

ΜΕΡΟΣ Ε

ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΕΝΔΟΚΡΙΝΩΝ ΑΔΕΝΩΝ

ΓΕΝΙΚΟΤΗΤΕΣ

Οι ενδοκρινείς αδένες παράγουν ορμόνες. Αυτές είναι χυμικοί παράγοντες που μεταφέρονται μέσω του αίματος σε ειδικούς ιστούς όπου εκδηλώνεται η δράση τους η οποία συνίσταται σε ρύθμιση επιτελουμένων ενζυμικών και χυμικών αντιδράσεων. Οι ενδοκρινείς αδένες είναι κυρίως ο υποθάλαμος, η υπόφυση, ο θυρεοειδής, οι παραθυρεοειδείς, τα επινεφρίδια, οι γονάδες και τα κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος.

Το κωνάριο παρέμενε ένα μυστηριώδες όργανο, πρόσφατα δύμως αποδείχθηκε ότι πιθανώς ελέγχει τη γενετήσια λειτουργία, τουλάχιστον σε κατώτερα ζώα, ενώ εξάλλου ο θύμος ελέγχει τη διάπλαση του λεμφοδικτυωτού συστήματος.

Κατά τον ίδιο τρόπο μερικά όργανα που δεν ανήκουν στους ενδοκρινείς αδένες παράγουν ορμόνες, ως όργανα του πεπτικού συστήματος (βλ. σελ. 440) και ο νεφρός που παράγει ζενίνη και ερυθροποιητίνη.

Το περιεχόμενο της ενδοκρινολογίας ορίζεται δύσκολα. Πάντως θα μπορούσε να λεχθεί ότι αυτή μελετά τη λειτουργία των ορμονοπαραγωγών κυττάρων των ενδοκρινών αδένων από φυσιολογική και παθολογική άποψη καθώς και τις μεταβολικές επιπτώσεις των ορμονών.

Από χημική άποψη οι ορμόνες διακρίνονται σε:

1. Πεπτίδια. Αυτές είναι οι ορμόνες που παράγονται από τον υποθάλαμο, την υπόφυση, τους παραθυρεοειδείς, το πάγκρεας και τα ειδικά κύτταρα του γαστρεντερικού συστήματος.

2. Στερινοειδή έχουν ως βάση το κυκλοπεντανοφαινανθρένιο. Εδώ ανήκουν οι ορμόνες του φλοιού των επινεφριδίων και των γονάδων.

3. Αμινοξέα. Εδώ ανήκουν οι θυρεοειδικές ορμόνες και οι κατεχολαμίνες, που προέρχονται από την τυροσίνη.

4. Προσταγλανδίνες. Αυτές είναι λιπαρά οξέα που προέρχονται από το λινολεϊκό και αραχιδονικό οξύ. Ρυθμίζουν τη ροή του αίματος στα διάφορα όργανα και παρεμβαίνουν στο μηχανισμό της πήξεως του αίματος.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ

i. Οι ορμόνες πεπτίδια προσαρτώνται σε ειδικό υποδοχέα ο οποίος βρίσκεται στο τοίχωμα των κυττάρων. Στη συνέχεια μέσω μεταβιβαστού (transducer) που γίνεται δεκτό ότι δρα μέσω της παρεμβάσεως τριφωσφορικής γουανοσίνης (GTP), οι ορμόνες ενεργοποιούν το ένζυμο της κυτταρικής μεμβράνης, την αδενυλ - κυκλάση, που καταλύει τη μετατροπή της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) σε κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη (cAMP). Αυτή στη συνέχεια ενεργοποιεί πρωτεΐνική κινάση που μεταβάλλει αδρανή μορφή ενζύμου σε δραστικό ένζυμο.

Το δραστικό αυτό ένζυμο εκφράζει την πρωτογενή δράση της ορμόνης. Κυκλική AMP αδρανοποιείται από το ένζυμο φωσφοδιεστεράση, που αναστέλλεται από διάφορες ξανθίνες, παρατείνοντας έτσι τη δράση της κυκλικής AMP.

ii. Οι ορμόνες στερινοειδή κυκλοφορούν ενωμένες με ειδικές πρωτεΐνες. Μέσα στην κυκλοφορία, το στερινοειδές απελευθερώνει την πρωτεΐνη-φορέα, διέρχεται την κυτταρική μεμβράνη, ενώνεται μέσα στο πρωτόπλασμα με άλλη πρωτεΐνη υποδοχέα και με τη μορφή αυτή εισέρχεται στον πυρήνα, όπου προκαλεί ενεργοποίηση ή άρση αναστολής (derepression) γονυλλίου με αποτέλεσμα την παραγωγή αγγελιοφόρου RNA και τη σύνθεση πρωτεΐνών στα ριβοσωμάτια.

iii. Οι θυρεοειδικές ορμόνες επίσης κυκλοφορούν συνδεδεμένες με τις πρωτεΐνες. Η δράση τους είναι ανάλογη με τη δράση των στερινοειδών ορμονών, αν και πολλά κενά υπάρχουν στις γνώσεις μας. Υπάρχουν ενδείξεις ότι έχουν άμεση δράση και στα μιτοχόνδρια.

