

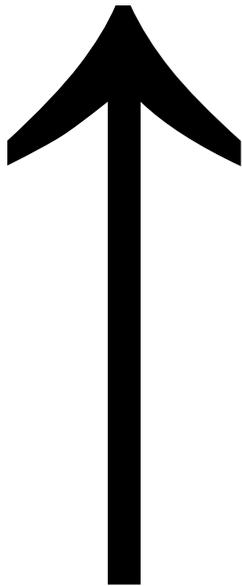


Zaburzenia endokrynologiczne w niewydolności wątroby

Aleksander Kuś

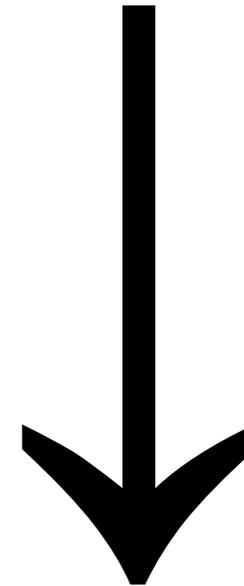
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Zaburzenia endokrynologiczne w niewydolności wątroby



rT3
Insulina
glukagon
sekretyna
VIP
estradiol
prolaktyna
PTH
somatostatyna
ADH
ANF
aldosteron
renina
histamina
serotonina
noradrenalina

T4
T3
kortyzol
testosteron
gonadotropina
GHBP



Maśliński S., Ryżewski J. (red): PATOFIZJOLOGIA. PZWL Warszawa, 2008.

Plan prezentacji

1. Niewydolność wątroby – wprowadzenie
2. Wpływ zaburzeń czynności wątroby na stężenie hormonów tarczycy i ich funkcje.
3. Niewydolność wątroby a hormony kory nadnerczy
4. Niewydolność wątroby a hormony płciowe
5. Podsumowanie

Niewydolność wątroby

- Upośledzeniu ulegają procesy detoksykacji, przemiany węglowodanowej, lipidowej i azotowej oraz synteza związków wysokoenergetycznych
- Dochodzi do zahamowania syntezy białek, w tym białek nośnikowych, oraz zaburzeń procesów dezaktywacji hormonów

Niewydolność wątroby - etiologia

- przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B/C
- nadużywanie alkoholu
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby
- pierwotna marskość żółciowa wątroby
- choroby dróg żółciowych z cholestazą zewnątrzwątrobową
- toksyczne uszkodzenie wątroby (polekowe, chemiczne)
- choroby przemiany materii, np: hemochromatoza, ch. Wilsona, glikogenozy, niedobór alfa-1 antytrypsyny, porfirie
- choroby z utrudnieniem odpływu żylnego
- inne

Ocena stopnia upośledzenia czynności wątroby

Klasyfikacja Childa niewydolności wątroby

	1 punkt	2 punkty	3 punkty
Encefalopatia	Nie ma	Stopień 1-2	Stopień 3-4
Wodobrzusze	Nie ma	umiarkowane	Napięte
Bilirubina mg/dl	<2	2-3	>3
W PBC	<4	4-10	>10
Albumina g/dl	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Czas protrombinowy (w s ponad normę)	1-4	5-10	>10

