



***A hormonrendszer  
betegségeihez  
kapcsolódó kritikus  
ioneltérések***

Kocsis Ibolya

*Laboratóriumi Medicina Intézet,  
Semmelweis Egyetem, Budapest*

## Ionok és krízisértékeik

- o Kalcium :  $<1,53$ ;  $>3$  mmol/L
- o Ionizált kalcium (se) :  $1,1 - 1,3$  mmol/L
- o Kalcium ürítés (vizelet) :  $2,5 - 8,0$  mmol/24 h
- o Nátrium(se):  $<120$ ;  $>155$  mmol/L
- o Nátrium(vizelet):  $40 - 250$  mmol/L
- o Kálium(se) :  $<2,8$ ;  $>6,7$  mmol/L
- o Kálium-ürítés(vizelet) :  $30-100$  mmol/24h
- o Foszfát(se) :  $<0,3$ ;  $>2,9$  mmol/L
- o Foszfát-ürítés(vizelet) :  $11-32$  mmol/24h
- o Klorid(se):  $95 -108$  mmol/L
- o Klorid-ürítés(vizelet) :  $110-250$  mmol/24h
- o Magnézium(se) :  $0,8 -1,1$  mmol/L
- o Ionizált magnézium(se) :  $0,45 - 0,6$  mmol/L

## Endokrin betegségek és elektrolit eltérések közötti kapcsolat

- o A víz- és elektrolit-háztartás ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{H}^+$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ) szabályozásában résztvevő hormonális tényezők
  - o A hypothalamus és hypophysis betegségei
  - o A mellékvesekéreg betegségei (renin-angiotensin-aldoszteron tengely)
- o A csontanyagcsere ( $\text{Ca}^{2+}$ , foszfát) hormonális szabályozásért felelős tényezők
  - o Mellékpajzsmirigy betegségek
  - o Metabolikus csontbetegségek

## A vérplazma kalcium frakciói

- o Anorganikus alkotórészek ionizált koncentrációi a plazmában megegyeznek a teljes koncentrációval:
  - o  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$  , kivétel:  $\text{Ca}^{2+}$
- o A vérben a teljes Ca tartalom (2,5 mmol/L) 44%-a fehérjéhez kötött, nem diffúzibilis
  - o A diffúzibilis Ca nagy része ionizált, a maradék, anionokhoz kötött (foszfát, citrát, szerves anionok )
- o A szabályozási folyamatok a vérplazma ionizált kalcium koncentrációjának egyensúlyban tartására irányulnak
- o A megoszlás a fehérjéhez kötött és ionizált forma között, pH függő:
  - o *pH 7,4 fölött*, a fehérjék több Ca-ot kötnek, az ionizált  $\text{Ca}^{2+}$  koncentrációja *csökken (alkalózisban)*

# A kalcium- és foszfátforgalom hormonális szabályozása

- Megfelelő extracelluláris  $\text{Ca}^{2+}$ -koncentráció szükséges:
  - Synaptikus ingerületátvitel
  - Exocytosis(mirigysejtek)
  - Ingerképzés, kontrakció (szív-, harántcsíkolt-, simaizomsejtek)
- Kalciotrop hormonok:
  - PTH, Kalcitriol ( $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ -vitamin)
  - Kalcitonin : *a plazma  $\text{Ca}^{2+}$  szintjét csökkenti*

# A kalciotrop hormonok többlete által okozott ionkoncentráció eltérések

- o PTH túltermelés
  - o Primer hyperparathyreosis (mellékpajzsmirigy-adenoma)
    - o Tartós hypercalcaemia,
      - o *disztális tubulusokban fokozza a Ca reabszorbciónak határa van, a vizeletben is magas lehet a Ca koncentráció (hypercalciuria !)*
    - o Hypophosphataemia
      - o *fokozott foszfát ürítés (proximális tubulusokban gátolja a foszfát reabszorbciónak határa van, a vizeletben is magas lehet a Ca koncentráció (hypercalciuria !)*
    - o Csontszövet lysis, fokozott csontbontás
  - o Szekunder hyperparathyreosis
    - o Kiváltó ok(ok): krónikus hypocalcaemia, elsődleges: veseelégtelenség, D-vitamin-hiány (*negatív „feed back”, a kalcitriol gátolja a PTH szintézisét a mellékpajzsmirigyben*)

# A kalciotrop hormonok hiánya által okozott ionkoncentráció eltérések

- o Hypoparathyreosis
  - o A szérumban *hypocalcaemia, hyperphosphataemia alakul ki* → ( *lsd.Ca-reabszorpció, foszfát ürítés szabályozása !*)
  - o tetániás tünetek
    - o (alkalózisban (hyperventilláció) gyakoribb)
- o Pseudohypoparathyreosis
  - o *Ritka, öröklődő betegségben, a PTH a célsejtek érzéketlensége miatt nem fejt ki hatását*

# 1,25-(OH)<sub>2</sub>-kalciferol

- o *Kalciumfelszívódás szabályozása (bélből történő felszívódás, részben aktív transzcelluláris transzport )*
- o *Csont- és más szövetekre kifejtett hatás*
  - o akutan képes a Ca-ot mobilizálni a csontokból (védelem a hypokalcaemia ellen !)
  - o Hosszútávon összehangolja az oszteoid szövetképzést és a mineralizáció sebességét
  - o Biztosítja a csontszövet intersticiális terében a bőséges Ca<sup>2+</sup> ellátást
- o *PTH és kalcitriol képződésre ható negatív visszacsatoláson alapuló hatás*
  - o kalcitriol → plazma Ca ↑ → PTH szekr. ↓ → 1α-hidroxiláz aktivitás ↓ → kalcitriol képz. ↓
  - o A Dvit. önmagában is csökkenti a PTH szekréción



# D-vitaminnal összefüggő $\text{Ca}^{2+}$ és foszfát koncentráció-eltérések

- o Túladagolás, intoxikáció
  - o Hypercalcaemia, hyperphosphataemia
    - o Fokozott felszívódás a gastrointestinális traktusból
    - o PTH elválasztásra ható negatív „feed back”
- o D-vitamin-hiány
  - o Hypocalcaemia (de, lehet a  $[\text{Ca}^{2+}]$  normál is)
  - o Hypophosphataemia (a foszfát-ürítés nő !)

# Kalcitonin

- o Peptidhormon, 32 aminosavból áll (*pajzsmirigyben a diffúzan elhelyezkedő parafolliculáris sejtekben képződik*)
- o A plazma  $[Ca^{2+}] \uparrow \rightarrow$  kalcitoninszekréció fokozódik
- o Közvetlenül hat az osteoclast sejtekre  $\rightarrow$  inaktiváló
- o  $Ca^{2+}$  beépülése a csontszövetbe  $\rightarrow$  **plazma  $[Ca^{2+}]$  csökken**
- o **Medullaris carcinoma** (*parafolliculáris sejtek daganata*)
  - o **Magas kalcitoninszekréció**
  - o **A plazma Ca koncentrációja NORMÁL tartományban van !!**

