessuto adiposo.
- GLP-1 e GIP sono incretine.
- L'insulino-resistenza può essere tessuto-specifica.

Take home message

La glicemia è il risultato visibile di una rete metabolica e non del solo pancreas.

Capitolo 9 — Surrene oltre il cortisolo



Anatomia del surrene e sezione della ghiandola, con distinzione tra zona glomerulosa, zona fascicolata, zona reticolare e midollare.

Zone corticali e midollare

La corticale surrenalica non produce un solo ormone. La zona glomerulosa sintetizza aldosterone, la zona fascicolata cortisolo e la zona reticolare contribuisce alla produzione di androgeni surrenalici; la midollare libera catecolamine sotto controllo simpatico. La struttura dell'organo riflette così funzioni regolatorie diverse, integrate ma non intercambiabili.

RAAS e aldosterone

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone, o RAAS, risponde soprattutto a perfusione renale, sodio e potassio. L'aldosterone aumenta il riassorbimento di sodio e l'escrezione di potassio. Nell'iperaldosteronismo primario la secrezione diventa relativamente autonoma e la renina tende a risultare soppressa.

Catecolamine e feocromocitoma

Adrenalina e noradrenalina coordinano risposte cardiovascolari e metaboliche rapide. Il feocromocitoma e i paragangliomi possono produrre catecolamine o metaboliti in modo patologico. La diagnostica richiede test biochimici appropriati e successiva localizzazione.

DHEA e intracrinologia

Il deidroepiandrosterone e il suo solfato sono precursori steroidogenici. Una parte dei loro effetti dipende dalla conversione locale in androgeni ed estrogeni. La supplementazione non è quindi metabolicamente neutra.

Fermati un attimo

Il surrene non è una singola ghiandola funzionale: corticale e midollare rispondono a sistemi di controllo differenti.

In sintesi

Aldosterone, catecolamine e androgeni surrenalici ampliano la funzione del surrene oltre il cortisolo.

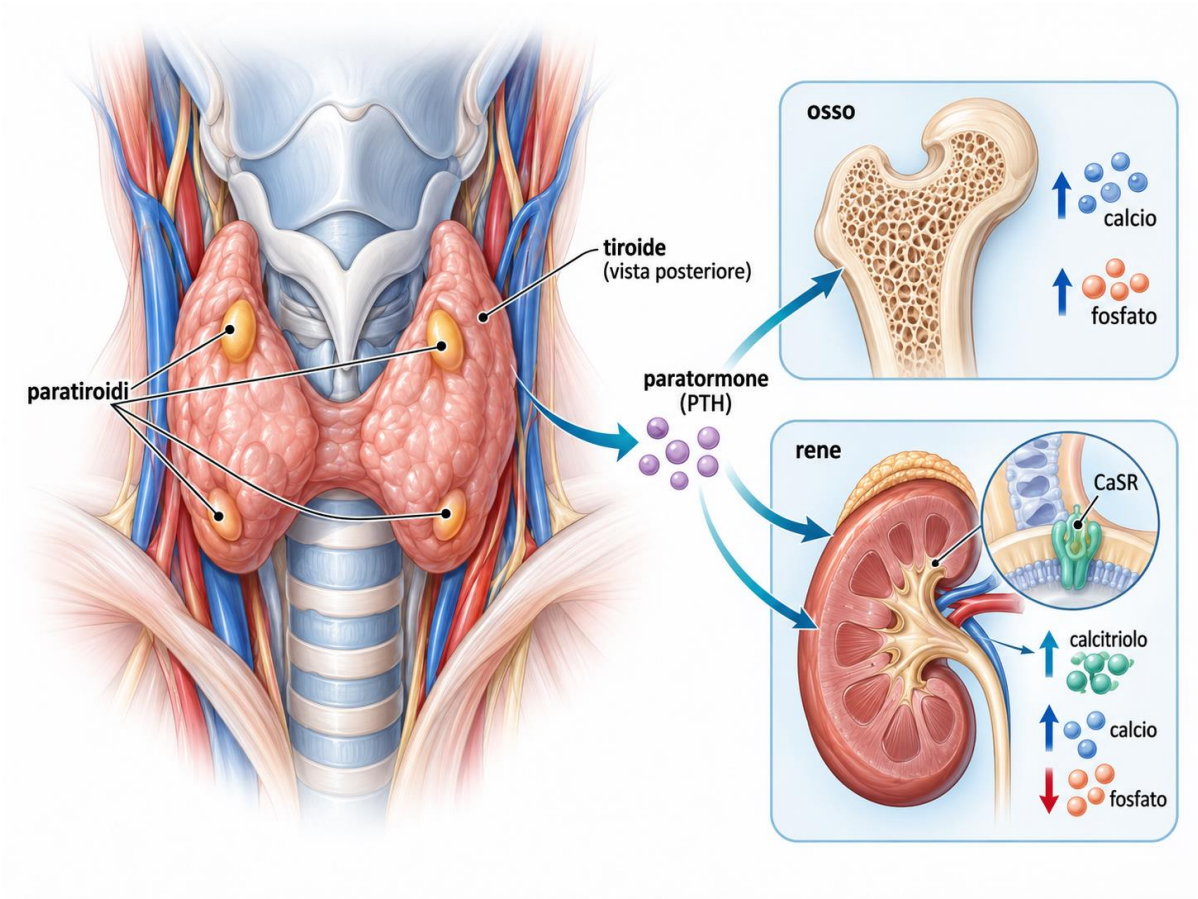
Messaggi chiave

- RAAS significa sistema renina-angiotensina-aldosterone.
- L'iperaldosteronismo primario può esistere anche con potassio normale.
- Metanefrine e normetanefrine sono importanti nella valutazione di feocromocitoma e paraganglioma.
- DHEA è un precursore steroideo biologicamente attivo.

Take home message

La fisiologia surrenalica integra controllo del volume, risposta rapida allo stress e steroidogenesi.

Capitolo 10 — Paratiroidi, calcio e fosforo



Tiroide vista posteriormente con paratiroidi e principali organi bersaglio del paratormone, in rapporto a calcio, fosfato e calcitriolo.

Calcio ionizzato e CaSR

Il calcio ionizzato costituisce la quota biologicamente attiva del calcio circolante. Il recettore sensibile al calcio, o CaSR, permette alle paratiroidi di rilevare variazioni molto piccole e di adeguare rapidamente la secrezione del paratormone. Il dato di laboratorio va quindi interpretato distinguendo calcio totale, calcio ionizzato e condizioni che modificano albumina o pH.

PTH, rene e osso

Il paratormone, o PTH, aumenta il riassorbimento renale di calcio, favorisce la fosfaturia e stimola la produzione di calcitriolo. Nell'osso modifica il rimodellamento attraverso segnali che comprendono RANKL. L'effetto dipende anche dalla modalità cronica o intermittente dello stimolo.

Vitamina D, FGF23 e fosfato

Il calcitriolo aumenta l'assorbimento intestinale di calcio e fosfato. Il fattore di crescita fibroblastico 23, o FGF23, viene prodotto soprattutto dall'osso e aumenta l'escrezione renale di

fosfato riducendo anche la sintesi di calcitriolo. La proteina α-Klotho partecipa alla segnalazione del recettore.

Magnesio e compensi

Il magnesio è necessario per una normale secrezione e azione del PTH. Una carenza severa può produrre ipocalcemia attraverso ridotta secrezione e resistenza periferica. La calcemia normale può essere mantenuta per lungo tempo a costo di modificazioni del PTH e del rimodellamento osseo.

Fermati un attimo

Una calcemia normale non dimostra che il metabolismo minerale sia privo di stress compensatorio.

In sintesi

Calcio, fosfato, PTH, vitamina D, FGF23, rene e osso formano un circuito integrato.

Messaggi chiave

- CaSR significa recettore sensibile al calcio.
- PTH indica paratormone.
- FGF23 è un ormone fosfaturico prodotto soprattutto dall'osso.
- L'imaging paratiroideo localizza una lesione ma non sostituisce la diagnosi biochimica.

Take home message

L'omeostasi minerale protegge il calcio extracellulare anche quando il costo viene trasferito all'osso o al rene.

PARTE III – GLI ORGANI ENDOCRINI DIFFUSI

Capitolo 11 — Tessuto adiposo come organo endocrino

Deposito energetico e organo endocrino

Il tessuto adiposo non svolge soltanto una funzione di deposito. Produce leptina, adiponectina e numerosi altri segnali che informano cervello e tessuti sullo stato delle riserve energetiche. Inoltre, deposito sottocutaneo e deposito viscerale hanno caratteristiche metaboliche differenti; la quantità totale di grasso non descrive da sola la qualità del tessuto adiposo.

Leptina e disponibilità energetica

La leptina informa il cervello sulla quantità di energia immagazzinata e sulla disponibilità recente. Il digiuno e la restrizione energetica la riducono rapidamente. Nell'obesità può risultare elevata ma la risposta centrale può attenuarsi.

Adiponectina, infiammazione e fibrosi

L'adiponectina tende ad associarsi a una migliore sensibilità insulinica. Un'eccessiva espansione adipocitaria può favorire ipossia, stress cellulare, infiltrazione immunitaria e fibrosi. Il problema non dipende soltanto dalla massa adiposa ma dalla capacità del tessuto di espandersi senza perdere funzione.

Tessuto bruno, beige e proteina disaccoppiante 1 (UCP1)

Il tessuto adiposo bruno utilizza la proteina disaccoppiante 1 (UCP1) per dissipare energia come calore. Cellule beige possono comparire in specifici contesti. La rilevanza clinica di questi tessuti nell'adulto varia però considerevolmente tra individui.

Fermati un attimo

Il tessuto adiposo protegge il metabolismo quando riesce a immagazzinare lipidi senza diventare infiammato e fibrotico.

In sintesi

Adiposità viscerale, capacità di espansione, leptina e adiponectina contribuiscono alla regolazione endocrino-metabolica.

Messaggi chiave

- La leptina informa il cervello sulla disponibilità energetica.
- L'adiponectina svolge funzioni metaboliche differenti dalla leptina.
- Il BMI non descrive la distribuzione del grasso.
- Il grasso ectopico può diventare rilevante prima di un grande aumento del peso.

Take home message

Il tessuto adiposo sano non è un semplice deposito ma un organo capace di proteggere la distribuzione dell'energia.

Capitolo 12 — Muscolo come organo endocrino

Muscolo come organo endocrino

Il muscolo scheletrico comunica con il resto dell'organismo ogni volta che si contrae. Miochine, metaboliti ed exerkine raggiungono fegato, tessuto adiposo, pancreas, osso, cervello e sistema immunitario e contribuiscono agli adattamenti prodotti dall'attività fisica. Il muscolo va quindi considerato sia come bersaglio endocrino sia come organo di segnalazione.