Punktacja ogółem 5-6 7-9 10-15

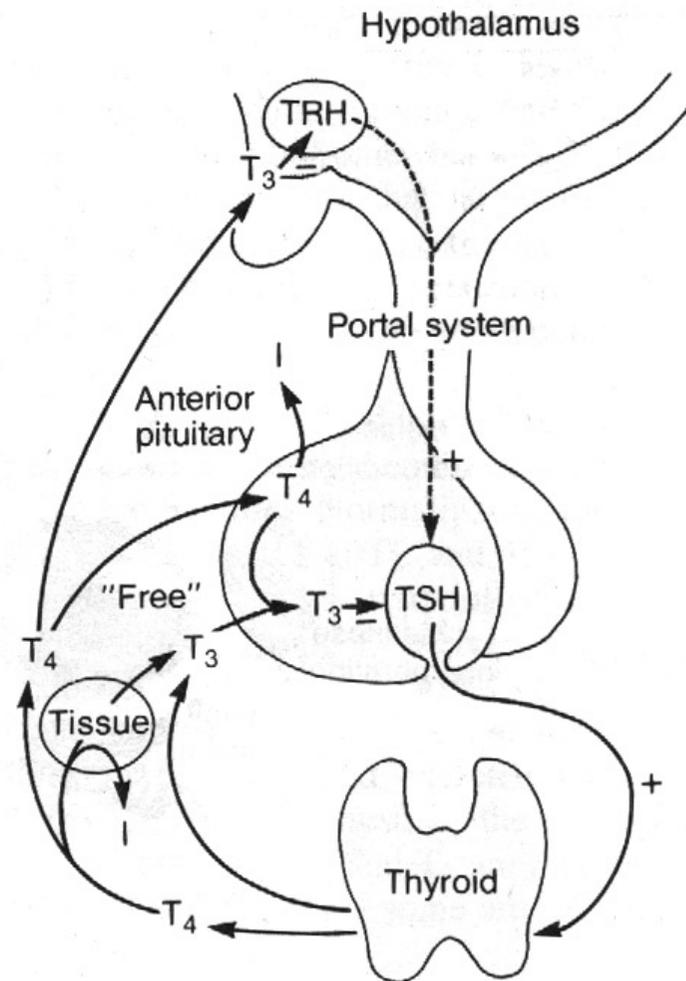
Wynik w skali Childa A B C

Rokowanie

- Przeżywalność (%) w zależności od stopnia niewydolności wątroby w skali Childa-Pugh

	Po roku	Po 5 latach	Po 10 latach
A	84	44	27
B	62	20	10
C	42	21	0

Oś podwzgórze-przysadka-tarczycy



Tarczycza a niewydolność wątroby

Wątroba:

- miejsce konwersji T4 do T3 i syntezy białek nośnikowych dla hormonów tarczycy, w tym TBG (globuliny wiążącej hormony tarczycy)
- Pacjenci na ogół nie mają objawów nadczynności/niedoczynności tarczycy, bo fT4 jest w normie.

Konwersja T4 do T3

- Tarczyca uwalnia do krążenia 20 razy więcej T4 niż T3
- T3 działa 3-8 razy silniej niż T4, dlatego tyroksyna nazywana jest czasem „prohormonem”
- Za konwersję T4 do T3 odpowiedzialne są selenozależne dejodynazy, z których DI1 głównie w wątrobie i nerkach dokonuje konwersji T4 do T3 na potrzeby organizmu
- DI2 znajdująca się m.in. w OUN konwertuje T4 do T3 na użytek wewnątrzkomórkowy

Badania laboratoryjne

- Wpływ niewydolności wątroby na wyniki oznaczeń parametrów tarczycy zależy od stopnia nasilenia niewydolności
- Zarówno w ostrych, jak i w przewlekłych chorobach wątroby (w tym również w przebiegu alkoholowej choroby wątroby) najczęściej obserwować można:

↑TBG, ↑T4, ↔ fT4, ↔TSH, ↓T3

Huang MJ, Liaw YF.: Clinical associations between thyroid and liver diseases. J Gastroenterol Hepatol. 1995 May-Jun;10(3):344-50.

TBG

- Jedno z białek nośnikowych dla hormonów tarczycy (obok albuminy i transtyretyny)
- Ma jedno miejsce wiązania ligandu i największe powinowactwo do T3/T4 z białek nośnikowych
- Zwykle wysycona w ok. 25%
- Syntezowana w wątrobie

↑TBG

Dlaczego?

- uwolnienie TBG z uszkodzonych hepatocytów (z towarzyszącym uwolnieniem ALT)?
- wzrost syntezy TBG w regenerujących hepatocytach?
- spadek degradacji TBG?

Huang MJ, Liaw YF.: Clinical associations between thyroid and liver diseases. J Gastroenterol Hepatol. 1995 May-Jun;10(3):344-50.

