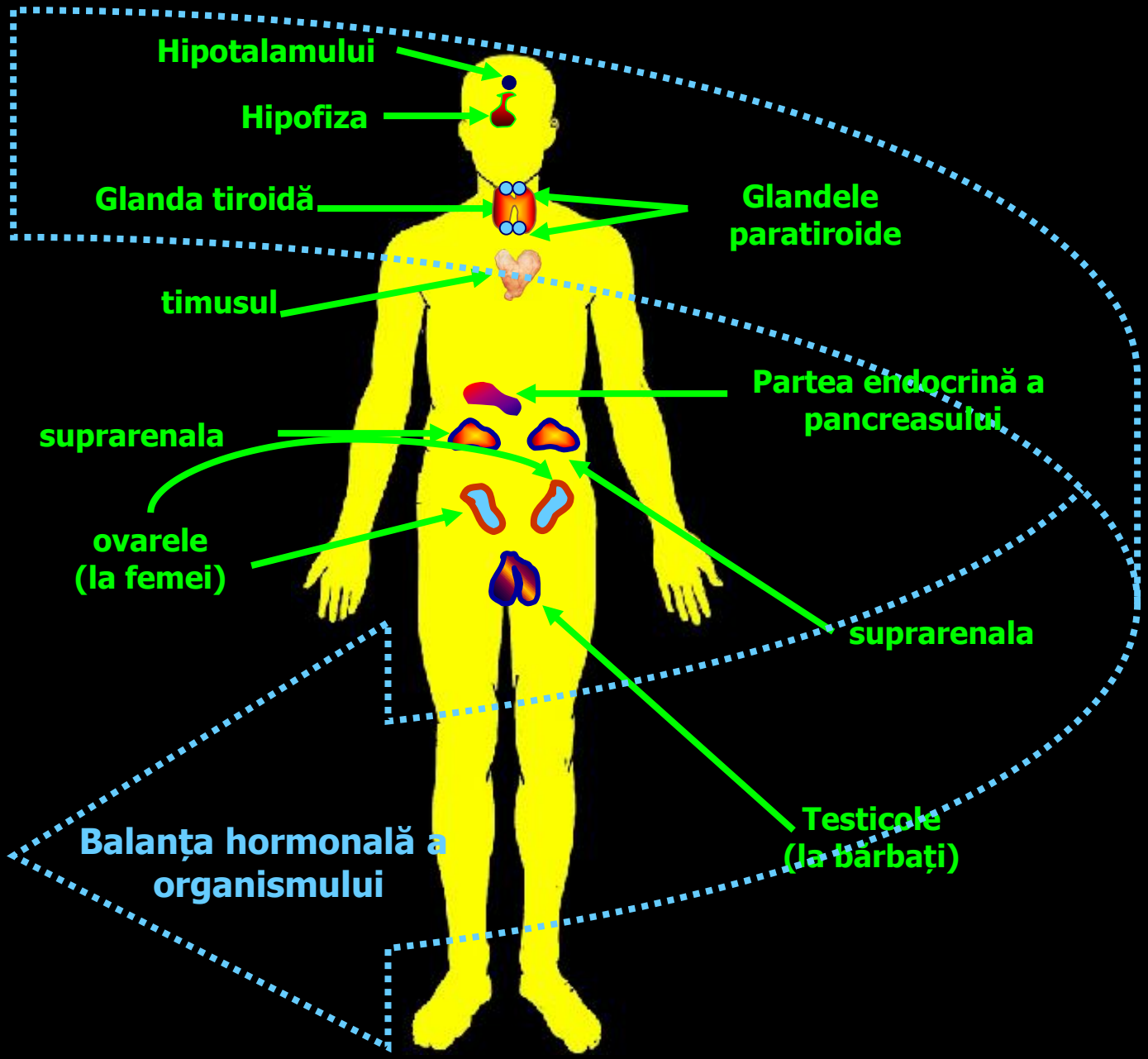
FIZIOPATOLOGIA SISTEMULUI ENDOCRIN

Partea I

Catedra Fiziopatologie și fiziopatologie clinică

Conferențiar universitar, C. Hangan

Glandele endocrine ale organismului



Clasificarea hormonilor (I)

După structura chimică:

- *Proteici:* Hormonul adrenocorticotrop (HACT),
  Somatotrop (HST),
  tireotrop (HTT),
  Melanostimulator (HMS),
  Foliculostimulant (HFS),
  Luteinizant (HL),
  Prolactina,
  Parathormonul,
  Calcitonina,
  Insulina,
  Glucagonul,

Hormonii hipofizari sunt oligopeptide (peptide mici).

- Steroizi *(lipidici):* Corticosteronul, cortizolul, aldosteronul, progesteronul, estradiolul, estriolul, testosteronul.

- derivați ai aminoacizilor: Adrenalina, Noradrenalina, hormonii tiroidieni

Clasificarea hormonilor (II)

După solubilitate:

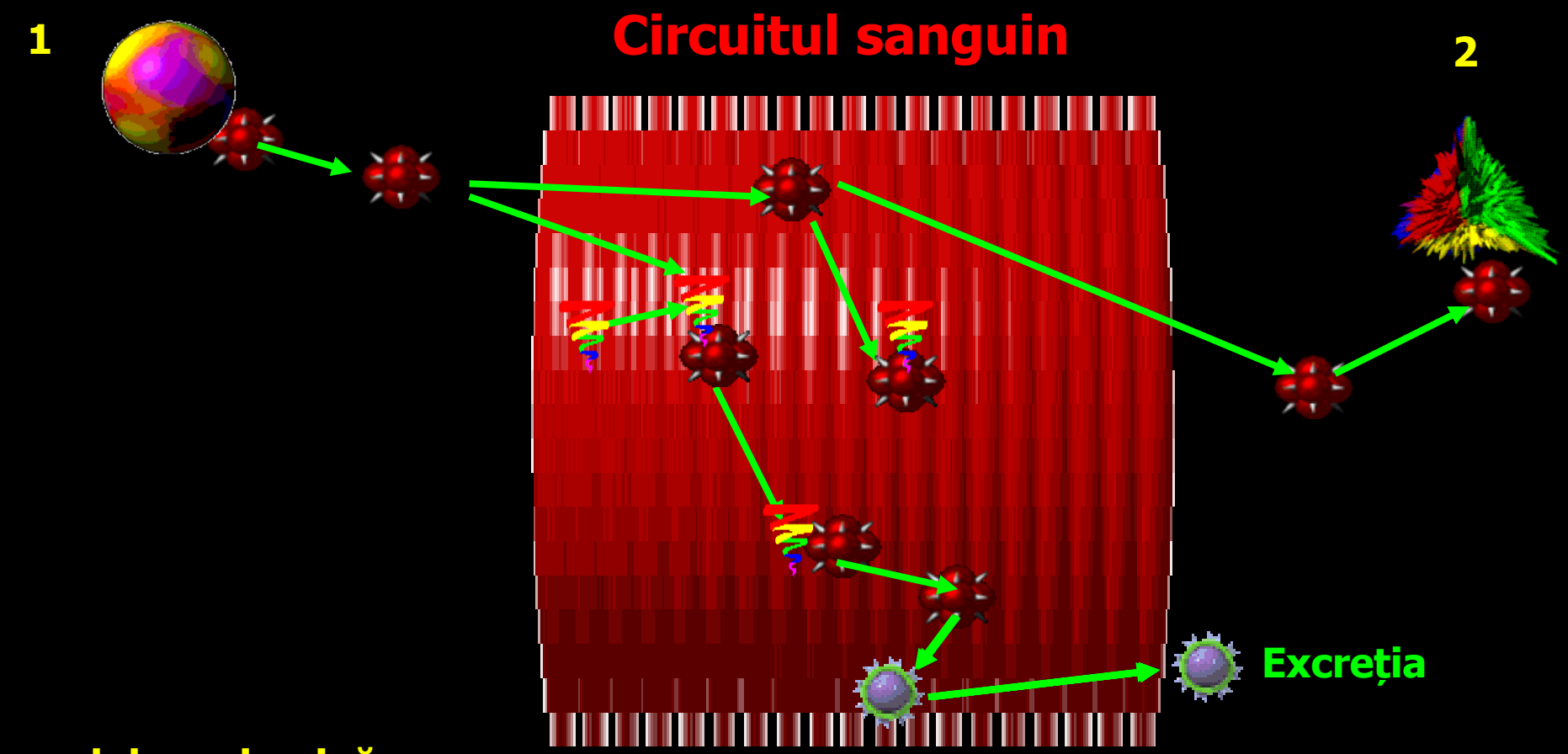
- Hidrofile *(solubili în apă).*

- **Nu pot trece prin membrana celulară.**
- **Se elimină din celulele secretoare prin exocitoză.**
- **Acționează asupra celulelor țintă prin contactul cu receptorii membranari.**
- **La această grupă se referă hormonii proteici, polipeptidici și catecolaminele.**

- Lipofile *(solubili în grăsimi).*

- **Liber trec membrana celulară a celulei secretoare și celulelor-țintă.**
- **AcționeazĂ asupra metabolismului celular prin contactul cu receptorii intracelular și intranucleari.**
- **La această grupă se referă hormonii steroizi și hormonii tiroidieni.**

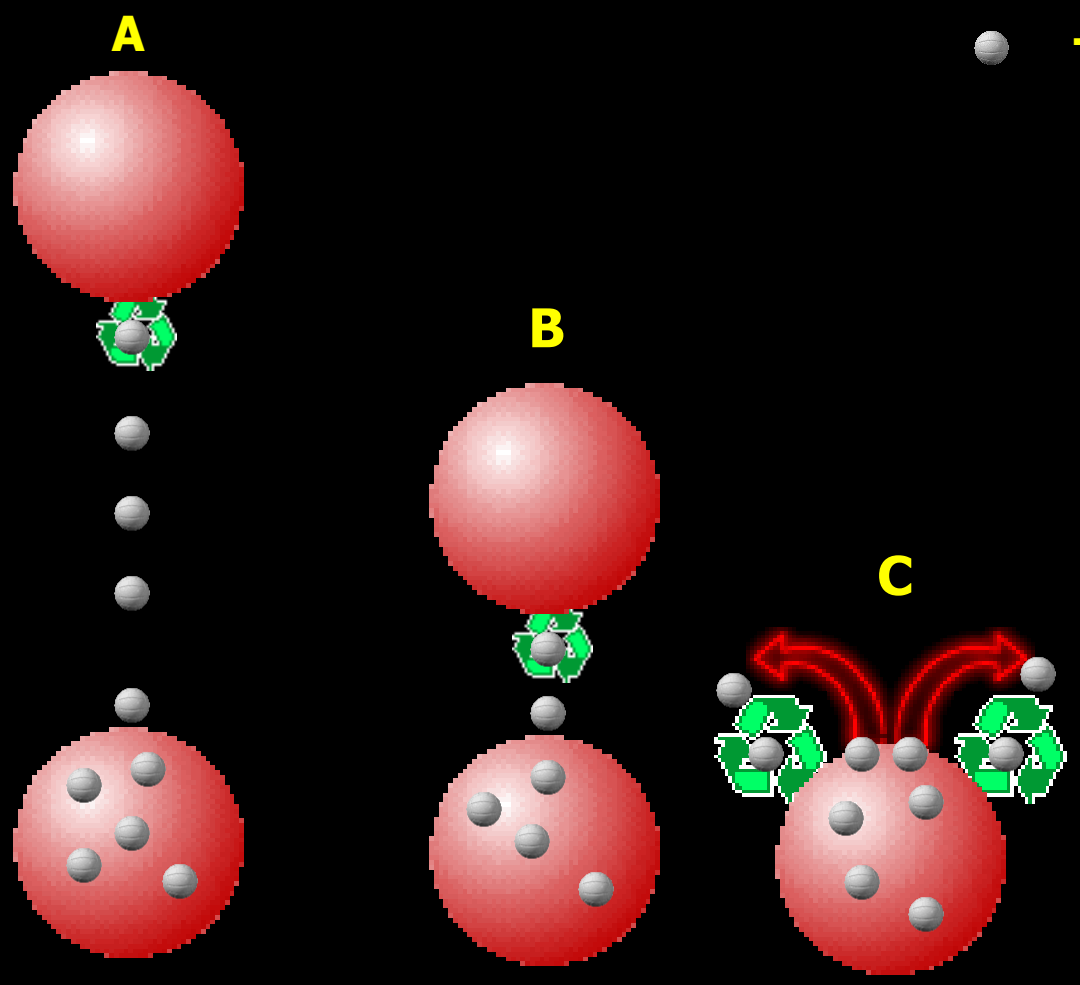
Principiul general de activitate al hormonilor



