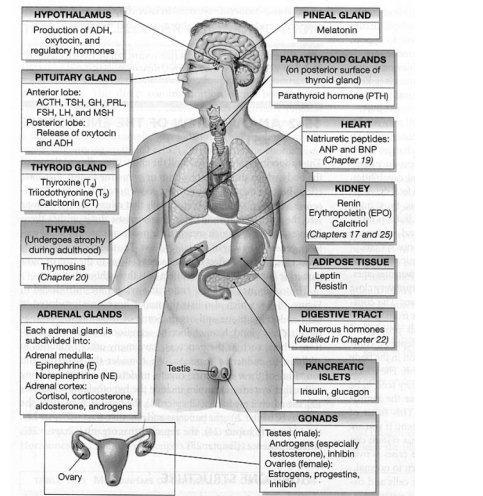


Endokrinologi

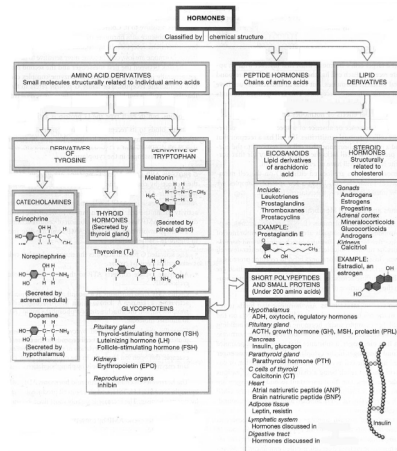
Hypotalamus Hypofyse Anatomi og fysiologi

A.Rustan FRM3020 2006

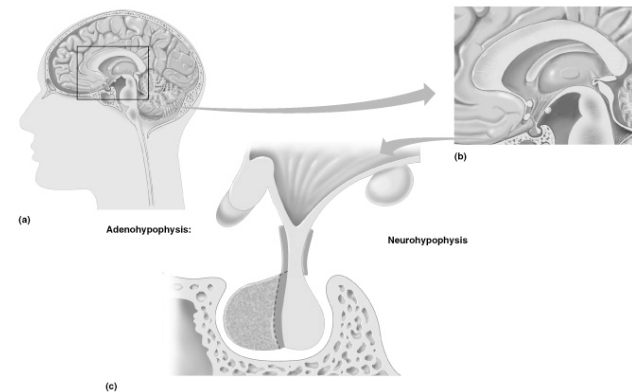
Endokrine organer

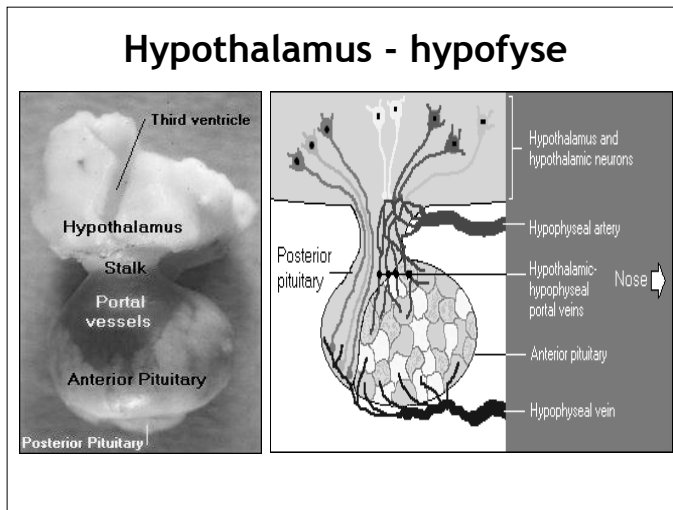
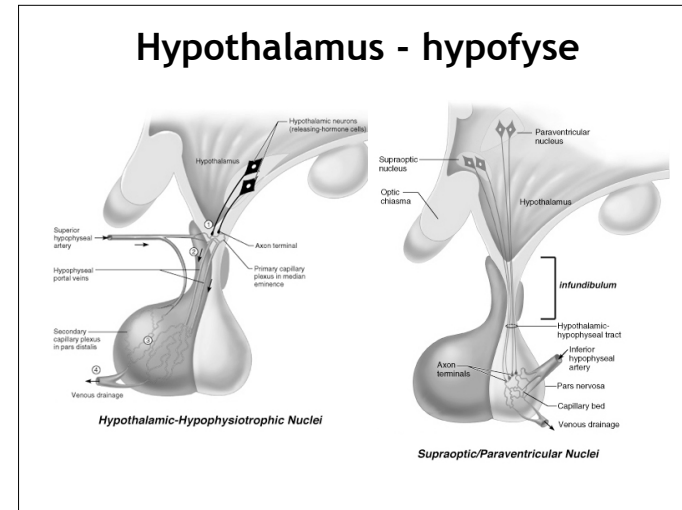
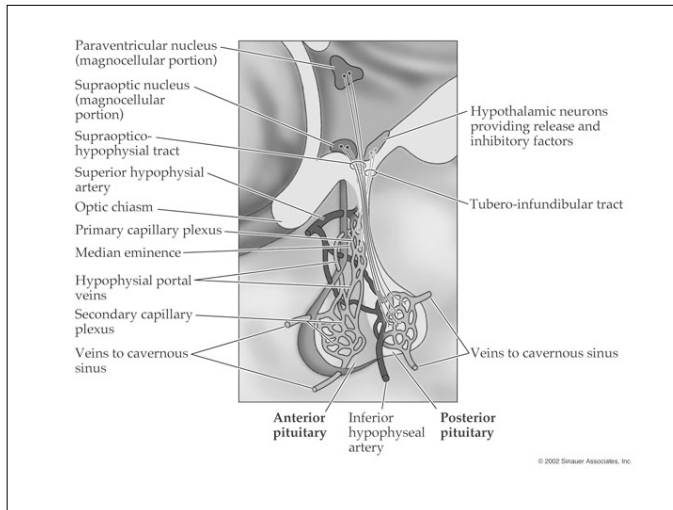