$\uparrow T4, \leftrightarrow fT4, \leftrightarrow TSH$

Dlaczego?

wtórnie do $\uparrow TBG$?

- wysoki poziom TBG powoduje wiązanie większej ilości znajdującej się we krwi T4, obniżając stężenie fT4
- prowadzi to do wzmożonej sekrecji TSH i w konsekwencji zwiększa uwalnianie hormonów przez tarczycę
- gdy mechanizm ten działa sprawnie, poziom fT4 i TSH utrzymuje się w normie, ustala się nowa równowaga, wzrasta jedynie poziom całkowitej T4

z powodu upośledzonej konwersji T4 do T3?

Huang MJ, Liaw YF.: Clinical associations between thyroid and liver diseases. J Gastroenterol Hepatol. 1995 May-Jun;10(3):344-50.

↕ T3

Dlaczego?

- badania są niejednoznaczne i wskazują, że poziom T3 może być podwyższony, prawidłowy lub obniżony
- poziom T3 zależy od czynności wątroby i jego obniżenie („low T3 syndrome”) wskazuje na jej znaczne upośledzenie
- mechanizm: spadek wątrobowej konwersji T4 do T3

Huang MJ, Liaw YF.: Clinical associations between thyroid and liver diseases. J Gastroenterol Hepatol. 1995 May-Jun;10(3):344-50.

Znaczenie kliniczne

- Gdy pacjenci nie mają objawów nadczynności/niedoczynności tarczycy i jeśli fT4 i TSH są prawidłowe, odchylenia w wartościach pozostałych badań biochemicznych nie mają zwykle znaczenia klinicznego
- Może się jednak zdarzyć, że podwyższenie stężenia TBG u pacjentów z upośledzoną czynnością wątroby skutkuje prawidłowymi wartościami T4 i T3 u osób z niedoczynnością tarczycy.

Huang MJ, Liaw YF.: Clinical associations between thyroid and liver diseases. J Gastroenterol Hepatol. 1995 May-Jun;10(3):344-50.

Terapia interferonem w przewlekłym zakażeniu HBV/HCV

- może prowadzić do ujawnienia się lub zwiększenia stężenia istniejących już autoprzeciwciał i rozwoju choroby autoimmunologicznej (u 1-2% leczonych), w tym autoimmunologicznych chorób tarczycy
- częstość występowania przeciwciał przeciwtarczycowych w surowicy u osób zakażonych HCV i leczonych IFN-alfa waha się od 4,6% do 15%; u tych chorych mogą występować objawy niedoczynności tarczycy, ustępujące po leczeniu L-tyroksyną
- autoimmunologiczne choroby tarczycy, wywołane stosowaniem INF-alfa, ustępują zazwyczaj samoistnie po zakończeniu kuracji
- u 2% chorych dochodzi do rozwoju przetrwałej postaci dysfunkcji tarczycy wymagającej długotrwałej suplementacji L-tyroksyną

Łapiński T.W., Dąbrowska M.M. *Zaburzenia endokrynologiczne w niewydolności wątroby o zróżnicowanej etiologii oraz podczas interferonoterapii chorych zakażonych HBV lub HCV*