1 – celula endocrină
2 – celula țintă

hormonul Proteina transportatoare Metabolitul hormonului

Principiu de acțiune a hormonilor



- receptor

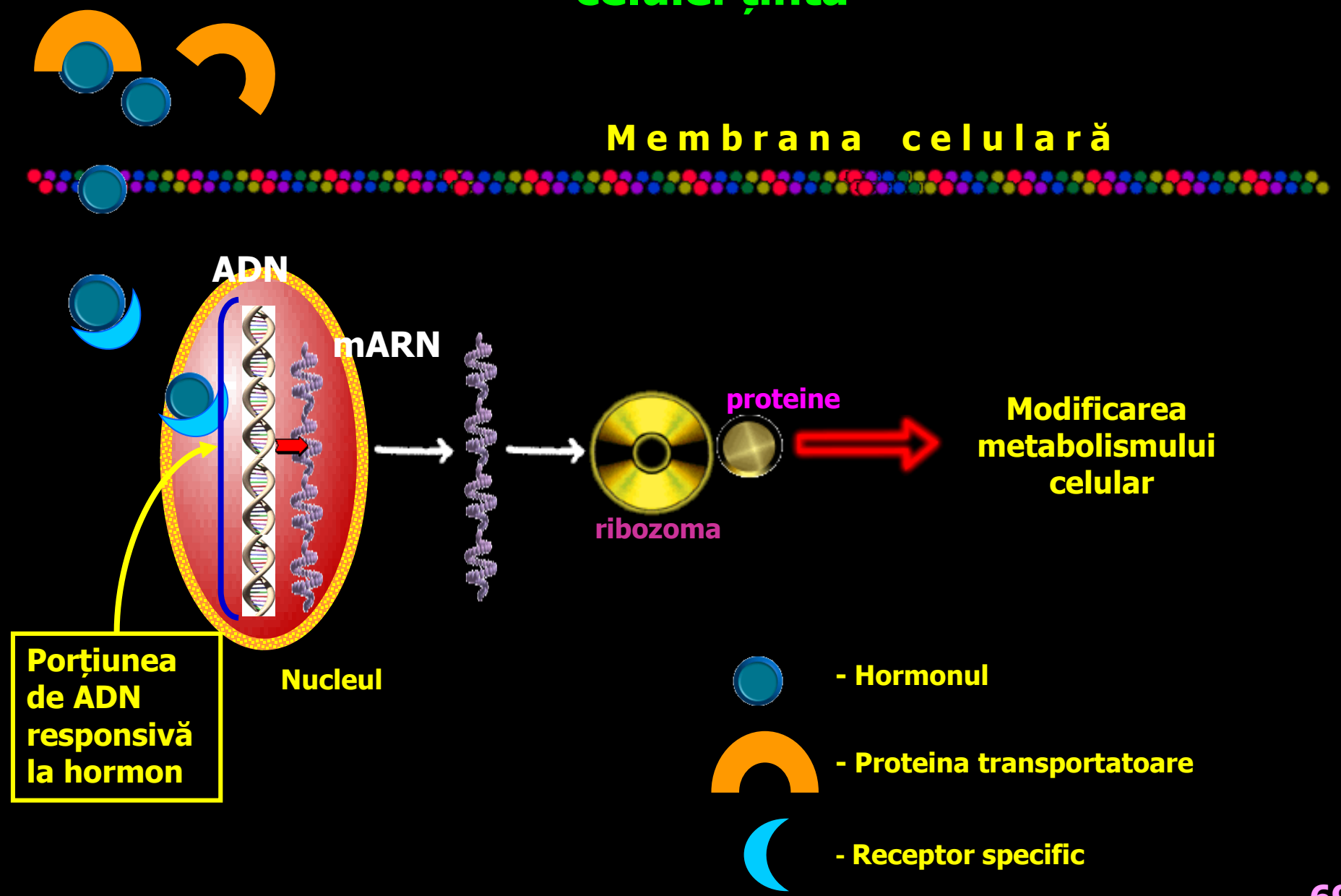
- hormonul

A – transportul hormonului cu sângele – mecanism endocrin;

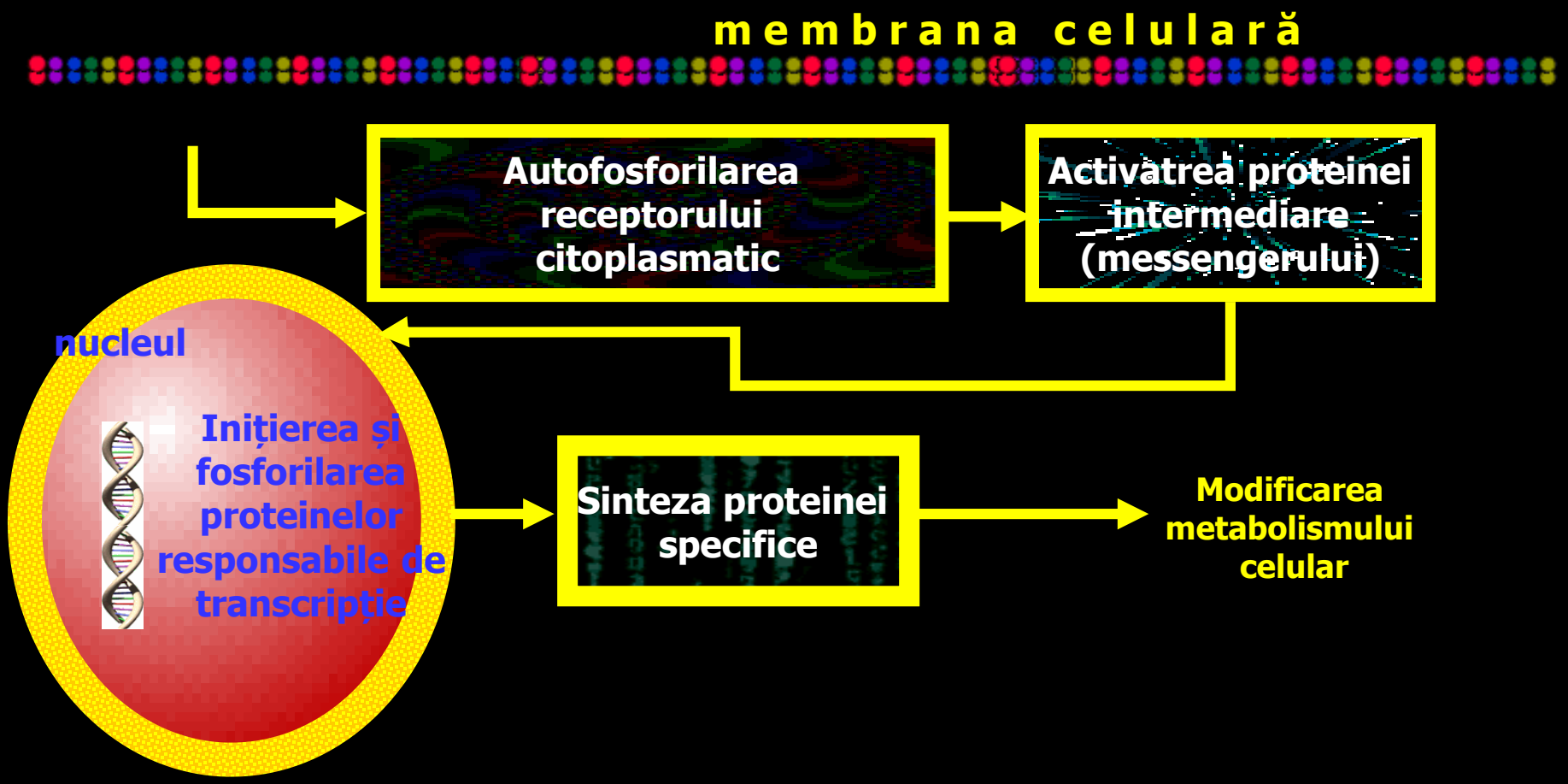
B – acțiune locală a ormonului asupra celulelor vecine (hormonii tractului gastrointestinal) – mecanism paracrin;

C – acțiunea hormonului asupra propriei celule (prostaglandinele) – mecanism autocrin

Mecanismul de acțiune a hormonilor steroizi asupra celulei țintă



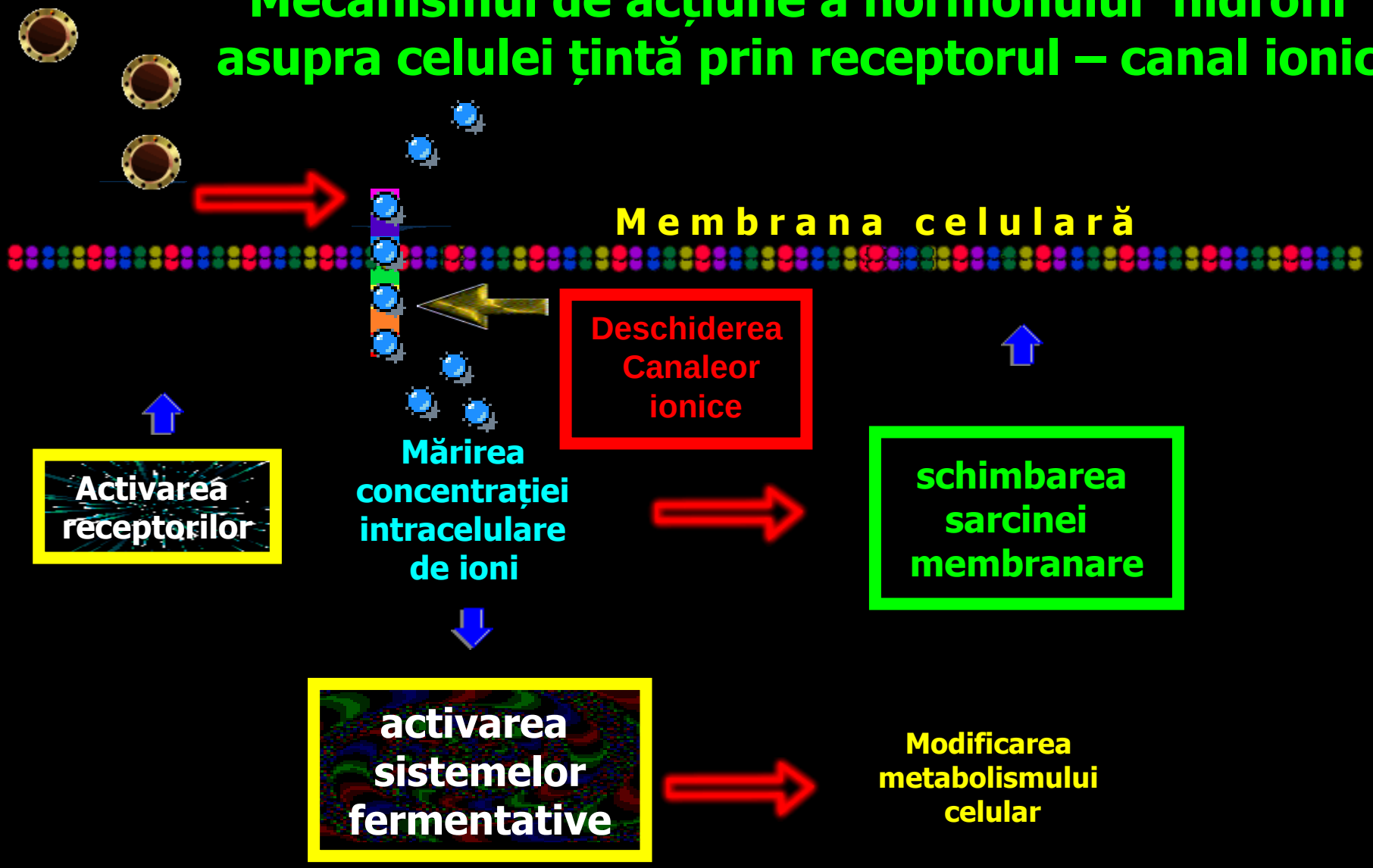
Mecanismul de acțiune a hormonilor hidrofili asupra celulei țintă prin receptorul cu activitate catalitică