IL-6 acuta e contesto

L'interleuchina 6, o IL-6, aumenta durante alcune forme di esercizio e può partecipare alla mobilizzazione dei substrati. Questo segnale acuto non deve essere equiparato automaticamente alla elevazione cronica associata a infiammazione persistente.

Myostatin, decorina e adattamento

La miostatina, o GDF8, limita la crescita muscolare. Altri segnali, compresa la decorina, partecipano al rimodellamento. L'allenamento modifica contemporaneamente meccanotrasduzione, sintesi proteica, mitocondri e sensibilità insulinica.

Contrazione, proteina chinasi attivata da AMP (AMPK) e glucosio

La proteina chinasi attivata da AMP (AMPK), il calcio e altre vie intracellulari consentono alla contrazione di aumentare il trasporto di glucosio. La massa muscolare svolge quindi due funzioni inseparabili: produce movimento e costituisce una fondamentale riserva metabolica.

Fermati un attimo

Il beneficio endocrino dell'esercizio non dipende dai picchi acuti di testosterone o GH ma dalla trasformazione funzionale del tessuto.

In sintesi

Il muscolo integra meccanica, metabolismo e comunicazione endocrina.

Messaggi chiave

- IL-6 significa interleuchina 6.
- GDF8 è la miostatina.
- AMPK è una chinasi sensibile allo stato energetico cellulare.
- La contrazione aumenta la captazione di glucosio anche attraverso vie non completamente dipendenti dall'insulina.

Take home message

Conservare muscolo significa conservare forza, riserva proteica e capacità metabolica.

Capitolo 13 — Intestino come organo endocrino

Sistema enteroendocrino diffuso

Le cellule enteroendocrine trasformano ciò che accade nel lume intestinale in segnali per l'intero organismo. Cellule K, L, I, G, S e altre popolazioni percepiscono nutrienti e condizioni locali e liberano peptidi che regolano secrezioni digestive, pancreas, motilità e appetito. L'intestino funziona così anche come interfaccia endocrina tra cibo, metabolismo e comportamento.

Incretine e sazietà: GLP-1, GIP e PYY

Il peptide glucagone-simile 1 (GLP-1) e il polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente (GIP) collegano il pasto alla secrezione insulinica. Il peptide YY (PYY), la colecistochinina e l'ossintomodulina contribuiscono alla sazietà attraverso vie endocrine e nervose. La grelina segnala invece soprattutto prima dei pasti ma la sua funzione non può essere ridotta a un semplice "ormone della fame".

Serotonina intestinale e nervo vago

La maggior parte della serotonina periferica viene prodotta nell'intestino ma non attraversa liberamente la barriera emato-encefalica. L'intestino comunica con il cervello attraverso il nervo vago, metaboliti e circuiti neuroendocrini.

Acidi biliari come segnali: FXR e TGR5

Gli acidi biliari attivano il recettore farnesoide X (FXR) e il recettore 5 accoppiato a proteina G per gli acidi biliari (TGR5). L'asse ileo-fegato utilizza anche il fattore di crescita fibroblastico 19 (FGF19). La digestione dei grassi diventa quindi parte di una rete di segnalazione metabolica.

Fermati un attimo

L'intestino non è soltanto un organo di assorbimento. Riconosce il pasto e comunica rapidamente con pancreas, fegato e cervello attraverso segnali neurali, metabolici ed endocrini.

In sintesi

Ormoni intestinali, vie vagali, acidi biliari e microbiota collegano digestione e metabolismo.

Messaggi chiave

- GLP-1 e GIP sono incretine.
- PYY significa peptide YY.
- FXR e TGR5 sono recettori attivati dagli acidi biliari.
- La serotonina intestinale non equivale alla serotonina cerebrale.

Take home message

Il pasto è contemporaneamente nutrimento e segnale endocrino.

Capitolo 14 — Rene, cuore e fegato: funzioni endocrine diffuse

Rene: renina, EPO e vitamina D

Il rene possiede funzioni endocrine proprie: produce renina ed eritropoietina e converte la 25-idrossivitamina D nella forma attiva attraverso la 1α-idrossilasi. Quando la funzione renale si riduce, cambiano quindi nello stesso tempo controllo del volume, eritropoiesi e metabolismo minerale. La malattia renale mostra con particolare chiarezza quanto un singolo organo possa modificare più reti endocrine.

Cuore endocrino

Il cuore produce peptide natriuretico atriale e peptide natriuretico di tipo B in risposta a distensione e stress di parete. Questi segnali favoriscono natriuresi e vasodilatazione e contrastano parzialmente RAAS e simpatico.

Fegato endocrino

Il fegato produce IGF-1, FGF21, epcidina, trombopoietina, angiotensinogeno e diverse proteine di trasporto. Esso metabolizza inoltre steroidi e ormoni tiroidei. Una malattia epatica può quindi modificare numerosi test endocrini senza una malattia primaria delle ghiandole.

Reti tra organi

L'eritropoietina renale stimola il midollo, l'eritroferrone modifica l'epcidina epatica e la disponibilità di ferro cambia. La fisiologia endocrina emerge quindi da catene che attraversano più organi.

Fermati un attimo

Un organo può essere contemporaneamente sensore, bersaglio e produttore di ormoni.

In sintesi

Rene, cuore e fegato svolgono vere funzioni endocrine e modificano l'interpretazione dei segnali circolanti.

Messaggi chiave

- EPO è l'eritropoietina.
- ANP e BNP sono peptidi natriuretici.
- L'epcidina è un regolatore centrale del ferro.
- La funzione epatica modifica anche le proteine di trasporto ormonale.

Take home message

La mappa endocrina moderna supera i confini delle ghiandole classiche.

PARTE IV – TEMPO, AMBIENTE E ADATTAMENTO

Capitolo 15 — Cronobiologia endocrina

Orologio centrale e orologi periferici

Il nucleo soprachiasmatico, o SCN, sincronizza la fase circadiana centrale soprattutto attraverso la luce. Fegato, pancreas, muscolo e tessuto adiposo possiedono però orologi periferici sensibili anche a pasti, attività e temperatura. La coerenza tra questi segnali contribuisce a mantenere ordinata la temporizzazione endocrina nell'arco delle 24 ore.

Cortisolo, melatonina e TSH

Cortisolo e melatonina sono due grandi segnali temporali con fasi quasi opposte. Anche TSH, prolattina e testosterone variano durante la giornata. In endocrinologia il momento del prelievo entra quindi a pieno titolo nel significato del test.

Pasti e sensibilità insulinica

La risposta al glucosio varia nell'arco della giornata. Un pasto consumato durante la notte biologica può incontrare una differente sensibilità insulinica rispetto allo stesso pasto consumato nella fase attiva.

Jet lag sociale e turnismo

Il lavoro notturno e una forte irregolarità degli orari possono disallineare orologio centrale, sonno e segnali metabolici. La cronobiologia non rende ogni ora "buona" o "cattiva" ma obbliga a considerare la fase biologica.

Fermati un attimo

L'orario non è un dettaglio del prelievo: in endocrinologia può essere parte della fisiologia che stiamo misurando.

In sintesi

I ritmi circadiani e ultradiani organizzano la comunicazione endocrina nel tempo.

Messaggi chiave

- SCN indica il nucleo soprachiasmatico.
- La luce è il principale zeitgeber dell'orologio centrale.
- I pasti sincronizzano soprattutto orologi periferici.
- La perdita di ritmo può cambiare la funzione anche senza grandi variazioni della media giornaliera.

Take home message

Un ormone comunica sia attraverso la quantità sia attraverso il momento nel quale compare.

Capitolo 16 — Microbiota e sistema endocrino

Microbiota come modulatore

Il microbiota intestinale non è una ghiandola umana ma modifica metaboliti capaci di interagire con l'ospite. Acidi grassi a corta catena, acidi biliari secondari e metaboliti del triptofano possono influenzare intestino, fegato, immunità e segnali endocrini. Il suo ruolo va quindi letto come modulazione del contesto biologico e non come controllo autonomo del sistema endocrino.

Acidi grassi a corta catena (SCFA) e ormoni intestinali

Gli acidi grassi a corta catena, o SCFA, possono attivare recettori come FFAR2 e FFAR3 e contribuire alla secrezione di GLP-1 e PYY. L'effetto dipende dalla comunità microbica, dai substrati disponibili e dal contesto dell'ospite.

Estroboloma e ricircolo

Enzimi microbici possono deconiugare estrogeni e influenzarne il ricircolo enteroepatico. Il termine estroboloma descrive l'insieme di geni microbici coinvolti in queste trasformazioni ma non deve essere trasformato in un singolo indice clinico.

Dai meccanismi alla pratica

La composizione del microbiota varia molto tra individui. Rapporti semplicistici come Firmicutes/Bacteroidetes non sono marcatori clinici universali. Dieta, farmaci, transito e funzione intestinale vanno considerati insieme.

Fermati un attimo

Un'associazione tra microbiota e ormone non dimostra automaticamente una relazione causale utilizzabile in terapia.

In sintesi

Il microbiota modifica il contesto endocrino attraverso metaboliti e interazioni con intestino, fegato e immunità.

Messaggi chiave

- SCFA sono acidi grassi a corta catena.
- FFAR2 e FFAR3 sono recettori per acidi grassi liberi.
- L'estroboloma riguarda trasformazioni microbiche degli estrogeni.
- La funzione del microbiota conta almeno quanto la semplice composizione tassonomica.

Take home message

Il microbiota partecipa alla rete ma non controlla da solo il sistema endocrino.

Capitolo 17 — Interferenti endocrini ambientali

Che cosa significa interferente endocrino

Un interferente endocrino può agire sulla sintesi, sul trasporto, sul metabolismo, sul recettore oppure sull'eliminazione di un segnale ormonale. Il rischio effettivo non dipende soltanto dalla pericolosità intrinseca della sostanza; contano anche dose, durata, via di esposizione e finestra biologica. Questa distinzione evita di confondere la presenza di un potenziale interferente con la dimostrazione di un danno clinico.

Finestre sensibili

Sviluppo fetale, infanzia e pubertà sono fasi nelle quali alcuni segnali endocrini guidano processi di differenziamento. Un'esposizione durante queste finestre può avere un significato diverso rispetto alla stessa esposizione nell'adulto.

BPA, ftalati, PFAS e altre classi

Bisfenoli, ftalati, sostanze per- e polifluoroalchiliche, alcuni pesticidi e ritardanti di fiamma possiedono meccanismi differenti. Non tutte le molecole della stessa classe hanno lo stesso profilo e la presenza di un'esposizione non dimostra da sola un effetto clinico individuale.