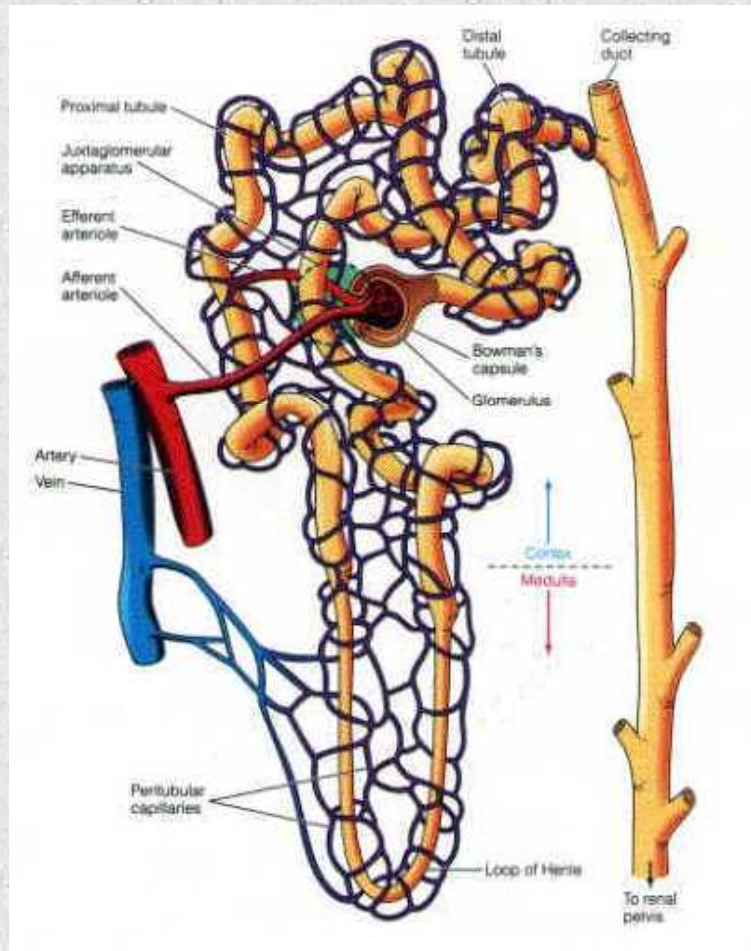
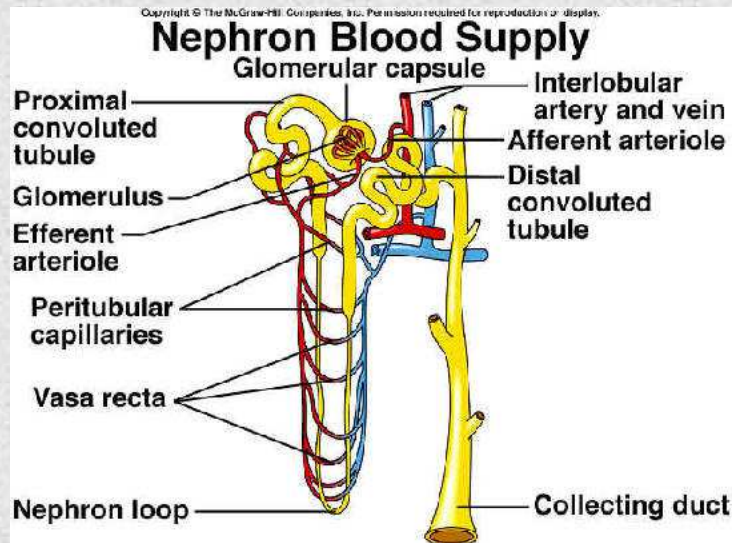
## A Na<sup>+</sup>- és vízháztartás szoros kapcsolata

- A normális cardiovasculáris működés egyik fő feltétele az *extracelluláris folyadéktér* megfelelő szinten tartása
- Az ECF térfogatát a szervezet *nátriumkészlete* szabja meg: a Na<sup>+</sup> készlet változását az ECF térfogatváltozása követi
  - *Feltétel: a vízforgalom megfelelő szabályozása*
- Amennyiben a plazma Na<sup>+</sup> koncentrációja a normálistól eltérő:
  - A vízfelvétel vagy a vízürités szabályozása kóros (*mellékvesekéreg elégtelenségben*)

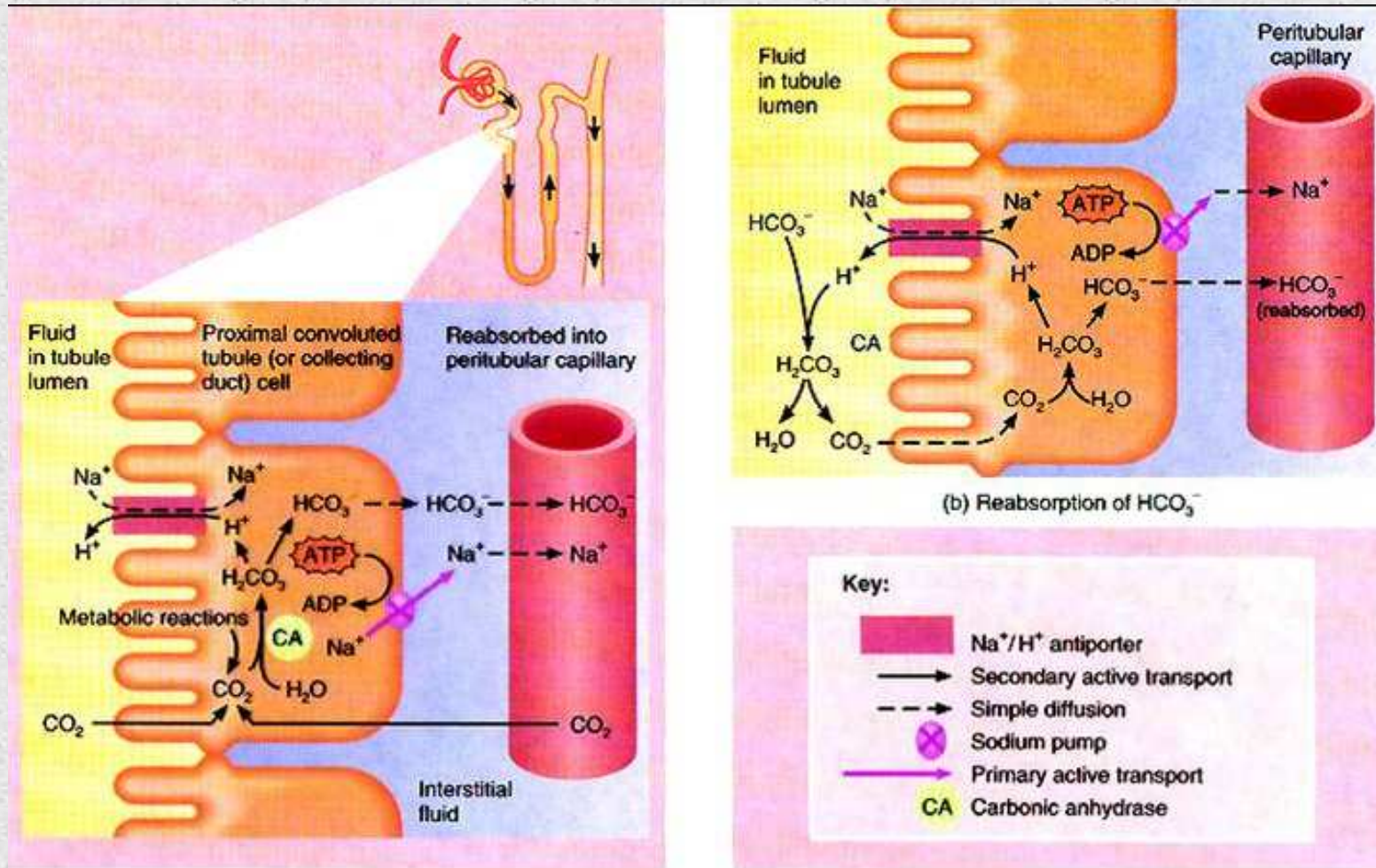
# A Na<sup>+</sup>- kiválasztás hormonális szabályozása

- o Nátrium-konzerválás/térfogatmegőrzés *irányában* ható hormonok:
  - o Renin-angiotensin rendszer (szimpatikus idegrendszer)
  - o Aldoszteron
  - o Vasopressin (ADH)
- o A Na<sup>+</sup> terhelés/térfogattöbblet *ellenében*:
  - o Pitvari natriuretikus peptid (ANP)
    - o Fokozza a víz és Na<sup>+</sup> kiválasztást
      - *Glom.filtr. növelése*, belső velő gyűjtőcsatornáiban (ANP receptorok) *csökken a NA-reszorpció*
    - o Csökkenti az aldoszteronszekrúciót
      - JGA *renintermelés csökkentése*
      - Mellékvesekéregben (zona glomerulosa sejtei) *közvetlenül csökkenti az aldoszteron-szekrúciót*

