

Poremećaji endokrinoga sustava

Tina Tičinović Kurir

1. Osnove funkcioniranja endokrinog sustava

Endokrini sustav regulira, povezuje i koordinira različite fiziološke procese i time osigurava dugoročnu homeostazu organizma. Hormoni koje luče endokrine ili žlijezde s unutrašnjim lučenjem upravljaju brojnim funkcijama stanice kao što su metabolizam, rast i razvoj, promet vode i elektrolita te reprodukcija. Za održanje biološke funkcije organizma nužna je signalizacija između različitih stanica, tkiva i organa u organizmu. Razlikujemo tri tipa signalizacije između stanica. U autokrinoj signalizaciji signalne molekule djeluju na stanicu koja je izlučuje, dok kod parakrine signalizacije djeluju na susjedne stanice unutar istog tkiva. Prema staničnoj signalizaciji hormoni se svrstavaju u endokrinu signalizaciju jer djeluju na udaljene stanice. Hormone izlučuju endokrine žlijezde, krvotokom putuju do ciljne stanice koja je udaljena od mjesta sinteze. Proizvodnja hormona strogo je nadzirana i provodi se preko mehanizma povratne sprege koja može biti pozitivan i negativan. Negativna povratna sprega vrši kontrolu u najvećem broju hormonskih sustava. Naime, nakon što je podražaj uzrokovao otpuštanje hormona, učinci ili proizvodi nastali djelovanjem hormona smanjuju njegovo dalje otpuštanje. Pozitivna je pak povratna sprega mnogo rjeđa i tada biološki učinak hormona uzrokuje dodatno otpuštanje hormona. Hormoni krvotokom dopijevaju do ciljnih stanica, na kojem se nalaze receptori koji imaju visoku specifičnost vezanja hormona i ne mogu djelovati na stanice koje nemaju receptore za njih. Kada se hormon veže za receptor pokreće se prijenos signala u staničnu citoplazmu i jezgru te se pobude znatne promjene fiziološkog stanja ciljnih stanica.

Endokrinopatije su poremećaji rada žlijezda s unutrašnjim lučenjem ili djelovanja njihovih hormona. Endokrinološki poremećaji mogu se očitovati smanjenim, povećanim ili potpunim izostankom hormonskog učinka. Prema mjestu poremećaja endokrinopatije se dijele na žlijezdane ili primarne ako je poremećaj u endokrinim žlijezdama koje luče hormone, a izvanžlijezdane ili sekundarne ako je poremećaj izvan žlijezda koje luče hormone.

Prema patogenetskim mehanizmima endokrinopatije mogu se podijeliti na:

- Poremećaje u lučenju hormona
- Poremećaje u prijenosu i metabolizmu hormona
- Poremećaje u mehanizmu djelovanja hormona na ciljna tkiva
- Ijatrogene endokrinopatije – poremećaji zbog unosa hormona

Poremećaji lučenja hormona najčešći je uzrok endokrinopatija, a može se očitovati povećanim ili smanjenim stvaranjem jednog ili više hormona. Patofiziološki tijek je u većini slučajeva postupan. U najčešće patogenetske mehanizme pojačanog lučenja hormona iz endokrine žlijezde su novotvorevine u žlijezdi koje nekontrolirano proizvode hormone kao primjerice adenom štitne žlijezde koji luči hormone štitnjače i uzrokuje hipertireozu. Autoimuni procesi u žlijezdi mogu također dovesti do pojačanog lučenja hormona, primjerice prisustvo protutijela na TSH receptor uzrokovat će hipertireozu. Rijetki uzroci pojačanog lučenja hormona su upalni proces u endokrinom žlijezdi koji dovode do povećanog oslobađanja hormona ili pak ektopično stvaranje hormona u zloćudno promjenjenoj stanici. Primjer je sindrom neprimjerenog lučenja antidiuretičkog hormona koji se manifestira u bolesnika sa zloćudnim tumorima koji luče antidiuretički hormon.

Niz patogenetskih mehanizama dovode do smanjenog lučenja hormona iz endokrine žlijezde u šta se svrstavaju upalni, imunski i infektivni procesi u žlijezdanom tkivu.

Najbolji primjer hipofunkcije žlijezde je hipotireoza uzrokovana autoimunskim procesom u Hashimotovom tireoiditisu. Tumori ekspanzivnim rastom mogu razoriti parenhima žlijezdanog tkiva, a vrlo rijetko može doći do nekroza žlijezdanog tkiva u sklopu hipoksijske hipoenergoze (primjerice infarkt hipofize u sklopu Sheehanova sindroma). Nadalje, terapijski postupci kao što su zračenje, kirurški zahvati i manjak tvari potrebnih za stvaranje hormona može dovesti do manjka lučenja hormona kao primjerice manjak unosa joda u hrani uzrokuje hipotireozu. Vrlo rijetko je prisutan nasljedni genski poremećaji (hipofizni patuljci).

Poremećaji prijenosa i metabolizma hormona jedan je od patofizioloških mehanizama endokrinopatija. Naime, koncentracija hormona u plazmi osim o lučenju hormona iz endokrine žlijezde ovisi i o razgradnji hormona. Brzina razgradnje hormona, koja se odvija u ciljnom tkivu i organima posebice u jetri i bubregu, može se poremetiti što će utjecati na koncentraciju hormona u krvotoku. Pri oštećenju funkciji jetre i bubrega poremećeni su metabolizam i izlučivanje brojnih hormona. Najbolji primjer je poremećaji endokrinog sustava u bolesnika sa cirozom jetre koji se očituje poremećajima u hormonima štitnjače, kortizola, aldosterona i spolnih hormona, inzulina i glukagona. Isto tako kod zatajivanja funkcije bubrega dolazi do poremećaja u regulaciji niza hormona koji se sintetiziraju u bubregu kao eritropoetin, renin, 1,25-dihidroksikolekalciferol, kao i hormoni koji se metaboliziraju bubregom paratireoidni hormon, inzulin, glukagon, gastrin, hormon rasta, bradikinin te angiotenzin. Za steroidne hormone i hormone štitnjače koji nisu topljivi u plazmi te se prenose krvotokom vezani za bjelančevine plazme ravnoteža između slobodnog i vezanog hormona može biti poremećana brojnim čimbenicima. Primjerice neki lijekovi kao primjerice acetyl-salicilna kiselina i difentoin mogu se vezati za bjelančevine koje

prenose hormone pri čemu istiskuju hormone sa veznih mjesta i povisuju frakciju slobodnog hormona u krvotoku.