Riduzione proporzionata dell'esposizione

Una strategia ragionevole riduce le esposizioni evitabili senza costruire una vita impossibile. L'organismo possiede vie fisiologiche di biotrasformazione ed eliminazione; il concetto di "detox ormonale" non deve sostituire misure concrete di riduzione dell'esposizione.

Fermati un attimo

Pericolo ed esposizione non sono sinonimi. Il rischio emerge dalla loro combinazione e dalla vulnerabilità della fase biologica.

In sintesi

Gli interferenti endocrini entrano nella rete attraverso molte vie ma l'interpretazione deve rimanere quantitativa e contestuale.

Messaggi chiave

- EDC significa endocrine-disrupting chemical, cioè sostanza chimica interferente endocrina.
- Le finestre dello sviluppo meritano particolare attenzione.
- Le miscele rappresentano una sfida ancora aperta.
- Ridurre l'esposizione non richiede protocolli "detox" non validati.

Take home message

La prevenzione ambientale deve essere concreta, proporzionata e basata sull'esposizione reale.

Capitolo 18 — Invecchiamento endocrino e perdita di riserva

Rimodellamento e non semplice declino

L'invecchiamento non modifica tutti gli assi nello stesso modo. GH e IGF-1 tendono a ridursi, la menopausa segna una vera transizione ovarica, il testosterone maschile cambia più gradualmente e la funzione tiroidea può mostrare variazioni del set point. A cambiare è soprattutto la riserva: con il passare degli anni il sistema dispone spesso di meno margine per rispondere agli stress e recuperare.

Perdita di ritmo e riserva

Con l'età alcuni ritmi diventano meno marcati e la capacità di recupero dopo uno stress tende a ridursi. Una concentrazione basale ancora normale può quindi coesistere con minore riserva dinamica.

Muscolo, osso e metabolismo

Sarcopenia, riduzione dell'attività e aumento dell'adiposità viscerale possono modificare insulina, gonadi e infiammazione. La perdita di muscolo riduce contemporaneamente forza e riserva metabolica.

Anti-aging e sostituzione

Il fisiologico declino di un ormone non dimostra automaticamente una carenza patologica da correggere. La terapia sostitutiva deve rispondere a indicazioni cliniche definite e considerare benefici, rischi e obiettivi funzionali.

Fermati un attimo

Invecchiare non significa sviluppare un'insufficienza simultanea di tutte le ghiandole.

In sintesi

L'età riduce soprattutto precisione, riserva e capacità di recupero ma non produce un'unica sindrome da "deficit ormonale globale".

Messaggi chiave

- Somatopausa è un termine descrittivo e non equivale al deficit patologico di GH.
- La menopausa rappresenta una transizione endocrina definita.
- La sarcopenia modifica anche la fisiologia endocrino-metabolica.
- La funzione deve guidare l'intervento più del desiderio di raggiungere valori "da giovane".

Take home message

La medicina dell'invecchiamento dovrebbe proteggere riserva e funzione più che inseguire numeri giovanili.

PARTE V – DIAGNOSTICA, MODULAZIONE E MECCANISMI DI MALATTIA

Capitolo 19 — Diagnostica endocrina: leggere pattern e feedback

Il test osserva una rete in un momento

Un esame endocrino fotografa il sistema in un momento preciso e risente di orario, postura, pasto, stress, farmaci e fase della vita. Il risultato acquista valore quando viene inserito nella probabilità pre-test e confrontato con gli altri componenti dell'asse. La diagnostica endocrina richiede quindi coerenza tra numero, contesto e meccanismo.

Totale, libero e proteine leganti

La quota totale può cambiare per modificazioni di albumina, SHBG, TBG o CBG. In alcune condizioni la quota libera o una stima validata diventa più informativa. I metodi analitici possiedono inoltre limiti e interferenze specifiche.

Immunodosaggio e cromatografia liquida con spettrometria di massa tandem (LC-MS/MS)

Gli immunodosaggi sono ampiamente utilizzati ma possono subire interferenze da anticorpi eterofili, biotina e altre condizioni. La cromatografia liquida associata alla spettrometria di massa, o LC-MS/MS, può migliorare specificità in alcuni analiti ma non elimina ogni problema preanalitico.

Test dinamici

Test di stimolo e soppressione interrogano la riserva o il feedback. Un test all'ACTH, un test di soppressione al desametasone oppure un carico orale di glucosio utilizzato per GH rispondono a domande differenti dal singolo valore basale.

Imaging dopo la biochimica

L'imaging localizza una lesione ma non dimostra automaticamente che quella lesione produca il quadro endocrino. Incidentalomi ipofisari, tiroidei e surrenalici sono frequenti. La sequenza più solida rimane spesso: sindrome → anomalia biochimica → meccanismo → localizzazione.

Fermati un attimo

Un'immagine non sostituisce la fisiologia. Una lesione visibile può essere incidentale, mentre una sindrome biochimica ben documentata può precedere la localizzazione.

In sintesi

La diagnostica endocrina integra preanalitica, metodo, pattern di asse, test dinamici e imaging.

Messaggi chiave

- LC-MS/MS significa cromatografia liquida con spettrometria di massa tandem.
- La biotina può interferire con diversi immunodosaggi.

- I valori “inappropriatamente normali” sono centrali nel ragionamento endocrino.
- L’imaging dovrebbe rispondere a una domanda biochimica definita.

Take home message

La diagnostica non consiste nel trovare un numero anomalo ma nel dimostrare un meccanismo coerente.

Capitolo 20 — Modulare il sistema endocrino

Intervenire sul meccanismo

Una carenza, una secrezione autonoma, una resistenza tissutale e un adattamento fisiologico non richiedono la stessa strategia. Prima di scegliere l’intervento bisogna chiarire quale funzione sia realmente alterata e in quale punto della rete nasca il problema. Solo dopo ha senso decidere se agire su stile di vita, farmaci, sostituzione ormonale o nutraceutica mirata.

Medicina del terreno e medicina integrata: la cornice della collana

In questa collana la medicina del terreno non viene utilizzata come etichetta alternativa alla medicina clinica. Il termine descrive il contesto biologico nel quale gli assi endocrini devono operare: disponibilità energetica, distribuzione della massa adiposa, quantità e funzione del muscolo, micronutrienti, sonno, ritmi circadiani, equilibrio neurovegetativo, funzione intestinale, microbiota, stato immuno-infiammatorio, esposizioni ambientali e terapie in corso. La stessa endocrinopatia può esprimersi in modo diverso quando cambia questo contesto e, in senso opposto, una disfunzione endocrina può modificare profondamente il terreno.

La medicina integrata coordina questi livelli con la diagnostica e con le terapie specifiche. Un ipotiroidismo manifesto richiede la corretta valutazione e, quando indicato, la sostituzione ormonale; la qualità dell’alimentazione, il ferro, lo iodio, il sonno, l’attività fisica e il contesto intestinale possono tuttavia modificare sintomi, assorbimento della terapia e capacità di recupero. Lo stesso principio vale per insufficienza surrenalica, diabete, ipogonadismo, patologie ipofisarie e alterazioni del metabolismo minerale: il terreno può essere modulato ma non deve essere usato per negare una perdita reale di funzione.

Il terreno biologico non è una diagnosi

Il terreno biologico deve essere descritto attraverso variabili osservabili e modificabili. Definizioni vaghe come “terreno infiammato”, “surrene stanco” oppure “ormoni bloccati” non sostituiscono anamnesi, esame clinico e laboratorio. L’utilità dell’approccio nasce quando ogni intervento viene collegato a un meccanismo: ridurre adiposità viscerale per diminuire il carico insulinico, recuperare massa muscolare per aumentare la capacità di utilizzare glucosio, correggere una carenza documentata, riallineare sonno e luce oppure rimuovere un farmaco interferente quando clinicamente possibile.

Lettura integrata del terreno biologico e dei suoi principali livelli di intervento.

Dimensione del terreno	Elementi da osservare	Obiettivo integrato	Quando il terreno non basta
Metabolico e composizione corporea	Glicemia e insulina nel contesto, adiposità viscerale ed ectopica, massa e funzione muscolare	Ridurre il carico compensatorio e migliorare sensibilità e riserva	Diabete con deficit insulinico, endocrinopatie organiche, scompenso metabolico
Nutrizionale	Disponibilità energetica, proteine, ferro, iodio, selenio, magnesio, vitamina D e altri nutrienti quando pertinenti	Rimuovere carenze o eccessi che limitano la funzione	Una carenza di substrato non spiega ogni endocrinopatia e la megadose non sostituisce la terapia
Circadiano	Luce, sonno, regolarità, timing dei pasti e dell'attività	Ricostruire il contrasto tra fase attiva e fase di recupero	Lesioni endocrine strutturali o deficit ormonali documentati
Neurovegetativo e stress	Carico allostatico, attività simpatica, recupero, dolore e stress persistente	Ridurre l'attivazione non necessaria e migliorare la capacità di recupero	Insufficienza surrenalica e altre patologie non possono essere ricondotte genericamente allo stress
Muscolare ed exercise physiology	Forza, massa magra, capacità aerobica, sedentarietà e recupero	Aumentare riserva metabolica, meccanica e funzionale	L'esercizio supporta la rete ma non sostituisce una funzione endocrina assente
Intestinale, microbiota e immunità	Alimentazione, transito, farmaci, barriera, metaboliti microbici e stato infiammatorio	Migliorare il contesto che modula segnali intestinali, metabolici e immunitari	Il microbiota non è una spiegazione universale e i test commerciali non equivalgono a una diagnosi endocrina
Ambientale e iatrogeno	Interferenti endocrini, farmaci, integratori, esposizioni professionali e abitudini	Ridurre esposizioni evitabili e riconoscere interferenze farmacologiche o analitiche	La riduzione dell'esposizione non richiede protocolli detox non validati

Integrare senza confondere i ruoli

L'approccio integrato segue una gerarchia. Prima identifica una eventuale patologia endocrina e stabilisce se esista una perdita di funzione, una secrezione autonoma, una resistenza, un adattamento oppure un effetto iatrogeno. Successivamente corregge i determinanti modificabili del terreno, comprese composizione corporea, attività fisica, alimentazione, sonno, luce, carenze documentate e fattori intestinali pertinenti. Farmaci, ormoni sostitutivi, chirurgia e terapie oncologiche mantengono il loro ruolo quando il meccanismo lo richiede; la nutraceutica viene aggiunta soltanto quando possiede un bersaglio definito, una dose ragionevole e un monitoraggio coerente.

