

# Βασικές Αρχές Ενδοκρινολογίας

Εισαγωγικό μάθημα

**Νικόλαος Κατσιλάμπρος**

Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών



*σε συνεργασία*

*με την ιατρό και υποψήφια διδάκτορα Χρυσή Χ. Κολιάκη*



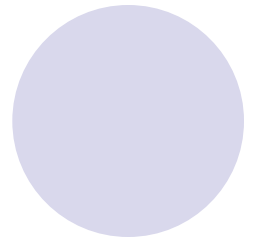
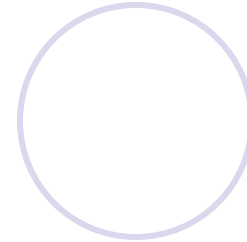
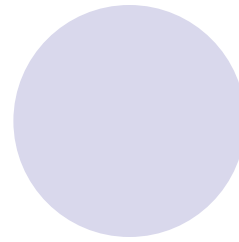
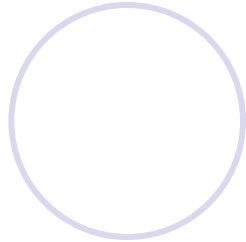
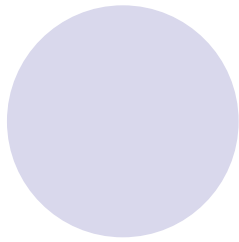
Η Ενδοκρινολογία είναι αδύνατο να οριστεί εντός αυστηρά ανατομικών ορίων!

Οι κλασικοί ενδοκρινείς αδένες (υπόφυση, θυροειδής, παραθυροειδείς, νησίδια του παγκρέατος, επινεφρίδια και γονάδες) **επικοινωνούν** κατά πολύπλοκο τρόπο με άλλα όργανα μέσω του νευρικού συστήματος (κεντρικού και περιφερικού), των ορμονών, των κυτταροκινών και των αυξητικών παραγόντων.

## **Αλληλεπιδράσεις ενδοκρινικού, νευρικού και ανοσοποιητικού συστήματος**

### **Παραδείγματα . . .**

- ✓ Μέσω της παραγωγής των διεγερτικών **υποθαλαμικών** παραγόντων, το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα ασκεί σημαντική ρυθμιστική επίδραση στην έκκριση των **υποφυσιακών ορμονών**
- ✓ Το **Περιφερικό Νευρικό Σύστημα** ρυθμίζει την παραγωγή των ορμονών του μυελού των **επινεφριδίων (κατεχολαμίνες)** και των **νησιδίων του παγκρέατος (ινσουλίνη)**
- ✓ Η **κορτιζόλη** (το γλυκοκορτικοειδές των επινεφριδίων) είναι ένας ισχυρός **ανοσοκατασταλτικός παράγοντας**
- ✓ Συχνές ενδοκρινικές ασθένειες όπως η **αυτοάνοσος θυρεοειδίτιδα (Hashimoto)** και ο **σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1** οφείλονται σε δυσλειτουργία της ανοσολογικής επίβλεψης και ανοχής
- ✓ Σπανιότερες παθήσεις όπως η νόσος του Addison, η πολυαδενική ανεπάρκεια και η λεμφοκυτταρική υποφυσίτις παρουσιάζουν και αυτές ένα ανοσολογικό υπόβαθρο



Ουσίες με ενδοκρινική δράση δεν παράγονται μόνο από τους κλασικούς ενδοκρινείς αδένες αλλά και από άλλα όργανα όπως:

- ❖ η καρδιά (είναι η βασική πηγή του κοιλιακού νατριουρητικού πεπτιδίου που δρα με κλασικό ενδοκρινικό τρόπο στο νεφρό και προκαλεί νατριούρηση)
- ❖ ο νεφρός (παράγει την ερυθροποιητίνη που διεγείρει την ερυθροποίηση στο μυελό των οστών)
- ❖ ο γαστρεντερικός σωλήνας (παράγει εντυπωσιακό αριθμό πεπτιδικών ορμονών όπως είναι το GLP1, η γκρελίνη, η χολοκυστοκινίνη, η γαστρίνη, η σεκρετίνη, το αγγειοκινητικό εντερικό πεπτίδιο VIP και άλλα)

# Οι ορμόνες μπορούν να διαχωριστούν σε 5 κύριες κατηγορίες:

- ❑ παράγωγα αμινοξέων (ντοπαμίνη, κατεχολαμίνες, θυρεοειδικές ορμόνες)
- ❑ μικρά νευροπεπτίδια (εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών GnRH, εκλυτική ορμόνη της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης TRH, σωματοστατίνη, βαζοπρεσσίνη)
- ❑ μεγάλες πρωτεΐνες (ινσουλίνη, LH, παραθορμόνη)
- ❑ στεροειδείς ορμόνες (κορτιζόλη και οιστρογόνα από πρόδρομες ουσίες της χοληστερόλης)
- ❑ παράγωγα βιταμινών (ρετινοειδή και βιταμίνη D)

## Σημείωση:

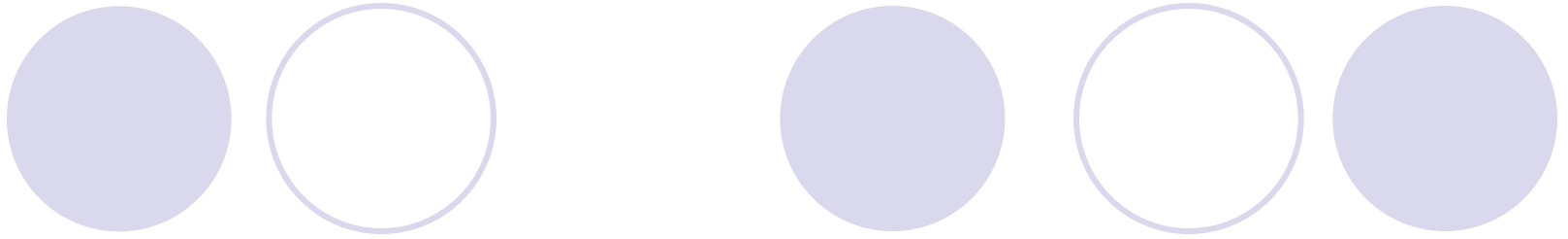
Κατά κανόνα, τα παράγωγα των αμινοξέων και των πεπτιδικών ορμονών αλληλεπιδρούν με μεμβρανικούς υποδοχείς στην επιφάνεια των κυτταρικών μεμβρανών, ενώ τα στεροειδή, οι θυρεοειδικές ορμόνες, η βιταμίνη D και τα ρετινοειδή είναι λιποδιαλυτά και αλληλεπιδρούν με ενδοκυττάρια πυρηνικούς υποδοχείς.

