



# PATOLOŠKA FIZIOLOGIJA ENDOKRINOLOG SISTEMA

---

Prof.dr Aleksandar Lj. ĐUKIĆ

Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu  
Centar za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma  
Interna klinika, KC Kragujevac





# OSNOVI FUNKCIONISANJA ENDOKRINOLOGIJSKEGA SISTEMA. OSNOVI DELOVANJA HORMONA

---





# Definicija

---

Endokrini sistem je kompleksni sistem koji održava stabilnom unutrašnju sredinu uprkos potencijalnim poremećajima koji dolaze bilo iz spoljene sredine, bilo iz unutrašnjosti organizma.





# Uloga endokrinog sistema

---

- RAST
- ODRŽAVANJE HOMEOSTAZE
  - Tiroidni hormoni: kontrolišu 25% bazalnog metabolizma u većini tkiva
  - Kortizol: direktni efekti na metabolizam i permisivna uloga za druge hormone
  - PTH: regulacija metabolizma kalcijuma i fosfata
  - Vazopresin: regulacija osmolarnosti
  - Mineralokortikoidi: kontrola vaskularnog volumena i serumskih elektrolita
  - Insulin: održavanje euglikemije
- REPRODUKCIJA
- CIRKARDIJALNI RITMOVI



# NERVNI I ENDOKRINI SISTEMI

---



- Deluju zajedno da bi omogućili koordinisano funkcionisanje svih organskih sistema u telu
- Nervni sistem
  - Nervni impulsi/ Neurotransmiteri
  - Brži odgovor, kraći efekti, deluje na specifična ciljna tkiva
- Endokrini sistem
  - Hormon – medijatorna molekula oslobođena u jednom delu tela, ali koja reguliše aktivnost ćelija u drugim delovima tela
  - Sporiji odgovor, efekti traju dugo, ostvaruje širi uticaj na tkiva



# Interakcija sa imunskim sistemom

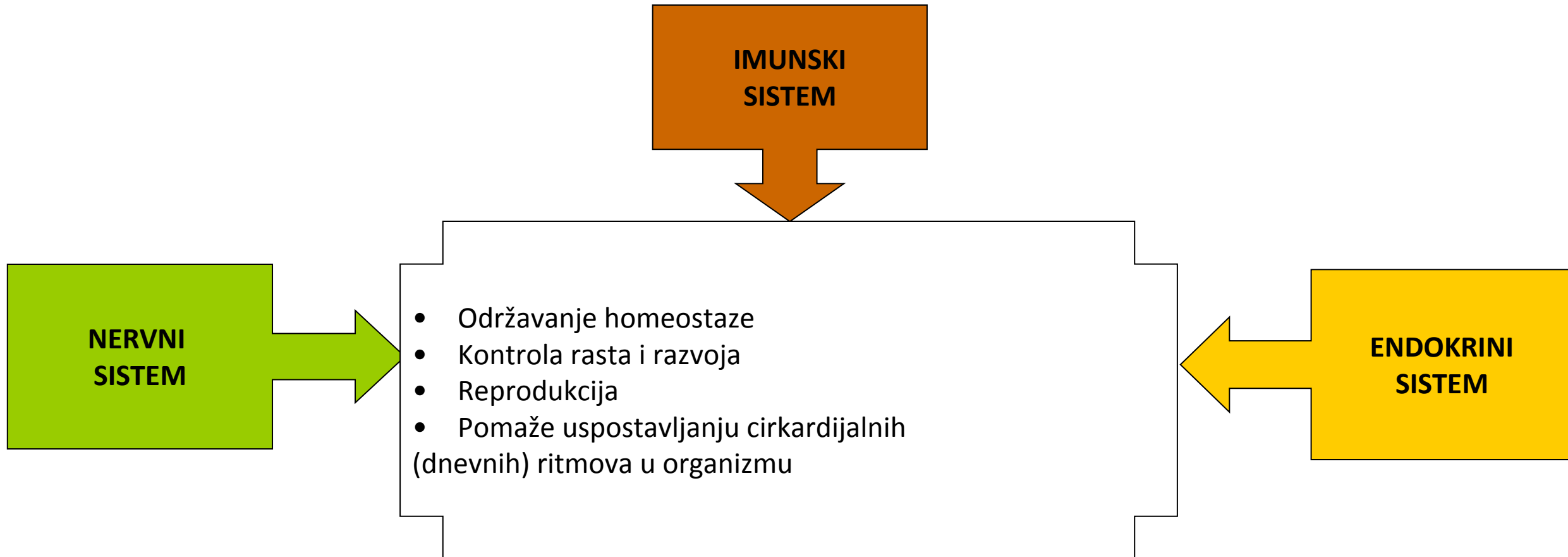
---



- Neke endokrinopatije su uzrokovane automunskim mehanizmima (Thyreoiditis chr. Hashimoto, M.Graves ili Diabetes mellitus tip 1).
- Sa druge strane, neki hormoni (kakvi su glikokortikoidi) smanjuju imunski i inflamatorni odgovor organizma.
- Pokazano je da i izvesne supstance koje oslobađaju limfociti utiču na nivo ACTH.
  - Aktivirani limfociti i makrofagi su u stanju preko povećane sinteze CRH da povećaju koncentracije pro-opiomelanokortina, odnosno ACTH i beta-endorfina.
  - IL-1 iz makrofaga je u stanju da poveća nivo CRH, a time u krajnjoj liniji i nivo glikokortikoida.



# NERVI, ENDOKRINI I IMUNSKI SISTEMI



# ENDOKRINE ŽLEZDE

---



- Dva tipa žlezda u organizmu
  - Egzokrine – imaju kanaliće (duktuse)
  - Endokrine – nemaju kanaliće (duktuse)
    - Sekretuju produkte u intersticijsku tečnost, zatim difunduju u krv
- Endokrine žlezde uključuju
  - Isključivo endokrini organi: Hipofizu, tiroidnu, paratiroidnu, adrenalnu i pinealne žlezde
  - Nisu isključivo endokrini organi: Hipotalamus, timus, pankreas, ovarijumi, testisi, bubrezi, želudac, jetra, tanko crevo, koža, srce, masno tkivo i placenta





# Hormoni

---



Hormoni su supstance koje mogu da dovedu do ispoljavanja fizioloških efekata na drugim ćelijama. Prema strukturi mogu se podeliti na:

- Proteini
  - Mali neuropeptidi (GnRH, TRH, somatostatin, vazopresin)
  - Veliki proteini (LH, PTH, TSH, insulin, ACTH)
- Amini i aminokiseline (tiroidni hormoni i kateholamini)
- Steroidi (glikokortikoidi, seksualni steroidi i mineralokortikoidi)
- Derivati vitamina: Vitamin D (steroid) i Vitamin A (retinoid)



# FUNKCIJE HORMONA

---



## 1. Pomažu u regulaciji

- Hemijskog sastava i volumena unutrašnje sredine (sastav i volumen telesnih tečnosti)
- metabolizam i energetski balans (25% BM regulišu tireoidni hormoni)
- Kontrakcija glatkih mišićnih ćelija i kardiomiocita
- Sekrecija žlezda
- Neke aktivnosti imunskog sistema

## 2. Kontrola rasta i razvoja

## 3. Reguliše rad reproduktivnog trakta

## 4. Pomaže uspostavljanju bioloških ritmova u organizmu: cirkardijalnih (dnevni), mesečnih i godišnjih



# AKTIVNOST HORMONA

---



- Hormoni utiču samo na specifična tkiva koja imaju specifične receptore za pojedine hormone
- Receptori se neprekidno sintetišu i neprekidno razgrađuju
  - Down-regulation (“regulacija na dole”)– manja senzitivnost organa na hormon
  - Up-regulation (“regulacija na gore”)– veća senzitivnost organa



# PODELA HORMONA U ODNOSU NA HEMIJSKI SAST

---



- Lipo-solubilni – koriste transportne proteine
  - Steroidi
  - Tiroidni hormoni
  - Vitamin D, retinoidi, Azotni monoksid (NO)
- Hidro-solubilni – cirkulišu u “slobodnoj” formi
  - Amini
  - Peptidi/proteini
  - Eikosanoidi: arahidonska kiselina
    - Prostaglandini
    - Leukotrieni



# Sekrecija hormona

---



Postoje dva osnovna tipa sekrecije hormona:

- 1. Vezikularni tip** podrazumeva oslobađanje hormona van ćelije nakon pristizanja stimulusa spolja (i sledstvenog porasta intracelularnog kalcijuma). Na ovaj način se sekretuju peptidni i proteinski hormoni koji su deponovani u vezikulama unutar ćelija.
- 2. Nevezikularni tip** sekrecije hormona podrazumeva oslobađanje hormona van ćelija onom brzinom kojom se oni i sintetišu. Na ovaj način se sekretuju steroidni hormoni. Zbog toga ne postoji depo ili rezerva ovih hormona unutar endokrinih ćelija.

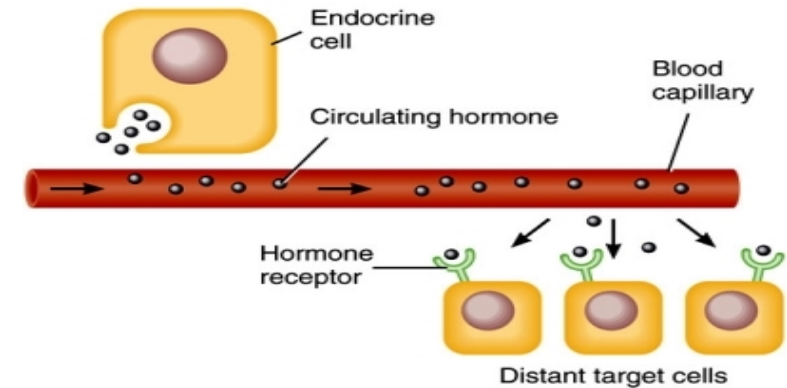


# PRENOŠENJE SIGNALA

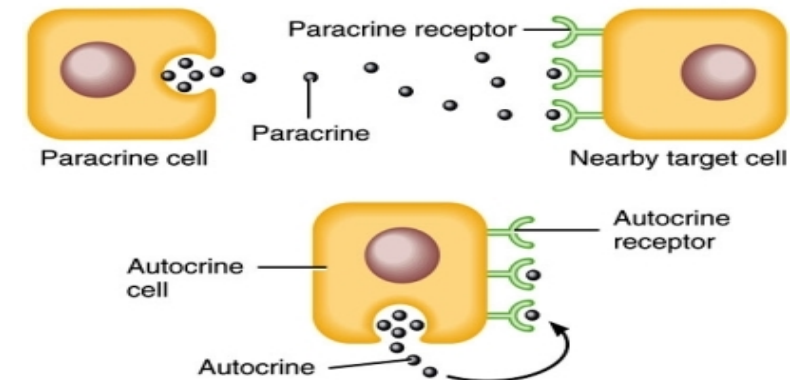
## CIRKULIŠUĆI I LOKALNI HORMONI



- Tipovi dejstva hormona
  - **Endokrino** (cirkulišući) –sekrecija hormona u krvotok i njihovo prenošenje putem krvi do ciljnih ćelija.
  - Lokalni hormoni – deluju lokalno
    - **Parakrino** – deluju na susedne ćelije
    - **Autokrino** – deluju na same ćelije koje su ih sintetisale
    - **Neurokrino** - podrazumeva produkciju hormona u nervnom tkivu. Primer za ovaj tip dejstva je ADH (sintetiše se u hipotalamusu, transportuje i deponuje u neurohipofizi, odakle se i oslobađa nakon adekvatnih stimulusa).



(a) Circulating hormones



(b) Local hormones (paracrine and autocrine)

Figure 18.02 Tortora - PAP 12/e  
Copyright © John Wiley and Sons, Inc. All rights reserved.



# TRANSPORT HORMONA U KRVU

---



- Hidro-solubilni hormoni cirkulišu “rastvoreni” u plazmi kao “slobodni” oblik (“free”)
- Lipo-solubilni hormoni zahtevaju postojanje **transportnih proteina**
  - Sintetišu se u jetri
  - Imaju 3 funkcije
    - Omogućavaju rastvorljivost u vodi
    - Usporavaju filtraciju u bubrezima
    - Predstavlja “rezervu” hormona u telu
  - **Slobodna frakcija** (0.01-10%) omogućava biološku aktivnost hormona



# PROTEINI KOJI VEZUJU HORMONE

---

Veliki broj hormona unutar cirkulacije nalazi se u dva oblika:

- frakcija hormona vezanog za proteine (najveći procenat, npr. 99,96% T4 je vezan za svoj nosač u plazmi)
- frakcija hormona nevezanog za proteine, drugačije se naziva nevezana ili slobodna (eng. free)

**Biološki aktivna** je jedino slobodna frakcija (može slobodno da se kraće van vaskularnog sistema). Postoji ravnoteža između vezane i nevezane frakcije hormona, tako da vezana frakcija može poslužiti kao svojevrsan »rezervoar« hormona.





