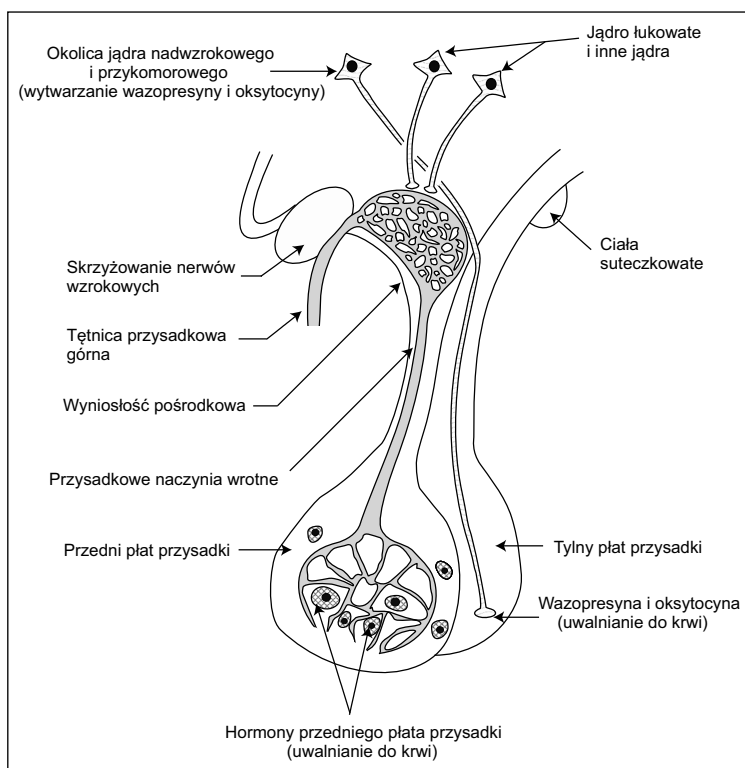


# Zaburzenia czynności układu podwzgórzowo-przysadkowego

Krzysztof Lewandowski, Mariusz Klencki,  
Arkadiusz Zygmunt, Andrzej Lewiński

Przysadka jest miejscem wydzielania wielu ważnych hormonów, przede wszystkim hormonów tropowych, regulujących czynność wydzielniczą i procesy wzrostowe większości innych gruczołów dokrewnych. Czynność wydzielnicza przedniego płata przysadki jest uzależniona od podwzgórza, gdzie wytwarzane są neurohormony kontrolujące wydzielanie hormonów przez poszczególne typy komórek tego płata. Podwzgórzowe neurohormony hipofizjotropowe uwalnia-

ne są do krwi sieci pierwotnej przysadkowych naczyń wrotnych z zakończeń aksonalnych neuronów, których ciała komórkowe zlokalizowane są w jądrach przedniej oraz środkowej części podwzgórza; zakończenia te przylegają bezpośrednio do ścian naczyń wrotnych w rejonie wyniosłości pośrodkowej (*eminentia mediana*). Żyły wrotne stanowią jedyne źródło zaopatrzenia przedniego płata przysadki w krew (ryc. 2.1). Dzięki istnieniu naczyń wrotnych, neurohormony wydziela-



▲ Ryc. 2.1. Unaczynienie przedniego płata przysadki.

ne w niewielkich ilościach przez neurony podwzgórza osiągają duże stężenie w obrębie przysadki. Z drugiej strony hormony wydzielane do krwi w obrębie tylnego płata przysadki są wytwarzane przez podwzgórzowe neurony, których ciała zlokalizowane są w dwóch parzystych jądrach – nadwzrokowym i przykomorowym, położonych w przedniej części podwzgórza. Ze względu na ściśle związki anatomiczne i czynnościowe omawianych struktur często są one określane mianem „układ podwzgórzowo-przysadkowy”.

## NEUROHORMONY I CZYNNOŚĆ HORMONALNA PODWZGÓRZA

Nie została dokładnie ustalona liczba hormonów syntetyzowanych w obrębie podwzgórza, ale osiem z nich zostało dobrze scharakteryzowanych. W tej liczbie uwzględnione zostały dwa hormony, które ze względu na miejsce wydzielania do krwi zwyczajowo nazywane są hormonami tylnego płata przysadki, tj. wazopresyna (hormon antydiuretyczny – ADH) i oksytocyna. Hormony te określa się także mianem „hormony podwzgórzowe”, ponieważ miejscem ich syntezy są neurony podwzgórza (jądra nadwzrokowe i przykomorowe). Odgrywają one rolę w regulacji wydalania wody przez nerki, kurczliwości mięśnia macicy oraz komórek mioepitelialnych przewodów wyprowadzających gruczołów piersiowych. Mogą być one syntetyzowane także w innych rejonach podwzgórza i uczestniczyć w podwzgórzowej kontroli ciśnienia tętniczego krwi. Wazopresyna odgrywa ponadto istotną rolę w regulacji wydzielania hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, kortykotropiny) w warunkach stresu.