Questa sequenza evita due errori opposti. Il primo consiste nel trattare soltanto il numero di laboratorio ignorando il contesto che mantiene la disfunzione; il secondo consiste nel tentare di correggere con lo stile di vita o con gli integratori una funzione strutturalmente perduta. La medicina del terreno e la medicina integrata acquistano valore proprio nel punto di incontro tra questi due estremi.

Alimentazione e disponibilità energetica

L'alimentazione modifica substrati, incretine, insulina, leptina e funzione gonadica. Una bassa disponibilità energetica può sopprimere la riproduzione, mentre un surplus cronico può favorire grasso ectopico e resistenza insulinica. Quantità, qualità e timing devono essere considerati insieme.

Esercizio come modulatore sistemico

L'esercizio modifica muscolo, fegato, tessuto adiposo, sistema autonomo e metabolismo. Allenamento di forza e lavoro aerobico producono adattamenti complementari. Il beneficio non dipende dalla ricerca di picchi ormonali transitori ma dalla capacità funzionale costruita nel tempo.

Sonno e luce

Durata, qualità, regolarità e fase del sonno influenzano metabolismo e assi endocrini. La luce diurna e l'oscurità serale aiutano a mantenere il contrasto circadiano. L'apnea ostruttiva del sonno è una perturbazione metabolica e autonomica capace di imitare o amplificare sintomi attribuiti a cause endocrine.

Nutraceutica e farmaci

La nutraceutica possiede il razionale più forte quando corregge una carenza documentata oppure agisce su un bersaglio definito con evidenze sufficienti. Farmaci e ormoni sostitutivi diventano indispensabili quando la funzione non può essere recuperata autonomamente. Naturale e farmacologico non sono categorie di sicurezza.

Fermati un attimo

La medicina del terreno non sostituisce la diagnosi endocrinologica e non giustifica terapie generiche. Il suo compito consiste nel ridurre i fattori che aumentano inutilmente il carico della rete e nel creare le condizioni nelle quali la terapia specifica, quando necessaria, possa funzionare nel contesto biologico più favorevole possibile.

In sintesi

La modulazione endocrina efficace integra diagnosi, medicina del terreno e trattamento specifico. Alimentazione, composizione corporea, esercizio, sonno, ritmi circadiani, intestino, stato immuno-infiammatorio, ambiente, farmaci e nutraceutici agiscono su livelli differenti e possono essere complementari.

Messaggi chiave

• La medicina del terreno descrive il contesto biologico modificabile nel quale opera la rete endocrina.

• La medicina integrata combina interventi sul terreno e terapie specifiche senza confonderne i ruoli.

• Disponibilità energetica e peso corporeo non sono sinonimi.

• La massa muscolare costituisce una riserva endocrino-metabolica.

• La correzione di una carenza è diversa dalla megadose preventiva.

• Il monitoraggio deve essere definito prima dell'intervento.

Take home message

Modulare il sistema endocrino significa migliorare appropriatezza e capacità di autoregolazione. La medicina del terreno riduce, quando possibile, il carico metabolico, circadiano, neurovegetativo, nutrizionale e infiammatorio; la medicina integrata coordina questi interventi con farmaci, ormoni sostitutivi e altre terapie specifiche quando la funzione non può essere recuperata soltanto modificando il contesto.

Capitolo 21 — Archetipi della disfunzione endocrina

Otto archetipi utili

Molte disfunzioni endocrine possono essere ricondotte a pochi meccanismi ricorrenti: carenza del segnale, eccesso, risposta compensatoria, resistenza periferica, alterazione di trasporto o conversione, perdita della temporalità, autonomia e riduzione della riserva. Questa classificazione non sostituisce la diagnosi clinica; serve piuttosto a localizzare il difetto e a evitare che lo stesso valore venga interpretato sempre nello stesso modo.

Carenza ed eccesso

La carenza può essere primaria, centrale oppure tissutale. L'eccesso può dipendere da una stimolazione appropriata, da una compensazione oppure da autonomia. Lo stesso valore elevato assume quindi significati differenti in base al feedback.

Resistenza e conversione

Insulina, GH, PTH, ormoni tiroidei, androgeni e vasopressina mostrano esempi di resistenza. Trasportatori e enzimi di conversione possono inoltre cambiare il segnale prima che raggiunga il recettore.

Temporalità e riserva

La perdita della pulsatilità oppure del ritmo può compromettere la funzione anche se la quantità media rimane vicina alla norma. La riduzione della riserva diventa visibile soprattutto durante gravidanza, infezione, esercizio o test dinamico.

Fermati un attimo

La stessa concentrazione può significare carenza compensata, eccesso autonomo oppure risposta appropriata. Il feedback decide il significato.

In sintesi

Gli archetipi aiutano a separare livello del difetto, risposta compensatoria e perdita della riserva.

Messaggi chiave

- Causa e compenso non devono essere confusi.
- La resistenza sposta il problema dal segnale al bersaglio.
- L'autonomia separa la secrezione dal feedback.
- La temporalità rappresenta una dimensione della funzione.

Take home message

La fisiopatologia diventa più chiara quando si identifica il tipo di errore della comunicazione.

Capitolo 22 — Poliendocrinopatie e sindromi MEN

Autoimmunità multipla e sindromi polighiandolari

Le sindromi polighiandolari autoimmuni riuniscono endocrinopatie che condividono una predisposizione immunologica. La sindrome polighiandolare autoimmune di tipo 1 (APS-1) è associata ad alterazioni del gene autoimmune regulator (AIRE); la sindrome polighiandolare autoimmune di tipo 2 (APS-2) combina invece tipicamente insufficienza surrenalica autoimmune con altre malattie endocrine autoimmuni. Riconoscere il quadro sindromico permette di cercare in modo mirato le associazioni attese.

Sequenza terapeutica

Quando coesistono possibile insufficienza surrenalica e ipotiroidismo, la correzione dei glucocorticoidi deve essere considerata prima dell'avvio o dell'aumento della terapia tiroidea per evitare di precipitare una crisi surrenalica.

Neoplasie endocrine multiple (MEN) e predisposizione genetica

Le neoplasie endocrine multiple, o MEN, comprendono sindromi ereditarie come MEN1, MEN2A, MEN2B e forme correlate. Penetranza, espressività e tipo di variante genetica influenzano il rischio e la sorveglianza.

Immunoterapia oncologica

Gli inibitori dei checkpoint immunitari possono produrre tiroiditi, ipofisiti, diabete insulinodipendente e altre endocrinopatie. Questi quadri mostrano come una terapia diretta al sistema immunitario possa modificare più assi endocrini.

Fermati un attimo

Più endocrinopatie nello stesso soggetto non devono essere considerate automaticamente coincidenze indipendenti.

In sintesi

Poliendocrinopatie autoimmuni, MEN e tossicità immuno-mediata mostrano meccanismi condivisi tra più ghiandole.

Messaggi chiave

- APS indica sindrome polighiandolare autoimmune.
- AIRE è un gene coinvolto nella tolleranza immunitaria centrale.
- MEN indica neoplasia endocrina multipla.
- La consulenza genetica deve accompagnare i test germinali quando indicati.

Take home message

Quando più ghiandole sono coinvolte bisogna cercare il meccanismo comune prima di moltiplicare le diagnosi.

Capitolo 23 — Emergenze endocrine

Quando la richiesta supera il compenso

Un'emergenza endocrina compare quando l'eccesso o il deficit del segnale supera la capacità di compensazione. Crisi surrenalica, tempesta tiroidea, coma mixedematoso, chetoacidosi diabetica, stato iperosmolare e gravi alterazioni del calcio richiedono un riconoscimento rapido perché il margine fisiologico è già ridotto. In questi quadri la priorità non è perfezionare il numero di laboratorio ma ristabilire le funzioni vitali e interrompere il circuito di decompensazione.

Crisi surrenalica

La crisi surrenalica associa deficit glucocorticoide e instabilità emodinamica. In un soggetto con insufficienza nota, infezione, vomito o mancato adeguamento della dose possono superare rapidamente la riserva.

Emergenze tiroidee e metaboliche

Tempesta tiroidea e coma mixedematoso sono estremi opposti ma entrambi possono essere precipitati da infezioni o altre perturbazioni. Chetoacidosi e stato iperosmolare mostrano invece come il difetto insulinico e gli ormoni controregolatori possano produrre una rapida perdita dell'omeostasi.

Calcio e sodio

Ipercalcemia severa, ipocalcemia sintomatica e alterazioni rapide della natriemia possono compromettere funzione neuromuscolare e cerebrale. La velocità di correzione deve rispettare gli adattamenti cellulari, soprattutto nelle alterazioni croniche del sodio.

Fermati un attimo

L'emergenza rende visibile una verità fisiologica: il valore diventa pericoloso quando la rete non possiede più margine per compensarlo.

In sintesi

Le emergenze endocrine segnano un fallimento acuto della compensazione e richiedono un trattamento specifico del meccanismo responsabile.

Messaggi chiave

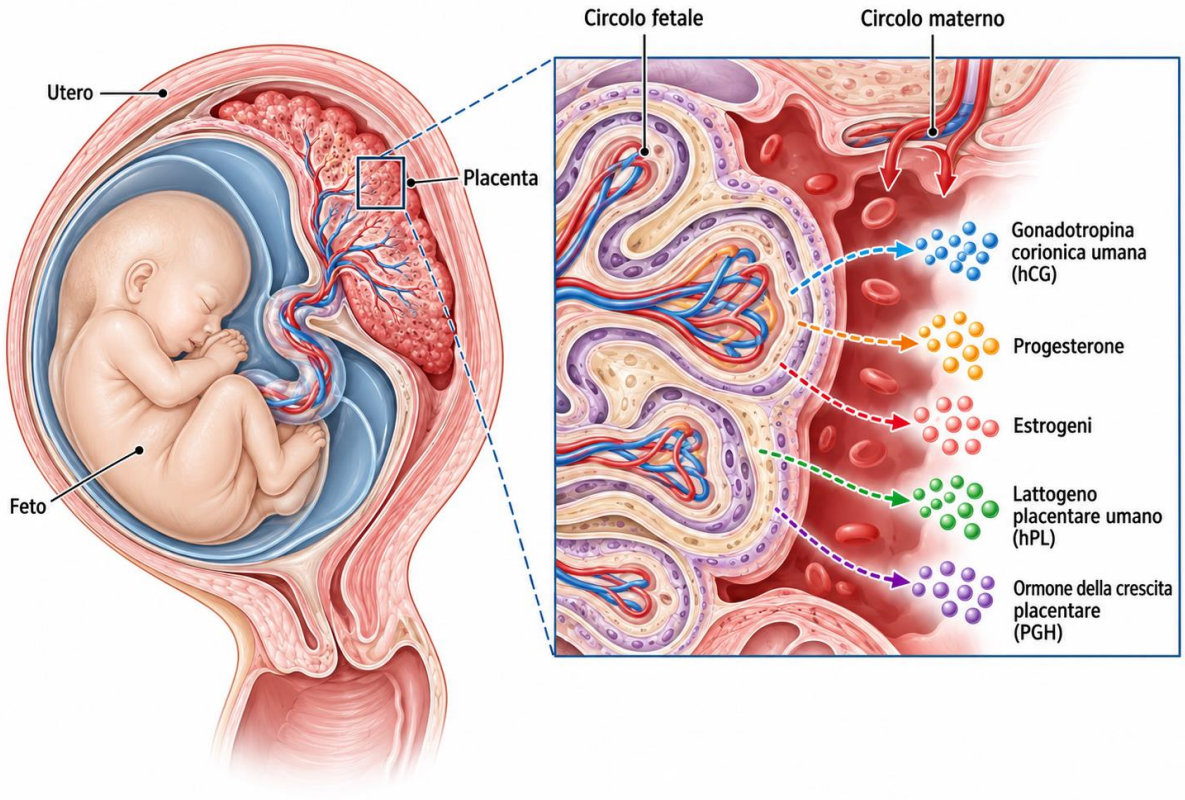
- La crisi surrenalica è un'emergenza tempo-dipendente.
- Le alterazioni del sodio devono essere corrette con attenzione alla velocità.
- Chetoacidosi e stato iperosmolare non sono la stessa sindrome.
- La stabilizzazione intensiva sostituisce temporaneamente funzioni omeostatiche perdute.