Hormoner - klassifisering/struktur

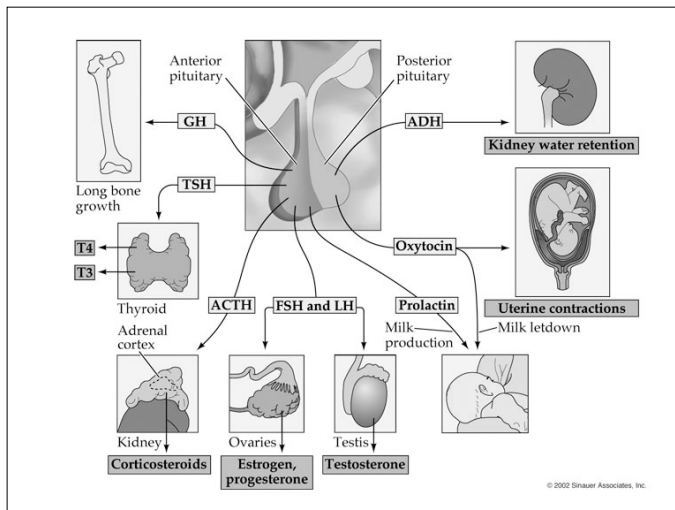
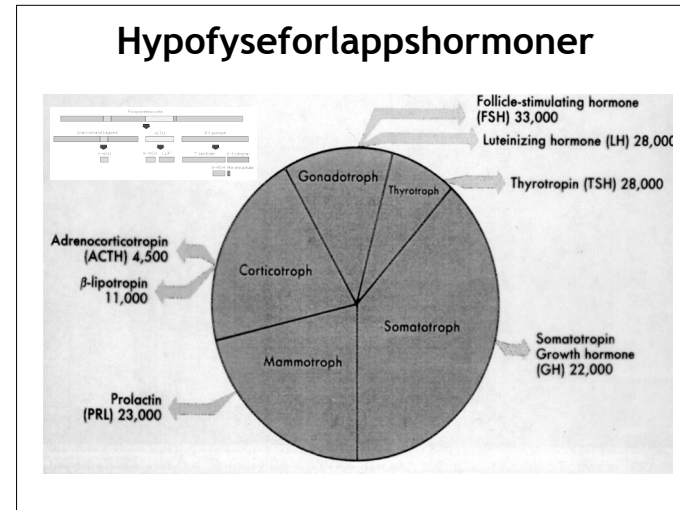
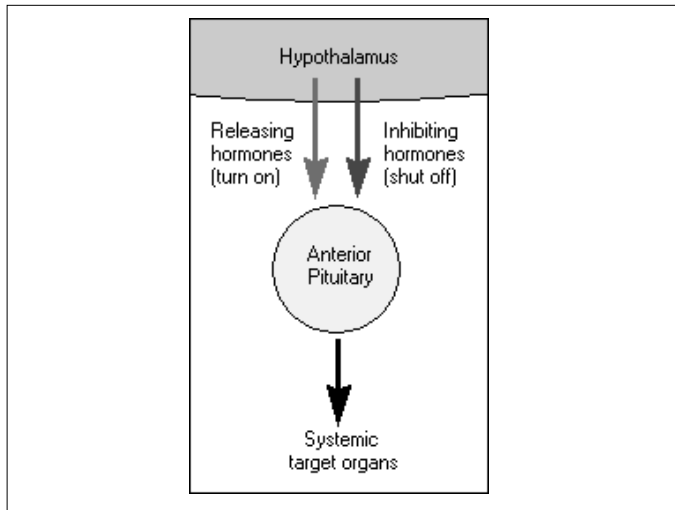


