

Endokrinologi

- Binyrebarken
- Mineralocorticoider
- Binyremarven

Binyre

Binyrerne er parrede retroperitoneale organer placeret lige over nyrerne. De vejer ca. 6-10 g og består af to forskellige endokrine systemer. En cortex af mesenchymal oprindelse der producerer corticosteroidhormoner, og en medulla af neuroektodermal oprindelse der producerer catecholamin hormoner. Cortex kan indeles i tre zoner:

- **Zona glomerulosa**

lige under binyrens kapsel. Består af runde eller hesteskoformede celler.

mineralocorticoider

- **Zona fasciculata**

næste lag med karakteristiske lange paralelle søjler af polygonale celler.

glucocorticoider

- **Zona reticularis**

med irregulært arrangerede små celler indeholdende lipofuscinpigment.

adrenalt androgen og østrogen

Steroid hormoner

Corticosteroider er derivater af kolesterol med en cyclopentanoperhydrophenanthrenring som kerne.

Glucocorticosteroider, mineralocorticosteroider og progesteron er C_{21} steroider, androgener C_{19} steroider og østrogener C_{18} steroider.

Grupperes i følgende:

- Glucocorticoider
- Mineralocorticoider
- Gestagener
- Østrogener
- Androgener
- (Endogent Ouabain Digoxin lign.)

Steroidhormoners biosyntese

Kolesterol er forstadiet til alle naturlige steroidhormoner. Forskelle mellem de forskellige steroidproducerende vævs produkter skyldes mere kvantitative end kvalitative forskelle i de involverede enzymsystemer.

En desmolase omdanner kolesterol til pregnenolon. En isomerase flytter en dobbeltbinding og oxiderer 3-OH til en ketogruppe.

Glukokorticoider og kønshormonerne 17-hydroxyleres. Både mineralo- og glucocorticoiderne 21- og 11-hydroxyleres.

Steroiders transport

I blodet er de fleste steroidhormoner bundet delvist til protein. Cortisol til et specifikt protein transcortin (også kaldet CBG corticosteroid bindende globulin) (ca. 75%) samt uspecifikt til albumin (ca. 15%) der har ringe affinitet men betydelig kapacitet. Resten (ca. 10%) cirkulerer frit. Så længe hormonerne er bundet til til protein er de inaktive og beskyttet mod nedbrydning. Cortisols halveringstid er 70 min. Østrogen stimulerer produktionen af steroidbindende proteiner.

Aldosteron bindes til et aldosteronbindende protein, transcortin og albumin. Bindingen er svagere end for Cortisol og halveringstiden derfor kortere ca. 20 min.

Steroidreceptorer

Steroidhormonerne bindes ligesom thyroideahormonerne til intracellulære receptorproteiner, der regulerer transcriptionen. Der findes mineralocorticoid, glucocorticoid, progesteron, androgen, østrogen og calcitriol (vit D₃) receptorer. Glucocorticoid receptoren findes i næsten alle væv, mens mineralocorticoidreceptoren er mindre udbredt. Receptoren findes i cytoplasma og har en bindingsplads til steroidmolekylet og en til DNA molekylet. Så snart steroidet er bundet til receptoren translokeres den til kernen hvor den binder sig til DNA specifikke sekvenser, hvorved transcriptionen af visse gener øges og andre hæmmes. Det dannede mRNA transporteres til ribosomerne hvor proteinsyntesen finder sted.

Steroiders nedbrydning

- Reduktioner
 - dobbeltbindingen mellem C4 og C5 mistes.
 - Ketongruppen ved C3 bliver til en alkoholgruppe.
- Sidekædefraspaltning
 - C20-21 fraspaltes
- Konjugering
 - C₂₁ steroider glukoronideres
 - C₁₉ steroider sulfateres

Disse processer ændrer steroidhormonerne fra fedtopløselige til vandopløselige stoffer der med lethed udskilles i urin og galde.

Kortisols virkninger

Virksomheden af kortisol er forsinket og indtræder først timer efter dets frigørelse. Dette skyldes at kortisols virkning er betinget af nydannelse af proteiner, der må akkumuleres i tilstrækkeligt omfang, for at der indtræder en virkning.

Kulhydrat og proteinomsætning: Kortisol øger dannelsen af glucose i leveren, øger aflejringen af glykogen og formindsker den perifere udnyttning af glucose. Cortisoloverskud fører til insulinresistens via en postreceptor virkning. Glucosekoncentrationen kan altså kun holdes i normalt niveau hvis der secernerer mere insulin. I leveren øges gluconeogenesisen og aminosyrer mobiliseres perifert ved hæmning af proteinsyntesen og øget nedbrydning af proteiner. Er altså diabetogent og proteinkatabolt.