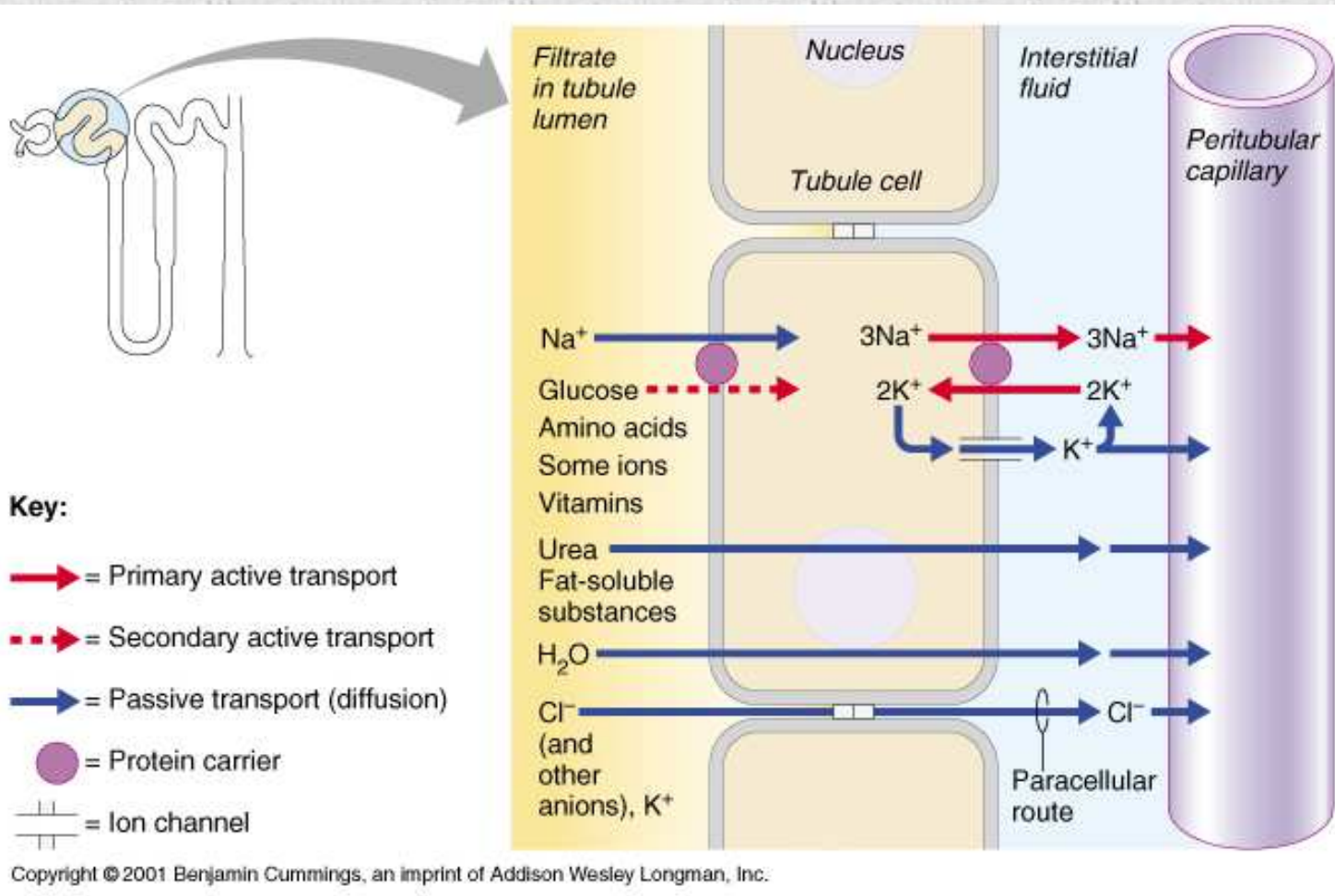
Az idegi és hormonális szabályzás alapján a „végrehajtó folyamatok” a vesében zajlanak. (filtráció, reabszorpció, szekréció)