Hypotalamus - hypofyse





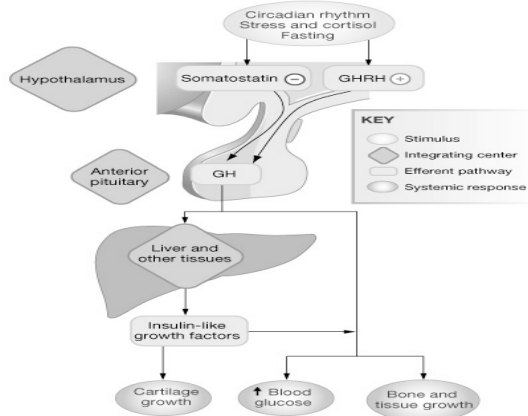
- ### Hypothalamus - hypofyse
- **Hypothalamushormoner**
 - CRH (ACTH-RH)
 - TRH
 - GH-RH
 - GH-IH (somatostatin)
 - Gn-RH
 - PRL-RH
 - PRL-IH (dopamin)
 - **Hypofyse - forlappshormoner**
 - ACTH
 - TSH (tyrotropin)
 - GH (somatropin)
 - FSH, LH
 - Prolaktin
 - **Hypofyse - baklappshormoner**
 - Oxytocin
 - Vasopressin (ADH)



PITUITARY HORMONE	HYPOTHALAMIC RELEASING FACTORS	HYPOTHALAMIC INHIBITORY FACTORS
Adrenocorticotropin hormone (ACTH)	Corticotropin-releasing hormone (CRH), vasopressin, and other peptides	—
Thyroid-stimulating hormone (TSH)	Thyrotropin-releasing hormone (TRH)	Growth hormone-inhibiting hormone (GIH, somatostatin)
Growth hormone (GH)	Growth hormone-releasing hormone (GHRH)	Growth hormone-inhibiting hormone (GIH, somatostatin)
Prolactin	Prolactin-releasing factor (PRF) and thyrotropin-releasing hormone (TRH)	Prolactin release-inhibiting factor (PIF, dopamine)
Luteinizing hormone (LH)	Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)	—
Follicle-stimulating hormone (FSH)	Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)	—

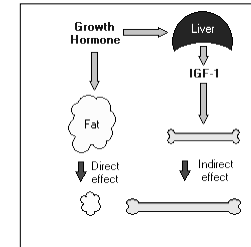
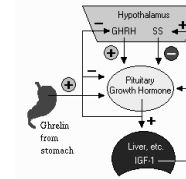
© 2002 Sinauer Associates, Inc.

Veksthormon (GH) - somatropin



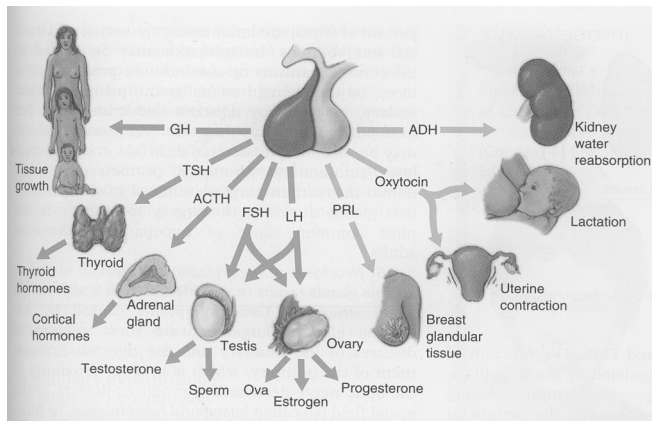
Veksthormon

- Polypeptid fra hypofyseforlapp (analog til prolaktin)
- ↑ vekst (med T_4 , sex hormoner, parakriner)
- ↑ metabolisme generelt (anabolt)
- ↑ protein- og beinsyntese
- Regulering