# Σύνθεση και επεξεργασία των πεπτιδικών ορμονών και των υποδοχέων τους

- Η σύνθεση πραγματοποιείται μέσω της κλασικής οδού της γονιδιακής έκφρασης, δηλαδή μεταγραφή → mRNA → πρωτεΐνη → μεταμεταφραστική επεξεργασία της πρωτεΐνης → ενδοκυττάρια ταξινόμηση, διαμεμβρανική ενσωμάτωση ή έκκριση

- Πολλές ορμόνες εμπεριέχονται σε μεγαλύτερα πρόδρομα πολυπεπτίδια τα οποία υφίστανται πρωτεολυτική επεξεργασία για να παραχθεί η βιολογικά ενεργός ορμόνη

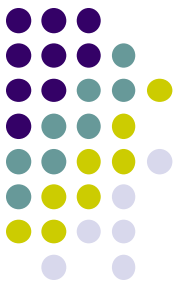
Παραδείγματα: προοπιομελανοκορτίνη (POMC) → κορτικοτροπίνη (ACTH), προγλυκαγόνη → γλυκαγόνη, προϊνσουλίνη → ινσουλίνη, προπαραθορμόνη → παραθορμόνη



## Πολλές ορμόνες κυκλοφορούν συνδεδεμένες με πρωτεΐνες του ορού

- οι **T3 και T4** συνδέονται με τη σφαιρίνη που δεσμεύει τη θυροξίνη (**thyroxine binding globulin**, TBG), την αλβουμίνη και προαλβουμίνη που δεσμεύει τη θυροξίνη (thyroxine binding prealbumin, TBPA)
- **η κορτιζόλη** συνδέεται με τη σφαιρίνη που δεσμεύει την κορτιζόλη (**cortisol binding globulin**, CBG)
- τα **ανδρογόνα και τα οιστρογόνα με τη σφαιρίνη** που δεσμεύει τις ορμόνες του φύλου (**sex hormone binding globulin, SHBG**)
- οι IGF-I και II με πολλαπλές δεσμευτικές πρωτεΐνες (IGF binding proteins)
- η αυξητική ορμόνη αλληλεπιδρά με τη δεσμευτική της αυξητικής ορμόνης πρωτεΐνη (**GH binding protein**, GHBP), που είναι ένα κυκλοφορούν τμήμα της εξωκυττάριας περιοχής του υποδοχέα GH
- η ακτιβίνη συνδέεται με τη φολλιστατίνη

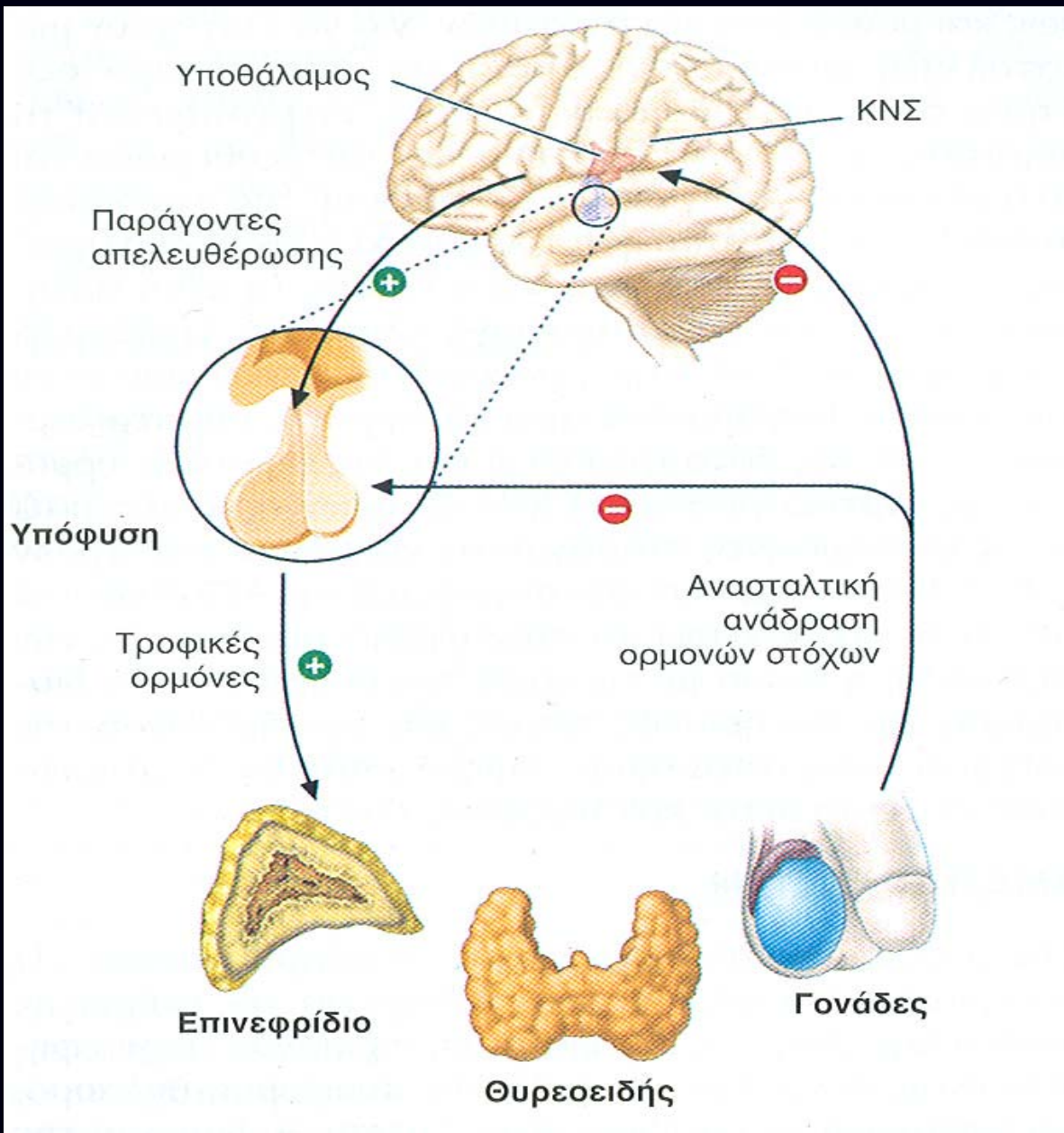
Οι υποδοχείς των ορμονών χωρίζονται σε δύο βασικές κατηγορίες:  
**τους μεμβρανικούς και τους πυρηνικούς υποδοχείς**