# Transzport folyamatok a proximális tubulusban

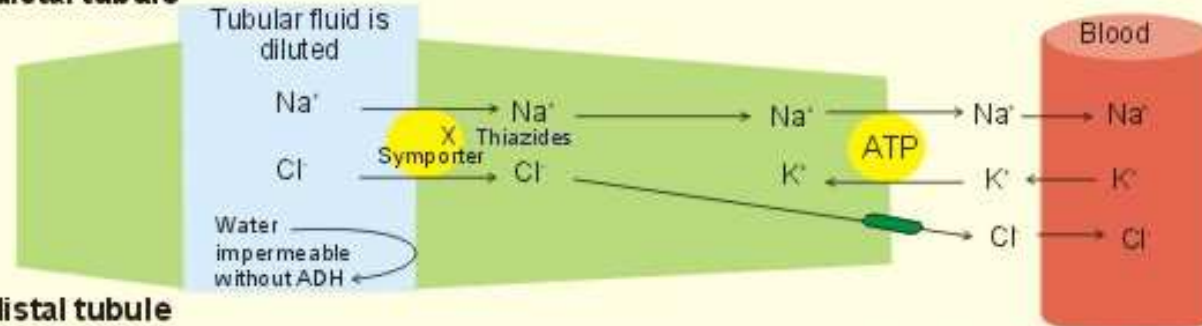


## Reabszorpció a proximális tubulus területén



# K<sup>+</sup> szekréció és reabszorpció a disztális tubulusokban és a gyűjtőcsatornáknakban

## Early part of distal tubule



## Late part of distal tubule & collecting duct

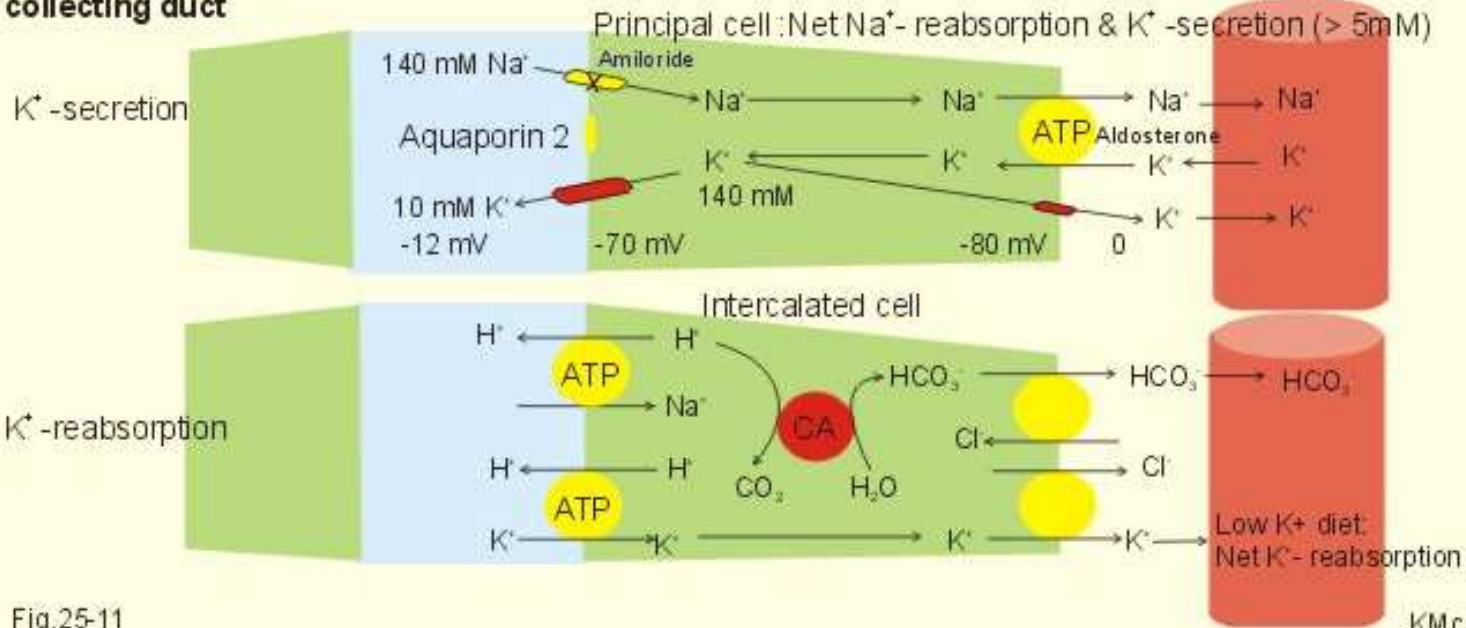


Fig.25-11




# A vízforgalom és szabályozása

- o **Vízfelvétel:** ivás, táplálékfogyasztás, a tápanyagok hidrogénje vízzé (oxidációs víz) ég el
- o **Vízvesztés:** Vizelet, széklet, tüdőn és bőrön keresztüli párologtatás (perspiratio insensibilis), verejtékezés
- o A vízmérleg tényezői közül **csak a vesén keresztüli vízvesztés szabályozható**
- o Központi mechanizmusok : **a hypothalamusban** egymáshoz közel, de jól elkülönülten helyezkednek el a vízfelvétel és leadás szabályzó területei
- o **Osmoreceptorok a hypothalamusban**
- o **Volumenreceptorok a cardiovasculáris rendszerben**

# A vízfelvétel szabályozása: a szomjúságérzet

- o A vízfelvételt beindító inger a vízhiány :
  - o az ECF **ozmolalitása növekszik**,
  - o Az ECF **térfogata csökken**
- o A szomjúságérzet küszöbe : **az ECF ozmolaritásának 2%-os emelkedése**
- o Az ozmoreceptorok jelzését (szomjúságérzet), a szájnyálkahártya afferens ingerülete befolyásolhatja.
- o A hypovolaemia önmagában szomjúságérzetet vált ki (vérzés, hasmenés, „belső folyadékvesztés”: pl. ascites)
  - o Alacsony nyomású mechanoreceptorok
- o **Magas nyomású baroreceptorok ingerületcsökkenése**, azaz az artériás vérnyomás csökkenése a szimpatikus idegrendszert aktiválja, **az Angiotensin II közvetlenül ingerli a hypothalamus neuronjait**

## A vízkiválasztás szabályozása: a vazopresszin (AVP/ADH)

- o Ingerület: a *hypothalamus* ozmoreceptorai közvetítik
- o A plazma  $\text{Na}^+$  koncentrációjának változása
- o Vízivást követő hipozmotikus állapotban vízdiurézis indul meg :  **ozmolaritás nő**  
**ADH elválasztás csökken**
- o *ECF térfogatváltozása* a cardiovascularis rendszer alacsony nyomású receptorain keresztül szabályoz, normális plazma ozmolaritás esetén is
  - o **Hypervolaemia** gátolja az ADH-szekréción
  - o **Hypovolaemia** esetén a gátlás megszűnik, ADH ↑

## A vízkiválasztás szabályozása: a vazopresszin (AVP/ADH)

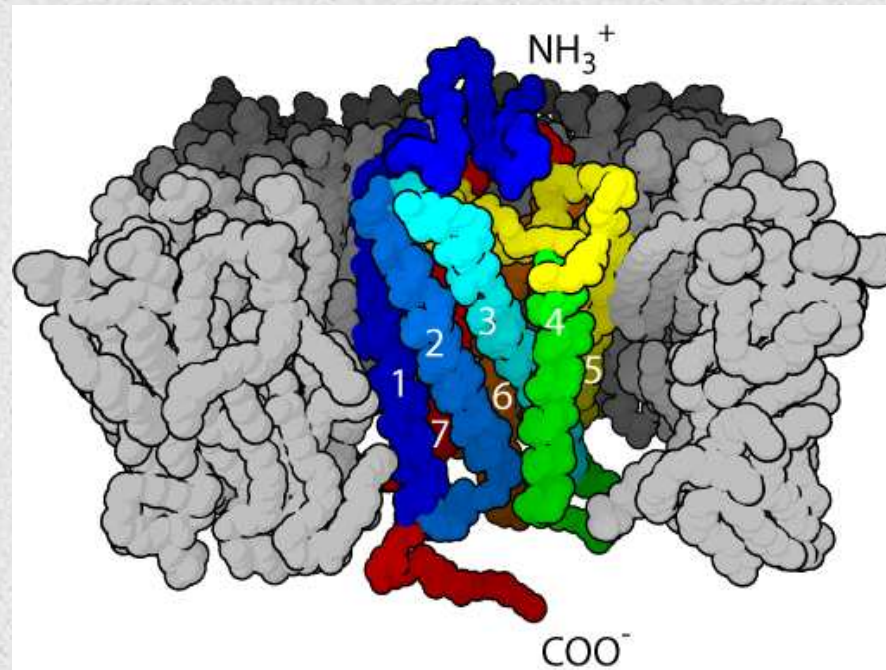
- o *A térfogatvesztés* a renin-angiotensin rendszeren keresztül is aktiválja az ADH szekréciót
- o *A szimpatikus idegrendszer* a renin-aktiválás serkentésén keresztül befolyásolja az ADH szekréciót
- o Az *ECF* a szívre hatva *megindítja az ANP* (pitvari natriuretikus hormon) *szekrécióját*, amely az *ADH elválasztását gátolja*

## Antidiuresis ↔ diuresis

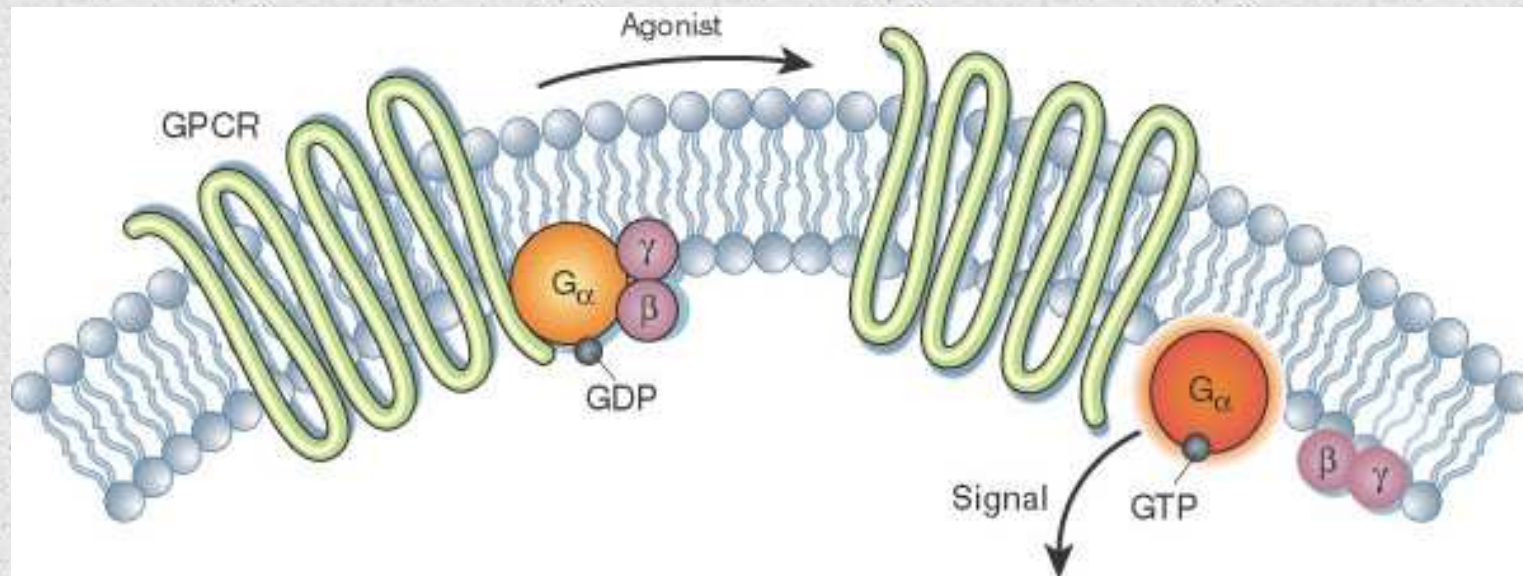
### o ADH hatás:

- o kötődés a gyűjtőcsatornák basolaterális membránjában található *V2 receptorokhoz*
- o Intracellulárisan az adenilát-cikláz aktiváció következtében *cAMP szint emelkedés*
- o Aquaporin-2 vízcsatorna körforgása a lumenáris membrán és az endosomák között, AVP hatására a *gyűjtőcsatorna vízpermeabilitása növekszik*
- o *Az ozmotikus gradiensnek megfelelően a víz a lumenális folyadékból a sejtekbe, majd az aquaporin-3, és -4 vízcsatornákon keresztül az intersticiális térbe áramlik*

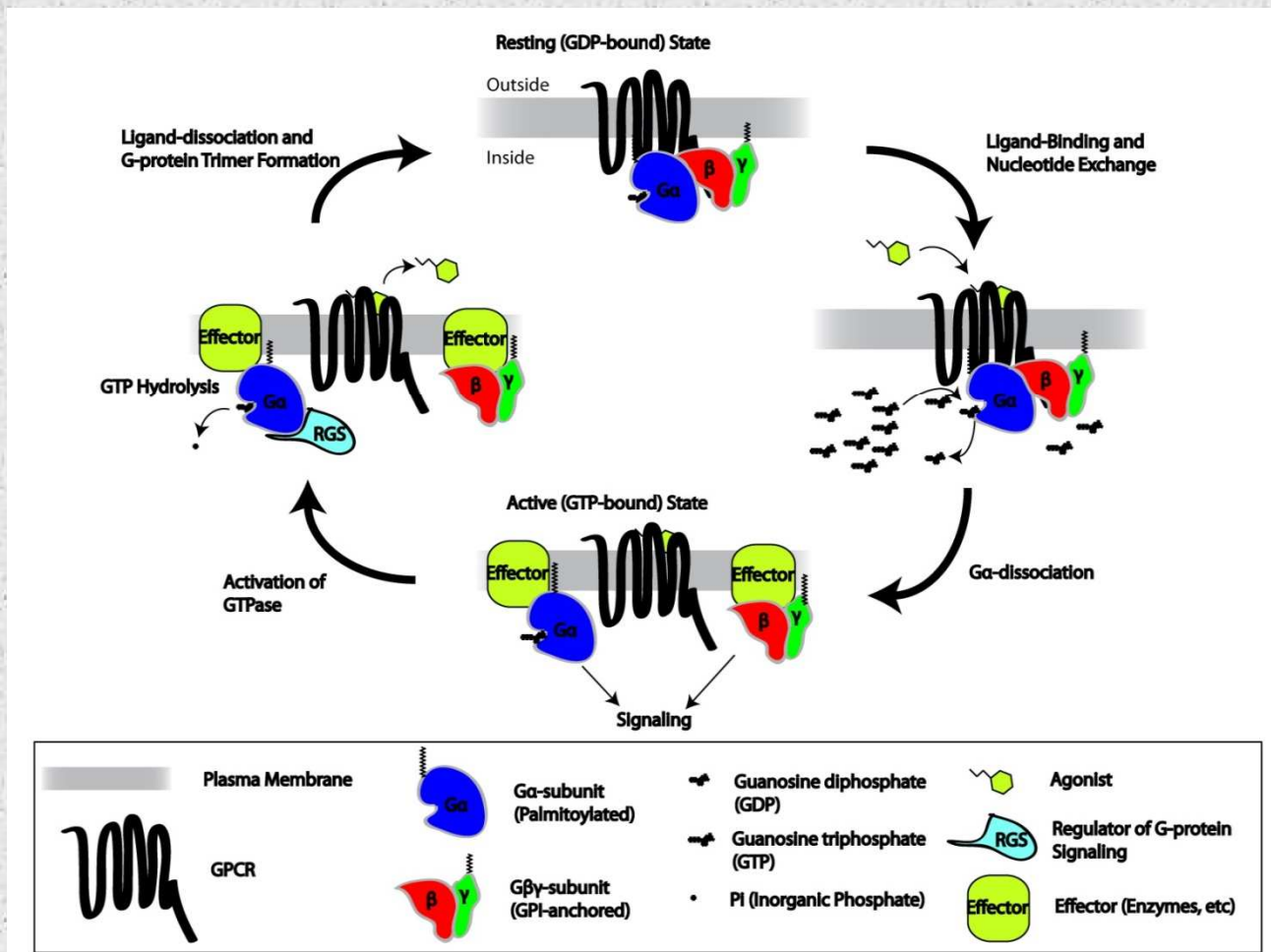
# ADH (AVP) hatás: G-fehérjekötő receptorok



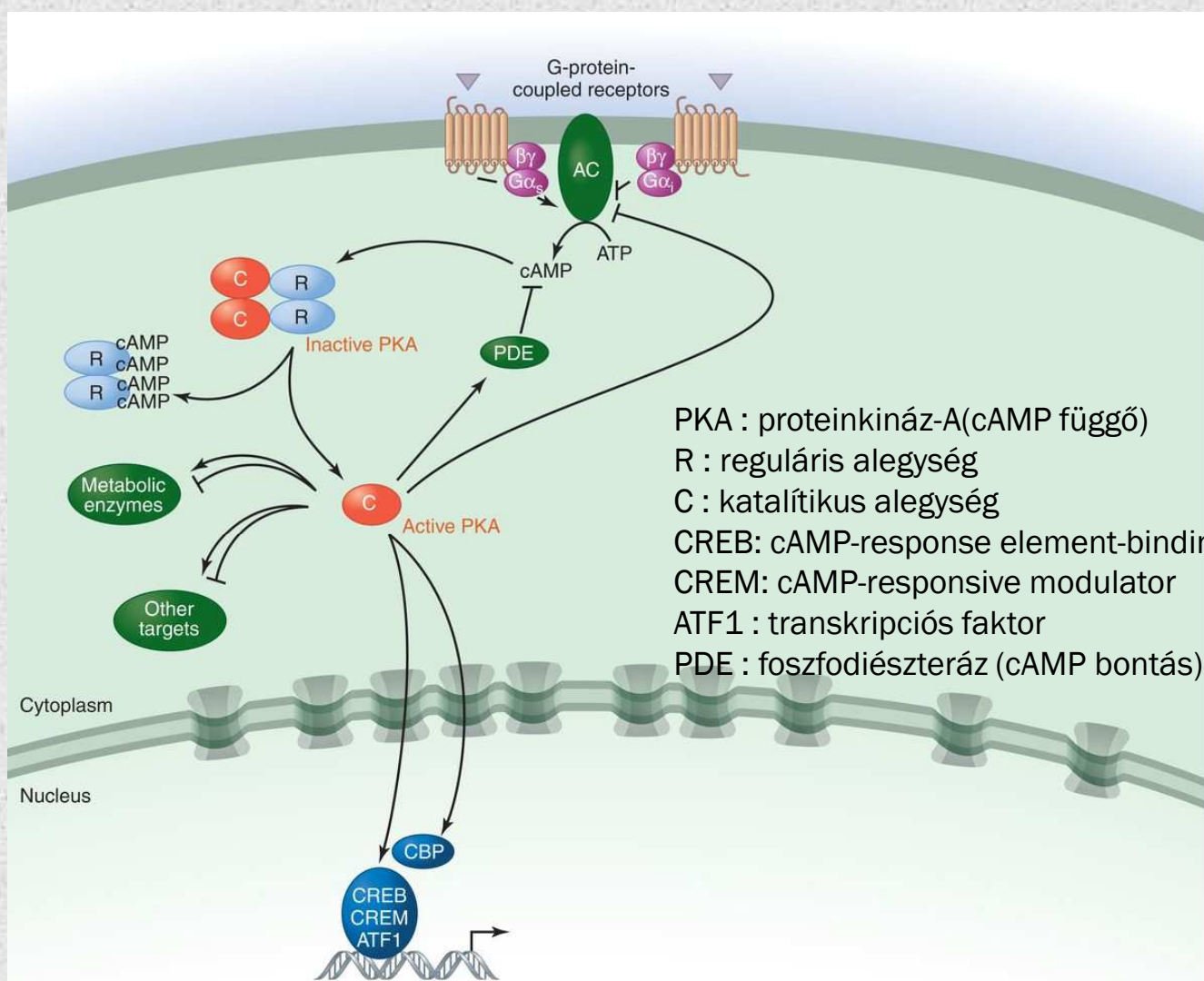
The seven-transmembrane  $\alpha$ -helix structure of a G protein-coupled receptor