- Dvergvekst (nanisme)
- Akromegali

Sykdommer i endokrine organer



Endokrine sykdommer

- Hyposekresjon
- Hypersekresjon
- Hyporesponsivitet
- Hyperresponsivitet
- Tumorer
- Primær / sekundær

Hypotalamus-hypofyse

Patofysiologi og farmakologi

Hypofysesykdommer med hypersekresjon

- Prolaktinom
- Somatotrope adenomer
 - Gigantisme
 - Akromegali
- Cortikotrope adenomer
 - Cushings sykdom

Hypofysesykdommer med hyposekresjon

- Hypopituitarisme
- Diabetes insipidus
- Hypofysær nanisme (mangel på veksthormon)
- ACTH mangel
- TSH mangel

Prolaktinhypersekresjon

- **Generelt:** Forhøyet prolaktin hemmer først og fremst gonadotropinproduksjonen og gir således menstruasjonsforstyrrelser og impotens. Hormonet stimulerer kjertelepitetet i mamma (bryst) hos begge kjønn og øker melkesekresjonen (galaktoré). Prolaktinomer diagnostiseres hyppigst hos kvinner
- **Etiologi:** Den hyppigste årsak til forhøyet prolaktin er prolaktinom, den vanligste av hypofysesvulstene. Prolaktinproduksjonen hemmes og kontrolleres av dopamin. En vanlig årsak til forhøyet prolaktin er legemidler som påvirker dopamin (nevroleptika, antidepressiva, dopaminantagonister, østrogener m.fl.) Stress, hypothalamus- og annen hypofysesykdom kan også gi symptomgivende forhøyet prolaktin. Hypotyreose kan gi hyperprolaktinemi med galaktoré.
- **Symptomer:** Overproduksjonen fremkaller hos kvinner amenoré, galaktoré og infertilitet, hos menn impotens og infertilitet
- **Behandling:** Målet er å normalisere prolaktinnivået og dermed gjenopprette gonadefunksjonen. Den primære behandling er dopaminagonister

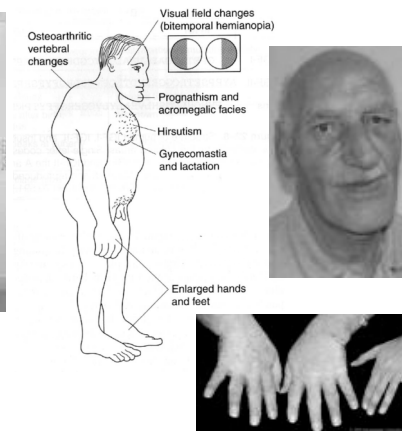
Akromegali

- Syndrom med overproduksjon av veksthormon (GH) som nesten alltid skyldes hypofyseadenom. Ved debut før epifyseskivenes lukning er det tale om gigantisme
- **Diagnostikk:** akromegali og gigantisme diagnostiseres primært klinisk, mens den endelige diagnosen stadfestes ved biokjemisk undersøkelse (glukosebelastning med GH-bestemmelse). GH virker delvis via produksjon av insulinliknende vekstfaktor 1 (IGF-1), slik at IGF-1 kan benyttes som screeningsmarkør
- **Behandling:** Kirurgi er primærbehandlingen, men medfører sjelden normalisering av GH-nivået. Ved medikamentell etterbehandling brukes primært somatostatinanalog (fortrinnsvis i depotformulering), ev. supplert med strålebehandling. Tradisjonelt har dopaminagonister vært brukt i behandlingen av akromegali, da det i større doser til en viss grad hemmer GH-frisettningen. Dette gjelder spesielt svulster som produserer så vel GH som prolaktin. Et helt nytt behandlingsprinsipp: GH-reseptorblokker Pegvisomant/Somavert. Pegvisomant hemmer effekten av GH på reseptornivå, og normaliserer IGF-1 hos mer enn 90 % av pasienter med aktiv akromegali.

