

Поремећаји функције ендокриног система 2

Параштитасте жлезде

Надбубрежне жлезде

Гонаде

доцент др Ивица Петровић

Садржај

- Поремећаји функције параштитастих жлезда (хипопаратиреоза и хиперпаратиреоза)
- Поремећаји функције коре надбубрега (смањено и повећано лучење алдостерона, кортизола и андрогена)
- Поремећаји функције сржи надбубрега (феохромоцитом)
- Поремећаји функције гонада (смањена и повећана функција тестиса, смањена и повећана функција оваријума)

Параштитасте жлезде

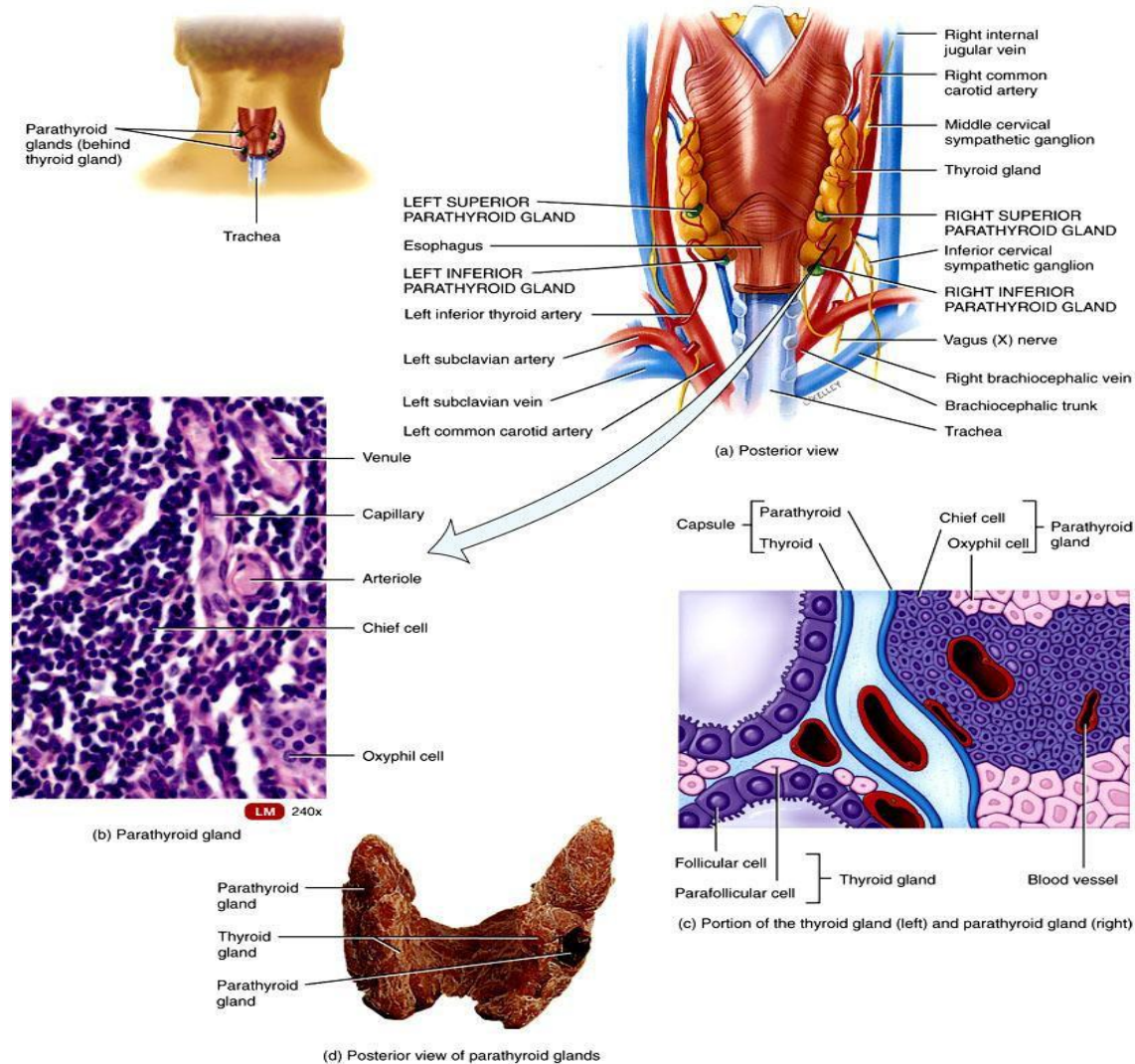
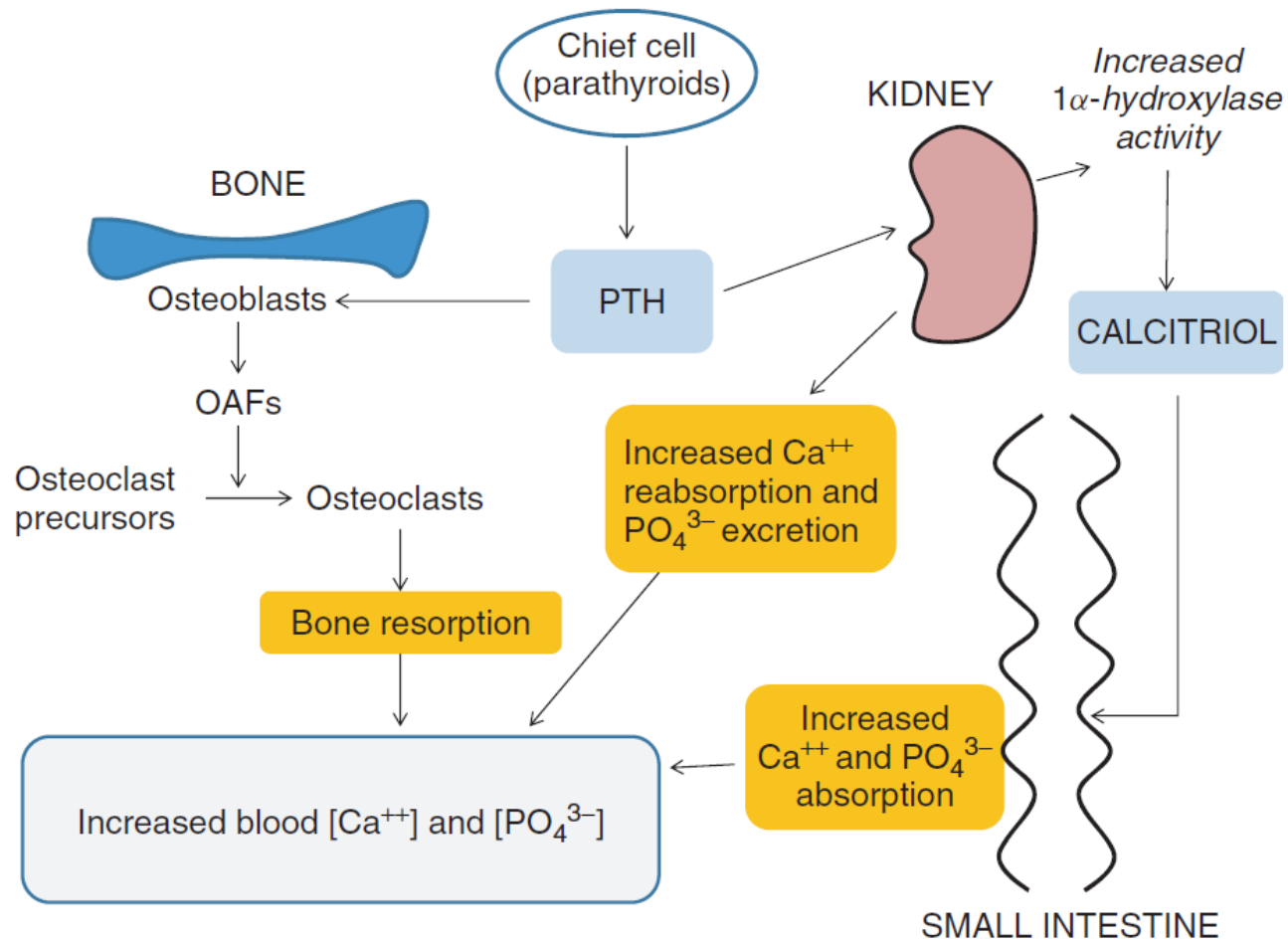


Figure 18.13 Tortora - PAP 12/e
Copyright © John Wiley and Sons, Inc. All rights reserved.

Параштитасте жлезде

- Најчешће два пара утиснуте уз лобусе штитасте жлезде
- **Паратиреоидни хормон (РТН)**
 - Главни регулатор метаболизма јона калцијума, фофора и магнезијума у крви
 - Повећава број и активност остеокласта
 - Повећава ресорпцију костију
- Ниво Ca^{+2} у крви директно утиче на секрецију калцитонина и РТН

Параштитасте жлезде



Поремећаји функције

- **Хипопаратиреоза**
 - **Примарна** хипопаратиреоза
 - **Псеудо-хипопаратиреоза** (резистенција периферних ткива)
 - **Секундарна** хипопаратиреоза (последица хиперкалциемије)
- **Хиперпаратиреоза**
 - **Примарна** хиперпаратиреоза: поремећај на нивоу самих жлезда попут аденома, карцинома, хиперплазије параштитастих жлезда (хиперпродукција РТН)
 - **Секундарна** хиперпаратиреоза: хронична хипокалциемија (физиолошки одговор - пораст продукције РТН)
 - **Терцијарна** хиперпаратиреоза
 - **Псеудохиперпаратиреоза**: ектопична продукција РТН (код малих тумора плућа, бубрега, јетре, панкреаса)

Примарна хипопаратиреоза

- Етиологија:
 - хируршко одстрањење ПТЖ,
 - зрачење,
 - аутоимунски процеси,
 - инфилтративне болести

Примарна хипопаратиреоза

- Патофизиологија:

Обзиром на функцију (метаболизам Ca^{+2})

- Биохемијске промене:

- **Хипокалциемија** (симптоми су везани за хипокалциемију)
 - **Хиперфосфатемија**

- Неуромишићни поремећаји:

- **Повећана неуромишићна раздражљивост** (од парестезија до грчева мишића екстремитета, бронхоспазам и ларингоспазам, а у тежим случајевима генерализовани тонично-клонични грчеви),
 - **продужен QT интервал**

Секундарна хипопаратиреоза

- Настаје као последица хиперкалциемије:
 - Хипервитаминоза витамина Д
 - Саркоидоза (повећана $\alpha 1$ хидроксилаза)
 - Тиреотоксикоза
 - Малигни тумори костију
- Концентрација **Ca^{+2}** је висока, а концентрација **PTH** ниска (негативна повратна спрега)

Примарна хиперпаратиреоза

- **Етиологија:**
 - аденом (81%),
 - карцином (4%),
 - хиперплазија параштитастих жлезда
- **Патофизиологија:**
 - Биохемијске промене: хиперкалциемија, хипофосфатемија, хиперкалциурија
- **Клинички симптоми су последица:**
 - Хиперкалциемије (смањена НМР)
 - Хиперкалциурије (са могућношћу стварања бубрежних каменаца)

Примарна хиперпаратиреоза

- Хиперкалциемија доводи до:
 - Поремећаја **деполаризацији** нервних ћелија
 - **Контракције глатких мишића крвних судова мозга** са развојем исхемије и хипертензивне енцефалопатије (праћени поремећајима свести до коме)
 - **Поремећаја срчаног ритма** (коморских екстрасистола, чак до фибрилација), ретко спастичке контракције миокарда
 - **Хипертензије** услед спазма глатких мишића у зиду артерија и артериола смањења протока кроз бубрег (уз стимулацију система ренин-ангиотензин)
 - **Смањене способности бубрега да концентрише мокраћу**, са настанком полиурије и дехидратације
 - **Калцификације меких ткива** (при концентracији Ca^{+2} преко 4mmol/L)

Примарна хиперпаратиреоза

- Клинички симптоми:
 - Неуромускуларни поремећаји: мишићна слабост, анорексија, повраћање, скраћен QT интервал (ЕКГ)
 - Психички поремећаји: емоционална нестабилност, депресија, психозе
 - Бубрежни поремећаји: смањена концентрациона способност (полиурија, никтурија)

Секундарна хиперпаратиреоза

- Настаје због поремећаја који **смањују концентрацију јонизованог калцијума** у плазми:
 - **Малнутриција** са недовољним уносом витамина Д и калцијума
 - Поремећај у **апсорпцији липида** (малапсорпција са стеаторејом)
 - Поремећаји **метаболизма витамина Д** у болестима **бубрега**
 - Поремећаји метаболизма витамина Д при **терапији неким антиконвулзивним лековима**
 - У **хроничној бубрежној инсуфицијенцији**

Терцијална хиперпаратиреоза

- Настаје као последица дуготрајне секундарне хиперпаратиреозе
- Услед дуготрајне стимулације параштитастих жлезда ниским концентрацијама калцијума **лучење паратхормона постане аутономно** (независно од концентрације калцијума у крви)

Садржај предавања

Поремећаји штитасте жлезде

Поремећаји параштитасте жлезде

Поремећаји надбубрежних жлезда

Поремећаји полних жлезда

Надбубрежне жлезде

- Два различита региона (**структурно и функцијски**)
 - **Адренални кортекс (кора надбубрега)**
 - **Минералокортикоиди** одржавају хомеостазу минерала
 - **Глукокортикоиди** одржавају хомеостазу гликозе
 - кортизол
 - **Андрогени** имају значајан маскулирајући ефект
 - Дехидроепиандростерон (DHEA) је једино значајан код женског пола
 - **Адренална медула (срж надбубрега)**
 - Представља **модификовани симаптикусни ганглион** аутономног нервног система
 - **Појачава сумаптикусни одговор**
 - **Хормони**: епинефрин (адреналин) и норепинефрин (норадреналин)