# G-fehérjekötő receptor aktiváció, deaktiváció



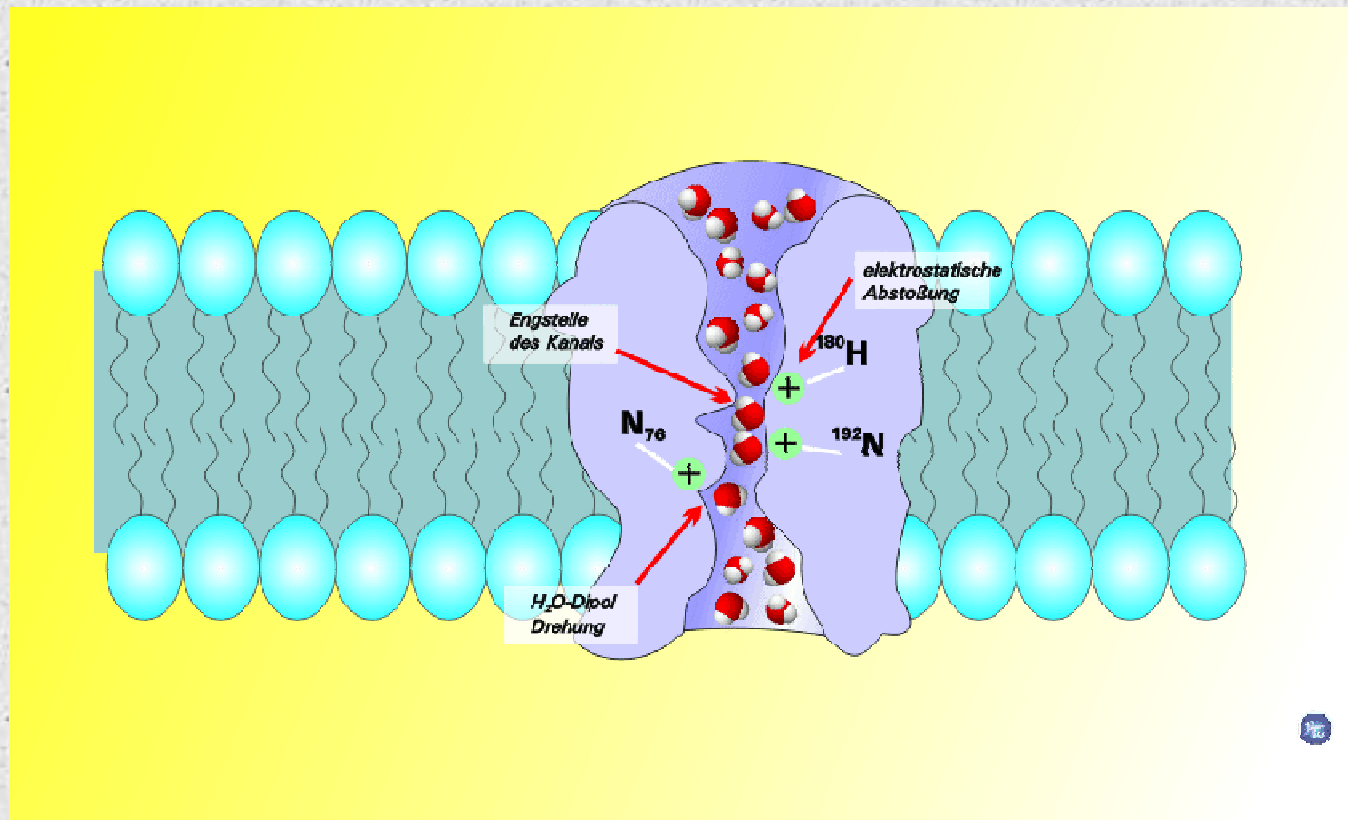




PKA : proteinkináz-A(cAMP függő)  
 R : reguláris alegység  
 C : katalitikus alegység  
 CREB: cAMP-response element-binding protein  
 CREM: cAMP-responsive modulator  
 ATF1 : transkripciós faktor  
 PDE : foszfodiészteráz (cAMP bontás)



**ADH→Aquaporin (2),  
kémiai Nobel-díj 2003, Peter Agre (Aquaporin 1)**



## Antidiuresis ↔ Diuresis

- o ADH (AVP) hiányában:
  - o A gyűjtőcsatorna sejtek *vízre impermeabilissé* válnak, nagy mennyiségű, híg vizelet keletkezik
  - o Hypothalamus, hypophysisnyél, neurohypophysis károsodása (trauma), ADH-szekréció következményes csökkenése, vagy megszűnése : ***Diabetes Insipidus***
    - o Hyperozmotikus ( $\text{Na}\uparrow$ ) hypovolaemia alakul ki
  - o a belső velő gyűjtőcsatornáit ADH hiányában *az urea szempontjából is impermeabilissé válnak*, azaz a vizelettel nagy mennyiségű urea is ürül

# A só-, vízháztartás zavarával járó endokrin betegségek

- o **Hypophysis működési zavarok**
  - o *Hypophysaer addisonismusban az ACTH csökkenhet olyan mértékben, hogy mellékvesekéreg elégtelenség alakul ki*
  - o **Neurohypophysis rendellenesség**
    - o **Diabetes insipidus (ADH hiány, rezisztencia)**
      - o Centrális diabetes insipidus
      - o Nephrogén diab.insipidus (congenitális vagy szerzett)
        - o Krónikus hypercalcaemiák, primer aldosteronismus
        - o Systemás betegségek : amyloidosis
        - o Gyógyszerindukált : lítium, anaesthesia
    - o **SIADH (inadekvát, nem megfelelő ADH termelés szindróma)**
      - o *A vizelethígításának elégtelensége*
      - o *Hyponatraemia, az ECF térfogat növekedése, oedema képződés nélkül (seNa+ < 130 mmol/L, osm (plasma): < 270mosm/kg*
      - o *Osm (vizelet) > Osm (plazma)*