Poremećaji u mehanizmu djelovanja hormona na ciljna tkiva mogu dovesti do hormonske neosjetljivosti odnosno rezistencije na djelovanje hormona, odnosno učinak hormona može biti umanjen ili izostao. Neosjetljivost na hormone može biti posredovana nizom mehanizama koje uključuju poremećaje u ciljnom tkivu bilo na razini receptora ili postreceptorski, protutijelima na hormone ili receptore ili nedostatkom ciljnog tkiva.

Poremećaji na razini hormonskog receptorskog sustava su najvažniji poremećaji u mehanizmu djelovanja hormona na ciljna tkiva. Oni mogu biti nasljedni ili što je puno češće stečeni receptorski poremećaji primjerice u sklopu šećerne bolesti tipa 2 slobodne masne kiseline umanjuju afinitet perifernih inzulinskih receptora.

Ijatrogene endokrinopatije podrazumjevaju endokrinološke poremećaje uzrokovane medicinskim tretamnom. Termin je nastao od grčkog: *iatros*- liječnik, *genesis* – porjeklo. Vrlo čest primjer ijatrogene endokrinopatije je ijatrogeni Cushing. Primjena glukokortikoida u suprafiziološkim koncentracijama može dovesti do tipičnih neželjenih manifestacija suviška glukokortikoida koje uključuju centralnu pretilost, steatozu jetre, dislipidemiju, atrofiju skeletne muskulature, inzulinsku rezistenciju, intoleranciju glukoze i šećernu bolest u predisponiranih osoba.

2. Poremećaji osovine hipotalamus – hipofiza – žlijezda

Hipotalamus se nalazi ispod hipotalamičkog sulkusa u dnu treće moždane komore. Hipofiza je učahurena u turskom sedlu sfenoidne kosti, a povezana je s hipotalamusom drškom hipofize, koji se sastoji od aksona hipotalamičkih neurona koji zatim tvore stražnji

režanj hipofize. Neuronima stražnjeg režnja hipofize luče hormone oksitocin i vazopresin. Drugi hipotalamički neuroni luče hormone u kapilarni sustav koji nazivamo hipofizni portalni sustav. Vežanje hipotalamičkih hormona na receptore stanica prednje hipofize stimulira lučenje hipofiznih hormona koji zatim stimuliraju lučenje drugih hormona ciljnih žlijezda. Uz hipotalamičku regulaciju, lučenje hormona hipofize ovisi i o koncentraciji cirkulirajućih hormona mehanizmom povratne sprege, te autokrinim i parakrinim učincima samih hormona hipofize. Hormoni koje luči prednji režanj hipofize su ACTH (kortikotropin), TSH (tireoid - stimulirajući hormon), hormon rasta, prolaktin, FSH (folikul stimulirajući hormon) i LH (luteinizirajući hormon). Njihovo lučenje stimuliraju odgovarajući hipotalamički hormoni: CRH (kortikotropin releasing hormon), GHRH (growth hormone releasing hormon), TRH (tireotropin releasing hormon), GnRH (gonadotropin releasing hormon).

Adenom hipofize benigni je tumor epitelnog podrijetla. Relativno su česti, a većina ih nema klinički značaj. Mogu uzrokovati simptome intrakranijalnim širenjem (glavobolje, poremećaji vida zbog pritiska tumora na vlakna vidnog živca), destrukcijom normalnog tkiva hipofize što zatim uzrokuje deficit hipofiznih hormona, ili mogu biti hormonski aktivni, što se manifestira povišenim razinama određenih hipofiznih hormona. Dijelimo ih na mikroadenome (promjera <10 mm) i makroadenome (promjera >10 mm). Najčešći adenom hipofize je prolaktinom. Hiperprolaktinemija je fiziološko stanje tijekom trudnoće i dojenja, a osim toga može se naći u pacijenata s hipotireozom ili na terapiji antipsihoticima (dopamin fiziološki inhibira lučenje prolaktina, a antipsihotici snižavaju razinu dopamina). Prolaktinom se prvenstveno manifestira simptomima intrakranijalne ekspanzije ili galaktorejom. Prolaktin suprimira lučenje gonadotropina, zbog čega dolazi do amenoreje ili nepravilnih menstrualnih ciklusa u žena te impotencije i smanjenog libida u muškaraca. Tumori hipofize koji luče hormon rasta dovode do gigantizma ili akromegalije, ovisno o tome

razviju li se prije ili poslije zatvaranja epifiza i prestanka rasta. Adenomi koji luče ACTH uzrokuju Cushingovu bolest.

Ukoliko dođe do potpunog manjka hipofiznih hormona to stanje nazivamo panhipopituitarizam. Može biti prirođen ili stečen. Stečeni oblik najčešće je uzrokovan traumatskom ozljedom, krvarenjem u hipofizu, ili ishemijom (Sheehanov sindrom – hipopituitarizam nakon masivnog krvarenja tijekom poroda). Najvažnije manifestacije panhipopituitarizma su insuficijencija nadbubrežne žlijezde uslijed manjka ACTH, hipotireoza zbog manjka TSH i dijabetes insipidus zbog manjka vazopresina.

3. Stražnji režanj hipofize

Sražnji režanj hipofize građen je od živčanog tkiva, aksona neurona čija se tijela nalaze u supraoptičkim i paraventricularnim jezgrama hipotalamusa. Hormoni koji se ovdje luče su vazopresin i oksitocin.

Lučenje vazopresina regulirano je osmolalnošću i volumenom plazme, stoga se još naziva i antidiuretski hormon (ADH). Baroreceptori u luku aorte, karotidnom sinusu i srcu tonički inhibiraju lučenje vazopresina. Kada ovi receptori detektiraju pad tlaka u sustavnom krvožilju prestaje inhibicija, te počinje lučenje vazopresina koji zatim dovodi do vazokonstrikcije preko V1 receptora u glatkim mišićima krvnih žila i posljedičnog porasta tlaka. Porast osmolalnosti izvanstanične tekućine također je potentni stimulans lučenja vazopresina koji se veže za V2 receptor u sabirnim cjevima bubrega i povećava permeabilnost za vodu.

Nedostatak vazopresina dovodi do stanja koje nazivamo dijabetes insipidus, a karakterizirano je nemogućnošću koncentracije urina, poliurijom i polidipsijom. U slučaju poremećaja lučenja vazopresina, na primjer kod bolesti hipotalamusa ili hipofize (tumori,

infekcije, autoimune bolesti...) govorimo o neurogenom dijabetesu insipidusu. Nefrogeni dijabetes insipidus nastaje zbog izostanka odgovora na stimulaciju vazopresinom u bubregu, može biti nasljedan ili stečen. Nasljedni oblik uzrokovan je mutacijom V2 receptora u bubregu ili akvaporina, a nasljeđuje se X vezano. Stečeni oblik najčešće je uzrokovan bolestima bubrega (pijelonefritis, autoimune bolesti) ili lijekovima (litij).