Надбубрежне жлезде

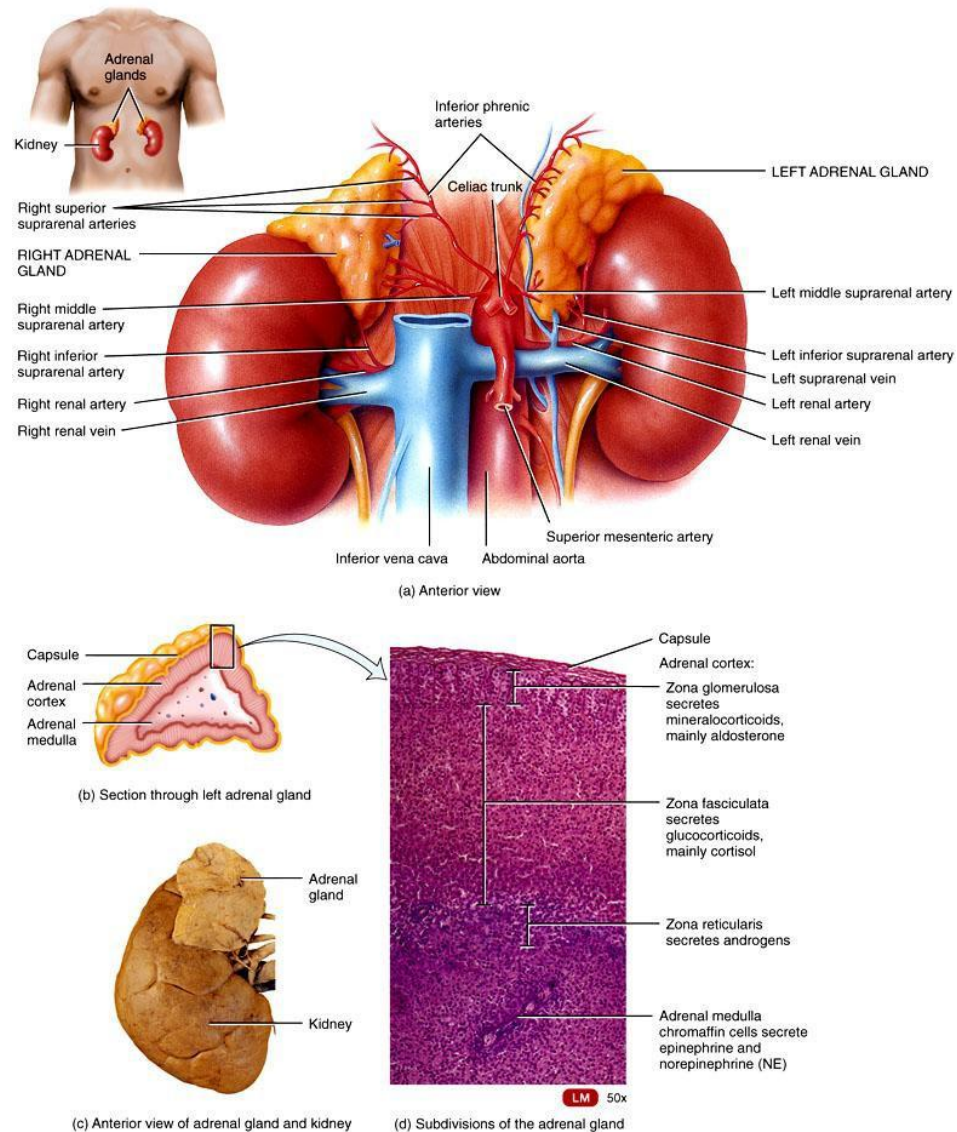


Figure 18.15 Tortora - PAP 12/e
Copyright © John Wiley and Sons, Inc. All rights reserved.

Хормони надбубрежних жлезда

- Минералокортикоиди
- Регулација:
 - Хомеостазе јона
 - Конзервација (чување) натријума
 - Секреција калијума
 - Крвни притисак
 - Запремину циркулишућег волумена (крви)
 - Екскрецију H^+

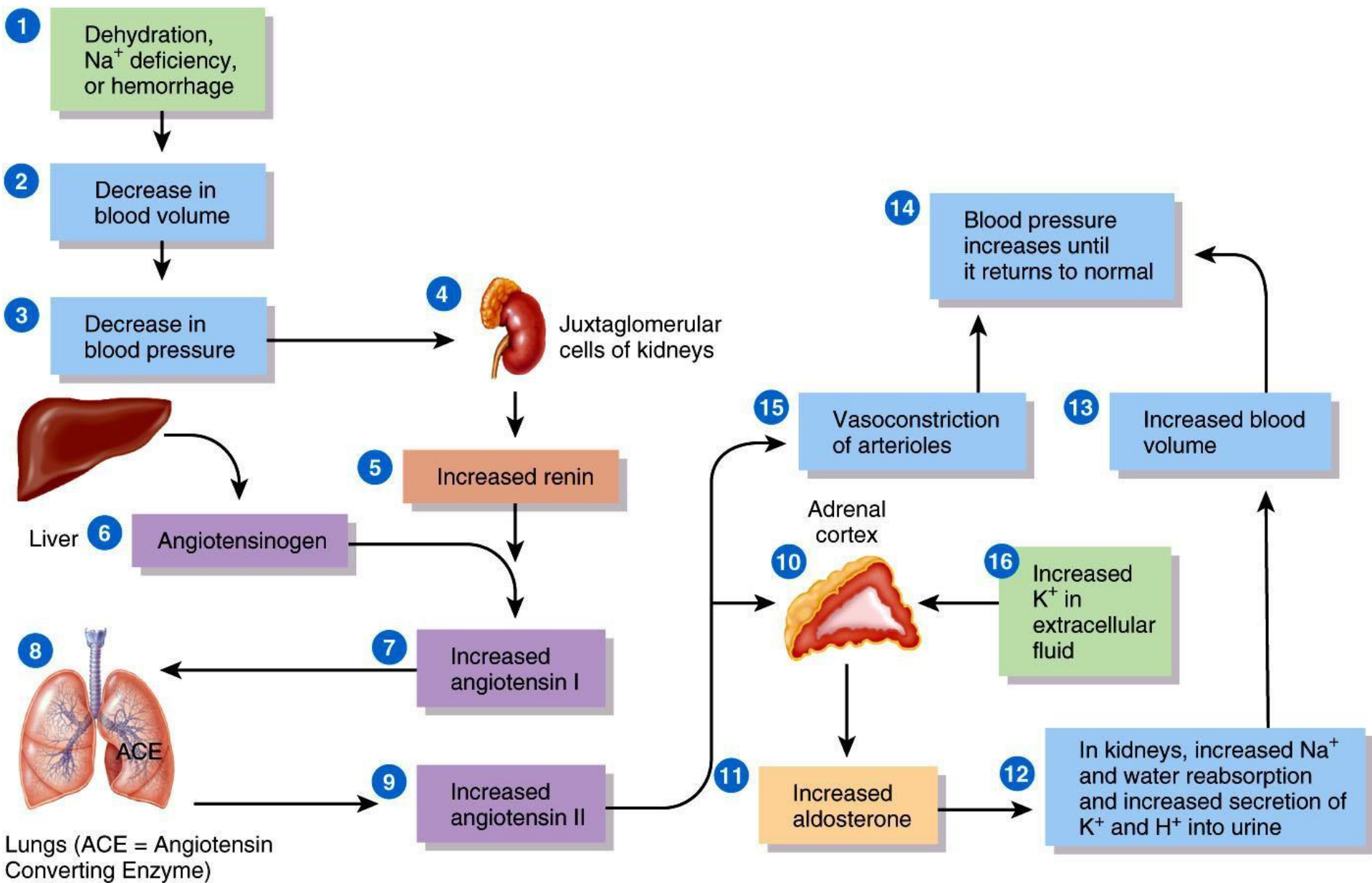
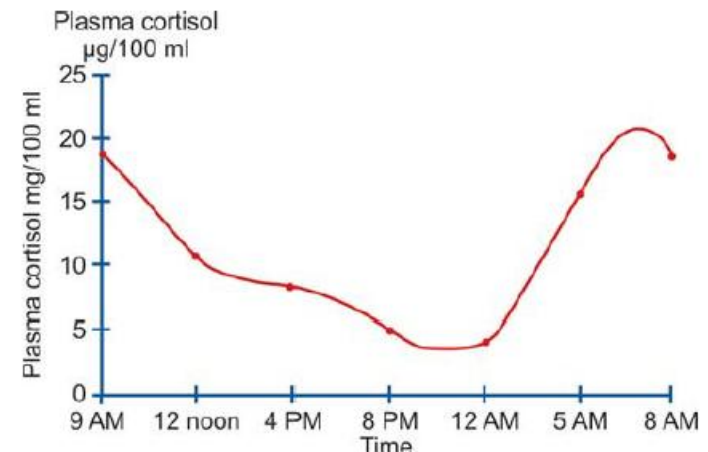


Figure 18.16 Tortora - PAP 12/e
Copyright © John Wiley and Sons, Inc. All rights reserved.

Хормони надбубрежних жлезда

- Глюкокортикоиди
- Кортизол (хидрокортизон), кортикостерон и кортизон
- Секреција под контролом АСТН (хипофиза)
- Ефекти кортизола:
 - Стварање глукозе кроз процес глуконеогенезе
 - Липолиза
 - Разградња протеина
 - Отпорност на стрес
 - Анти-инфламаторни ефекти

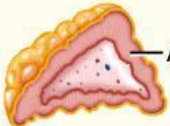
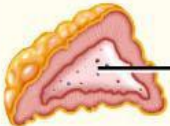


Хормони надбубрежних жлезда

- Андрогени
- Дехидроепиандростерон (DHEA)
- Мало ефеката на одрасле мушкарце јер тестиси (и тестостерон) имају доминантну улогу
- Жене
 - повећава либидо
 - конвертује се у естрогене
 - после менопаузе конверзија андрогена је једини извор естрогена (раније током живота и јајници)
- андрогени стимулишу аксиларну и пубичну маљавост током пубертета
- Секреција је делом контролисана од стране АСТН

TABLE 18.8

Summary of Adrenal Gland Hormones

HORMONES AND SOURCE	CONTROL OF SECRETION	PRINCIPAL ACTIONS
ADRENAL CORTEX HORMONES		
Mineralocorticoids (mainly aldosterone) from zona glomerulosa cells	Increased blood K^+ level and angiotensin II stimulate secretion.	Increase blood levels of Na^+ and water and decrease blood level of K^+ .
Glucocorticoids (mainly cortisol) from zona fasciculata cells	ACTH stimulates release; corticotropin-releasing hormone (CRH) promotes ACTH secretion in response to stress and low blood levels of glucocorticoids.	Increase protein breakdown (except in liver), stimulate gluconeogenesis and lipolysis, provide resistance to stress, dampen inflammation, and depress immune responses.
Androgens (mainly dehydroepiandrosterone or DHEA) from zona reticularis cells	ACTH stimulates secretion.	Assist in early growth of axillary and pubic hair in both sexes; in females, contribute to libido and are source of estrogens after menopause.
 Adrenal cortex		
ADRENAL MEDULLA HORMONES		
Epinephrine and norepinephrine from chromaffin cells	Sympathetic preganglionic neurons release acetylcholine, which stimulates secretion.	Produce effects that enhance those of the sympathetic division of the autonomic nervous system (ANS) during stress.
 Adrenal medulla		

Поремећаји функције надбубрежних жлезда

- Поремећаји функције **коре** надбубрежних жлезда:
 - Смањена функција (хипофункција)
 - Повећана функција (хиперфункција)
- Поремећаји функције **сржи** надбубрежних жлезда:
 - Смањена функција (хипофункција)
 - Повећана функција (хиперфункција)

Поремећаји функције коре надбубрежних жлезда

- **Хипофункција:**

- **Примарни ниво:** недостатак кортизола и алдостерона
- **Секундарни ниво:** недостатак кортизола (битна разлика)

- **Хиперфункција:**

- Кортизол: **хиперкортицизам** (Cushing-ов sy)
- Алдостерон: **хипералдостеронизам** (Conn-ов sy)
- Андрогени: **адrenalни вирилизам**

Хипокортицизам

- Недостатак секреције хормона коре надбубрега
- Подела:
 - Подела **према нивоу лезије**
 - **Примарни** - дефект на нивоу коре надбубрега
 - **Секундарни** - дефект на нивоу хипофизе/хипоталамуса (неадекватна секреција АСТН)
 - Подела **према току**
 - Акутни
 - Хронични
 - Подела према присутности **болести других ендокриних жлезда**
 - Изоловани
 - У склопу плуригландуларне аутоимунске инсуфицијенције

Хипокортицизам

Етиологија примарне адреналне инсуфицијенције:

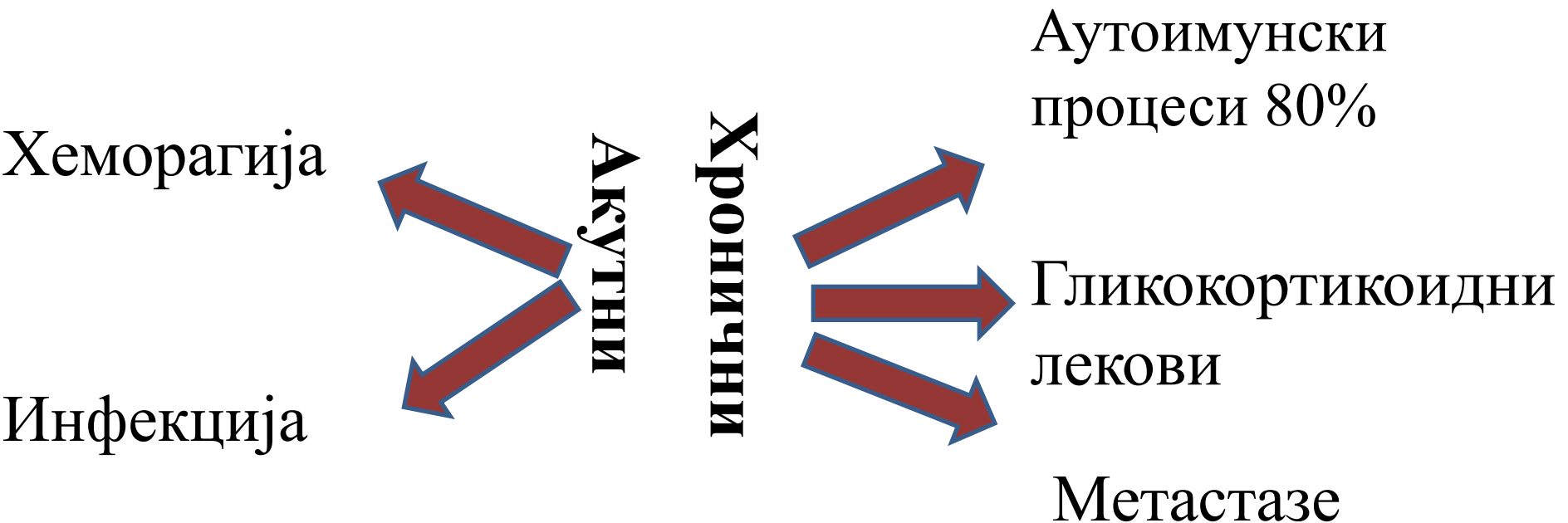
- Анатомска деструкција надбубрега (акутна или хронична)
 - Идиопатска (аутоимунска, адренолеукодистрофија)
 - Хируршка интервенција
 - Инфекције (Тбс, гљивице, вируси –AIDS)
 - Хеморагија
 - Метастазе
- Метаболичка неефикасност у продукцији хормона
 - Конгенитална адренална хиперплазија
 - Ензимски инхибитори (Кетоконазол)
 - Цитостатици
- АСТН-блокирајућа антитела
- Мутације гена рецептора за АСТН
- Конгенитална адренална хипоплазија

Хипокортицизам

Етиологија секундарне адреналне инсуфицијенције:

- Хипопитуитаризам узрокован хипоталамо- хипофизним поремећајима (лезија сталка, несекретујући тумори)
- Супресија хипоталамо-хипофизо-адреналне осовине
 - егзогена примена гликокориткоида (у терапијске сврхе)
 - ендогена (након одстрањења адреналних тумора код хиперкортицизма – “синдром успаваног надбубрега”)

Етиологија примарног стеченог хипокортицизма

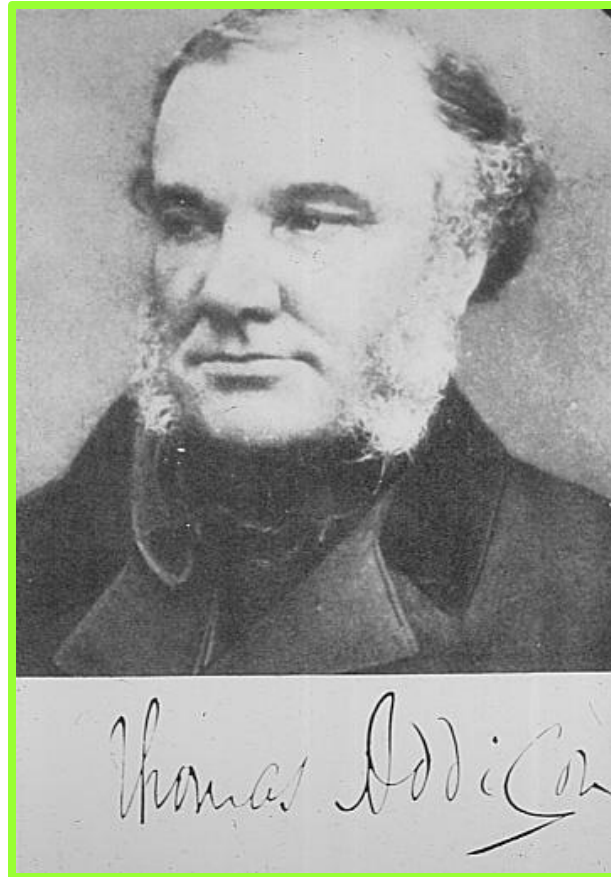


Addison-ова болест

(**примарни хронични** хипокортицизам)

- Први пут др Thomas Addison половином 19. века
- Инциденција 0.4-1 на 100000 људи
- Најчешћи узрок:
 - аутоимунска деструкција надбубрежних жлезда
 - раније: туберкулоза
- Може се јавити у свим старосним групама
- Подједнако заступљена међу половима
- Адренална инсуфицијенција се јавља када се разори 90% коре надбубрега

Dr Thomas Addison



Addison-ова болест:

патофизиолошки поремећаји

- **Ниске вредности кортизола и алдостерона**
 - Смањена концентрација Na^{+1} и повећана концентрација K^{+1} у крви, са метаболичком ацидозом
 - Хиповолемија, дехидратација, преренална азотемија (повећана концентрација уреје), еозинофилија
 - Хипогликемије наше
 - Малаксалост, умор, мишићна слабост, болови у мишићима и зглобовима, мука, гађење, повраћање, анорексија, мршављење
 - Често позитивна антиадренална антитела
- **Компензаторно повишене вредности ренина и АСТН**
 - Хиперпигментација коже и слузница

Addison-ова болест:

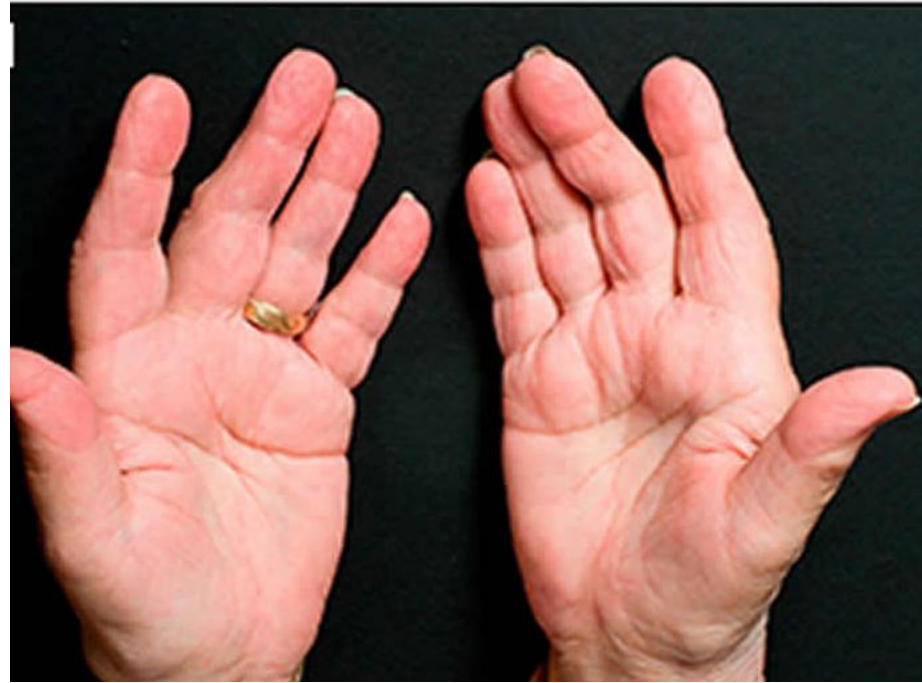
патофизиолошки поремећаји

- У **раним фазама болести** лучење хормона:
 - довољно у базалним условима,
 - недовољно при повећаним захтевима у стресу (инфекција, повреда, хируршки захвати)
- **Касније, развојем болести**: лучење хормона недовољно и при базалним условима
 - најтеже последице због **недостатка минералокортикоида**: мањак натријума и **хиповолемија**, која може довести до **хиповолемијског шока**, са **хиперкалиемијом** и **ацидозом**)

Addison-ова болест: патофизиолошки поремећаји

- **Смањено лучење кортизола:**
 - губитак апетита и телесне тежине
 - општа слабост и емоционална лабилност
 - смањена гликонеогенеза и повећана осетљивост на инсулин: јутарња хипогликемија
- **Повећано лучење пептида који настају из про-опио-меланокортина** (код примарног хипокортицизма):
 - Хиперпигментација коже и слузнице усне дупље

Addison-ова болест: патофизиолошки поремећаји



Примарни и секундарни хипокортицизам: разлике

- **Примарни:**
 - поремећај у стварању минералокортикоида и глукокортикоида
 - Повећано лучење АСТН
 - Повећано лучење пептида који настају од про-опио-меланокортина (MSH), хиперпигментација коже и слузнице усне дупље
- **Секундарни:**
 - Поремећај секреције само глукокортикоида, без поремећаја секреције минералокортикоида
 - Нема повећања АСТН и MSH (без хиперпигмен.)

Акутна адренална криза (Addison-ска криза)

- Нагло манифестован хипокортицизам
- Код особа са смањеном функцијом надбубрега, чак и код релативно малог физичког или психичког стреса
- Тегобе:
 - Изненадни, пенетрирајући бол у доњем делу леђа, стомаку и ногама
 - Повраћање, дијареја и дехидратација
 - Артеријска хипотензија и хиповолемијски шок
 - Хипогликемија
 - Поремећај свести
- **Смртни исход**, уколико се не дијагностикује и лечи

Секундарни хипокортицизам

- **Узроци**

- изоловани дефицит хормона хипофизе **ACTH**
- изоловани дефицит хормона хипоталамус **CRF**
- **лезије хипоталамуса и хипофизе** (тумори, инфекција, грануломи)
- **постпартално** (Sy Sheehan)
- **егзогена примена гликокортикоида**

- **Ниво алдостерона** је скоро нормалан (РАА систем)

- **Манифестације:**

- доминирају поремећају услед недостатка кортизола,
- нема хиперпигментација
- нема последица дефицита алдостерона ни повећања ренина

Конгенитална адренална хиперплазија (САН)

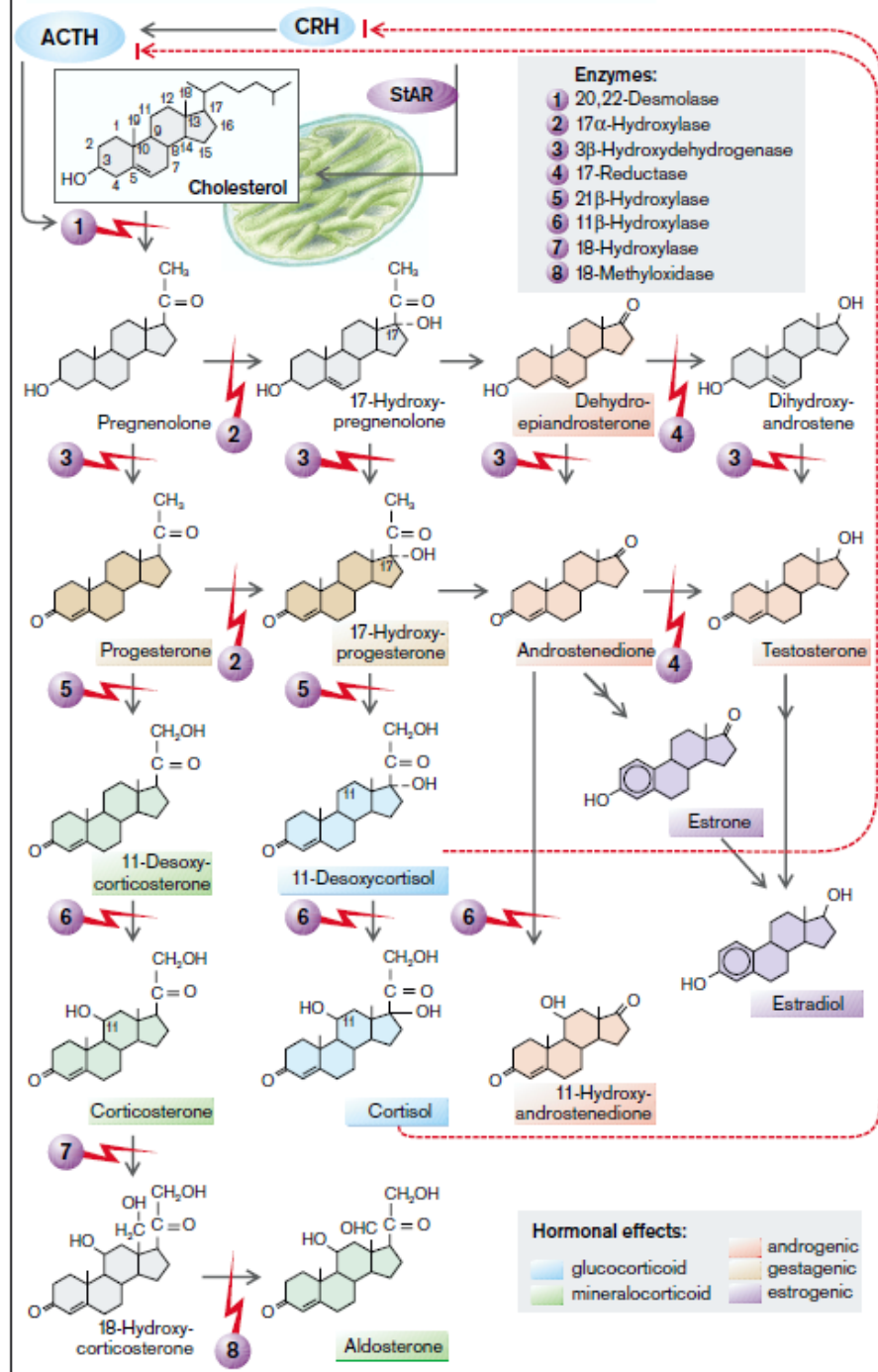
- Стање праћено смањењом концентрацијом и/или активношћу неког од **ензима потребних за синтезу стероидних хормона** у кори надбубрега
- **Наследна аутозомно-рецесивна болести**