- Hormonul

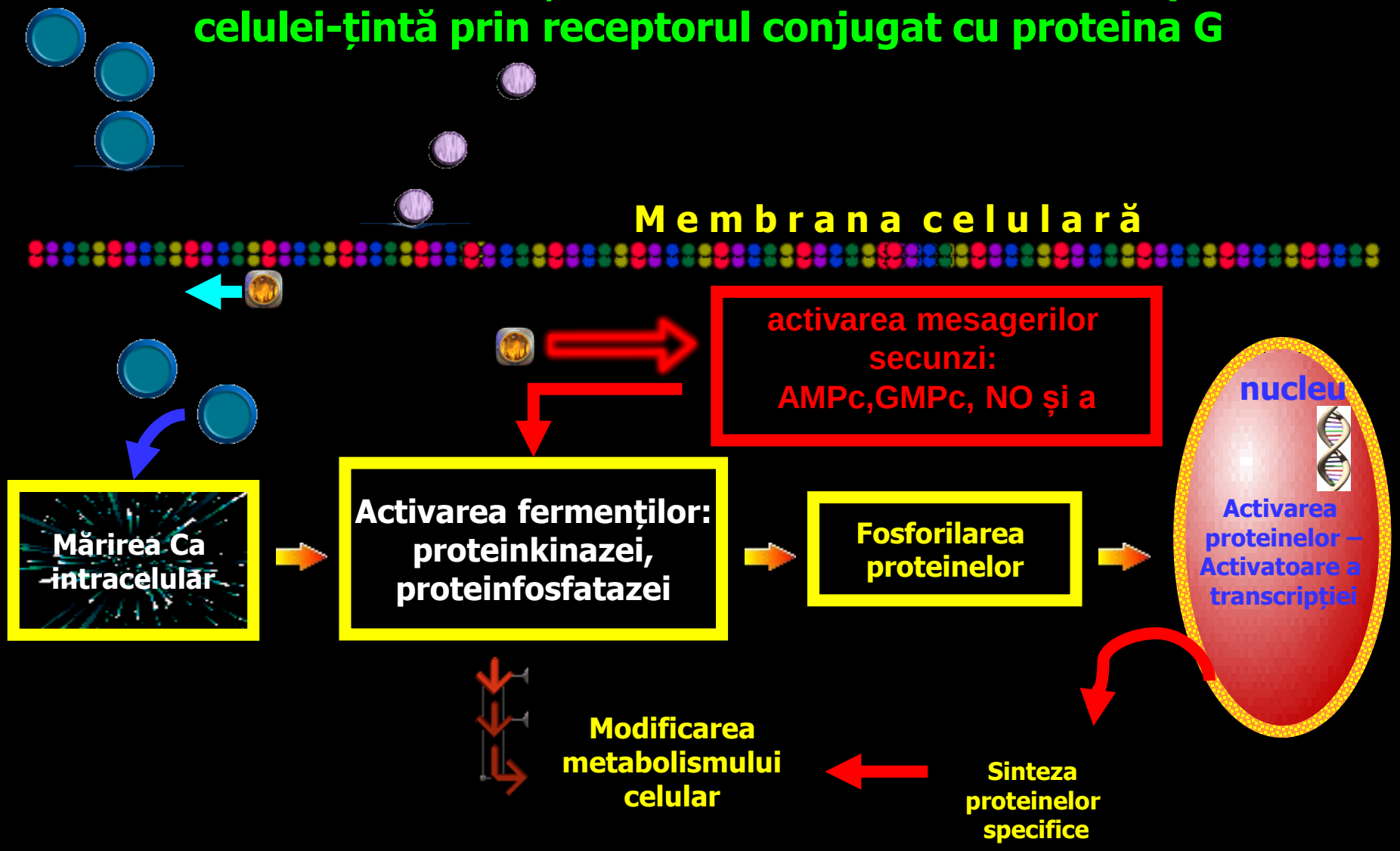
- Receptorul hormonal

Mecanismul de acțiune a hormonului hidrofil asupra celulei țintă prin receptorul – canal ionic



- hormonul
- Receptor celular
Ioni de electroliți

Mecanismul de acțiune a hormonului hidrofil asupra celulei-țintă prin receptorul conjugat cu proteina G



- ligandul
- Receptor
- Proteina G
- Ionii de Ca

Hipotalamusul endocrin

Hipotalamusul este o zonă integrativă importantă pentru funcţia endocrină, metabolică, vegetativă şi comportamentală

Hipotalamus ⇒ **procesarea informaţiilor**
⇒ **optimizarea răspunsului**

Nervos + umoral

Nervos + umoral

Stimuli variaţi

Nervoşi

Compuşi plasmatici

- **Stres,**
- **Emoţii**
- **Olfactivi,**
- **Vizuali**
- **Δ t C**

Organe, celule ţintă

Neurosecreţiile hipotalamice sunt de 4 tipuri:

1) Hormoni eliberatori (RH-liberine) şi inhibitori (IH-statine)

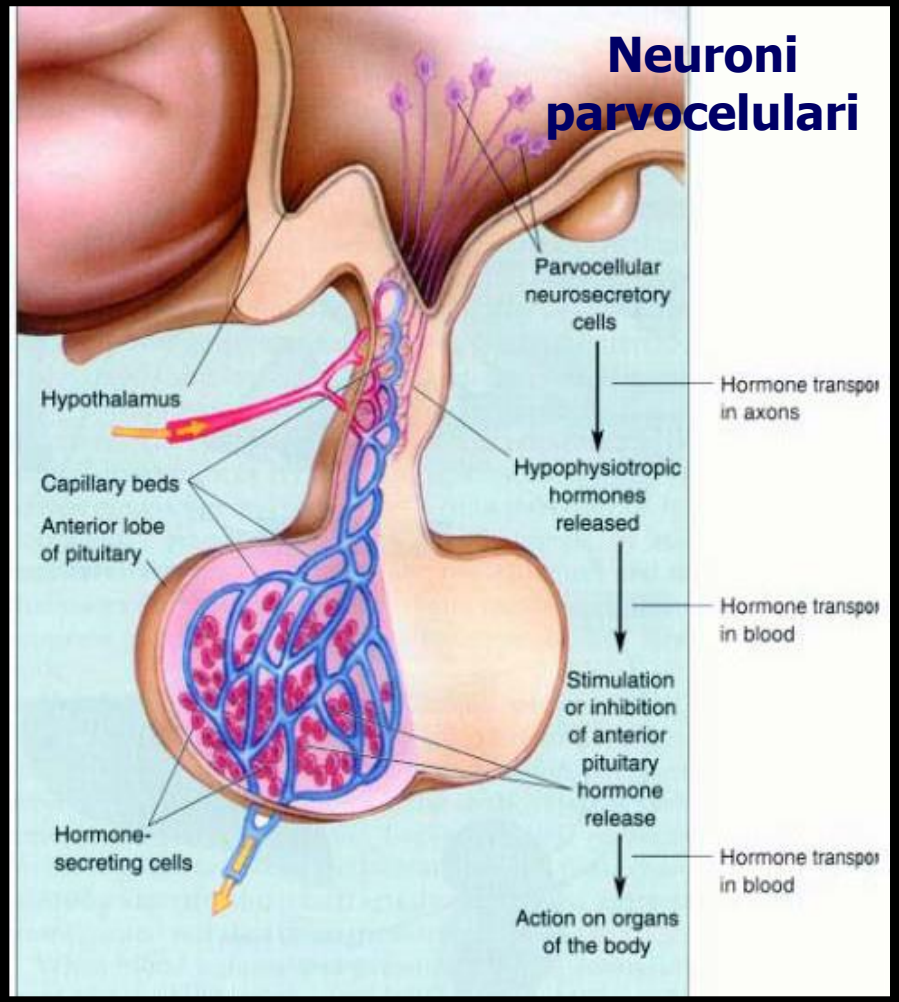
2) Neurohormoni retrohipofizari (ADH şi OXT)

3) Neurotransmiţătorii

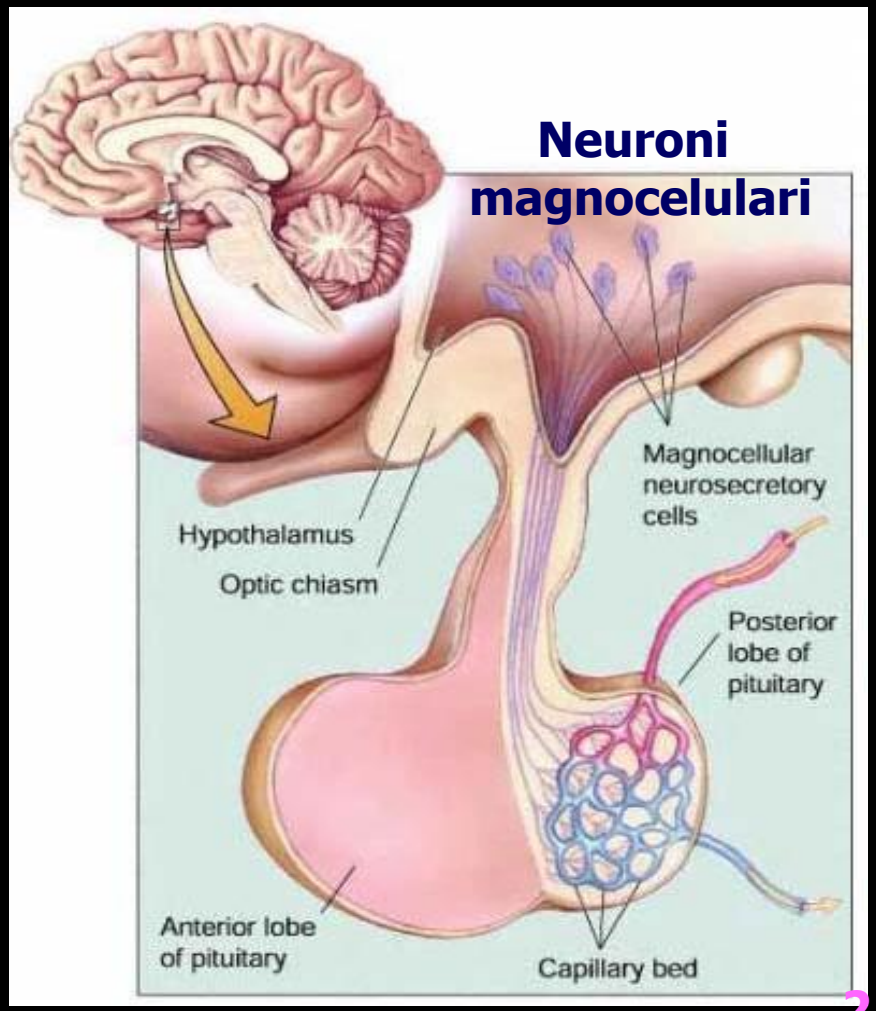
4) Ciberninele

Axul hipotalamo-hipofizar

Conexiunea cu hipofiza anterioară **neuro-sanguină (sistem port)**



Conexiunea cu hipofiza posterioară nervoasă (tract hipotalamo-hipofizar)



Hormoni eliberatori (RH-liberine) şi inhibitori (IH-statine)

structură: polipeptide

rol: controlează activitatea secretorie a adenohipofizei:

- **Liberinele (RH) -** ↑ secreţia h. adenohipofizari
- **Statinele (IH) -** ↓ secreţia h. adenohipofizari

tipuri:- TRH - tireoliberina,

- CRH - corticoliberina,
- LRH(GnRH) - gonadoliberina,
- GRH – somatoliberina, GIH - somatostatina,
- PIH (hormonul inhibitor al prolactinei) = DOPA

Controlul secreţiei de RH şi IH

1. Mecanism nervos - predominant inhibitor

2. Tripla retroacţiune = triplul feedback (predominant inhibitor):
   - **lung: ↑ hormonilor din glanda ţintă - ↓ secreţia RH şi tropi hipofizari**
   - **scurt: ↑ hormonilor tropi hipofizari - ↓ secreţiaRH**
   - **ultrascurt: ↑ RH - ↓ propria lor secreţie**

3. Concentraţia plasmatică a unor substanţe (AA, Gl)

4. Cibernine

5. Hormonii epifizari

Dereglarea funcției neurohipofizei

Nucleele secretoare hipotalamice
(nucleul supraoptic, paraventricular)

HIPOTALAMUSUL

Mărirea secreției

Corpusculii Herring

HIPOFIZA

oxitocina

Dereglarea evoluției sarcinii

Mărirea excitabilității și contractilității uterului

Avort spontan

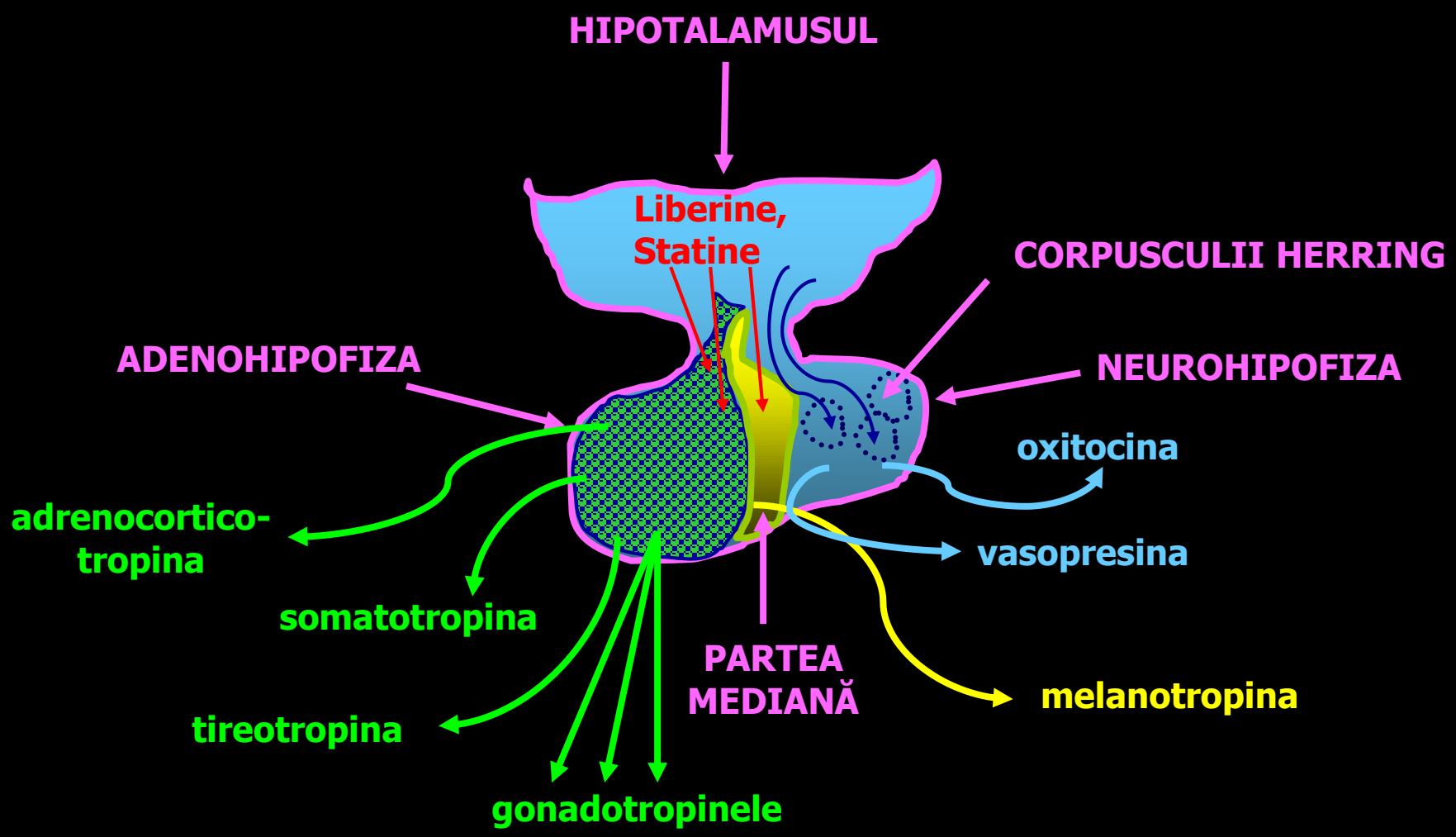
ADH

Mărirea reabsorbției apei în rinichi, intestin, vezica biliară, glandele salivare

