

Endokrinologi

- Gl. Thyroidea
- Ca^{++} stofskiftet

Gl. Thyroidea

Gl. Thyroidea er udviklet fra branchiebuernes epithel. Placeret på forsiden af trachea. Vejer ca. 20 g. Danner to lobi hver delt op i irregulære lobuli.

Parenkymet består af follikler, der er irregulært kugleformede (Diameter 50μ - 500μ) Follikelcellernes højde ændrer sig i takt med deres sekretoriske aktivitet.

Høje follikelceller ses ved høj sekretorisk aktivitet og lavt follikelepithel ses ved lav sekretorisk aktivitet.

Endvidere ses spredte celler der ligger parafollikulært uden direkte kontakt til lumen. Dette er C-Celler udviklet fra APUD celler. Disse producerer calcitonin og deltager i regulationen af Ca^{++}

Thyroidea hormoner

Thyroidea producerer iodothyroniner deriveret fra to tyrosinaminosyrer kædet sammet af en oxygenbro.

Iodering af Tyrosin leder til forstadierne monoiodotyrosin (MIT) og diiodotyrosin (DIT)

De modificerede Tyrosiner kobles to og to dannende

L-3,5,3',5'-tetraiodothyronin=L-Thyroxin= T_4

og

L-3,5,3'-triiodothyronin= T_3

Iodomsætning manan.dk

Iodakkumulering i thyrocytterne er det første og hastighedsbestemmende step i thyroideahormon syntesen.

Iod optages mod en koncentrationsgradient (iodfælde), formodentlig via en energikrævende Na^+/I^- cotransporter. Hæmmes af visse anioner (ClO_4^- , SCN^-). Denne transportmekanisme findes også i andre væv men kun thyrocytter kan binde iod til tyrosinmolekyler.

I^- transporteres igennem thyrocytten og derefter igennem den apikale membran ud i lumen, hvor I^- oxideres til I og bindes til thyroglobulin.

Thyroglobulin

I follikellumen bindes I til tyrosin. Disse findes ikke som frie aminosyrer men indbygget i et protein thyroglobulin (MW = 670000). Thyroglobulin produceres i thyrocytternes endoplasmatiske reticulum. Bliver heftigt glycosyleret og transporteres via Golgi i vesicler til den luminale celle membran hvor det secernerer. 50% af thyrocytternes proteinsyntese udgøres af Thyroglobulin. Thyroglobulin er rigt på tyrosin aminosyrer. Disse ioderes til DIT og MIT (kolloid) ved hjælp af en thyroperoxidase. DIT reagerer med en anden DIT eller MIT førende til syntese af thyroglobulinbundet T_4 resp T_3 . Thyroglobulinet reabsorberes og lysosomale proteaser frigiver T_3 og T_4 . DIT og MIT recykler i processen.

TSH er den vigtigste stimulator af thyrocytterne, uden effekt på C-cellerne.

90% er T_4 . 10% er T_3 . T_3 er dog det aktive hormon ca. 5 gange så aktivt som T_4 . Ved iodmangel produceres der dog relativt mere T_3 .

I det perifere væv (især nyre og lever) omsættes T_4 til T_3 .

Udskilles ved at glucoronideres i leveren (udskilles i fæces) samt sulfateres i nyrerne (udskilles i urinen).

Kun T_3 har negativ feedback virkning på hypofysen.

T_3 binder til et kerneprotein og danner et kompleks der binder sig til et regulatorisk element på DNA og påvirker transkriptionen. Desuden virker T_3 også på receptorer i cellemembran, ribosomer og mitochondrier og påvirker således også translationen.

Thyroideahormoners generelle virkninger

- øger stofskiftet

Sukker-, fedt- og proteinmetabolismen øges

- øger iltoptagelsen

- øger varme produktionen

Nervesystemet: I fosterstadiet er hjernens udvikling afhængigt af TH (Thyroidea Hormoner). Fosteret begynder at producere TH I 11-12 uge. Maternelt TSH passerer dårligt over placenta, hyposekretion medfører intellektuel retardering (kretinere). Det autonome nervesystem catekolaminrespons forstærkes af TH.

Hypofysen: T_3 feedback hæmmer TSH og til dels TRH.

Kredsløbet: TH øger sensitiviteten af β -receptorer. Øger systolisk tryk og nedsætter diastolisk tryk. Øger arrytmitendensen. Ved myxødem ses ofte hjertesvigt.

Tarm: TH øger tarmmotiliteten. Ved myxødem ses reflux pga afslappet sfincter.

Nyre: TH øger RBF og GFR.

Kønsorganer: TH er nødvendig for menstruations cyclus, spermieproduktion, og graviditet.

Knogler: TH er nødvendig for ossifikation og hårdannelse.

Kretinere

1 af 5000 nyfødte har hypothyroidisme. Der testes ved at måle TSH på nyfødte.

Symptomer: langvarig fysiologisk icterus. Nedsat vækst, obstipation, stor øjenafstand, bred næse, tør hud, sparsom behåring, stor tunge, forsinket tandudvikling, stor mave, bevarer en babys kropsrelationer.