# Mellékvesekéreg működési zavarai

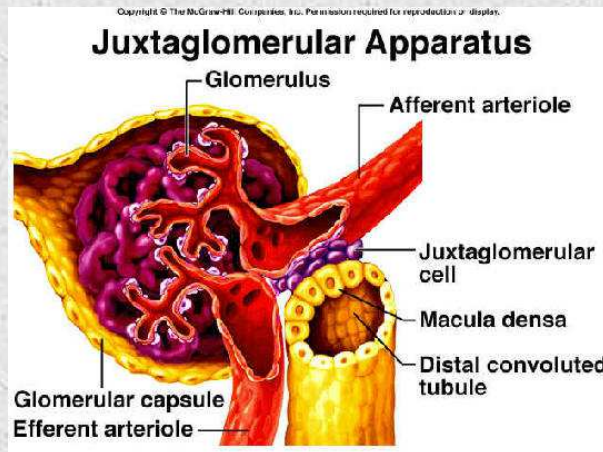
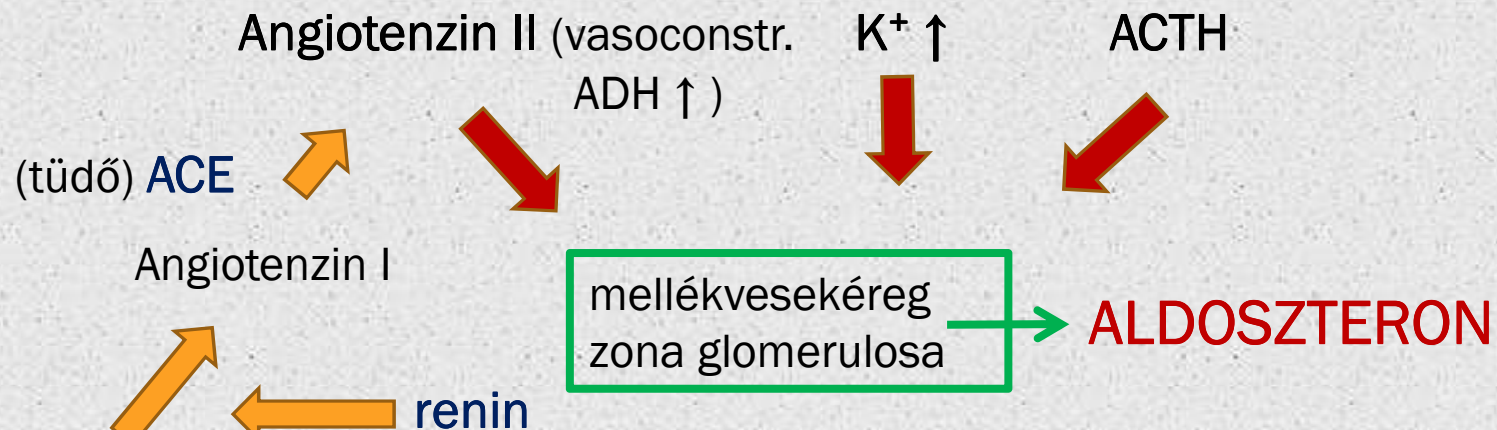
## o **Hyperfunkció**

- o **Cushing-szindróma** (glukokortikoid-túltermelés)
- o **Primer hyperaldosteronismus, Conn-szindróma**
- o **Szekunder hyperaldosteronismus**
  - o **Kiváltó okok:** vérvesztés, hypovolaemia, Na<sup>+</sup> veszteség a renin-angiotensin rendszer beindításán keresztül váltja ki
- o **Androgenitális szindróma** (veleszületett mellékvesekéreg hiperplasia)
  - o *21-,11-,17-hidroxilázok zavara miatt kialakuló alacsony kortizol szintézis negatív feed back hatása miatti hyperplasia, androgén és mineralokortikoid túlsúllyal (Na<sup>+</sup>-retenció, K<sup>+</sup>-vesztés, alkalózis, hipertónia)*

## o **Hypofunkció:**

- o akut mellékvese-elégtelenség (sepsis következtében bekövetkező kéregbevérzés)
- o Krónikus, lassan kialakuló mellékvese-elégtelenség (autoimmun,tuberkulotikus alapon) , **Addison-kór**
  - o *(fokozott Na<sup>+</sup>- és vízvesztés, K<sup>+</sup>-szint emelkedés, acidózis)*

# Aldoszteronszekrécióban résztvevő serkentő tényezők



- hypotonia
- hypovolaemia
- hyponatraemia
- hypoosmosis

# Mineralokortikoid hormonok hatásai

- *Részlegesen felelősek a Na<sup>+</sup>-homeosztázisért*
  - Gyűjtőcsatornák Na reabszorpciójára hat
- *Kizárólagos szabályzói a K<sup>+</sup>-homeosztázisnak*
  - Fokozzák a K<sup>+</sup> szekréciót a gyűjtőcsatornák ROMK (renal-outer medullary K-channel) - csatornáin keresztül
- *Befolyásolják a vese H<sup>+</sup>-szekrécióját*
  - Növelik a lumenális H<sup>+</sup>-pumpa aktivitását, a H<sup>+</sup> ionok szekrécióját fokozzák

## Az aldoszteron hatásmechanizmusa

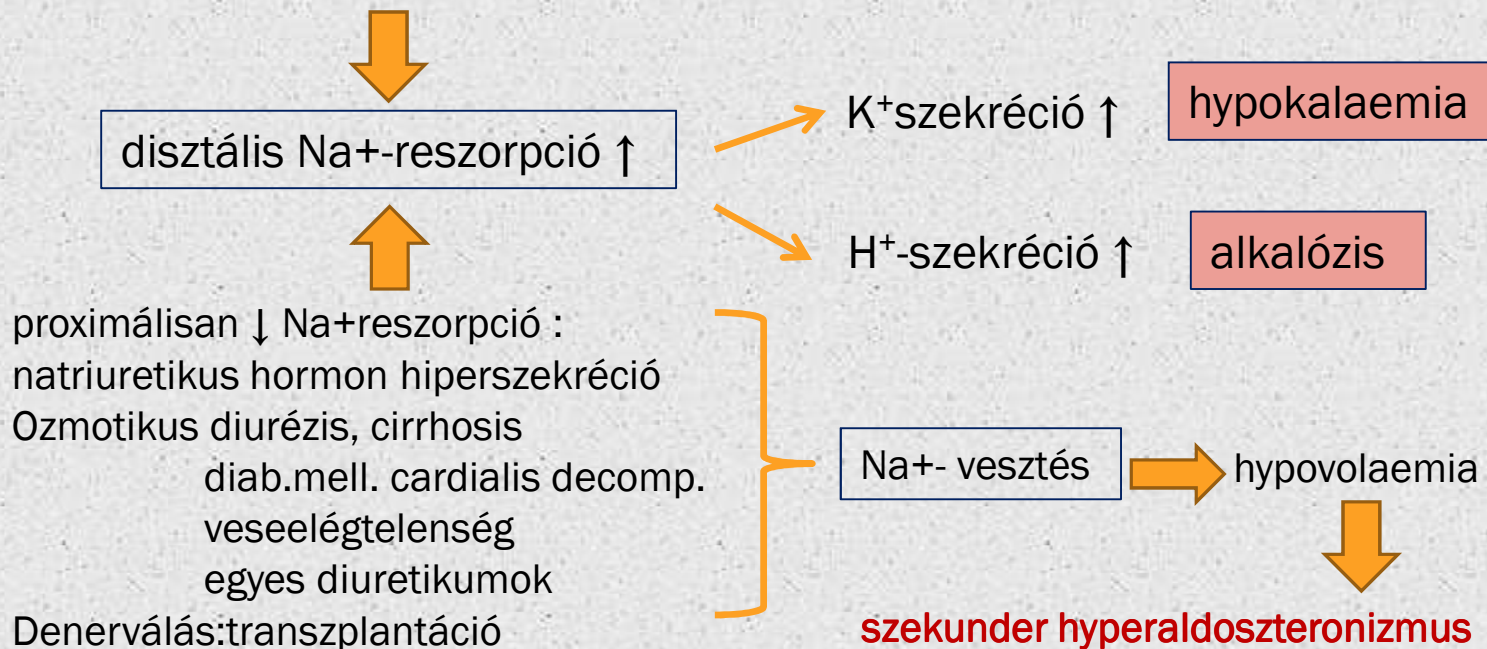
- o Na<sup>+</sup>retenciót növelő, K<sup>+</sup>exrécitót fokozó hatása :
  - o 25X > DOC, 3000X > kortizol
- o Aldoszteron *receptorokkal (citoplazmában !)* rendelkező sejteken (epithelsejtek) fejti ki hatását
- o Az aktiválódott hormon-receptor komplex a nucleolusban specifikus *mRNS transzkripciót, majd translációt vált ki, melynek eredményeként a Na<sup>+</sup>-transzportért felelős fehérje képződik.*
- o Vesekéreg gyűjtőcsatornáiban, distális tubulusokban
- o Patológiás állapotokban, a nem epitheliális eredetű receptor-csoportoknak is lehet jelentőségük !