Mărirea vosoconstricției

MICȘORAREA DIUREZEI, DEZVOLTAREA EDEMELOR

Hormonii hopofizei



SCHEMELE REGLĂRII ENDOCRINE DESCENDENTE:

HIPOTALAMUS – HIPOFIZĂ – GLANDA PERIFERICĂ – ORGANUL-ŢINTĂ

Calea transhipofizară lungă

Stimulii exogeni: Ciclul circadian, Lumină-întuneric, Stres, Efort fizic

↓

Scoarţa cerebrală , Analizatorii

↓

Hipotalamusul: Corticoliberina, Tireoliberina, Gonadoliberina

↓

Hipofiza: Corticotropul, Tireotropul, FSH, LH, Lactotropul

↓

Glandele endocrine periferice: Corticosuprarenalele, Tiroida, Gonadele

↓

Organele – ţintă: Efectele hormonale finale:
Efecte organogenetice, Efecte metabolice, Efecte funcţionale

SCHEMELE REGLĂRII ENDOCRINE DESCENDENTE:

HIPOTALAMUS – HIPOFIZA – ORGANUL-ŢINTA

Calea transhipofizară scurtă

Stimulii endogeni: Ritmurile biologice

↓

Hipotalamusul: Dopamina, Lactoliberina, Somatoliberina, Somatostatina

↓

Hipofiza: Lactotropina, Somatotropina

↓

Organele – ţintă: Efectele hormonale finale:
Efecte organogenetice, Efecte metabolice, Efecte funcţionale

SCHEMELE REGLĂRII ENDOCRINE DESCENDENTE:

STIMULUL HOMEOSTATIC - GLANDA PERIFERICĂ – ORGANUL-ŢINTĂ

Calea parahipofizară

Dishomeostazii din mediul intern

↓

Glandele endocrine periferice: **Pancreasul endocrin, Paratiroidele, Stratul medulara al SR**

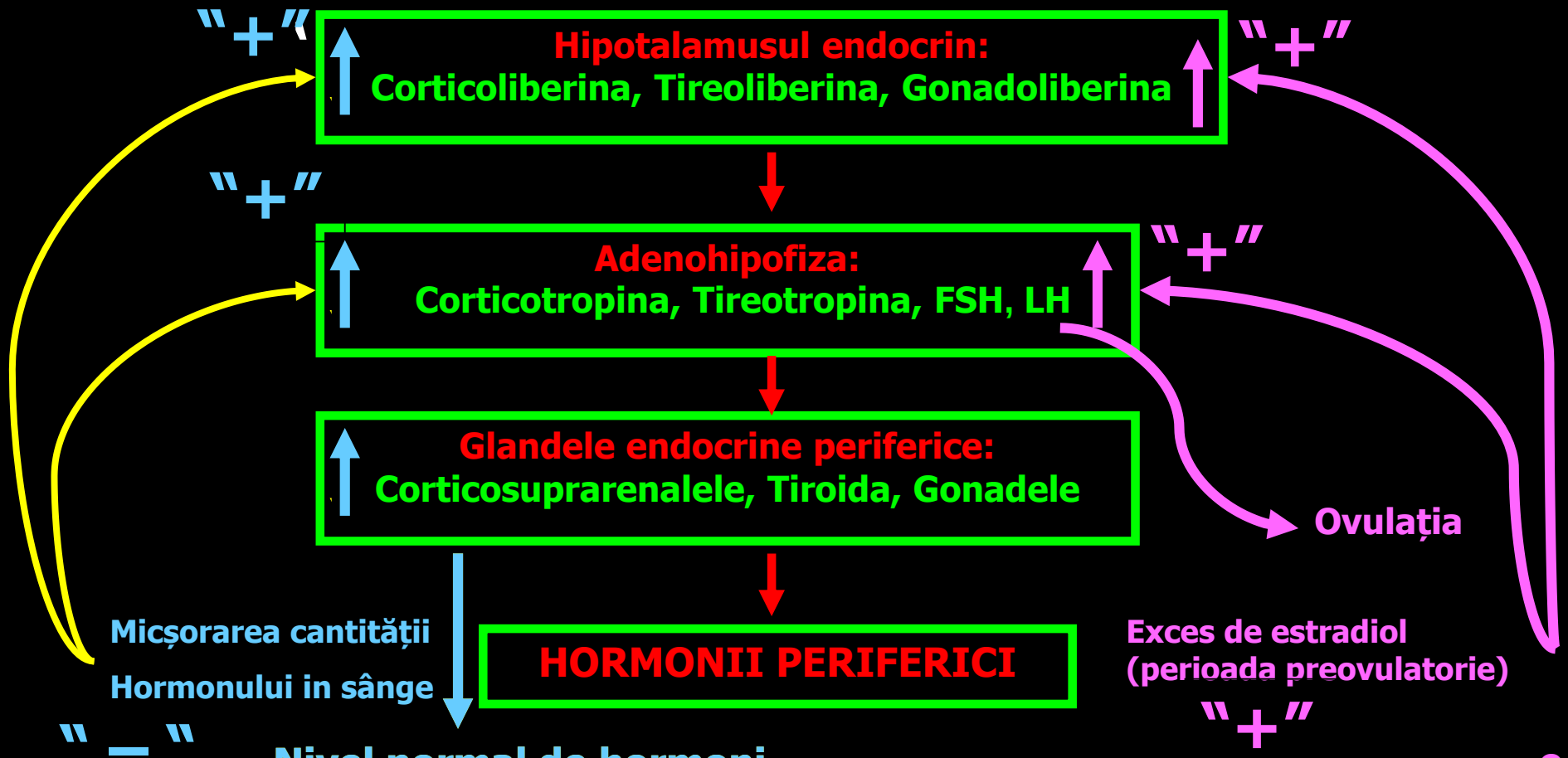
↓

Organele – ţintă: **Efectele hormonale finale:**
Efecte organogenetice, Efecte metabolice, Efecte funcţionale

SCHEMAE AUTOREGLĂRII ENDOCRINE :

Retroreglare endocrină (feed-back) negativă

Retroreglare endocrină (feed-back) pozitivâ



CLASIFICAREA DISFUNCŢIILOR ENDOCRINE

Hipofuncţia glandei – când este scăzută formarea intraglandulară, sau când hormonul nu-şi manifestă acţiunile (mecanisme extraglandulare)

Hiperfuncţia glandei – când este intensificată sinteza hormonilor, sau când acţiunea hormonului este mult pronunţată din alte cauze (extraglandulare).

Hipo sau hiperfuncţia glandelor se împart la rândul său în:

A. parţială – când este dereglată secreţia unui hormon din câţiva secretăţi de aceiaşi glandă (caracteristic este pentru corticosuprarenale, adenohipofiza).

B. totală - când se schimbă secreţia tuturor hormonilor ai aceleiaşi glande (stratul medular şi cel cortical).

- Dacă este dereglată funcţionarea unei glande endocrine vorbim despre un **proces monoglandular**
- Dacă sunt afectate mai multe glande - este un **proces pluriglandular**. (E de menţionat, că procesele pluriglandulare sînt cauzate de afecţiunile la nivelul scoarţei şi a hipotalamusului)

CLASIFICAREA DISFUNCŢIILOR ENDOCRINE

AXA HIPOTALAMUS – HIPOFIZĂ – CORTICOSUPRARENALE

Hipotalamusul endocrin:
Corticoliberina

↓

Adenohipofiza:
Corticotropina

↓

Corticosuprarenalele:
Cortizon, dezoxicorticosteronul

↓

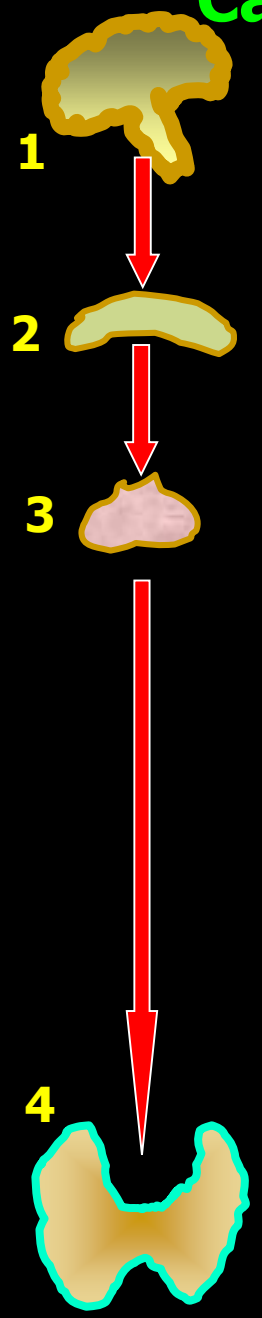
Sânge

Hipercorticism terțiar
În sânge:
GCS – ↑
ACTH – ↑
CRH - ↑

Hipercorticism secundar
În sânge:
GCS – ↑
ACTH – ↑
CRH - ↓

Hipercorticism primar
În sânge:
GCS – ↑
ACTH – ↓
CRH - ↓

Cauzele principale ale dereglărilor endocrine



1 – dereglarea reglării la nivel de SNC;

2 – dereglarea reglării la nivel de hipotalamus;

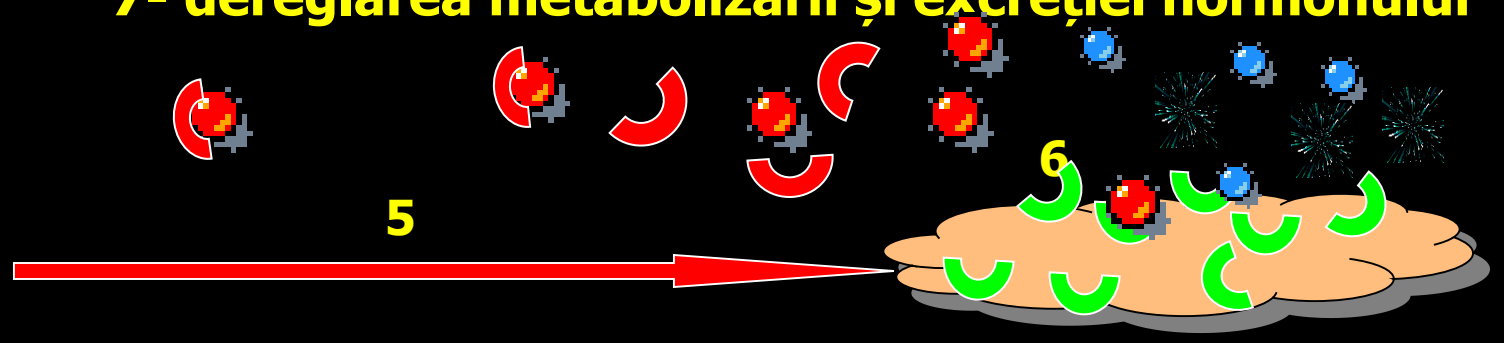
3 – dereglarea reglării la nivel de hipofiză;

4 – dereglarea sintezei și secreției hormonului de glanda endocrină;

5 – dereglarea transportului hormonului;

6 – rezistența celulelor țintă la acțiunea hormonului

7- dereglarea metabolizării și excreției hormonului



Dereglările centrale de reglare a sistemului endocrin

M A N I F E S T Ă R I L E

insuficienţa sau excesul formarii liberinelor, statinelor ⟷ insuficienţa sau excesul formarii hormonilor tropi

Modificări ale glandelor endocrine periferice și celulelor-țintă

Expresia clinică este adesea aceeaşi, indeferent de localizarea leziunii în cadrul sistemului de reglare

Exemple:

1. O amenoree poate apare în perturbări hipotalamice, leziuni adenohipofizare, sau ovariene

2. Hipercorticizmul poate fi cauzat de excesul corticoliberină sau a corticotropină

3. Nanismul hipotalamic este exprimat prin deficitul de somatoliberină sau hormon somatotrop

4. Hipertirioza poate fi ca urmare a ”afecţiunii cerebrale” (după S.P. Botkin), excesului de tireoliberine, HTT

Rolul mecanismului "feed-back" în afecțiunile endocrine

Înţelegerea acestui mecanism are o mare însemnătate în patogenia afecțiunilor endocrine

Exemple

I. În boala Itenco-Cushing se micşorează sensibilitatea receptorilor hipotalamici și/sau hipofizari la cantităţile de cortizol din sânge