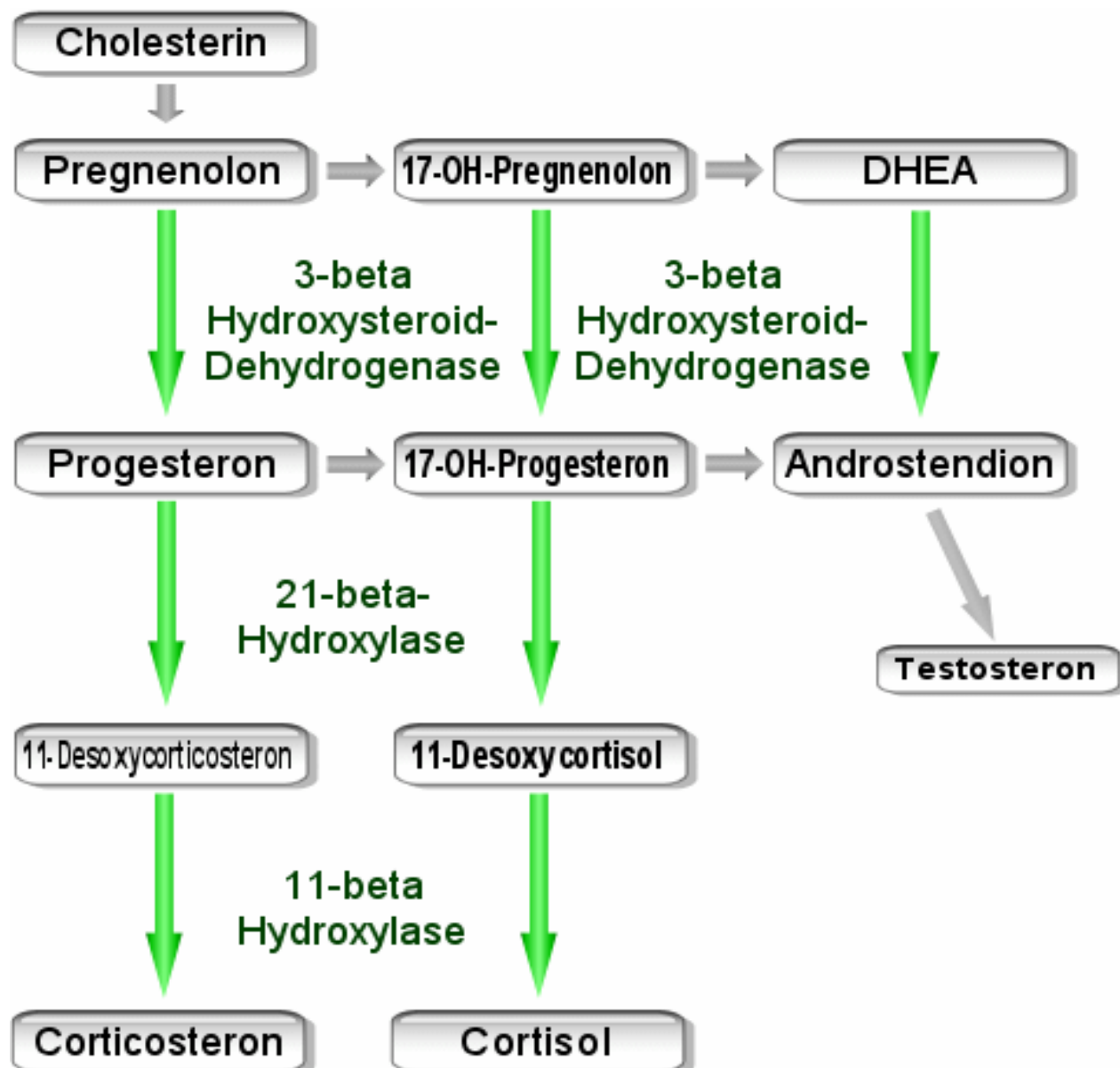
Конгенитална адренална хиперплазија (САН)

Патогенеза:

- смањена је концентрација **кортизола** у плазми (због дефицита ензима неопходног за његову синтезу)
- Повећана је концентрација **АСТН** (негативна повратна спрега)
- **Хиперплазија** коре надбубрега
- Повећана **синтеза стероида** који се синтетишу **пре ензимског блока**
- Клиничка презентација **зависи од типа поремећаја** (ензима који недостаје)

A. Enzyme Defects in Formation of Adrenocortical Hormones





Конгенитална адренална хиперплазија (САН)

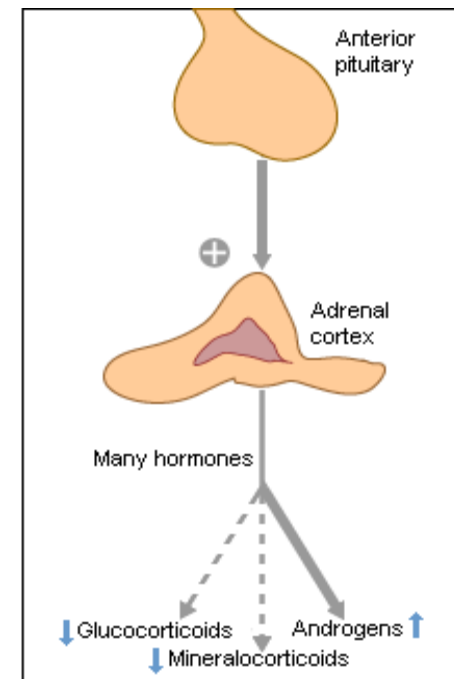
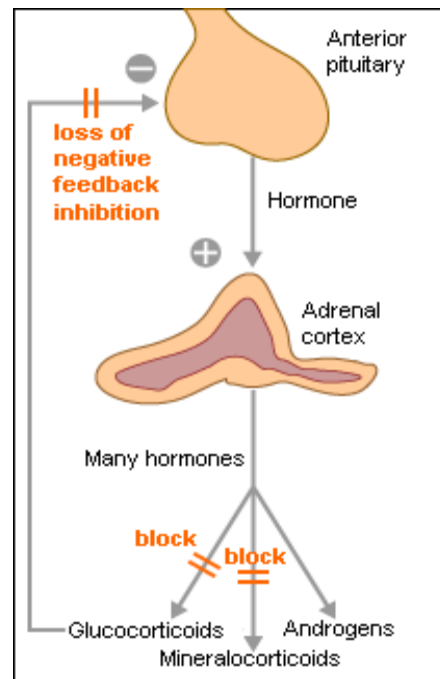
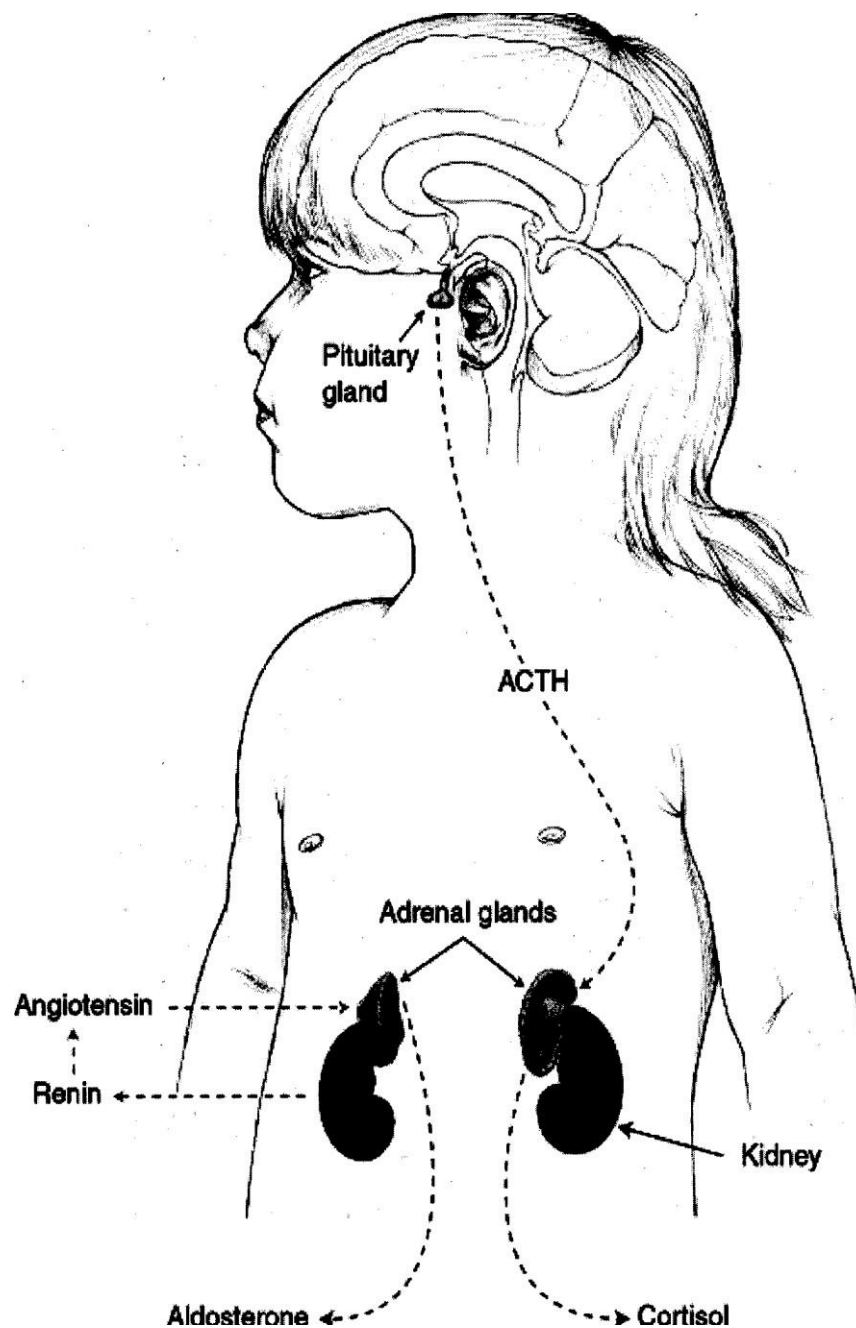
Облици болести:

- Дефицит 21-хидроксилазе
- Дефицит 11-бета хидроксилазе
- Дефицит 17-алфа хидроксилазе
- Дефицит 3-бета хидроксистероид дехидрогеназе
- Липоидна хиперплазија
- Дефицит алдостерон синтазе

Конгенитална адренална хиперплазија (САН)

Дефицит 21-хидроксилазе

- Најчешћи облик (90%)
- Ензим 21-хидроксилаза је пресудан за синтезу **глико- и минералокортикостероида**
 - код **комплетног облика** смањена је синтеза и кортизола и алдостерона
 - код **инкомплетног облика** смањена је синтеза само кортизола
- Због **смањене концентрације кортизола**:
 - активира се негативна повратна спрега,
 - расте концентрација АСТН,
 - настаје хиперплазија надбубрега
 - повећана је синтеза надбубрежних андрогена и др. метаболита (17-ОН прогестерон)



**Недостак ензима
21-хидроксилазе
блокира
продукцију
гликокортикоида и
минералокортико-
ида**

**Кортизол је низак и
аденохипофиза није
инхибирана**

**Зато аденохипофиза
производи већу
количину АСТН да би
стимулисала кору
надбубрега. Кора
може једино да
продукује андрогене,
који се налазе у
високој
концентрацији. Кора
надбубрега
хипертрофише.**

Конгенитална адренална хиперплазија (САН)

Последице дефицита 21-хидроксилазе:

- **Женски пол:** интраутерина вирилизација спољашњих полних органа фетуса (псеудохермафродитизам)
- **Мушки пол:** лажни преурањени пубертет дечака
- **Оба пола:** адреналне кризе са губитком соли, убрзан раст дугих костију са пруроњеним затварањем епифиза (коначно нижи раст)

Конгенитална адренална хиперплазија (САН)

Дефицит ензима 11-хидроксилазе

- 11 хидроксилација је последњи корак у синтези кортизола
- Последице дефицита 11-хидроксилазе:
 - смањена је синтеза кортизола,
 - расте АСТН,
 - расту 11-деокси-стероиди
- Клиничке манифестације:
 - хипертензија
 - маскулинизација

Конгенитална адренална хиперплазија (САН)

Дефицит 3-бета хидроксистероид дехидрогеназе

- Недостатк кортизола и алдостерона, појачана продукција DHEA (слаб андроген)
- Адреналне кризе са губитком соли
- Слаба маскулинизација женске деце и недовољна маскулинизација мушке деце