Hvis behandling ikke iværksættes straks efter fødslen kommer der mental retardering.

Struma

Struma er en tilstand med en abnormal stor gl. Thyroidea.

endemisk struma: Ses i områder med lavt iodindhold i omgivelserne og dermed i kosten (Schweitz). I DK tilsætter man iod til saltet.

Sporadisk struma: delvist ukendt men mutationer i thyreoglobulin samt syntese-enzymmer ses. Virus og muligvis stress kan give struma.

Autoimmun struma: hvor der dannes antistoffer mod TSH receptoren, hvilket aktiverer denne medførende ukontrolleret vækst af thyroidea.

Cancer

Hyperthyreose Thyreotoxicose

- Vægttab
- tachykardi
- sveden
- rastløshed
- muskeltab
- emotionel labilitet
- struma
- tryksymptomer fra trachea
- arrytmier

Hamburger thyroiditis: billige burgere hvor man havde suppleret med store mængder hakket oksekjoldbruskkirtler.

Antithyroide stoffer

Methimazol, Carbimazol:

Hæmmere af thyroideaperoxidasen.

Iod:

kan I større mængder initialt hæmme thyroideafunktionen kortvarigt

I^{131}

bruges oftest hos ældre til at ødelægge thyroidea væv kontrolleret.

Operation

kan komme på tale

Ca⁺⁺ stofskiftet

- Ca pools
- PTH
- D-vitamin
- Calcitonin

Calcium

Livsvigtigt stof der kræves for at talrige processer kan fungere:

- Muskelkontraktion
- Nervefunktion
- Neuromuskulær kontraktion
- Hjertekontraktilitet
- Koagulering af blod
- Hormon og neurotransmitter frigørelse
- Knogledannelse

Koncentrationen i plasma er ca. 2.5 mM

Ca. halvdelen er frit som ioniseret Ca^{2+}
10% kompleksbundet til bla. bicarbonat
40% er proteinbundet (albumin) og kan ikke udfiltreres i nyren direkte.

Den intracellulære koncentration af Ca^{2+} er meget lavere ca 10^{-7} mM.

Frit Intracellulært	0.2 g
Bundet Intracellulært	9 g
Frit Ekstracellulært	0.5 g
Knogler (frit udskifteligt)	4 g
Knogler (bundet)	2 kg

Vitamin D

(hydroxycholecalciferol)

Oprindelse:

- Fødeindtagelse ($D_3 + D_2$) fisk, lever, mælk
- UV lys (D_3)

Vit. D har meget lidt biologisk aktivitet men skal hydroxyleres for at virke.

I leveren 25-hydroxyleres vit D.

I nyren 1-hydroxyleres vit D

1,25 diOH vit D_3 er den kraftigst virkende metabolit. Har næsten al aktivitet.

1-hydroxyleringen er den hastighedsbestemmende proces.

Vitamin D's virkninger

- Øger Ca^{++} reabsorptionen i tarmen
- Mobiliserer Ca^{++} fra knoglerne

dvs. øger se Ca^{++}

- øger fosfat reabsorptionen fra tarmen.
- øger fosfatmobiliseringen fra knoglerne.

Dvs. øger se-phosfat

D-vitamin mangel gør at osteoblasterne producerede blødt osteoid med skøre knogler til følge - (rachitis/osteomalaci)

vit. D forgiftning hypercalcaemi med udfældning af Calcium i bløde væv. Muskelsvaghed, ledsmerter

PTH

parathyroideahormon

4 kirtler udgående fra branchiebuerne. På grund af deres vandring i fosterstadiet kan de være beliggende hvorsomhelst fra hals til thorax, men almindeligvis i relation til gl. Thyroidea.

Enkeltkædet polypeptid med MW=9000 (84 aminosyrer)

Reguleres med negativt feedback af den ioniserede Ca^{++} koncentration i plasma.

Stimulerer cAMP.

Øger $Se-Ca^{++}$ og nedsætter $Se-PO_4$

knogle: øger osteoclastaktiviteten samt knogleomsætningen.

Nyre: øger reabsorbtionen af Ca^{++} og hæmmer reabsorbtionen af PO_4 .

Stimulerer 1-hydroxyleringen af vit.- D_3 i nyren.

Calcitonin

Producers af C-cellerne i thyroidea.
Udviklet fra neuralt ektodermalt
væv.

Polypeptid MW = 3400 (32 aminosy-
rer)

Vigtigst for fisk. Sænker Ca^{++} og PO_4 .

Stimulerer cAMP på osteoclasterne,
hvilket nedsætter deres knoglereab-
sorption.

Hyperparathyroidisme

Primær HP: hyperplasi eller adenom i en eller flere gll. parathyroideae.

Konfusion pga øget Se-Ca^{++} , nyresten pga af øget renal udskillelse af Ca.
Knoglesmerter pga øget nedbrydning.
Muskelsvaghed

Sekundær HP: langvarig hypocalcæmi giver hyperplasi af parathyroideae.

Hypoparathyroidisme

Atrofi eller uheldig thyroideakirurgi. Evt. Mutant G-protein.

Hypocalcæmi og nedsat 1,25-OH-vit D

Neuromuskulær irritabilitet