Οι **μεμβρανικοί** υποδοχείς συνδέονται κυρίως με πεπτιδικές ορμόνες και κατεχολαμίνες. Οι **πυρηνικοί** υποδοχείς συνδέονται με μικρά μόρια που μπορούν να διαπεράσουν την κυτταρική μεμβράνη όπως οι θυρεοειδικές ορμόνες, τα στεροειδή και η βιταμίνη D.

Ο αριθμός των υποδοχέων ποικίλλει σημαντικά στους διάφορους ιστούς-στόχους παρέχοντας με τον τρόπο αυτό έναν από τους κύριους ρυθμιστικούς παράγοντες των ειδικών κυτταρικών αποκρίσεων στις κυκλοφορούσες ορμόνες. Για παράδειγμα, οι υποδοχείς ACTH βρίσκονται σχεδόν αποκλειστικά στο φλοιό των επινεφριδίων και οι υποδοχείς FSH απαντώνται μόνο στις γονάδες. Αντίθετα, οι υποδοχείς της ινσουλίνης και των θυρεοειδικών ορμονών είναι ευρέως κατανεμημένοι, αντικατοπτρίζοντας την ανάγκη μεταβολικών





**Κυκλώματα θετικής και αρνητικής ανατροφοδότησης (feedback)**

**Ανάδρομη ρύθμιση των ενδοκρινικών αξόνων**  
**(μηχ. Παλίνδρ. Αλληλορ.)**

# ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ

---

**Παραδείγματα αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης του υποθαλαμοϋποφυσιακού άξονα αποτελούν τα παρακάτω:**

- ❖ οι θυρεοειδικές ορμόνες στον άξονα TRH-TSH
  - ❖ η κορτιζόλη στον άξονα CRH-ACTH
  - ❖ τα στεροειδή του φύλου στον άξονα GnRH-FSH/LH
  - ❖ ο IGF-I στον άξονα εκλυτική ορμόνη της αυξητικής ορμόνης-αυξητική ορμόνη
-

# Παρακρινής έλεγχος

---

Η παρακρινής ρύθμιση αναφέρεται σε παράγοντες οι οποίοι απελευθερώνονται από ένα κύτταρο και **δρουν σε ένα γειτονικό κύτταρο του ίδιου ιστού**. Για παράδειγμα, η έκκριση της σωματοστατίνης από τα δ κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος αναστέλλει την έκκριση ινσουλίνης από τα παρακείμενα β κύτταρα (η ανατομική οργάνωση των νησιδιακών κυττάρων προάγει τη διακυττάρια επικοινωνία τους)

---

# Αυτοκρινής έλεγχος

---

Η αυτοκρινής ρύθμιση περιγράφει την επίδραση **ενός παράγοντα στο ίδιο το κύτταρο** από το οποίο παράγεται. Ο IGF-I δρα σε πολλά από τα κύτταρα τα οποία τον παράγουν, συμπεριλαμβανομένων των χονδροκυττάρων, του επιθηλίου του μαστού και τα κύτταρα των γονάδων.