# Mehanizmi dejstva hormona

---

Postoje dva osnovna mehanizma dejstva hormona:

- preko specifičnih receptora koji se nalaze na površini ćelijske membrane
- preko intracelularnih receptora

# MEHANIZAM DEJSTVA HORMONA

---



- Biološki odgovor zavisi i od hormona i od ciljnog tkiva
  - Različite ciljne ćelije različito odgovaraju na dejstvo istog hormona
  - Npr. insulin stimuliše sintezu glikogena u hepatocitima, a u adipocitima dovodi do sinteze triglicerida
  - Drugi efekti hormona, pored produkcije novih molekula, su:
    - Promena permeabilnosti ćelijske membrane
    - Stimulisanje transportnih aktivnosti u i van ćelije
    - Promena brzine specifičnih metaboličkih reakcija
    - Kontrakcija glatkih mišićnih ćelija i/ili kardiomicita

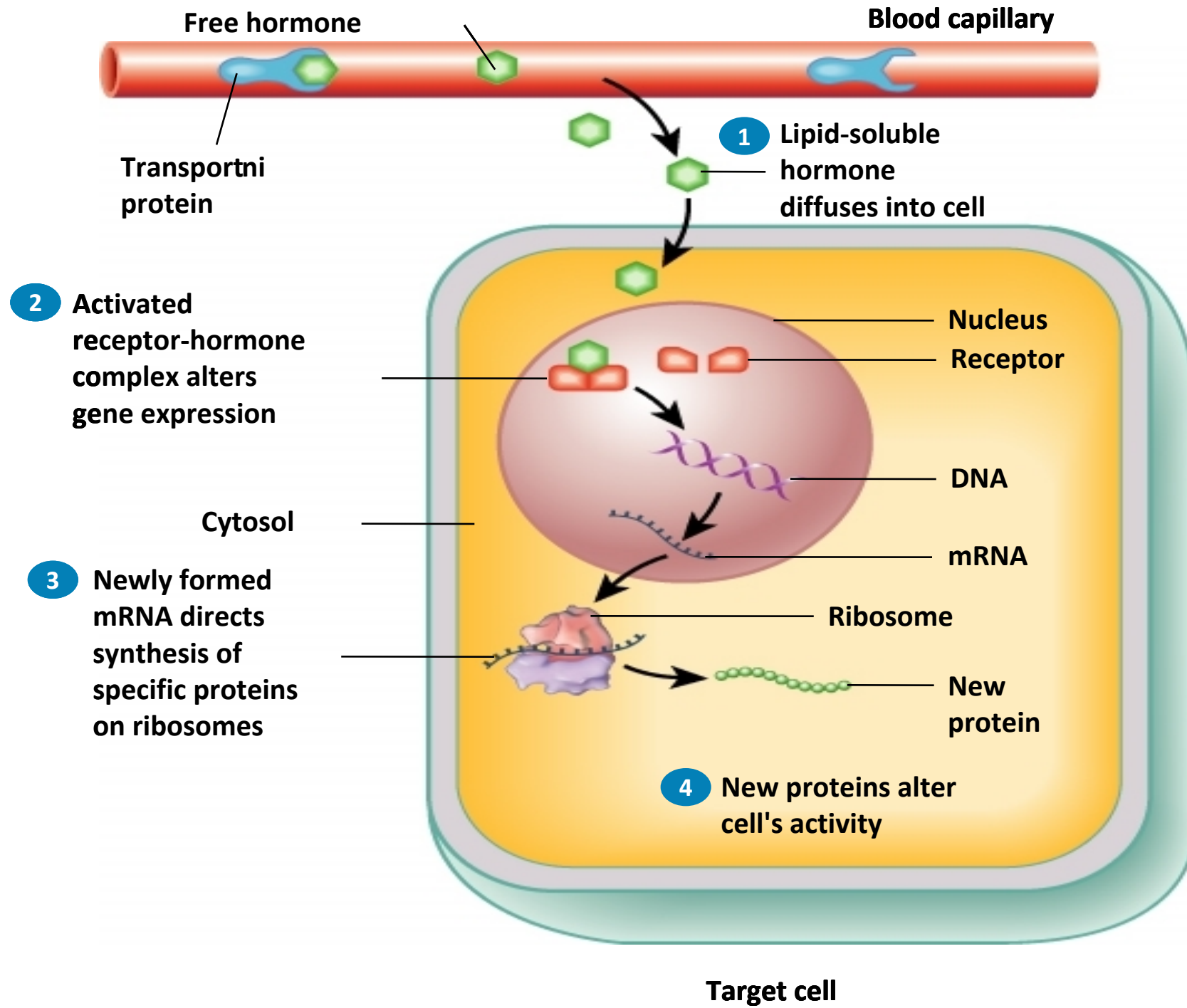
# MEHANIZAM DEJSTVA HORMONA

---



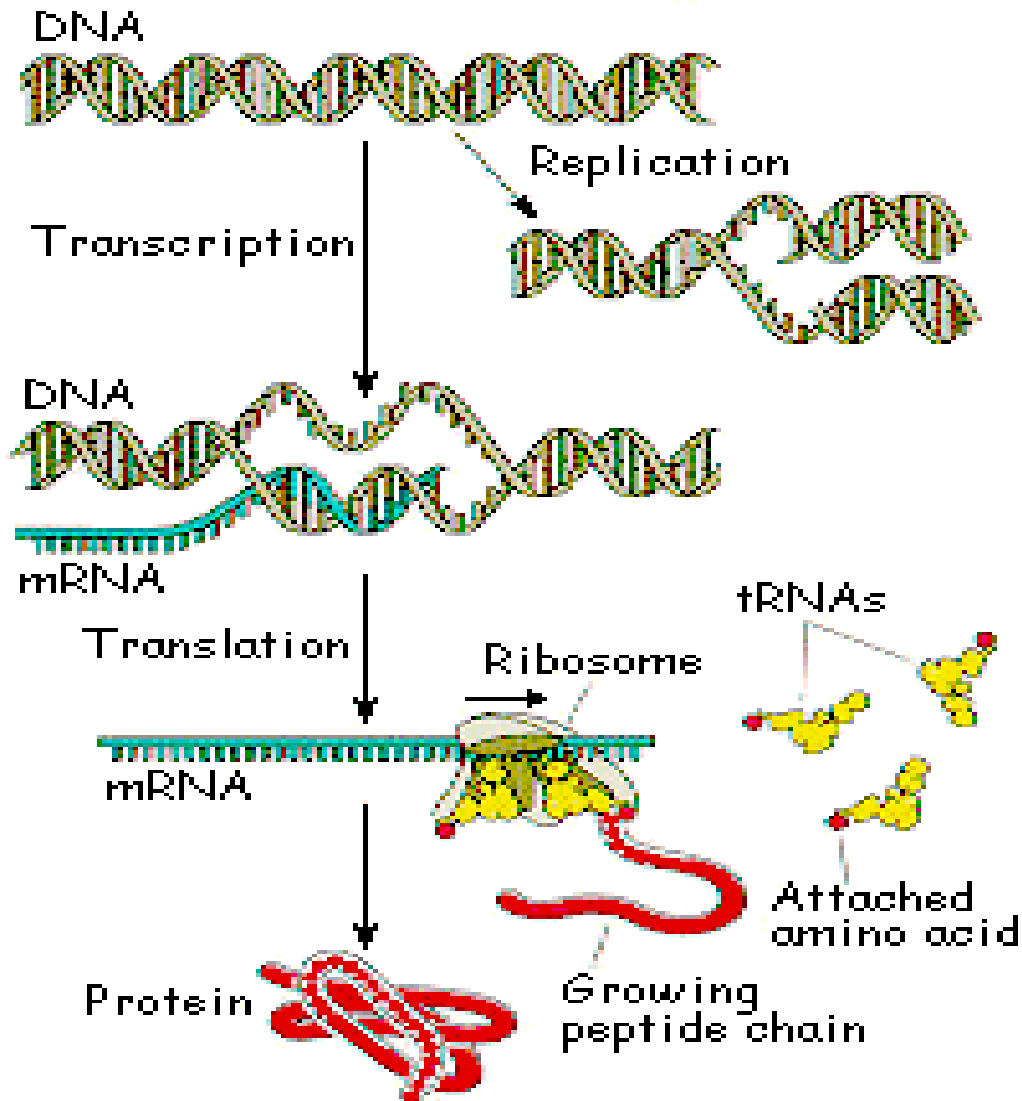
- Lipo-solubilni hormoni se vezuju za receptore unutar ciljnih ćelija
- Hidro-solubilni hormoni se vezuju za receptore koji se nalaze u plazma membrani ciljnih ćelija
  - Aktiviraju sistem sekundarnih glasnika
  - Amplifikuju originalni mali signal
- Mogućnost odgovora ciljne ćelije zavisi od
  - Koncentracije hormona
  - Količine receptora na ciljnim ćelijama
  - Uticaja koje ostvaruju drugi hormoni
    - Permisivni, sinergički i antagonistički efekti