Take home message

Nelle emergenze endocrine la priorità è ripristinare rapidamente le funzioni che la rete non riesce più a sostenere.

PARTE VI – FASI DELLA VITA E CONDIZIONI COMPLESSE

Capitolo 24 — Gravidanza e placenta



Placenta come organo endocrino temporaneo e dettaglio dell'interfaccia materno-fetale con i principali ormoni della gravidanza.

Placenta come organo endocrino temporaneo

Durante la gravidanza la placenta diventa un importante organo endocrino temporaneo. Produce gonadotropina corionica umana, progesterone, estrogeni, lattogeno placentare, ormone della crescita placentare e numerosi altri segnali che rimodellano la fisiologia materna per sostenere crescita fetale e disponibilità di nutrienti. Molti valori cambiano quindi in modo marcato senza assumere un significato patologico.

Tiroide e gravidanza

La gonadotropina corionica umana può stimolare debolmente il recettore del TSH e ridurre il TSH materno soprattutto nel primo trimestre. Aumentano inoltre proteine di trasporto come TBG e CBG. Gli intervalli devono quindi essere specifici per la gravidanza quando disponibili.

Resistenza insulinica fisiologica

Il lattogeno placentare e altri segnali riducono progressivamente la sensibilità insulinica materna. Questa modifica aumenta la disponibilità di nutrienti per il feto ma può rendere evidente una riserva beta-cellulare insufficiente e favorire diabete gestazionale.

Preeclampsia e segnali placentari

La preeclampsia comprende disfunzione vascolare e segnali placentari come sFlt-1 e PlGF. La gravidanza mostra così come un organo temporaneo possa modificare endotelio, pressione e metabolismo dell'intero organismo.

Fermati un attimo

La gravidanza è fisiologica proprio perché numerosi ormoni cambiano molto. La normalità deve essere specifica per la fase biologica.

In sintesi

La gravidanza riorganizza quasi tutti gli assi attraverso la rete materno-placentare-fetale.

Messaggi chiave

- hCG significa gonadotropina corionica umana.
- hPL significa lattogeno placentare umano.
- La placenta produce anche ormoni steroidei.
- Il diabete gestazionale può rivelare una riserva beta-cellulare limitata.

Take home message

La gravidanza è uno dei più grandi test fisiologici naturali della flessibilità endocrina.

Capitolo 25 — Endocrinologia dello sviluppo

Crescita come processo dinamico

La crescita fetale dipende soprattutto da placenta, nutrizione, insulina e fattori di crescita insulino-simili. Dopo la nascita acquistano progressivamente maggiore importanza GH, tiroide e nutrizione. Per capire se la crescita procede in modo fisiologico bisogna seguire la velocità e la traiettoria nel tempo; una singola misura della statura offre informazioni molto più limitate.

Mini-pubertà

Dopo la nascita il calo degli steroidi placentari consente una riattivazione transitoria dell'asse HPG. Nel maschio aumentano temporaneamente gonadotropine e testosterone, mentre nella femmina compare un'attivazione con caratteristiche differenti. Questa mini-pubertà offre anche una finestra diagnostica per alcune disfunzioni congenite.

Adrenarca e gonadarca

L'adrenarca deriva dalla maturazione della zona reticolare surrenalica e dall'aumento di DHEA e DHEAS. Essa non coincide con l'attivazione gonadica. Pubarca e gonadarca devono quindi essere distinti.

Pubertà e crescita

Kisspeptina, neurochinina B e dinorfina partecipano alla riattivazione pulsatile del GnRH. Gli steroidi sessuali interagiscono con GH e IGF-1 per produrre lo scatto puberale. L'estradiolo guida la maturazione e la chiusura delle cartilagini di accrescimento in entrambi i sessi.

Fermati un attimo

La stessa concentrazione ormonale può essere normale, prematura o insufficiente in base all'età biologica.

In sintesi

Sviluppo endocrino significa cambiare programma nel momento appropriato.

Messaggi chiave

- Mini-pubertà e pubertà sono due fasi distinte dell'asse gonadico.
- Adrenarca e gonadarca non coincidono.
- L'età ossea descrive il tempo biologico dello scheletro.
- L'estradiolo contribuisce alla chiusura epifisaria sia nella femmina sia nel maschio.

Take home message

Un sistema endocrino sano non mantiene lo sviluppo costante: cambia programma quando la fase della vita lo richiede.

Capitolo 26 — Neoplasie endocrine e sindromi paraneoplastiche

Funzionante non significa maligno

Una neoplasia endocrina può causare malattia attraverso la crescita locale, la secrezione ormonale oppure entrambe. Le dimensioni non predicono necessariamente la gravità endocrina: una lesione piccola può produrre una sindrome severa se secerne molto ormone, mentre una massa più grande può rimanere clinicamente silente sul piano funzionale. Massa e attività secretoria devono quindi essere valutate separatamente.

Tumori neuroendocrini

Le neoplasie neuroendocrine ben differenziate vengono distinte dai carcinomi neuroendocrini scarsamente differenziati. Grado, Ki-67, differenziazione e sede aiutano a definire biologia e terapia. Funzionante e non funzionante descrivono la sindrome secretoria e non il comportamento oncologico.

Sindromi paraneoplastiche

Produzione di peptide correlato al PTH, ormone antidiuretico, ACTH ectopico, IGF-2 o altri segnali può produrre sindromi endocrine a distanza. La biochimica può precedere la localizzazione della neoplasia.

Prova del meccanismo

Un incidentaloma non va considerato automaticamente la fonte di una sindrome. La sequenza più robusta rimane: sindrome clinica, anomalia biochimica, meccanismo, localizzazione.

Fermati un attimo

Un tumore endocrino può essere biologicamente autonomo per la propria sopravvivenza e al tempo stesso rigido rispetto ai bisogni dell'organismo.

In sintesi

Neoplasie endocrine e sindromi paraneoplastiche sono errori di produzione, sede e feedback del segnale.

Messaggi chiave

- NET indica tumore neuroendocrino.
- NEC indica carcinoma neuroendocrino.
- Ki-67 è un indicatore proliferativo e non misura la secrezione ormonale.
- La sindrome biochimica deve essere dimostrata prima di attribuirla a una massa.

Take home message

La neoplasia endocrina è anche una malattia della comunicazione: il segnale viene prodotto senza rispettare il bisogno della rete.

Capitolo 27 — Disfunzioni endocrine iatrogene

La terapia entra nella rete

Un farmaco può entrare nella rete endocrina come un nuovo nodo regolatorio. Glucocorticoidi, oppioidi, antipsicotici, amiodarone, litio, terapie oncologiche e numerosi altri trattamenti modificano secrezione, feedback, recettori o metabolismo. L'effetto iatrogeno non coincide necessariamente con un errore terapeutico; spesso rappresenta il costo biologico prevedibile di un trattamento necessario.

Glucocorticoidi e soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA)

I glucocorticoidi esogeni possono produrre contemporaneamente segni di eccesso sistemico e soppressione della produzione endogena. Il rischio dipende da dose, potenza, durata, via e vulnerabilità individuale. La sospensione deve considerare il recupero dell'asse.

Farmaci e prolattina, tiroide e gonadi

Gli antagonisti dopaminergici possono aumentare la prolattina. Amiodarone e litio possono modificare la funzione tiroidea attraverso meccanismi differenti. Oppioidi cronici e androgeni esogeni possono sopprimere l'asse gonadico.

Oncologia e nuovi fenotipi endocrini

Gli inibitori dei checkpoint immunitari possono indurre tiroidite, ipofisite e diabete insulinodipendente. Radioterapia e chemioterapia possono produrre danni tardivi a ipofisi e gonadi. La terapia oncologica richiede quindi un monitoraggio endocrino longitudinale.

Interferenze analitiche

Biotina e altre sostanze possono alterare alcuni immunodosaggi senza produrre la corrispondente modificazione biologica. La prima distinzione va quindi posta tra vera endocrinopatia, effetto farmacologico e interferenza del test.

Fermati un attimo

Iatrogeno non significa necessariamente errore medico. Un effetto endocrino può essere il costo prevedibile di una terapia necessaria.

In sintesi

Farmaci e terapie possono modificare ogni livello della rete endocrina; anche la loro sospensione costituisce una transizione fisiologica.

Messaggi chiave

- La via di somministrazione modifica l'esposizione glucocorticoide.
- Oppioidi e androgeni possono sopprimere HPG.
- Amiodarone può produrre quadri tiroidei differenti.
- La biotina può simulare alcune alterazioni di laboratorio.

Take home message

Ogni anamnesi endocrina deve includere farmaci, integratori, dose, durata e momento dell'ultima somministrazione.

Capitolo 28 — Endocrinologia della malattia cronica e critica

La malattia sistemica cambia programma

Infezione, trauma, chirurgia, malnutrizione e insufficienza d'organo modificano contemporaneamente più assi endocrini. Durante la fase acuta le priorità dell'organismo cambiano: crescita e riproduzione passano in secondo piano rispetto a perfusione, difesa e disponibilità energetica. La difficoltà clinica consiste nel distinguere questa riprogrammazione adattativa da una vera endocrinopatia primaria.