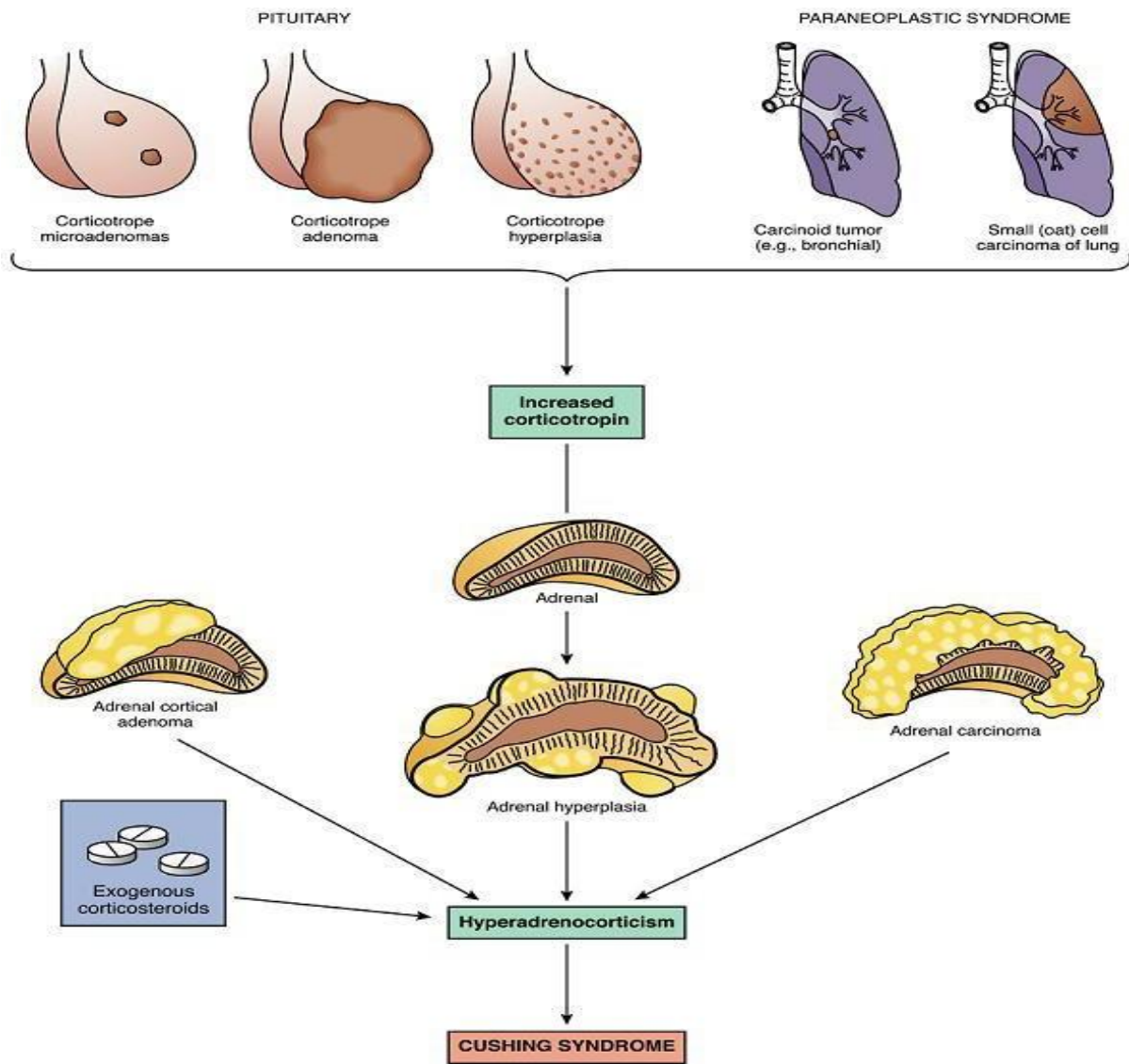
Хиперфункција коре надбубрежних жлезда

- **Повећана продукција кортизола:**
хиперкортицизам (Cushing-ов sy)
- **Повећана продукција алдостерона:**
алдостеронизам (Conn-ов sy)
- **Повећана продукција андрогена:**
адrenalни вирилизам (адреногенитални sy)

Хиперфункција коре надбубрежних жлезда

Cushing-ов синдром: етиологија

- АСТН зависни хиперкортицизам (Cushing-ова болест)
 - Продукција АСТН из хипофизе
 - Ектопична продукција АСТН ili CRF (Карцином бронха и панкреаса, карциноид)
- АСТН независни хиперкортицизам
 - Макронодуларна хиперплазија
 - Микронодуларна хиперплазија
 - Адrenalни аденоми и карциноми
 - Јатрогено терапијски

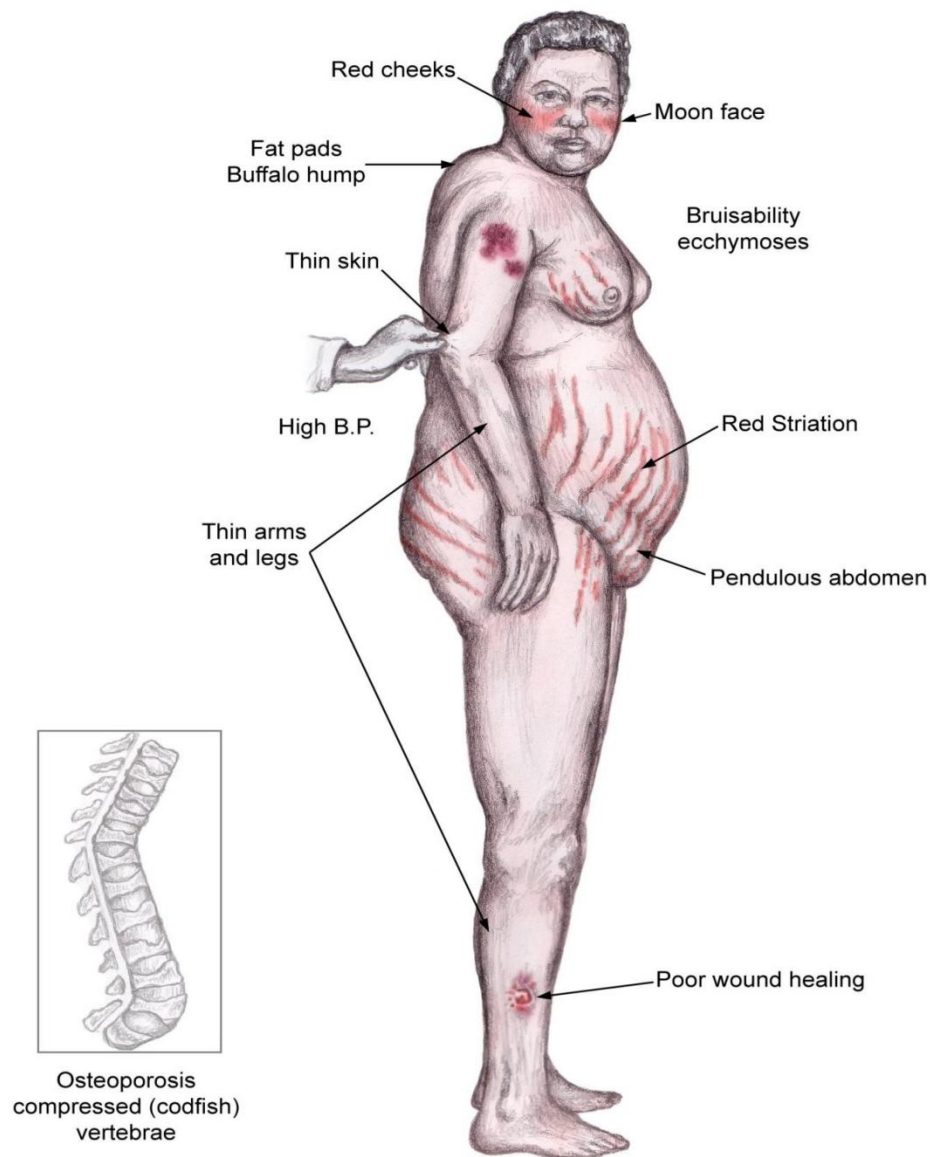


Cushing-ов синдром

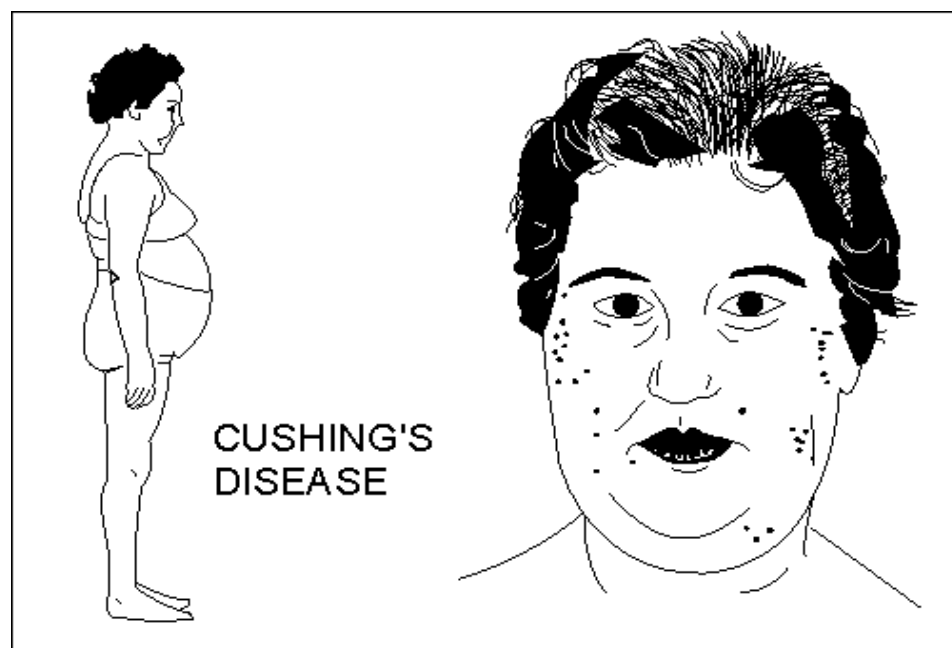
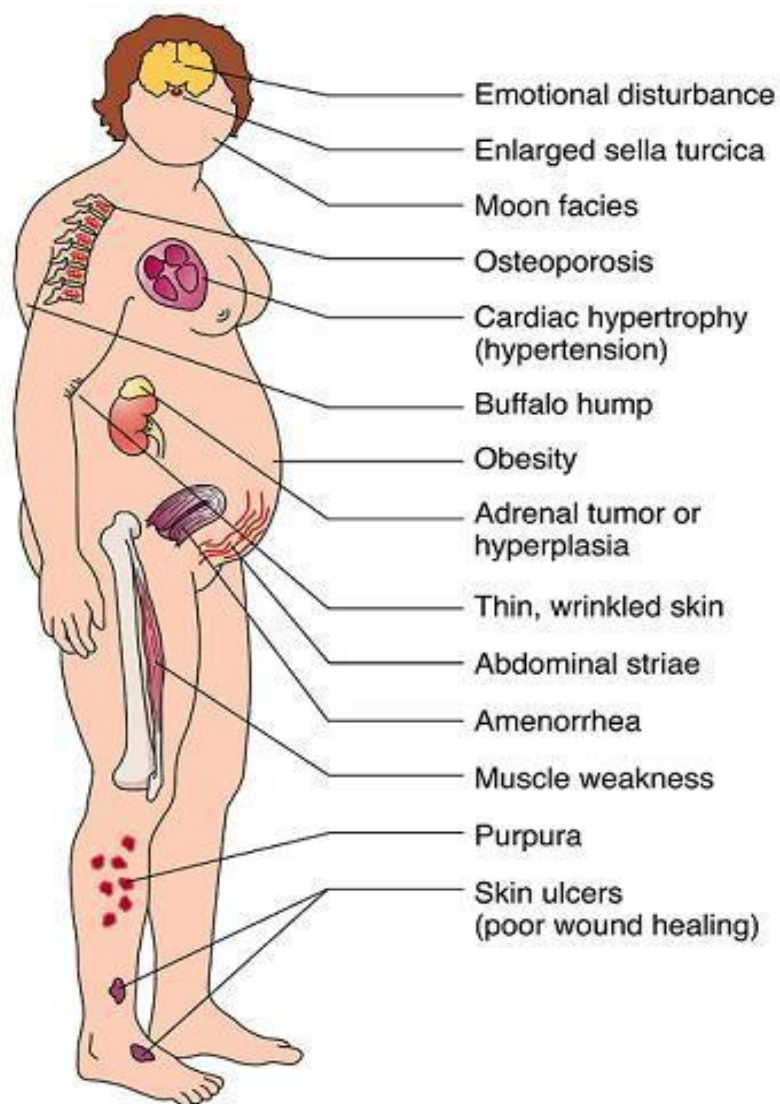
Патогенеза Cushing-овог синдрома:

- Катаболизам везивног ткива (умор, мишићна слабост, стрије, петехије, хематоми, остеопороза)
- Метаболички поремећаји (хипергликемија, дислипидемија, хипокалиемија, метаболичка алкалоза)
- Прерасподела масног ткива (центрипетална гојазност, *facies lunata*, *buffalo torzo*)
- Остало: НТА, емоционалне промене, андрогенизација жена, склоност инфекцијама

Клиничке манифестације



Клиничке манифестације



Хипералдостеронизам

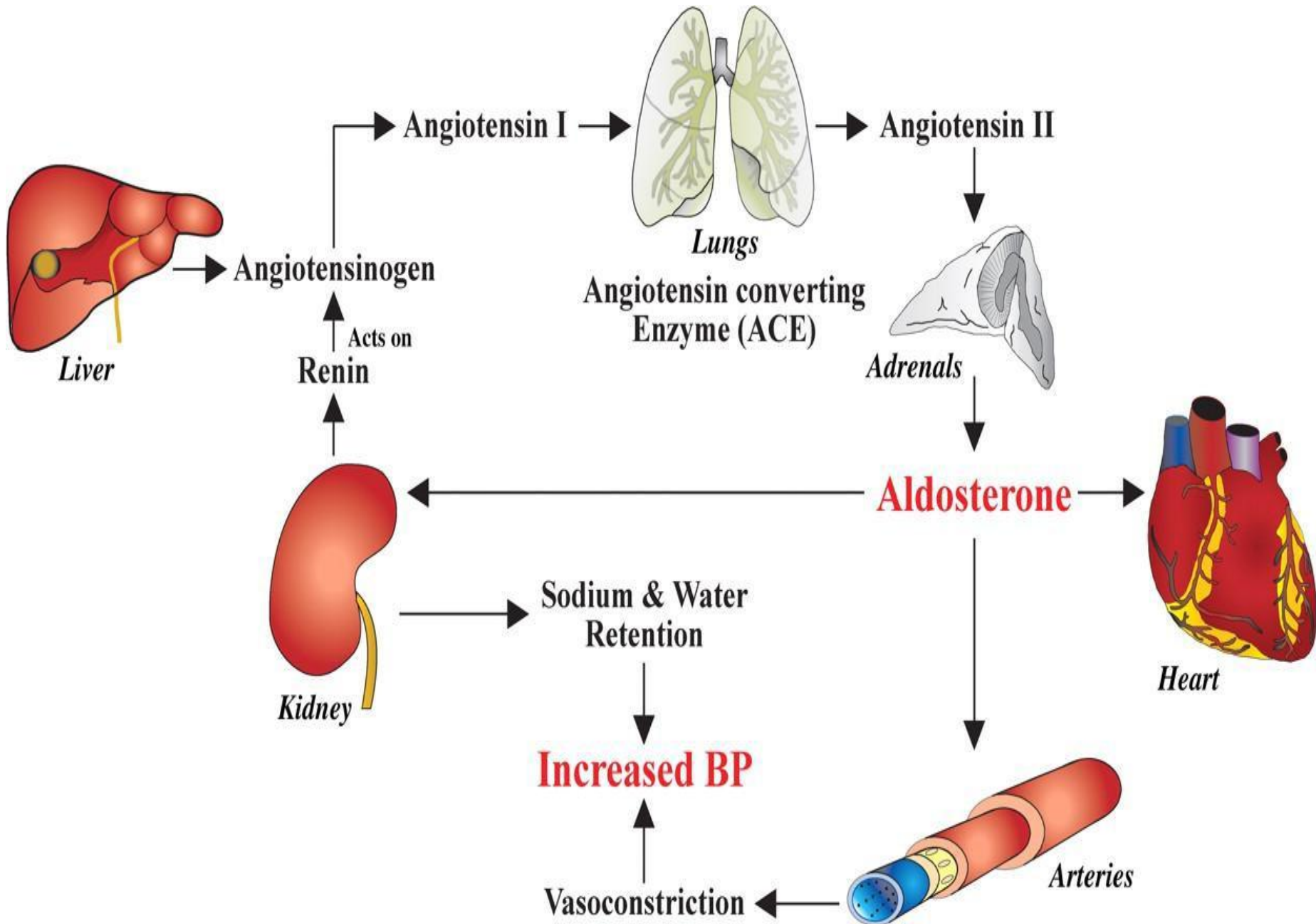
- **Хиперпродукција минералокортикоида**
- Етиологија:
 - Примарни
 - Секундарни
- Патофизиологија
 - **Примарни:** хиперпродукција минералокортикоида због поремећаја у кори надбубрега (ренинска активност компензаторно снижена)
 - **Секундарни:** хиперпродукција минералокортикоида због повећане активности ренина (хиповолемија, Ту јукстагломеруларног апарата)