Intraćelijski receptori  
(citoplazmatski ili jedarni)  
- regulacija gena -



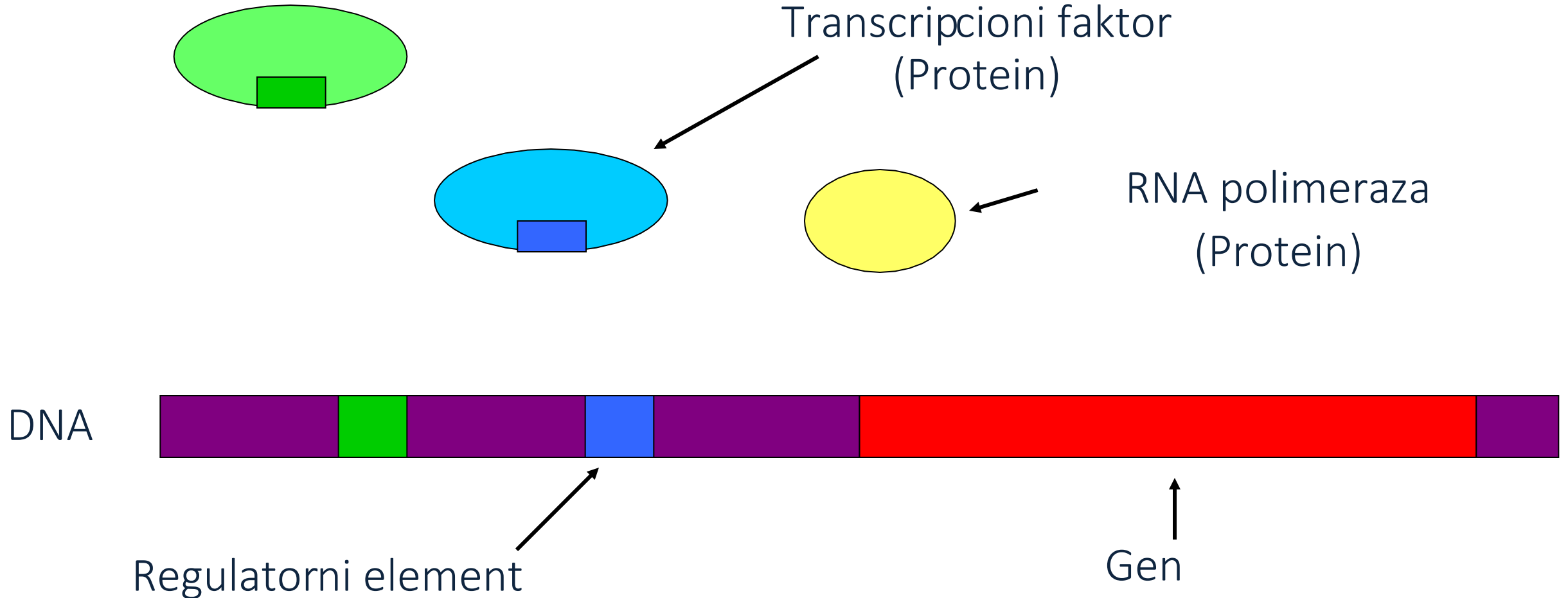
# Regulacija genske ekspresije

# Gde se odigrava regulacija aktivnosti gena?



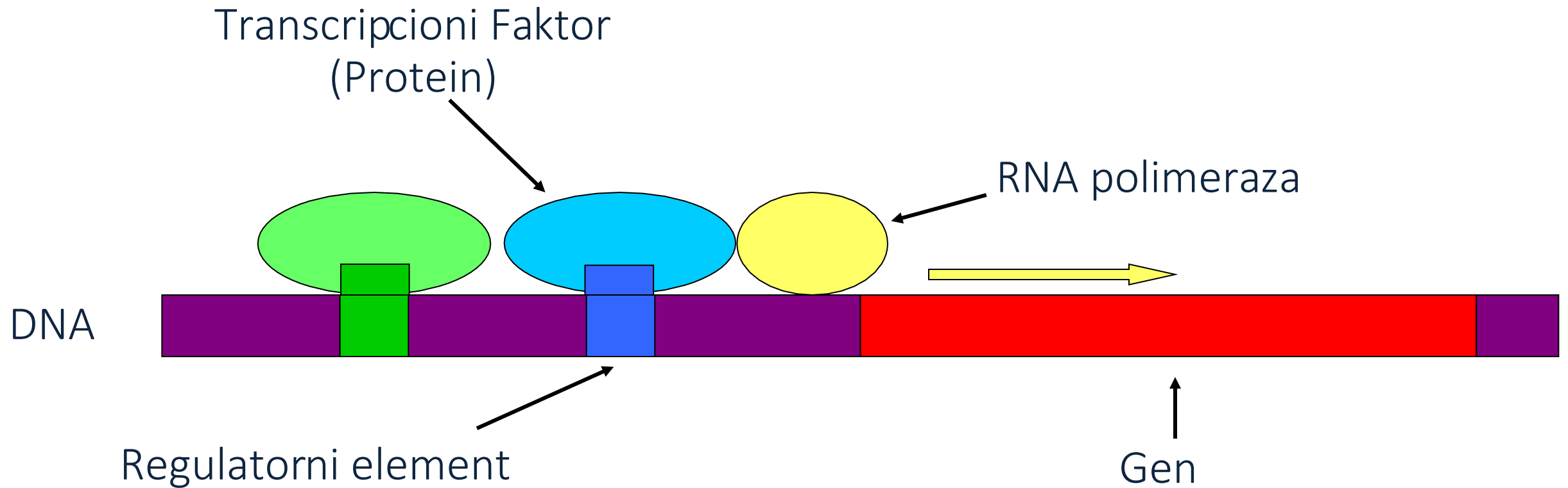
- Otvaranje hromatina
- **Transkripcija**
- Translacija
- Stabilnost proteina
- Modifikacija proteina

# Regulacija gena

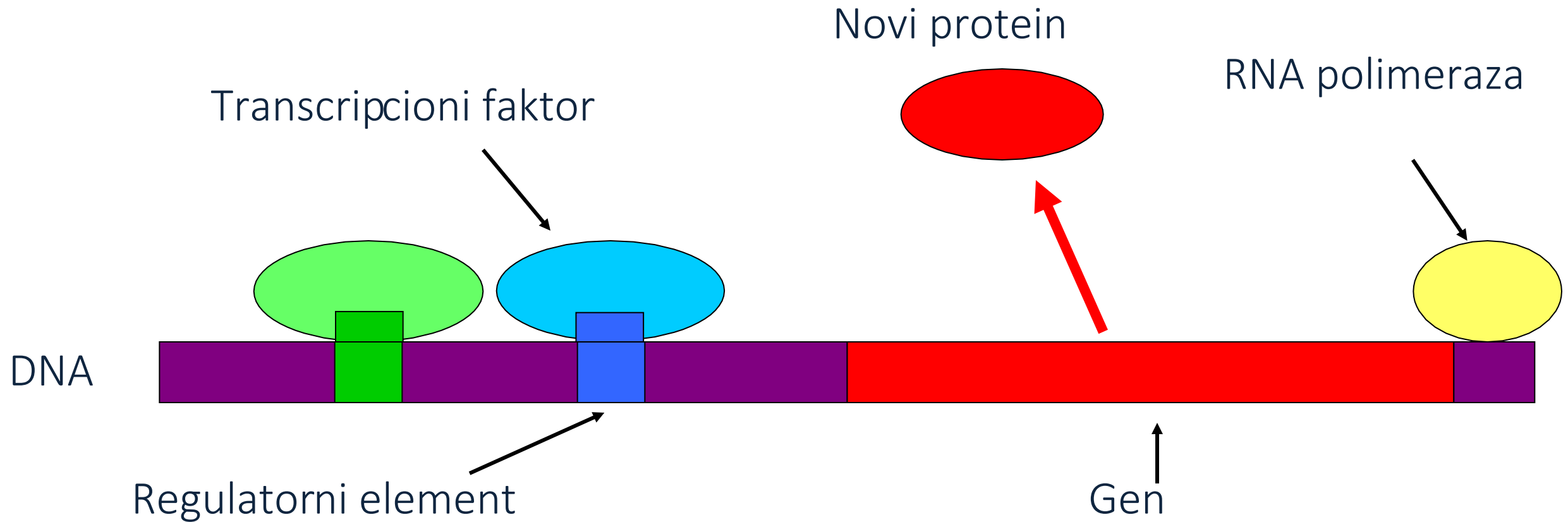




# Regulacija gena



# Regulacija gena





# Nuklearni receptori

---

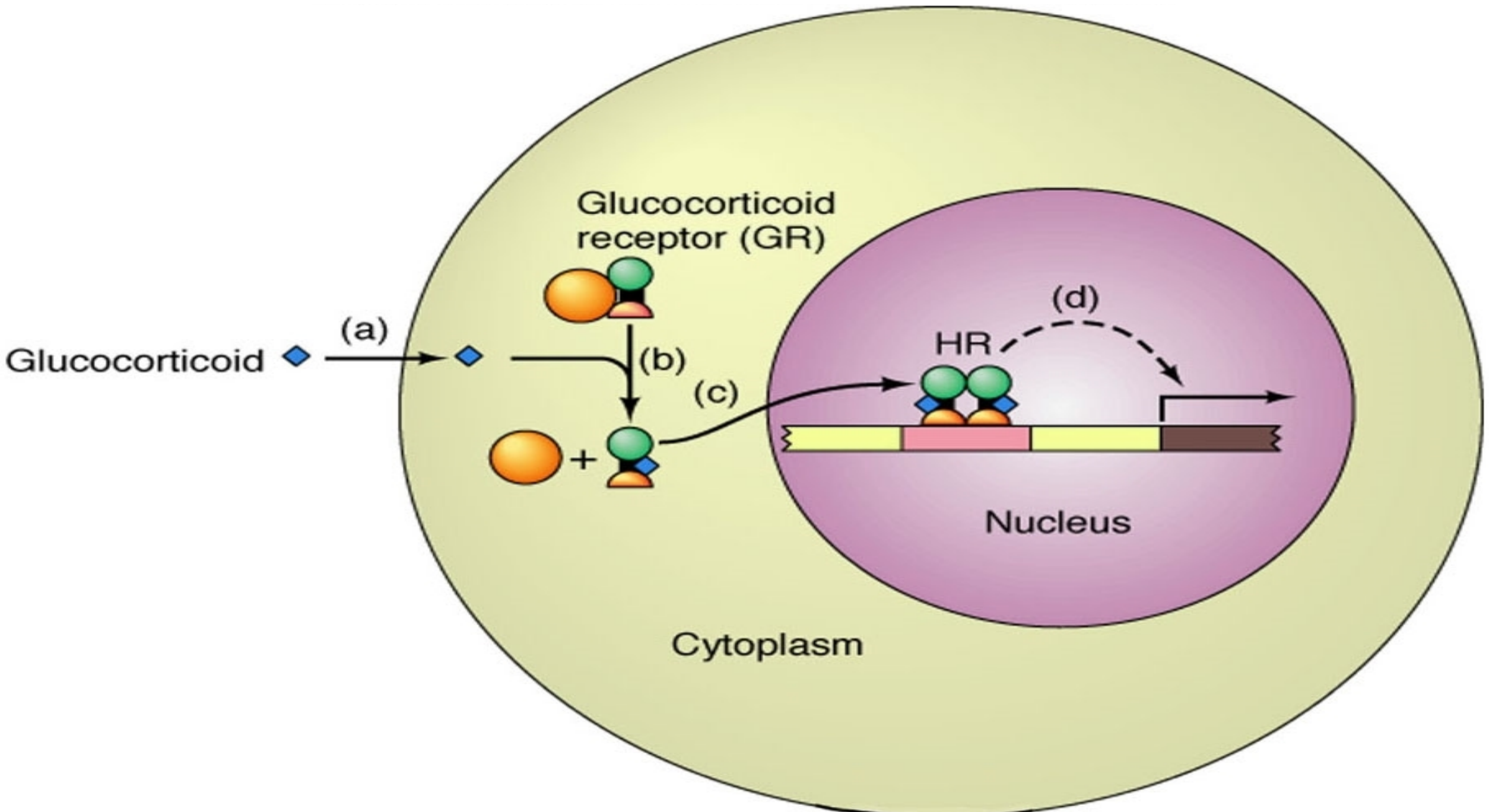
## 1. Tip 1. glukokortikoidni receptori

- smešteni su u citoplazmi
- kada se vežu sa hormonom prelaze u jedro

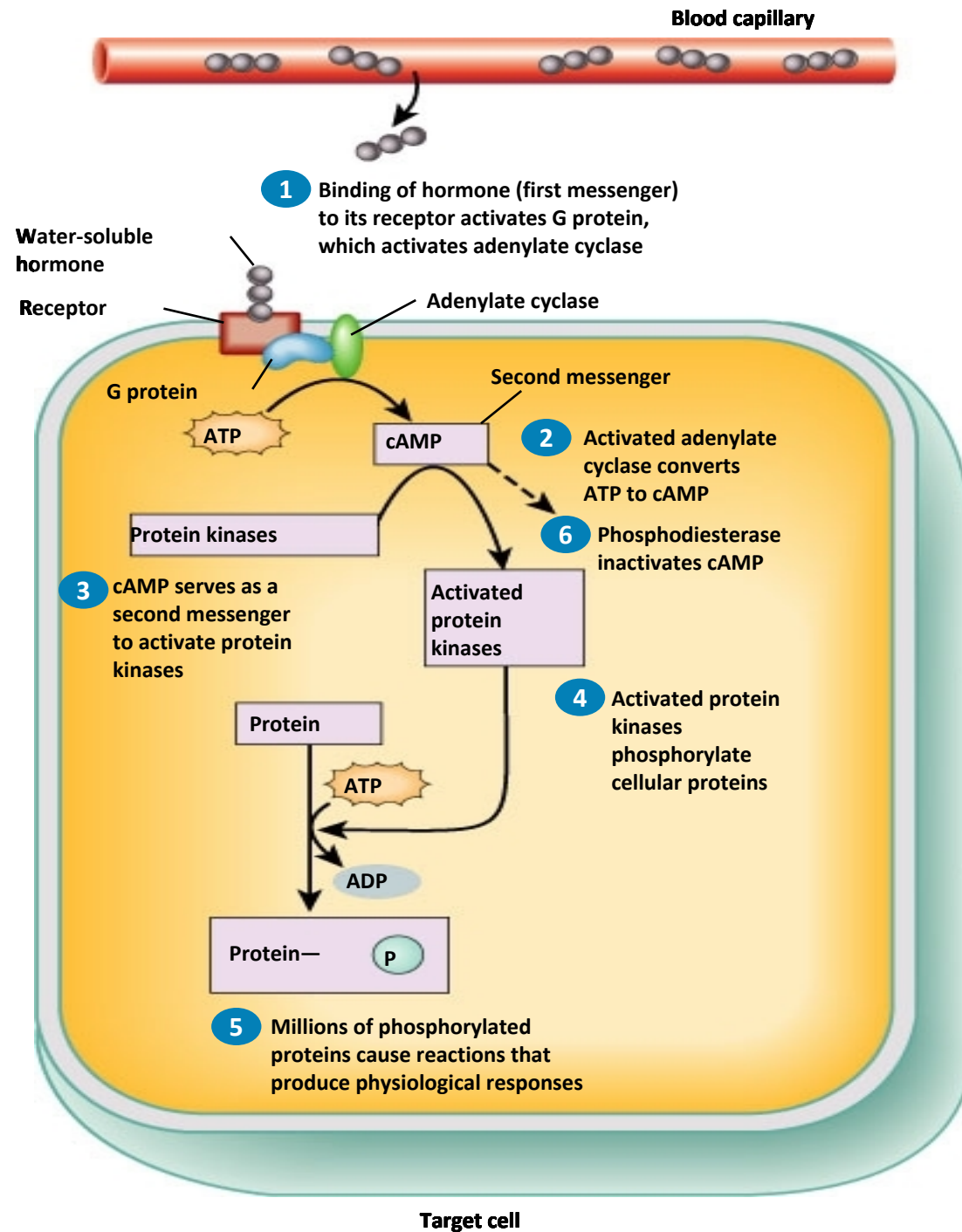
## 2. Tip 2. receptori za tiroidne hormone