Sindrom neprimjerenog lučenja ADH naziv je za poremećaj u kojem se luče velike koncentracije ADH bez fiziološkog stimulusa. Ovaj sindrom rezultira prekomjernom apsorpcijom vode u sabirnim cijevima bubrega, što dovodi do hipervolemije i dilucijske hiponatrijemije. Može biti uzrokovan prekomjernom sekrecijom iz hipofize ili ektopičnom sekrecijom kod malignih bolesti (najčešće povezan s karcinomom pluća)

Oksitocin, drugi hormon stražnjeg režnja hipofize ima ulogu u kontrakcijama glatkih mišića, osobito prilikom dojenja i poroda. Oksitocin stimulira kontrakcije maternice te se može farmakološki koristiti za indukciju porođaja i sprečavanje prekomjernog porođajnog krvarenja zbog atonije maternice, a antagonisti oksitocina za sprečavanje prijevremenog poroda.

4. Poremećaji štitnjače

Štitna žlijezda sastoji se od dva režnja povezana istmusom. Okružena je fibroznom čahuricom, a histološki je građena od folikula i strome. Folikuli su okruglog oblika, obloženi redom kubičnih epitelnih stanica i ispunjeni koloidom, materijalom koji se prvenstveno sastoji od tireoglobulina i pohranjenih tireoidnih hormona. Između folikula nalaze se i parafolikularne stanice koje luče kalcitonin, hormon koji je odgovoran za snižavanje razine kalcija u krvi. Za normalno funkcioniranje štitnjače potrebno je dnevno unijeti minimalno 150 µg joda. Folikularne stanice odgovorne su za transport joda u koloid, sintezu

tireoglobulina i konačno otpuštanje tireoidnih hormona u cirkulaciju. Hormoni štitnjače sintetiziraju se u koloidu. Nakon što uđe u koloid, jod se veže na molekulu tirozina i tvori monojodtirozin (MIT), koji se zatim još jednom jodira čime nastane dijodtirozin (DIT). Dvije molekule DIT uz pomoć enzima tireoperoksidaze tvore jednu molekulu tiroksina (T4). Manje količine T3 ovdje nastaju spajanjem jedne molekule MIT i DIT. Nakon lučenja u krvotok, T4 i T3 vežu se na proteine plazme, primjerice albumin i tiroksin – vežući globulin (TBG). Hormonsku aktivnost i posljedičnu supresiju TSH imaju samo slobodni (nevezani) T4 i T3. Oni cirkuliraju u mnogo manjim koncentracijama, gotovo sav T4 vezan je za proteine plazme (oko 99.98%). U usporedbi s T4, T3 je potentniji, djeluje brže i ima kraći poluvijek. Otprilike jedna trećina T4 konvertira se u T3 procesom dejodinacije, stoga većina perifernog T3 nastaje konverzijom iz T4, a tek manji dio se izravno luči iz koloida štitnjače. Lučenje hormona štitnjače regulira tireoid – stimulirajući hormon (TSH), kojeg luči hipofiza kao odgovor na hipotalamičku stimulaciju putem tireotropin stimulirajućeg hormona (TRH). Cirkulirajući T4 i T3 inhibiraju sintezu TSH putem mehanizma povratne sprege. Nakon što se TSH izluči iz hipofize, veže se na specifični receptor na štitnjači, TSH receptor (TSH-r). vezanje TSH na receptor na staničnoj membrani aktivira kaskadnu reakciju koja stimulira unos joda i zatim sintezu T4 i T3. Osim stimulacije lučenja hormona, TSH također stimulira i hipertrofiju stanica štitnjače, te kod kronične stimulacije može doći do razvoja guše. Učinci hormona štitnjače prikazani su u tablici ispod.

Ciljno tkivo	Učinak
Srce	kronotropni i inotropni učinak, povećan broj i afinitet beta adrenergičkih receptora i pojačan odgovor na cirkulirajuće katekolamine
Masno tkivo	Stimulacija lipolize

Mišići	Stimulacija razgradnje mišićnog tkiva
Probavni sustav	Pojačana apsorpcija ugljikohidrata i motilitet probavnog trakta
Kost	Ubrzana pregradnja kosti
Ostalo	Ubrzan metabolizam, povećana potrošnja kisika u metabolički aktivnim tkivima

Poremećaji funkcije štitnjače mogu se razviti kao posljedica primarne bolesti same štitnjače, ili sekundarno zbog hipofizne ili hipotalamičke disfunkcije. Najčešći poremećaji štitnjače su:

- hipertireoza, uzrokovana viškom tireoidnih hormona
- hipotireoza, uzrokovana manjkom tireoidnih hormona
- guša, uvećana štitnjača zbog kronične stimulacije povišenim razinama TSH
- čvor štitnjače, uvećanje dijela štitnjače zbog benigne ili maligne neoplazme

Hipertireoza

Hipertireoza je stanje u kojem dolazi do povećane proizvodnje hormona štitnjače. Važno je razlikovati pojam hipertireoze od tireotoksikoze, što je naziv za povećanu razinu hormona štitnjače u cirkulaciji, a uz ostale uzroke uključuje i hipertireozu. Najčešći uzrok hipertireoze je Gravesova bolest, u kojoj se proizvode protutijela na TSH receptor koja zatim stimuliraju folikularne stanice štitnjače na lučenje povećanih količina T4 i T3. Neki čvorovi štitnjače također mogu biti hormonski aktivni i proizvoditi T4 i T3 neovisno o stimulaciji putem TSH. Povišena koncentracija TSH zbog bolesti hipofize ili hipotalamusa također može uzrokovati hipertireozu. Primarnu i sekundarnu hipertireozu razlikujemo po razini TSH.

Ukoliko je primarni poremećaj na razini štitnjače, povećane koncentracije cirkulirajućih T4 i T3 suprimirat će lučenje TSH (primarna hipertireoza), dok je kod poremećaja na razini hipofize i hipotalamusa razina TSH povećana (sekundarna i tercijarna hipertireoza), što zatim stimulira proizvodnju T4 i T3 u folikularnim stanicama štitnjače.