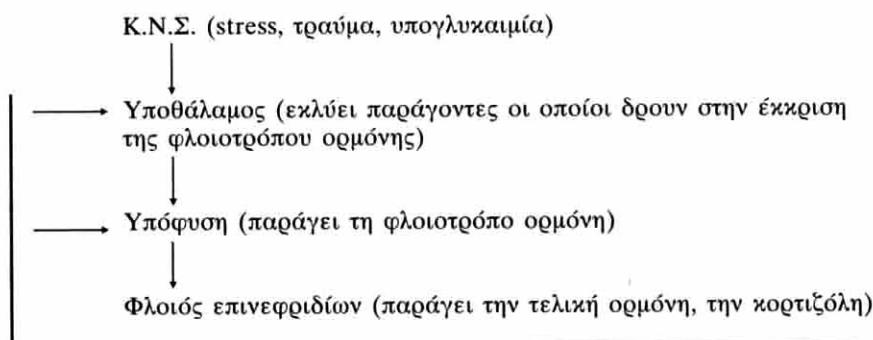
Παραγωγή των ορμονών. 1. Οι πεπτιδικές ορμόνες, όπως και όλες οι πρωτεΐνες συντίθενται μέσα στα ριβοσωμάτια κάτω από τον έλεγχο του αγγελιοφόρου RNA και συσσωρεύονται με τη μορφή ειδικών εκκριτικών κοκκίων μέσα σε ή γύρω από τη συσκευή Golgi. Μερικές από τις ορμόνες παράγονται αρχικά ως μεγαλύτερο μόριο, την προοριμόνη όπως λ. χ. την προϊνουσούλινη. Εντός των εκκριτικώς κοκκίων οι προοριμόνες διασπώνται στη δραστική ορμόνη. Στη συνέχεια τα κοκκία μεταναστεύουν προς την περιφέρεια του κυττάρου, προσκολλώνται στη μεμβράνη και από κει το περιεχόμενό τους (ορμόνη και το υπόλοιπο αδρανές τμήμα της προοριμόνης χωριστά) εξέρχεται στην κυκλοφορία.

2. Λεπτομέρειες για την παραγωγή των στερινοειδών ορμονών δεν είναι γνωστές. Πάντως δεν ανευρίσκονται εντός των κοκκίων.

Ρύθμιση της λειτουργίας των ενδοκρινών αδένων. Η ρύθμιση γίνεται χυρίως με μηχανισμό παλίνδρομης ανατροφοδότησης (feedback mechanism). Μέσω αυτού όταν η ορμόνη που παράγεται από κάποιο αδένα βρίσκεται

σε υψηλή πυκνότητα, επέρχεται μείωση της περαιτέρω παραγωγής της ορμόνης αυτής. Στη συνέχεια, η μείωση της πυκνότητας της ορμόνης έχει ως αποτέλεσμα τη διέγερση του μηχανισμού και την αύξηση της παραγωγής κ.ο.κ. Τυπικά παραδείγματα αυτού του μηχανισμού είναι: i. Η σχέση της τιμής ασβεστίου του ορού και της παραγωγής παραθιορμόνης. Όταν η πυκνότητα του ασβεστίου του ορού ανέλθει η παραγωγή της ορμόνης ελαττώνεται. Αντίθετα όταν η πυκνότητα του ασβεστίου του ορού ελαττώθει η παραγωγή της ορμόνης αυξάνει. ii. Η σχέση της τιμής της γλυκόζης του αίματος και της παραγωγής ινσουλίνης από τα β-κύτταρα των νησιδίων του Langerhans. Όταν η γλυκόζη του αίματος ανέρχεται, αυξάνει η παραγωγή ινσουλίνης, ενώ όταν η γλυκόζη του αίματος κατέρχεται, η παραγωγή ινσουλίνης μειώνεται. Το πλέον πολύπλοκο παράδειγμα μηχανισμού παλινδρόμου ανατροφοδοτήσεως είναι η σχέση υποφύσεως και των αδένων οι οποίοι βρίσκονται κάτω από τον έλεγχο της.