---

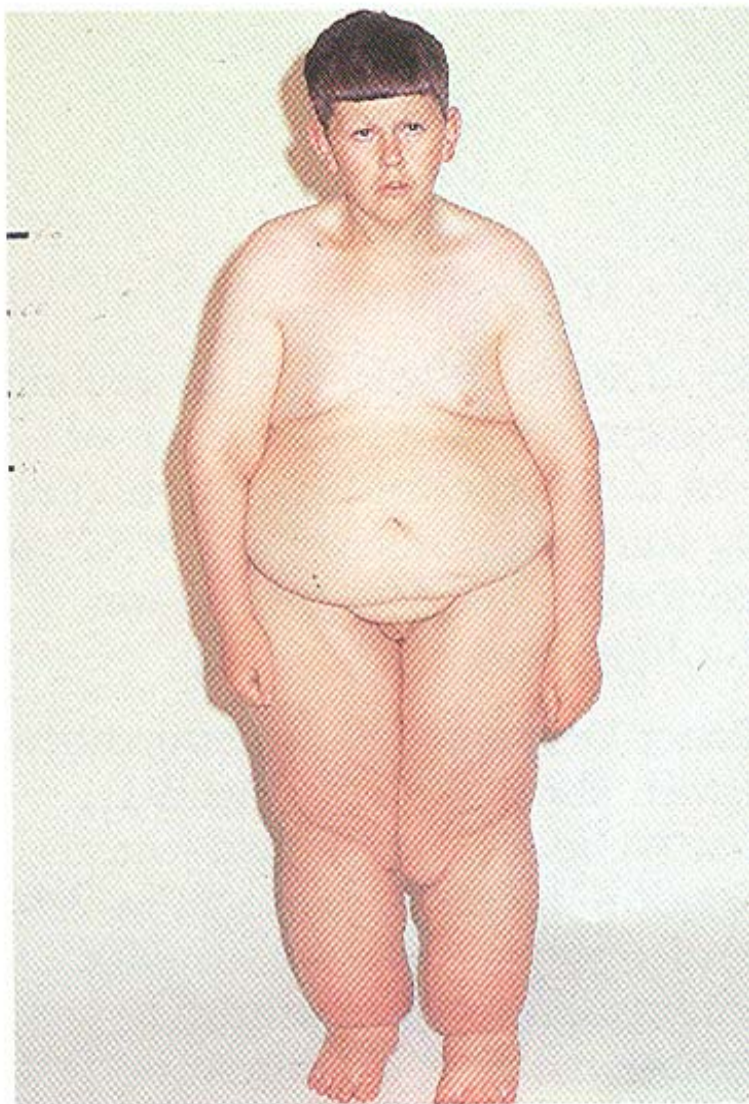
# Παραδείγματα ορμονικών ρυθμών . . .

- ✓ ο **καταμήνιος κύκλος** επαναλαμβάνεται κατά μέσο όρο κάθε 28 ημέρες, αντανακλώντας τον απαιτούμενο χρόνο για την ωρίμανση του ωοθυλακίου και την ωορρηξία
- ✓ ο **υποθαλαμοϋποφυσιακός άξονας** παρουσιάζει χαρακτηριστικές αιχμές στην παραγωγή της ACTH και της κορτιζόλης τις πρώτες πρωινές ώρες, ενώ αντίθετα αγγίζει το ναδίρ κατά τη διάρκεια της νύχτας
- ✓ **πολλές πεπτιδικές ορμόνες εκκρίνονται σε ασυνεχή κύματα κάθε λίγες ώρες**. Η έκκριση των FSH και LH είναι εξαιρετικά ευαίσθητη στη συχνότητα κυμάτων έκκρισης της GnRH. Περιοδικά κύματα GnRH απαιτούνται για να διατηρήσουν την ευαισθησία της υπόφυσης, ενώ συνεχής έκθεση στην GnRH προκαλεί υποφυσιακή γοναδοτροπική απευαισθητοποίηση (LHRH ανάλογα για θεραπεία καρκίνου του προστάτη)

# Οι ενδοκρινικές νόσοι οφείλονται σε μια από τις παρακάτω τρεις καταστάσεις:

- ✓ **περίσσεια ορμονών** (νεοπλασματική αύξηση των ενδοκρινικών κυττάρων, αυτοάνοσες διαταραχές, υπερβολική χορήγηση ορμονών)
- ✓ **έλλειψη ορμονών** (καταστροφή αδένων από αυτοάνοσα αίτια, εγχειρήσεις, λοιμώξεις, φλεγμονές, έμφρακτα, αιμορραγία ή διήθηση από όγκο, Hashimoto, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1)
- ✓ **αντίσταση στη δράση των ορμονών** (κληρονομούμενες διαταραχές των μεμβρανικών υποδοχέων, των πυρηνικών υποδοχέων ή των οδών μεταγωγής του σήματος των υποδοχέων π.χ σύνδρομο θηλεοποιητικών όρχεων + λειτουργική ορμονική αντίσταση όπως π.χ η **ινσουλινοαντίσταση στο ΣΔ τύπου 2**, η αντίσταση στη λεπτίνη στην παχυσαρκία και η αντίσταση στην αυξητική ορμόνη σε καταστάσεις καταβολισμού)