Prolaznu hipertireozu možemo naći u ranoj fazi tireoiditisa, kada zbog upalne reakcije dolazi do destrukcije koloida i posljedičnog oslobađanja pohranjenih hormona u cirkulaciju. Konačno, hipertireoza može biti i ijtrogena, uzrokovana ingestijom hormona štitnjače u prevelikoj dozi, ili kao nuspojava određenih lijekova, kao što je amiodaron.

Simptomi hipertireoze posljedica su povećane koncentracije cirkulirajućih T4 i T3. Zbog metaboličkih učinaka dolazi do porasta tjelesne temperature, znojenja i gubitka težine. Hormoni štitnjače u srcu povećavaju osjetljivost na cirkulirajuće katekolamine, s posljedičnim palpitacijama, aritmijama i tremorom. Pojačan je motilitet probavnog trakta što dovodi do proljeva. Pacijenti se često žale na iritabilnost, nervozu, a u težim slučajevima mogu pokazivati simptome manije i psihoze. Zbog pojačane razgradnje mišićnog tkiva dolazi do atrofije i slabosti mišića. U žena hipertireoza dovodi do oligomenoreje i smanjene plodnosti, a u muškaraca do impotencije i ginekomastije. Oko 25-50% pacijenata čija hipertireoza je uzrokovana Gravesovom bolešću razvija oftalmopatiju. Meka tkiva orbite infiltrirana su limfocitima i mukopolisaharidima, što se manifestira proptozom (izbočenje očne jabučice), dvoslikama, a u slučaju pritiska na vidni živac i sljepoćom.

U neliječenih pacijenata može se razviti stanje koje nazivamo tireoidna oluja. To je stanje ekstremne hiperprodukcije hormona štitnjače, često precipitirano nekom drugom aktivnom bolešću, a uključuje već navedene simptome hipertireoze, tahikardiju, hiperpireksiju, poremećaje svijesti itd; samo mnogo izraženije. Klinička slika može biti vrlo dramatična te je kod takvih pacijenata često nužna hospitalizacija u jedinicama intenzivnog liječenja.

Hipotireoza

Hipotireoza je stanje smanjenog lučenja hormona štitnjače, a najčešći uzrok je Hashimotov tireoiditis. Radi se o autoimunoj bolesti koja dovodi do destrukcije tkiva štitnjače, a može biti nasljedna ili stečena. U nasljednim oblicima radi se ili o aplaziji/hipoplaziji štitnjače ili o defektu neke od komponenti hormonske sinteze. Osim već navedenog Hashimoto tireoiditisa, i limfocitni tireoiditis dovodi do hipotireoze. Nakon prolaznog perioda hipertireoze zbog destrukcije koloida i oslobađanja pohranjenih hormona u cirkulaciju nastaje hipotireoza. Ablacija štitnjače kirurškim putem, radioaktivnim jodom ili radioterapijom će također uzrokovati hipotireozu. Neki lijekovi također mogu uzrokovati hipotireozu. Najčešće se radi o tireostaticima (propiltiouracil i metimazol) i litiju. U sekundarnoj hipotireozu nalazimo sniženu razinu TSH uz niske vrijednosti T4 i T3. Radi se o rijetkom poremećaju uzrokovanom bolesti hipofize ili hipotalamusa (najčešće tumor).

Kod pacijenata s Hashimotovim tireoiditisom dolazi do senzitivizacije limfocita na antigene štitnjače te posljedične proizvodnje autoantitijela. Najvažnija autoantitijela su tireoglobulinska antitijela, antitijela na tireoidnu peroksidazu i TSH receptor blokirajuća antitijela. Ovi pacijenti uz Hashimotov tireoiditis često imaju i neke druge autoimune bolesti u sklopu autoimunog poliglandularnog sindroma (Addisonova bolest, dijabetes tip 1, celijska).

U laboratorijskim nalazima dominiraju niske razine T4 i T3, te povišena razina TSH kod primarne hipotireoze. U slučaju sekundarne hipotireoze zbog bolesti hipofize ili hipotalamusa, razina TSH će biti snižena uz niske T4 i T3. Uz navedeno česta je i normocitna anemija zbog smanjene eritropoeze. Supklinička hipotireoza je stanje povišene razine TSH uz normalne vrijednosti FT4. Češća je u starijih osoba i ne zahtijeva liječenje ako je osoba bez simptoma.

Klinički hipotireoza se manifestira simptomima manjka hormona štitnjače. Ovi pacijenti slabo podnose hladnoću, imaju usporen metabolizam što dovodi do debljanja. Koža im je suha, kosa lako ispada, a nokti su krhki i lako se lome, lice je okruglo i natečeno, osobito periorbitalno. Usporena je peristaltika što dovodi do opstipacije. Mentalno su usporeni uz mišićnu slabost i oslabljene duboke tetivne reflekse. U kroničnoj hipotireozu dolazi do bradikarije i smanjenog udarnog volumena srca, te kasnije i hipertrofije i zatajenja srca. Smanjen je protok kroz bubrege i glomerularna filtracija, što može dovesti do dilucijske hiponatrijemije. U žena, hipotireoza dovodi do menoragije i neredovitih menstrualnih ciklusa zbog supresije lučenja gonadotropina. Razvija se i hiperprolaktinemija jer zbog niskih razine tireoidnih hormona izostaje fiziološki učinak supresije lučenja prolaktina s posljedičnom amenorejom i galaktorejom. U muškaraca hiperprolaktinemija uzrokuje ginekomastiju i neplodnost.

U bolesnika s dugo neliječenom hipotireozom može se razviti miksedomna koma, karakterizirana miksedomom, bradikardijom, hipotermijom i poremećajem svijesti.

U slučaju produljene stimulacije visokim razinama TSH može doći do razvoja guše. Gušavost može biti kongenitalna i stečena. Kongenitalni oblici nastaju zbog raznih defekata u sintezi hormona štitnjače. Kongenitalnu gušavost s hipotireozom nazivamo kretinizam. Najčešći uzrok gušavosti u zemljama u razvoju je nedostatan unos joda. U razvijenim zemljama sol se jodira te je nedostatak joda iznimno rijedak. Neki lijekovi (propiltiouracil, metimazol, nitroprusid, litij) suprimiraju sintezu hormona štitnjače što povratnom spregom povećava lučenje TSH. Gušavost možemo naći i kod pacijenata s hipo i hipertireozom. U slučaju hipotireoze radi se o kroničnoj stimulaciji visokim razinama TSH, a kod hipertireoze radi se o pacijentima koji boluju od Gravesove bolesti i imaju stimulirajuća protutijela na TSH receptor.