Non-thyroidal illness syndrome

Durante una malattia grave T3 tende a ridursi mentre TSH rimane spesso normale-basso. Nelle forme più severe o protratte può diminuire anche T4. Il quadro nasce dall'interazione tra deiodinasi, trasporto, metabolismo e regolazione centrale e, da solo, non dimostra un ipotiroidismo primario.

GH–IGF-1 e catabolismo

Nella fase acuta GH può essere conservato o aumentato mentre IGF-1 diminuisce, suggerendo resistenza periferica funzionale. Nella malattia protratta possono ridursi anche pulsatilità e stimolazione centrale. La perdita muscolare diventa una delle principali conseguenze sistemiche.

Gonadi, cortisolo e vasopressina

Durante una malattia acuta testosterone e funzione ovulatoria possono ridursi rapidamente. Il cortisolo segue spesso la direzione opposta perché cambiano secrezione, metabolismo e clearance. Nausea, dolore e ipovolemia aumentano inoltre la vasopressina e possono contribuire all'iponatriemia. Questi fenomeni appartengono alla stessa risposta sistemica e non vanno letti come endocrinopatie indipendenti per definizione.

Recupero come nuova fase

Gli assi non recuperano tutti con la stessa velocità. La glicemia può migliorare in tempi brevi, il TSH può attraversare una fase di rebound e la massa muscolare può richiedere mesi per essere ricostruita. Per questo motivo la guarigione non coincide con la normalizzazione contemporanea di tutti i biomarcatori; comprende anche il ritorno progressivo della capacità di autoregolazione.

Fermati un attimo

T3 bassa, testosterone basso o IGF-1 basso durante una grave malattia non dimostrano automaticamente una nuova endocrinopatia primaria.

In sintesi

La malattia critica è un test dinamico naturale che mette alla prova contemporaneamente più riserve endocrine.

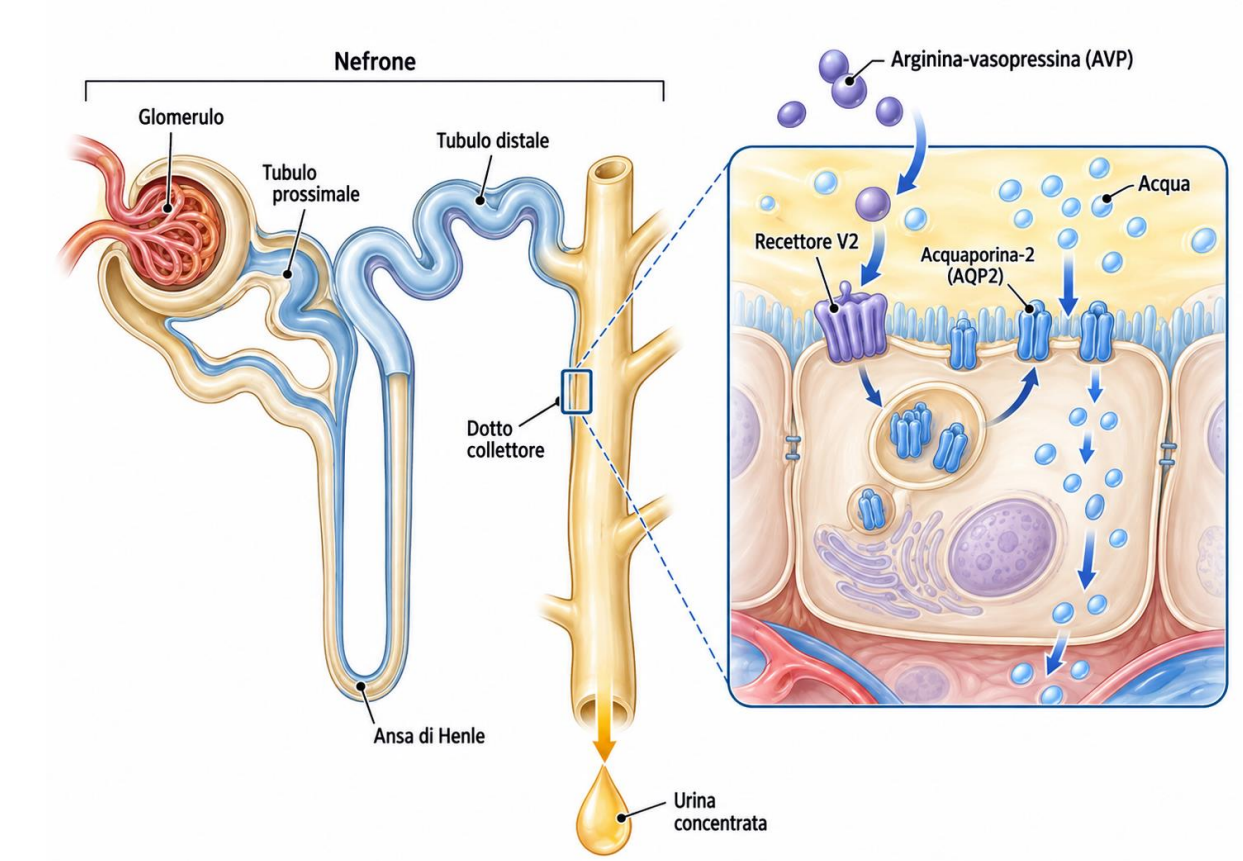
Messaggi chiave

- NTIS significa non-thyroidal illness syndrome.
- Lo stress acuto può produrre insulino-resistenza transitoria.
- La malattia cronica può creare una nuova baseline.
- La ripetizione dei test dopo il recupero può distinguere adattamento transitorio e patologia persistente.

Take home message

Durante la malattia sistemica bisogna interpretare gli ormoni in relazione alla fase e alla priorità biologica dell'organismo.

Capitolo 29 — Vasopressina, sete e osmoregolazione



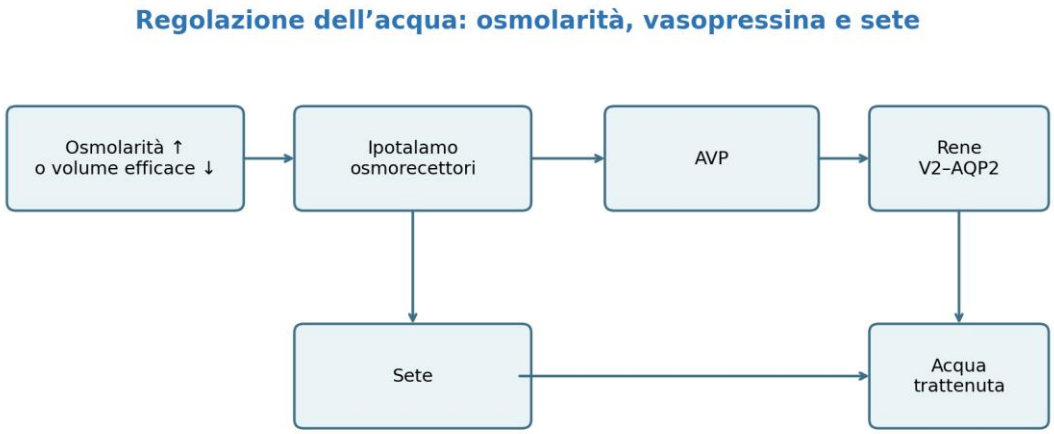
Nefrone e dotto collettore, con azione dell'arginina-vasopressina sul recettore V2 e inserimento dell'acquaporina-2 che favorisce il riassorbimento di acqua.

Acqua e sodio non sono la stessa variabile

La natriemia descrive soprattutto il rapporto tra acqua e soluti nel compartimento extracellulare. Nella maggior parte dei casi un'iponatriemia ipotonica indica un eccesso relativo di acqua rispetto al sodio, non una semplice carenza di sodio corporeo. Separare concentrazione e contenuto totale è il primo passaggio per interpretare correttamente l'osmoregolazione.

AVP e recettore V2

L'arginina-vasopressina, o AVP, viene sintetizzata nell'ipotalamo e liberata dalla neuroipofisi. Nel rene il recettore V2 aumenta l'inserimento dell'acquaporina-2, o AQP2, nel dotto collettore e permette di concentrare l'urina.



Schema della regolazione dell'acqua attraverso osmorecettori, vasopressina, sete e rene.

Sete e priorità emodinamica

La sete costituisce il secondo grande sistema di difesa dell'acqua. Una grave riduzione del volume circolante può stimolare AVP anche quando l'osmolarità non è elevata, perché la perfusione assume temporaneamente priorità sulla precisione osmotica.

Antidiuresi inappropriata, deficit e resistenza alla vasopressina

La sindrome da antidiuresi inappropriata, o SIAD, mantiene un'attività antidiuretica eccessiva rispetto alla tonicità. Il deficit di arginina-vasopressina, o AVP-D, riduce il segnale centrale. La resistenza all'arginina-vasopressina, o AVP-R, conserva invece il segnale ma riduce la risposta renale.

Copeptina e diagnostica

La copeptina deriva dallo stesso precursore dell'AVP ed è più stabile analiticamente. Test dinamici con stimolo osmotico possono aiutare a distinguere AVP-D da polidipsia primaria in centri esperti.

Fermati un attimo

Iponatriemia non significa automaticamente carenza di sodio e ipernatriemia non significa automaticamente eccesso di sale.

In sintesi

Osmolarità, AVP, sete, funzione renale e stato di volume devono essere interpretati insieme.

Messaggi chiave

- AVP significa arginina-vasopressina.
- AQP2 significa acquaporina-2.

- SIAD indica sindrome da antidiuresi inappropriata.
- AVP-D e AVP-R sostituiscono progressivamente i vecchi termini diabete insipido centrale e nefrogenico.

Take home message

Davanti a un'alterazione della natriemia bisogna chiedersi prima di tutto che cosa stia accadendo all'acqua.

PARTE VII – DALLA GHIANDOLA ALLA RETE

Capitolo 30 — Dalla disfunzione alla patologia: leggere la rete

Dalla ghiandola alla rete

La patologia endocrina può nascere da una singola ghiandola ma può anche emergere quando sistemi ancora parzialmente funzionanti perdono coordinazione. La stessa glicemia può essere mantenuta con quantità molto diverse di insulina; allo stesso modo, la stessa calcemia può richiedere livelli differenti di PTH. Il valore finale racconta quindi soltanto una parte del lavoro necessario per mantenerlo.