**Fig. 87** Prader-Willi syndrome: obesity, hypogonadism, hypotonia and short stature.

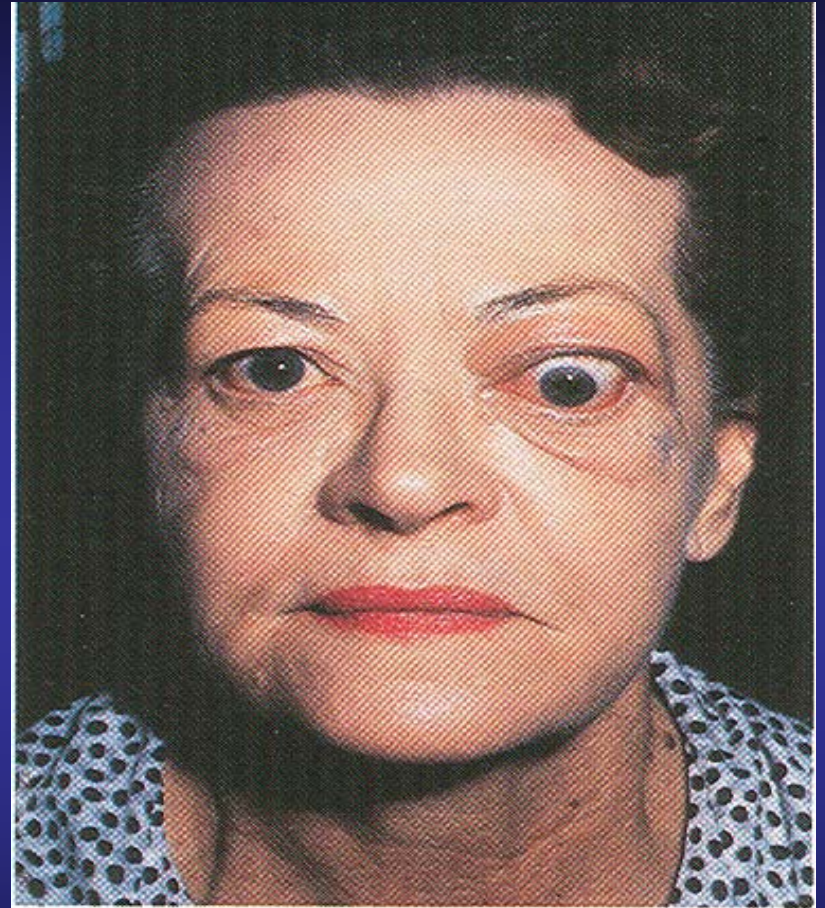


**Fig. 90** Gross obesity resulting in Pickwickian syndrome.





**Fig. 13** Lid retraction and exophthalmos in patient with Graves' disease.



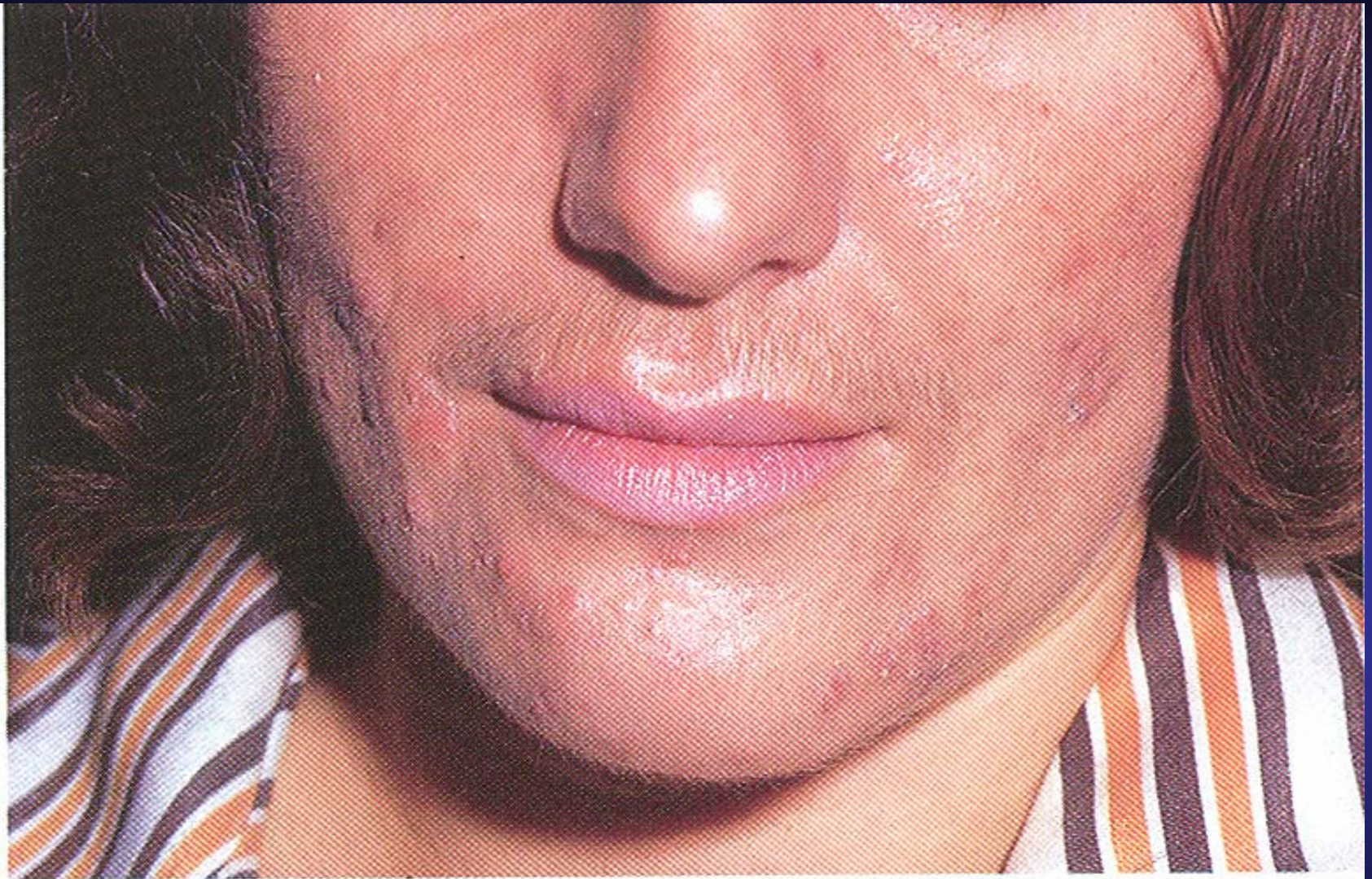
**Fig. 14** Asymmetric thyroid ophthalmopathy simulating retro-orbital tumour: the patient was biochemically thyrotoxic.