- smešteni su u nukleusu
- vezivanje za DNA u odsustvu hormona dovodi do supresije transkripcije; vezivanje za DNA kada su u kompleksu sa hormonom dovodi do stimulacije transkripcije

## 3. Tip 3. “orfan” receptori (nisu identifikovani ligandi)



# Membranski receptori



# KONTROLA SEKRECIJE HORMONA



- Regulacija putem:
  - Signala nervnog sistema
  - Hemijskih promena u krvi
  - Drugih hormona
- Najveći deo regulacije hormona je putem negativne povratne sprege
  - Samo nekoliko primera pozitivne povratne sprege

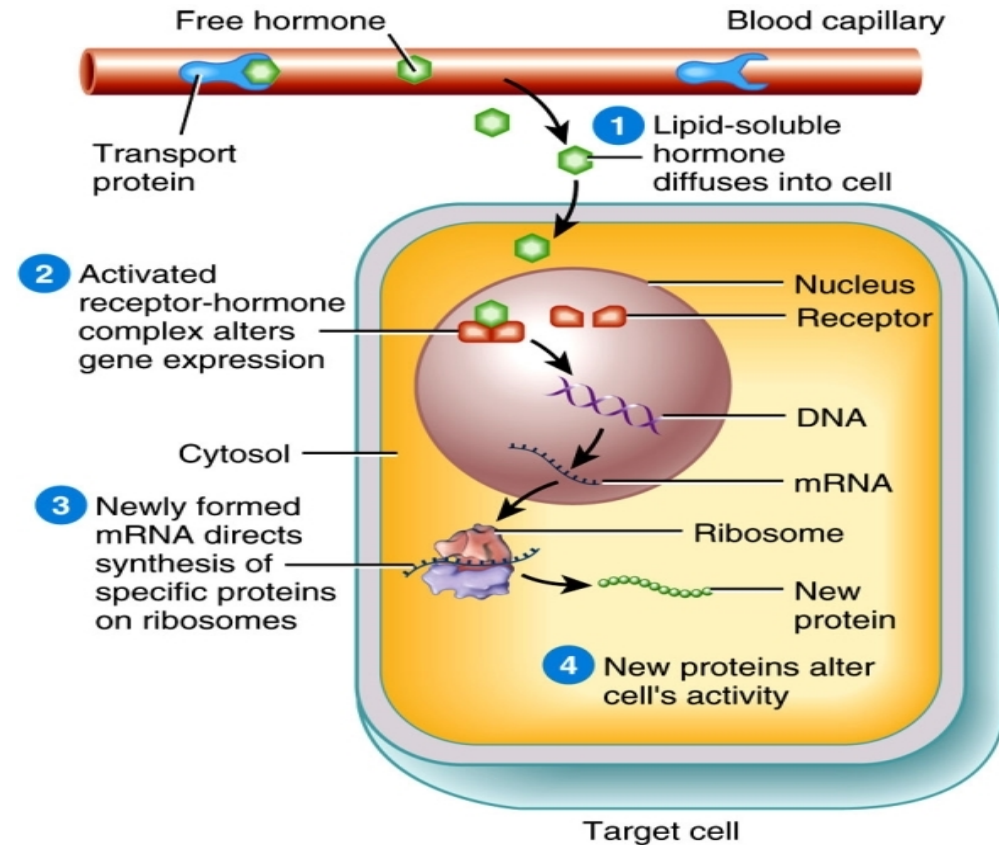


Figure 18.03 Tortora - PAP 12/e  
Copyright © John Wiley and Sons, Inc. All rights reserved.

# MEHANIZMI KONTROLE ENDOKRINOLOGIJSKOG SISTEMA



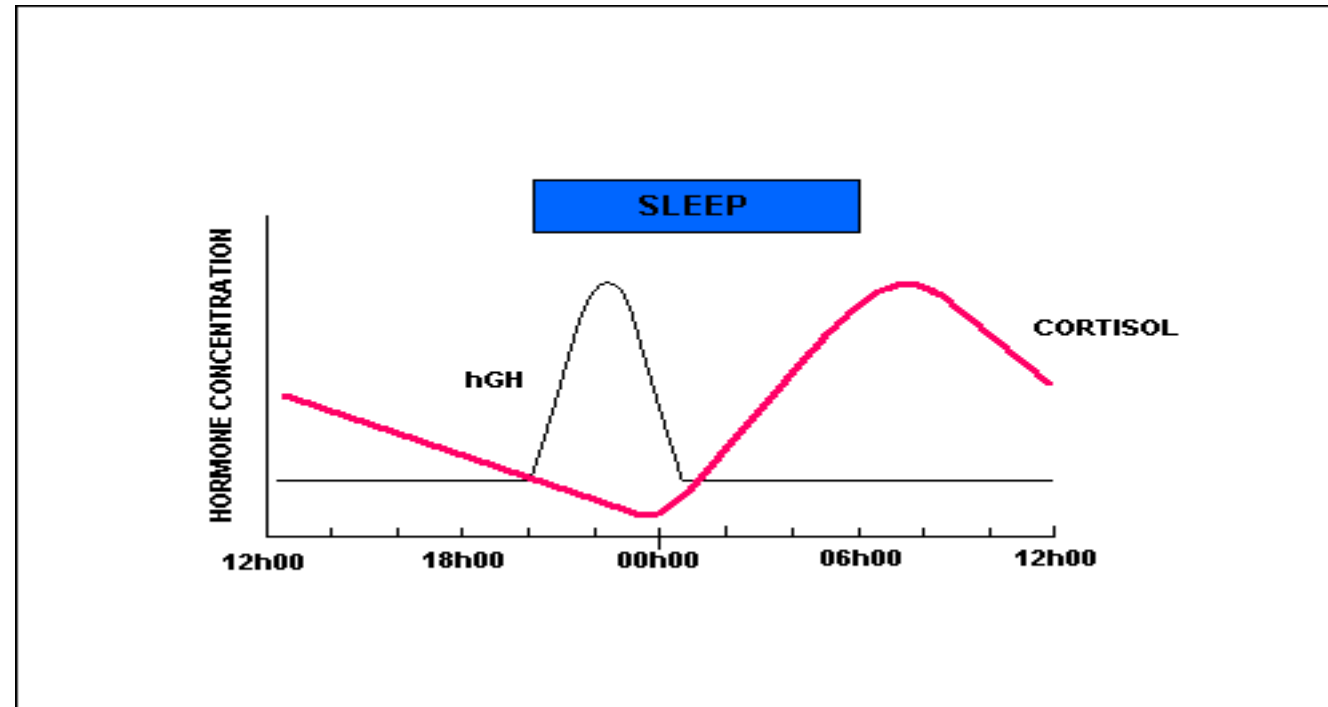
Kontrolu sekrecije hormona ostvaruju:

- mehanizmi povratnih sprega (negativna i pozitivna povratna sprega)
- autokrina i parakrina sekrecija i
- obrasci ritmične sekrecije hormona (pulzatilni, diuralni, mesečni i sezonski ritam).

Kontrolni sistemi endokrinih žlezda imaju različit stepen složenosti.







# SISTEM NEGATIVNIH I POZITIVNIH POVRATNIH SPREGA

---



- **Sistemi negativnih povratnih sprega**
  - Suprotstavlja se promenama u kontrolisanim uslovima
    - Regulacija krvnog pritiska (sila koju stvara krv u vidu pritiska na zid krvnog suda)
    - Višak tiroidnih hormona “isključuje” hipotalamus
    - višak kortizola “isključuje” hipotalamus i hipofizu
- **Sistemi pozitivnih povratnih sprega**
  - Jačaju ili intenziviraju promene u jednom od telesnih parametara koje kontroliše organizam
  - Normalan porođaj





- 
- **Negativne povratne sprege** podrazumevaju da produkt sekrecije endokrine žlezde inhibitorno deluje na kontrolni sistem, tako da on zaustavlja dalju sekretornu aktivnost endokrine žlezde. Suština ovog tipa kontrole je postojanje »**tačke izbora**« (engl. set point), odnosno određene koncentracije hormona koja je optimalna za organizam u tom trenutku.
  - **Pozitivna povratna sprega** podrazumeva da hormon endokrine žlezde tako deluje na kontrolni sistem da pojačava sopstvenu sekreciju. Primer za to je efekat estrogena na produkciju GnRH.





# MEHANIZMI POVRATNIH SPREGA

---

- **Sistem koji se sastoji od 4 komponente:** hipotalamus, hipofiza, endokrina žlezda i telesna tkiva.
- **Sistem koji se sastoji od 3 komponente:** hipotalamus, hipofiza i telesna tkiva.
- **Sistem koji se sastoji od dve komponente:** endokrina žlezda i periferna tkiva.
- **Složeni sistemi kontrole.**





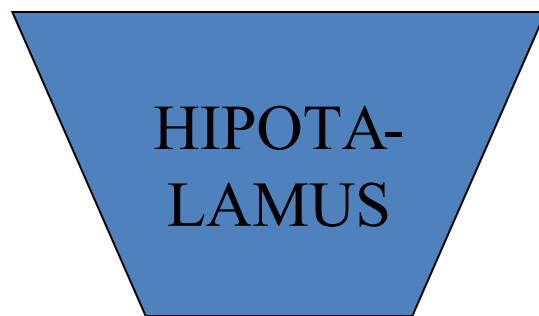
---

Na osnovu elemenata koji učestvuju u kontrolnom sistemu, povratne sprege mogu biti

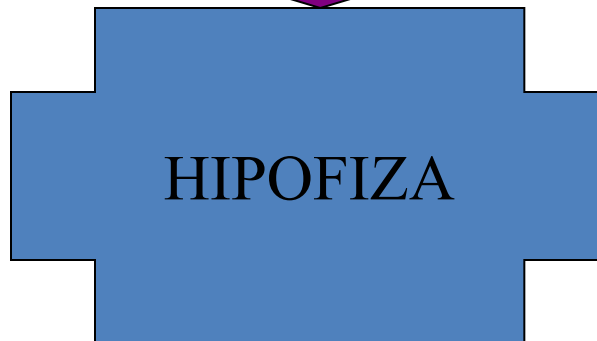
- ultrakratke (endokrina žlezda i njen hormon)
- kratke (hipofiza i hipotalamus) i
- duge (endokrina žlezda i hipotalamus ili hipofiza).



**DUGA POVRATNA  
SPREGA**



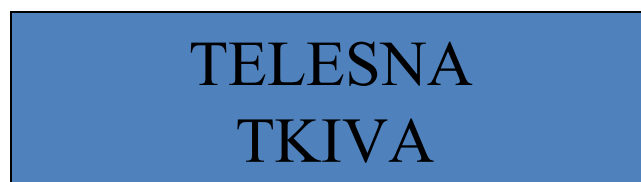
HIPO-  
LAMUS



HIPOFIZA

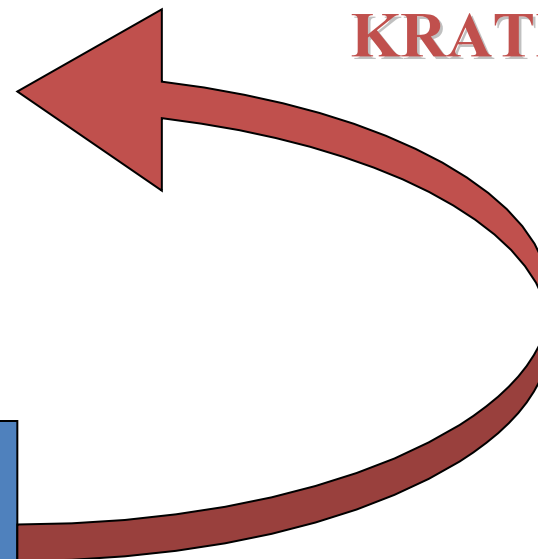


PERIFERNA  
ŽLEZDA

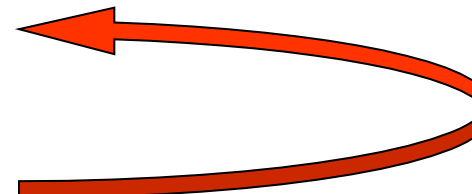


TELESNA  
TKIVA

**KRATKA POVRATNA  
SPREGA**



**ULTRAKRATKA  
POVRATNA SPREGA**





# MEHANIZMI POVRATNIH SPREGA

---

**Složeni sistemi kontrole.** Primer za ovakav tip kontrole je laktacija. U pubertetu **STH**, **estrogen** i **glikokortikoidi** indukuju proliferaciju duktusa u žlezdanom tkivu dojke. U graviditetu **progesteron** i **prolaktin** dovode do punog razvoja alveola mlečnih žlezda i time pripremaju žlezdu za laktaciju. Nakon porođaja, **prolaktin** nastavlja da deluje stimulatивно na produkciju mleka, dok na otpuštanje mleka iz dojki deluje **oksitocin**. Za održavanje laktacije neophodna je metabolička podloga koju ostvaruju udruženi efekti **glikokortikoida**, **tiroidnih hormona** i **insulina**.