Čvorovi i neoplazme štitnjače

Difuzno uvećanje štitnjače nazivamo gušavost (struma), a najčešći uzrok je nedostatak joda u prehrani, o čemu je već bilo riječi. Uvećanu štitnjaču u kojoj nalazimo više čvorova nazivamo multinodularna struma, koja može biti toksična i netoksična. Razlika je u tome što toksična struma autonomno luči hormone što uzrokuje simptome hipertireoze, dok su pacijenti s netoksičnom strumom većinom asimptomatični i eutiroidni. Solitarni čvor štitnjače koji autonomno luči hormone nazivamo toksični adenom. Čvorovi štitnjače relativno su čest nalaz i većinom se radi o benignim hiperplastičnim čvorovima ili folikularnim adenomima. Od malignih tumora štitnjače najčešći su karcinomi epitelnog porijekla (papilarni i folikularni). Rjeđi su medularni karcinom porijeklom iz parafolikularnih stanica koje luče kalcitonin i limfomi, a također se ponekad mogu naći i metastaze nekih drugih malignih tumora. Najznačajniji rizični faktor za nastanak maligne bolesti štitnjače je izloženost vrata zračenju, a medularni karcinom može biti nasljedan u sklopu MEN2 sindroma. Metoda izbora za evaluaciju čvorova i neoplazmi štitnjače je ultrazvuk vrata uz aspiraciju i citološku analizu.

Poremećaji funkcije doštitnih žlijezda

Hiperparatireoidizam

Doštitne žlijezde nalaze se iza štitnjače i obično ih ima četiri, iako broj i lokacija mogu varirati. Glavna uloga doštitnih žlijezda je regulacija metabolizma kalcija lučenjem paratireoidnog hormona (PTH). PTH djeluje tako što potiče remodeliranje i oslobađanje kalcija iz kosti, a u bubregu stimulira reapsorpciju kalcija i sintezu vitamina D. Višak PTH je stanje koje nazivamo hiperparatireoidizam, a može biti primarni, sekundarni i tercijarni. U

slučaju primarnog hiperparatireoidizma radi se o poremećaju doštitne žlijezde koja autonomno luči velike količine PTH, te se posljedično razvija hiperkalcemija. Najčešći uzrok je solitarni adenom doštitne žlijezde, a može se naći i u sklopu MEN sindroma. Primarni hiperparatireoidizam liječi se kirurški odstranjenjem zahvaćene doštitne žlijezde. Sekundarni hiperparatireoidizam najčešće nastaje zbog povećanog lučenja PTH u sklopu kronične bubrežne bolesti i manjka vitamina D, koji se sintetizira u bubregu i neophodan je za apsorpciju kalcija. Posljedična hiperfosfatemija i hipokalcijemija stimulus su za lučenje PTH. Tercijarni hiperparatireoidizam razvija se u ljudi koji duže vremena boluju od sekundarnog hiperparatireoidizma, dolazi do hiperplazije paratireoidne žlijezde koja autonomno luči PTH neovisno o razini kalcija u krvi. Simptomi hiperparatireoidizma uzrokovani su viškom kalcija, a uključuju poremećaje kosti (osteoporoza, osteitis cystica), slabost, nefrolitijazu, konstipaciju i u težem obliku poremećaje svijesti. Još jedan čest uzrok hiperkalcijemije su maligne bolesti, naročito karcinomi pluća i dojke, te hematološke bolesti kao što je multipli mijelom.

Hipoparatireoidizam

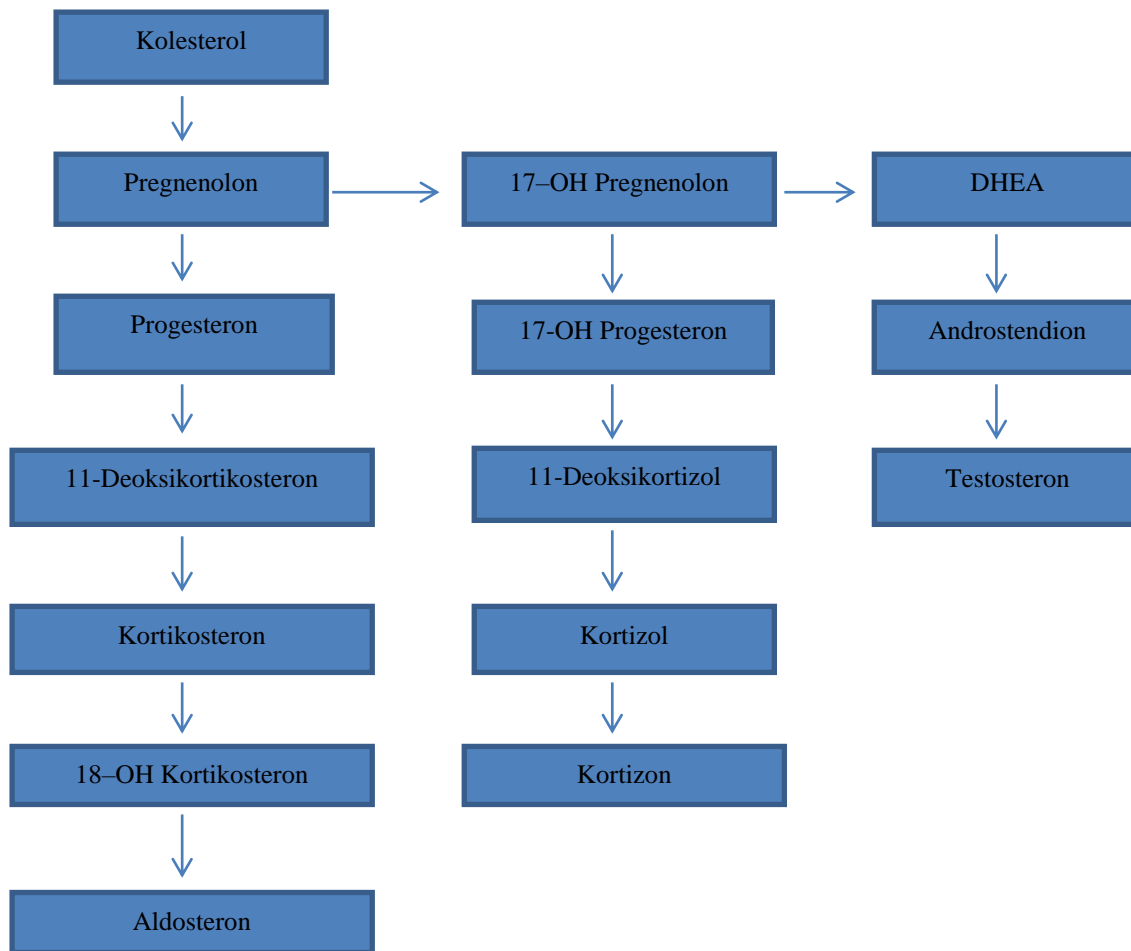
Hipoparatireoidizam najčešće nastaje prilikom kirurških zahvata na vratu kada se nehotice odstrani paratireoidno tkivo. Također se javlja kod autoimunih bolesti, a može biti i nasljedan, kao npr. u sklopu DiGeorgeovog sindroma. Zbog manjka PTH onemogućena je resorpcija kalcija iz kosti i bubrega te izlučivanje fosfora, što rezultira hipokalcijemijom i hiperfosfatemijom. Hiperfosfatemija inhibira sintezu vitamina D u bubregu, a to još više snižava razinu kalcija. Pacijenti koji boluju od hipoparatireoidizma često su asimptomatični, a najčešći simptom je pojačana neuromuskularna podražljivost koja se manifestira mišićnim spazmima i tetanijom. Chvostekov i Trousseauov znak karakteristični su za hipokalcijemiju. Chvostekov znak odnosi se na spazam facijalnih mišića nakon podražaja kuckanjem na