Αναφέρεται ως παράδειγμα η έκκριση της κορτιζόλης από το φλοιό των επινεφριδίων. Η έκκριση αυτή βρίσκεται υπό τον έλεγχο αλύσεως και μάλιστα:



Η πυκνότητα της κορτιζόλης στον ορό ρυθμίζει μέσω παλίνδρομου μηχανισμού την παραγωγή του εκλυτικού παράγοντα από τον υποθάλαμο για τη φλοιότροπη ορμόνη, καθώς επίσης και την παραγωγή της από την υπόφυση.

ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΟΡΜΟΝΩΝ

Οι ορμόνες στα βιολογικά υλικά βρίσκονται, όπως είναι γνωστό, σε πολύ μικρές ποσότητες από picograms (10^{-12}) μέχρι micrograms (10^{-6}) /ml. Κατ' ακολουθία οι μέθοδοι προσδιορισμού τους πρέπει να είναι ακριβείς και πολύ ευαίσθητες. Οι μέθοδοι προσδιορισμού κατατάσσονται σε τρεις κατηγορίες.

1. Βιολογικές μέθοδοι. Χρησιμοποιούνται κυρίως για έρευνα, λ. χ. η μέθοδος προκλήσεως σπασμού σε ποντικό για τον προσδιορισμό ινσουλίνης. Προς αυτό ενίσται υλικό με ινσουλινική δραστηριότητα σε ποντικούς για πρόκληση υπογλυκαιμίας και σπασμών. Η μέθοδος δεν είναι ιδιαιτέρως ακριβής και ευαίσθητη. Γι' αυτό και αντί αυτής μετράται η ινσουλίνη σε βιολογικά υλικά με τη χρησιμοποίηση τεμαχίου διαφράγματος μυστήριος ή μεμονωμένων κυττάρων λίπους κ.λπ. *in vitro*. Προσδιορίζεται η εναπόθεση του παραγόμενου γλυκογόνου ή η ποσότητα της προσδιοριστικής γλυκόζης ή του παραχθέντος CO_2 . Οι μέθοδοι είναι πολύπλοκοι και αξιόλογα λάθη είναι συχνά.

2. Χημικές μέθοδοι. Αυτές χρησιμοποιούνται κυρίως με οριμότητας ή τους μεταβολίτες τους, των οποίων οι πυκνότητες στον ορό ή τα ούρα είναι σχετικά υψηλές, λ.χ. ο προσδιορισμός των υδροξυτερινοειδών ή κετοστεροειδών στα ούρα, ή του ιαδίου του ενωμένου με πρωτεΐνες, δηλαδή του ιαδίου της θυροειδίνης.

3. Ραδιοανοσολογικές μέθοδοι. Αυτές αρχικά εισήχθησαν από τον Berson και Yalow το 1960 και έχουν τύχει ευρύτατης εφαρμογής στην κλινική πράξη. Αρχικά αυτή η μέθοδος εισήχθη με τον προσδιορισμό της ινσουλίνης. Γι' αυτό με ένεση στα ζώα ινσουλίνης παράγονται αντισώματα κατά αυτής. Τα αντισώματα αυτά δεσμεύουν ειδικά την ινσουλίνη και σε ελάχιστες ακόμη πυκνότητες. Στη συνέχεια παρασκευάζεται ινσουλίνη η οποία φέρει ραδιενεργό ιαδίο I^{131} ή I^{125} . Η πυκνότητα του αντισώματος ρυθμίζεται έτσι, ώστε να δεσμεύει τα 70% περίπου μικρής ποσότητας της σεσημασμένης ινσουλίνης. Προσθήκη προοδευτικής αυξανόμενης δόσης μη σεσημασμένης ινσουλίνης προκαλεί την απομάκρυνση από το αντίσωμα προοδευτικά μεγαλύτερων δόσεων σεσημασμένης ινσουλίνης. Στη συνέχεια με ηλεκτροφόρηση στο χαρτί ή με άλλες μεθόδους η δεσμευμένη (B) ραδιενεργός ινσουλίνη, αποχωρίζεται από την ελεύθερη (F) ραδιενεργό ινσουλίνη. Παρασκευάζεται καμπύλη βαθμολογήσεως (standard curve) από το κλάσμα B/F, που παρέχει πολύ ευαίσθητο και ακριβή δείκτη της πυκνότητας για τη μέτρηση της ινσουλίνης στο σύστημα.