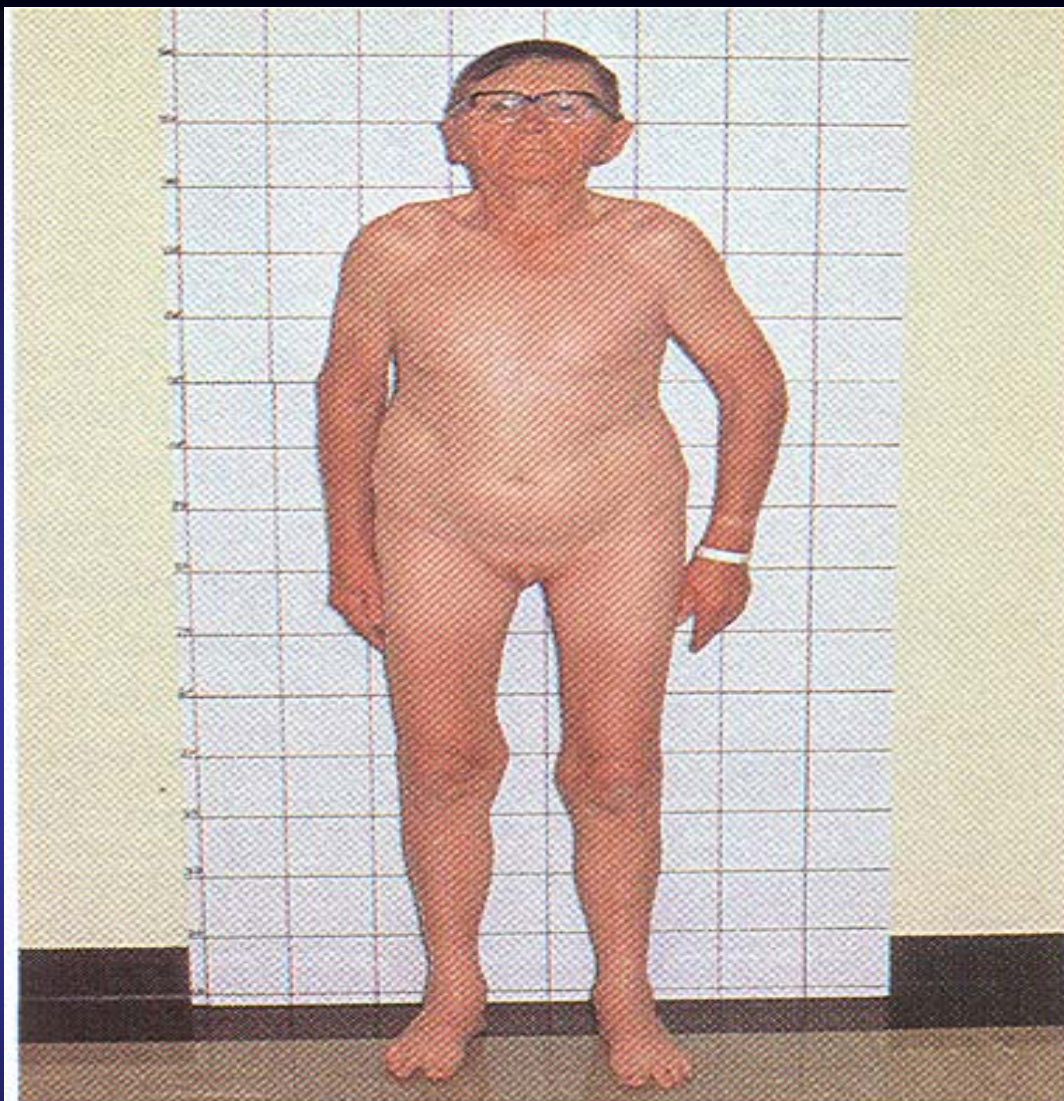
**Fig. 99** Severe hirsutism in benign androgen excess: hair also present on lower back, upper lip, chin and breasts.





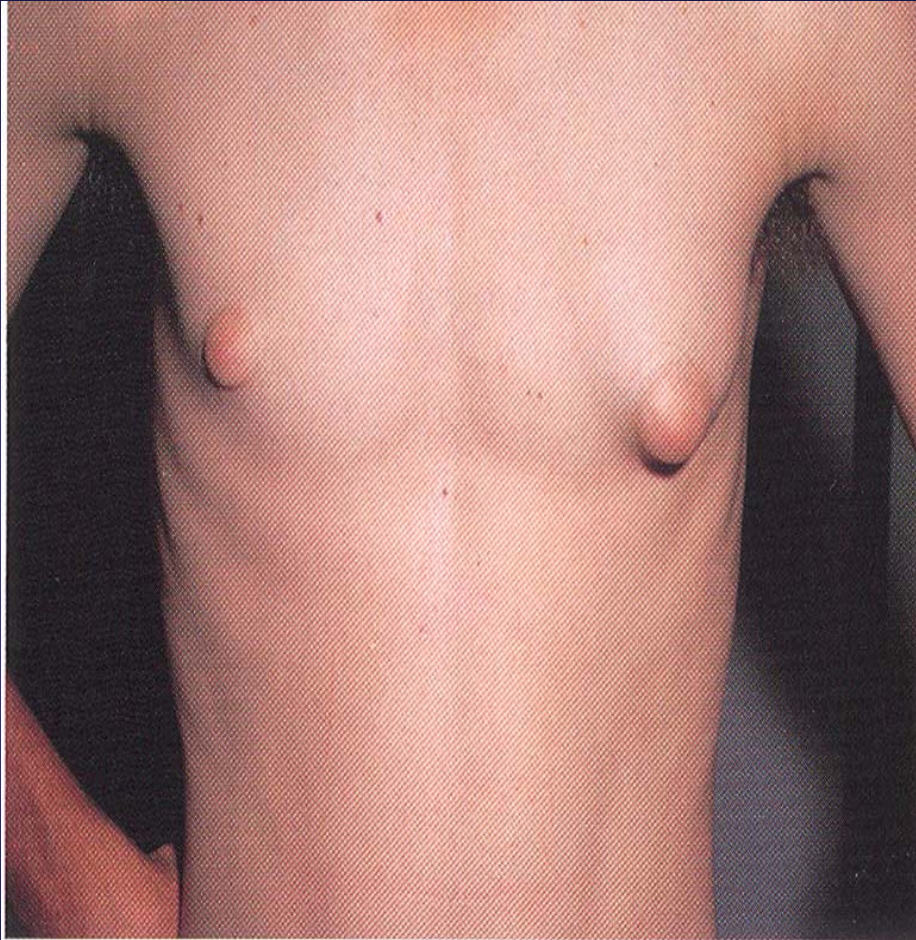
**Fig. 98** Benign androgen excess: note acne, hirsutism and seborrhoea. Ovaries normal on ultrasound.