mjestu prolaska facijalnog živca otprilike 2 cm ispred vanjskog slušnog hodnika. Trousseauov znak provocira se postavljanjem manžete za mjerenje tlaka na nadlakticu nakon čega se napuše na vrijednost iznad sistoličkog tlaka i drži na toj vrijednosti 3 minute. Ukoliko dođe do spazma mišića ruke i podlaktice test je pozitivan. Hipoparatiroidizam se liječi nadomjesnom terapijom vitaminom D i kalcijem. Vrijedi spomenuti i pseudohipoparatiroidizam, u kojem je poremećen odgovor ciljnih tkiva na PTH te se razvija hipokalcijemija unatoč normalnim ili čak povišenim razinama PTH.

4. Poremećaji srži i kore nadbubrežne žlijezde

Nadbubrežne žlijezde su parni organi smješteni retroperitonealno na gornjem polu bubrega. Građene su od kore i srži, a koru čine 3 sloja: zona glomerulosa, zona fasciculata i zona reticularis. Zona glomerulosa je vanjski sloj u kojem se sintetiziraju mineralokortikoidi, od kojih je najvažniji aldosteron. U zoni fasciculati i zoni reticularis sintetiziraju se glukokortikoidi, prvenstveno kortizol, te androgeni.

Mehanizam adrenalne steroidogeneze prikazan je na dijagramu ispod.



Glukokortikodi se nakon lučenja vežu na kortikosteroid vežući globulin (CBG), koji se sintetizira u jetri. Velika većina cirkulirajućeg kortizola vezana je za CBG, a tek manji dio je slobodan. Lučenje glukokortikoida regulira ACTH, kojeg luči prednji režanj hipofize kao odgovor na hipotalamičku stimulaciju putem CRH. ACTH stimulira lučenje steroidnih hormona, hipertrofiju i hiperplaziju, dok manjak ACTH dovodi do atrofije nadbubrežnih žlijezda, npr. u Addisonovoj bolesti. Lučenje ACTH nije konstantno, već prati diurnalni ritam, te je u fiziološkim uvjetima razina kortizola najviša ujutro. Visoka razina kortizola inhibira lučenje ACTH mehanizmom povratne sprege, što se može dogoditi kod pacijenata na kroničnoj terapiji glukokortikoidima. Isto tako, niska razina kortizola u krvi dovodi do

prestanka supresije lučenja ACTH povratnom spregom, te dolazi do porasta lučenja ACTH.

Učinci glukokortikoida na ciljna tkiva prikazani su u tablici ispod.

Ciljno tkivo	Učinak
Mišićno tkivo	inhibicija unosa glukoze u mišiće i sinteze proteina
Masno tkivo	stimulacija lipolize i oslobađanja masnih kiselina
Jetra	stimulacija glukoneogeneze i sinteze glikogena, povećanje razine glukoze u krvi
Imunološki sustav	supresija imunološkog sustava, protuupalni učinak

Hiperkortizolizam

Cushingov sindrom nastaje zbog kronične izloženosti organizma povećanim količinama kortikosteroida (hiperkortizolizam). Najčešći uzrok hiperkortizolizma je adenom hipofize koji luči ACTH, a to stanje nazivamo Cushingova bolest. Ostali uzroci su ijtrogeni (kronična terapija glukokortikoidima, npr. kod autoimunih bolesti), povećano lučenje CRH kod bolesti hipotalamusa, ektopično lučenje ACTH (tumori, najčešće karcinom pluća) i tumori nadbubrežne žlijezde (adenomi i karcinomi). Uzroci Cushingovog sindroma dijele se na ACTH ovisne i neovisne. U slučaju ACTH ovisnog Cushingovog sindroma radi se o Cushingovoj bolesti ili ektopičnom lučenju ACTH. Zbog konstantne stimulacije visokim razinama ACTH razvija se bilateralna hiperplazija nadbubrežnih žlijezda. Lučenje ACTH

nije konstantno, tako da razine kortizola i ACTH u serumu mogu biti varijabilne, čak i normalne u pojedinačnim mjerenjima. Potvrda hiperkortizolizma je visoka razina slobodnog kortizola u 24-satnom urinu, uz visoku razinu ACTH. U slučaju ACTH neovisnog Cushingovog sindroma radi se o adenomima i karcinomima nadbubrežne žlijezde ili hiperplaziji nadbubrežne žlijezde, s posljedičnom nereguliranom autonomnom sekrecijom kortizola. Adenomi i karcinomi nadbubrežne žlijezde sekrecijom kortizola suprimiraju lučenje ACTH iz prednjeg reznja hipofize, te izostanak stimulacije putem ACTH dovodi do atrofije druge, zdrave nadbubrežne žlijezde. Kod bilateralne hiperplazije nadbubrežnih žlijezda nalazimo hiperkortizolizam, supresiju lučenja ACTH.