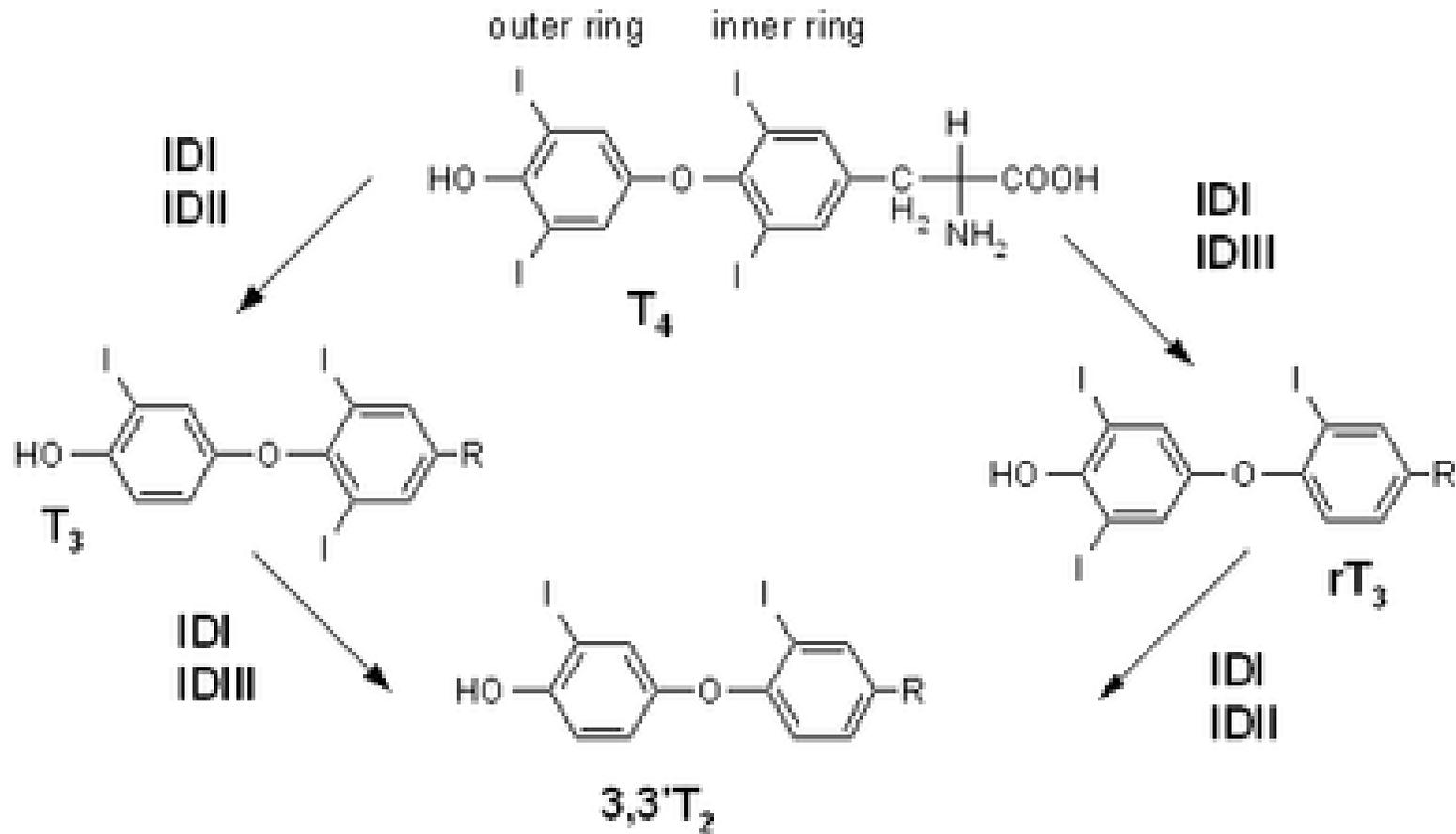
Ciężka niewydolność wątroby

W ciężkiej niewydolności wątroby jej funkcja jest poważnie upośledzona:

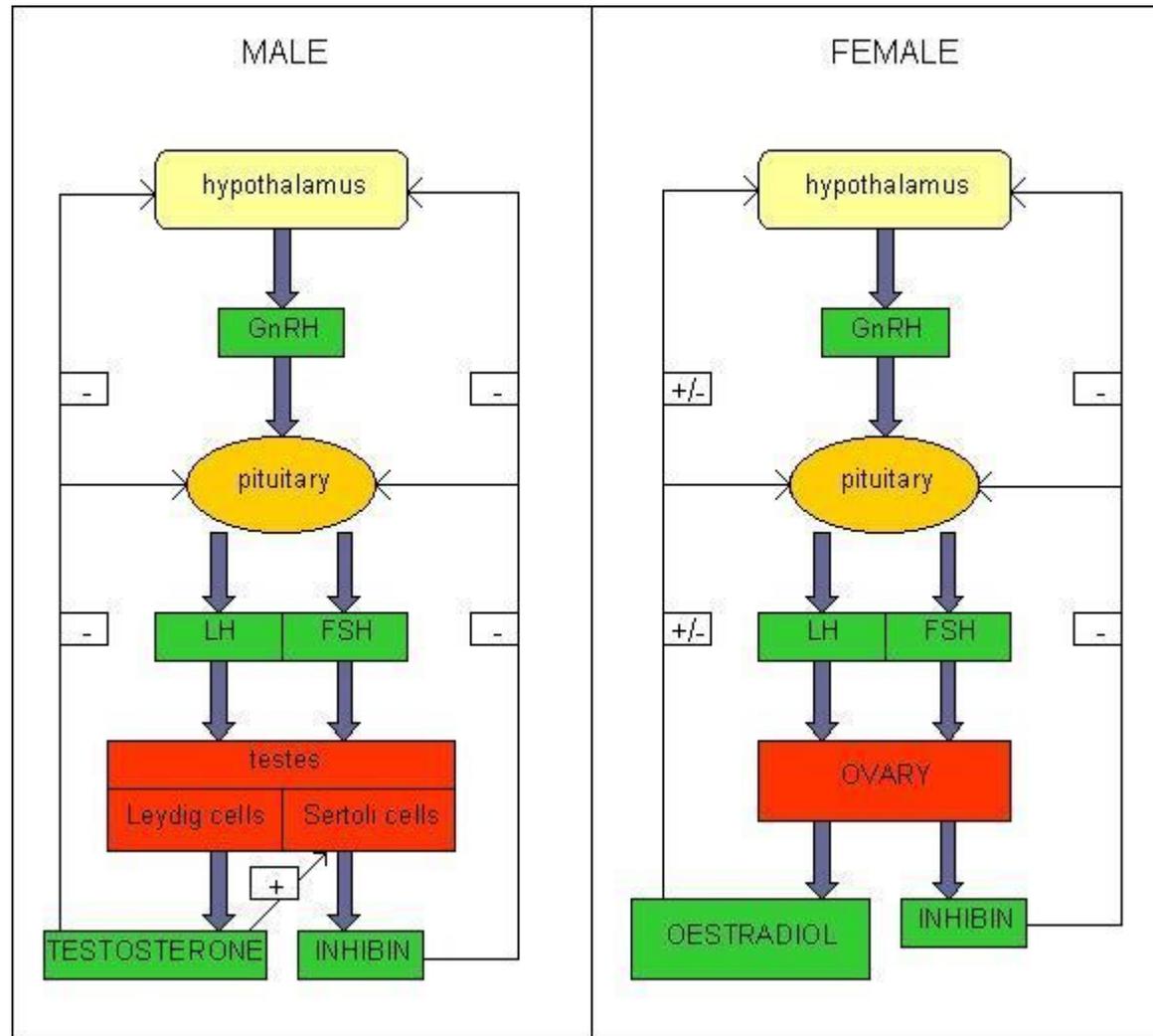
- spada synteza wątrobowa białek, w tym albumin i TBG, co prowadzi do spadku T4 i wzrostu fT4
- spada wątrobowa konwersja T4 do T3, co powoduje obniżenie poziomu T3 i fT3
- Wzrasta synteza nieaktywnej rT3

Huang MJ, Liaw YF.: Clinical associations between thyroid and liver diseases. J Gastroenterol Hepatol. 1995 May-Jun;10(3):344-50.

rT3



Niewydolność wątroby a hormony płciowe



Objawy

Hipogonadyzm

- zanik jąder
- zaburzenia miesiączkowania
- spadek libido
- brak miesiączki
- impotencja
- bezpłodność

Feminizacja

- ginekomastia
- pajączki wątrobowe
- rumień dłoniowy
- utrata owłosienia pachowego
- zmiana charakteru owłosienia

Hipogonadyzm - przyczyny

- Hipogonadyzm najczęściej obserwuje się w marskości alkoholowej, dlatego uważa się, że w dużej mierze wynika on z bezpośredniego wpływu alkoholu, a nie z niedomogi wątroby.