Il terreno biologico come stato della rete

Il terreno biologico può essere considerato lo stato complessivo nel quale questa rete opera in un determinato momento. Composizione corporea, disponibilità energetica, attività muscolare, sonno, ritmi, funzione intestinale, stato immuno-infiammatorio, ambiente e terapie non sono elementi esterni all'endocrinologia: modificano la domanda imposta agli assi e la risposta dei tessuti. Per questo motivo due persone con la stessa diagnosi possono mostrare livelli differenti di compenso, sintomi e capacità di recupero.

La medicina del terreno diventa quindi una medicina della riserva e del contesto, mentre la medicina integrata coordina interventi su più nodi senza perdere la gerarchia diagnostica. L'obiettivo non consiste nel sostituire la terapia specifica ma nel ridurre il costo regolatorio evitabile e preservare il margine ancora disponibile.

Compenso e costo

Il compenso protegge la funzione finché rimane proporzionato alla richiesta. Se la risposta deve diventare sempre più intensa o prolungata, il costo aumenta. Iperinsulinemia, attivazione cronica del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) e aumento persistente del paratormone (PTH) possono nascere come risposte utili e, con il tempo, contribuire alla fisiopatologia.

Riserva e resilienza

La riserva descrive il margine ancora disponibile oltre la funzione basale. La resilienza aggiunge la capacità di recuperare dopo una perturbazione. Due persone con valori simili a riposo possono quindi comportarsi in modo molto diverso davanti a un'infezione, una gravidanza, un esercizio intenso o un periodo di digiuno.

Rigidità e perdita di flessibilità

La perdita di flessibilità assume forme differenti. Nella SIAD l'antidiuresi non si spegne quando dovrebbe; nella AVP-D non aumenta in modo adeguato; nella resistenza insulinica serve progressivamente più segnale; nella neoplasia la secrezione può diventare autonoma. Meccanismi diversi conducono così allo stesso risultato generale: la rete dispone di meno libertà nel cambiare stato in modo appropriato.

Dal numero alla traiettoria

Un valore isolato acquista significato soltanto quando viene messo in relazione con gli altri segnali e con la propria traiettoria temporale. Trend, test dinamici, composizione corporea e capacità funzionale possono rendere visibile una riduzione della riserva prima della decompensazione manifesta. La fotografia del singolo prelievo e il film dell'evoluzione clinica non forniscono la stessa informazione.

Fermati un attimo

Il valore basale più favorevole non identifica necessariamente il sistema più resiliente. Conta anche ciò che accade quando arriva uno stimolo e, soprattutto, quanto efficacemente l'organismo riesce a recuperare dopo averlo affrontato.

In sintesi

La flessibilità endocrina nasce dall'integrazione tra secrezione, risposta tissutale, timing, riserva e recupero. Nessuna di queste componenti, considerata da sola, descrive l'intera capacità adattativa della rete.

Messaggi chiave

- Un valore normale può richiedere un compenso elevato.
- La riserva diventa visibile soprattutto sotto carico.
- La resilienza comprende il recupero.
- La terapia deve distinguere funzione reversibile e perdita strutturale.

Take home message

La salute endocrina dipende dalla capacità di produrre una risposta adeguata, mantenerla per il tempo necessario e ridurla quando lo stimolo è terminato. Il sistema rimane efficiente finché conserva questa possibilità di passare da uno stato all'altro senza costi sproporzionati.

Conclusioni — Oltre gli ormoni

L'endocrinologia non è una semplice collezione di ghiandole. Il percorso sviluppato in questo volume descrive una rete che traduce luce, nutrienti, temperatura, stress, movimento, gravidanza e malattia in risposte coordinate. Gli ormoni ne costituiscono il linguaggio ma il significato di ciascun messaggio dipende dal momento in cui viene prodotto, dal tessuto che lo riceve e dalla risposta che quel tessuto è ancora in grado di generare.

Andare oltre gli ormoni significa passare dal numero alla relazione, dalla ghiandola alla rete e dalla quantità all'informazione biologica. Un valore compreso nell'intervallo di riferimento può essere sostenuto da una compensazione crescente; un valore esterno all'intervallo può invece essere coerente con una fase fisiologica o con una risposta adattativa. La normalità endocrina non coincide quindi con una fotografia immobile.

La salute endocrina richiede riserva. Il pancreas deve poter aumentare la secrezione quando cresce la richiesta, il surrene deve rispondere allo stress, il muscolo deve utilizzare substrati durante l'attività e la vasopressina deve aumentare quando manca acqua per poi ridursi quando l'acqua torna disponibile. La resilienza completa il quadro perché, dopo la perturbazione, il sistema deve riuscire a recuperare senza rimanere bloccato nello stato di emergenza.

La diagnosi non dovrebbe fermarsi alla domanda su quale ormone sia alterato. Occorre ricostruire il meccanismo che ha prodotto quella configurazione e stabilire se il segnale rappresenti causa, compenso o adattamento. Anche la terapia cambia prospettiva: alcune funzioni possono recuperare modificando il contesto fisiologico, mentre altre richiedono sostituzione farmacologica o un intervento diretto. L'endpoint finale resta la funzione della persona.

La medicina del terreno e la medicina integrata costituiscono quindi una conseguenza naturale di questa visione. Se l'ormone appartiene a una rete, anche l'intervento deve considerare il contesto nel quale quella rete funziona: metabolismo, muscolo, adiposità, alimentazione, sonno, ritmi circadiani, intestino, microbiota, immunità, ambiente, farmaci e capacità di recupero. Questo approccio non riduce il ruolo della medicina specialistica ma lo colloca in una strategia più ampia, nella quale la terapia specifica corregge il difetto quando necessario e il lavoro sul terreno riduce i fattori che ne amplificano l'espressione oppure ne ostacolano il recupero.

La normalità endocrina non richiede ormoni immobili dentro un intervallo. Richiede segnali capaci di variare con precisione, raggiungere il bersaglio appropriato e terminare quando la richiesta è cessata. È questa dinamica, più del singolo numero, a descrivere la qualità della regolazione.

Take home message finale

Un ormone è un messaggio, non il risultato finale. La salute endocrina dipende dalla capacità dell'intera rete di produrre quel messaggio nella quantità e nel momento adeguati, farlo interpretare correttamente dai tessuti e interromperlo quando non serve più. Conservare questa flessibilità significa conservare margine, precisione e capacità di recupero.

Glossario

Termine / sigla	Definizione
ACTH	Ormone adrenocorticotropo; ormone ipofisario che stimola soprattutto la zona fascicolata del surrene.
AgRP	Proteina agouti-correlata; peptide ipotalamico con attività orexigena.
AMH	Ormone antimülleriano; glicoproteina prodotta principalmente dalle cellule della granulosa ovarica e dalle cellule di Sertoli.
AMPK	Chinasi attivata da AMP; sensore cellulare dello stato energetico.
ANP	Peptide natriuretico atriale; ormone cardiaco che favorisce natriuresi e vasodilatazione.
AQP2	Acquaporina-2; canale dell'acqua regolato dalla vasopressina nel dotto collettore renale.
ARC	Nucleo arcuato dell'ipotalamo.
AVP	Arginina-vasopressina; ormone neuroipofisario che regola soprattutto l'acqua e partecipa alla risposta vascolare.
AVP-D	Deficit di arginina-vasopressina; nuova denominazione del diabete insipido centrale.
AVP-R	Resistenza all'arginina-vasopressina; nuova denominazione del diabete insipido nefrogenico.
BNP	Peptide natriuretico di tipo B; segnale cardiaco prodotto soprattutto in condizioni di stress di parete.
CART	Trascritto regolato da cocaina e anfetamina; neuropeptide espresso anche nei circuiti ipotalamici che partecipano alla regolazione di fame e sazietà.
CaSR	Recettore sensibile al calcio; recettore che regola la secrezione di PTH.
CBG	Globulina legante i corticosteroidi; proteina plasmatica di trasporto del cortisolo.
CRH	Ormone di rilascio della corticotropina; neuroormone ipotalamico dell'asse HPA.
D2	Recettore dopaminergico di tipo 2; recettore attraverso il quale la dopamina esercita, tra le altre funzioni, l'inibizione tonica della prolattina.
DHEA	Deidroepiandrosterone; precursore steroideo prodotto soprattutto dal surrene.
EDC	Endocrine-disrupting chemical; sostanza chimica capace di interferire con la segnalazione endocrina.
EPO	Eritropoietina; ormone renale che stimola la produzione di eritrociti.

Termine / sigla	Definizione
FGF21	Fattore di crescita fibroblastico 21; epatochina coinvolta nell'adattamento metabolico.
FGF23	Fattore di crescita fibroblastico 23; ormone osseo che favorisce la fosfaturia.
FSH	Ormone follicolo-stimolante; gonadotropina ipofisaria.
GH	Ormone della crescita; ormone ipofisario secreto in modo pulsatile.
GHRH	Ormone di rilascio del GH; neuroormone ipotalamico che stimola la secrezione di GH.
GIP	Polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente; incretina intestinale.
GLP-1	Peptide glucagone-simile 1; incretina intestinale con effetti su pancreas, stomaco e cervello.
GLUT4	Trasportatore del glucosio di tipo 4; importante in muscolo e tessuto adiposo.
GnRH	Ormone di rilascio delle gonadotropine; neuroormone ipotalamico pulsatile.
HPA	Asse ipotalamo-ipofisi-surrene.
HPG	Asse ipotalamo-ipofisi-gonadi.
HPT	Asse ipotalamo-ipofisi-tiroide.
IGF-1	Fattore di crescita insulino-simile 1; mediatore somatotropo prodotto soprattutto dal fegato.
IL-6	Interleuchina 6; citochina con funzioni immunitarie e metaboliche.
KATP	Canale del potassio sensibile all'ATP, importante nella secrezione insulinica.
LC-MS/MS	Cromatografia liquida accoppiata a spettrometria di massa tandem; metodica analitica ad alta specificità.
LH	Ormone luteinizzante; gonadotropina ipofisaria.
Medicina del terreno	Nel lessico della collana, approccio che considera il contesto biologico modificabile nel quale operano gli assi endocrini, comprendendo metabolismo, composizione corporea, nutrizione, ritmi, sistema neurovegetativo, muscolo, intestino, immunità, ambiente e terapie.
Medicina integrata	Approccio che coordina terapia medica specifica e interventi sui determinanti modificabili del terreno biologico, senza sostituire trattamenti necessari con strategie di supporto.
MEN	Neoplasia endocrina multipla; gruppo di sindromi ereditarie predisponenti a tumori endocrini.
NEC	Carcinoma neuroendocrino scarsamente differenziato.
NET	Tumore neuroendocrino ben differenziato.