Примарни хипералдостеронизам (Conn-ов синдром)

- **Хиперпродукција минералокортикоида**
- **Етиологија:**
 - Унилатерални и билатерални аденом – М. Conn (65-70%)
 - Билатерална хиперплазија (30%)
 - Аденокарцином (<1%)
 - Идиопатски
- **Патофизиологија**
 - Дијастолна артеријска хипертензија без едема
 - Хипокалиемија (понекад хипернатриемија)
 - Метаболичка алкалоза

Симптоми и знаци примарног хипералдостеронизма

- **Хиперсекреција алдостерона** - последице:
 - Хипернатремија
 - Хиперхлорхидрија
 - Хиперволемија
 - Хипокалиемијска алкалоза која се манифестује:
 - епизодама мишићне слабости
 - парестезијама
 - транзиторним парализама
 - тетанијом
 - Дијастолна артеријска хипертензија са главобољом
 - Хипокалиемијска нефропатија са полиуријом и полидипсијом

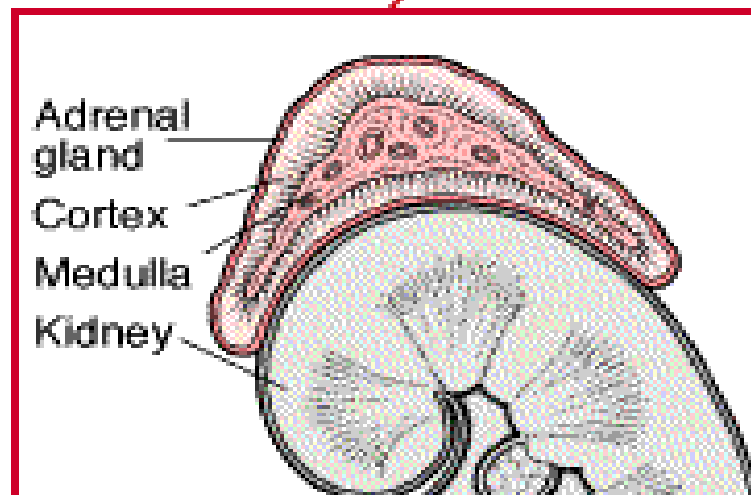
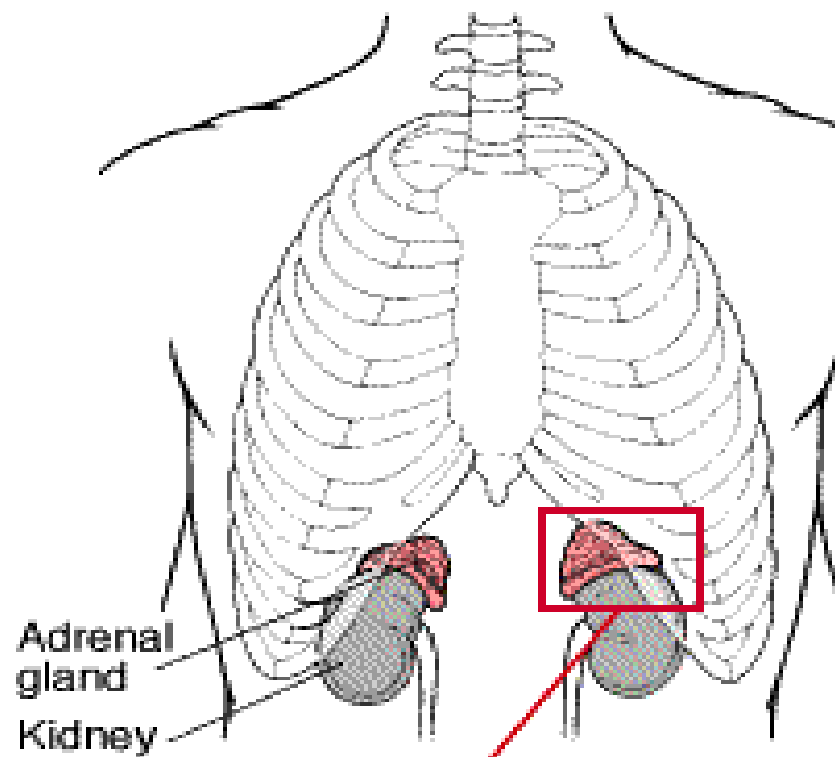


Поремећаји функције сржи надбубрега

- **Хипефункција сржи надбубрега**
 - феохромоцитом
- **Хипофункција сржи надбубрега**
 - без битнијег клиничког значаја

Поремећаји функције сржи надбубрега: феохромоцитом

- **Феохромоцитом** је тумор неуро-ектодермалног порекла ћелија које луче **катехоламин**е (симпатико-адренални систем)
- Тумор се може налазити **у медули** надбубрега или у другим деловима **симпатикусног нервног система** (екстраадренални феохромоцитом - параганглиом)



Поремећаји функције сржи надбубрега: феохромоцитом

Епидемиологија

- Инциденца је 0,8 на 100 000 пацијената/година
- 0,1 до 1% пацијената са артеријском хипертензијом има феохромоцитом
- Половина феохромоцитома који се открију на аутопсији није заживотно дијагностикована (због специфичности (епизоде) лучења хормона)

Поремећаји функције сржи надбубрега: феохромоцитом

Етиологија

- **Спорадични** облик
- **Наследни** облик (5%)
 - MEN 2A
 - MEN 2B
 - M. Von Hippel-Lindau
 - M. Von Recklinghausen

Поремећаји функције сржи надбубрега: феохромоцитом

Патофизиологија:

- Секреција превелике количине катехоламина
- Континуирано или у епизодама
- Све катехоламинe или само поједине врсте
 - норадреналин — хипертензија
 - адреналин — метаболичке абнормалности (интолеранција гликозе: 10% има ДМ)
 - допамин

Патоанатомија феохромоцитома

(правило ”10%”)

- **Локализација**
 - Медула надбубрега (90%)
 - Екстрамедуларни (10%)
- **Унилатерални** (90%) или **билатерални** (10%)
- **Унифокални** (90%) или **мултилокуларни** (10%)
- **Адултни** (90%) или **јувенилни** (10%)
- **Бенигни** (90%) или **малигни** (10%)

Поремећаји функције сржи надбубрега: феохромоцитом

Артеријска хипертензија (90-100%)

• Карактеристике:

- трајна (“фиксирана”) око 50%
- епизодична (пароксизмална) око 30%

• Пароксизмални напади:

- Неколико пута дневно до једном у више година
- Почетак: спонтано или провокација (удар у стомак, савијање, мокрење)
- Различита клиничка слика током напада (често хипергликемија и леукоцитоза)
- Након напада исцрпљеност и умор

• Ортостатска хипотензија (због стално повишених катехоламина отупљени постурални рефлекси, смањење волумена екстраћелијске течности, секреција адреномодулина)

Панкреас

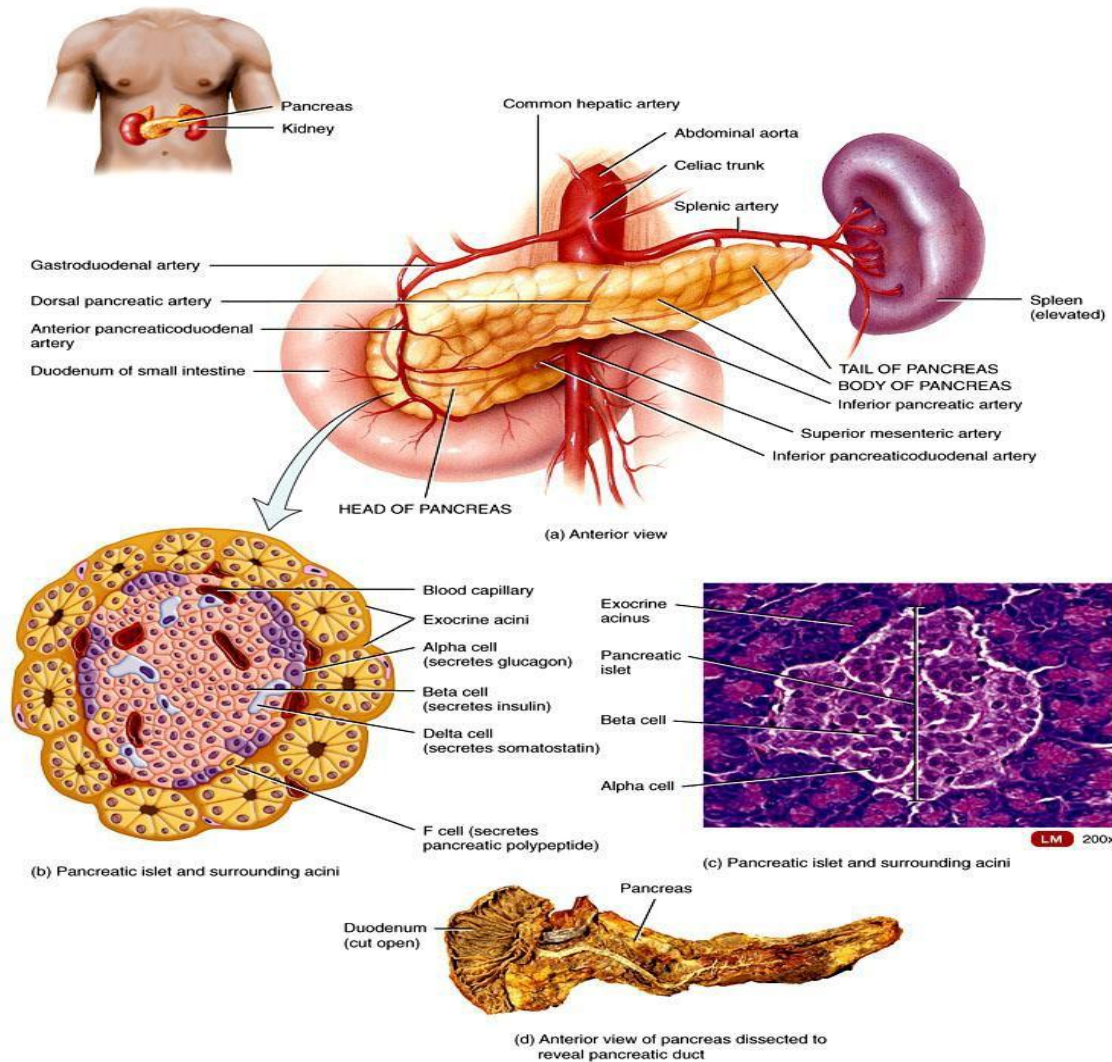


Figure 18.18 Tortora - PAP 12/e
Copyright © John Wiley and Sons, Inc. All rights reserved.