Szczeklik A. (red.): Choroby Wewnętrzne, Kraków 2010

- Marskość wątroby wiąże się z hipogonadyzmem niezależnie od bezpośredniego toksycznego efektu alkoholu na jądra, choć u pacjentów nadużywających alkoholu objawy są bardziej nasilone.

Karagiannis A., Harsoulis F.: Gonadal dysfunction in systemic diseases. Eur. J. Endocrinol., 2005, 152, 501-513

Bezpośrednie działanie alkoholu

- bezpośredni efekt toksyczny na komórki Leydiga prowadzący do spadku syntezy testosteronu
- wzrost wydzielania PRL hamujący sekrecję gonadotropin
- spadek poziomu LH, osłabienie uwalniania LH w odpowiedzi na GnRH
- Wzrost sekrecji słabych androgenów w nadnerczach, stanowiących prekursorów estrogenów
- Zwiększenie aktywności aromatazy

Karagiannis A., Harsoulis F.: Gonadal dysfunction in systemic diseases. Eur. J. Endocrinol., 2005, 152, 501-513

SHBG

- Globulina wiążąca hormony płciowe
- Produkowana przez wątrobę, wiąże się z dużą aktywnością i specyficznością do testosteronu i dihydrosteronu oraz estradiolu
- Pełni rolę nośnikową i magazynową dla hormonów płciowych
- Stężenie SHBG wzrasta w marskości wątroby, co dodatkowo zmniejsza pulę wolnego testosteronu wykazującego aktywność hormonalną

Feminizacja - przyczyny

- Feminizacja jest najprawdopodobniej spowodowana wzmożoną konwersją androgenów do estrogenów w tkankach obwodowych (skóra, tkanka tłuszczowa, mięśnie).
- Stężenie estradiolu i estronu w osoczu może być zatem w normie lub jest tylko nieznacznie zwiększone.

Szczeklik A. (red.): Choroby Wewnętrzne, Kraków 2010

W badaniach laboratoryjnych

- Estradiol N/↑
- Testosteron i dihydrotestosteron ↓
- Stosunek estrogeny/androgeny ↑

- Zaburzenia zależą od stopnia wydolności wątroby i są bardziej nasilone u pacjentów z wyższą punktacją w skali Childa-Pugh

*Karagiannis A., Harsoulis F.: Gonadal dysfunction in systemic diseases.
Eur. J. Endocrinol., 2005, 152, 501-513*