Αργότερα ανάλογες τεχνικές διαμορφώθηκαν για τον προσδιορισμό της GH και της TSH καθώς και των περισσοτέρων άλλων πεπτιδικών και στεροινοειδικών ορμονών, στη συνέχεια δε των θυρεοειδικών ορμονών. Με τον προσδιορισμό των θυρεοειδικών ορμονών αντί αντισώματος χρησιμοποιήθηκε η γλοβουλίνη του πλάσματος η οποία δεσμεύει τη θυρεοειδική ορμόνη.

Οι ραδιοανοσολογικές μέθοδοι είναι, όπως ειλέχθη, ευαίσθητες και ακριβείς, κοστίζουν δε λίγο. Το κύριο μειονέκτημά τους έγκειται στο ότι η αντιγονικότητα και η βιολογική δραστηριότητα δεν είναι ταυτόσημα, με άλλες λέξεις με αντιγονικές ιδιότητες κάποιας ορμόνης, δυνατόν να

είναι βιολογικά ανενεργείς. Πιθανώς στο μέλλον ανάλογες μέθοδοι για τον προσδιορισμό του αριθμού και της δραστηριότητας των υποδοχέων των ορμονών, να άρουν τις ατέλειες.

ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΣ

Ο υποθάλαμος που βρίσκεται κάτω από τον εγκέφαλο και ακριβώς πάνω από την υπόφυση, συνδέεται με αυτήν με συστήματα πυλαίων αγγείων. Τα αγγεία αυτά παρέχουν το περισσότερο του αίματος στον πρόσθιο λοβό της υποφύσεως, μέσω του οποίου μεταβιβάζονται ουσίες οι οποίες διεγείρουν την έκλυση και πιθανώς και τη σύνθεση διαφόρων ορμονών της υποφύσεως, καθώς επίσης και ουσίες που αναστέλλουν την έκλυση ορμονών της υποφύσεως. Έτσι ο υποθάλαμος παράγει εκλυτικούς και ανασταλτικούς παράγοντες. Η παραγωγή των ουσιών αυτών από τον υποθαλάμο βρίσκεται υπό τον έλεγχο διαφόρων νευρικών μεταβολισμών, όπως ντοπαμίνης, νορεπινεφρινής, ακετυλοχολίνης, γ-αμινοβουτυρικού οξείου και σεροτονίνης. Οι ουσίες αυτές συμμετέχουν στη μεταβίβαση πληροφοριών από το ΚΝΣ στους υποθαλαμικούς νευρώνες. Τα νευρομεταβιβαστικά αυτά συστήματα έχουν κλινική σημασία. Έτσι λ.χ. διέγερση των ντοπαμινεργικών οδών με χορήγηση I-ντόπα αυξάνει την έκκριση αυξητικής ορμόνης, αλλά αναστέλλει την έκλυση προλακτίνης. Κυροεπταδίνη η οποία ανταγωνίζεται τη σεροτονίνη αναστέλλει την άνοδο των επιπέδων της αυξητικής ορμόνης την οποία προκαλεί η υπογλυκαιμία.

Παράγοντες παραγόμενοι από τον υποθάλαμο είναι:

1. Η ορμόνη η οποία διεγείρει την έκλυση της θυρεοτρόπου ορμόνης (Thyrotrophin-releasing hormone, TRH), τριπεπτίδιον, το οποίο έχει παρασκευασθεί συνθετικά (Προτιρελίνη) σε μεγάλες ποσότητες, είναι δραστικό και από το στόμα και ενδοφλεβίως. Διεγείρει και την έκλυση της προλακτίνης.
2. Η ορμόνη που διεγείρει την έκλυση της γοναδοτρόπου ορμόνης (Gonadotrophin-releasing hormone, LH-RH), δεκαπεπτίδιο το οποίο έχει παρασκευασθεί συνθετικά (γοναδορελίνη). Διεγείρει την έκλυση της LH της FSH.
3. Η ορμόνη η οποία διεγείρει την έκλυση της κορτικοτρόπου ορμόνης, η οποία καλείται παράγων εκλύσων την κορτικοτρόπον ορμόνη (corticotrophin-releasing factor, CRF). Ο παράγοντας αυτός ο οποίος αποτελείται πιθανώς από δύο πεπτίδια ακαθορίστου ακόμη χημικής συστάσεως, προκαλεί την έκλυση ACTH.
4. Για την αυξητική ορμόνη και την προλακτίνη, ο υποθάλαμος παράγει ανασταλτικούς κυρίως παράγοντες τη growth hormone release-inhibiting hormone (GH-RIH) και τον prolactin - inhibiting factor (PIF). Η πρώτη είναι η σωματοστατίνη, πολυπεπτίδιο από 14 αμινοξέα, η οποία έχει παρασκευασθεί συνθετικά και χορηγούμενη στον