# PATOFIZIOLOŠKI POREMEĆAJI ENDOKRINOLOGIJSKOG SISTEMA: endokrini hipo i hiperfunkcija

---





# POREMEĆAJI ENDOKRINOLOGIJE



## POREMEĆAJI MORFOLOGIJE

- Hipertofija
- Hiperplazija
- Neoplazija (benigna ili maligna)

- Neizmenjena morfologija

- Agenezija
- Ektopija
- Atrofija
- Hipotrofija

## POREMEĆAJI FUNKCIJE

- Hiperfunkcija

- Normofunkcija

- Hipofunkcija



# POREMEĆAJI FUNKCIJE ENDOKRINOLOGIJSKOG SISTEMA



Većina endokrinih bolesti može da ima za posledicu:

- smanjenje aktivnosti hormona (endokrina hiperfunkcija)
- povećanje aktivnosti hormona (endokrina hipofunkcija).





Na osnovu nivoa kontrolnog sistema koji je zahvaćen razlikujemo tri vrste endokrinopatija: primarne, sekundarne i tercijalne. Ako bi se ovaj obrazac primenio na osovину hipotalamus - hipofiza - endokrina žlezda:

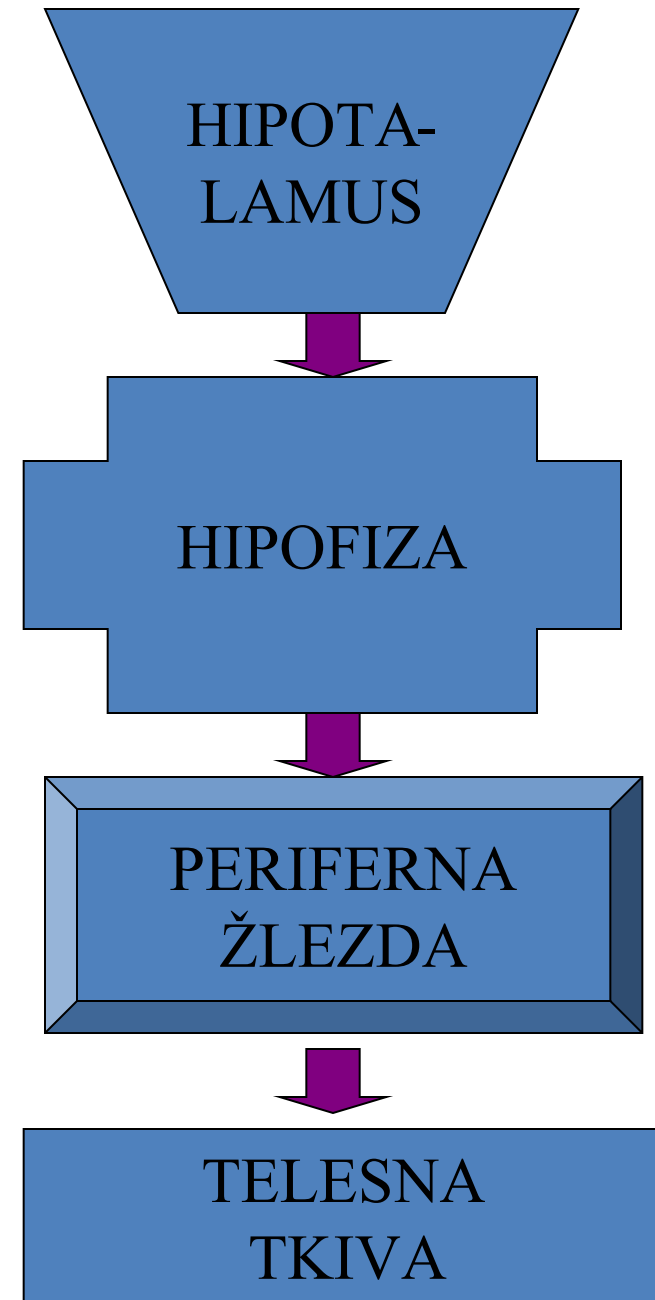
- **primarne** endokrinopatije podrazumevaju da je poremećaj u samoj efektornoj endokrinoj žlezdi koja proizvodi hormone koji utiču na ciljna tkiva (npr. nedostatak ili višak sekrecije kortizola iz nadbubrega),
- **sekundarni** da je poremećaj u efektorskoj endokrinoj žlezdi koji nastaje direktno kao posledica poremećaja rada drugih organa (npr. poremećaje sekrecije ACTH u hipofizi dovodi do poremećaja sekrecije kortizola iz nadbubrega ili poremećaj koncentracije kalcijuma dovodi do poremećaja sekrecije PTH)
- **teracijalni** podrazumevaju da je poremećaj u drugom organu utiče indirektno na efektorsku endokrinu žlezdu (npr. poremećaj hipotalamusa u lučenju CRF utiče direktno na funkciju hipofize u smislu sekrecije ACTH, ali indirektno (preko hipofize) i na funkciju nadbubrega).



**TERCIJALNE  
ENDOKRINOPATIJE**

**SEKUNDARNE  
ENDOKRINOPATIJE**

**PRIMARNE ENDOKRINOPATIJE**



# ENDOKRINA HIPOFUNKCIJA

---



Endokrina hipofunkcija je poremećaj endokrinog sistema koji se ispoljava kao nedostatak hormona ili endokrini deficit. Endokrina hipofunkcija može biti izazvana:

- poremećajim žlezda koje dovode do smanjenja sekrecije hormona
- ekstraplandularnim poremećajima koji modifikuju sekreciju endokrinih žlezda
- defektom u sintezi hormona
- poremećaji metabolizma hormona



# Poremećaji endokrinih žlezda

---



Najčešći uzrok endokrine hipofunkcije je destrukcija endokrinih žlezda. Postoje četiri osnovna mehanizma koja su za to odgovorna:

- autoimunska destrukcija
- tumori
- infekcija
- ishemija/hemoragija



# Autoimunska destrukcija

---



Mnogi faktori dovode do sklonosti endokrinog sistema ka autoimunskoj destrukciji.

Postoji znatna genetska predispozicija za pojedine autominske bolesti u endokrinom sistemu. Diabetes mellitus tip 1 ima jaku genetsku predispoziciju, a smatra se da ta veza počiva na specifičnom humanom leukocitarnom antigenu (HLA).

Smatra se da i virusna infekcija može biti okidač za otpočinjanje autoimunskog procesa.



# Mehanizmi autoimunske destrukcije

---



- Aktivacija autoreaktivnih imunskih ćelija
- »antigenška mimikrija« (antigenška sličnost između pankreasnih enzima i Coxacki B virusa)
- Postoji mogućnost i da se samo tkivo endokrine žlezde promeni, bilo usled oštećenja ili usled dejstva hemijskih supstanci. Posledica ovih poremećaja je oslobađanje velike količine autoantigena, do nivo koji može da pokrene autominski odgovor.







# ENDOKRINA HIPERFUNKCIJA

---

Endokrina hiperfunkcija podrazumeva stanje sa pojačanom aktivnošću određenog hormona. Uzroci:

- Neoplazija i hiperplazija.
- Autoimunska stimulacija.
- Egzogeni primena hormona.
- Promene u odgovoru ciljnih tkiva na dejstvo hormona.
- Poremećaji metabolizma hormona.



# Neoplazija i hiperplazija

---



**Tumori** koji sekretuju hormone mogu da se jave u bilo kojoj endokrinoj žlezdi. Pored tumora endokrinog tkiva koji proizvode hormone te žlezde, postoje i tumori koji su porekla nendokrinog tkiva koji proizvode hormone ( »ektopična« produkcija) (npr. mikrocelularni karcinom bronha proizvodi ADH).

**Hiperplazija** (porast broja ćelija) predstavlja povećanje veličine žlezde zbog idiopatskih razloga ili zbog ekstraglandularnih uticaja.





- 
- **Autoimunska stimulacija.** Patofiziološki mehanizmi koji koji dovode do autoimunske endokrine hipofunkcije su slični onima koji dovode i do endokrine hiperfunkcije. Međutim, autoantitela koja se stvaraju tokom autoimunskih endokrinopatija su u drugom slučaju pre stimulatorna, nego inhibitorna.
  - Graves-ova bolest: autoantitela imaju sposobnost da da stimulišu receptore za TSH (porasta veličine tireocita i povećanja njihove sekretorne aktivnosti).





- 
- **Egzogena primena hormona.** Hormonska terapija se obično daje u fiziološkim dozama da bi se nadokandio manjak hormona u stanjima endokrine hipofunkcije. Međutim, kada se hormoni primenjuju u farmakološkim dozama (koje su obično mnogo više od fizioloških) mogu se pojaviti simptomi i znaci hormonalne hiperaktivnosti slično kliničkoj slici koja se sreće kod hormonalne hiperprodukcije.
  - Glikokortikoidi dovode do jatrogenog hiperkorticizma.





- **Promene u odgovoru ciljnih tkiva na dejstvo hormona.**
  - Brojni endokrini poremećaji su povezani sa promenama u odgovoru ciljnih tkiva na dejstvo hormona ili senzitivnosti perifernih tkiva na neki hormon.
  - Fiziološke koncentracije hormona dovode do infrafiziološkog efekta.
  - Pretpostavlja se da su ovi poremećaji genetski determinisani.
- **“REZISTENCIJA NA HORMON”**
- Metabolički sindrom X koji predstavlja asocijaciju rezistencije na insulin, arterijske hipertenzije, gojaznosti, poremećaja gliko i liporegulacije itd. (nasledni defekti bilo u broju i/ili afinitetu receptora za insulin u perifernim tkivima, ili su pak u pitanju postreceptorski defekti)





# Promene u metabolizmu hormona

---

U insuficijenciji **jetre** dolazi do smanjenog katabolizma estrogena, pa u muškaraca se mogu registrovati znaci feminizacije (ginekomastija, smanjenje sekundarnih seksualnih odlika itd.). U insuficijenciji jetre smanjen je i katabolizam gliko i mineralokortikosteroida, kao i tiroidnih hormona. Zahvaljujući aktivnosti kontrolnih sistema (negativna povratna sprega), retko dolazi do ispoljavanja ovih endokrinopatija.



# Tumačenje rezultata



- Hipo ili hiperfunkcija?
- Nivo lezije?

## Hiperfunkcija

Nivo	Periferni hormon	Tropni hormon	Regulatorni peptid
Primarni	↑	↓	↓
Sekundarni	↑	↑	↓
Tercijalni	↑	↑	↑





# NEUROENDOKRINA REGULACIJA. BOLESTI HIPOTALAMUSA. BOLESTI HIPOFIZE.

---







# Hipotalamus i hipofiza

---

- Hipotalamus je glavna veza između endokrinog i nervnog sistema
- Hipofiza je spojena sa hipotalamusom uz pomoć infundibuluma
  - Anteriorni deo hipofize ili adenohipofiza
  - Posteriorni deo hipofize ili neurohipofiza



# POREMEĆAJI FUNKCIJE HIPOTALAMUSA

---



- **Funkcija hipotalamusa.** Hipotalamus je odgovoran za mnoge integrativne homeostatske funkcije. Interakcije između autonomnog nervnog sistema i endokrinog sistema su koordinisane sa informacijama iz drugih delova mozga.
- Hipotalamus dobija ulazne informacije (input) iz neokorteksa i limbičkog sistema, kao i iz retikularnog aktivirajućeg sistema (RAS).