Kliničke manifestacije Cushingovog sindroma posljedica su kronične hiperkortizolemije. Višak glukokortikoida uzrokuje intoleranciju glukoze putem stimulacije glukoneogeneze i sinteze glikogena te djeluje antagonistički na inzulin. Posljedična hiperglikemija dovodi do pojačanog osjećaja žeđi i učestalog mokrenja, a u 10-15% pacijenata s Cushingovim sindromom razvije se dijabetes. Osim toga, takvi pacijenti imaju karakterističan izgled; tzv. lice poput mjeseca („moon face“), višak masnog tkiva na leđima („buffalo hump“), redistribucija masnog tkiva s posljedičnom centralnom pretilosti uz atrofiju ekstremiteta. Na koži možemo naći crvenkasto – ljubičaste strije zbog rastezanja kože uslijed nakupljanja supkutanog masnog tkiva acanthosis nigricans (hiperpigmentacija kože, najčešće u pregibima). Osim toga, koža je osjetljiva i lako se oštećuje, rane sporije zacjeljuju te češće dolazi do infekcija. U žena nalazimo hirzutizam i akne zbog povećanog lučenja androgena iz nadbubrežnih žlijezda. Glukokortikoidi suprimiraju hipofizno – tireoidnu os djelovanjem na lučenje TSH i GnRH, a osim toga inhibiraju i 5' dejodinazu, enzim koji katalizira konverziju T4 u T3. Osim toga, suprimiraju i imunološki sustav, zbog čega se koriste u liječenju mnogih autoimunih bolesti (npr. reumatoidni artritis, upalne bolesti crijeva). Supresija imunološkog sustava odvija se na više razina: smanjenjem broja limfocita zbog redistribucije i stimulacije

apoptoze, inhibicijom stvaranja protutijela i citokina i diferencijacije monocita u makrofage. Osim toga, djeluju i na lokalni upalni odgovor putem smanjene sinteze prostaglandina i inhibicije djelovanja histamina. Psihičke manifestacije Cushingovog sindroma uključuju nesanicu, depresiju i psihotične simptome. Kronična hiperkortizolemija povećava rizik od razvoja ulkusne bolesti, a u oku dovodi do povećanja intraokularnog tlaka i nastanka glaukoma zbog povećane produkcije i otežane drenaže očne vodice. Hipertenzija se može razviti zbog retencije soli, povećane osjetljivosti na cirkulirajuće katekolamine i sinteze angiotenzinogena uz oslabljen vazodilatacijski odgovor na stimulaciju dušičnim oksidom. Glukokortikoidi dovode do razvoja osteoporoze putem inhibicije djelovanja osteoblasta, smanjene apsorpcije i povećane sekrecije kalcija, što uzrokuje hiperparatireoidizam. U slučaju ektopičnog lučenja ACTH nalazimo hiperpigmentaciju kože zbog visoke razine cirkulirajućeg ACTH koji djeluje stimulirajuće na melanocite.

Hipokortizolizam

Manjak glukokortikoida može biti uzrokovan poremećajem nadbubrežne žlijezde što nazivamo primarnom adrenalnom insuficijencijom (Addisonova bolest) ili nedostatkom ACTH, tada se radi o sekundarnoj (centralnoj) adrenalnoj insuficijenciji.

Najčešći uzrok Addisonove bolesti je autoimuna bolest u kojoj dolazi do stvaranja autoantitijela i posljedične atrofije kore nadbubrežne žlijezde s očuvanom srži. Od ostalih uzroka izdvajamo infekcije (tuberkuloza, AIDS), metastatsku malignu bolest, krvarenje u nadbubrežnu žlijezdu (Waterhouse – Friedrichsen sindrom; meningokokna sepsa), amiloidozu, hemokromatozu i različite nasljedne bolesti. Najčešći uzrok centralnog hipokortizolizma je supresija lučenja ACTH dugotrajnim uzimanjem kortikosteroida. Osim toga, uzrok mogu biti i mutacije gena koji kodiraju proteine vezane za sintezu ACTH, ili u

bolesnika nakon odstranjenja adenoma hipofize koji luči ACTH. Adenom suprimira normalno tkivo hipofize, a supresija može perzistirati mjesecima nakon uspješnog operativnog zahvata.

Kod pacijenata s primarnom adrenalnom insuficijencijom nalazimo manjak glukokortikoida i mineralokortikoida zbog destrukcije kore nadbubrežne žlijezde, dok je kod sekundarne mineralokortikoidna aktivnost očuvana putem renin – angiotenzin – aldosteron osovine. Još jedna razlika između primarne i sekundarne insuficijencije je hiperpigmentiranost kože koju nalazimo kod primarne insuficijencije zbog visoke razine ACTH. Simptomi adrenalne insuficijencije su slabost, umor, gubitak na tjelesnoj težini, hipotenzija, povraćanje, bol u trbuhu. Kod primarnog oblika nalazimo i hiperpigmentaciju kože zbog viška ACTH te simptome mineralokortikoidne deficijencije (hiperkalijemija, hipotenzija) uz povišenu razinu renina i smanjenu aldosterona. Najteži oblik je adisonska kriza, akutno stanje u kojem manjak kortizola dovodi do hipotenzije, povraćanja i cirkulatornog kolapsa. Adrenalna insuficijencija liječi se nadomjesnom terapijom kortikosteroidima. Važno je naglasiti da pacijenti na kortikosteroidnoj terapiji ne smiju naglo prekidati terapiju, već moraju postupno smanjivati dozu, a u slučaju akutnog stresa (infekcija, operativni zahvat) doza kortikosteroida se mora privremeno povećati.

Na kraju, vrijedi spomenuti i kongenitalnu adrenalnu hiperplaziju. Radi se o autosomno recesivnom poremećaju koji nastaje zbog deficita jednog od enzima odgovornog za sintezu kortizola. Zbog niske razine kortizola povećava se lučenje ACTH te dolazi do adrenalne hiperplazije i prekomjernog lučenja mineralokortikoida i androgena.

Poremećaji mineralokortikoida

Mineralokortikoidi se luče u vanjskom sloju nadbubrežne žlijezde, zoni glomerulosi, a glavna funkcija im je regulacija homeostaze elektrolita i tekućine u tijelu. Najvažniji mineralokortikoid je aldosteron, a slabiju mineralokortikoidnu aktivnost imaju i deoksikortikosteron i kortikosteron. Lučenje aldosterona regulirano je renin – angiotenzinskim sustavom, ACTH i razinom serumskih elektrolita, prvenstveno natrija i kalija. Renin luče jukstaglomerularne stanice bubrega u slučaju smanjene perfuzije bubrega. Renin katalizira stvaranje angiotenzina I iz angiotenzinogena, a angiotenzin I se zatim uz pomoć enzima angiotenzin konvertaze (ACE) pretvara u angiotenzin II. Angiotenzin II se veže na receptore u zoni glomerulosi i stimulira lučenje aldosterona. Aldosteron stimulira retenciju natrija i tekućine i pojačano izlučivanje kalija u distalnim tubulima i sabirnim cijevima bubrega te reapsorpciju natrija iz crijeva. U fiziološkim uvjetima, lučenje aldosterona stimulirano je smanjenim intravaskularnim volumenom i posljedično smanjenom perfuzijom bubrega (npr. kod krvarenja). Patološka stanja u kojima je lučenje aldosterona stimulirano uključuju stenozu renalne arterije, zatajenje srca, cirozu jetre i nefrotski sindrom.