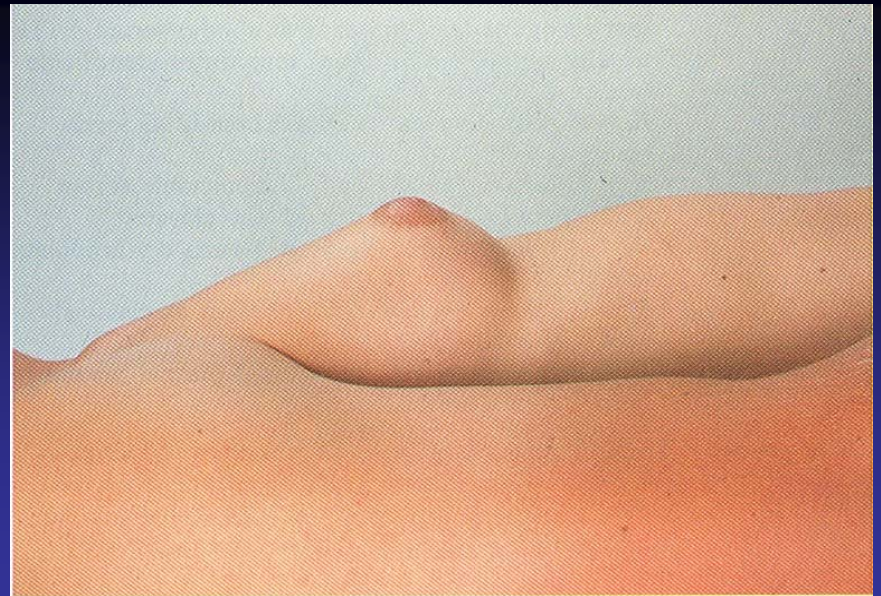


**Fig. 58** 55-year-old man with idiopathic hypopituitarism: sister had pernicious anaemia. Note absent body hair and small genitalia.

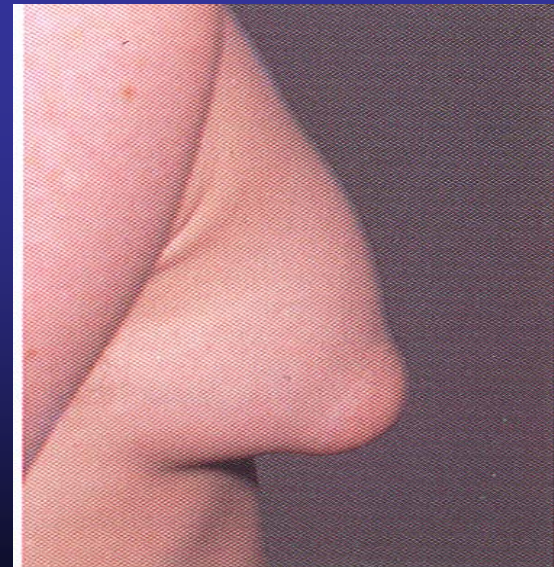




**Fig. 108** Late pubertal gynecomastia (age 15). Spontaneous regression was seen by age 18.



**Fig. 147** Sudden evolution of gynecomastia in male age 51. Ectopic gonadotrophin associated with bronchial carcinoma.

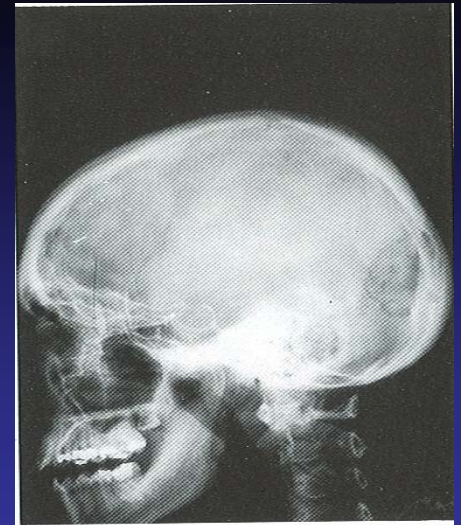


**Fig. 109** Gynecomastia due to spironolactone therapy. Complete regression after discontinuing drug.

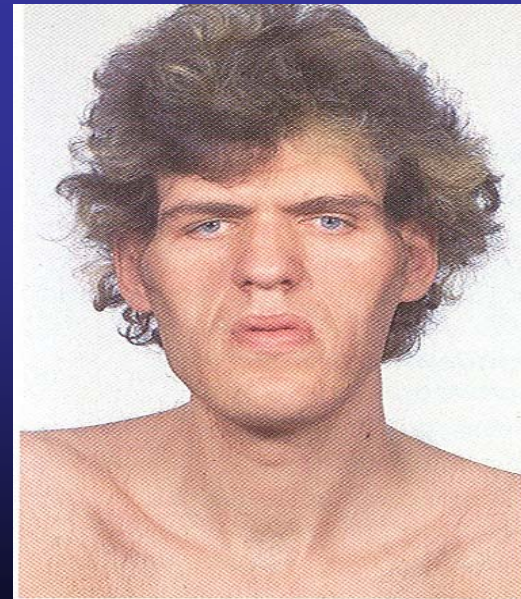




**Fig. 50** Spontaneous galactorrhoea in a patient with a suspected prolactinoma (serum prolactin 21,000 mU/l).



**Fig. 51** Pituitary macroadenoma (serum prolactin 53 000 mU/l): note double contour fossa floor denoting asymmetric tumour.