Панкреас

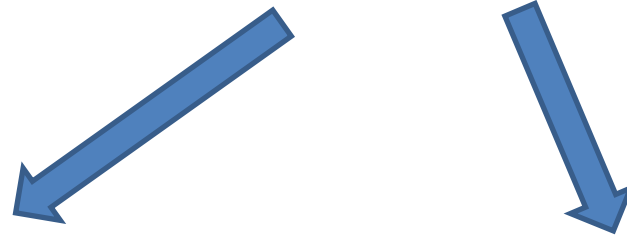
- Има и егзокрину и ендокрину улогу
- Око 99% ћелија продукује дигестивне ензиме
- Острвца панкреаса (Лангерханс-ова острвца)
 - Алфа или А ћелије секретују глукагон – повећавају гликемију
 - Бета или Б ћелије секретују инсулин – смањују гликемију
 - Делта или Д ћелије секретују соматостатин – инхибирају секрецију и инсулина и глукагона
 - Ф ћелије секретују панкреасни полипептид – инхибира соматостатин, контракцију жучне кесе и секрецију дигестивних ензима панкреаса

Оваријуми и тестиси

- **Гонаде** – стварају полне ћелије и хормоне
- **Оваријуми** као органи продукују **2 естрогена** (естрон и естрадиол) и **прогестерон**
 - Заједно са хормонима хипофизе FSH и LH регулишу менструални циклус, одржавају трудноћу, припремају млечне жлезде за лактацију, одржавају секундарне сексуалне карактеристике жена
 - **Инхибин** инхибира FSH
 - **Релаксин** се ствара током трудноће
- **Тестиси** стварају **тестостерон** - регулише процес сперматогенезе и стварање и одржавање мушких секундарних сексуалних карактеристика
 - **Инхибин** инхибира FSH

Хормонска контрола тестиса

- У пубертету расте секреција гонадотропин-ослобађајућег хормона (GnRH) хипоталамуса
- У једном тренутку зрелости **GnRH** на нивоу аденохипофизе стимулише повећање секреције LH и FSH



LH стимулише Leydig-ове
ћелије да секретују
тестостерон

FSH делује индиректно на
процес сперматогенезе

Андрогени код мушкараца

- Имају значајну функцију у развоју
- Пренатални развој
 - Стимулишу мушки образац репродуктивног система и десцензију тестиса
 - Стимулишу развој спољашњих гениталија
- Развој мушких сексуалних карактеристика
 - У пубертету, задужени су за развој мушких органа и развоју мушких секундарних сексуалних карактеристика
- Развој сексуалне функције
 - Андрогени доприносе мушком начину понашања, сперматогенези и либиду
- Стимулација анаболизма
 - Стимулишу синтезу протеина – већа мишићна и коштана маса код мушкараца

Женски репродуктивни циклус

- Доста сложенији у односу на мушки – промене се догађају на већем броју органа истовремено
- Оваријални циклус – серија догађаја у оваријума који се дешавају током и после матурације ооцита
- Утерусни (менструални) циклус – истовремена серија промена у ендометријуму утеруса која га припрема за прихватање оплођене јајне ћелије
- Усклађен оваријални и утерусни циклус, хормонске промене које их регулишу (усклађене са променама у дојкама и цервиксу утеруса)

Хормонска регулација женског репродуктивног циклуса

– Гонадотропин-ослобађајући хормон (GnRH)

- Секретује се у хипоталамусу и контролише оваријални и менструални циклус
- Стимулише ослобађање FSH и LH из аденохипофизе

– FSH

- Иницира раст **фоликула**
- Стимулише оваријалне фоликуле да секретују **естрогене**

– LH

- Стимулише будући **развој оваријалних фоликула**
- Стимулише оваријалне фоликуле да **секретују естрогене**
- Стимулише текалне ћелије фоликула у развоју да продукују **андрогене** да би се они **конвертовали у естрогене**
- Окида **овулацију**
- Омогућава стварање **corpus luteum-a** – који продукује естрогене, али и прогестерон, релаксин и инхибин

Хормонска регулација женског репродуктивног циклуса

– Естрогени (доминантно у првој половини МЦ)

секретован од стране оваријалних фоликула

- Омогућавају развој и одржавање женских репродуктивних органа и секундарних сексуалних карактеристика
- Повећавају анаболизам протеина, укључујући изградњу јачих костију
- Смањују ниво холестерола
- Инхибирају ослобађање GnRH, LH и FSH (могу и да потенцирају)

– Прогестерон (доминантно у другој половини МЦ)

- Секретују се **углавном у corpus luteum-у** (друга фаза циклуса)
- Заједно са естрогенима ради на **припреми и одржавању ендометријума за имплантацију и млечне жлезде за продукцију млека**
- Инхибира секрецију GnRH и LH

Хормонска регулација женског репродуктивног циклуса

– Релаксин (у другом делу МЦ)

- Продукује га corpus luteum
- Релаксира утерус тако што инхибира контракције миометријума ради бољег усађивања у утерус
- На крају трудноће, повећава флексибилност пубичне симфизе и дилатацију цервикса утеруса

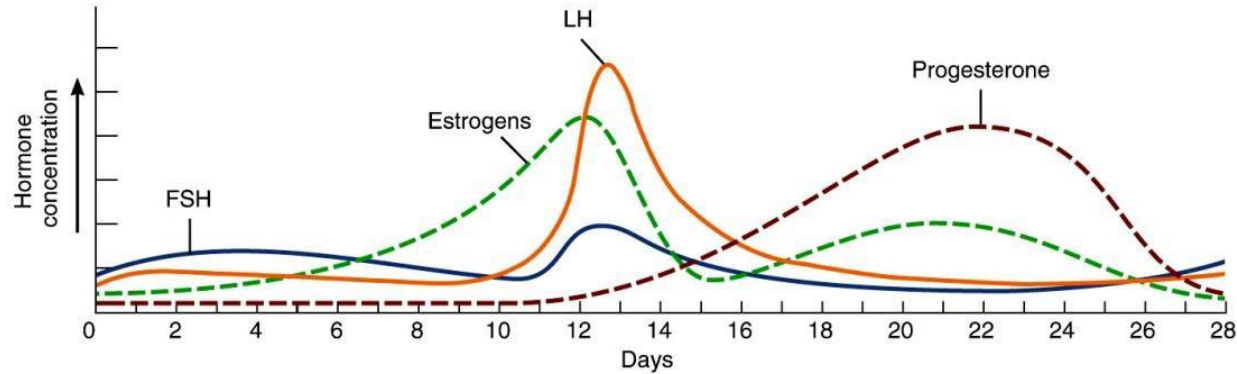
– Инхибин (у првом и другом делу МЦ)

- Секретују га гранулатозне ћелије растућих фоликула и corpus luteum-а
- Инхибира секрецију FSH и LH

Хормонска регулација женског репродуктивног циклуса

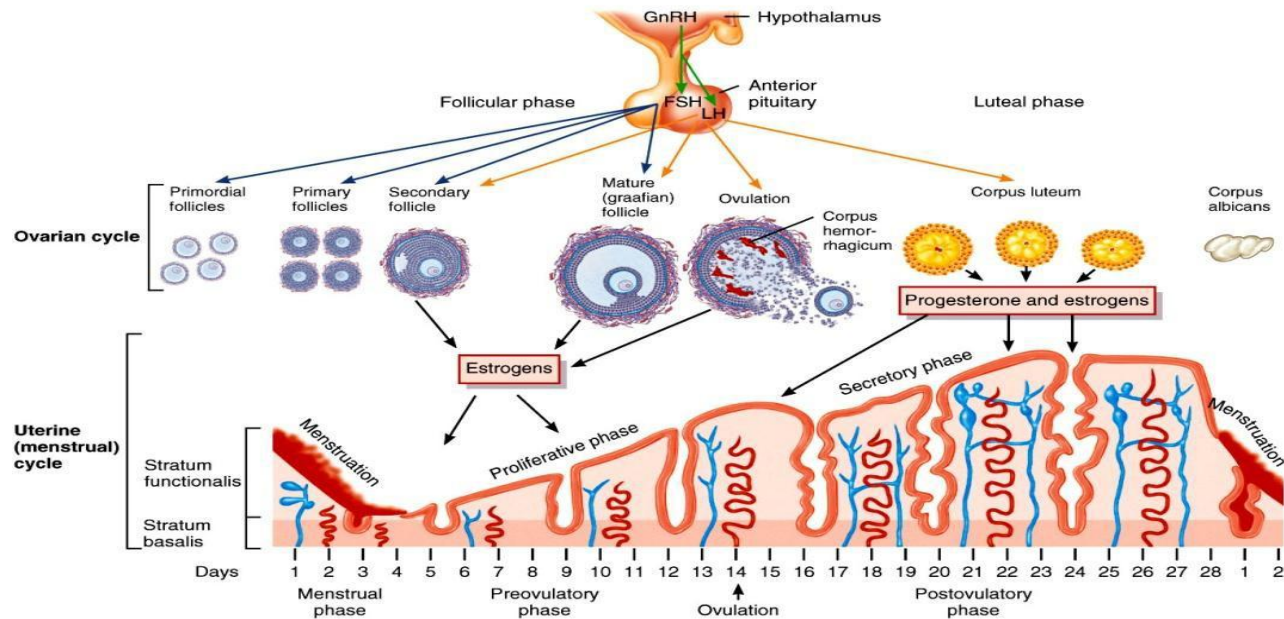
- **Женски репродуктивни циклус:**
 - Типично трајање 24-35 дана
 - Просечно трајање 28 дана
- **Четири фазе репродуктивног циклуса:**
 - Менструална фаза
 - Преовулаторна фаза
 - Овулација
 - Постовулаторна фаза

Хормонска регулација женског репродуктивног



(b) Changes in concentration of anterior pituitary and ovarian hormones

Figure 28.24b Tortora - PAP 12/e
Copyright © John Wiley and Sons, Inc. All rights reserved.



(a) Hormonal regulation of changes in the ovary and uterus

Figure 28.24a Tortora - PAP 12/e
Copyright © John Wiley and Sons, Inc. All rights reserved.

Менструална фаза или менструација

- Први од обично 5 дана циклуса
- Први дан менструације је први дан новог циклуса
- **Догађаји у оваријуму:**
 - Под утицајем FSH, неколико примордијалних фоликула се развија у примарни фоликул и затим у секундарни фоликуле
 - Потребно је неколико месеци
 - Фоликули који крену у развој у једном циклусу могу сазрети тек у неколико наредних циклуса
- **Догађаји у утерусу:**
 - Менструално крварење се дешава због смањења нивоа естрогена и прогестерона који стимулишу **ослобађање простагландина** који доводе до констрикције спиралних артериола утеруса
 - Ћелије остају **без кисеоника** и почињу да **одумиру**
 - Остаје само базални слој **stratum basalis**

Преовулаторна фаза

- Најваријабилније дужине трајања (7 дана и дуже)
- Траје од 6 до 13 дана код МЦ који траје 28 дана
- Догађаји у оваријумима
 - Неки секундарни фоликули почињу да секретују естрогене и инхибин
 - Формира се доминантни фоликул – један фоликул надраста све друге
 - Естрогени и инхибин секретовани из доминантног фоликула делују инхибиторно на FSH доводећи до престанка раста других фоликула
 - Изузетак је пример двојајчаних близанаца (неидентични) који настају када 2 или 3 секундарна фоликула постану истовремено доминантни, када овулирају и буду оплођени у исто време...

Преовулаторна фаза

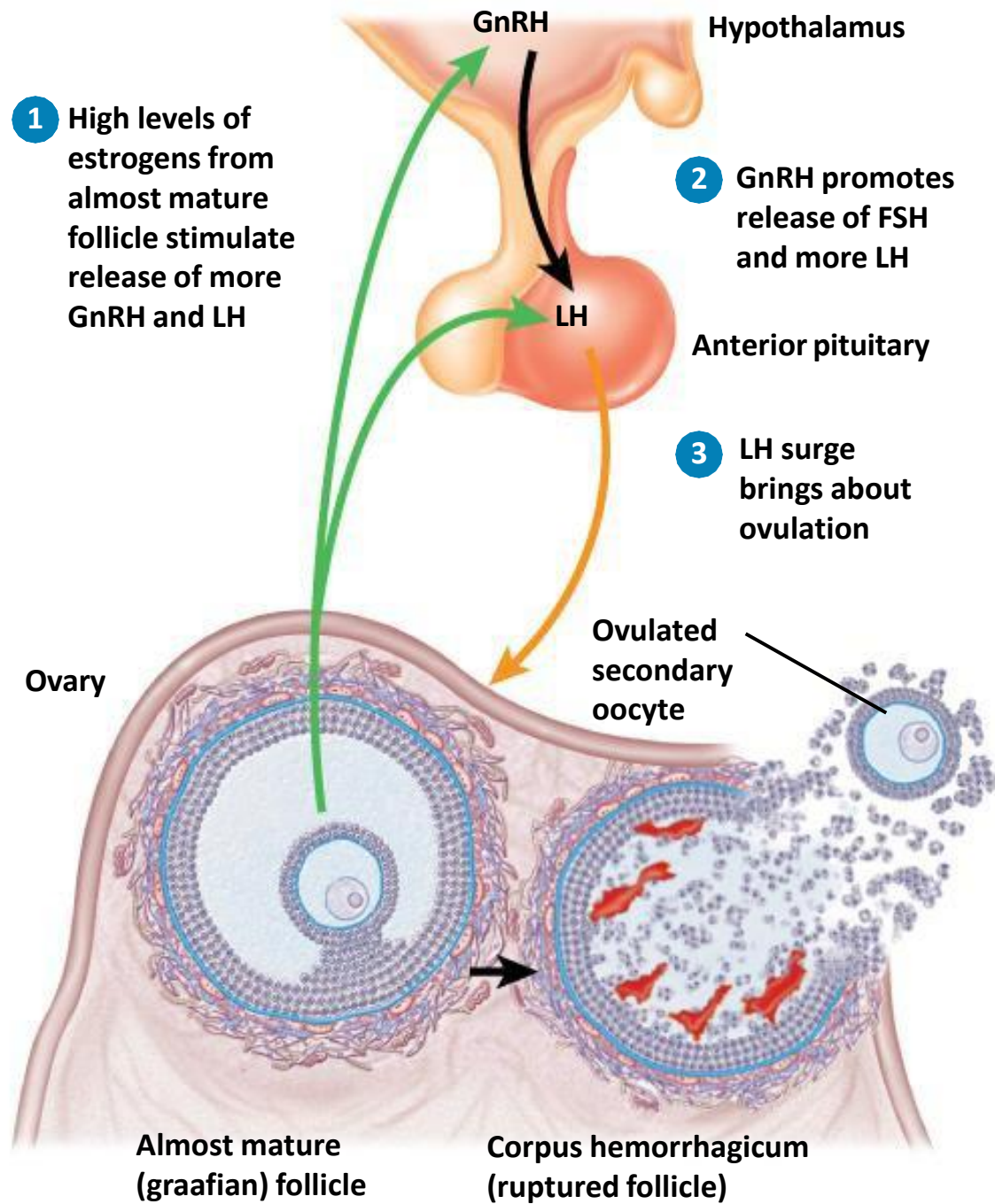
- Нормално, један доминантан фоликул постаје зрео, (Graaf-ов) фоликул