Większość hormonów syntetyzowanych w podwzgórzu ma charakter tak zwanych neurohormonów hipofizjotropowych, to znaczy regulujących czynność wydzielniczą przedniego płata przysadki. Hormony te [z wyjątkiem somatostatyny (SST) oraz czynnika hamującego uwalnianie prolaktyny (Prl) – prolaktostatyny, PIF (*prolactin-inhibiting factor*)] pobudzają wydzielanie hormonów z przedniego płata przysadki.

Tyreoliberyna [TRH – hormon uwalniający tyreotropinę (TSH)] pobudza wydzielanie TSH oraz Prl. Jednak, TRH nie jest w warunkach fizjologicznych głównym hormonem uwalniającym Prl. Wykazano, iż wzrostowi wydzielania Prl często nie towarzyszy równoległy wzrost wydzielania TSH.

Hormon uwalniający gonadotropiny (gonadoliberyna, GnRH – wcześniej określany również skrótem LHRH) pobudza wydzielanie zarówno lutropiny (LH, hormonu luteinizującego), jak i folitropiny (FSH, hormonu folikulotropowego). Powszechnie uważa się, że GnRH jest jedynym hormonem pobudzającym wydzielanie gonadotropin. Główną i prawdopodobnie jedyną istotną – z punktu widzenia fizjologicznego – substan-

cją hamującą uwalnianie Prl jest dopamina (pełni rolę PIF).

Somatostatyna (SST) hamuje wydzielanie hormonu wzrostu (GH). Ponadto neurohormon ten zmniejsza wydzielanie TSH, jednak fizjologiczna rola SST w regulacji wydzielania TSH nie jest określona. SST występuje w kilku formach: jako tetradekapeptyd (SST 14), 28-aminokwasowy peptyd (SST 28) oraz duodekapeptyd zbudowany z 12 kolejnych aminokwasów z aminowego końca somatostatyny 28 [SST 28 (1-12)].

Hormon uwalniający hormon wzrostu (somatoliberyna, GHRH) pobudza wydzielanie GH. Hormon uwalniający ACTH (kortykoliberyna, CRH) pobudza sekrecję ACTH i hormonu  $\beta$ -lipotropowego ( $\beta$ -LPH) z przysadki.

Istnieją obserwacje świadczące o tym, że podwzgórze reguluje wydzielanie Prl nie tylko za pośrednictwem dopaminy, ale także przez hormony pobudzające wydzielanie Prl. Jak wspomniano, taką aktywność wykazuje TRH, jednak fizjologicznie istotniejsze wydają się oksytocyna oraz – przede wszystkim – wazoaktywny peptyd jelitowy (*vasoactive intestinal peptide* – VIP).

Wydzielanie neurohormonów hipofizjotropowych podlega złożonej regulacji i jest modulowane przez: 1) stężenia hormonów obwodowych gruczołów dokrewnych (tzw. długa pętla sprzężenia zwrotnego); 2) stężenia hormonów przedniego płata przysadki (tzw. krótka pętla sprzężenia zwrotnego) oraz 3) stężenia samych neurohormonów hipofizjotropowych w podwzgórzu (regulacja autokryna, tzw. ultrakrótką pętla sprzężenia zwrotnego). Funkcjonowanie krótkiej pętli sprzężenia zwrotnego może ułatwiać hipotetyczny wsteczny przepływ krwi między przysadką a podwzgórzem.

Oprócz opisanych powyżej substancji, nadal odkrywa się nowe związki, wpływające w istotny sposób na czynność podwzgórza i przysadki. Jedną z takich substancji może być kisspeptyna (*kisspeptin*) – niedawno odkryty hormon, który przez receptor 54 związany z białkiem G (*G protein-coupled receptor 54* – GPR54) silnie pobudza wydzielanie GnRH. Dokładna rola kisspeptyny nie jest do końca poznana, lecz wydaje się, że hormon ten może odgrywać kluczową rolę w dojrzewaniu płciowym oraz w procesach związanych z rozrodem, między innymi w regulacji okołooowulacyjnego wyrzutu LH.

## HORMONY PRZEDNIEGO PŁATA PRZYSADKI

Istnieje sześć głównych hormonów przedniego płata przysadki, których budowę, czynność oraz regulację wydzielania dobrze poznano. Na podstawie budowy chemicznej można je podzielić na trzy grupy (tab. 2.1):

1. ACTH i inne pochodne proopiomelanokortyny (POMC) (wszystkie pochodzą z jednego peptydu



▲ **Tabela 2.1.** Hormony przedniego płata przysadki

	Hormon	Masa cząsteczkowa	Liczba aminokwasów
ACTH i inne pochodne proopiomelanokortyny	ACTH	4 500	39
	$\beta$ -lipotropina	11 200	91
	$\beta$ -endorfina	4 000	31
Glikoproteiny	LH	29 000	Podjednostka $\alpha$ – 89, $\beta$ – 115
	FSH	29 000	Podjednostka $\alpha$ – 89, $\beta$ – 115
	TSH	28 000	Podjednostka $\alpha$ – 89, $\beta$ – 112
Somatomamotropiny	GH	21 500	191
	Prl	22 000	198

i w związku z tym są syntetyzowane w równomolowych ilościach).