↓

nu se inhibă formarea corticoliberinei, ACTH

↓

producerea excesivă de ACTH, cortizol

II. În boala Addison (este micşorată secreţia de cortizol) → antrenează feedback "-" → creşte secreţia corticoliberinelor → creste secreţia hormonului ACTH şi B-Lipotrop → Stimulează melanocitele

↓

se intensifică melanogeneza (transformarea tirozinei în melanină)

↓

hiperpigmentarea tegumentelor

Rolul mecanismului "feed-back" în afecțiunile endocrine

Înţelegerea acestui mecanism are o mare însemnătate în patogenia afecțiunilor endocrine

Exemple

III. În guşa endemică (deficitul de iod)

↓

insuficienţă de sinteză şi eliberare de tiroxină, triiodtironină

↓

stimularea permanentă a mecanismului feedback

↓

crește sinteza tireoliberinelor, HTT

↓

Hiperplazia glandei tiroide (mărire glandei in volum)

IV. Excesul de hormoni periferici (cortizol) → antrenează feedback "-" → scade secreţiei corticoliberinelor → Scade secreţiei hormonului ACTH → Atrofia corticosuprarenalelor

Dereglările primare ale funcţiei glandelor endocrine

Procese patologice subcelulare, celulare, tisulare, etc. localizate în glanda endocrină care dereglează formarea şi secreţia hormonilor corespunzători

1. Procesele inflamatorii localizate în glandă

↓

distrug celulele endocrine

↓

hipofuncţie

Exemple

În tuberculoză, sifilis → insuficienţa cronică a corticosuprarenalelor

Infecţia meningococică → hemoragii în suprarenale → hipofuncţia glandei

Parotita virotică → orhita, atrofia testicolelor

Dereglările primare ale funcţiei glandelor endocrine

Procese patologice subcelulare, celulare, tisulare, etc. localizate în glanda endocrină care dereglează formarea şi secreţia hormonilor corespunzători

2. Tumorile glandelor endocrine

Caracterul perturbărilor endocrine depind de natura tumorii

A. tumoarea din celule secretoare

↓

hiperfuncţia glandei

B. tumoarea din celule ne secretoare

↓

comprimă sau alterează glanda

↓

Hipofuncţia glandei

↓

Atrofia glandei

Exemple

Adenom din celule acidofile a hipofizei → sinteza mărită a STH → Gigantism sau Acromegalie

Tumorile testiculare din celulele Leidig → hipersecreţie de androgeni

Dereglările primare ale funcţiei glandelor endocrine

Procese patologice subcelulare, celulare, tisulare, etc. localizate în glanda endocrină care dereglează formarea şi secreţia hormonilor corespunzători

3. Dereglări enzimatice ereditare ai fermenţilor ce participă în sinteza hormonilor sau inactivarea acestor fermenţi.

Exemplu

defectul 21- hidroxilazei şi a → bloc la formarea cortizolului, corticosteronului, aldosteronului

→ acumularea predecisorilor androgeni

→ creşte ACTH (mecanismul feedback)

→ exces de sinteză a androgenelor

Aportul zilnic de Iod poate fi de 200-500 mcg

În zone geografice cu carența severă – 10 mcg

Tiroidă captează zilnic din sânge 100 mcg

4. Deficitul substanţelor specifice pentru sinteza

Exemplu

Carenţa de Iod → Insuficiență de sinteză a hormonilor tiroidien

Formele extraglandulare de endocrinopatii

Se dereglează transportul hormonilor spre celulele țintă, interacțiunea cu receptorii specifici, metabolizarea hormonilor

1. Slăbirea sau creşterea legăturii dintre hormon şi proteina transportatoare

ceea ce va cauza modificări în fracţia liberă (activă) şi efectele sale asupra "celulelor ţintă"

2. Dereglările recepţionării hormonilor cu "celulele ţintă", prin afecţiunea receptorilor membranari şi/sau intracelulari

3. Prezența autoanticorpilor îndreptaţi împotriva receptorilor hormonali

- Insuficienţa sau lipsa genetică a receptorilor
- Defecte în structura receptorilor
- Blocarea concurentă a receptorilor (cu autoanticorpi)
- Dereglări fizico-chimice grave ale lichidului extra- şi intracelular

A. Blocarea mecanismului de "recunoaştere" a hormonului

C. formarea auto-Ac împotriva hormonilor sau proteinei transportatoare

B. Interacțiunea auto-Ac cu centrul activ al receptorilor

Tabloul clinic de insuficienţă hormonală

Tabloul clinic de exces hormonal

Exemplu
Boala Basedow, originea autoimună, auto-Ac TSI (autoanticorp tireostimulator) şi/sau proteina LATS (stimulator tiroid cu acţiune lungă)

Exemplu
Insulinorezistenţa (diabet zaharat tip II)

Formele extraglandulare de endocrinopatii

Se dereglează transportul hormonilor spre celulele țintă, interacțiunea cu receptorii specifici, metabolizarea hormonilor

4. Dereglarea efectului permisiv al hormonilor

- Micşorarea cortizolului diminuiază acţiunea catecolaminelor
- La minori insuficienţa hormonilor tiroidieni, diminuiază acţiunea somatotropului

5. Dereglările metabolizării hormonilor

A. Insufcienţa metabolizării corticolului → efect moderat de hipercortizolism

Apar mai des în cazul leziunilor ficatului (hepatite, ciroze)

Însuficienţa metabolizării estadiolului → ginecomastie

↓

micşorarea secreţiei gonatotropinelor

↓

dereglării sexuale la bărbaţi

B. Mărirea metabolizării hormonilor

- mărirea activităţii insulinazei → creste scindarea insulinei → hipoinsulinism
- mărire activității deiodinazei → mărește transformarea tiroxinei în triiodtironină

T_3 posedă un efect mai mare de cât T_4

Dereglarea funcției adenohipofizei

Etiologia

Compresiile compartimentelor crerului
Tumorile
Traumatism cerebral
Neuroinfecțiile
Dereglări de circuit cerebral
Dereglarea licvorodinamicii
Intoxicațiile
Iradierea zonei hipotalamo-hipofizară
Procese degenerative
Interverții chirurgicale în regiunea hipotalamo-hipofizară

Dereglarea sintezei Releasing factorilor → Dereglarea sintzei hormonilor tropi

Dereglarea sintezei somatoliberinei → Dereglarea sintzei somatotropinei

Reglarea secreției HST

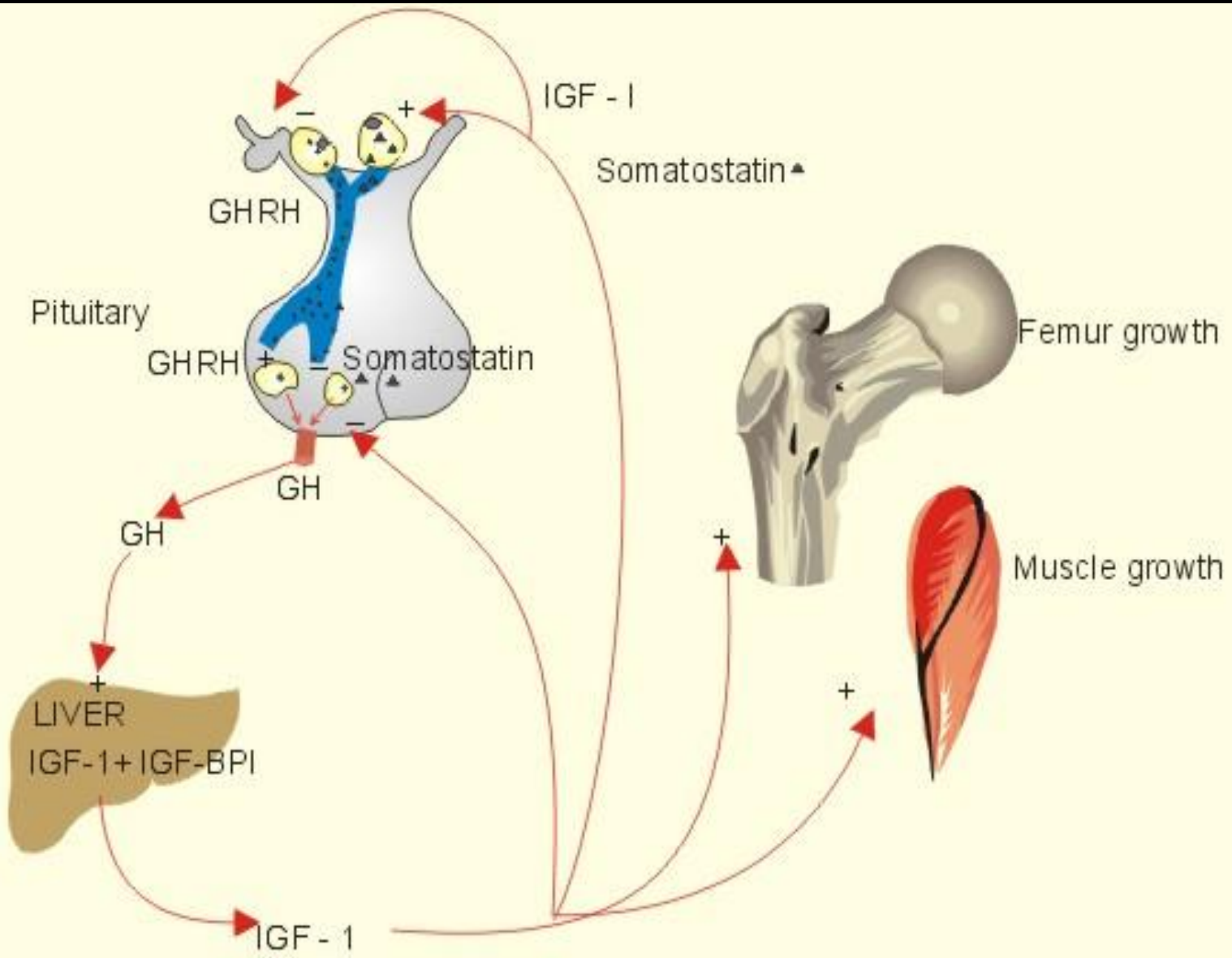


Fig. 30-1

EFECTELE BIOLOGICE ALE SOMATOTROPINEI – SOMATOMEDINEI

ACŢIUNE MORFOGENETICĂ:
PRIN INTERMEDIUL RECEPTORILOR SPECIFICI

1. OSTEOBLASTUL - ACTIVARE – OSTEOGENEZA – CREŞTEREA OASELOR
2. HOHDROBLASTUL – ACTIVARE – HONDROGENEZA
3. MIOCITELE - HIPERTROFIE
4. ORGANELE INTERNE - HIPERTROFIE, HIPERPLAZIE – SPLANHNOMEGALIE
5. CELULELE SOMATICE - MITOGENEZA – HIPERTROFIA, HIPERPLAZIA

ACŢIUNE METABOLICĂ:

1. SINTEZA ADN, ARN, PROTEINELOR
2. ACTIVEAZĂ GLICOGENOLIZA
3. ACTIVEAZĂ LIPOLIZA

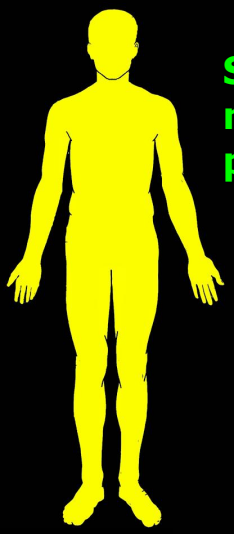
MANIFESTĂRILE HIPERSECREŢIEI SOMATOTROPINEI

1. INTENSIFICAREA MITOGENEZEI
2. SPORIREA MASEI MUŞCHILOR SCHELETICI
3. CREŞTEREA EXCESIVĂ A OASELOR ŞI CARTILAJELOR
4. SPLANHNOMEGALIA
5. GLICOGENOLIZA – HIPERGLICEMIE – TOLERANŢA SCĂZUTĂ LA GLUCOZĂ
6. LIPOLIZĂ, HIPERLIPIDEMIE

MANIFESTĂRILE HIPOSECREŢIEI SOMATOTROPINEI

1. INHIBIŢIA MITOGENEZEI
2. DIMINUAREA GLICOGENOLIZEI, HIPOGLICEMIE
3. OSTEOPENIE
4. DIMINUAREA LIPOLIZEI, OBEZITATE
5. ATROFIA MUŞCHILOR SCHELETICI
6. ATROFIA ORGANELOR INTERNE
7. DIMINUAREA SINTEZEI DE PROTEINE
8. REGENERARARE DEFICIENTĂ
9. ATROFIA ŢESUTULUI CONJUNCTIV
10. IMUNOSUPRESIE

Hiper- și hiposecreția somatotropinei



170 – 190 см

Sinteza normală de proteine

Condensarea ribozomilor în polizomi

Cantitate normală de Somatotropină (0,020-0,05 μg/l)