## Hipotalamus ima sledeće funkcije:

---

- regulacija temperature
- neuroendokrina kontrole sekrecije kateholamina
- regulacija volumena telesnih tečnosti
- stimulacija osećaja gladi i žeđi
- regulacija seksualnog ponašanja
- regulacija rasta i razvoja
- odbrambene reakcije tipa straha i besa
- kontrola ritma sekrecije hormona





# Hormoni hipotalamusa:

---

1. hipofizotropni hormoni
2. hormoni zadnjeg režnja hipofize





# DISFUNKCIJA HIPOTALAMUSA

---

- Hipotalamo-hipofizna osovina reguliše mnoge fiziološke procese i zato poremećaj u njenom radu ostavlja posledice na funkciju drugih endokrinih organa.
- Simptomi mogu biti endokrine i ne-endokrine prirode.
- Ne-endokrini simptomi su često neurološke prirode i udruženi su sa intrakranijalnim lezijama i povredama glave.





# BOLESTI HIPOTALAMUSA

---

- Disfunkcija hipofize
- Neuropsihijatrijski poremećaji i poremećaji ponašanja (poremećaji spavanja, poremećaji svesti, poremećaji unosa vode, poremećaji ponašanja itd.)
- Poremećaji regulacije autonomnog nervnog sistema (edem pluća, srčane aritmije, poremećaji sfinktera itd.)
- Poremećaji regulacije metabolizma (poremećaji regulacije temperature, poremećaji unosa hrane itd.)





# BOLESTI HIPOTALAMUSA

---

- Sindrom “izolacije hipofize” (lezija stalka hipofize)
- Deficit hipofizeotropnih hormona
- Hipersekrecija hipofizeotropnih hormona
- Tumori hipotalamusa





# Sindrom “izolacije hipofize”

---

- Sindrom nastao kao posledica destruktivnih procesa u selarnoj regiji, najčešće u predelu stalka hipofize
- Etiologija: povrede glave, hirurške intervencije, tumori i granulomi
- Kliničke manifestacije:
  - Diabetes insipidus (DI) centralis (80%), razvija se u 3 faze: inicijalna faza poliurije, faza normalizacije i nakon 10 do 14 dana faza DI
  - Deficit hipofizeotropnih hormona: CRF (nedostatak ACTH i kortizola), GnRH (nedostatak FSH i LH, poremećaji menstruacije), TRH (nedostatak TSH i T3 i T4), GHRH (nedostatak GH), Dopamina (gubitak inhibitorynog efekta na hipofizu i porast sekrecije PRL).







# DISFUNKCIJA NEUROHIPOFIZE

---

- HIPOFUNKCIJA
  - Diabetes insipidus
  - Smanjen nivo i/ili funkcija ADH
- HIPERFUNKCIJA
  - Sindrom neadekvatne sekrecije ADH;  
(Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, SIADH)
  - Povišen nivo i/ili funkcija ADH



# Diabetes insipidus (1)

---



- Definicija: Poremećaj koncentrisanja urina zbog nedostatka stvaranja i/ili efekata ADH koji dovodi do stvaranja velike zapremine urina niske osmolarnosti
- Podela:
  - Hipotalamusni (centralni) tip: nedovoljno stvaranje ADH (potpuno ili delimično, parcijalno)
  - Nefrogeni (periferni) tip: neosetljivost bubrežnih kanalića na ADH
- Epidemiologija: retko oboljenje, prevalenca 1:25000
- Etiologija: kongenitalni uzroci, idipotaski, tumori, infekcije, trauma, zračenje, inflamacija.
- Patogeneza: centralni patofiziološki fenomen: smanjena aktivnost ADH i smanjena sposobnost koncentrisanja urina, što dovodi do:
  - Stvaranja velike zapremine hipoosmolarnog (razblaženog) urina
  - Hipertone dehidracije organizma (zbog gubitka povećanog vode putem urina)





# Sindrom neadekvatne sekrecije ADH

Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, SIADH (1)

---

- Definicija: SIADH se definiše kao hiponatriemija i hipoosmolarnost plazme zbog neadekvatne, kontinuirane sekrecije ili aktivnosti ADH uprkos postojanju normalne ili povećane zapremine plazme, što dovodi do smanjenog izlučivanja vode.
- Epidemiologija: 15-30% pacijenata koji su hospitalizovani
- Etiopatogeneza:
  - tumori, poremećaji CNS-a, lekovi i bolesti pluća.
  - Centralni patofiziološki fenomen: retencija vode sa nastankom hipotonog stanja, ređe hiperhidratacije (“trovanje vodom” – hiponatriemija je rezultat pre zadržavanja vode nego deficita natrijuma).
  - Povećane zapremine ćelija: nervno tkivo (edem mozga, hernijacija, demijelinizacija) i mišićne ćelije (rabdomioliza)





# BOLESTI ADENOHIPOFIZE

---

- Insuficijencija adenohipofize
  - Parcijalna (izolovani deficit hormona adenohipofize - parcijalni hipopituitarizam)
  - Popuna (panhipopituitarizam)
- Tumori adenohipofize
  - Sekretorni (funkcionalni, dovode do hiperfunkcije)
  - Neseekretorni (nefunkcionalni, mogu dovesti do hipofunkcije)





# Hypopituitarismus

---

- Definicija: delimični ili potpuni nedostatak hormona adenohipofize
- Redosled hormonskog ispada u hipopituitarizmu:  
**GH ►► FSH/LH ►► TSH ►► ACTH**
- Kliničko ispoljavanje zavisi od:
  - Brzine nastanka
  - Vrste hormona koji nedostaju





# DISFUNKCIJA ADENOHIPOFIZE

## klinička prezentacija

---

### HIPOFUNKCIJA

- GH (STH)      Nanismus pituitaria
- FSH i LH      Hypogonadismus sec.
- TSH      Hypothyreosis sec.
- ACTH      Hypocorticismus sec.
- Prolaktin      Hypoprolactinaemia



# TUMORI ADENOHIPOFIZE

---



- Najčešći uzroci hipo i hiperpituitarizma
- Čine oko 10% intrakranijalnih neoplazmi
- Mogu biti mikro (<10mm) i makroadenomi (>10mm)
- Monoklalnog porekla, autonomne sekrecije:
  - Pojedinačni hormoni: PRL, GH, ACTH, TSH, LH, FSH
  - Plurihormonalna sekrecija: kombinacija GH, PRL, TSH, ACTH
  - Delovi hormona: alfa i beta glikoprotein (subjedinica)
  - Neaktivni (nefunkcijski tumori)



# TUMORI ADENOHIPOFIZE

---



- Podela
  - Sporadični
  - U okviru genetskih sindroma
    - MEN 1: gen MENIN (Tu hipofize, paratiroideja, ostrvaca pankreasa)
    - Sy Corney: gen PEPKR1A (tačkasta pigmentacija kože, Tu testisa, nadbubrega i hipofize)
    - Sy McCune-Albright: inaktivacija gena Gsalfa (promene na kostima i koži, Tu nadbubrega i hipofize)
    - Familijarna akromegalija: gen LOH na 11q13





# DISFUNKCIJA ADENOHIPOFIZE

---



- Kompresivni poremećaji (zbog propagacije patološkog procesa iz hipofize)
  - Oftalmološke manifestacije (bitemporalna hemi i kvadrianopsija)
  - Neurološke manifestacije (diplopija, ptoza i oftalmoplegija – III, IV i VI kranijalni nerv)
  - Povišen intrakranijalni pritisak
  - Lezija hipotalamusa
  - Lezija mozga
- Endokrinološke manifestacije (hiper- i hipofunkcija adenohipofize)



# DISFUNKCIJA ADENOHIPOFIZE

---



## HIPERFUNKCIJA

- FSH i LH Pubertas praecox
- TSH Hyperthyreosis sec.
- Prolaktin Hyperprolactinaemia
- STH Acromegalia/Gigantismus
- ACTH Hypercorticismus sec. (M.Cushing)





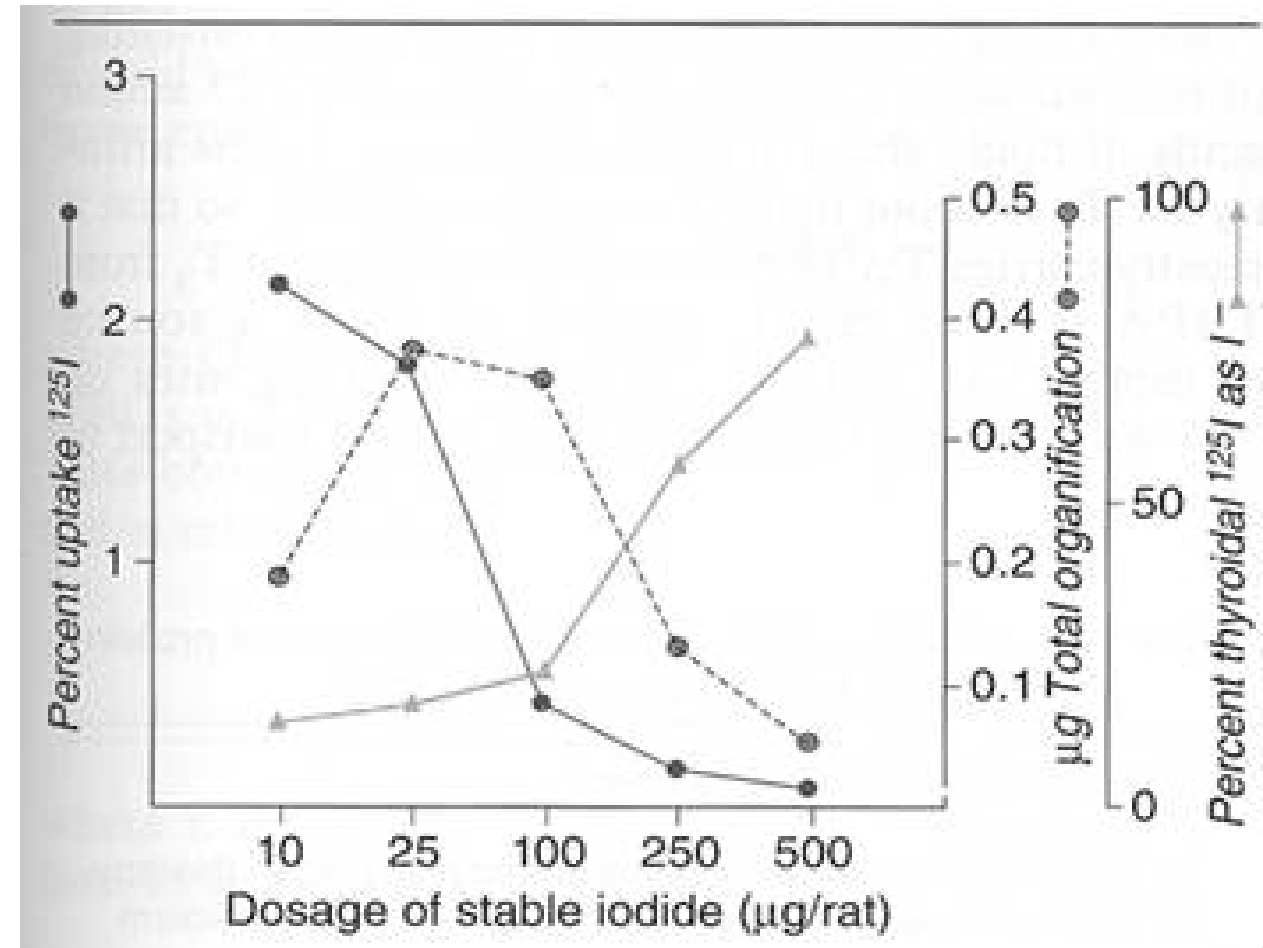
# PATOFIZIOLOŠKI POREMEĆAJI ŠTITASTE ŽLEZDE

---



# Wolff-Chaikoffefekat

- **Inicijalno povećanje doze** jodida povećava sintezu hormona
- **Dalje povećanje doze** (visoke doze) joda dovode do prestanka sinteze hormona.
- **Adaptacija:** kod normalne štitaste žlezde ovaj efekat se prevazilazi “curenjem” joda.
- Pacijenti sa autoimunskim tireoiditisom mogu da imaju neuspešnu adaptaciju i da postanu hipotiroidni.