Fedtomsætning: Kortisol har afgørende betydning for at fedtmobilisationen (lipolysen) via catecholaminer kan finde sted på normal vis. Desuden har kortisol en virkning på fedtfordelingen således at fedtet omlejres og akkumuleres i abdominalregionen, bagtil i nakkere regionen og i ansigtet, samtidigt med at fedtet forsvinder fra ekstremiteterne. Cortisol sikrer altså at der er tilstrækkeligt med glukose til hjernens forbrug samtidigt med at lipolysen øges, således at der spares glucosforbrug i perifere væv. Er altså ketogent.

Nyren: Cortisol har en vis mineralokortikoid virkning, dvs. Natriumretention og hypokaliæmisk alkalose. Øger GFR.

CNS: dæmper sanseindtryk som smag lugtesans og hørelse. Store mængder kan give psykoser.

Knogler: Kortisol hæmmer osteoblaster og aktiverer osteoclaster. Totalt nedsættes den totale knoglemængde.

Hjerte og kredsløb: Cortisol har en positiv inotrop virkning i sig selv og øger også frigivelsen af catecolaminer fra binyremarven. Dette plus øget noradrenalin frigivelse fra sympatiske nerveender giver vasokonstriktion af arterioler.

Antiinflammatorisk virkning: hæmmer prostaglandin, leukotrien og interleukin dannelsen samt histaminfrigørelsen, hvorved immunsystemets reaktioner dæmpes. Leukocytaktivering hæmmes.

Bindevæv: hæmmer kollagensyntesen, med udtynding af hud og karvægge.

Cushings syndrom

Det kliniske billede der fremkommer når organismen gennem længere tid udsættes for en ufysiologisk høj concentration af frit kortisol eller andre glukocorticoider.

Hyppigst på grund af ACTH overproduktion fra et adenom i adeno-hypofysen. Mindre hyppigt pga ekto-pisk produktion af ACTH (lunsecancer). Meget sjældent pga. af overproduktion af CRF.

Ses endvidere pga. ACTH uafhængig binyrehyperfunktion (adenom, cancer) samt iatrogenet pga. farmakologisk glucocorticoid.

Overordnet kontrol

Hypothalamus danner corticotropin releasing hormone (CRH) der stimulerer frigivelsen af adrenocorticotrofisk hormon (ACTH) via POMC. ACTH stimulerer væsentligst glucocorticoider men også en lille smule aldosterondannelsen. Kun glucocortikoider har negativ feedback på CRH og ACTH. På grund af ACTH døgnsvingninger har også cortisol døgnsvingninger med top tidligt om morgenen og dalværdier om aftenen.

Stress, fysisk arbejde, traumer, operation, anæstesi og emotioner stimulerer CRH-ACTH-glucocorticoid aksen. Morfin og andre smertestillende stoffer hæmmer dette respons.

Mineralokortikoider

Stimuleres af angiotensin 2, K^+ , ACTH, ADH, catecholaminer.

Hæmmes af ANF, dopamin og somatostatin.

Aldosteron øger Na^+ transporten i den distale tubuli, hvilket kan hæmmes med amilorid. Dette sker ved at øge transskriptionen af endnu ukendte proteiner, men følgende teorier eksisterer:

Dette kan ske ved øget antallet af apikal Na^+ kanaler. (permease hypothesis)

Ved at øge antallet af basolaterale Na^+/K^+ kanaler (pump hypothesis)

Ved at øge energidannelsen i cellen så pumpen kan køre hurtigere. (energy hypothesis)

Ved at øge Na^+ permeabiliteten af tight junctions. (leak hypothesis)

Muligvis gælder alle?

Mineralokortikoider

Aldosteron øger såvel K^+ excretionen som H^+ excretionen.

Øget Na/K ATPase aktivitet øger K^+ intracellulært og dermed den apikale sekretion. Formodentli har aldosteron også en effekt på apikale K^+ kanaler. For at undgå at tabe for meget K^+ aktiveres en K^+/H^+ exchange med H^+ excretion til følge.

Adrenale kønshormoner

Flere moderat aktive androgener (vigtigst dehydroepiandrosteron) produceres af binyrebarken. Dette sker især i den foetale periode, men også gennem hele livet. Også kvindelige kønshormoner secernerer i små mængder.

I mennesket har disse ringe effekt, men det er muligt at udviklingen af de mandlige kønsorganer ved puberteten skyldes binyrens androgener. Væksten af kvinders pubes og axil behåring skyldes også disse hormoner der omdannes extraadrenalt til testosteron.

Addisons syndrom

Sygdommen skyldes en progredierende destruktion af binyrebarken. Tidligere skyldtes det ofte tuberkulose, men nu er den idiopatiske form hyppigst.

Den idiopatiske form er en organspecifik autoimmun sygdom.

Symptomerne er vægttab (findes hos alle), hyperpigmentering, kvalme, opkastning evt. Diarre, hypotension, amenore, hypoglycæmi, hyponatriæmi, hypokaliæmi, nedsat GFR, eosinofili.