Statură normală

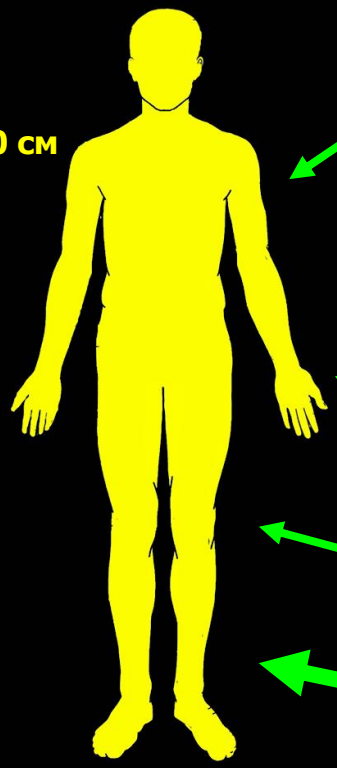
Antagonism cu insulina

Diabet zaharat

Micsorarea formării energie

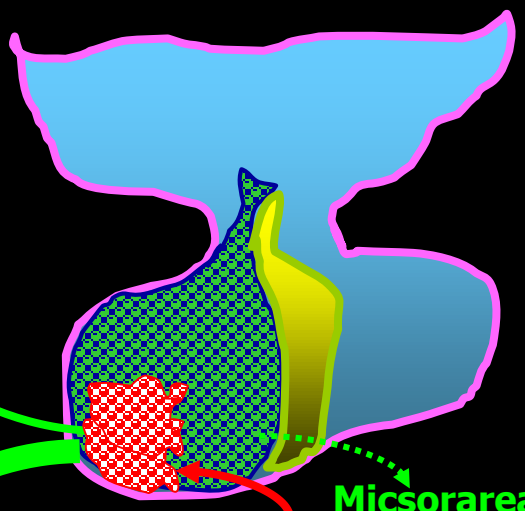
Astenie musculară

Supresie imună



> 220 см

GIGANTIZM



Adenom hipofizar

Micșorarea Sintezei somatotropinei

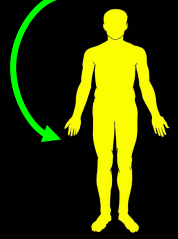
Micsorarea sintezei de proteine

NANIZM HIPOFIZAR

Mărirea sintezei de somatotropină

Intensificarea sintezei proteinelor

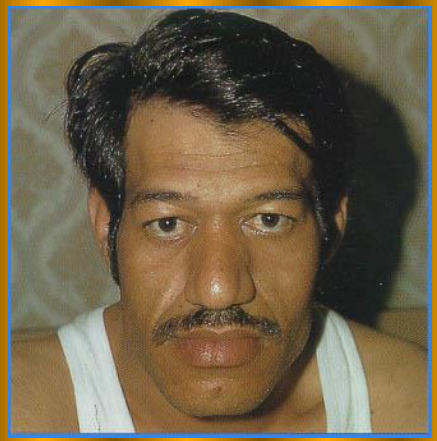
ACROMEGALIE



< 140 см

Exemple de gigantizm și nanizm hipofizar

Exemple clinice de acromegalie



1. Mână sănătoasă
2. Mână în acromegalie

FIZIOPATOLOGIA
AXEI HIPOTALAMUS – HIPOFIZĂ – SUPRARENALE

Hipotalamusul endocrin:
Corticoliberina

↓

Adenohipofiza:
Corticotropina

↓

Corticosuprarenalele:
Cortizon, dezoxicorticosteronul

↓

Sânge

Micșorarea cantității
Hormonului in sânge

Hipercorticism terțiar
În sânge:
GCS – ↑
ACTH – ↑
CRH - ↑

Hipercorticism secundar
În sânge:
GCS – ↑
ACTH – ↑
CRH - ↓

Hipercorticism primar
În sânge:
GCS – ↑
ACTH – ↓
CRH - ↓

EFECTELE BIOLOGICE ALE GLUCOCORTICOSTEROIZILOR

1. EFECTE ORGANOGENETICE POSTNATALE:

Asupra fibroblastului: – inhibiţia proliferării

- inhibiţia sintezei matricei extracelulare
- colagenoliza
- atrofia ţesutului conjunctiv
- resorbţia cicatricelor (granuloamelor infecţioase)
- regenerarea dificilă

Asupra osteoblastului – inhibiţia proliferării

- atrofia oaselor
- activarea osteoclaştilor - osteoliza, osteoporoza - dureri
- fracturi patologice (vertebrele)

Asupra condroblastului – inhibiţia proliferării

- atrofie
- condroliza – erodarea cartilagelor articulare

EFECTELE BIOLOGICE ALE GLUCOCORTICOSTEROIZILOR

1. EFECTE ORGANOGENETICE POSTNATALE:

Asupra Imunocitelor - apoptoza limfocitelor

- atrofia timusului şi ţesutului limfoid
- limfocitopenia, imunodeficit secundar

Asupra Epiteliocitele - atrofia mucoaselor TGI (ulceraţie)

- subţierea şi vulnerabilitatea pielii

EFECTELE BIOLOGICE ALE GLUCOCORTICOSTEROIZILOR

1. EFECTE ORGANOGENETICE POSTNATALE:

Cardiomiocit – 4 efecte cardiotrope positive: ino-, batmo-, crono- şi dromotrop

Miocit vascular - hipertonus,
hiperreactivitate la stimuli adrenergici - hipertensiune arterială

Miocit striat - supresia sintezei de ADN, ARN şi proteine – atrofie musculară – miastenie

Neuron – excitabilitate sporită, euforie, labilitate psihică, astenie, depresie

EFECTELE BIOLOGICE ALE GLUCOCORTICOSTEROIZILOR

1. EFECTE ORGANOGENETICE POSTNATALE:

EFECTELE METABOLICE:

1. Supresia sintezei ADN, ARN şi proteinelor în organe (cu excepţia ficatului)

2. Intensificarea proteolizei – hiperaminoacidemia - gluconeogeneza

3. Inhibiţia lipogenezei şi intensificarea lipolizei – hiperlipidemie – intensificarea oxidării acizilor graşi – cetogeneza

4. Stimularea lipogenezei în regiunile selective – „gheb de bizon”, figură de „lună plină”

5. Intensificarea gluconeogenezei

6. Diminuarea captării şi asimilării periferice a glucozei de miocite şi adipocite – hiperglicemie – intoleranţa glucozei

EFECTELE BIOLOGICE ALE GLUCOCORTICOSTEROIZILOR

1. EFECTE ORGANOGENETICE POSTNATALE:

EFECTE ANTIINFLAMATOARE:

1. inhibiţia sistemului proinflamator NF-kB – Supresia genelor citokinelor proinflamaoare
2. inhibiţia fosfolipazei A2 – diminuarea eliberării acidului arahidonic – diminuarea PG
3. efect antihistaminic – menţine permeabilitatea vaselor - efect antiedemaţios
4. înhibă emigrarea leucocitelor în focarul inflamator
5. menţine reactivitatea microvaselor la stimulii adrenergici – reduce hiperemia inflamatoare

EFECTELE BIOLOGICE ALE GLUCOCORTICOSTEROIZILOR

ÎN STRES:

Efecte cardiovasculare

1. CRESC FORŢA DE CONTRACŢIE A MIOCARDULUI
2. POTENŢEAZĂ EFECTUL ADRENERGIC ASUPRA VASELOR
3. CRESC REZISTENŢA PERIFERICĂ VASCULARĂ, MENŢIN TONUSUL VASCULAR
4. MENŢIN INTEGRITATEA ENDOTELIULUI VASCULAR

Efecte homeostatice în hemoragie – limitarea răspunsului argininvaso-presinei (AVP), reninei

Efecte imunosupresive şi antiinflamatoare

Efecte metabolice (catabolice)

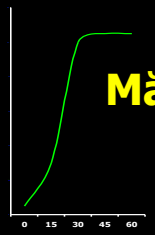
Efecte neurobiologice:

- inhibiţia comportamentului reproductiv:
  GCs (in doze mari) micșorează secreția de GnRH și LH
- ameliorarea comportamentului cognitiv

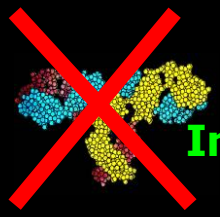
Principalele verigi patogenetice a bolii Cushing

Hiperglicemie-glucozurie-poliurie-polidipsie

Dezvoltarea diabetului zahărat

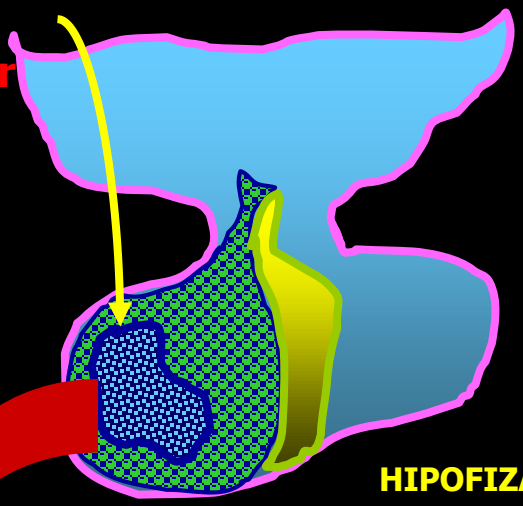


Mărirea toleranței la insulină



Imunosupresie

Adenom bazofil hipofizar



Hipersecreția ACTH

Osteoporoză cu fracturi patologice

Înhibiția formării mucusului stomacal

Boala ulceroasă

Abdomen pendulant cu strii

Atrofie musculară, obezitate – „gigant pe picioare de lut”

Înhibiția lipolizei

SUPRARENALĂ

Exces de cortizol, dezoxicorticosteron

Atrofia timusului

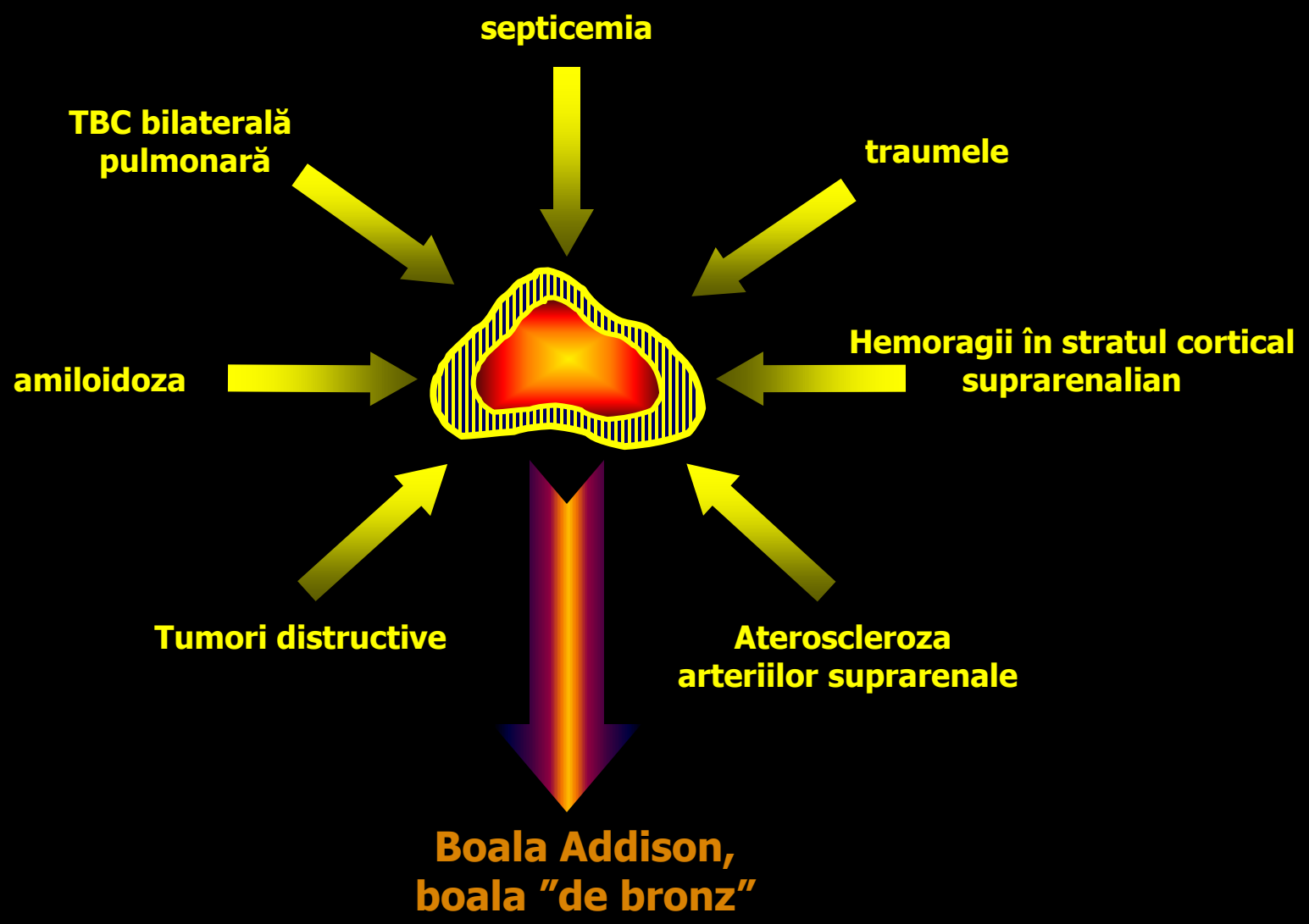
Piele subţire şi vulnerabilă cu vânătăi, Ulcere persistente pe piele

Hipertensiune arterială

Aldosteronul (retenția Na, H20)

edem

Etiologia hipocorticismului primar (Boala Addison)