# Primer és szekunder *hyperaldoszteronizmusokkal* járó $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ - $\text{H}^+$ háztartási zavarok

$\text{Na}^+$ -retenció : hypernatraemiás hypervolaemia

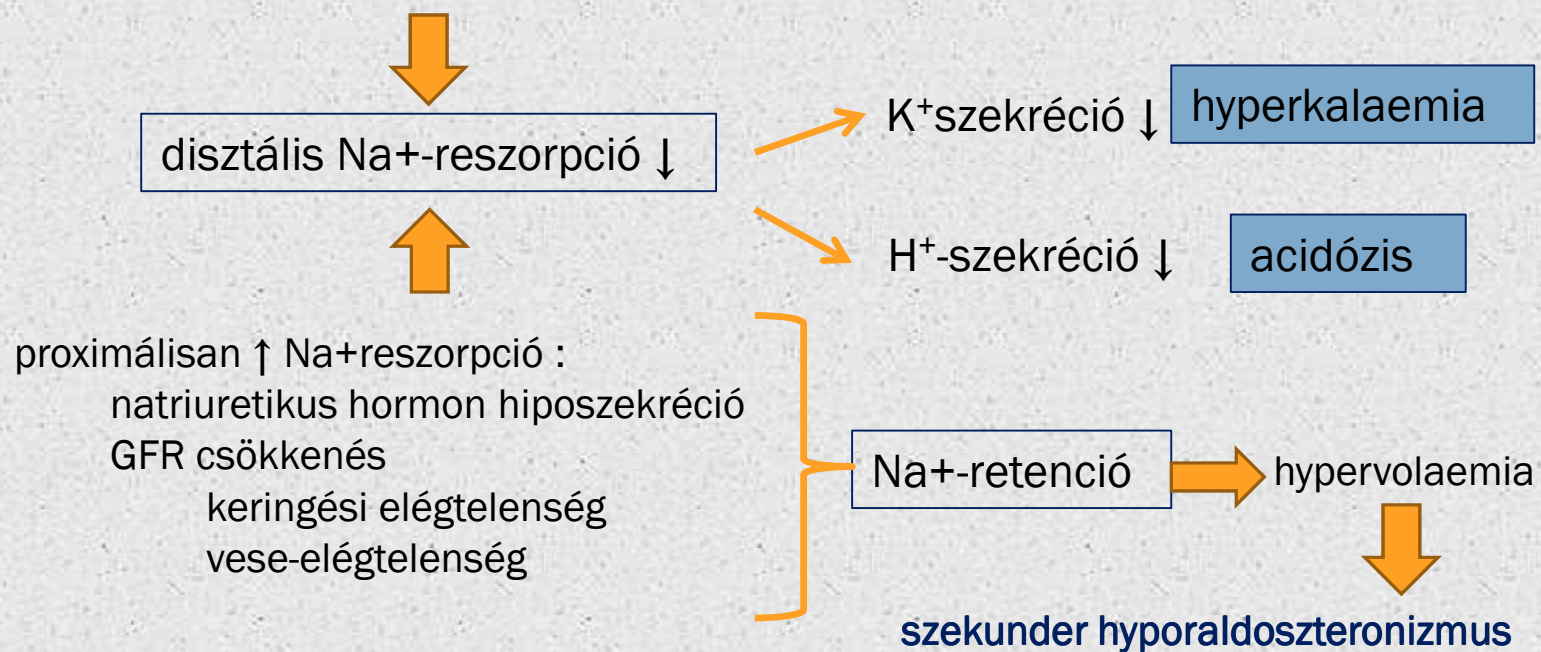
aldoszteron -, kortizol **hiperszekréció (Cushing, Conn szindróma)**



# Primer és szekunder *hypoaldoszteronizmusokkal* járó $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ - $\text{H}^+$ háztartási zavarok

$\text{Na}^+$ -vesztés: hyponatraemiás hypovolaemia

aldoszteron -, kortizol *hiposzekréció*, (Addison-kór)



## *Nem epitheliális eredetű Aldoszteron receptorok jelentősége patológiás esetekben*

- o Endothelsejtek, cardiomyociták, cardiofibroblastok, vasculáris simaizomsejtek, adipocyták, hypocampusneuronok receptor-expressziója
- o Gyors, *nem genomikai mechanizmus* szerint kifejtett hatás
- o Klasszikus aldoszterineffektus (Na-retenció, K<sup>+</sup> szekréció)
- o **Súlyos következmények:** kollagénlerakódás, myocardialis fibrosis és necrosis, perivascularis gyulladásos infiltráció, endotheldiszfunkció, arterioszklerosis, szívelégtelenség, agyi és egyéb szervek vasculáris károsodása

# Aldoszteronszekréciót **gátló** tényezők

- o Védelem a hypernatraemiás hypervolaemia, hypokalaemia ellen
  - o Dopamin
  - o Pitvari natriuretikus peptid (ANP)
  - o Agyi nátriuretikus peptid (BNP)

## Az ozmolalitás (szérum, vizelet) mérésének jelentősége

- o A folyadék és elektrolit-egyensúly
- o Dehidráció
- o Hipehidráció
- o A vese koncentrációképesége
- o Felismerhető a SIADH
- o Diabetes insipidus diff.diagnosztikájában

# A szérum-ozmolalítás változásai

csökken

- o Hiperhidráció
- o Hiponatraemia
- o SIADH

emelkedik

- o Krónikus veseelégtelenség
- o Ketoacidózis (alkoholos, diabéteszes)
- o Dehidráció
- o Hipernatraemia
- o Exogén anyagok (alkohol, kontrasztanyagok)

Szabó A.(szerk.): *Klin.lab.vizsg. és paraméterek* (Semmelweis Kiadó, 2010)

# Hyponatraemiák értékelése

## o *Emelkedett szérum ozmolalitás*

- o Ozmotikus anyagok emelkedett koncentrációja (glukóz, karbamid)
- o Nátrium(se) konc. alacsony
- o Az IC-térből víz áramlik az EC-térbe

## o *Normál szérum ozmolalitás*

- o Hiperlipidémia vagy magas szérum összfehérje-szint (>100 g/L) (pl. MM)
- o PSZEUDOHIPONATRAEMIA
- o LABORATÓRIUMI ARTEFACTUM

## o *Csökkent szérum ozmolalitás*

- o Az ECF és a Na-ürítés vizsgálata szükséges

Szabó A.(szerk.): *Klin.lab.vizsg. és paraméterek* (Semmelweis Kiadó, 2010)

# Hyponatraemiák értékelése csökkent szérum-oszmolalitás mellett

## o Hypervolaemiák

- o Vízúlsúly oedémával
  - o Szívelégtelenség
  - o Májelégtelenség
  - o Veseelégtelenségben a Na-ürítés emelkedett:  $>30$  mmol/L

## o Normovolaemiák

- o Na-ürítés normális, oedéma nincs, vizeletoszmolalitás csökkent
  - o SIADH, ADH-t stimuláló gyógyszerek
  - o Mellékvese-, Pajzsmirigy-elégtelenség

## o Hypovolaemiák

- o Vizeletben a Na-ürítés emelkedett (víz- és Na-vesztés)
  - o (mineralokortikoid-hiány, diuretikumok, sóvesztő nephritis)
  - o Hányás, hasmenés, fokozott verejtékezés (kompenzatórikusan a vizeletben csökken a Na-koncentráció)



# Hypernatraemiák beosztása

## o *Hypovolaemiás*

- o A test összes Na-tartalmának csökkenése
- o Vízhiány
- o emelkedett szérumozmolalitás, TP, és hematokrit-érték

## o *Normovolaemiás*

- o Változatlan a test összNa-tartalom mellett elégtelen folyadékbevitel
- o Diabetes insipidus (vizeletozmolalitás alacsony)

## o *Hypervolaemiás*

- o A test összNa-tartalma emelkedett
- o Cushing-szindróma, primer hiperaldoszterinizmus, szteroidkezelés
- o Szérumozmolalitás emelkedett, csökkent hematokrit-érték !



**KÖSZÖNÖM A FIGYELMET !**

[penADH1](#)

[http: video](#)