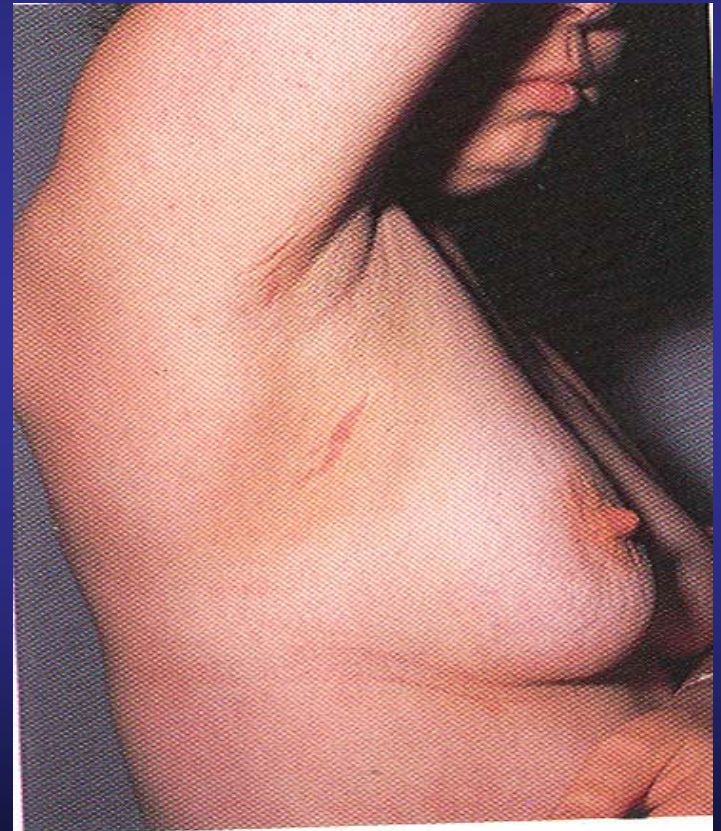
**Fig. 54** Acromegaly: patient was entirely asymptomatic.



# Cushing



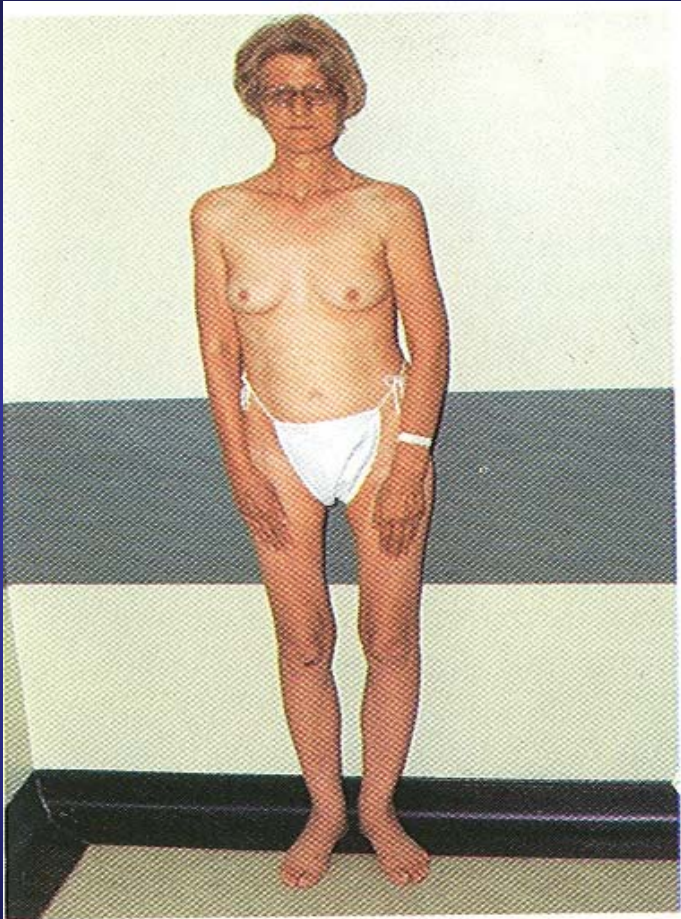
**Fig. 65** Pituitary dependent Cushing's disease: marked hirsutism, facial plethora and supraclavicular fat pads.



**Fig. 67** Cushing's disease: active (pink) axillary striae.



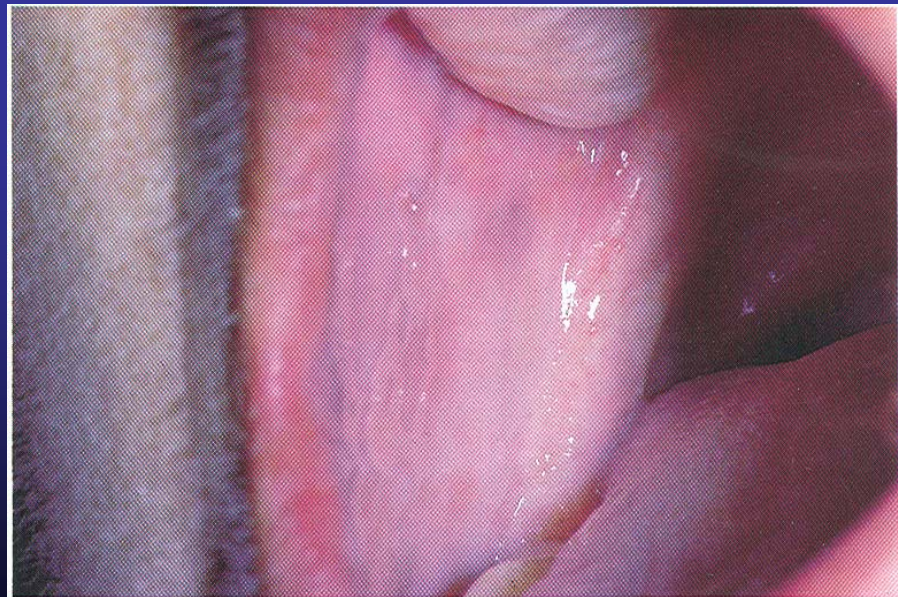
# Addison



**Fig. 73** Addison's disease: marked asthenia and pigmentation.



**Fig. 74** Addison's disease: pigmentation of flexor skin creases.



**Fig. 75** Addison's disease: note typical buccal pigmentation immediately below finger. pigment was also present on lips and hands.

Σας ευχαριστώ για την προσοχή σας . . .