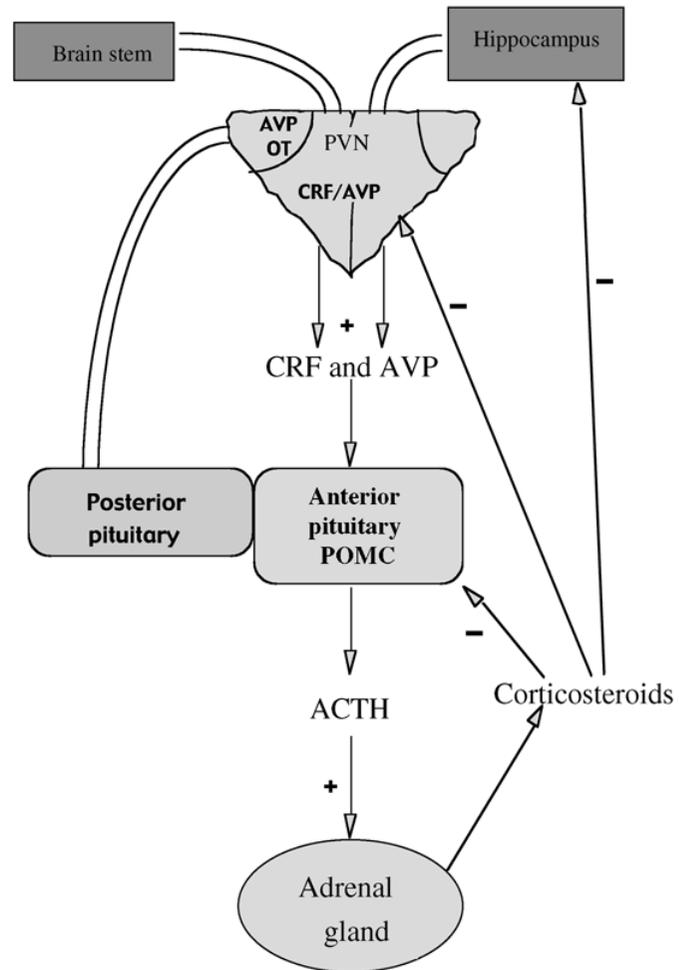
Metabolizm testosteronu - rola wątroby

- Metabolizm testosteronu i dihydrotestosteronu ma miejsce w 90% w wątrobie.
- Prowadzi do ich inaktywacji i zwiększa ich rozpuszczalność w wodzie, podobnie jak ich następcze sprzężenie z resztą kwasu glukuronowego lub siarkowego.
- Umożliwia to eliminację metabolitów z moczem.

Metabolizm estrogenów – rola wątroby

- Estrogeny są metabolizowane w wątrobie.
- Estradiol ulega przekształceniu do estronu, ten z kolei zostaje przekształcony do estriolu będącego głównym metabolitem występującym w moczu.
- Powstające w wątrobie siarczany i glukuroniany estrogenów (reakcje sprzęgania) przedostają się do jelita cienkiego wraz z żółcią, a po zachodzącej tam hydrolizie bakteryjnej podlegają wchłanianiu zwrotnemu. Jest to krążenie jelitowo-wątrobowe.
- Istnieje także droga metabolizowania estradiolu i estronu do tzw. hydroksykatecholi (w wątrobie i poza wątrobą).

Niewydolność wątroby a hormony kory nadnerczy



Glikokortykosteroidy

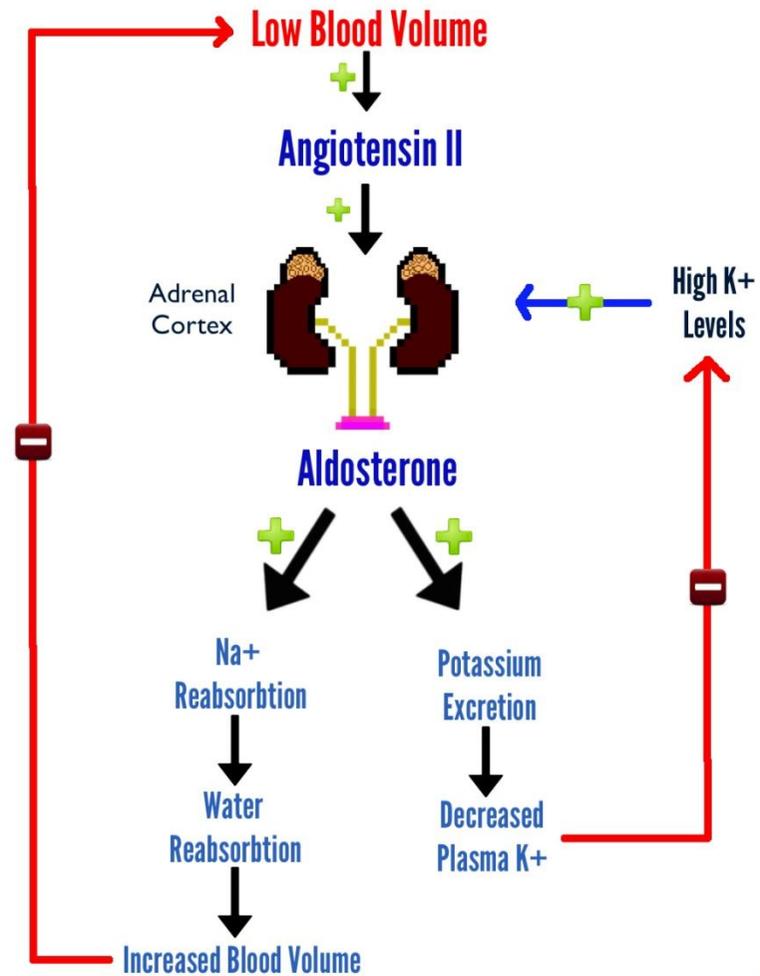
- Syntezowane w warstwie pasmowatej
- We krwi w 90% w postaci związanej z białkami, głównie z transkoryną
- Istnieje wiele rozbieżności na temat metabolizmu GKS w marskości wątroby.
- Obserwuje się zaburzenia dobowego rytmu wydzielania kortyzolu, nie wszystkie badania potwierdzają jednak te obserwacje. Wydaje się, że dopiero ciężka niewydolność wątroby w fazie śpiączki może w istotny sposób zaburzyć rytm wydzielania hormonów kory nadnerczy.