Behandles ved substitution med glucocorticoider og små mængder mineralocorticosteroider.

Conns syndrom

Primær hyperaldosteronisme oftest pga af et binyre adenom sjældnere pga hyperplasi med overvejende produktion af aldosteron.

Giver hypokaliæmi, øgning af ekstracellulærvæsken, blod volumen, let øget $Se-Na^+$. Der ses tilfælde af muskelsvækkelse (pga. Hypokaliæmien).

Behandlingen er fjernelse af tumor el binyrerne.

Adrenogenitalt syndrom

Sjældent ses en binyrebark tumor producerende androgener. Kan også ses ved medfødt 11-hydroxylase eller 21-hydroxylase (1 pr. 10000 fødsler) deficiens hvor cortisol ikke kan dannes og processen derfor dirigeres over mod androgen syntese.

Dette medfører virilisering. Hos piger ses skægvækst, eventuelt skaldethed, vækst af klitoris, kraftig muskeldannelse. Desuden tegn på Addison.

Hos drenge ses tidlig virilisering.

Kan diagnosticeres ved 17-ketosteroid bestemmelse i urinen der er øget ca. 15 gange i forhold til det normale.

Behandles med glukokorticoide og mineralocorticoide. Kirurgisk bh. af kønsorganmisdannelse.

Funktionsprøver af binyrebarken

Såvel ACTH som kortisol udviser så store variationer hos det enkelte individ at plasmabestemmelse er nytteløs med mindre der er tale om ekstreme værdier.

Døgnudskillelse i urinen kan bruges som et integreret udtryk for det steroidproducerende organs funktion.

Stimulationsprøver udgør dog det vigtigste værktøj.

Synacten® (ACTH) test: Binyrebarken kan stimuleres ved eksogen tilførsel af ACTH. Udføres ved at en 0-værdi af kortisol måles, derefter gives 250 µg ACTH og nyt cortisol bestemmes efter 30 min. Hvis cortisol er under en vis grænse (550 nM) har pt. binyrebarkinsufficiens.

Funktionsprøver af binyrebarken

CRF stimulations test: Bruges ved udredning af Cushings syndrom. Udføres ved at en 0-værdi af kortisol og ACTH måles, derefter gives 100 µg CRF og nyt kortisol og ACTH bestemmes de næste to timer. Ved hypofysært betinget Cushing stimuleres hypofysen og producerer ACTH der medfører øget kortisolsyntese. Ved binyreadenom er tumor autonom og reagerer ikke med stigning i kortisol.

Dexamethason suppressionstest: Dexametason er et kraftigt glucocorticoid der gives peroralt om aftenen. Normale pt. vil have meget lave kortisol værdier næste morgen, mens Cushingpt. vil udvise manglende el. nedsat suppression.

Metyraponstimulationstest: 11-OH hæmmer. Øger ACTH release.

Binyremarven

Binyremarven udvikles fra neuralrøret hvor marvcellerne vandrer ned til binyrebarkanlægget i 7. uge. Er således et sympatisk udflytterganglion. Vejer ca. 1 g og modtager en rigelig karforsyning fra binyrebarken, der gør at binyrebarkhormoner optræder i høj koncentration i binyremarven. Producerer catecholaminer, væsentligst adrenalin men også mindre mængder noradrenalin. Catecholaminerne opbevares i chromaffine granula ligesom man ser i postganglionære sympatiske nerveterminaler.

Syntese af catecholaminerne

Syntetiseres udfra aminosyren tyrosin. Det hastighedsbestemmende step er hydroxyleringen af tyrosin ved hjælp af en tyrosinhydroxylase. Til dihydroxyphenylalanin (DOPA). Denne decarboxyleres til Dopamin der hydroxyleres til noradrenalin. 15% af processen stopper her, mens 85 % ved hjælp af en methyl transferase (PNMT) laves til adrenalin.

Sympatisk stimulation stimulerer tyrosinhydroxylasen, mens cortisol stimulerer methyltransferasen, dvs. selektivt stimulerer adrenalinsyntesen.

Binyremarven er en integreret organ hvis funktion er at deltage i "fight and flight" reaktioner. Sekretion stimuleres af traumer, smerte, hypovolæmi, høj temperatur, hypoglycæmi, muskelarbejde og selv emotionel opfattelse af fare. ACTH og cortisol øger endvidere sekretionen.

Virksomheder af catecholaminer

Virker på membran receptorer ($\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$). β receptorer stimulerer cAMP mens α_2 virker via et inhibitorisk G-protein.

Stimulation af receptorerne virker nedregulerende på receptorerne.

Catecholaminerne virker lipolytisk, øger ketogenesisen, glykogenolysen og glukoneogenesisen. Hæmmer insulinfrigivelsen samt stimulerer glukagonfrigørelsen.

Den basale ide er at øge plasma-glucose hæmmer den perifere udnyttelse for at hjernen i krisituationer kan modtage tilstrækkeligt substrat.