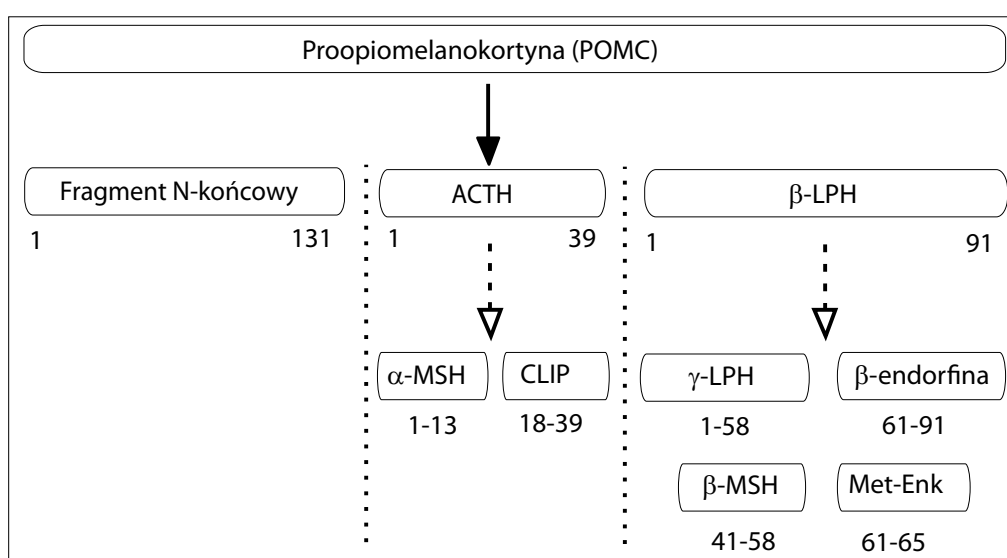
- Glikoproteiny – LH, FSH, TSH – składają się z dwóch podjednostek  $\alpha$  i  $\beta$ ; podjednostka  $\alpha$  jest identyczna we wszystkich hormonach, a biologiczną swoistość nadaje podjednostka  $\beta$ .
- Somatomamotropiny – GH i Prl. Łącznie z ludzkim laktogenem łożyskowym (*human placental lactogen* – hPL) pochodzą ewolucyjnie ze wspólnego polipeptydu i – mając homologiczne sekwencje aminokwasów – w pewnych warunkach mogą wywierać podobne działanie.

### ▲ **Hormon adrenokortykotropowy (ACTH)**

Hormon adrenokortykotropowy (ACTH, kortykotropina) jest 39-aminokwasowym peptydem o masie cząsteczkowej około 4,5 kDa. Powstaje wskutek degradacji znacznie większej cząsteczki prekursorowej – proopiomelanokortyny (POMC). Proopiomelanokortyna jest także źródłem wielu innych aktywnych

biologicznie peptydów (ryc. 2.2). Dwa spośród nich zawarte są w strukturze samego ACTH. Są to hormon  $\alpha$ -melanotropowy ( $\alpha$ -MSH), identyczny z pierwszymi 13 aminokwasami ACTH oraz peptyd pośredniej części przysadki podobny do kortykotropiny (CLIP – fragment 18-39 ACTH). Oprócz pobudzającego wpływu na melanocyty (komórki wytwarzające pigment w skórze),  $\alpha$ -MSH odgrywa również rolę w hamowaniu apetytu. Znaczna hipersekrecja ACTH w stanach patologicznych prowadzi do hiperpigmentacji skóry, co przypisuje się działaniu samego ACTH.

W strukturze hormonu  $\beta$ -lipotropowego ( $\beta$ -LPH) zawarte są  $\gamma$ -LPH,  $\beta$ -endorfina,  $\beta$ -MSH i enkefalina metioninowa. Podstawowym działaniem ACTH jest pobudzanie kory nadnerczy do syntezy i wydzielania hormonów steroidowych. Chociaż wpływ ten dotyczy wszystkich warstw kory nadnerczy, ACTH jest najważniejszym regulatorem czynności jedynie warstw pasmowatej i siatkowatej. Głównym czynnikiem regulującym czynność warstwy kłębkowatej jest angiotensyna II. Za aktywność biologiczną ACTH odpowiedzialnych jest pierwszych 18 aminokwasów. ACTH wiąże się z recep-



▲ **Ryc. 2.2.** Proopiomelanokortyna i peptydy pochodne. ACTH – kortykotropina;  $\beta$ -LPH – hormon  $\beta$ -lipotropowy;  $\alpha$ -MSH – hormon  $\alpha$ -melanotropowy; CLIP – peptyd pośredniej części przysadki podobny do kortykotropiny;  $\gamma$ -LPH – hormon  $\gamma$ -lipotropowy;  $\beta$ -MSH – hormon  $\beta$ -melanotropowy; Met-Enk – enkefalina metioninowa.