# Jod-Basedow efekt

---

- Suprotan od Wolff-Chaikoff efekta
- Preterano opterećenje jodom dovodi do hipertireoidizma
- Efekat je primećen kod sledećih hipertiroidnih mehanizama
  - Graves-ova bolest
  - Plummer-ova bolest (toksična multinodularna struma)
  - Toksični adenom
- Ovaj efekat može da dovede do simptomatske tireotoksikoze kod pacijenata koji primaju velike doze joda:
  - ishrana
  - Primena jodnih kontrastnih sredstava
  - Prmena lekova bogatih jodom (Amiodaron)



# Efekti tiroksina

---





# BOLESTI ŠTITASTE ŽLEZDE

- Poremećaji morfologije
  - Agenezija, aplazija, hipoplazija i ektopija
  - Struma
    - Difuzna struma
    - Nodозна struma (uni i polinodозна)
- Poremećaji funkcije
  - Hiperfunkcija
  - Hipofunkcija
- Zapaljenja
  - Akutna
  - Subakutna
  - Hronična





# STRUMA

---

- STRUMA (gušavost) je uvećanje štitaste žlezde.
- Podela:
  - Difuzna
  - Nodularna (uni ili multinodularna)
- Etiologija:
  - Defekti u biosintezi hormona
  - Deficit joda
  - Zapaljenja (akutna, subakutna i hronična)
  - Tumori štitaste žlezde







# TIREOIDITISI:

## akutni, subakutni i hronični

---



- 
- Tireoiditis: zapaljenje štitaste žlezde
  - Podela po toku:
    - Akutni: izazivači bakterije, virusi, gljive, radijacija
    - Subakutni: okidač zapaljenja virusi
    - Hronični: autoimunsko zapaljenje



# HIPERFUNKCIJA ŠTITASTE ŽLEZDE

---



# DEFINICIJA

---

**Hipertireoidizam** je kliničko stanje

- povećane koncentracije tiroidnih hormona u krvi nastalo zbog njihove povećane produkcije u štitastoj žlezdi i
- praćeno njihovom povećanom aktivnošću u perifernim tkivima,
- pri čemu sekrecija tiroidnih hormona više nije pod regulatornom kontrolom hipotalamo-hipofiznog sistema.



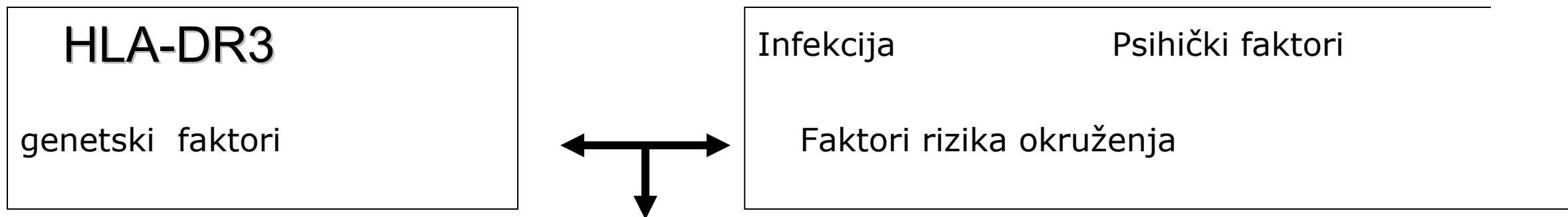


# ETIOPATOGENEZA TIREOTOKSIKOZE

Česte forme (85-90% pacijenata)	Fiksacija J <sup>131</sup>	Uzrok
Difuzna toksična struma sa orbitopatijom (M. Graves)	Povećan	IgG antitela na koja se vezuju i dugotrajno aktiviraju G-protein TSH receptora
Toksična multinodularna struma (M. Plummer)	Povećan	Autonomna produkcija tiroidnih hormona od strane hiperfunkcijskih nodusa u količini dovoljnoj da dovode do hiperfunkcije
Tireotoksična faza subakutnog tiroiditisa	Snižen	Oslobađanje već sintetisanih tiroidnih hormona tokom destruktivne faze tiroiditisa
Toksična uninodозна struma - Toksični adenom	Povećan	Autonomna produkcije tiroidnih hormona od strane hiperfunkcijskog nodusa u količini dovoljnoj da dovode do hiperfunkcije



# Etiologija i patogeneza M.Graves (autoimunsko zapaljenje)



defekt u imunoregulaciji sa slabljenjem "supresorske" funkcije T limfocita



omogućavanje "helper" T limfocitima da stimulišu B limfocite da produkuju anti-TSH receptorska antitela (AntiTSH R Ab)

- ◆ AntiTSH R Ab stimulišuća (TSAb)
- ◆ AntiTSH R Ab blokirajuća (TSBAAb)





# M.Graves

---

- AntiTSH R Ab (antitela na receptor za TSH)
- Dugotrajna stimulacija receptora za TSH na tireocitima nakon vezivanje AntiTSH R Ab
- Hiperfunkcija sa hiperplazijom tiroidnog tkiva
- Moguć nastanak tiroidne oftalmopatije, akropatije i dermatopatije





# Patofiziološke posledice tireotoksikoze

---

- Porast bazalnog metabolizma (katabolizam)
  - Intolerancija toplote
  - Mršavljenje uprkos dobrom apetitu
  - Subfebrilnost
  - Nervoza, nesanica, razdražljivost
- Porast broja adrenergičkih receptora (povećana osetljivost na kateholamine)
  - Tahikardija
  - Preznojavanje
  - Divergentna arterijska hipertenzija
  - Tremor ekstremiteta







# HIPOFUNKCIJA ŠTITASTE ŽLEZDE

---





# HIPOTIREOIDIZAM - DEFINICIJA

---

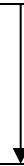
- **Hipotiroidizam** je stanje nastalo kao posledica nedostatka efekata tiroidnih hormona, bilo zbog njihove smanjene produkcije ili rezistencije perifernih tkiva na njih



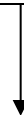


# PATOGENEZA MIKSEDEMA

- povećana permeabilnost kapilara
- usporena cirkulacija limfe
- porast mukopolisaharida u intersticijalnoj tečnosti (hijaluronska kiselina i hondroitin sulfat B)



“zarobljavanje” natrijuma, proteina i vode



**MIKSEDEM**





# ETIOLOŠKA PODELA

- KONGENITALNI
  - Aplazija, hipoplazija i ektopija štitaste žlezde
  - Defekti u biosintezi i/ili dejstvu hormona
- STEČENI
  - **Autoimunski (hronični) tireoiditis**
  - Težak deficit joda u ishrani
  - Ablacija tireoideje (hirurške intervencije, radijacija itd.)
- MEDINKAMENTOZNI
  - Jod, PTU, MMI, K-perhlorat, Tiocijanat, Litijum





# ETIOPATOGENEZA autoimunski tireoiditis

---

- Uticaj nasleđa na defektan imunski odgovor (HLA DR3 i DR5)
- Razvoj autoimunskog procesa (T-reg limfociti)
- **Mora se razoriti oko 90% tireocita da bi se razvio hipotireoidizam**
- Autoimunski mehanizmi
  - AntiTSH-R Ab
    - Blokirajuća: atrofija i hipoprodukcija tiroidnih hormona
    - Stimulišuća: hiperplazija i hiperprodukcija tireoidnih hormona
  - AntiMc Ab (AntiTPO Ab) – destrukcija tirocita
  - AntiTG Ab – destrukcija tireocita
  - citotoksični T-Lym – apoptoza tireocita



# NIVO POREMEĆAJA



- PRIMARNI
  - Bolesti štitaste žlezde
- SEKUNDARNI
  - Bolesti hipofize
- TERCIJALNI
  - Bolesti hipotalamusa

“centralni”



# KLINIČKA PREZENTACIJA



- **OPŠTI SIMPTOMI I ZNACI:** Zimogrožljivost, Umor, Dobijanje u TM uz smanjenje apetita, hipotermija
- **NERVI SISTEM:** letargija, poremećaji pamćenja, poremećaji pažnje, promena karaktera, Somnolencija, Cerebelarna ataksija, Oštećenje čula sluha i ukusa, Psihopataološki poremećaji (paranoidna ili depresivna reakcija)
- **NEUROMIŠIĆNI SISTEM:** Slabost, Mišićni grčevi, Bolovi u zglobovima, Usporena relaksacija dubokih tetivnih refleksa, Sindrom karpalnog tunela
- **GASTROINTESTINALNI SISTEM:** Mučnina, Zatvor, Meteorizam, Uvećanje jezika, Ascites, Usporena peristaltika (miksedomski megakolon i ileus)
- **KARDIORESPIRATORNI SISTEM:** Intolerancija napora, Gušenje, Promuklost, Bradikardija, Umerena hipertenzija, Perikardna efuzija, Pleuralna efuzija
- **EKG:** Snižena voltaža, Sinusna bradikardija, Produžen PR interval, Promene ST segmenta, Aplatiran ili negativan T talas
- Metabolizam: Smanjena degradacija insulina (povećana osetljivost na egzogeni insulin i sklonost hipoglikemijama), Porast fosfolipida, ukupnog Holesterola, LDL-a, TAG i snižen HDL, Porast enzima skeletnih mišića: CPK
- **KOŽA:** Suva, hladna, perutava koža, Nadutost lica, Gubitak kose, Krti nokti, Elastični edemi lica, ruku i podkolenica, Periorbitalni edemi, Hladna koža, Bledo-žuta koža (anemija+hiperkarotinemija), Suve aksile, Promene kose





# PARATIREOIDNE ŽLEZDE. BOLESTI GONADA.

---





# Homeostaza kalcijuma i metabolizma skeleta

---



- MINERALI: kalcijum, fosfati i magnezijum
- ORGANSKI SISTEMI: skelet, bubrezi, GIT, koža i dr.
- HORMONI
  - KALCIOTROPNI: PTH, Kalcitonin, Vitamin D, FGF23
  - DRUGI HORMONI: tireoidni hormoni, hormoni nadbubrega i polnih žlezda
- FAKTORI RASTA I CITOKINI





# Paraštitaste žlezde

---

- Hiperparatireoidizam
  - Primarni: adenom, karcinom, hiperplazija PTŽ (hiperprodukcija PTH)
  - Sekundarni: hronična hipoklaciemija (fiziološki odgovor - porast produkcije PTH)
  - Tercijalni
  - Ektopična produkcija (PTH, PTHrP)
- Hipoparatireoidizam
  - Primarni
  - Pseudohipoparatireoidizam (rezistencija perifernih tkiva na PTH)
  - Pseudopseudohipoparatireoidizam





# Hiperkalciemija

---

- Uzrokovana poremećajima paraštitaste žlezde
  - Primarni hiperparatireoidizam, terapija litijumom, familijarna hipokalciurična hiperkalciemija
- Malignitet
  - Solidni tumori, hematoonkološke bolesti
- Suficit Vitamina D
  - Intoksikacija, granulomatozne bolesti
- Ubrzan metabolizam kostiju
  - Hipertireoza, Imobilizacija, hipervitaminoza A
- Bubrežna slabost
  - Sekundarni hiperparatireoidizam, terapija aluminjumom, mlečno-alkalni sindrom





# HIPERPARATIREOIDIZAM

---

- Hiperparatireoidizam predstavlja heterogenu grupu bolesti i stanja koja se karakterišu ekscesivnom sekrecijom PTH.
- Podela:
  - Primarni: neregulisana prevelika produkcija PTH koja dovodi do poremećaja homeostaze kalcijuma i fosfata.
  - Sekundarni: preterana produkcija PTH kao odgovor na hronični, abnormalni stimulans.
  - Tercijalni: stanje ekscesivne produkcije PTH nakon dugog trajanja sekundarnog hiperparatireoidizma koje dovodi do hiperkalcemije.

Felsenfeld AJ J Am Soc Nephrol 1997

Cunningham J et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011

Bleskestad IH et al. Clin Translat 2011





# Primarni hiperparatireoidizam

---

- **Definicija:** PHPT je stanje hronične hiperkalciemije koja je rezultat povećanog i nekontrolisanog lučenja PTH zbog hiperfunkcije jedne ili više PTŽ.
- **Etiologija:** adenom (81%), karcinom (4%), hiperplazija PTŽ (sporadično ili u okviru MEN)





# Primarni hiperparatireoidizam

- **Patofiziologija:**
  - **Biohemijske promene:** hiperkalciemija, hipofosfatemija, hiperkalciurija, sniženje TRPO<sub>4</sub>, porast Cl ca/cr, dehidratacija, hiperhloremijska acidoza (povećano lučenje bikarbonata uz zadržavanje H<sup>+</sup>)
  - **Neuromuskularni poremećaji:** mišićna slabost, anoreksija, povraćanje, opstipacija, skraćen QT interval
  - **Psihički poremećaji:** emocionalna nestabilnost, depresija, psihoze
  - **Bubrežni poremećaji:** smanjena koncentraciona sposobnost (poliurija, nikturija), urolitijaza
  - **Koštani sistem:** povećana reapsorpcija kostiju





# Primarni hipoparatiroidizam

---

- **Definicija:** stanje hronične hipokalcemije i hiperfosfatemije zbog smanjene aktivnosti PTH zbog:
  - Smanjene sinteze PTH
  - Sinteza biološki neaktivnog PTH
  - Izostanak odgovora perifernog tkiva na PTH





# Primarni hipoparatiroidizam

## Etiologija:

1. Smanjena sekrecija PTH
  - Idiopatski oblici
  - Sekundarni oblici: urođeni (udružen sa DiGeorge-ovim sindromom) ili stečeni (hirurško odstranjenje PTŽ, zračenje, autoimunski mehanizmi, infiltrativne bolesti)
2. Lučenje biološki neaktivnog PTH
  - Mutacija gena za PTH (arteficijalno izazvana hipokalciemija dovodi do porasta PTH, ali bez biološkog efekta, dok egzogeno dati PTH normalizuje kalciemiju)
3. Rezistencija perifernih tkiva na PTH
  - Hipomagnezemija
  - Pseudohipoparatiroidizam (receptorski i postreceptorski defekti): klinička slika hipoparatiroidizma uz normalne vrednosti PTH







# Primarni hipoparatiroidizam

---

- **Patofiziologija:**
  - Biohemijske promene: hipokalcemija, hiperfosfatemija, porast CPK i ALP
  - Neuromuskularni poremećaji: povećana neuromišićna razdražljivost (od parestezija do grčeva mišića), produžen QT interval
  - Kalcifikacije mekih tkiva (intrakranijalne, očno sočivo itd.)