Stachowiak C: Stężenie testosteronu, globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), kortyzolu w przebiegu marskości wątroby, Gastroenterologia Polska 1998,5,1:35-39

Glikokortykosteroidy

- Wątroba jest głównym miejscem metabolizmu kortyzolu.
- Produkty metabolizmu kortyzolu są sprzęgane z kwasem glukuronowym lub siarkowym, co zmniejsza ich hydrofobowość i ułatwia ich eliminację z moczem.

Mineralokortykoidy



Wtórny hiperaldosteronizm

- Zaburzenia w krążeniu trzewnym polegające na zatrzymywaniu dużej ilości krwi w tym obszarze są przyczyną znacznej hipoperfuzji nerek
- ↓
- Następuje pobudzenie układu RAA
- ↓
- Zwiększa się wytwarzanie aldosteronu, jednocześnie upośledzony jest jego metabolizm. Normalnie aldosteron jest inaktywowany w wątrobie przez konwersję do tetrahydroaldosteronu
- ↓
- Zwiększone zatrzymywanie sodu w dystalnej części kanalików nerkowych prowadzi do obrzęków i wodobrzusza

Maśliński S., Ryżewski J. (red): PATOFIZJOLOGIA. PZWL Warszawa, 2008.

Podsumowanie

- Problem zaburzeń endokrynologicznych w niewydolności wątroby jest złożony ze względu na udział wątroby w wielu szlakach metabolicznych i wzajemnych interakcji między hormonami
- Wiele zaburzeń zależy od stopnia upośledzenia funkcji wątroby
- Niektóre zaburzenia są widoczne tylko w badaniach laboratoryjnych, inne są przyczyną objawów klinicznych
- Przydatne byłoby całościowe opracowanie zagadnienia

Bibliografia

- Greenspan FS, Gardner DG [red. wyd. pol. Lewiński A.]: Endokrynologia ogólna i kliniczna, wyd. Czelej Lublin 2004
- Szczeklik A. (red.): *Choroby Wewnętrzne*, Kraków 2010
- Maśliński S., Ryżewski J. (red): *PATOFIZJOLOGIA. PZWL Warszawa, 2008.*
- Łapiński T.W., Dąbrowska M.M.: *Zaburzenia endokrynologiczne w niewydolności wątroby o zróżnicowanej etiologii oraz podczas interferonoterapii chorych zakażonych HBV lub HCV*
- Huang MJ, Liaw YF.: *Clinical associations between thyroid and liver diseases. J Gastroenterol Hepatol. 1995 May-Jun;10(3):344-50.*
- Karagiannis A., Harsoulis F.: *Gonadal dysfunction in systemic diseases. Eur. J. Endocrinol., 2005,152,501-513*
- Stachowiak C: *Stężenie testosteronu, globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), kortyzolu w przebiegu marskości wątroby, Gastroenterologia Polska 1998,5,1:35-39*

Dziękuję za uwagę.
Zapraszam na kolejne spotkanie.



www.sknendocrinus.wum.edu.pl
skn.endocrinus@gmail.com