Termine / sigla	Definizione
NPY	Neuropeptide Y; peptide ipotalamico coinvolto nel comportamento alimentare.
NTIS	Non-thyroidal illness syndrome; modificazione degli ormoni tiroidei associata a malattia sistemica.
POMC	Pro-opiomelanocortina; precursore peptidico espresso anche nei circuiti ipotalamici della sazietà.
PRL	Prolattina; ormone ipofisario sotto controllo dopaminergico prevalentemente inibitorio.
PTH	Paratormone; ormone paratiroideo che regola calcio e fosfato.
PYY	Peptide YY; peptide intestinale coinvolto nella sazietà.
RAAS	Sistema renina-angiotensina-aldosterone.
SCFA	Acidi grassi a corta catena prodotti anche dalla fermentazione microbica.
SCN	Nucleo soprachiasmatico; principale orologio circadiano centrale.
SHBG	Globulina legante gli ormoni sessuali; proteina di trasporto di androgeni ed estrogeni.
SIAD	Sindrome da antidiuresi inappropriata.
T3	Triiodotironina; ormone tiroideo con elevata attività recettoriale.
T4	Tiroxina; principale prodotto ormonale della tiroide.
TBG	Globulina legante la tiroxina; principale proteina di trasporto degli ormoni tiroidei.
TCE	Trauma cranio-encefalico; evento traumatico che può coinvolgere anche ipotalamo, peduncolo e ipofisi.
Terreno biologico	Insieme dinamico delle condizioni metaboliche, nutrizionali, circadiane, neurovegetative, muscolari, intestinali, immunitarie, ambientali e iatrogene che modulano la risposta dell'organismo.
TGR5	Recettore di membrana attivato dagli acidi biliari.
TPO	Tireoperossidasi; enzima necessario alla sintesi degli ormoni tiroidei.
TRH	Ormone di rilascio della tireotropina; neuroormone ipotalamico.
TSH	Ormone tireostimolante; ormone ipofisario che regola la tiroide.
UCP1	Proteina disaccoppiante 1; proteina mitocondriale caratteristica del tessuto adiposo bruno.
α-MSH	Ormone alfa-melanocita-stimolante; peptide derivato da POMC che partecipa alla regolazione dell'appetito.

Bibliografia essenziale

1. Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig RJ, Rosen CJ, editors. Williams Textbook of Endocrinology. 15th ed. Philadelphia: Elsevier; 2024.
2. Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 15th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021.
3. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Loscalzo J, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 21st ed. New York: McGraw-Hill; 2022.
4. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(11):3888-3921.
5. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, Kaplan JR, Mastorakos G, Misra M, et al. Functional hypothalamic amenorrhea: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(5):1413-1439.
6. van Santen HM, Müller HL. Management of acquired hypothalamic dysfunction and the hypothalamic syndrome: it is more than obesity. Endocr Rev. 2025;46(6):891-907.
7. Petersenn S, Fleseriu M, Casanueva FF, Giustina A, Biermasz N, Biller BMK, et al. Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society international Consensus Statement. Nat Rev Endocrinol. 2023;19(12):722-740.
8. Teede HJ, Tay CT, Laven J, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. Fertil Steril. 2023;120(4):767-793.
9. Clarke BL. Hypoparathyroidism: update of guidelines from the 2022 International Task Force. Arch Endocrinol Metab. 2022;66(5):604-610.
10. Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, Diab DL, Kiely ME, Lazaretti-Castro M, et al. Vitamin D for the prevention of disease: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2024;109(8):1907-1947.
11. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. Thyroid. 2016;26(10):1343-1421.
12. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism. Thyroid. 2014;24(12):1670-1751.
13. Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, Ben-Shlomo A, Bertherat J, Biermasz NR, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(12):847-875.
14. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(2):364-389.
15. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(5):1889-1916.

16. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(10):3666-3672.
17. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(5):1715-1744.
18. Colao A, Grasso LFS, Giustina A, Melmed S, Chanson P, Pereira AM, et al. Acromegaly. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):20.
19. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes. 2009;58(4):773-795.
20. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Standards of Care in Diabetes—2026. Diabetes Care. 2026;49(Suppl 1).
21. Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. Cell Metab. 2018;27(4):740-756.
22. Rosen ED, Spiegelman BM. What we talk about when we talk about fat. Cell. 2014;156(1-2):20-44.
23. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. Nat Rev Endocrinol. 2012;8(8):457-465.
24. Handelsman DJ, Hirschberg AL, Bermon S. Circulating testosterone as the hormonal basis of sex differences in athletic performance. Endocr Rev. 2018;39(5):803-829.
25. Farrell MS, Roth BL. Pharmacosynthetics: reimagining the pharmacogenetic approach. Brain Res. 2013;1511:6-20.
26. Bass J, Takahashi JS. Circadian integration of metabolism and energetics. Science. 2010;330(6009):1349-1354.
27. Panda S. Circadian physiology of metabolism. Science. 2016;354(6315):1008-1015.
28. Tilg H, Zmora N, Adolph TE, Elinav E. The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation. Nat Rev Immunol. 2020;20(1):40-54.
29. Ridlon JM, Harris SC, Bhowmik S, Kang DJ, Hylemon PB. Consequences of bile salt biotransformations by intestinal bacteria. Gut Microbes. 2016;7(1):22-39.
30. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, et al. EDC-2: the Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. Endocr Rev. 2015;36(6):E1-E150.
31. Gurnell M, Chatterjee K. Thyroid hormone resistance syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am. 2006;35(1):197-220.
32. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(10):3561-3569.
33. Christ-Crain M, Bichet DG, Fenske WK, Goldman MB, Rittig S, Verbalis JG, et al. Diabetes insipidus. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):54.
34. Christ-Crain M, Hoorn EJ, Sherlock M, Thompson CJ, Wass JAH. Endocrinology of the water balance: new concepts and clinical practice. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022;10(12):863-876.

35. Spencer-Segal JL, Miller WL. Hormonal control of the stress response. In: Feingold KR, et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com; updated periodically.
36. Langouche L, Van den Berghe G. The dynamic neuroendocrine response to critical illness. Endocrinol Metab Clin North Am. 2022;51(1):1-16.
37. Fliers E, Bianco AC, Langouche L, Boelen A. Thyroid function in critically ill patients. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015;3(10):816-825.
38. van den Berghe G. Endocrine evaluation of patients with critical illness. Endocrinol Metab Clin North Am. 2003;32(2):385-410.
39. Feelders RA, Hofland LJ. Medical treatment of Cushing's disease. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(2):425-438.
40. Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors. Nat Rev Endocrinol. 2011;7(5):257-266.
41. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and Neuroendocrine Tumours. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2022.
42. Feldt-Rasmussen U, Klose MC. Pathophysiology and diagnosis of neuroendocrine abnormalities in patients with traumatic brain injury. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2025;39(3):102020.
43. McEwen BS, Wingfield JC. The concept of allostasis in biology and biomedicine. Horm Behav. 2003;43(1):2-15.
44. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Endocr Rev. 2000;21(1):55-89.
45. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. Nat Rev Endocrinol. 2009;5(7):374-381.
46. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. PLoS Med. 2004;1(3):e62.
47. Qaseem A, Kansagara D, Forciea MA, Cooke M, Denberg TD. Management of chronic insomnia disorder in adults. Ann Intern Med. 2016;165(2):125-133.
48. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. Lancet. 2017;390(10101):1550-1562.
49. Davies TF, Andersen S, Latif R, Nagayama Y, Barbesino G, Brito M, et al. Graves' disease. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):52.
50. Hill JW, Elias CF. Neuroanatomical framework of the metabolic control of reproduction. Physiol Rev. 2018;98(4):2349-2380.
51. Morton GJ, Meek TH, Schwartz MW. Neurobiology of food intake in health and disease. Nat Rev Neurosci. 2014;15(6):367-378.
52. Roh E, Kim MS. Brain regulation of energy metabolism. Endocrinol Metab (Seoul). 2016;31(4):519-524.
53. Müller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). Mol Metab. 2019;30:72-130.
54. Bancos I, Prete A. Approach to the patient with adrenal incidentaloma. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(11):3331-3353.

55. Dineen R, Thompson CJ, Sherlock M. Adrenal crisis: prevention and management in adult patients. Ther Adv Endocrinol Metab. 2019;10:2042018819848218.

56. Argente J, Farooqi IS, Chowen JA, Kühnen P, López M, Morselli E, et al. Hypothalamic obesity: from basic mechanisms to clinical perspectives. Lancet Diabetes Endocrinol. 2025;13(1):57-68.

57. Paulissen JMJ, Zegers CML, Houben RML, Hofstede D, Kars M, van Santen HM, et al. Radiotherapy-induced hypothalamic-pituitary axis dysfunction in adult brain, head and neck and skull base tumor patients: a systematic review and meta-analysis. Clin Transl Radiat Oncol. 2025;51:100900.

L'Autore



Giovanni Chetta

Biochimico, fisiologo e biofisico, con una formazione multidisciplinare nelle scienze biomediche e numerosi percorsi di alta specializzazione nell'ambito della fisiologia, nutrizione, nutraceutica, fitoterapia, biomeccanica.

L'intero percorso professionale si è sviluppato in ambito medico, in costante collaborazione con medici specialisti e altri professionisti sanitari. Questa esperienza gli ha consentito di coniugare il rigore delle scienze di base con le esigenze della pratica clinica, sviluppando una visione integrata dei meccanismi fisiologici e fisiopatologici che regolano l'organismo umano.

Dal 1988 si dedica allo studio del metabolismo, dell'infiammazione cronica, della bioenergetica cellulare e delle interazioni tra i sistemi che mantengono l'omeostasi.

La sua attività è orientata a integrare le conoscenze della fisiologia classica con le più recenti evidenze della ricerca scientifica, promuovendo un approccio che considera la terapia farmacologica e gli interventi sul terreno biologico come strumenti complementari di un'unica strategia terapeutica.

«Biochimica, fisiologia e biofisica compongono il linguaggio della medicina: comprenderne i meccanismi aumenta la consapevolezza riguardo salute, malattia e cura.»

giovannichetta.com

Copyright e note legali

Versione 1.0 – 2026

© 2026 Giovanni Chetta. Tutti i diritti riservati.

È vietata la riproduzione, anche parziale, del presente documento senza preventiva autorizzazione scritta dell'Autore, salvo quanto previsto dalla normativa vigente in materia di diritto d'autore.

Le informazioni contenute in questa guida hanno finalità esclusivamente divulgative ed educative e non sostituiscono il parere del medico o di altri professionisti sanitari qualificati. Ogni decisione diagnostica o terapeutica deve essere presa nell'ambito di una valutazione clinica individuale.

Questa guida potrà essere periodicamente aggiornata alla luce delle nuove evidenze scientifiche. La versione riportata in copertina o frontespizio e/o in questa pagina identifica il testo di riferimento.