Hipocorticismului primar

Lipsa CORTIZOLULUI

Diminuarea efectelor metabolice

- dimunuarea gluconeogenezei
- hipoglicemia
- astenie neuropsihică
- episoade de hipoglicemie critică cu comă hipoglicemică

Hipoinsulinemia –

1. inhibiţia proteinosintezei
2. inhibiţia glicogenogenezei
3. inhibiţia lipogenezei

Intoleranţa la stres:

1. rezistenţa diminuată la stres psihoemoţional, stres fizic (hipotermia, traume, intervenţii chirurgicale, hemoragie)
2. atac biologic şi antigenic (infecţii)

Hipocorticismului primar

Lipsa CORTIZOLULUI

Diminuarea reflexelor homeostatice cardiovacsulare:

1. hiporeactivitatea adenergică a cordului şi vaselor sanguine
   (hipotensiune arterială, hipotensiune şi tahicardie ortoststică, colaps arterial)

Reactivitate hiperergică la stimulii flogogeni:

1. disechilibrul dintre sistemul proinflamatoare (NF-kB - citokine proinflamaoare) şi sistemul antiinflamator (glucocorticosteroizii) –
2. sinteza nehomeostatică a citokinelor proinflamaoare –
   efectele citokinemiei (IL, TNF): febră,
   pierderi ponderale (caşexie)
   osteoartralgie

Reactivitate hiperergică la stimulii antigenici –

1. predispoziţie la reacţii alergice
2. predispoziţia la procese autoimune

Hiperpigmentarea pielii in boala (”de bronz”) Addison

Mecanism

Deficitul de cortizol

↓

creste secreţiei corticoliberinelor

↓

creste secreţiei (POMP) ACTH, MSH, B-Lipotrop

↓

Stimulează melanocitele tegumentelor,
(se intensifică melanogeneza: transformarea tirozinei în melanină)

↓

hiperpigmentarea tegumentelor

Hipocorticismului primar

LIPSA MINERALOCORTICOIZILOR:

Micsorarea reabsorbției **Na** → Natriurie → hiponatriemia → deshidratare → hipoosmolaritatea plasmei → hipovolemia → hipotensiune arterială → hipersecreţia reninei

Inhibiţia secreţiei renale a K → hiperkaliemia → depolarizarea membranei celulelor excitabile → efecte cardiace → **stop cardiac**

Inhibiţia secreţiei renale a H → **Acidoză**

FIZIOPATOLOGIA SISTEMULUI ENDOCRIN

Partea II

Catedra Fiziopatologie și fiziopatologie clinică

Conferențiar universitar, C. Hangan

FIZIOPATOLOGIA
AXEI HIPOTALAMUS – HIPOFIZĂ – TIROIDĂ

Hipotalamusul endocrin:
Titeoliberina

↓

Adenohipofiza:
Hormonul tireotrop

↓

Glanda Tiroidă:
Tiroxina, Triiodtironina

↓

Sânge

Micșorarea cantității
Hormonului in sânge

Hipertiroidismul terțiar
În sânge:
T3, T4 – ↑
TTH – ↑
TRH - ↑

Hipertiroidismul secundar
În sânge:
T3, T4 – ↑
TTH – ↑
TRH - ↓

Hipertiroidismul primar
În sânge:
T3, T4 – ↑
TTH – ↓
TRH - ↓

Hipertiroidismul

Etiologia

Gena se transmite pe cale recesivă, cu cromozomul X

Exces de TRH, TTH

Factor ereditar

Traume psihice

Modificarea statutului hormonal

Autoanticorpi Impotriva receptorului TTH

Hiperfuncția Glandei tiroide

Adenom Hormonal secretor

Mai des în perioada pubertara la fete

Consumul cantităților mari de Iod,

Infecțiile cronice

Encefalitele

Mecanismul general al secreţiei hormonilor tiroidieni

Hormonul tireotrop (TTH) → **Proliferarea foliculilor tiroidieni**

captarea iodului din sânge

↓

activarea iodperoxidazei

↓

deionizarea iodului I- în I_2

↓

sinteza tireoglobulinei

↓

iodinarea tireoglobulinei

↓

proteoliza tireoglobulinei – clivarea diiod- şi monoiodtirozinei

↓

sinteza şi secreţia T3 şi T4

MECANISMELE PATOGENETICE ALE HIPERTIROIDISMULUI

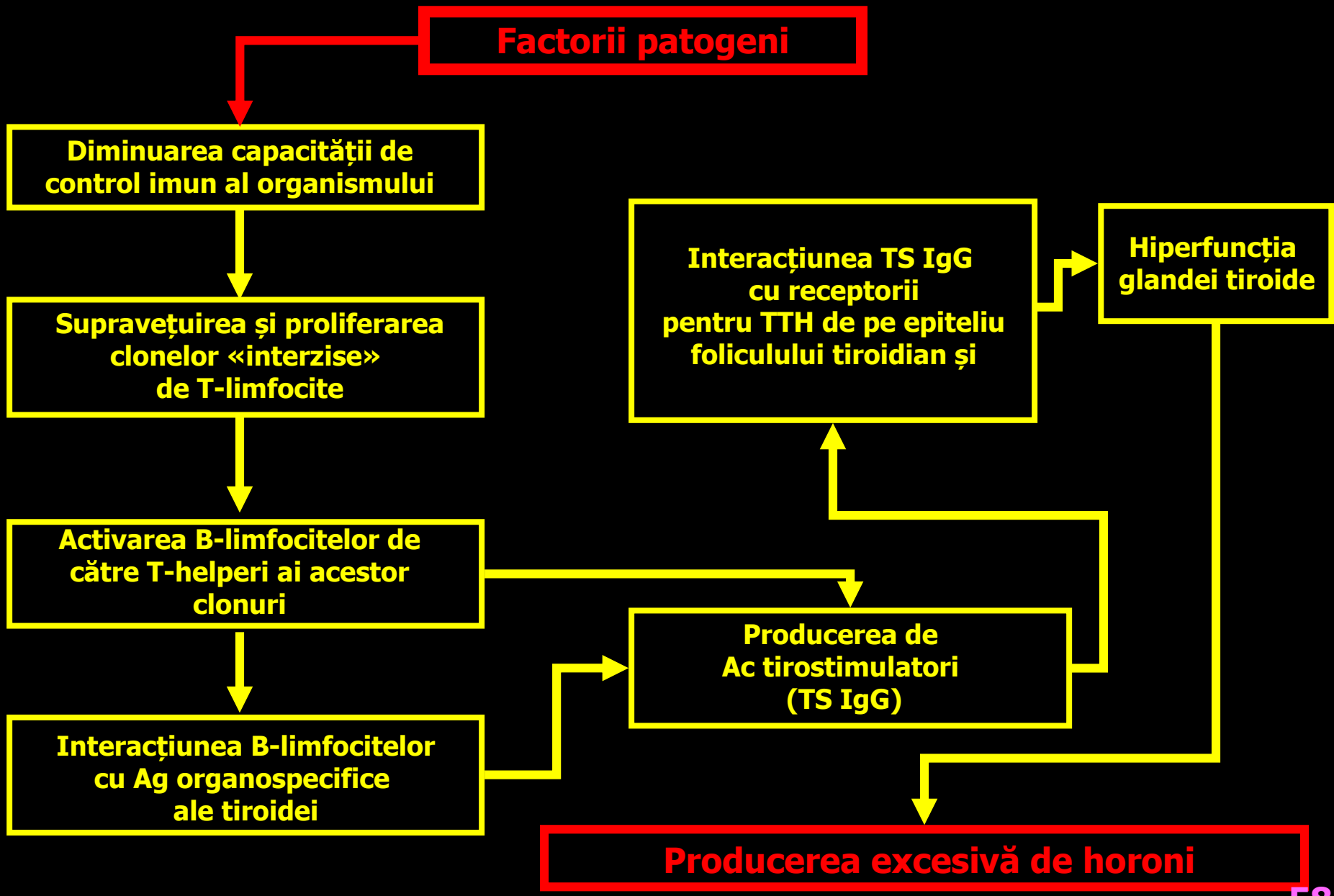
efecte organogenetice antenatale:
maturaţia neuronilor; maturaţia organelor somatice:

efecte metabolice: glicogenoliza – hiperglicemia;
lipoliza – hiperlipidemia;
stimularea utilizării colesterolului
proteoliza – atrofia muşchilor scheletului;
inaniţie (subponderabilitate);
intensificarea proceelor oxidative:
sporirea consumului de oxigen;
creşterea termogenezei (subfebrilitate),
intoleranţa temperaturilor înalte;

efecte funcţionale: labilitatea şi accelerarea proceselor psihoemoţionale,
stimularea sistemului simpatoadrenal:
hiperfuncţia cordului, tahicardia;
hipertensiune arterială;

efecte oftalmice: exoftalm, midriaz, hiperlacrimaţia

Patogenia bolii Basedow



Manifestările bolii Basedow

- Gușă difuză
- Exoftalm
- Tahicardie, Fibrilații, Insuficiență CV
- Mărirea Temperaturii corpului
- Diaree
- Slabire rapidă cu apetit păstrat
- Hiperglicemie, Hiperlipidemie, Hiperazotemie, Hipercetonemie
- Tremor
- Hipertensiune arterială
- Miastenie
- Iritabilitate, comportament instabil

«Triada clasică» de simptoame: guș a difuză, exoftalm, tahicardie

Exoftalmia și simptomele oculare

Exoftalmia – se datorează leziunii inflamatorii aseptice a mușchilor retrobulbari (infiltrație cu limfocite, fibroblești, mastocte)
– mușchii se edemațiază, hipertrofiază și fibrozează
– comprimă conținutul cavității orbitale
– dereglează drenajul venos – congestie vasculară
– edem orbital, care împinge în afară globul ocular
- apare lobul cornean de jos și de sus (cresterea volumului țesutului orbital cu 4 ml produce o protruzie de + 6 mm)

În hipertireoză se întâlnesc în jur de 30 de simptoame "oftalmice"

Printre care:

Simptomul Moebius micșorarea convergenței ochilor la privirea obiectului care se apropie spre față. În cazuri grave apre divergența oculară. (Se explică prin dereglarea reglării vegetative a mușchilor oculomotori în hiprtireoză).

Simptomul Grefe rămânerea în urmă a mișcării pleoapei superioare de la iris la fixarea privirii asupra obiectului ce se miscă lent în jos (între pleoapa superioara și iris rămâne o fîșie a sclerei – limb cornean). Se explică prin dereglarea tonusului mușchiului ridicător a pleoapei superioare.

Simptomul Stellwag – clipire rară. Se explică prin micșorarea sensibilității corneei la uscare (În normă omul clipește de 6 – 8 ori pe minut, în hipertireoză – cu mult mai rar).

Simptomul Dalrymple – fisura palbebrală larg deschisă. Se explică prin pareza mușchiului circular orbicular.

Hipotireoidismul

(LA ADULȚI)

Etiologie

1. Tiroidectomiei
2. Medicamente ce inhibă funcţia sau proliferarea tiroidei
3. Îngerarea iodului radioactiv
4. Tiroidita autoimună
5. Senescenţa cu scleroza tiroidiană
6. Dereglarea congenitală a hormonogenezei
7. Utilizarea antitiroidienelor
8. Afecţiuni hipofizare cu deficienţa de TSH
9. Afecţiuni suprahipofizare cu deficienţa de TRH
10. Denutriţie
11. Prezenţa anticorpilor antihormonali.

HIPOTIREOZA

PRIMARĂ
(afecțiunile glandei tiroide)

SECUNDARĂ
(afecțiunile adenohipofizei)

TERȚIARĂ
(afecțiunile hipotalamusului)

- GUȘA ENDEMICĂ
- GUȘA SPORADICĂ
- MIXEDEMUL (la adulți)
- CRETINISM TIROIDIAN

Aportul zilnic de Iod poate fi de 200-500 mcg

În zone geografice cu carența severă – 10 mcg

Tiroidă captează zilnic din sânge 100 mcg

Defecte enzimatice (genetice sau achiziționate) tiroidiene

Hipotiroidismul primar

Lipsa T4 şi T3

- **lipsa efectelor organogenetice antenatale:**
- imaturaţia neuronilor - cretinism;
- imaturaţia organelor somatice - subdezvotare fizică

lipsa efectelor metabolice:

- scăderea metabolismului bazal, proceselor oxidative
- hipoglicemia;
- hipercolesterolemia - ateromatoza
- obezitate
- edeme mucilaginoase
- hipercetonemie
- diminuarea anabolismului/predominarea catabolismului proteic
- **inhibiţia proceselor oxidative:**
- diminuarea consumului de oxigen
- scăderea termogenezei (hipotermia)
- intoleranţa temperaturilor joase
- **lipsa efectelor funcţionale:**
- inhibiţia şi latenţa proceselor psiho-emoţionale,
- inhibiţia sistemului simpatoadrenal:
- bradicardia
- hipotensiune arterială

Patogenia gușei de origine endemică sau sporadică

GUȘA ENDEMICĂ

DEFICITUL DE IOD ÎN APĂ

GUȘA SPORADICĂ

FERMENTOPATII EREDITARE

Micșorarea sintezei hormonilor tiroidieni

↓

Compensator, prin feed-back
mărirea sintezei de TTH

↓

HIPERPLAZIA GLANDEI TIROIDE

↓

GUȘA (mărirea în volum a glandei)

Locuitorii Africii care suferă de gușa endemică

Hipotireoidismul

MANIFESTĂRI

Manifestări cardio-vasculare bradicardia, zgomote cardiace surde, cianoza buzelor, pericardită, megalocardie, dereglarea repolarizării miocitelor, aterome coronariene.