– Догађаји у утерусу

- Естрогени стимулишу опорав ендометријума из базалног слоја
- Ћелије stratum-a basale крећу у деобу да би створиле нови функционални слој - stratum functionalis
- Дуплира се дебљина ендометријума
- У утерусном циклусу, преовулаторна фаза назива се и пролиферативном фазом јер је ендометријум пролиферисао и спреман је да прихвати оплођену јајну ћелију

Овулација

- Високи нивои естрогена који су до тада деловали инхибирајуће, сада покрећу позитивну повратну спрегу у смислу повећања секреције LH и GnRH
- Пуцање зрелог (De Graff-овог) фоликула и ослобађање секундарних ооцита
- У 14 дану (циклуса који траје 28 дана) – тачније дешава се 14 дана пре краја циклуса код циклуса који трају дуже или краће од 28 дана



Постовулаторна фаза

- Има најконстантније трајање
- Траје 14 дана у циклусу од 28 дана (дани 15-28)
- Догађаји у једном од оваријума
 - После овулације, зрели фоликул колабира и ствара corpus luteum под утицајем LH
 - Секретује прогестерон, естроген, релаксин и инхибин
 - У оваријалном циклусу ово је лутеална фаза

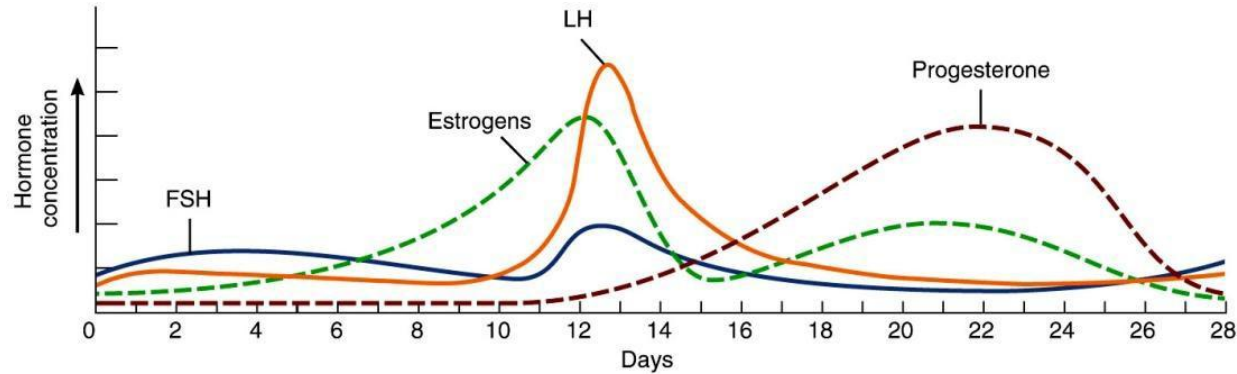
Corpus luteum

- Ако **не дође до фертилизације ооцита**, corpus luteum траје око 2 недеље
 - дегенерише у corpus albicans и нивои **прогестерона, естрогена и инхибина опадају**
 - због губитка негативне повратне спреге **расте ослобађање GnRH, FSH и LH**
 - што доводи до **отпочињања новог раста фоликула** и почетка новог циклуса
- Ако **се ооцита оплоди** (фертилизује), corpus luteum траје дуже од 2 недеље
 - **Јер хумани хорионски гонадотропин (hCG)** (кога продукује хорион ембриона од 8 дана након оплодње) **стимулише одржавање и рад corpus luteum-a**

Догађаји у утерусу

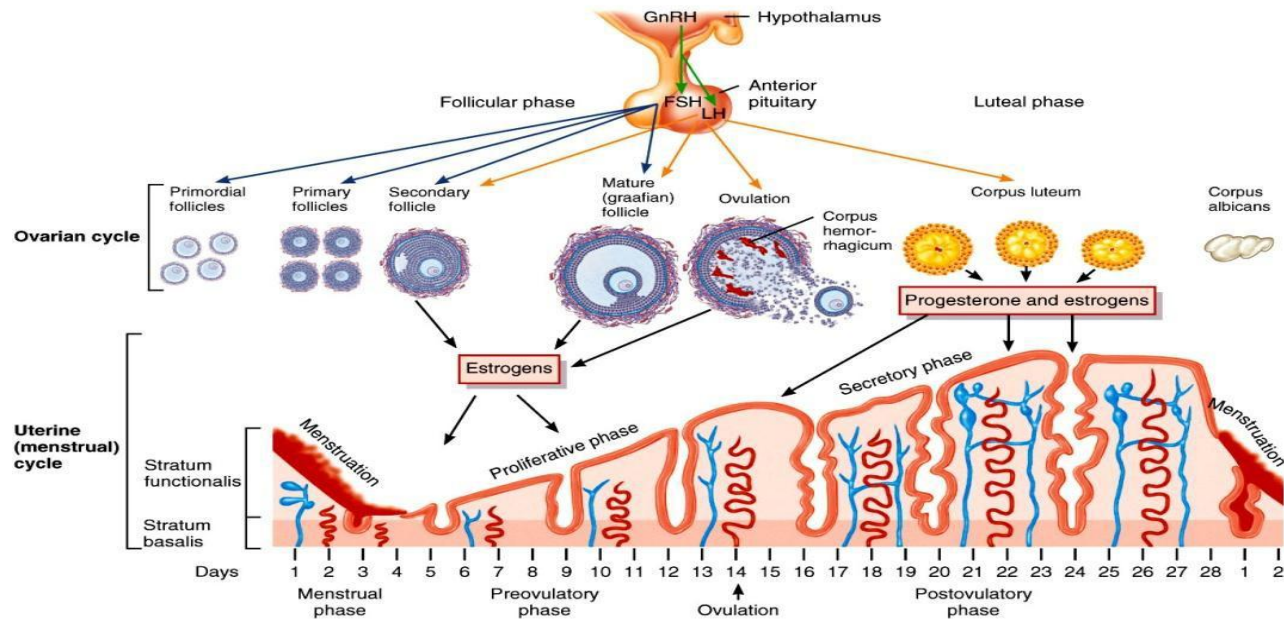
- Прогестерон и естроген које ствара corpus luteum доводе до раста ендометријума
- Због секреторне активности ендометријалних жлезда, ова фаза утерусног циклуса се назива секреторном фазом
- Промене се догађају до 7 дана након овулације када би оплођени ооцит могао да се нађе у утерусној шупљини
- Ако се фертилизација не догоди, ниво прогестерона и естрогена опада услед дегенерације corpus luteum-а
- Пад концентрације естрогена и прогестерона доводи до пропадање ендометријума и менструације

Хормонска регулација женског репродуктивног



(b) Changes in concentration of anterior pituitary and ovarian hormones

Figure 28.24b Tortora - PAP 12/e
Copyright © John Wiley and Sons, Inc. All rights reserved.



(a) Hormonal regulation of changes in the ovary and uterus

Figure 28.24a Tortora - PAP 12/e
Copyright © John Wiley and Sons, Inc. All rights reserved.

Хормонске интеракције у оваријалном и утерусном циклусу

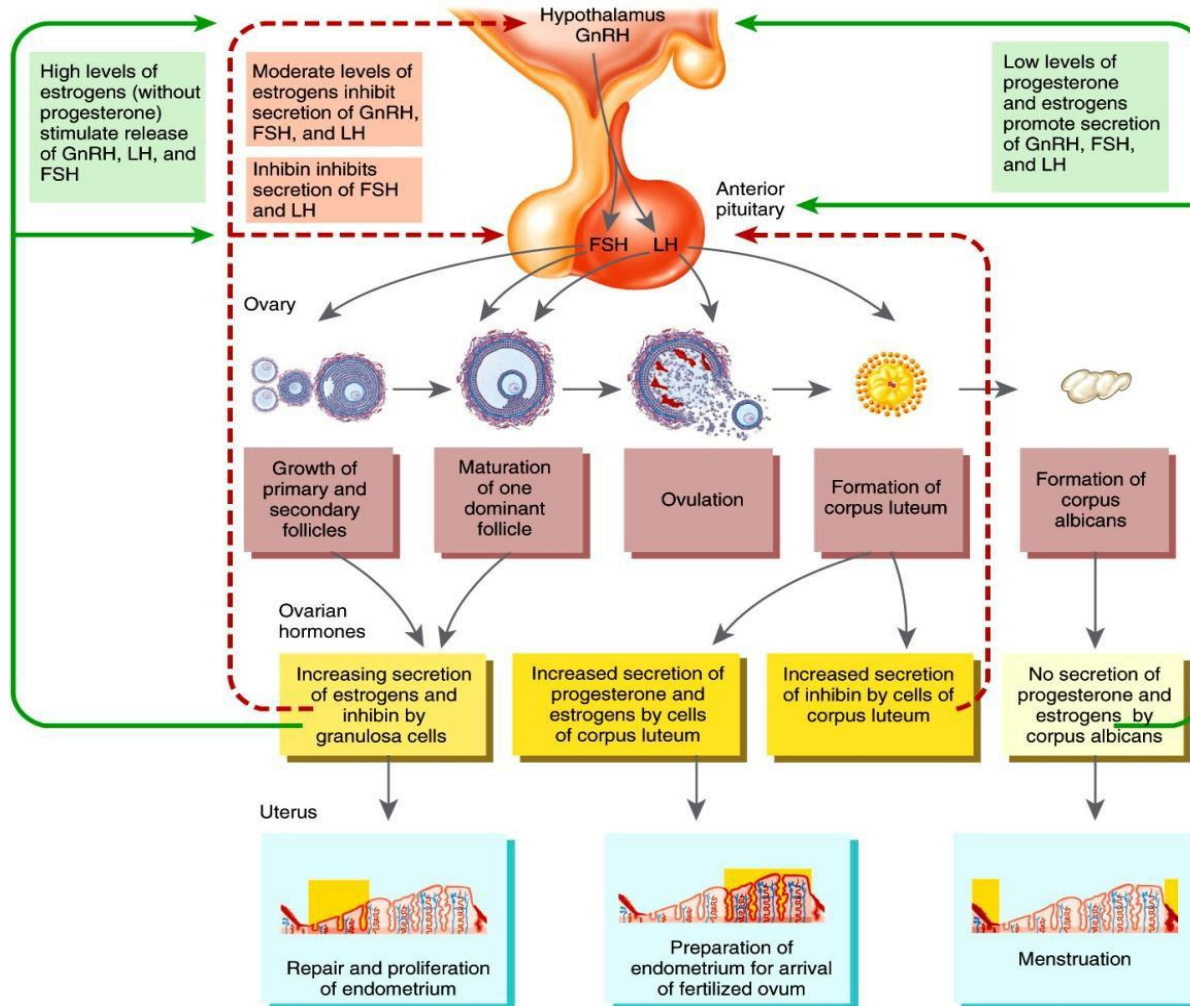


Figure 28.26 Tortora - PAP 12/e
Copyright © John Wiley and Sons, Inc. All rights reserved.

Поремећаји функције гонада

- **Поремећаји функције тестиса:**
 - Хипофункција тестиса
 - Хиперфункција тестиса
- **Поремећаји функције оваријума:**
 - Хипофункција оваријума
 - Хиперфункција оваријума

Поремећаји функције гонада: хипофункција тестиса

Етиологија :

•Примарни хипогонадизам (хипергонадотропни):

поремећај на нивоу тестиса:

- урођени поремећаји у развоју тестиса услед генетских поремећаја (Клинефелтеров синдром, 47XXY) и крипторхизам
- Стечени поремећаји: инфекције, зрачење

•Секундарни и терцијарни хипогонадизам (хипогонадотропни): поремећај на нивоу хипофизе и хипоталамуса

Поремећаји функције гонада: хипофункција тестиса

Патогенеза:

•пре пубертета:

- потпуни изостанак промена карактеристичних за пубертет
 - неразвијене спољашње гениталије,
 - секундарне сексуалне карактеристике се не развијају
- развој евнухоидних телесних пропорција:
 - изостаје затварање епифиза других костију у пубертету, што омогућава даљи раст (дуги екстремитети у односу на тело)

•после пубертета:

- губитак секундарних сексуалних карактеристика

Поремећаји функције гонада: хиперфункција тестиса

Код деце:

- Поремећаји на нивоу **хипоталамуса и хипофизе** (прави превремени пубертет)
 - тестиси се повећавају
 - лучи се тестостерон
 - превремено развијају се секундарне карактеристике
 - успоставља се сперматогенеза
- **Лажни превремени пубертет**
 - Концентрација тестостерона висока због **тумора тестиса или надбубрега**, атрофија тестиса, нема сперматогенезе

Поремећаји функције гонада: хипофункција оваријума

- **Примарна хипофункција оваријума**
(хипергонадотропни хипогонадизам)
 - **Етиологија:**
 - гонадна дисгенеза (Turner - 45 X0, гонадна дисгенеза и морфолошке аномалије)
 - аутоимунско оштећење оваријума
 - **Патогенеза:**
 - Пре пубертета **изостају промене карактеристичне за пубертет** (секундарне сексуалне карактеристике, менарха)
 - После пубертета: **секундарна аменореја** или појава крварења из утеруса – **превремена менопауза**
- **Секундарна и терцијарна хипофункција оваријума**
(хипогонотропни хипогонадизам)

Поремећаји функције гонада: хиперфункција оваријума

- **Примарна: поремећај на нивоу оваријума** (тумор који лучи естрогене)
 - Пре пубертета изазива лажни превремени пубертет (концентрација гонадотропина ниска, нема овулације)
- **Секундарна и терцијарна (поремећаји на нивоу хипофизе и хипоталамуса)**
 - Пре пубертета изазива прави превремени пубертет

Садржај

- Поремећаји функције параштитастих жлезда (хипопаратиреоза и хиперпаратиреоза)
- Поремећаји функције коре надбубрега (смањено и повећано лучење алдостерона, кортизола и андрогена)
- Поремећаји функције сржи надбубрега (феохромоцитом)
- Поремећаји функције гонада (смањена и повећана функција тестиса, смањена и повећана функција оваријума)