Hiperaldosteronizam

Hiperaldosteronizam može biti primarni i sekundarni. Primarni hiperaldosteronizam (Connova bolest) nastaje kao posljedica nereguliranog lučenja mineralokortikoida iz kore nadbubrežne žlijezde. Nasuprot tome, sekundarni hiperaldosteronizam nastaje zbog stimulacije reninom koji luče jukstaglomerularne stanice bubrega u stanjima smanjene perfuzije bubrega. Uz navedena stanja, višak mineralokortikoida u kongenitalnoj adrenalnoj hiperplaziji, o čemu je već bilo riječi. U Cushingovom sindromu također se mogu razviti

simptomi viška mineralokortikoida zbog visoke razine kortizola koji uz glukokortikoidni ima i mineralokortikoidni učinak.

Najčešći uzrok primarnog hiperaldosteronizma je adenom nadbubrežne žlijezde koji neregulirano luči aldosteron. Rijetki uzroci su bilateralna nodularna hiperplazija i karcinom nadbubrežne žlijezde. Zbog povišene razine aldosterona dolazi do pojačane sekrecije kalija, retencije natrija i vode te posljedične hipervolemije. U primarnom hiperaldosteronizmu renin je suprimiran, dok je u sekundarnom povišen. Najvažnije kliničke manifestacije hiperaldosteronizma su hipokalijemija i rezistentna hipertenzija.

Hipoaldosteronizam

Uzroci manjka mineralokortikoida mogu se podijeliti na nasljedne i stečene. Od nasljednih izdvajamo hipoplaziju nadbubrežnih žlijezda, kongenitalnu adrenalnu hiperplaziju i pseudohipoaldosteronizam. Pseudohipoaldosteronizam je stanje u kojemu je zbog mutacije mineralokortikoidnog receptora poremećen odgovor na mineralokortikoide u bubregu. Stoga u ovih pacijenata nalazimo povišene razine renina i aldosterona s izostankom mineralokortikoidnog učinka. Kao što je već spomenuto, u pacijenata koji boluju od Addisonove bolesti dolazi do deficita mineralokortikoida, također i u pacijenata kod kojih je odstranjen adenom nadbubrežne žlijezde (Connov sindrom) neko vrijeme perzistira supresija kontralateralne nadbubrežne žlijezde. Poremećaji renin – angiotenzin – aldosteron osovine također mogu uzrokovati hypoaldosteronizam. Ovo stanje nazivamo hiporeninemički hypoaldosteronizam, a nalazimo kod bolesti koje zahvaćaju jukstaglomerularne stanice bubrega. Zbog manjka mineralokortikoida dolazi do dehidracije, hiponatrijemije, hipokalijemije i acidoze.

Poremećaji srži nadbubrežne žlijezde

Srž nadbubrežne žlijezde čini oko 10% mase nadbubrežne žlijezde, a građena je od kromafinih stanica koje luče katekolamine; adrenalin, noradrenalin i dopamin. Sintetiziraju se iz aminokiseline tirozina, a većinu izlučenih katekolamina čini adrenalin. Stimulus za izlučivanje katekolamina je stres koji aktivira simpatički živčani sustav. Taj stres može biti fizički, psihički ili metabolički (npr. hipoglikemija). Učinci katekolamina posredovani su α i β adrenergičkim receptorima. Stimulacija α_1 receptora uzrokuje vazokonstrikciju i porast arterijskog tlaka. Stimulacija α_2 receptora ima suprotan učinak, inhibiciju oslobađanja noradrenalina i supresiju simpatičkog odgovora. U tijelu nalazimo 3 vrste β receptora; β_1 nalazimo u srcu, a njihova stimulacija dovodi do pojačane kontraktilnosti i ubrzanog rada srca, stimulacija β_2 receptora uzrokuje relaksaciju glatkog mišićja u dišnim putevima, krvnim žilama i maternici, dok je glavni učinak β_3 receptora vezan za metabolizam.

Feokromocitom

Feokromocitom je tumor koji nastaje iz kromafinih stanica nadbubrežne žlijezde, a luči katekolamine. Relativno je rijedak tumor, ali mora se uzeti u obzir prilikom dijagnostičke obrade sekundarne hipertenzije. Feokromocitom se može naći izolirano ili u sklopu MEN2 sindroma, uz medularni karcinom štitnjače i paratireoidni adenom (MEN2A) ili medularni karcinom štitnjače i neurinom (MEN2B). Također je češći u ljudi koji boluju od nekih drugih nasljednih bolesti kao što su Von – Hippel Lindau sindrom i neurofibromatoza. Oko 10% feokromocitoma nalazi se u živčanom tkivu izvan nadbubrežne žlijezde, pa te tumore nazivamo i paragangliomima. Većina feokromocitoma dominantno luči noradrenalin, a

glavni simptom je hipertenzija, uzrokovana vazokonstrukcijom zbog aktivacije α_1 receptora i povećanog minutnog volumena srca zbog aktivacije β_1 receptora. Ostali karakteristični simptomi su glavobolja, palpitacije, znojenje, bljedilo i nesvjestica. Uz hipertenzivni učinak, višak katekolamina ima i metaboličke posljedice, kao što je pojačana glikogenoliza i glukoneogeneza s posljedičnom hiperglikemijom i intolerancijom glukoze, a ponekad i razvojem dijabetesa.

Literatura:

1. Jameson JL et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th Edition, McGraw-Hill Professional
2. Melmed S et al. William's textbook of endocrinology, 13th edition, Elsevier
3. McCance K et al. Pathophysiology, the biologic basis for disease, 7th edition, Elsevier
4. Melmed S: Pathogenesis of pituitary tumors. Nat Rev Endocrinol, 2011.
5. Mete O, Duan K. The Many Faces of Primary Aldosteronism and Cushing Syndrome: A Reflection of Adrenocortical Tumor Heterogeneity, Front Med (Lausanne). 2018; 5: 54.
6. McAninch E, Bianco A. The History and Future of Treatment of Hypothyroidism. Ann Intern Med. 2016 Jan 5; 164(1): 50–56.
7. De Leo S et al: Hyperthyroidism. Lancet 388:906, 2016.
8. Fenske W, Allolio B. Clinical review: Current state and future perspectives in the diagnosis of diabetes insipidus: A clinical review. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:3426–37.