Manifestările respiratorii - dispnea, hipoventilaţia alveolară, pleurezia.

Manifestările neuro-psihice - se manifestă prin astenie intelectuală, reacţii întârziate, pierderea memoriei, somnolenţă, mişcări lente, sedentarism, indiferenţă, pasivitate, depresie, psihoze halucinatorii, diminuarea sexualităţii, parestezii, coma mixedematoasă cu hipotermie.

Manifestările musculare - crampe musculare, miopatie hipertrofică (mioedem),

Madifestările SGI - constipaţii, balonare abdominală, ileus paralitic, ascită, menoragie,

Manifestările endocrine - hiperprolactinemie şi galactoree, extinderea şeei turceşti din cauza hiperplaziei celulelor tireotrope.

Aspectul feței în mixedem

Manifestările cutanate –

- infiltraţie cutano-mucoasă,
- mixedem,
- anasarca,
- piele uscată,
- rece mai ales în regiunea
- extremităţilor,
- edem dur cu degete reci,
- figură umflată,
- edemaţioasă,
- rotungită
- buze violete cu pielea galbenă,
- macroglosie,
- unghii fărămicioase,
- păr rar, alopeţie,
- depilaţie axilară şi pubiană

INSULINA
(generalități)

PANCREASUL ENDOCRIN: celulele A – glucagon
- celulele B – insulina
- celulele D – somatostatina pancreatică
- celulele F - polipeptida pancreatică

STIMULII SECREŢIEI INSULINEI: glucoza, fructoza
- aminoacizii (leucina, arginina)
- agoniştii β-adrenoreceptorilor
- hormoni intestinali (gastrina, Secretina, VIP)
- n. vag

MECANISMELE MENŢINERII HOMEOSTAZIEI GLICEMICE ÎN SÂNGE:
- - Consumul bazal de glucoză – 2 mg/kg/min – cca – 120 mg/kg/oră – cca 100g /12 ore)
- - aportul alimentar al glucidelor – asigură organismul cu glucoză ap. 3 ore
- - glicogenoliza - glucagonul - asigură organismul cu glucoză ap. 6-12 ore (75% în repausul de noapte)
- - gluconeogeneza – cortizolul - în perioadele de post şi inaniţie
- catecolamine
- somatotropina
- glucagonul

ROLUL INSULINEI ÎN METABOLISMUL GLUCIDIC

1. INCORPORAREA GLUCOZEI ÎN CELULELE - CONSUMATOARE:

- **ACTIVAREA TRANSPORTORILOR MEMBRANARI AI GLUCOZEI:**

GluT 1 – eritrocite
GluT 2 - ficat, cel. Langerhans
GluT 3 - creier
GluT 5 - enterocitele

→ **insulinindependente**

GluT 4 – miocitele striate
adipocitele

→ **insulindependente**

2. UTILIZAREA INTRACELULARĂ A GLUCOZEI:

HEXOKINAZA HEPATICĂ – Insulindependentă
GLUCOKINAZA NEURONALĂ – Insulinindependentă

3. METABOLISMUL GLUCIDIC

ACTIVEAZĂ	INHIBĂ
GLICOGENOGENEZA;	GLICOGENOLIZA
GLUCONEOGENEZA	
LIPOGENEZA;	LIPOLIZA
PROTEOSINTEZA;	PROTEOLIZA
	CETOGENEZA

LIPSA INSULINEI

HIPERACTIVITATEA GLUCAGONULUI

ACTIVAREA GLICOGENOLIZEI ÎN FICAT

ACTIVAREA LIPOLIZEI ÎN ADIPOCITE

HIPERLIPIDEMIA DE TRANSPORT - AGN

HIPERGLICEMIA

GLUCONEOGENEZA

GLICEROLUL

OXIDAREA AGN – SURPLUSUL DE AcetilCoA

HIPERCETONEMIA:
ACETONA
ACIDUL ACETILACETIC
ACIDUL β- HIDROXIBUTIRIC

CETOGENEZA

CETONURIA
EXHALAREA ACETONEI
ACIDOZA METABOLICĂ COMPENSATĂ

DECOMPENSATĂ: SCĂDEREA pH sângelui sub 7,36
EPUIZAREA BICARBONAŢLOR PLASMEI
HIPERKALIEMIA
RESPIRAŢIE KUSSMAAUL
COMA DIABETICĂ CETOACIDOTICĂ

LIPSA INSULINEI

LIPSA GLICOGENULUI

↓

HIPERSECREŢIA GLUCOCORTICOSTEROIZILOR (CORTIZOLUL)

↓

PROTEOLIZA

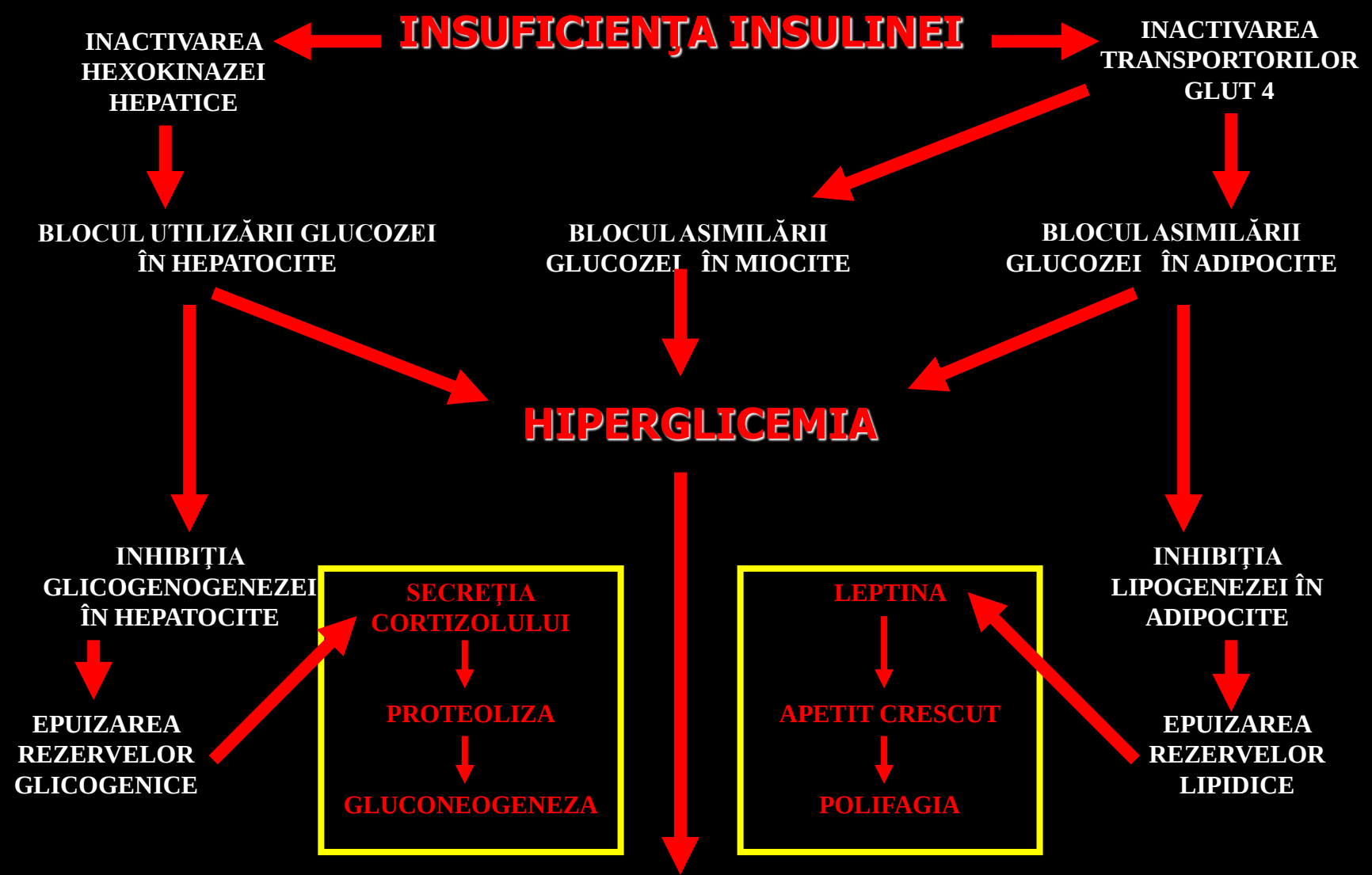
→ ECHILIBRU NEGATIV DE AZOT

→ HIPERAMINOACIDEMIA → GLUCONEOGENEZA → HIPERGLICEMIE

→ ATROFIA ORGANELOR:
MUŞCHILOR
ŢESUTUL LIMFOID

PATOGENIA MANIFESTĂRILOR DIABETULUI ZAHARAT TIP I:

INSUFICIENŢA INSULINEI
HIPERSECEŢIA GLUCAGONULUI
HIPERSECREŢIA CORTIZOLULUI



HIPERGLICEMIA

1. HIPEROSMOLARITATEA PLASMEI SANGUINE – EXICOZA CELULARĂ
2. GLUCOZURIA
   DIUREZA OSMOTICĂ
   POLIURIA
   DESHIDRATARE
   HIPOVOLEMIE
   RENINA -ANGIOTENZINA- ALDOSTERON
   HIPERNATRIEMIE
   SETEA
   POLIDIPSIA
3. GLICOZILAREA HEMOGLOBINEI
4. GLICOZILAREA STRUCTURILOR GLOMERULULUI RENAL – NEFROPATIA DIABETICĂ:
   MICROANGIOPATIA;
   GLOMERULOSCLEROZA;
   DEGENERESCENŢA TUBILOR RENALI;
   INSUFICIENŢĂ RENALĂ
5. NEUROPATIA DIABETICĂ PERIFERICĂ (DEMIELINIZARE)
6. RETINOPATIA DIABETICĂ
7. ATEROGENEZA - MACROANGIOPATIA

HIPERGLICEMIA

GLICOZILAREA APOPROTEINELOR VLDL, LDL

GLICOZILAREA RECEPTORILOR APOPROTEICI

HIPERCOLESTEROLEMIA

ATEROGENEZA

MACROANGIOPATIA:

- ISCHEMIA MIOCARDULUI
- ISCEMIA RINICHIULUI
- ISHEMA MEMBRELOR („piciorul diabetic”)
- ISCHEMIA CORPILOR CAVERNOȘI

NEUROPATIA DIABETICĂ

IPOTEZA METABOLICĂ – mioinozitol scăzut şi sorbitol crescut – scade activitatea Na+/K+ – ATP-azei

IPOTEZA AXONALĂ – degenerescenţa axonilor

IPOTEZA VASCULARĂ - angiopatiile

NEUROPATIA DIABETICĂ CARDIOVASCULARĂ:

- HIPOTENSIUNE ORTOSTATICĂ
- ISCHEMIA ŞI INFARCTUL MIOCARDIC INDOLOR
- TAHICARDIA SINUSALĂ RIGIDĂ ÎN REPAUS
- MOARTE SUBITĂ

NEUROPATIA DIABETICĂ A TRACTULUI DIGESTIV

- DISFUNCŢIA ESOFAGULUI
- PAREZA GASTRICĂ
- DIAREEA DIABETICĂ
- DISCHINEZIA VEZICULEI BILIARE

NEUROPATIA DIABETICĂ UROGENITALĂ:

- LIPSA ERECŢIEI
- EJACULARE RETROGRADĂ
- ATONIA VEZICEI URINARE

INSULINOREZISTENȚA

disfuncţia beta-celulelor pancreatice şi rezistenţa la insulină a ţesuturilor ţintă periferice: muşchi scheletici, ficat, ţesut adipos

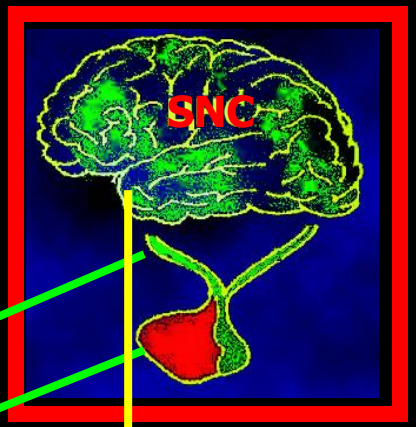
I. Inhibiția captării glucozei

II. Scade efectul antilipolitic al insulinei

III. Nu se inhibă producția endogenă de glucoză

Patogenia diabetului insulinoindependent (tip II)

predispunere ereditară (fara afectarea sistemului HLA)



Dereglarea secreției enkefalinelor, endorfinelor, prostaglandinelor, hormonilor GI, recepției α - и β - adrenergice

Dereglarea Reglării apetitului (leptina, colecis-tokinina)

abuz alimentar

hiperinsulinemia

Secreția defectuasă a insulinei

obezitate

Micșorarea numărului receptorilor insulinici (mutația genei-receptorului)

Insulinorezistența

Insuficiență insulinică relativă

Hiperfuncția β - celulelor cu epuizarea lor ulterioară

Insuficiența insulinică absolută