# Primarni hipoparatiroidizam

---

## Kliničke implikacije:

- **Povećana neuromišučna razdražljivost:**
  - **Manifestna:** parestezije lica u predelu usana i prstiju, tionične i bolne kontrakcije (“akušerska šaka”, karpopedalni spazam), grč dijafragme, pseudo-epileptični napadi (očuvana svest), nastaje *spontano* ili *provocirano* svakodnevnim aktivnostima (hodanje, rad, hiperventilacija, stanja alkaloze)
  - **Latentna:**
    - Chvostek -ov znak
    - Trousseau-ov znak
    - Erb-ov znak





# Chvostek-ov znak

---

- **Chvostek-ov znak** (poznat i kao **Weiss-ov znak**) jedan od znakova hipokalcemične tetanije, a regflektuje abnormalnu reakciju na stimulaciju facijalnog nerva.
- **František Chvostek** je češko-austrijski lekar koji je opisao ovaj znak 1876.god. (nezavinso od njega, ovaj znak je opisao i Nathan Weiss 1883.god.)





# PASTOFIZIOLOŠKI POREMEĆAJI NADBUBREŽNIH ŽLEZDA

---



# Nadbubrežna žlezda



- Dva strukturno i funkcijski različita regiona
  - **Adrenalni korteks** (kora nadbubrega)
    - Mineralokortikoidi regulišu homeostazu minerala
      - aldosteron
    - Glukocortikoidi regulišu homeostazu glikoze
      - kortizol
    - Androgeni imaju maskulirajući efekt
      - Dehidroepiandrosteron (DHEA) je jedino značajan u žena
  - **Adrenalna medula** (srž nadbubrega)
    - Predstavlja modifikovani simpatikusni ganglion autonomnog nervnog sistema
    - Intenzifikuje simpatikusni odgovor
    - Epinefrin (adrenalin) i norepinefrin (noradrenalin)





# Bolesti nadbubrega

---

- HIPERFUNKCIJA
  - Kora
    - Kortizol: hiperkorticism (Sindrom Cushing)
    - Aldosteron: aldosteronizam (Sindrom Conn)
    - Androgeni: adrenalni virilizam
  - Medula
    - Pheochromocytoma
- NORMALNA FUNKCIJA
  - Incidentalomi
- HIPOFUNKCIJA
  - Kora
    - Primarni: nedostatak kortizola i aldosterona
    - Sekundarni: nedostatak kortizola ili nedostatak aldosterona
  - Medula





# Sindrom Cushing

---

- ACTH zavisni hiperkorticizam (M.Cushing)
  - Pituitarna produkcija ACTH
  - Ektopična produkcija ACTH ili CRF (Ca bronha i pankreasa, karcinoid)
- ACTH nezavisni hiperkorticizam
  - Makronodularna hiperplazija
  - Mikronodularna hiperplazija
  - Adrenalni adenomi i karcinomi
  - jatrogeno



# PATOFIZIOLOŠKE POSLEDICE HIPERSEKRECIJE GLIKOKORTIKOI



- **Katabolizam vezivnog tkiva** (umor, mišićna slabost, strije, petehije, hematomi, osteoporoza)
- **Metaboličke abnormalnosti** (hiperglikemija, dislipidemija, hipokaliemija, metabolička alkalozna)
- **Preraspodela masnog tkiva** (centripetalna gojaznost, facies lunata, buffalo torzo)
- **Ostalo:** HTA, emocionalne promene, androgenizacija žena





# Syndrom Cushing (1)

---



- Kliničke posledice:
  - Kušingoidan aspekt: centripetalna gojaznost: specifični depoi masti: “buffalo” torzo, facies lunata i epiduralni prostor
  - Reproduktivni sistem: poremećaji menstruacionog ciklusa, gubitak libida, akne, hipogonadizam (inhibitorni efekat GK na pulzatilnost GnRH)
  - Psihičke promene: agitirana depresija, letargija, paranoja, memorisjka i kognitivna disfunkcija, nesanica
  - Kost: osteoporoza, usporen linearni rast kod dece
  - Koža: istanjena, lako se razdvajaju slojevi, ljubičaste strije, lako nastaju modrice, purpura, akne, hirsutizam, pletorično lice



# Syndrom Cushing (2)

---



- Kliničke posledice:
  - Mišići: slabost proksimalne muskulature nogu
  - Kardiovaskularni poremećaji: arterijska hipertenzija (75% obolelih), sklonost tromboembolizmu
  - Sklonost infekcijama (oportunističke gljivične infekcije kože i noktiju)
  - Metaboličke/endokrine promene: intolerancija glikoze, hiperlipidemija, hipokaliemijska alkalozna, supresija sekrecije TSH, FSH, LH i GH
  - Oči: Glaukom, egzoftalmos, hemoze i katarakta





# Aldosteronizam

---

- Hiperprodukcija mineralokortikoida
- Etiologija:
  - Primarni
  - Sekundarni
- Patofiziologija
  - **Primarni:** autonomna hiperprodukcija mineralokortikoida zbog promena u kori nadbubrega (reninska aktivnost snižena)
  - **Sekundarni:** hiperprodukcija mineralokortikoida zbog povećane aktivnosti renina (hipovolemija, Tu jukstaglomerularnog aparata) (reninska aktivnost povišena)



# Posledice hipersekrecije Aldosterona:

---



- Dijastolna arterijska hipertenzija sa glavoboljom
- Hipernatremija, Hiperhlorhidrija i Hipervolemia
- Hipokaliemija:
  - Hipokaliemijska nefropatija sa poliurijom i polidipsijom
  - Hipokaliemijska, metabolička alkalozna koja se manifestuje:
    - Epizode mišićne slabosti
    - Parestezije
    - Tranzitorne paralize
    - Tetanija





# Podzela bolesti medule nadbubrega

---

- Hipefunkcija
  - Pheochromocytoma
- Hipofunkcija
  - Bez bitnijeg kliničkog značaja





# DEFINICIJA

---

- FEOHROMOCITOM je tumor homatofilnih ćelija neuroektodermalnog porekla koje luče kateholamine (simpatikoadrenalni sistem).
- Tumor se može nalaziti u meduli nadbubrega ili u drugim delovima simpatikusnog nervnog sistema (ekstradrenalni feohromocitom - paragangliom)





# PATOFIZIOLOGIJA

---

- Sekrecija prevelike količine kateholamina
- Trajno ili u epizodama
- Sekretuju se sve ili pojedine vrste kateholamina
  - Noradrenalin – klinički dominira hipertenzija
  - Adrenalin – klinički dominiraju metaboličke abnormalnosti (intolerancija glikoze: 10% ima DM)
  - Dopamin





# PATOFIZIOLOGIJA

---

- Porast perifernog otpora
- Varijabilan porast frekvence srca
- Smanjen intravaskularni volumen (da bi se smanjio udarni volumen i time održao normalni minutni volumen u uslovima porasta perifernog otpora i frekvence srca)
- Miokardiopatija, aritmije, ishemijska bolest srca





# PATOANATOMIJA

## (pravilo “10%”)

---



- Lokalizacija
  - Medula nadbubrega (90%)
  - Ekstramedularni (10%)
    - Bifurkacija aorte (Zickerkandl-ova ganglija)
    - Karlica (mokraćna bešika)
    - Vrat i medijastinum
- Uni (90%) ili bilateralni (10%)
- Unifokalni (90%) ili multilokularni (10%)
- Adultni (90%) ili juvenilni (10%)
- Benigni (90%) ili maligni (10%)





# HIPOKORTICIZAM

---

- **Definicija:** Nedostatak sekrecije hormona kore nadbubrega
- **Podela:**
  - Podela po nivou lezije
    - Primarni: Lezija kore nadbubrega
    - Sekundarni: lezija hipofize/hipotalamusa (neadekvatna sekrecija ACTH)
  - Podela po toku
    - Akutni
    - Hronični
  - Podela u zavisnosti od bolesti drugih endokrinih žlezda
    - Izolovani
    - U sklopu pluriglandularne autoimunske insuficijencije



# HIPOKORTICIZAM

---



- **Etiologija:**
- **PRIMARNA ADRENALNA INSUFICIJENCIJA**
  - Anatomska destrukcija nadbubrega (akutna ili hronična)
  - Metabolička neefikasnost u produkciji hormona
  - ACTH-blokirajuća antitela
  - Mutacije gena receptora za ACTH
  - Kongenitalna adrenalna hipoplazija
- **SEKUNDARNA ADRENALNA INSUFICIJENCIJA**
  - Hipopituitarizam uzrokovan hipotalamo-hipofiznim poremećajima (hipopituitarizam)
  - Supresija hipotalamo-hipofizo-adrenalne osovine



# HIPOKORTICIZAM- Etiologija:



- **PRIMARNA ADRENALNA INSUFICIJENCIJA**
- Anatomska destrukcija nadbubrega (akutna ili hronična)
  - Idiopatska (autoimunsma, adrenoleukodistrofija)
  - Hirurška intervencija
  - Infekcije (TBC, gljivice, virusi –AIDS)
  - Hemoragija
  - Metastaze
- Metabolička neefikasnost u produkciji hormona
  - Kongenitalna adrenalna hiperplazija
  - Enzimski inhibitori (Ketokonazol)
  - Citostatici
- ACTH-blokirajuća antitela
- Mutacije gena receptora za ACTH
- Kongenitalna adrenalna hipoplazija



# HIPOKORTICIZAM-Etiologija:

---



- **SEKUNDARNA ADRENALNA INSUFICIJENCIJA**
- Hipopituitarizam uzrokovan hipotalamo-hipofiznim poremećajima
- Supresija hipotalamo-hipofizo-adrenalne osovine
  - Egzogeni primena glikokortikoida
  - Endogeni (nakon odstranjenja adrenalnih tumora kod Hiperkorticizma – “sindrom uspavanog nadbubrega”)





# Patofiziološki poremećaji

---

- Posledice niske koncentracije Kortizola & Aldosterona
  - Nizak Na & visok K sa metaboličkom acidozom
  - Hipovolemija, dehidracija, prerenalna azotemija (povišena ureja), Eozinofilija
  - Hipoglikemije našte
  - Malaksalost, umor, mišićna slabost, bolovi u mišićima i zglobovima, muka, gađenje, povraćanje, anoreksija, mršavljenje
  - Često pozitivna antiadrenalna antitela
- Posledice povišene koncentracije Renina & ACTH
  - Hiperpigmentacija kože i sluznica





# Uzroci sekundarnog hipokortizma

---

- Uzroci
  - Egzogeni primena glikokortikoida
  - Izolovani deficit ACTH
  - Izolovani deficit CRF
  - Lezije hipotalamusa i hipofize (tumori, infekcija, granulomi)
  - Postpartalno (Sy Sheehan)
- Nivo Aldosterona je skoro normalan
- Manifestacije: slično kao primarni, osim što nema hiperpigmentacija i posledica deficita Aldosterona





# Addison-ska kriza

---

## Naglo manifestovan hipokorticism

- Iznenadni, penetrirajući bol u donjem delu leđa, stomaku i nogama
- Povraćanje, dijareja i dehidracija
- Arterijska hipotenzija i hipovolemijski šok
- Hipoglikemija
- Poremećaj svesti
- Fatalna, ako se ne leči