Gigantisme



Akromegali



Hypofysær nanisme

- Forårsakes av veksthormonmangel som hos ca. 50 % skyldes nedsatt produksjon av frisettingshormon (GH-RH) for veksthormon pga. hypotalamusdefekt, og hos 50 % nedsatt eller opphevet produksjon av veksthormon pga. skade av hypofysen. I sjeldne tilfeller foreligger genetiske defekter i veksthormonsyntesen eller genetisk betinget endeorganresistens. Veksthormonmangel kan være kombinert med utfall fra andre hypofyseforlappshormoner, oftest gonadotropinmangel
- **Diagnostikk:** Provosert frigjøring av veksthormon (f.eks. insulinfremkalt hypoglykemi)
- **Behandling:** Behandling med humant veksthormon (somatotropin, rekombinant fremstilt) er en spesialistoppgave

Hypotalamushormoner som legemidler (1)

- **Sermorelin (-> GH-RF)**
 - Geref®
 - N-term peptid av GH-RF, diagnostikum for GH (ved dvergevekst)
- **Somatostatin (GH-IF)**
 - Oktreotid - Sandostatin®
 - Syntetisk analog, lang virketid ($t_{1/2}$)
 - ↓ GH, tyrotropin (forlapp), peptider (VIP) og 5-HT (Gastro-endokrine system), (insulin, glukagon (pankreas))
 - Symptomatisk behandling (tumor), akromegali
 - Lanreotid - Ipstyl®
- **TRH**
 - Protirelin - syntetisk TRH, diagnose
- **PRL-IH; Bromokriptin**
 - Prolaktin ↓; Parlodel®, D₂-agonist (+ partiell dopamin D₁-antagonist)

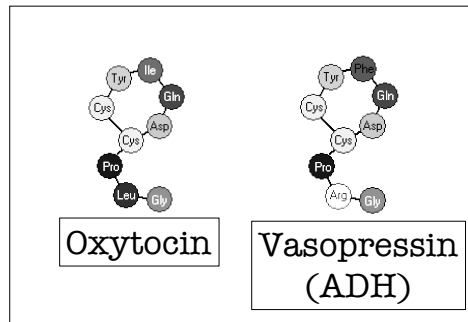
Hypothalamushormoner som legemidler (2)

- **Gn-RH**
 - Nafarelin - Synarela®
 - Syntetisk analog
 - Engangsdose (puls): Stim. LH og FSH ⇒
↑ østrogen- og testosteronproduksjonen
 - Langvarig: Stimulering hemmes, reversibel menopause/↓
østradiolnivå
 - Endometriose, *in vitro* - fertilisering
- **Anti Gn-RH**
 - Cetrorelix - Cetrotide®
- **CRH (CRF)**
 - Stimulerer kortikotropin (ACTH) og β-endorfin
 - Inhiberes av glukokortikoider
 - Diagnostisk test

Hypofyseforlappshormoner som legemidler

- **Corticotropin/ACTH**
 - Styrer syntese og frigjøring av glukokortikoider fra binyrebarken
- **Somatropin - humant rekombinant veksthormon**
 - **Genotropin®**, **Humatrope®**, **Norditropin®**, **Saizen®**, **Zomacton®**
 - Substitusjonsterapi; dvergvekst, Turners syndrom
 - Effekt via IGF-1 (↑ anabolisme)
- **Kjønnehormoner (FSH, LH)**

Hypofysebaklappshormoner



Diabetes insipidus

- **Vasopressinmangel**
- **Etiologi:** Årsaken er oftest kirurgisk traume, stråleterapi eller affeksjon av hypothalamus, sjeldnere primær sykdom begrenset til bare hypofysen. Diabetes insipidus kan også skyldes autoimmun ødeleggelse av hormonproduserende celler i hypothalamus. Et liknende bilde sees ved såkalt nefrogen diabetes insipidus som skyldes sviktende vasopressinrespons i nyren. Dette sees ofte ved kronisk litiumbehandling.
- **Symptomer:** Høy diurese, fortynnet urin (med lav spesifikk vekt), tørste og ev. dehydrering
- **Behandling:** Desmopressin er førstehåndspreparat. Karbamazepin er også blitt brukt. Dette sensitiviserer nyretubuli for effekten av vasopressin, men har muligens også en egen effekt. Ved nefrogen diabetes insipidus kan tiazider redusere urinvolumet ca. 50 %.

Hypofysebaklappshormoner som legemidler

- **ADH/vasopressin og analoger**
 - **Desmopressin - Minirin®, Octostim®, Desmopressin®**
 - NH₂-gr. fjernet i Cys, L-Arg byttet til D-Arg, forlenget effekt (x 12)
 - Nyre (V₂-selektiv): Diabetes insipidus (pituitær form), nyrekonsentrasjonstest
 - **Felypressin**
 - V₁-selektiv (vasokonstriksjon), sammen med lokalanestetika
- **Oksytocin**
 - **Pitocin®, Syntocinon®**
 - Fødsel, laktasjonsvansker